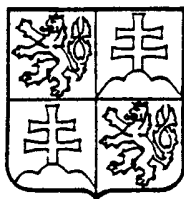


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04188-91.N

(13) A3

(22) 31.12.91

(32) 11.03.82

(31) 82/07180

(33) GB

(40) 16.09.92

5(51) C 07 D 211/90.
A 61 K 31/44

(71) PFIZER LIMITED, Sandwich Kent, GB

(72) Campbell Simon Fraser, Kingsdown Deal Kent, GB
Cross Peter Edward, Canterbury Kent, GB
Stubbs John Kendrick, Deal Kent, GB

(54) Dihydropyridinové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny

(57) Dihydropyridinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém znamená Y skupiny $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ nebo $-CH_2C(CH_3)_2-$, je buďto fenyllová skupina případně substituovaná, nebo 1-naftyllová nebo 2-naftyllová skupina nebo může znamenat různé 1 cyklické skupiny, případně substituované, R^1 a R^2 představují alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethyllovou skupinu, a R^3 je vodík, C_1-C_4 alkyl, 2-(C_1-C_4 alkoxy)ethyl, cyklopropylmethyl, benzyl nebo $1-(CH_2)_5COR^4$, kde m je 1, 2 nebo 3, 6 a R^4 je hydrogyskupina C_1-C_4 alkoxy nebo $-NR^5R^6$, kde R^5 a R^6 jsou nezávisle vodík nebo C_1-C_4 alkyl, a farmaceuticky přijatelné adiční soli a kyselinami. Tyto látky je možno použít jako antiischemická a antihypertenzní činidla. Uvedené sloučeniny se připraví tak, že se odstraní ochranná skupina aminoskupiny z 1,4-dihydropyridinové sloučeniny s ochrannou aminoskupinou obecného vzorce IA, ve kterém mají uvedené symboly stejný význam jako shora a X je vhodným způsobem ochranná primární nebo sekundární aminoskupina, přičemž potom popřípadě následuje další zpracování produktu na jiné sloučeniny náležící do rozsahu uvedeného vynálezu.

4188-77N

007577	11.11.92	ÚŘAD PRŮMYŠLE A OBJEV	PŘIL.
--------	----------	-----------------------------	-------

Dihydropyridinové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky obsahující tyto deriváty.

Oblast techniky

Vynález se týká určitých nových dihydropyridinových derivátů, které mají bazickou skupinu obsahující aminoskupinu připojenou na druhou polohu, dále způsobu přípravy těchto nových dihydropyridinových derivátů a farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty, přičemž tyto prostředky jsou použitelné jako antiischemická činidla a jako antihypertenzní činidla.

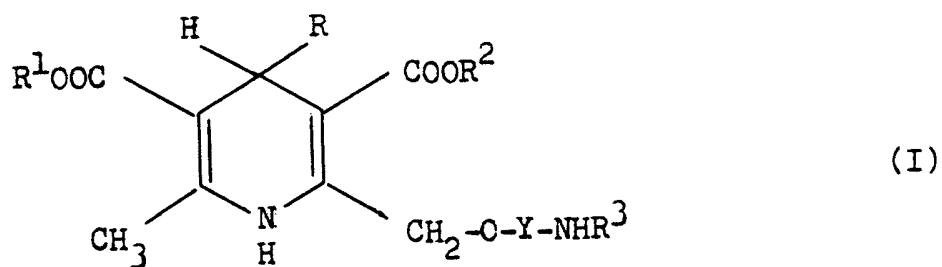
Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu účinkují tak, že omezují transport vápníku do buněk a tímto způsobem jsou schopné zpoždovat nebo zabránovat srdeční kontrakci, o které se předpokládá, že je způsobována akumulací vápníku uvnitř buněk při ischemických stavech. Nadměrné nahromadění vápníku během ischemické poruchy může mít řadu dalších nepříznivých účinků, které mohou dále zahrnovat ischemii myokardu. Do těchto dalších nepříznivých účinků je možno zahrnout menší účinné využití kyslíku pro produkci ATP, aktivaci mitochondriální oxidace mastné kyseliny a případné promotování nekrozy buněk. Z výše uvedeného vyplývá, že zde vyplývá potřeba nalézt takové sloučeniny, které by byly vhodné pro léčení nebo prevenci různých srdečních poruch, jako jsou například angina pectoris, srdeční arytmie, infarkt myokardu a hypertrofie srdce. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu tyto účinky projevují. Kromě toho je nutno uvést, že tyto sloučeniny podle uvedeného vynálezu mají rovněž vazodilatační účinnost, neboť mohou inhibovat přísun vápníku do buněk vaskulárních tkání a z tohoto důvodu

je možno těchto sloučenin použít jako antihypertenzních činidel a pro léčení koronárního angiospazmu. Pokud se týče dihydropyridinových sloučenin jako takových, jsou tyto sloučeniny z dosavadního stavu techniky známy, přičemž v tomto směru je možno uvést evropský patent EP A 0031801, patent SRN A 2629892 a japonský patent JP A 55/47656. V posledně uváděném patentu jsou chráněny sloučeniny, které mají ve druhé poloze připojenou skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, ve které substituenty R^6 a R^7 oba představují nižší alkylovou skupinu nebo dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny představují heterocyklickou skupinu.

Podstata vynálezu

Podstata uvedeného vynálezu tvoří nové 1,4-dihydropyridinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená :

Y představuje skupiny $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

R je substituent vybraný z následujících možností :

(a) fenylová skupina případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z nich je vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, atomy halogenu, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-

piny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu a kyanoskupinu ,

(b) 1-naftyllová skupina nebo 2-naftyllová skupina, a

(c) benzofuranylová skupina, benzothienylová skupina, pyridylová skupina, která je případně monosubstituovaná methylovou skupinou nebo kyanoskupinou, dále chinolylová skupina, benzoxazolylová skupina, benzothiazolylová skupina, furylová skupina, pyrimidinyllová skupina, thiazolylová skupina, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yllová skupina, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yllová skupina nebo thienylová skupina, která je případně monosubstituovaná halogenem nebo alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

R^1 a R^2 každý představují nezávisle alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethyllovou skupinu, a

R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, 2-alkoxyethyllovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo skupinu $(CH_2)_mCOR^4$, ve které m znamená 1, 2 nebo 3 a R^4 představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $-NR^5R^6$, ve které substituenty R^5 a R^6 každý nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

a dále farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, které jsou odvozené od těchto sloučenin.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I obsahující jedno nebo více asymetrických center mohou existovat ve formě jednoho nebo více párů enantiomerů a tyto páry nebo individuální isomery mohou být separovatelné různými fyzikálními metodami, jako je například frakční krystalizace

volných bází nebo vhodných solí nebo chromatografické rozdělení volných bazických sloučenin. Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží jak tyto separované páry tak rovněž i jejich směsi, jako jsou například racemické směsi nebo separované d- a l- opticky aktivní isomerní formy.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, které jsou odvozené od těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I jsou takové sloučeniny, které jsou odvozeny od kyselin tvořících netoxické adiční soli s kyselinami, přičemž tyto kyseliny obsahují farmaceuticky přijatelné anionty, jako jsou například soli odvozené od kyseliny chlorovodíkové, od kyseliny bromovodíkové, od kyseliny sírové, od kyseliny fosforečné nebo od kyseliny hydrogenfosforečné, od kyseliny octové, od kyseliny maleinové, od kyseliny fumarové, od kyseliny mléčné, od kyseliny vinné, od kyseliny citronové a od kyseliny glukonové. Výhodnými solemi odvozenými od sloučenin podle uvedeného vynálezu jsou soli od kyseliny maleinové.

Termínem "halogen" použitým v textu tohoto vynálezu se míní fluor, chlor, brom nebo jod.

Alkylové skupiny a alkoxy skupiny obsahující 3 a 4 atomy uhlíku mohou mít přímý řetězec nebo rozvětvený řetězec.

Substituentem R^3 je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu atom vodíku, methylová skupina CH_3 , benzylová skupina, 2-methoxyethylóvá skupina, skupina $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2COOC_2H_5$, $-CH_2CONHCH_3$ nebo skupina $-CH_2COOH$.

Podle nejvýhodnějšího provedení je substituentem R^3 podle vynálezu atom vodíku nebo methylová skupina CH_3 .

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je substituentem R 2-chlorfenylová skupina, 2-fluorfenylová skupina, 2-methoxyfenylová skupina, 3-chlorfenylová skupina, 2-chlor-3-hydroxyfenylová skupina, 2-chlor-6-fluorfenylová skupina, nesubstituovaná fenylová skupina nebo 2,3-dichlorfenylová skupina.

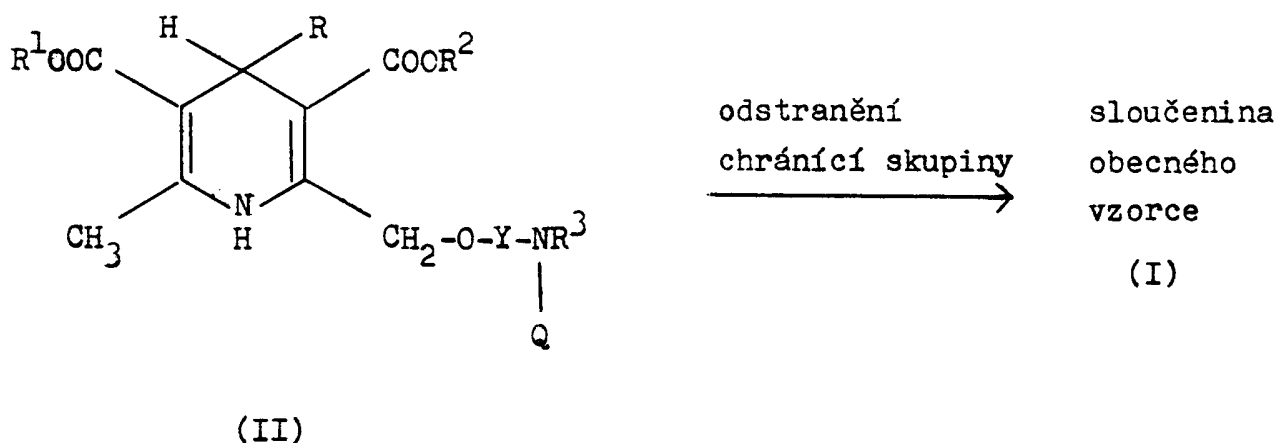
Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je substituentem R^1 methylová skupina CH_3 . Substituentem R^2 je ve výhodném provedení podle vynálezu ethylová skupina C_2H_5 . Substituentem Y je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu skupina $-(CH_2)_2-$ nebo skupina $-CH_2CH(CH_3)-$. Symbolem "m" je ve výhodném provedení podle vynálezu 1. Podle nejvýhodnějšího provedení podle uvedeného vynálezu je substituentem R 2-chlorfenylová skupina. Podle nejvýhodnějšího provedení podle uvedeného vynálezu je substituentem Y skupina $-(CH_2)_2-$.

Podle nejvýhodnějšího provedení podle uvedeného vynálezu představuje ve sloučeninách obecného vzorce I substituent R 2-chlorfenylovou skupinu, substituent R^1 znamená methylovou skupinu CH_3 , substituentem R^2 je ethylová skupina C_2H_5 , substituentem R^3 je atom vodíku nebo methylová skupina CH_3 a substituentem Y je skupina $-(CH_2)_2-$.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží i postup přípravy výše uvedených sloučenin, přičemž různá provedení tohoto postupu přípravy výše uvedených sloučenin budou detailněji uvedena v následujícím textu.

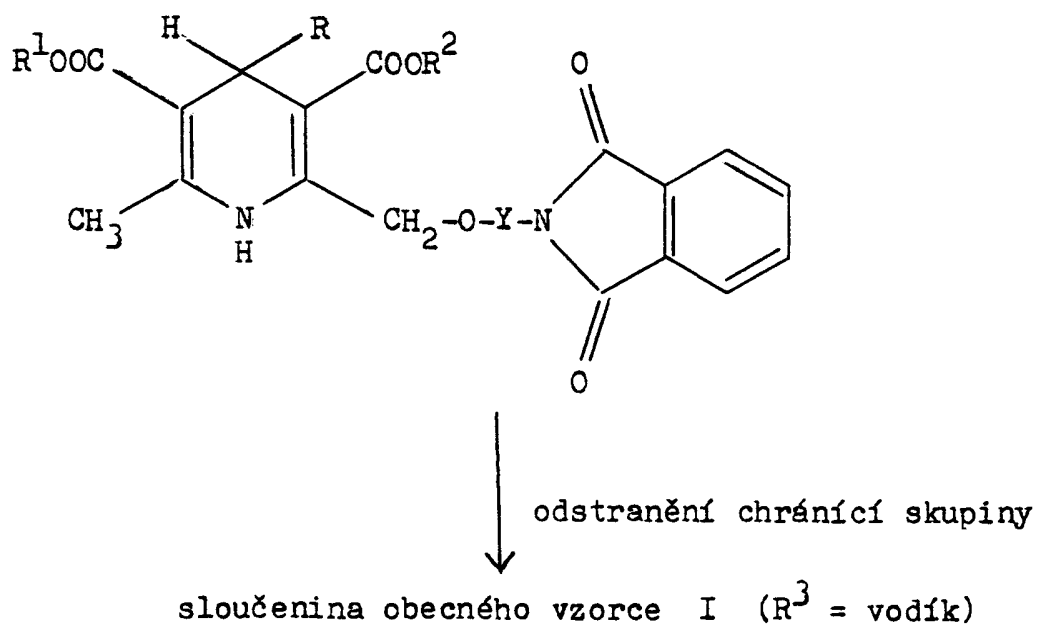
Sloučeniny obecného vzorce I představují primární nebo sekundární aminy, přičemž podle první metody je možno tyto sloučeniny připravit odstraněním chránicí skupiny aminoskupiny z odpovídajících dihydropyridinů, ve kterých je

chráněna tato aminoskupina. Tento obecný postup je možno ilustrovat detailněji následujícím způsobem :



kde Q znamená chránicí skupinu aminoskupiny, a R, R¹, R², R³ a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno výše u sloučeniny obecného vzorce I,

nebo



kde R , R^1 , R^2 a Y jsou definovány stejným způsobem jako u sloučeniny obecného vzorce I.

Jednou z výhodných používaných chránících skupin aminoskupiny je benzylová skupina. Tato benzylová skupina se podle obvyklého provedení odstraní hydrogenací za použití například vodíku a paladia na aktivním uhlí, přičemž se tato hydrogenace provede za acidických podmínek ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například methanol. Těchto acidických podmínek se ve výhodném provedení podle vynálezu dosáhne použitím sloučeniny obecného vzorce II ve formě adiční soli s organickou kyselinou, jako je například oxalátová sůl nebo acetátová sůl.

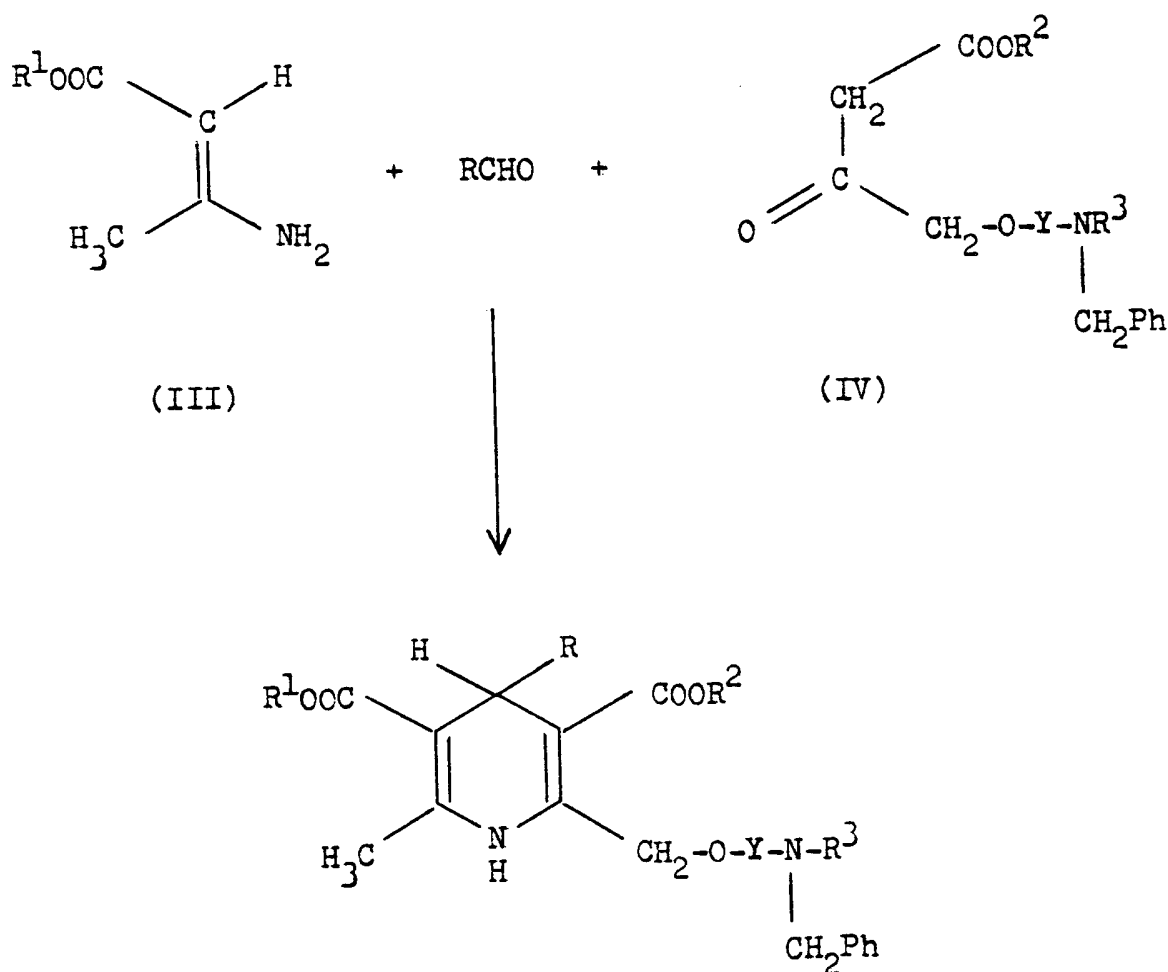
Podle obvyklého provedení, při kterém se provádí odstraňování benzylové skupiny, se postup provádí následujícím způsobem. Sloučenina obecného vzorce II ve formě oxalátové soli v methanolu se přidá k suspenzi, která je tvořena 10 % předem hydrogenovaného paladia na aktivním uhlí v methanolu, přičemž takto získaná směs se potom míchá pod atmosférou vodíku za tlaku 344 kPa po dobu až asi 18 hodin, jako je například po dobu přes noc, a při teplotě místnosti. V případě potřeby je možno provádět zahřívání na teplotu až asi 60 °C. Takto získaný produkt je možno potom izolovat a vyčistit běžnými postupy.

V případech, kdy oba substituenty Q a R^3 představují benzylovou skupinu, potom se při hydrogenaci prováděné za výše uvedených podmínek běžně odstraní pouze jedna z uvedených benzylových skupin. K odstranění zbývajících benzylové skupiny je potom možno použít další hydrogenace takto získaného monobenzylového produktu, přičemž tato hydrogenace se provádí za výše uvedených podmínek s čerstvým katalyzátorem.

Řada z výchozích sloučenin obecného vzorce II,

ve kterém substituentem Q je benzylová skupina, je uvedeno a nárokováno v publikované evropské patentové přihlášce č. 0060674, ve které přihlašovatel je stejný jako u předmětného vynálezu. Typické postupy přípravy, které vedou k N-benzylovým výchozím sloučeninám obecného vzorce II, jsou následující :

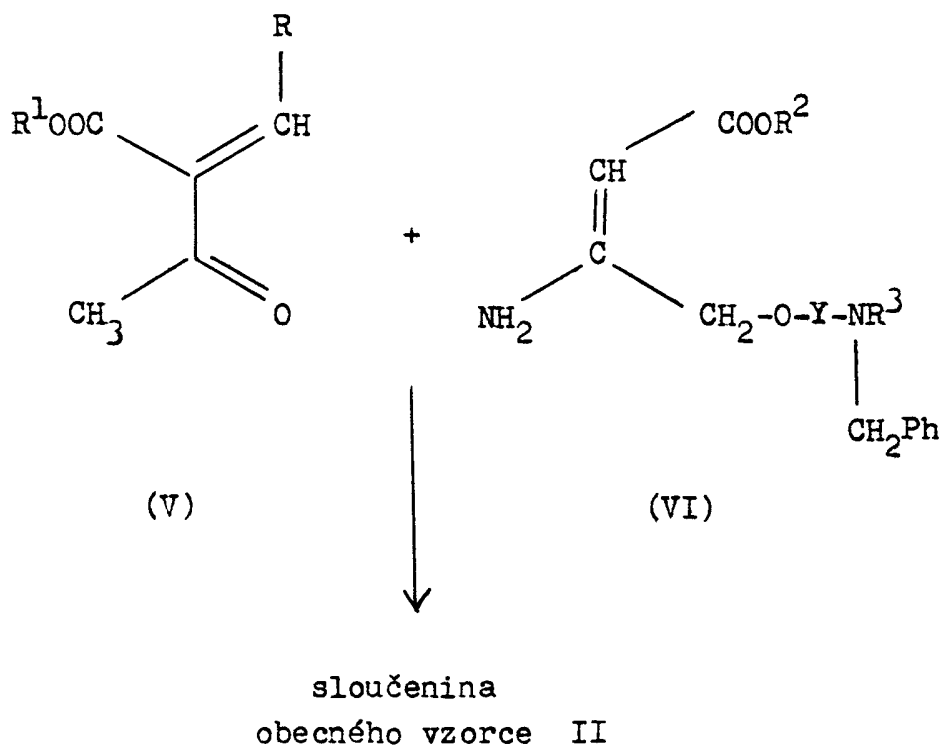
(a) meziprodukt obecného vzorce II chráněný benzylovou skupinou je možno připravit Hantzschovou syntézou následujícím způsobem :



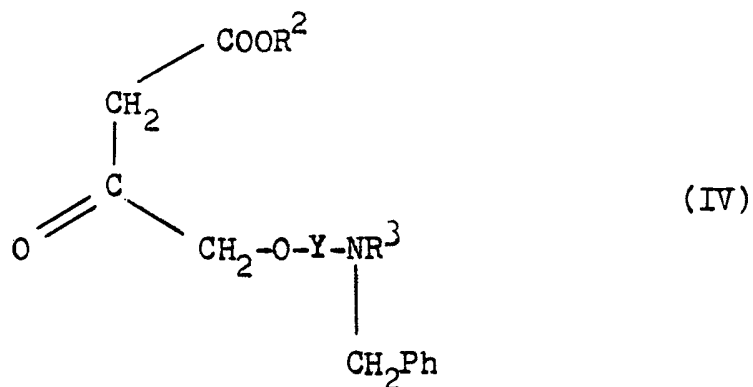
Pokud se týče výše uvedeného postupu, potom se v obvyklém provedení uvedený ketoester obecného vzorce IV a aldehyd zahřívají za použití zpětného chladiče při teplotě varu ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například alkanolové rozpouštědlo obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například ethanol, po dobu asi 15 minut, přičemž potom se přidá aminokrotonát obecného vzorce III. V alternativním provedení podle tohoto postupu je možno výše uvedený aminokrotonát obecného vzorce III, ketoester obecného vzorce IV a aldehyd zahřívát společně v rozpouštědle. Ve výhodném provedení tohoto postupu se přidá k reakční směsi malé množství nižší alkanové kyseliny, jako je například kyselina odtová za účelem neutralizování roztoku. Takto získaný výsledný roztok se potom zahřívá na teplotu v rozmezí od 60 do 130 °C, ve výhodném provedení za použití zpětného chladiče, až do v podstatě úplného dokončení reakce, což je obvykle v intervalu 24 hodin nebo v intervalu kratším. Takto získaný produkt obecného vzorce II je možno potom izolovat a vyčistit běžnými postupy z dosavadního stavu techniky.

Výše uvedené ketoestery obecného vzorce IV představují buďto všeobecně známé sloučeniny, nebo je možno tyto sloučeniny připravit analogickými postupy jako jsou postupy známé z dosavadního stavu techniky, například jako je metoda ilustrovaná v dále uváděné části "Přípravy", která v podstatě představuje metodu podle Troostwijka a Kellogga, viz J. C. S. Chem. Comm. 1977, str. 932. Podobně je možno uvést, že výše uvedené amino-krotonáty obecného vzorce III představují buďto všeobecně známé sloučeniny, nebo je možno tyto sloučeniny připravit metodami obvyklými podle dosavadního stavu techniky. Rovněž výše uvedené aldehydy představují běžně známé sloučeniny, nebo je možno tyto sloučeniny připravit známými postupy podle dosavadního stavu techniky.

(b) Meziprodukt obecného vzorce II obsahující benzylovou skupinu je možno rovněž připravit následujícím způsobem :



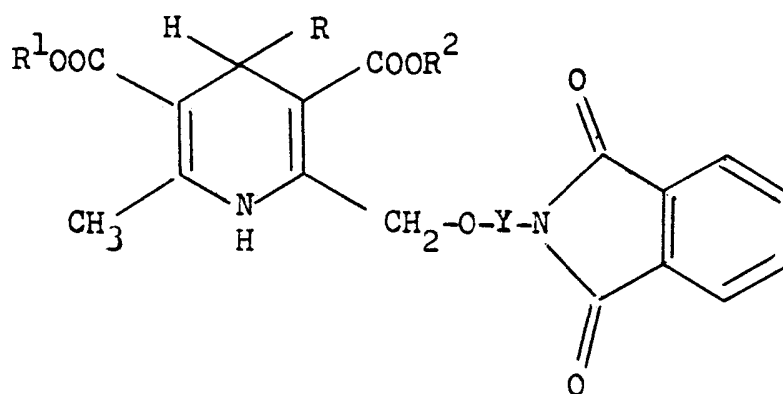
Výše uvedený krotónát obecného vzorce VI se obvykle připraví in situ reakcí odpovídajícího acetoacetátu obecného vzorce IV



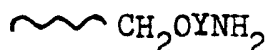
s acetátem amonným, což se provede například zahříváním pod zpětným chladičem při teplotě varu ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například alkanol obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například ethanol, přičemž tato reakce probíhá po dobu až jedné hodiny. Tento krotónát obecného vzorce VI se potom uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce V, což se obvykle provádí při zahřívání v rozpouštědle po dobu až asi 5 hodin a použitá teplota se pohybuje v rozsahu od 60 °C do 130 °C, jako například pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla. Takto získaný produkt obecného vzorce II je potom možno izolovat a vyčistit běžnými postupy známými z dosavadního stavu techniky.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce V jsou buďto známými sloučeninami nebo je možno tyto sloučeniny připravit metodami analogickými jako jsou metody známé z dosavadního stavu techniky, viz například Can. J. Chem., 1967, 45, 1001.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituent R^3 znamená atom vodíku je možno připravit z odpovídajících ftalimidových derivátů následujícím postupem :



(a) primární amin
nebo (b) hydrazinhydrát
nebo (c) hydroxid alkalického kovu
s následujícím zpracováním kyselinou
chlorovodíkovou nebo sírovou

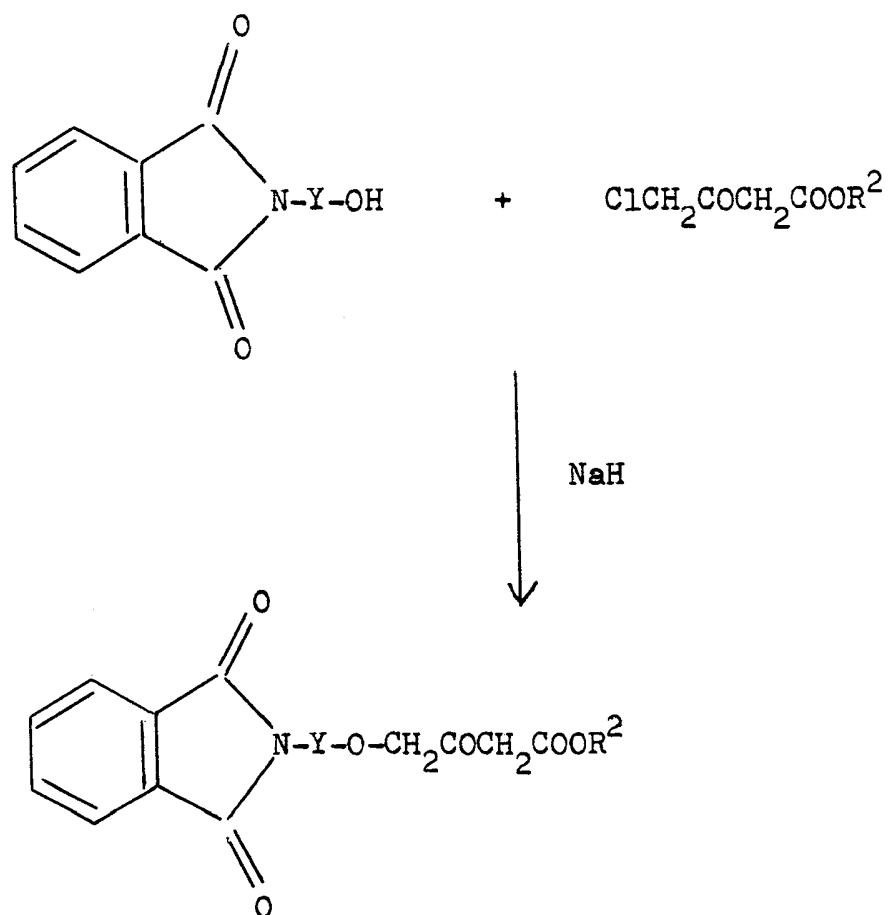


Ve výhodném provedení je při provádění tohoto postupu použitým aminem methylamin. Výhodným hydroxidem alkalického kovu je hydroxid draselný. Reakce za použití methylaminu se v obvyklém provedení provádí v ethanolu při teplotě místnosti, popřípadě za použití zahřívání reakční směsi. Reakce za použití hydrazinhydrátu se obvykle provádí v ethanolu při teplotě varu za použití zpětného chladiče nebo při teplotě nižší. Uvedená reakce za použití hydroxidu draselného se obvykle provádí při teplotě místnosti (příčemž v případě potřeby se provádí při zahřívání reakčních složek) v tetrahydrofuranu, přičemž potom následuje přidavek kyseliny a zahřívání této reakční směsi při teplotě varu pod zpětným chladičem nebo při teplotě nižší. Ve všech uvedených

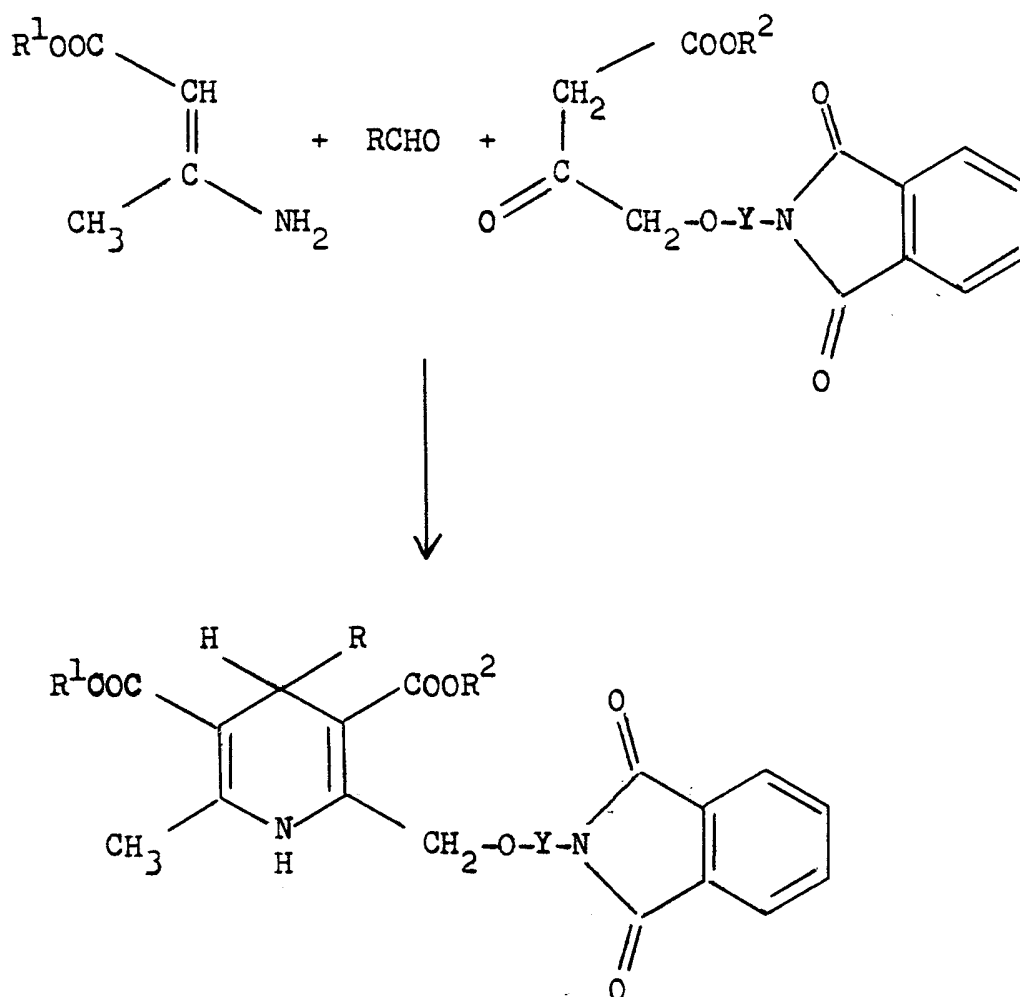
případech se produkt isoluje obvyklým způsobem známým z dosa-
vadního stavu techniky.

Uvedená výchozí ftalimidová sloučenina se připra-
ví běžným způsobem, jako například :

(a)



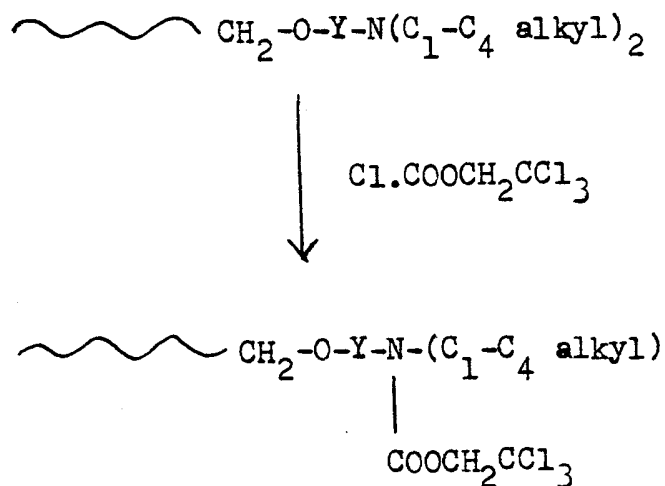
(b)



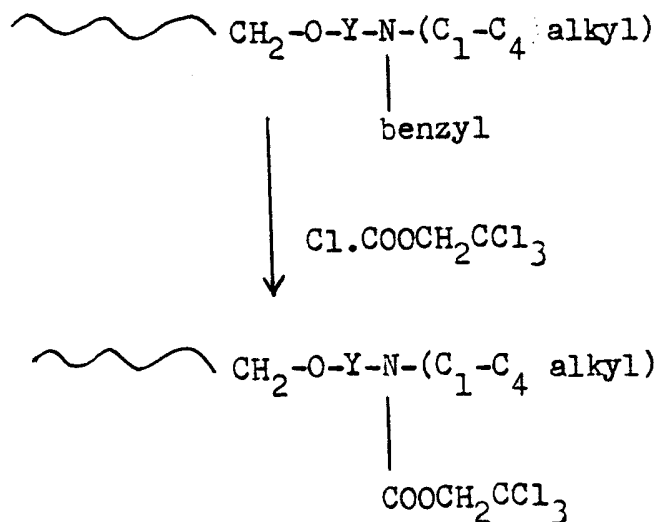
Uvedená reakce je opět Hantzschovou reakcí.

Sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých substituentem R^3 je atom vodíku mohou být rovněž vyčištěny do vysokého stupně čistoty reakcí těchto sloučenin s anhydridem kyseliny fthalové, přičemž vzniknou fthalimidové deriváty, které je potom možno převést zpět na sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých substituentem R^3 je atom vodíku, za použití metod, které již byly v předchozím textu popsány.

Při přípravě sloučenin, ve kterých substituentem R^3 je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je možno použít jako chránící skupiny aminoskupiny následující skupiny $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$. Tuto skupinu je možno odstranit běžně známým způsobem podle dosavadního stavu techniky za použití zinku a buďto kyseliny mravenčí nebo kyseliny octové. N-chráněné výchozí látky, které jsou nezbytné k provedení tohoto postupu je možno připravit následujícím způsobem :

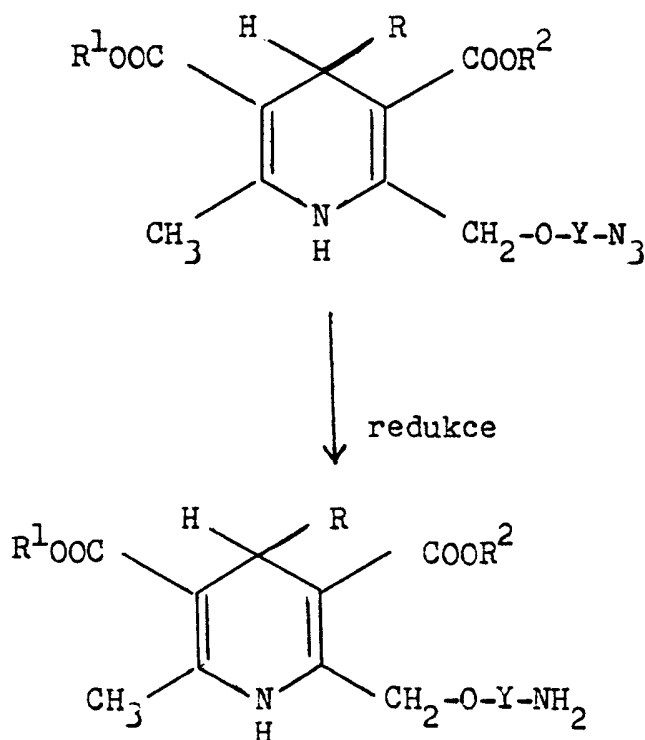


nebo



Obvykle se výše uvedená reakce s 2,2,2-trichlor-ethylmračenem provádí zahříváním reakčních složek až na teplotu varu pod zpětným chladičem, například v toluenu. Řada z uvedených dialkylamino a N-alkyl-N-benzylaminových výchozích sloučenin, které jsou zapotřebí k přípravě výše uvedených N-chráněných meziproduktů, je popsána a nárokována v publikované evropské patentové přihlášce c. 0060674, ve které je stejný přihlašovatel jako u předmětného vynálezu, a ostatní podobné sloučeniny je možno připravit analogickými postupy.

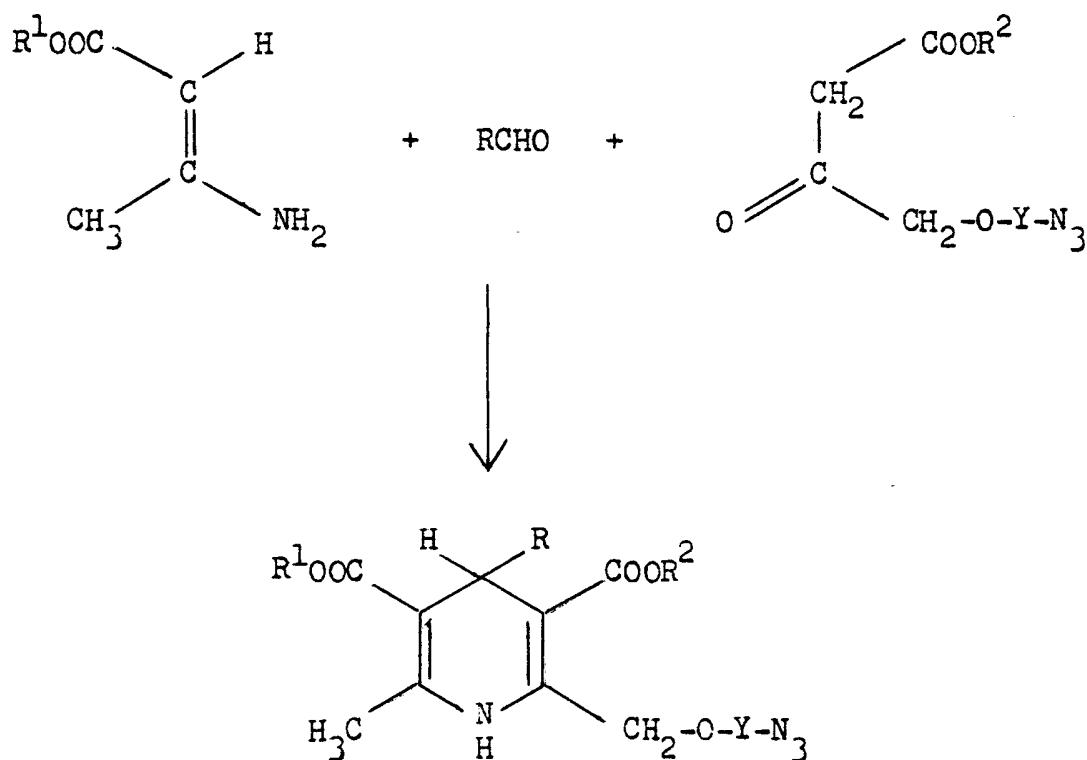
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituentem R^3 je atom vodíku je rovněž možno získat z odpovídajících azidových sloučenin, ve kterých je azidová skupina schopná převedení na skupinu $-NH_2$ redukcí, jako například s trifenylfosfinem nebo reakcí se zinkem a kyselinou chlorovodíkovou, nebo za použití H_2/Pd za běžně známých podmínek.



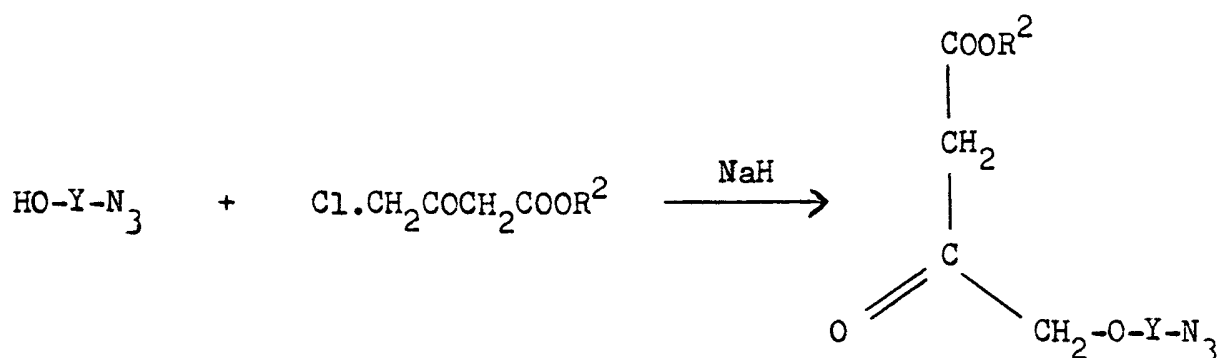
V obvyklém provedení, při kterém se používá prachu zinku, se tato výše uvedená reakce provádí v přítomnosti methanolu a vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Tuto reakci je možno provádět při zahřívání, ovšem obvykle není nutno toto zahřívání reakční směsi provádět. Podobným způsobem je možno provádět tuto hydrogenační reakci například v methanolu nebo v ethanolu v přítomnosti katalyzátoru, jako je například Pd/CaCO_3 , při teplotě místnosti.

Azidové výchozí látky je možno připravit Hantzschovou syntézou, která se provádí za podobných podmínek, jako bylo výše uvedeno :

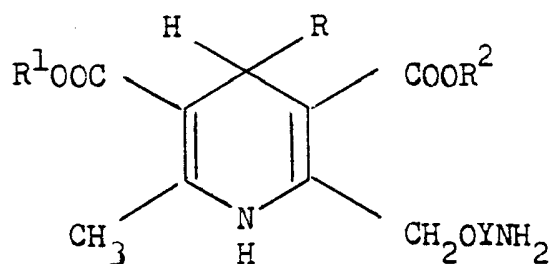


Uvedené acetoacetáty obsahující azidovou skupinu je možno rovněž připravit běžnými postupy, jako je například :

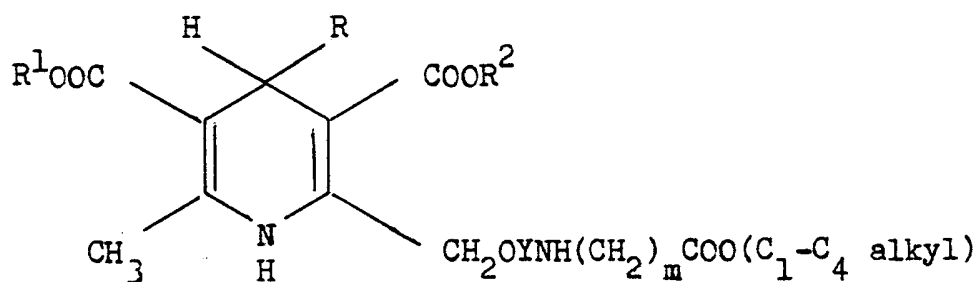


Podobným způsobem je možno uvedené výchozí azidové sloučeniny rovněž připravit za použití analogického postupu jako je metoda (b) , viz výše, popisovaná v souvislosti s přípravou N-benzylových výchozích sloučenin.

Některé ze sloučenin podle uvedeného vynálezu je rovněž možno připravit z jiných sloučenin podle uvedeného vynálezu, přičemž se použije běžných metod, například :

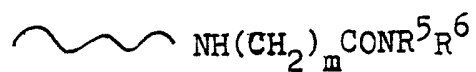
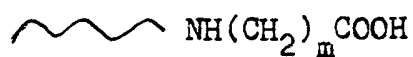


$\text{Hal} \cdot (\text{CH}_2)_m \text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ alkyl})$,
 bazická látka
 (Hal = chlor nebo brom)



hydrolýza
 (například
 hydroxid sodný)

$\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$



Schopnost sloučenin podle uvedeného vynálezu inhibovat transport vápníku do buněk je v textu tohoto vynálezu demonstrována účinností těchto sloučenin při snižování odezvy izolované srdeční tkáně na zvýšenou koncentraci vápníkových iontů in vitro. Tento test byl proveden tak, že spirálovitě odříznuté pásky aorty krysy byly přichyceny jedním koncem na pevně, přičemž druhý konec těchto pásků tkáně byl připevněn na silový převaděč. Tkáň byla potom ponořena do lázně s fyziologickým solným roztokem, který obsahoval draslíkové ionty o koncentraci 45 milimolů, přičemž tento roztok neobsahoval žádný vápník. Chlorid vápenatý byl dodáván do této lázně pipetou, přičemž konečná dosažená koncentrace vápníkových iontů byla 2 milimoly. Při provádění tohoto testu byla zaznamenávána změna napětí způsobená takto vzniklou kontrakcí tkáně. Potom byla tato lázeň vypuštěna a nahrazena čerstvým solným roztokem a po 45 minutách byl tento test opakován s danou sloučeninou určenou pro testování, která byla nyní přítomna v solném roztoku. Požadovanou zaznamenávanou veličinou byla koncentrace sloučeniny potřebná ke snížení odezvy o 50 % .

Podle vynálezu byla rovněž vyhodnocena antihypertenzní aktivita sloučenin podle vynálezu po orálním podání, přičemž byl zjišťován pokles krevního tlaku u spontánně hypertenzních krys a u renálně hypertenzních psů.

Při podávání sloučenin podle uvedeného vynálezu lidem při léčení nebo při profylaktickém ošetřování různých srdečních poruch nebo při léčení hypertenze se orální dávky těchto sloučenin podle uvedeného vynálezu pohybují v rozmezí od 2 do 50 miligramů za den pro průměrného dospělého pacienta (o hmotnosti asi 70 kilogramů). To znamená, že pro typického dospělého pacienta se vhodná dávka této sloučeniny v jednotlivých tabletách nebo kapslích pohybuje v rozmezí od 1 miligramu do 10 miligramů účinné

sloučeniny, přičemž tato dávka je kombinována se vhodným farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo nosičovou látkou. Dávka pro intravenozní podávání se může pohybovat v rozmezí od 1 miligramu do 10 miligramů na jednotlivou dávku, podle dané potřeby.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou odvozenou od těchto sloučenin společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

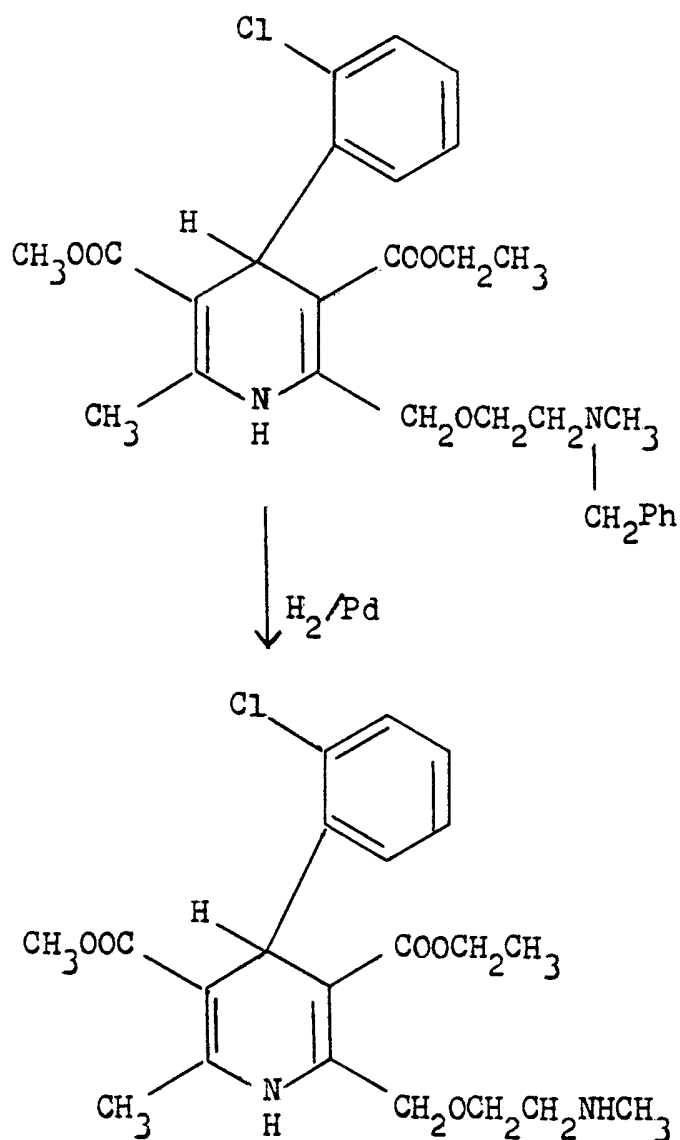
Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, které jsou odvozené od těchto sloučenin, jsou vhodné pro použití při léčení ischemických poruch srdce, zejména pro léčení anginy pectoris, nebo pro léčení hypertenze u lidí.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu a postupy jejich přípravy budou v dalším ilustrovány s pomocí konkrétních příkladů, které rozsah uvedeného vynálezu nijak neomezuji ale slouží pouze k jeho ilustrování. Všechny teploty jsou uvedeny ve °C . Tyto příklady jsou doplněny v závěru metodami příprav jednotlivých výchozích sloučenin.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy oxalátové soli 4-(2-chlorfenyl)-2- $\sqrt{2}$ -(methylamino)ethoxymethyl-7-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující oxalátovou sůl 2- $\sqrt{2}$ -(N-benzyl-N-methyl-amino)ethoxymethyl-4- $\sqrt{2}$ -(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu (v množství 4,3 gramu) v methanolu (v množství 220 mililitrů) přidán do suspenze 10 %-ního (koncentrace ve hmotnostních procentech) paladia na aktivním uhlí (v množství 0,4 gramu), která byla předem hydrogenována v methanolu (50 %, ml). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána za

tlaku vodíku 344 kPa při teplotě místnosti po dobu přes noc, přičemž výsledkem tohoto zpracovávání bylo úplné odstranění benzylové skupiny. Potom byl použitý katalyzátor odstraněn odfiltrováním, přičemž methanol byl odstraněn odpařováním a takto získaný zbytek byl krystalován z malého množství methanolu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu.
Teplota tání : 211 °C .

Analýza (%) :

vypočteno pro $C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$:

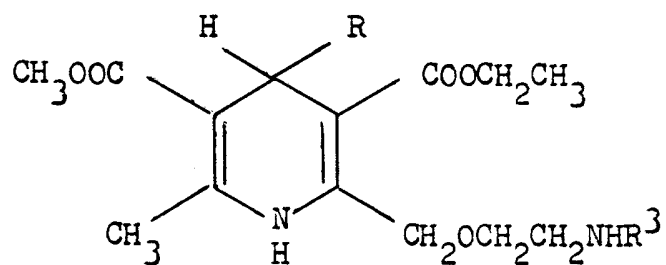
C = 53,85 H = 5,70 N = 5,46

nalezeno C = 53,99 H = 5,76 N = 5,60 .

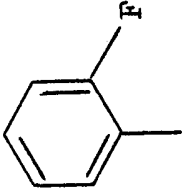
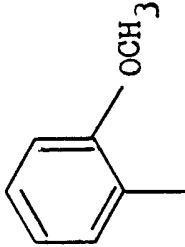
Volná báze měla teplotu tání v rozmezí od 88 do 90 °C (eter) .

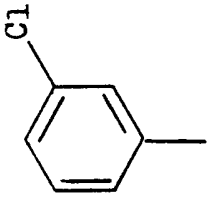
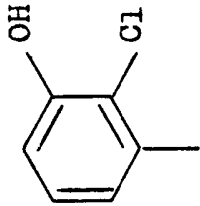
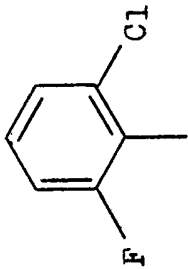
P ř í k l a d y 2 - 10

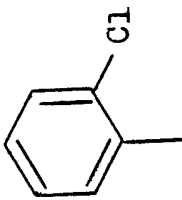
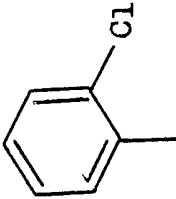
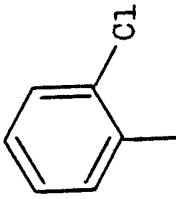
Podle těchto příkladů byly připraveny následující sloučeniny, přičemž při jejich přípravě bylo použito podobného postupu jako je postup podle výše uvedeného příkladu 1, přičemž tyto sloučeniny jsou charakterizovány uvedenou formou, ve které byly připraveny. Při jejich přípravě se vycházelo ze vhodného oxalátu N-substituovaného dihydro-pyridinu a H_2/Pd . Je třeba poznamenat, že při hydrogenaci N,N-dibenzylové výchozí sloučeniny při provádění postupu podle příkladu 8 byl získán monobenzylový produkt, který byl ihned využit jako výchozí složka k provádění postupu podle příkladu 9 .



Výsledky postupů podle těchto příkladů jsou přehledně uvedeny v následující tabulce.

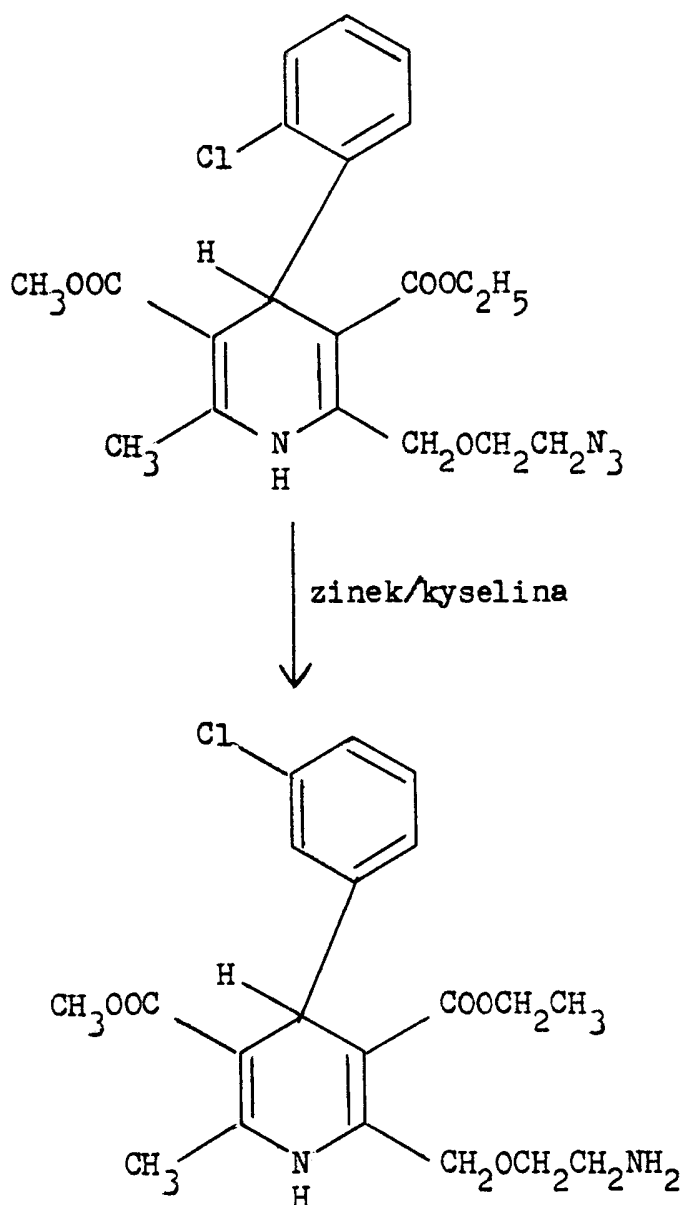
Příklad č.	R	R ³	Charakte- rizovaná forma	Teplota tání (°C)	Analýza (%)		
					Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
					C	H	N
2	-Ph	-CH ₃	volná báze	79-80	65,14 (64,93)	7,33 (7,26)	7,09 (7,21)
3		-CH ₃	oxalát	205-207	55,35 (55,64)	5,84 (5,84)	5,60 (5,64)
4		-CH ₃	volná báze	103-105	63,87 (63,14)	7,60 (7,23)	6,56 (6,70)

Příklad č.	R	R ³	Charakte- rizovaná forma	Teplota tání (°C)	Analýza (%) Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
					C	H	N
5		-CH ₃	oxalát	204-205	54,14 (53,85)	5,71 (5,70)	5,57 (5,46)
6		-CH ₃	oxalát	203-204	52,14 (52,22)	5,68 (5,49)	5,29 (5,30)
7		-CH ₃	oxalát	197-199	52,03 (52,03)	5,41 (5,30)	5,06 (5,30)

Příklad č.	R	R ³	Charakte- rizovaná forma	Teplota tání (°C)	Analýza (%)		
					Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
					C	H	N
8		-CH ₂ Ph	oxalát	185	59,18 (59,13)	5,75 (5,65)	4,86 (4,76)
9		-H	maleát	169	54,83 (54,91)	5,55 (5,57)	5,34 (5,34)
10		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	oxalát	105-107	53,57 (53,91)	6,10 (5,97)	4,91 (5,03)

P ř í k l a d 11

Postup přípravy maleátu 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-[(2-chlor-fenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydro-pyridinu.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl 2-azidoethanol (v množství 3 gramy) převeden na 4-(2-azido-

ethoxy)acetoacetát ethylnatý, přičemž k této konverzi bylo použito metody, která bude popsána dále, viz Příprava 3 , a dále bylo použito 4-chloracetoacetátu ethylnatého a takto získaný ketoester (který nebyl nijak charakterizován) byl použit pro Hantzschovu reakci, která byla provedena dále popsaným způsobem, viz Příprava 9 , to znamená bylo použito reakce této výše uvedené sloučeniny s 3-aminokrotonátem methylnatým a 2-chlorbenzaldehydem. Takto získaný surový produkt po provedení Hantzschovy syntézy (nebyl charakterizován) byl potom rozpuštěn v methanolu (v množství 250 mililitrů) a 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (v množství 200 mililitrů), přičemž takto získaná reakční směs byla potom promíchávána na vodní lázni při teplotě místnosti, přičemž k této reakční směsi byl přidáván zinkový prášek (celkem v množství 15 gramů), což bylo prováděno po částech a toto přidávání trvalo 10 minut. Potom byla takto získaná reakční směs promíchávána po dobu dalších 10 minut a takto vzniklý roztok byl potom dekantován a zbaven přebytku zinku, přičemž methanol byl potom odpařen a takto získaný vodný kyselý zbytek byl potom promyt toluenem (v množství 100 mililitrů), přičemž takto získaný podíl byl potom převeden na bazickou formu přidávkem koncentrovaného amoniaku a tento podíl byl potom extrahován methylenchloridem (ve formě dvou podílů po 100 mililitrech). Takto získané extrakty byly spojeny a spojený podíl byl usušen (za pomoci uhličitanu sodného Na_2CO_3), zfiltrován a odpařen do sucha. Takto získaný zbytek v toluenu byl potom zpracováván chromatografickou metodou ve středotlaké koloně naplněné silikagelem (jakost pro chromatografii v tenké vrstvě, produkt Merck "Kieselgel" 60 H /obchodní označení/, v množství 7 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito v počáteční fázi toluenu a potom byl tento toluen postupně nahražován methylenchloridem a potom až směs methylenchloridu plus 3 % methanolu. Potom byly vhodné frakce spojeny a tento podíl byl potom

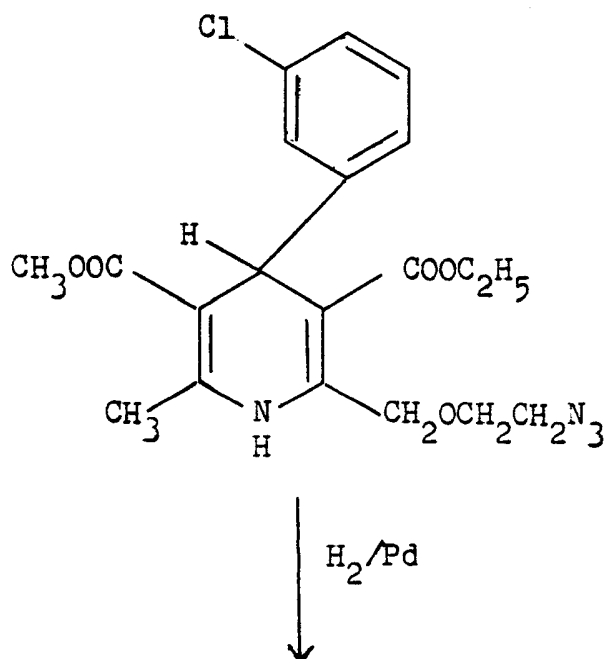
převeden na maleátovou sůl v ethylesteru kyseliny octové. Rekrystalizací ze směsi acetonu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 1 : 1) byla získána konečná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (ve formě maleátové soli) v množství 190 miligramů, což je výtěžek 1 % z 2-azidoethanolu, ve formě bílé pevné látky.

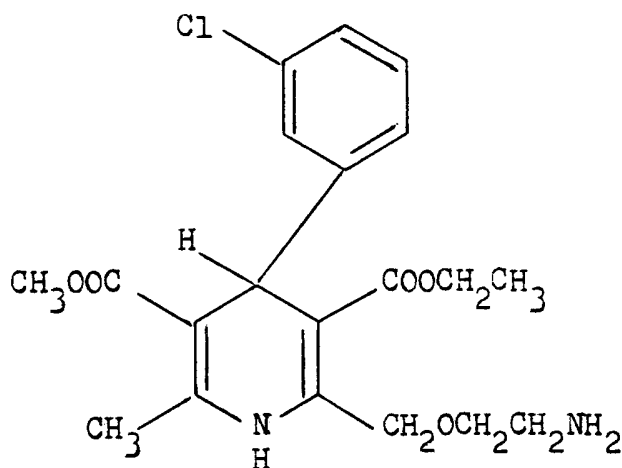
Teplota tání : 169 °C ;

identická látka pokud se týče identifikace metodou TLC (chromatografie v tenké vrstvě) s produktem získaným podle příkladu 9 .

P ř í k l a d 12

Postup přípravy maleátu 2-2-(2-aminoethoxy)methyl-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.





Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla suspenze 2-(2-azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu (v množství 103 gramů) v ethanolu (v množství 2,5 litru) promíchávána po dobu 16 hodin při teplotě místnosti pot atmosférou vodíku a v přítomnosti 5 %-ního paladia na uhličitanu vápenatém (v množství 40 gramů). Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována a odpařena, přičemž vzniklý zbytek byl potom zpracován roztokem kyseliny maleinové (v množství 22 gramů) v ethanolu (v množství 100 mililitrů). Takto vzniklá reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu dvou hodin, čímž byl získán pevný produkt, který byl izolován, promyt ethanolem a potom byl usušen, čímž byl získán konečný požadovaný produkt uvedený v záhlaví tohoto příkladu v množství 100 gramů.

Teplota tání : 169 - 170,5 °C .

Analýza (%) :

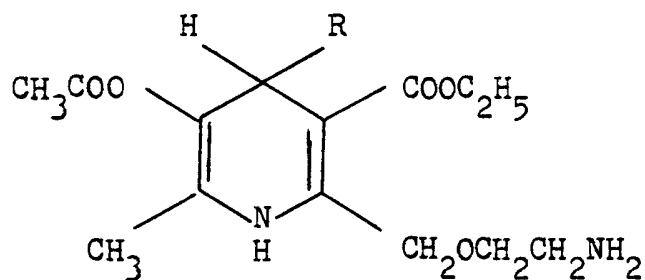
vypočteno pro $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$:

C = 54,91 H = 5,57 N = 5,34

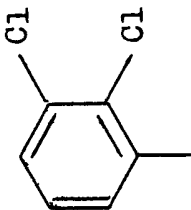
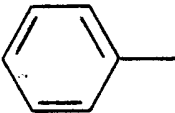
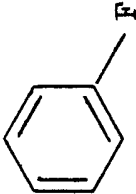
nalezeno C = 54,82 H = 5,62 N = 5,46 .

P ř í k l a d y 13 - 15

Následující příklady byly provedeny stejným způsobem jako postup podle příkladu 12, přičemž se vycházelo ze vhodného azidu a H_2/Pd .

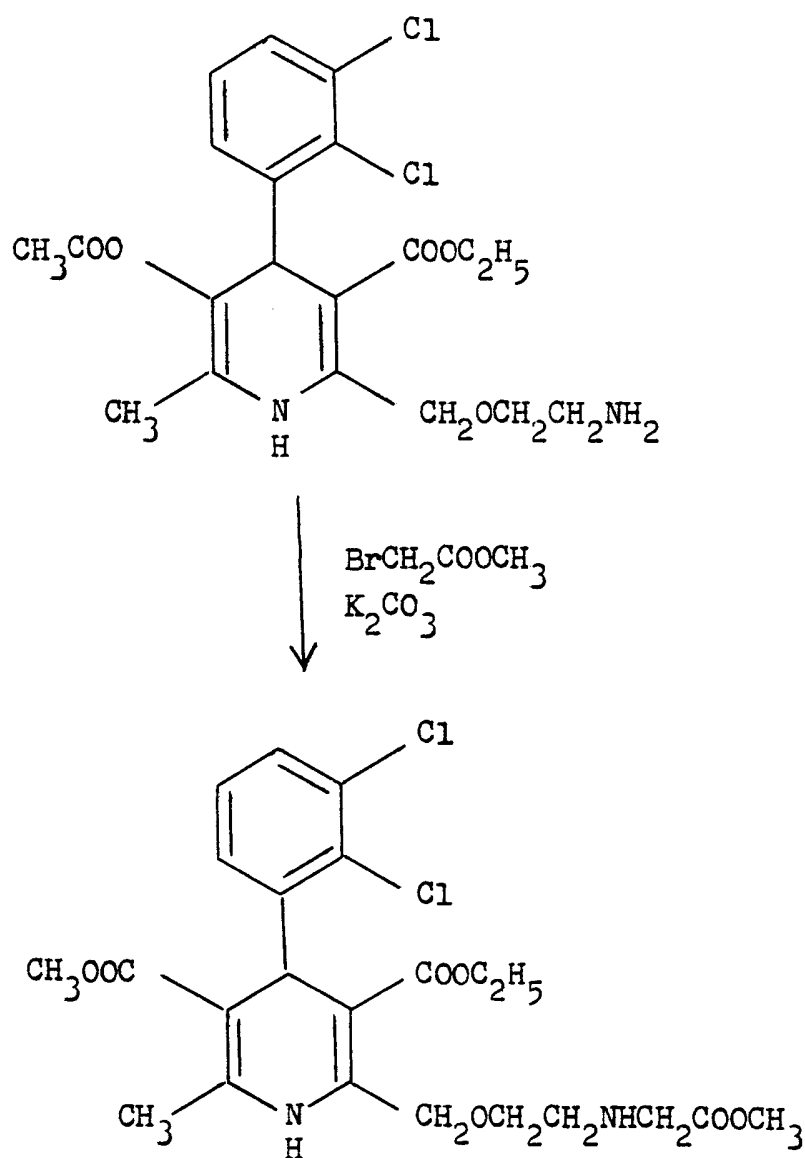


Tyto připravené sloučeniny podle uvedených příkladů jsou přehledně uvedeny v následující tabulce současně s jejich charakteristikami.

Příklad č.	R	Charakterizovaná forma	Teplota tání (°C)	Analýza (%) Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
				C	H	N
13		1/2 fumarát 1/2 hydrát	171-173	51,7 (51,8)	5,3 (5,3)	5,5 (5,5)
14		fumarát 1/2 hydrát	158-168	57,6 (57,7)	6,2 (6,3)	5,8 (5,6)
15		fumarát	152	56,95 (56,68)	6,02 (5,75)	5,93 (5,5)

P ř í k l a d 16

Postup přípravy N-(2-//4-(2,3-dichlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy(ethyl)-aminoacetátu methylnatého.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok bromacetátu methylnatého (v množství 1,53 gramu) v acetonitrilu (v množství 20 mililitrů) přidáván po kapkách

během intervalu 30 minut k promíchávané směsi při teplotě varu pod zpětným chladičem obsahující 2-(2-aminoethoxy)methyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 5,01 gramu) a uhličitan draselný (v množství 2,76 gramu) v acetonitrilu (v množství 60 mililitrů). Takto připravená směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, přičemž potom byla zfiltrována a odpařena. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a vodu a organická vrstva byla potom promyta vodou, potom byl tento podíl sušen za pomoci síranu sodného Na_2SO_4 a potom byl odpařen. Tímto postupem byl získán zbytek, který byl zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (TLC postup, t.j. chromatografický postup v tenké vrstvě, silikagel jakosti pro tento postup, produkt Merck obchodního označení Kieselgel 60H, v množství 40 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito dichlormethanu plus 0 až 3 % methanolu. Takto získané vhodné frakce byly spojeny a odpařeny, přičemž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 2,10 gramu).
Teplota tání : $96 - 98^\circ\text{C}$.

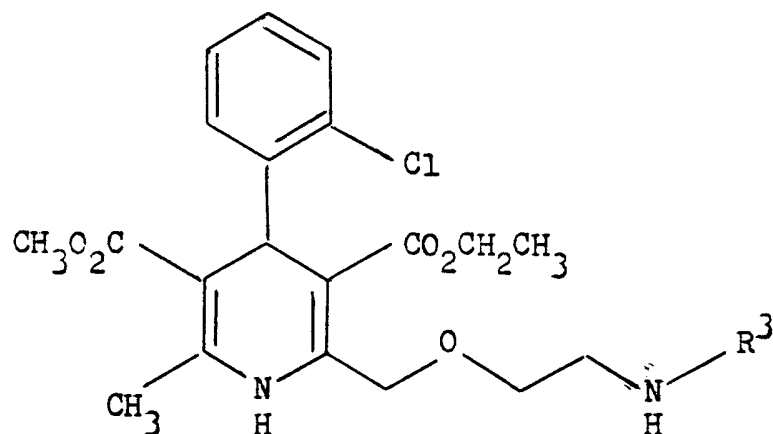
Analýza (%) :

vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7$:

	C = 53,60	H = 5,48	N = 5,44
nalezeno	C = 53,25	H = 5,49	N = 5,48 .

P ř í k l a d y 17 a 18

Při provádění postupů podle těchto příkladů byly připraveny následující sloučeniny, přičemž při jejich přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 16 s tím rozdílem, že bylo použito odpovídajících vhodných výchozích látek.

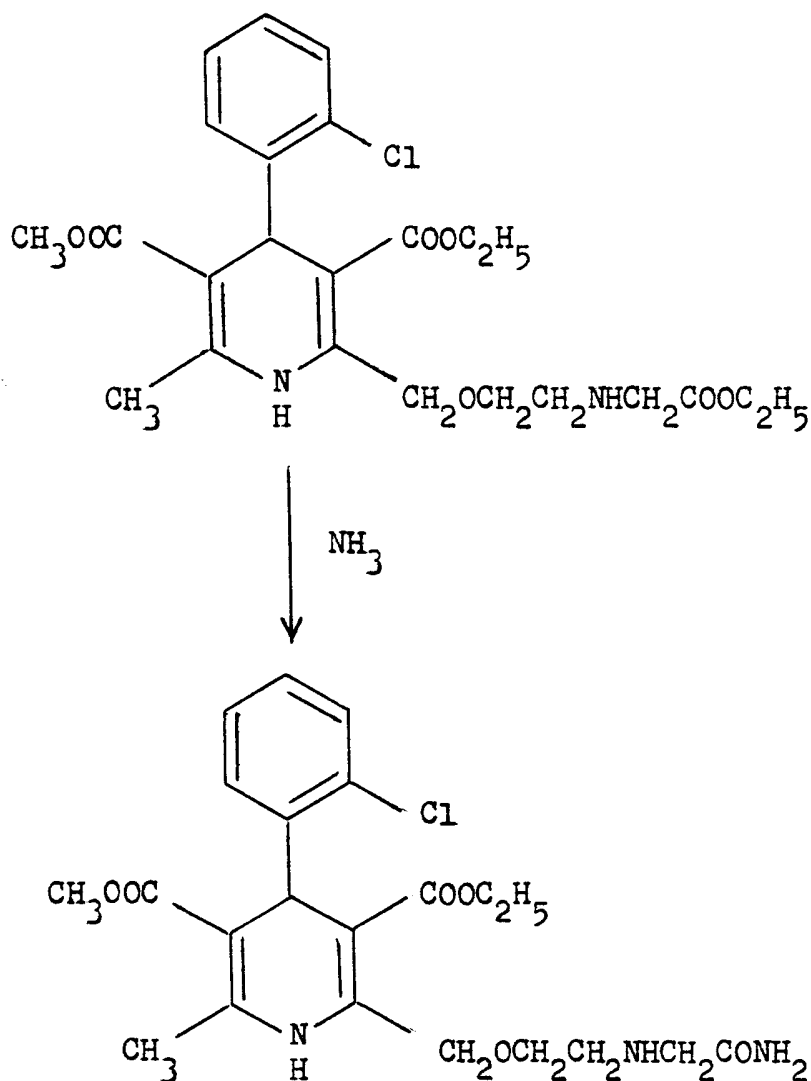


Takto připravené sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce společně s jejich charakteristikou.

Příklad č.	R ³	Teplota tání (°C)	Analýza (%) nebo NMR Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
			C	H	N
17	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	78 - 80	58,26 (58,24)	6,30 (6,31)	5,65 (5,66)
18	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	olej	NMR (CDCl ₃) τ hodnoty : 7,72 (1H , pásmo s) , 6,96 - 7,51 (4H, m) , 5,43 (1H , s) , 4,78 (2H , s) , 4,10 (2H , q) , 3,78 (3H , s) , 3,63 (3H , s) , 3,3 - 3,7 (6H , m) , 2,38 (3H , s) , 1,20 (3H , t) .		

P ř í k l a d 19

Postup přípravy 2-(2-/4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl7methoxy/ethyl-amino)acetamidu.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl N-(2-/4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl7methoxy/ethyl)aminoacetát ethylnatý (v množství 2,50 gramu) ve směsi s

ethanolem (v množství 40 mililitrů) a 0,880 vodným roztokem amoniaku (v množství 30 mililitrů) promícháván při teplotě místnosti po dobu čtyř dní a potom bylo provedeno odpaření. Tímto způsobem vznikl zbytek, který byl rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a vodu a získaná organická vrstva byla potom promyta vodou, potom byla sušena síranem hořečnatým a potom byl tento podíl odpařen. Takto vzniklý zbytek byl potom zpracováván chromatografickou metodou za použití silikagelu (jakosti pro TLC-metodu, t. zn. pro chromatografický postup v tenké vrstvě, obchodní označení Merck Kieselgel 60H, v množství 30 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito dichlormethanu plus 0 - 5 % methanolu. Vhodné frakce byly potom spojeny a tento podíl byl potom odpařen. Takto získaný zbytek byl potom triturován s ethylesterem kyseliny octové a získaný pevný podíl byl potom oddělen, promyt ethylesterem kyseliny octové a potom byl usušen, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,23 gramu).

Teplota tání : 126 - 129 °C .

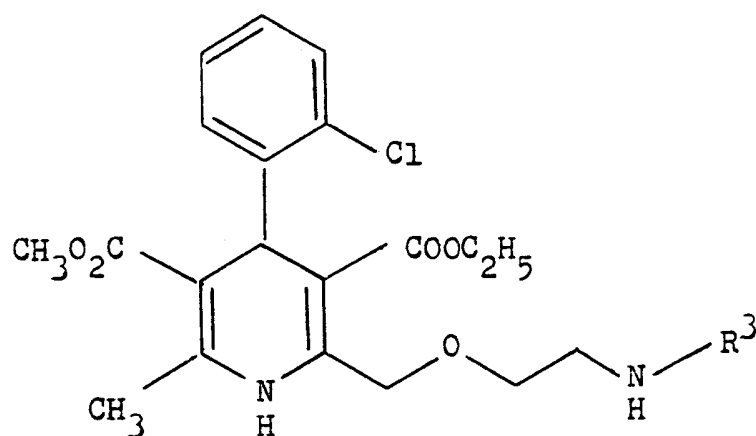
Analýza (%) :

vypočteno pro $C_{22}H_{28}ClN_3O_6$:

	C = 56,71	H = 6,06	N = 9,02
nalezeno	C = 56,78	H = 6,06	N = 8,68 .

P ř í k l a d 20

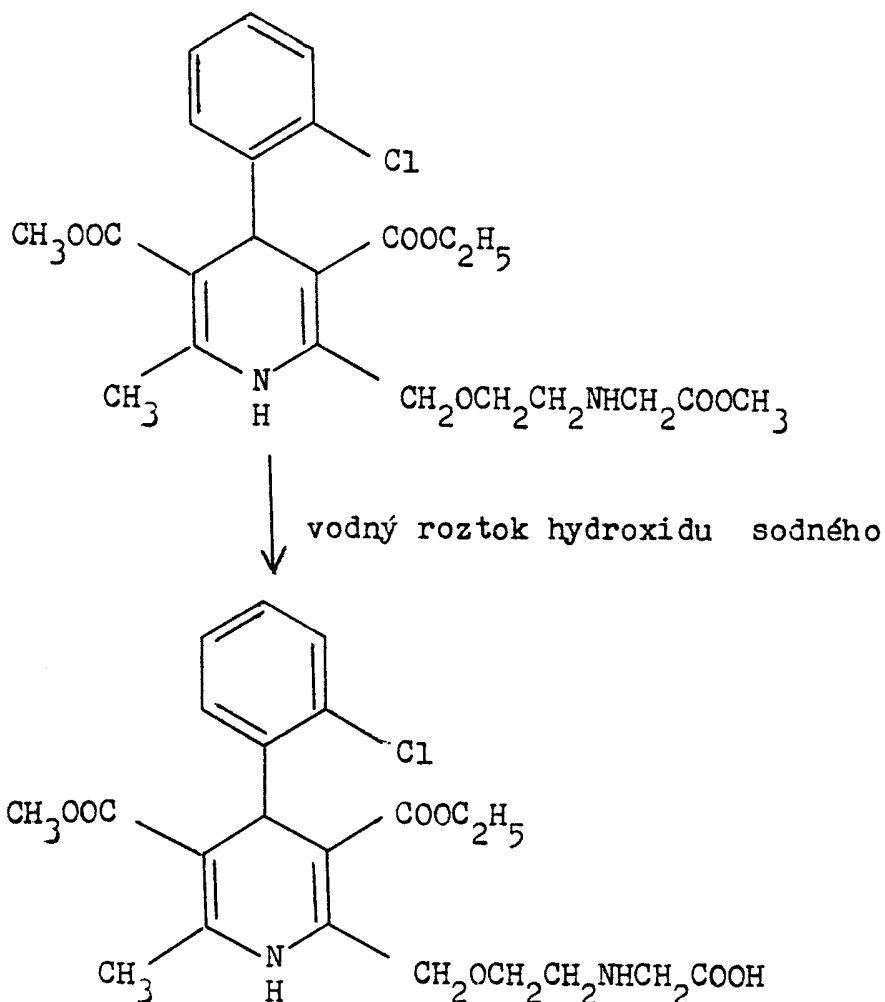
Podle tohoto příkladu byla připravena následující sloučenina, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup podle příkladu 19 a stejného dihydropyridinu a methylaminu.



R ³	Teplota tání (°C)	Analýza (%)		
		Teoretické hodnoty jsou uvedeny v závorkách		
		C	H	N
-CH ₂ CONHCH ₃	123 - 124	57,80	6,55	8,73
		(57,56)	(6,30)	(8,76)

P ř í k l a d 21

Postup přípravy hemihydrátu kyseliny N-(2-/4-(2-chlor-fenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl7methoxy/ethyl)aminoctové.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok obsahující N-(2-/4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbo-nyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl⁷methoxy/ethyl)aminoacetátu methylnatého (v množství 2,40 gramu) v dioxanu (v množství 80 mililitrů) zpracováván 1 M vodným roztokem hydroxidu sodného (v množství 10 mililitrů), přičemž takto vytvořená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a potom bylo provedeno odpaření. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom přečištěn iontovýměnnou chromatografickou metodou (Bio-Rad AG 50W-X8 /obchodní označení/, velikost 200 až

400 mesh , kationtová forma , v množství 40 gramů) , přičemž jako elučního činidla bylo použito dioxanu, a po této počáteční fázi bylo jako elučního činidla použito 2 %-ního pyridinu ve vodě. Takto získané vhodné frakce byly potom spojeny a odpařeny, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě hemihydrátu (v množství 0,56 gramu).

Teplota tání : 140 - 150 °C (za rozkladu).

Analýza (%) :

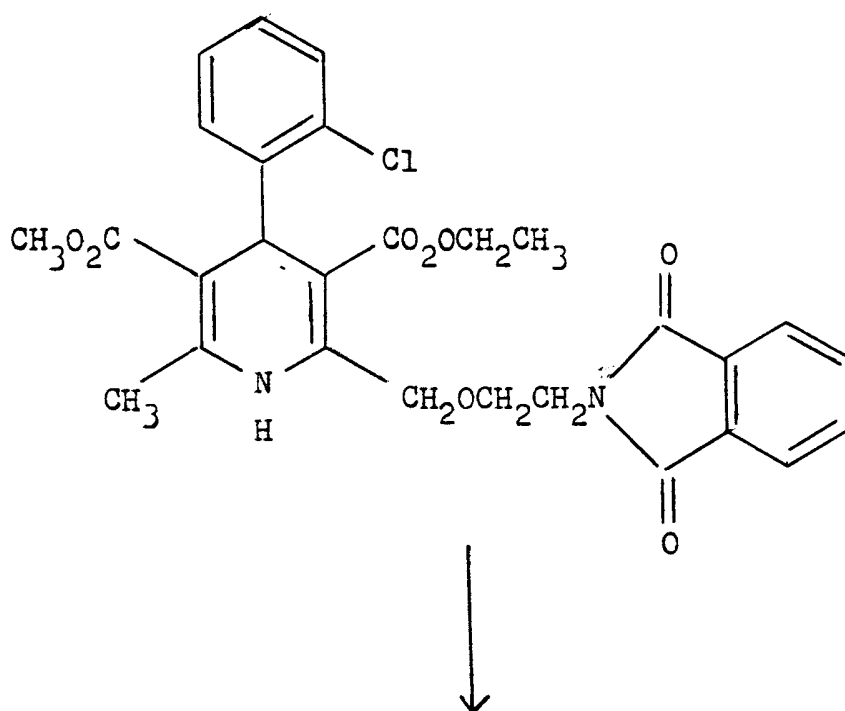
vypočteno pro $C_{22}H_{27}ClN_2O_7 \cdot 1/2 H_2O$:

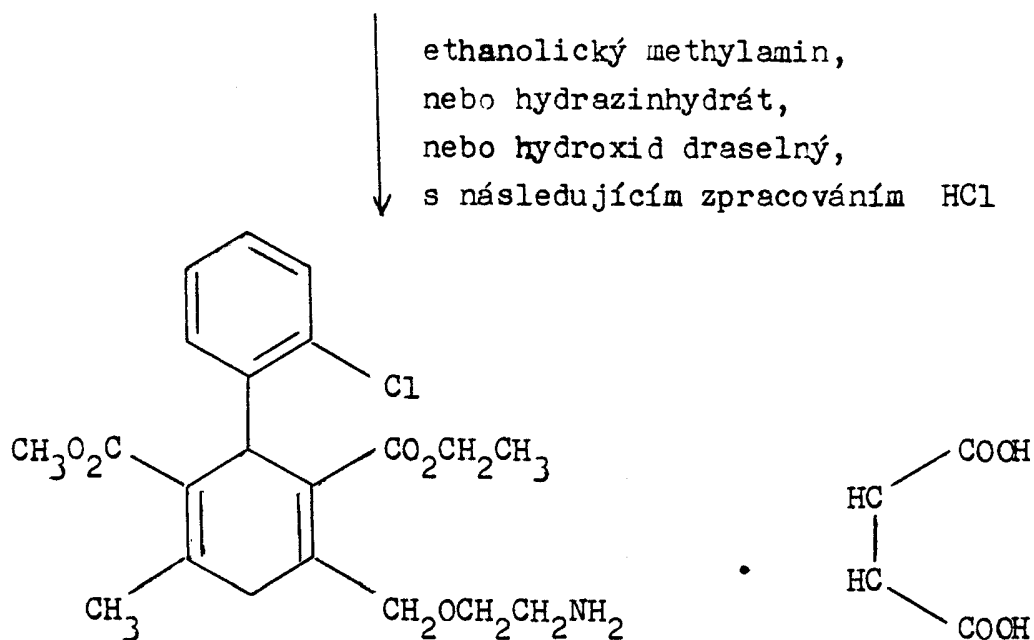
C = 55,52 H = 5,93 N = 5,89

nalezeno C = 55,52 H = 5,95 N = 5,92 .

P ř í k l a d 22

Postup přípravy maleátu 2-7-(2-aminoethoxy)methyl-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.





Metoda A (za použití ethanolického methanolaminu) :

Při provádění postupu podle této metody byl 4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-(2-ftalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 80 gramů) promícháván ve 33 %-ním roztoku ethanolického methylaminu (v množství 1067 mililitrů) při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a takto získaný zbytek byl potom suspen-dován v běžném průmyslově vyrobeném methylovaném alkoholu (v množství 300 mililitrů) a potom byla tato směs zfil-trována. K takto získanému filtrátu byla potom přidána kyselina maleinová (v množství 17,4 gramu), přičemž po promíchání této směsi vznikla sraženina. Tato sraženina byla potom oddělena odfiltrováním a potom byla promyta běžným průmyslově vyrobeným methylovaným alkoholem. Tímto způsobem byla získána pevná látka, která byla krystalována z běžného průmyslového methylovaného alkoholu (v množství 430 mililitrů) a tato látka byla potom

sušena při teplotě 55 °C a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 38,4 gramu) ve formě bílé pevné látky. Tento produkt byl spektroskopickým způsobem potvrzen jako identický s produkty podle příkladů 9 a 12 .

Metoda B (za použití hydrazinhydrátu) :

Při provádění postupu podle této metody byl 4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-(2-ftalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 383 gramů) promícháván pod zpětným chladičem při teplotě varu s ethanolem, který obsahoval hydrazinhydrát (v množství 106,7 gramu). Po dvou hodinách byla takto získaná reakční směs ochlazena a zfiltrována. Takto získaný filtrát byl potom odpařen a takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn v methylenchloridu (v množství 2000 mililitrů), přičemž takto získaný roztok byl potom promyt vodou (v množství 2000 mililitrů). Takto vzniklý organický roztok byl potom odpařen, čímž vznikl zbytkový olej, který byl potom rozpuštěn v běžném průmyslovém methylovaném alkoholu (v množství 1120 mililitru). K tomuto roztoku byla potom přidána kyselina maleinová (v množství 82,5 gramu), čímž vznikla sraženina, která byla potom oddělena, promyta běžným průmyslovým methylovaným alkoholem, a potom byla tato sraženina sušena při teplotě 55 °C , čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 304 gramu) ve formě bílé pevné látky. Tato látka byla spektroskopicky opět potvrzena jako identická s požadovaným produktem.

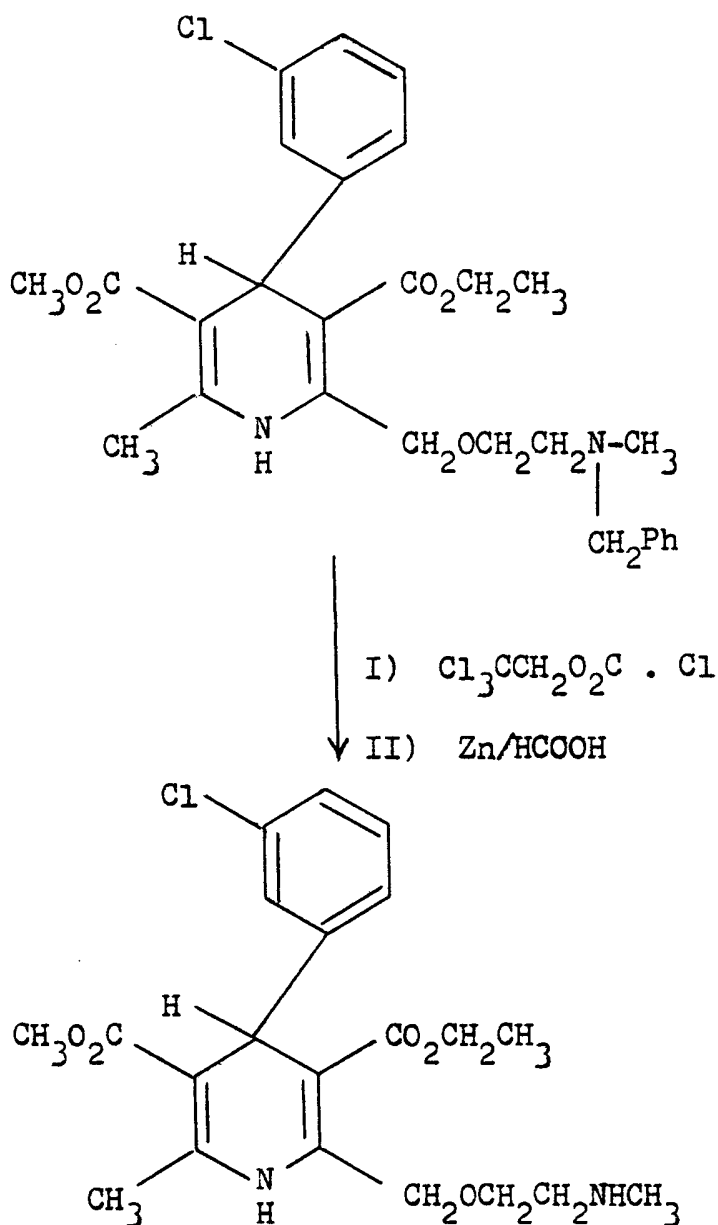
Metoda C (za použití hydroxidu draselného s následným zpracováváním kyselinou chlorovodíkovou) :

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl

4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-(2-ftalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 15 gramů) rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (v množství 150 mililitrů) a vody (v množství 100 mililitrů), která obsahovala hydroxid draselný (v množství 3,13 gramu). Potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a potom byla přidána 2 N kyselina chlorovodíková (v množství 100 mililitrů) a takto získaná výsledná suspenze byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 2,5 hodiny. Takto získaný roztok byl potom extrahován dvakrát methylenchloridem (ve formě dvou podílů po 100 mililitrech) čímž byly získány extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen za pomoci síranu hořečnatého a odpařen, čímž byl získán olej, který byl potom rozpuštěn v běžném průmyslovém methylovaném alkoholu (v množství 57 mililitrů). Potom byl k tomuto roztoku přidána kyselina maleinová (v množství 3,24 gramu) a takto získaná sraženina byla oddělena, promyta běžným průmyslově vyráběným methylovaným alkoholem a potom byla tato látka sušena při teplotě 55 °C, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 10,2 gramu) ve formě špinavě bílé látky (pevné). Tato látka byla spektroskopicky opět potvrzena jako identická s požadovaným produktem.

P ř í k l a d 23

Postup přípravy maleinanu 4-(2-chlorfenyl)-2-2-(N-methylamino)ethoxymethyl7-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 2-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-4-[2-chlorfenyl]-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 4,8 gramu) a 2,2,2-trichlorethylchlormravenčan (v množství 2,7 gramu) zahřívána v toluenu při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Potom byla tato směs ochlazená na teplotu místnosti a potom byla tato

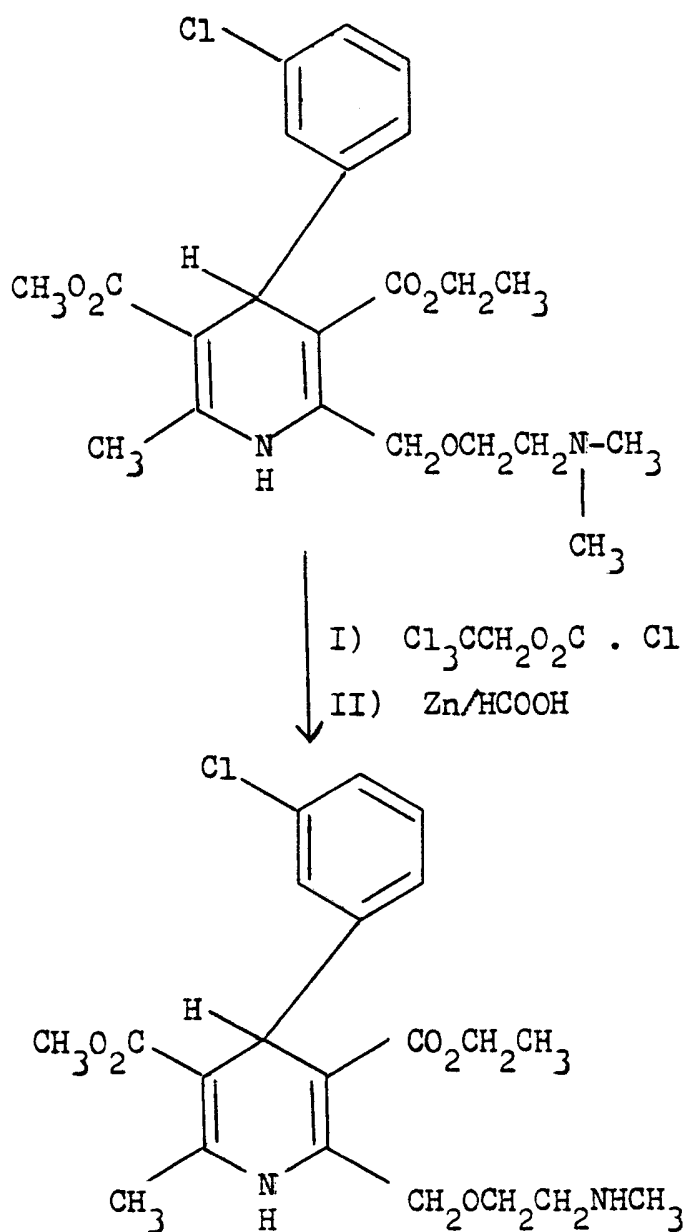
směs promíchávána s 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (v množství 50 mililitrů) a potom byl takto získaný produkt extrahován eterem. Takto získané extrakty byly potom odpařeny čímž byl získán surový olej (v množství 6,9 gramu) obsahující odpovídající 2- $\sqrt{2}$ -(N-2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-N-methylamino)ethoxymethylové deriváty.

Tento výše uvedený olej (v množství 3,0 gramy) byl potom rozpuštěn v dimethylformamidu (v množství 10,5 mililitru) a v kyselině mravenčí (v množství 0,5 gramu) a potom byl při teplotě 5 °C přidán zinek (v množství 0,7 gramu).

Takto získaná směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla udržována po dobu tří dní při této výše uvedené teplotě. Takto získaná reakční směs byla potom dekantována a nalita do vody (v množství 100 mililitrů) a potom byl tento roztok okyselen na hodnotu pH 1 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Tento vodný roztok byl potom promyt n-hexanem (v množství 50 mililitrů) a potom byl přidán roztok 0,88 amoniaku, čímž se vytvořila sraženina. Tato sraženina byla potom oddělena a sušena a potom byla tato látka rozpuštěna v ethylesteru kyseliny octové. Potom byla k tomuto roztoku přidána kyselina maleinová (v množství 0,34 gramu) a potom následoval přídavek eteru. Potom byla tato látka triturována a pevná látka byla oddělena a sušena, přičemž byl získán pevný produkt, který byl analyzován metodou NMR a IR, přičemž bylo potvrzeno (kromě formy soli), že tento produkt je identický s produktem podle příkladu 1 .

P ř í k l a d 24

Postup přípravy maleinanu 4-(2-chlorfenyl)-2- $\sqrt{2}$ -(N-methylamino)-ethoxymethyl-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.



Při provádění postupu podle tohoto příkladu byly 4-[2-chlorfenyl]-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxymethyl]-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 147,6 gramu) a 2,2,2-trichlorethylchlormravenčan (v množství 98,7 gramu) společně promíchávány pod zpětným chladičem při teplotě varu v toluenu po dobu

20 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti a potom byl přidán 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové (v množství 1147 mililitru).

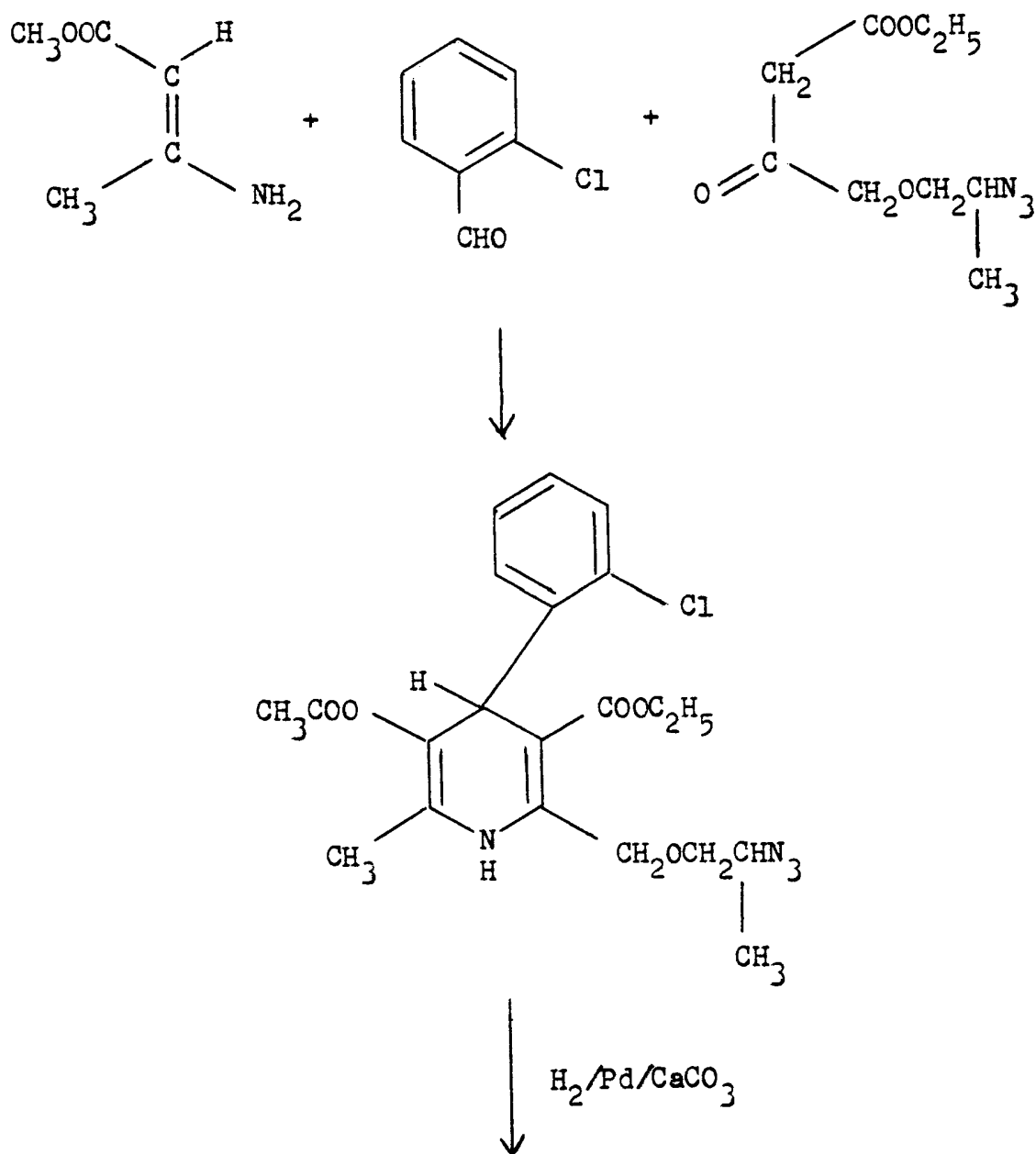
Takto získaná reakční směs byla potom extrahována dvakrát eterem (dva podíly po 1147 mililitrech), přičemž takto získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen, čímž byl získán surový olej (v množství 201,6), který obsahoval odpovídající 2-(2-(N-2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-N-methylamino)ethoxymethyl) derivát.

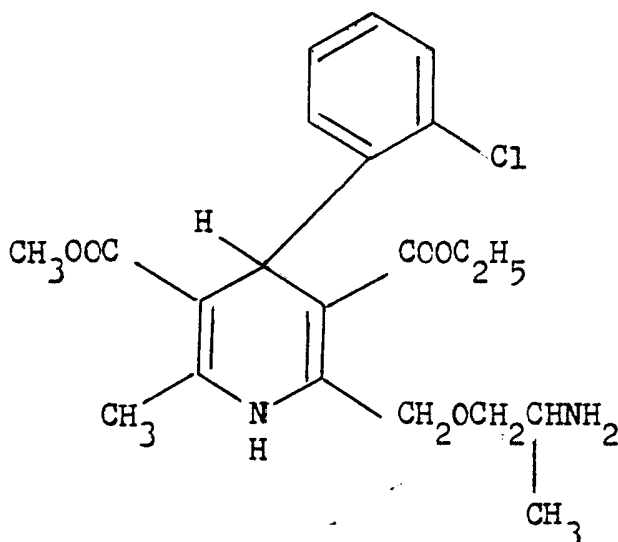
Takto získaný olej (v množství 196 gramů) byl potom rozpuštěn v dimethylformamidu (v množství 686 mililitrů) a v kyselině mravenčí (v množství 35,5 gramu), přičemž takto získaná směs byla potom ochlazená na teplotu 5 °C . Potom byl k tomuto podílu přidán zinek (v množství 50,5 gramu), přičemž tento přídavek byl proveden po částech v intervalu 20 minut a potom byla tato směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 90 hodin. Tato reakční směs byla potom dekantována, potom byla k této směsi přidána voda (v množství 1500 mililitrů) a potom byla hodnota pH této směsi upravena na pH 1 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Takto získaný vodný roztok byl potom promyt n-hexanem (v množství 500 mililitrů) a zbývajícím podíl vodné fáze byl upraven na hodnotu pH 10 za pomoci 0,88 roztoku amoniaku. Takto získaná výsledná směs byla granulována a pevná látka byla oddělena a sušena, přičemž tímto způsobem byl získán surový produkt (v množství 138 gramu). Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v horkém ethylesteru kyseliny octové, který obsahoval kyselinu maleinovou (v množství 37,1 gramu) a po ochlazení této směsi byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 82,3 gramu) ve formě bílé pevné látky, přičemž spektroskopickou analýzou bylo potvrzeno, že se jedná o látku identickou s produktem

připraveným postupem podle příkladu 23 .

P ř í k l a d 25

Postup přípravy hemifumarátu hemihydrátu 2-(2-aminoprop-1-oxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihdropyridinu.





Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs obsahující 2-(2-azidoprop-1-oxy)acetoacetát ethylnatý (v množství 13,05 gramu), 2-chlorbenzaldehyd (v množství 8,3 gramu) a 3-aminokrotonát methylnatý (v množství 6,8 gramu) v methanolu (v množství 80 mililitrů) zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 19 hodin, přičemž potom byl objem zmenšen na polovinu a potom byla tato směs chlazená po dobu přes noc při teplotě -20°C . Tímto způsobem byla získána sraženina, která byla oddělena, potom byla tato sraženina promyta malým množstvím chladného methanolu a potom byla sušena, přičemž tímto způsobem byl získán 2-(2-azidoprop-1-oxymethyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 4,0 gramy) ve formě světle žluté pevné látky, přičemž teplota tání této látky byla 115°C , a tato látka byla potvrzena spektroskopickou analýzou.

Suspenze výše uvedeného produktu (v množství 4,0 gramy) v methanolu (v množství 100 mililitrů) byla potom promíchávána při tlaku vodíku 0,1 MPa a při teplotě místnosti v přítomnosti paladia na uhlíčitanu vápenatém (v množství 1,0 gram) po dobu 18 hodin. Takto získaná směs byla potom

zfiltrována přes "Solkaflor" (obchodní označení) a potom bylo provedeno odpaření. Takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn v methanolu (v množství 20 mililitrů) a potom byl tento podíl zpracováván horkým roztokem kyseliny fumarové (v množství 1,00 gram) v methanolu (v množství 10 mililitrů) a tato směs byla potom ponechána po dobu přes noc při teplotě 0 °C . Tímto způsobem byla získána pevná látka, která byla oddělena a rekrystalována z ethanolu, přičemž potom byl tento produkt sušen, čímž byl získán konečný požadovaný hemifumarát hemihydrát (v množství 2,4 gramu) uvedený v záhlaví tohoto příkladu.

Teplota tání : 180 - 183 °C ;

Analýza (%) :

vypočteno pro $C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$:

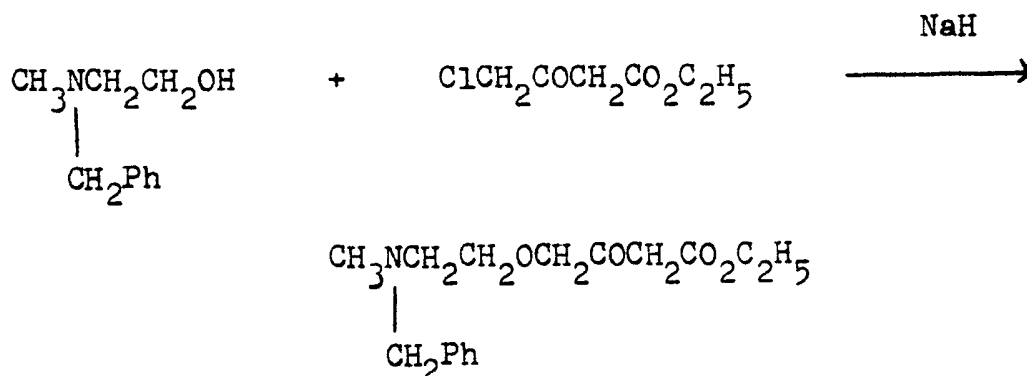
C = 56,38 H = 6,17 N = 5,72

nalezeno C = 56,46 H = 6,63 N = 5,68 .

V následující části nazvané "Přípravy" jsou ilustrovány postupy přípravy určitých výchozích látek. Všechny teploty jsou ve °C .

P ř í p r a v a 1

Postup přípravy 4-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy]acetoacetátu ethylnatého.

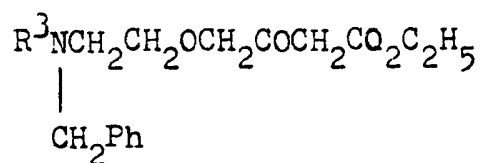


Při provádění tohoto postupu byl hydrid sodný (60 % hmotnostních v oleji, v množství 8 gramů) promícháván v suchém tetrahydrofuranu (THF) (v množství 100 mililitrů) pod atmosférou dusíku, přičemž byl k této směsi pomalým způsobem přidáván 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethanol (v množství 17 gramů). Tato ohřátá směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny, přičemž potom byla ochlazená a v tomto ochlazeném stavu za pomoci vodní lázně byla potom udržována při teplotě místnosti (20 °C), přičemž k tomuto roztoku byl mezitím přidáván roztok 4-chloracetoacetátu ethylnatého (v množství 16,5 gramu) v suchém tetrahydrofuranu (THF) (v množství 100 mililitrů) a toto přidávání bylo prováděno po kapkách po dobu 3,5 hodiny. Takto získaná směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku, potom byl tento podíl ochlazen přídatkem malého množství ethanolu a tato směs byla potom nalita na led (v množství 100 gramů) a koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (v množství 30 mililitrů). Použitý tetrahydrofuran byl potom odstraněn odpařováním a takto získaný zbytek byl potom promyt lehkou ropnou frakcí (o teplotě varu v rozmezí od 60 do 80 °C) za účelem odstranění minerálního oleje. Takto získaný zbytek byl potom převeden do zásaditého stavu přídatkem pevného uhličitánu sodného, přičemž potom byl tento podíl extrahován ethylesterem kyseliny octové (v množství 200 mililitrů a 100 mililitrů). Takto získaný spojený podíl extraktů byl potom sušen (za pomoci uhličitánu sodného), potom byl tento podíl zfiltrován a odpařen, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě oleje (v množství 30 gramů), přičemž tato látka byla dostatečně čistá pro další použití.

NMR spektrum v CDCl_3 , hodnoty :

7,27 (5H,s) ;	4,12 (2H,q) ;	4,06 (2H,s);
3,45 - 3,70 (6H,m) ;	2,61 (2H, t) ;	1,23 (3H,t);

Následující acetoacetáty byly připraveny podobným způsobem jako je uvedeno výše, přičemž se vycházelo ze vhodného N-substituovaného 2-aminoethanolu a 4-chloracetoacetátu ethylnatého, a tyto látky byly použity přímo bez analyzování :

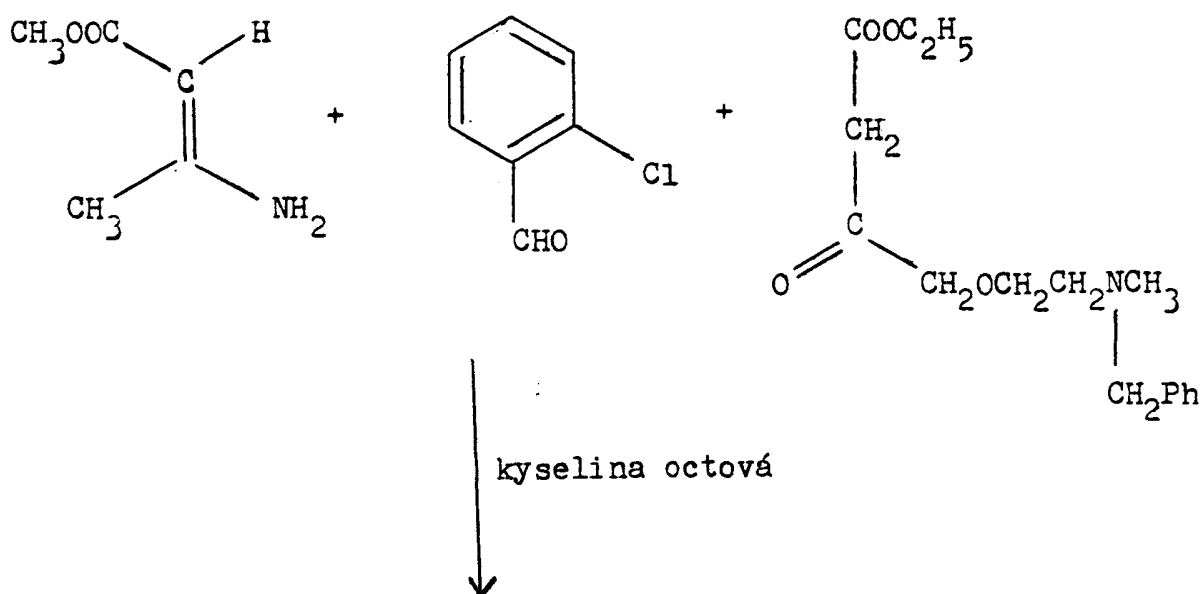


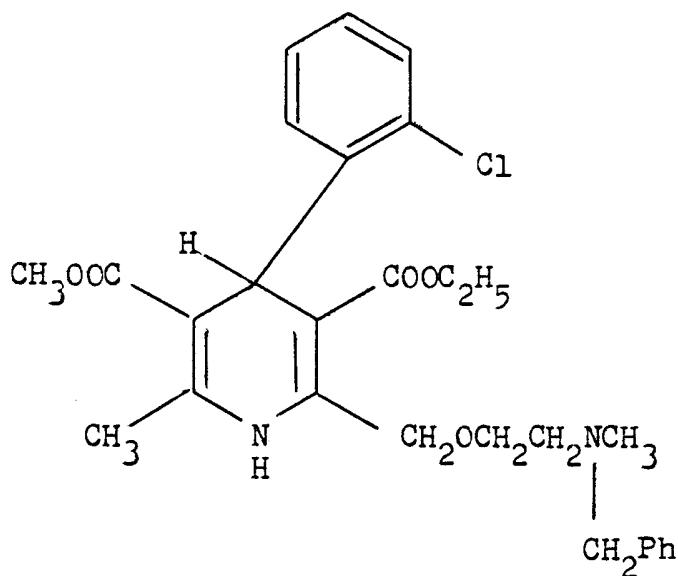
ve kterém $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{Ph}$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

P ř í p r a v a 2

Postup přípravy oxalátové soli 2-[2-(N-benzyl-N-methyl-amino)ethoxymethyl]-7-4-(2-chlor-fenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.

Metoda (a)





Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 4-(2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy)acetoacetát ethylnatý (v množství 25 gramů), 2-chlorbenzaldehyd (v množství 11 gramů), 3-aminokrotonát methylnatý (v množství 9,1 gramu) a kyselina octová (v množství 5 mililitrů) v ethanolu (v množství 100 mililitrů) promíchávány a potom byla tato směs zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 3,5 hodiny. Potom byla takto získaná reakční směs ochlazena a potom byla odpařena do sucha a takto vzniklý zbytek byl potom rozdělen mezi 2 N roztok kyseliny chlorovodíkové (v množství 200 mililitrů) a methylenchlorid (v množství 300 mililitrů). Takto získaný methylenchloridový roztok byl potom promyt nasyceným roztokem uhličitanu sodného (v množství 200 mililitrů), potom byl tento podíl sušen za pomoci síranu hořečnatého $MgSO_4$, zfiltrován a odpařen do sucha. Takto získaný zbytek byl rozpuštěn v eteru a potom byl zpracováván přebytkem kyseliny šťavelové rozpuštěné v eteru za účelem vysrážení surového produktu. Tento vysrážený produkt byl potom rekrystalován z methanolu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 6,5 gramu)

ve formě bílé pevné látky.

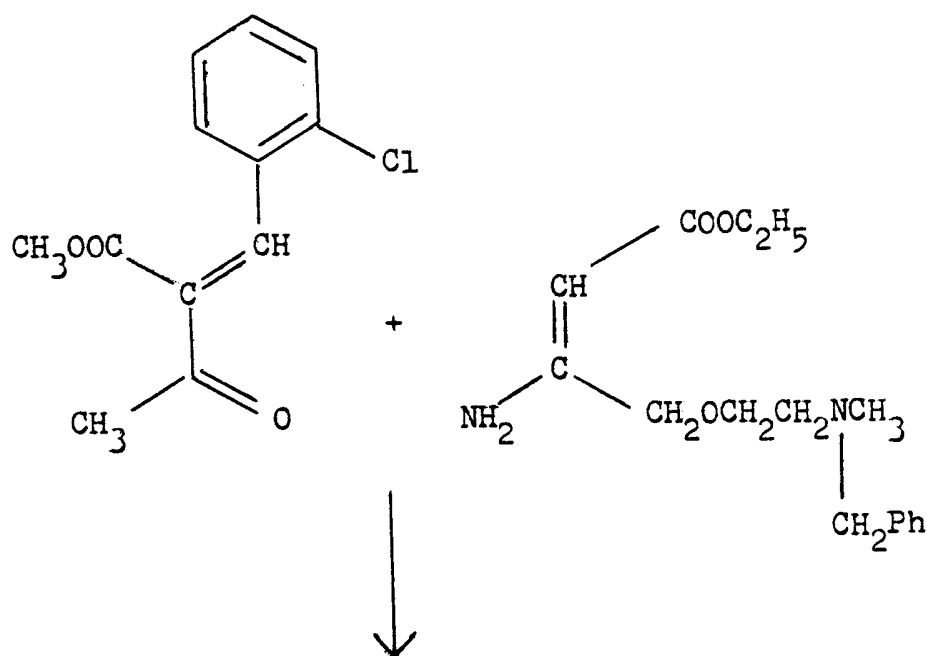
Teplota tání : 181 °C ;

Analýza (%) :

vypočteno pro $C_{28}H_{33}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$:

	C = 59,75	H = 5,85	N = 4,65
nalezeno	C = 59,42	H = 5,85	N = 4,39 .

Metoda (b)

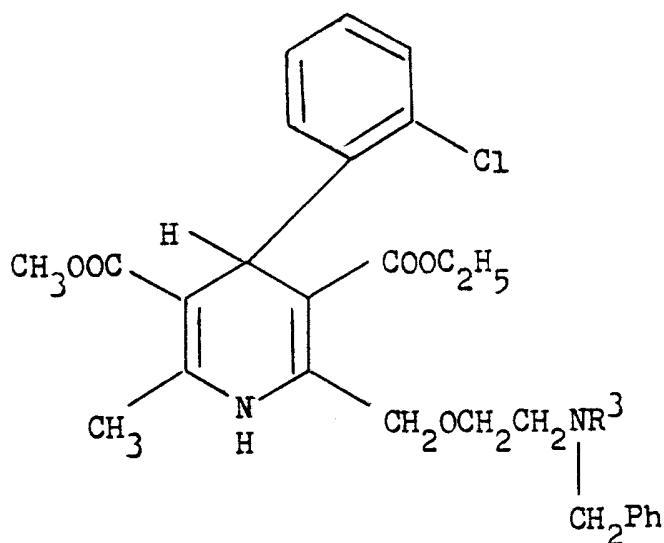


požadovaná sloučenina uvedená
v záhlaví tohoto příkladu
(ve formě volné báze)

Při provádění postupu podle tohoto provedení
byly 4-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy]acetoacetát
ethylnatý (v množství 141 gramů) a acetát amonný (v množ-
ství 37,3 gramu) v ethanolu (v množství 280 mililitrů)
zahřívány opatrným způsobem pod zpětným chladičem při teplotě
varu po dobu 20 minut. Potom byl přidán 2-(2-chlorbenzyliden)-
acetoacetát methylnatý (v množství 115 gramů) a zahřívání
pod zpětným chladičem při teplotě varu bylo potom prováděno

pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 4 hodin. Takto získaná ochlazená reakční směs byla potom podrobena odpařování až do sucha, takto získaný zbytek byl potom znovu rozpuštěn v toluenu (v množství 200 mililitrů) a tento podíl byl potom extrahován roztokem 2 N kyseliny chlorovodíkové (ve formě dvou podílu po 150 mililitrech). Hustá olejová vrstva a vodná fáze samotná byly potom extrahovány methylenchloridem (v množství 400 mililitrů a 200 mililitrů) a získané extrakty byly potom spojeny a promyty nasyceným roztokem uhličitanu sodného v přebytku a potom byl tento produkt sušen pomocí uhličitanu sodného. Potom byl použitý methylenchlorid odstraněn odpařováním a takto získaný zbytek v toluenu plus 20 % benzínu byl potom zfiltrován ve středotlakové koloně na silikagelu (jakost pro TLC neboli chromatografii v tenké vrstvě, výrobek Merck "Kieselgel" 60 H, obchodní označení, v množství 100 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito toluenu plus 20 % benzínu (v množství 500 mililitrů) a potom toluenu (v množství 1 liter). Takto získané eluáty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen do sucha, přičemž byl získán surový produkt, to znamená sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení ve formě volné báze, přičemž tato požadovaná sloučenina byla ve formě oleje (výtěžek 177 gramů), přičemž tato látka byla dostatečně čistá (což bylo zjištěno metodou chromatografie v tenké vrstvě) aby mohla být použita pro další hydrogenační stupeň .

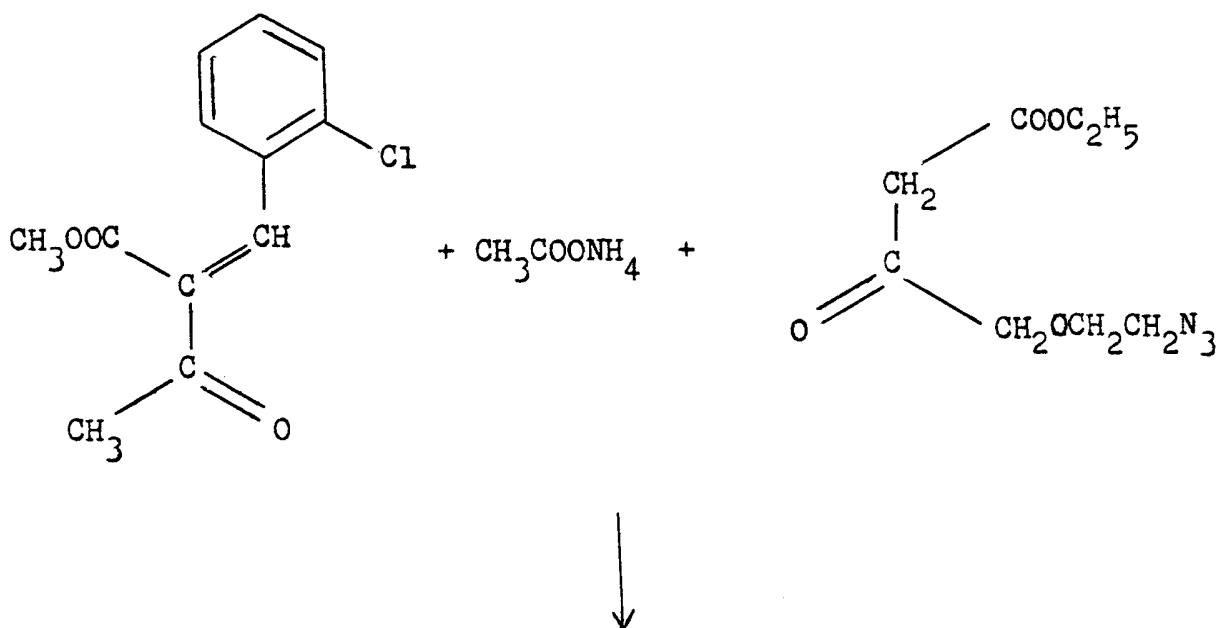
Následující výchozí látky byly rovněž připraveny postupem obdobným jako je výše uvedená metoda (b), přičemž se vycházelo ze vhodných N-substituovaných acetoacetátů a acetátu amonného, a tyto látky byly použity přímo bez identifikování:

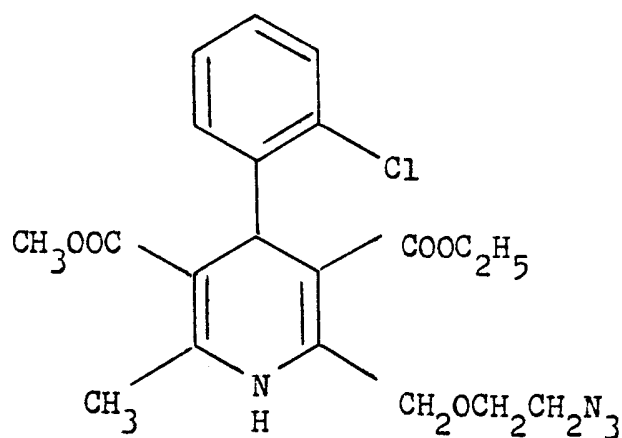


ve kterém znamená R^3 skupinu $-\text{CH}_2\text{Ph}$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Příprava 3

Postup přípravy 2-(2-azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.





Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující 2-azidoethanol (v množství 160 gramů) v tetrahydrofuranu (v množství 300 mililitrů) přidáván během intervalu 40 minut k suspenzi obsahující hydrid sodný (v množství 114 gramů; ve formě 80 %-ní disperze v oleji) v tetrahydrofuranu (v množství 500 mililitrů). Takto připravená směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, přičemž potom byla ochlazena na vodní lázni s ledem a potom byla tato reakční směs zpracovávána tak, že k ní byl po kapkách přidáván roztok obsahující 4-chloracetoacetát ethylnatý (v množství 276 gramů) v tetrahydrofuranu (v množství 250 mililitrů), což probíhalo v intervalu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, potom byla zředěna ethanolem (v množství 150 mililitrů) a potom byla hodnota pH této reakční směsi upravena na 6 až 7 přidávkem 4 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Potom bylo k této reakční směsi přidáno dostatečné množství vody za účelem rozpuštění vzniklé pevné látky a takto vytvořené vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla potom odpařena a takto získaný zbytek byl potom zředěn vodou (v množství 600 mililitrů) a odpařen. Takto vzniklý zbytek byl potom rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a vodu a vodná vrstva byla potom extrahována dvakrát

ethylesterem kyseliny octové. Takto získané ethylacetátové extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen (za pomoci síranu hořečnatého MgSO_4) a potom byl odpařen, čímž byl získán 4-(2-azidoethoxyl)-acetoacetát ethylnatý ve formě hnědého oleje, přičemž plyno-kapalinovou chromatografickou analýzou byla prokázána čistota 73 %. Směs tohoto surového produktu a acetátu amonného (v množství 92,3 gramu) v ethanolu (v množství 600 mililitrů) byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 1 hodiny, přičemž potom byla tato reakční směs ponechána ochladit na teplotu místnosti a potom byla zpracována přidavkem 2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetátu methylnatého (v množství 286,6 gramů). Takto získaná směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 5,5 hodiny a potom byla odpařena. Takto získaný zbytek byl potom promíchán s methanolem (v množství 1,5 litru), přičemž toto promíchávání bylo prováděno po dobu 16 hodin a tímto způsobem byl získán pevný produkt, který byl oddělen, potom byl dvakrát promyt methanolem, usušen a nakonec rekrystalován z methanolu, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 78 gramů).
Teplota tání : $145 - 146^\circ\text{C}$;

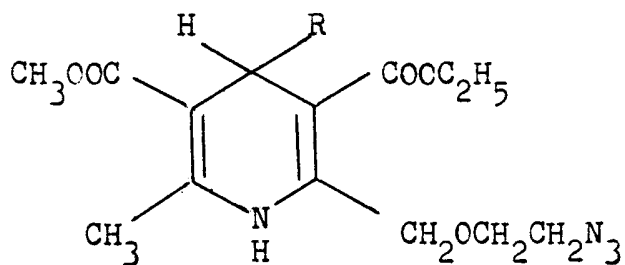
Analýza (%) :

vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$:

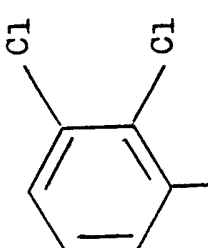
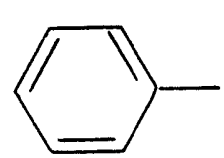
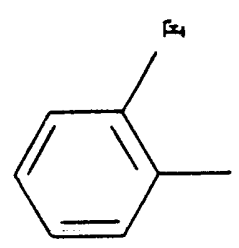
	C = 55,23	H = 5,33	N = 12,88
nalezeno	C = 55,39	H = 5,37	N = 13,01

P ř í p r a v a 4 a ž 6

Podle těchto postupů byly připraveny následující azidové sloučeniny, přičemž se postupovalo obdobným způsobem jako v přípravě 3 a vycházelo se ze vhodných výchozích sloučenin.

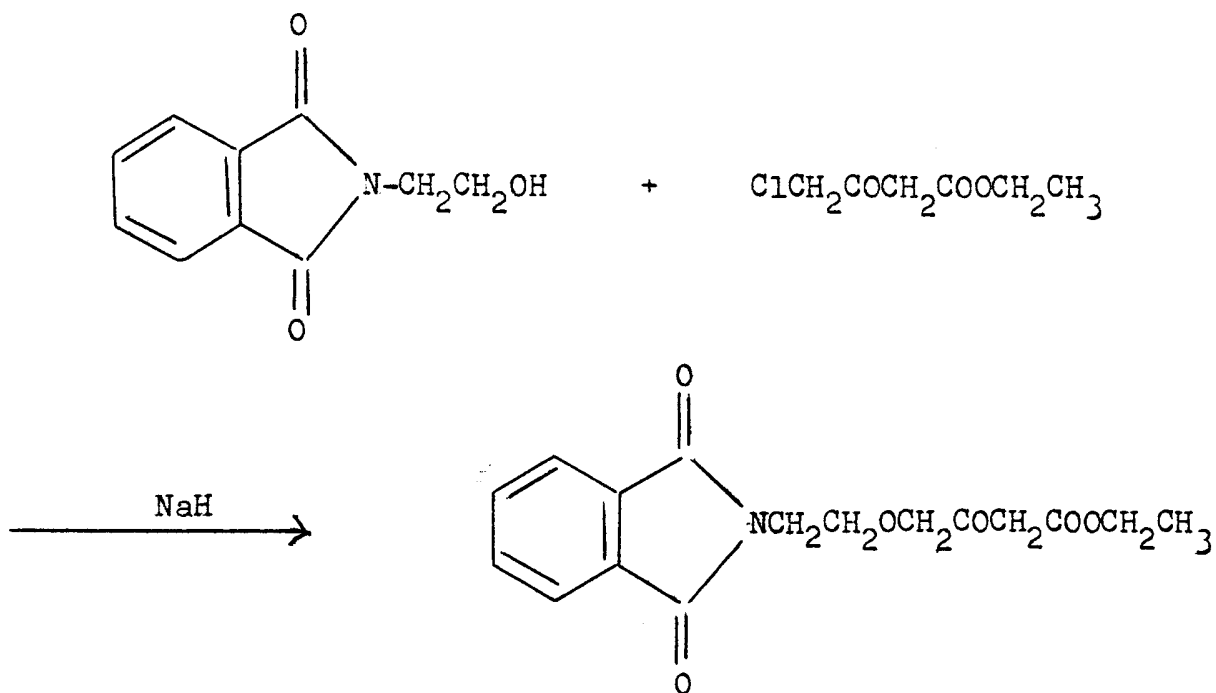


Charakteristika takto získaných produktů je přehledně uvedena v následující tabulce .

Příprava č.	R	Teplota tání (°C)	Analýza (%)		
			(teoretické hodnoty v závorkách)		
			C	H	N
4		141	50,88 (51,18)	4,78 (4,73)	11,73 (11,94)
5		124	59,64 (59,99)	6,11 (6,04)	13,98 (13,99)
6		129-130	NMR v CDCl ₃ : δ =		
			7,14 (5H, m) ;	5,28 (1H, s) ;	
			4,80 (2H, s) ;	4,04 (2H, q) ;	
			3,65 (4H, m) ;	3,62 (3H, s) ;	
			2,35 (3H, s) ;	1,20 (3H, t) ;	

P ř í p r a v a 7

Postup přípravy 4-[2-(ftalimido)ethoxy]acetoacetátu ethylnatého.



Podle tohoto provedení byl hydrid sodný (o koncentraci 57 % hmotnostních v oleji; množství 66,1 gramu) promícháván v suchém tetrahydrofuranu (v množství 500 mililitrů) pod atmosférou dusíku při teplotě -10°C za přidávání N-(2-hydroxyethyl)ftalimidu (v množství 150 gramů). K takto získané suspenzi byl potom přidáván při teplotě -10°C roztok obsahující 4-chloracetoacetát ethylnatý (v množství 129,3 gramu) v suchém tetrahydrofuranu, přičemž toto přidávání probíhalo po dobu jedné hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom bylo prováděno promíchávání dál po dobu 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (v množství 800 mililitrů) a potom byl přidáván ethylester

kyseliny octové (v množství 750 mililitrů). Tímto způsobem získaná vodná vrstva byla potom promyta ethylesterem kyseliny octové (v množství 300 mililitrů) a organické roztoky byly spojeny. Po promytí vodou (v množství 300 mililitrů) byl ethylester kyseliny octové odpařen, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto postupu přípravy ve formě surového oleje (v množství 243 gramů), který byl dostatečně čistý pro další použití.

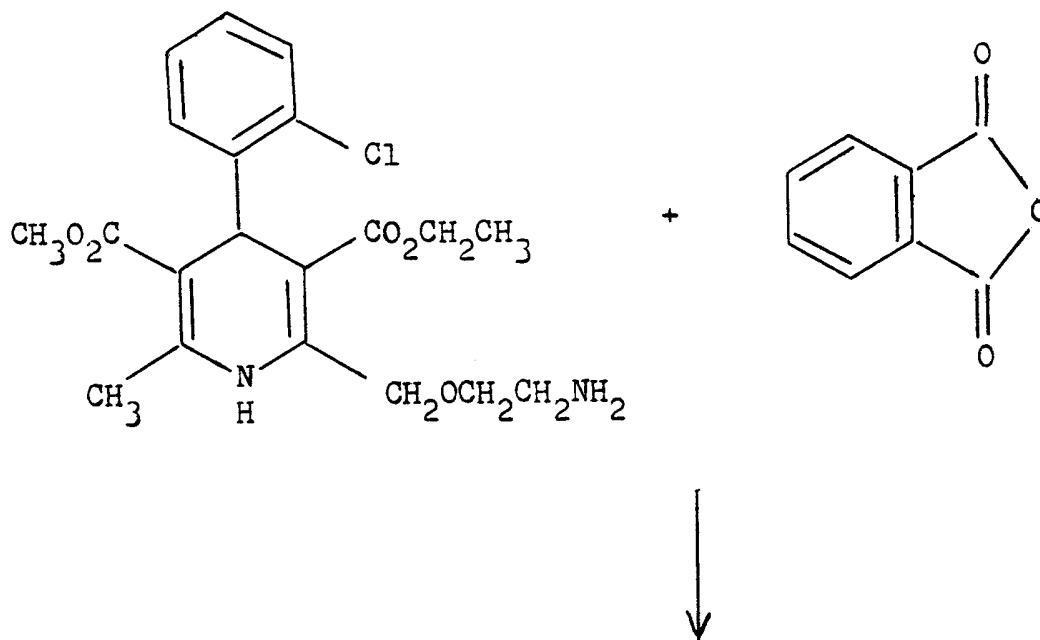
NMR spektrum v CDCl_3 , δ hodnoty :

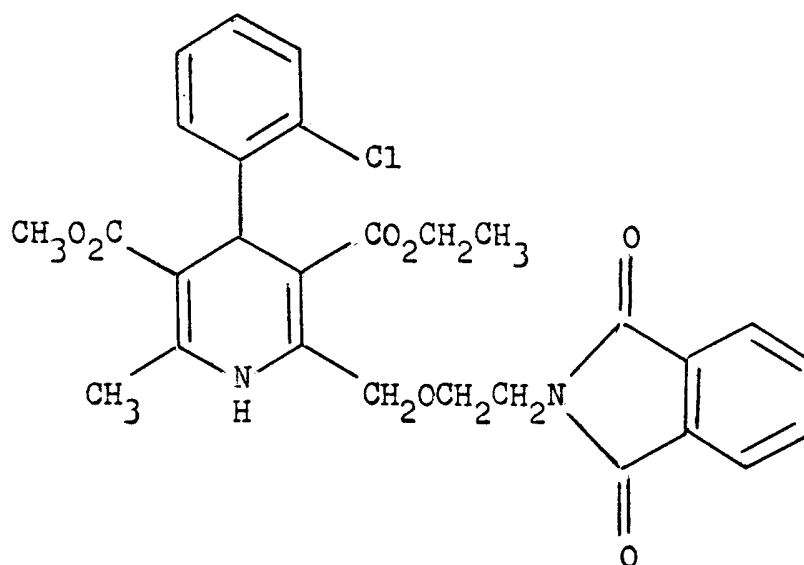
7,80 (4H, m) ; 4,15 (2H, s) ; 4,10 (2H, q) ;
3,92 (2H, t) ; 3,78 (2H, t) ; 3,49 (2H, s) ;
1,22 (3H, t) ;

P ř í p r a v a 8

Postup přípravy 4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-(2-ftalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridinu.

(A) Z 2-(2-(2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu :





Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (v množství 2,0 gramy) a anhydrid kyseliny fthalové (v množství 0,73 gramy) promíchávány při zahřívání pod zpětným chladičem v kyselině octové (v množství 20 mililitrů) po dobu 2,5 hodiny. Potom byla takto získaná reakční směs ochlazena a nerozpustný podíl byl oddělen a promícháván s methanolem (v množství 10 mililitrů). Po zfiltrování této směsi byl získán produkt, t. zn. konečná požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto postupu přípravy ve formě bílé pevné látky (v množství 1,0 gram) .

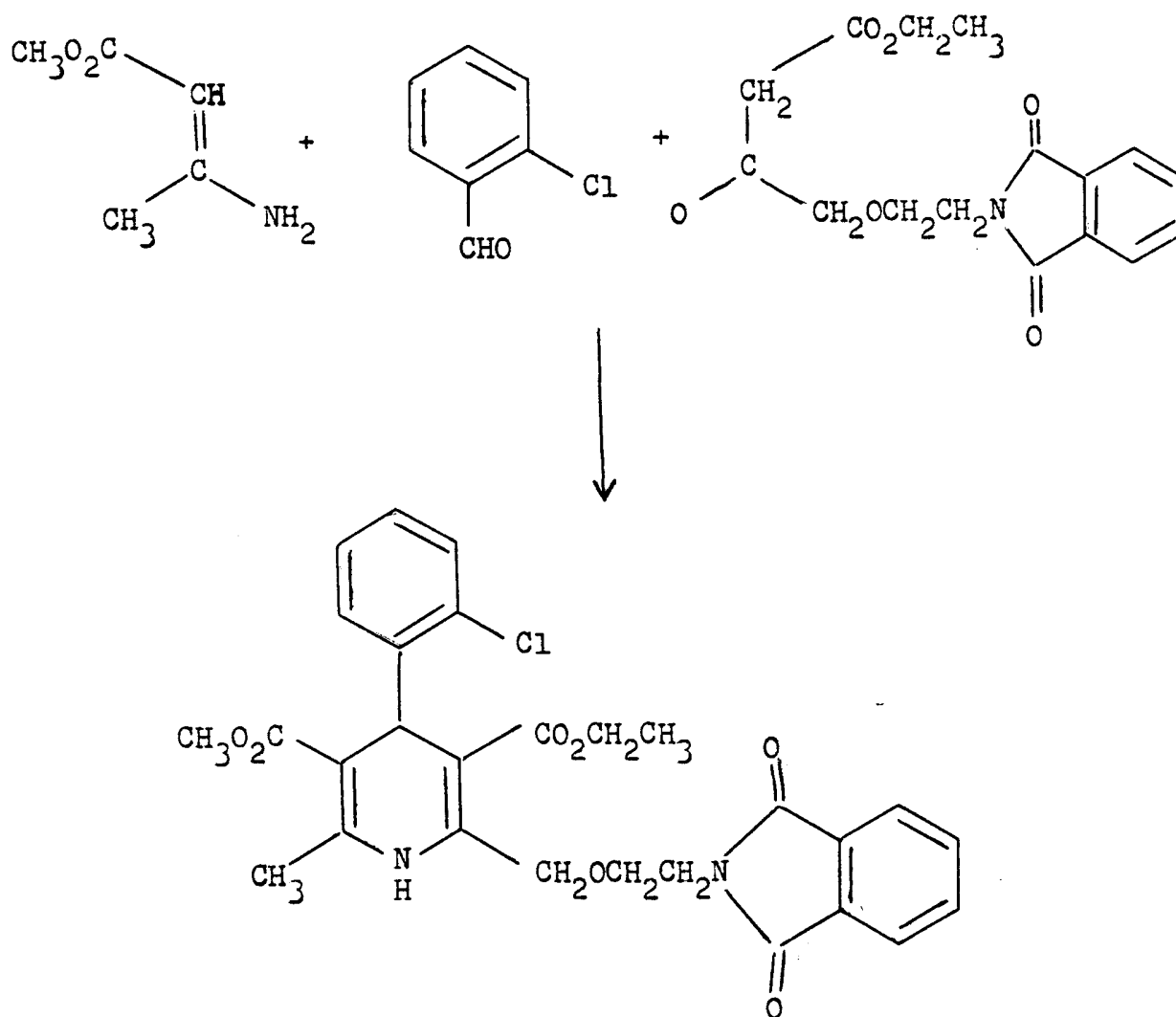
Teplota tání : 146 - 147 °C ;

Analýza (%) :

vypočteno pro $C_{28}H_{27}ClN_2O_7$:

	C = 62,39	H = 5,05	N = 5,20
nalezeno	C = 62,18	H = 5,02	N = 5,20 .

(B) Z 4-/2-(ftalimido)ethoxy/acetoacetátu ethylnatého.

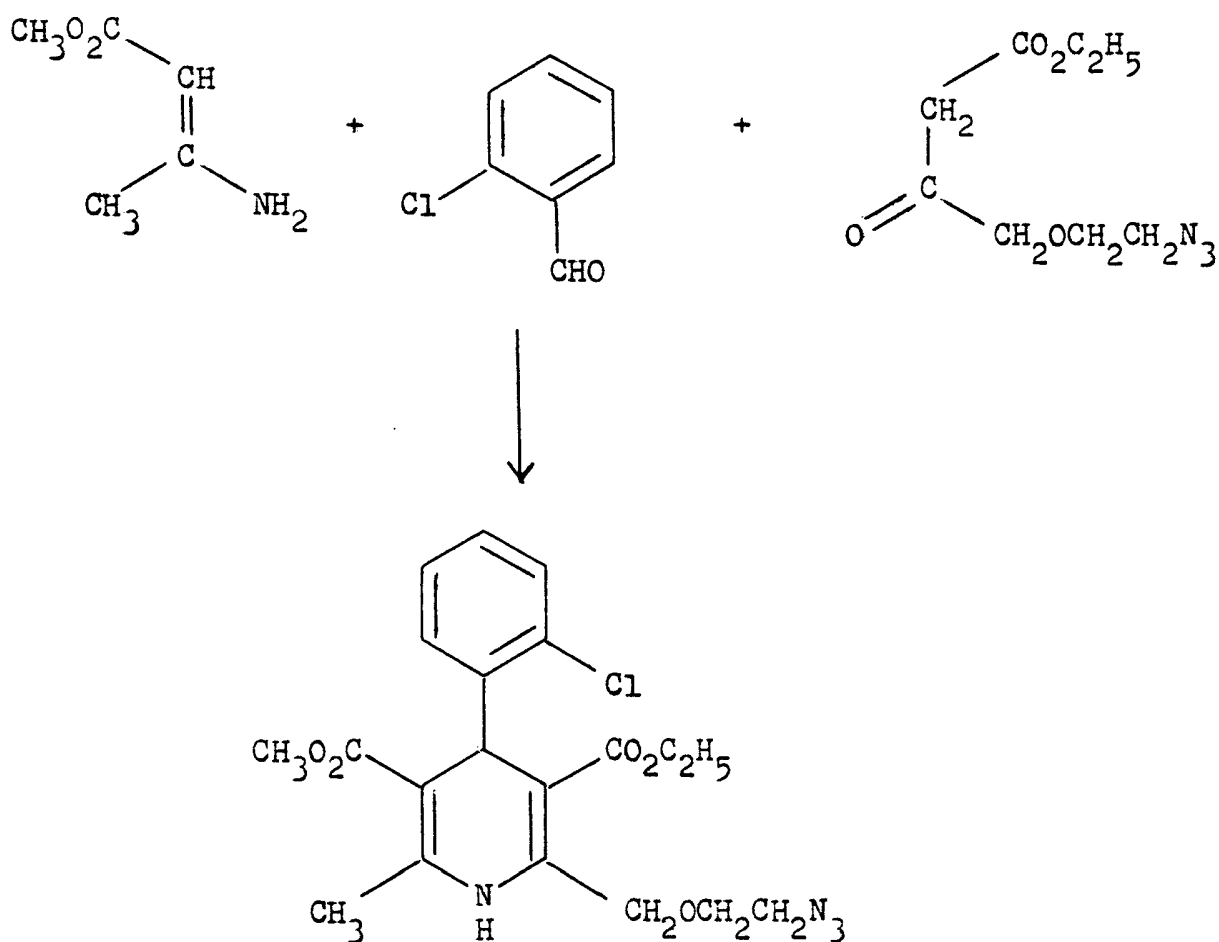


Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 4-(2-/ftalimido/ethoxy)acetoacetát ethylnatý (v množství 200 gramů) rozpuštěn v isopropanolu (v množství 1000 mililitrů) a k takto připravené směsi byl potom přidán 2-chlorbenzaldehyd (v množství 88,1 gramu) a 3-amino-krotonát methylnatý (v množství 72,2 gramu). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 21 hodin , přičemž potom byl odpařen methanol a zůstal olej, který byl v dalším postupu

rozpuštěn v kyselině octové (v množství 1000 mililitrů). Potom byl tento produkt ponechán aglomerovat, což probíhalo po dobu přes noc, a takto získaná sraženina byla potom oddělena, potom byla promyta kyselinou octovou a tento produkt byl potom suspendován v methanolu (v množství 300 mililitrů). Po zfiltrování této směsi byl získán požadovaný produkt uvedený v záhlaví tohoto příkladu, jehož hodnoty NMR a IR byly identické s hodnotami produktu získaného postupem podle shora uvedeného provedení (A) .

P ř í p r a v a 9

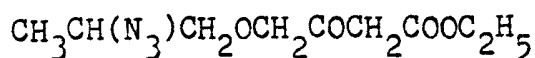
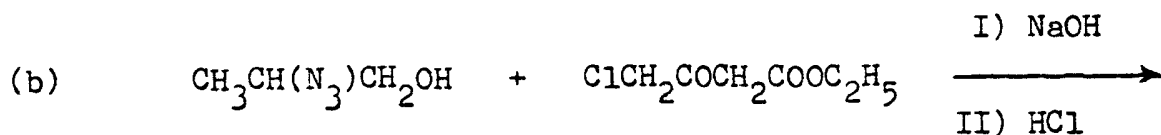
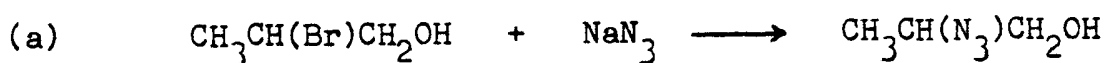
Postup přípravy 2-(2-azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.



Při provádění postupu podle tohoto provedení byl do reakce uveden 4-(2-azidoethoxy)acetoacetát ethylnatý (v množství 46,4 gramu), který byl připraven z 2-azidoethanolu podobným způsobem jako je postup popsáný v přípravě 3, s 3-aminokrotonátem methylnatým (v množství 24,8 gramu) a s 2-chlorbenzaldehydem (v množství 30,3 gramu) v methanolu (v množství 150 mililitru), přičemž tato reakce probíhala při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Potom byla takto získaná reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, přičemž získaná pevná látka byla oddělena, promyta dvakrát methanolem a potom byla sušena, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 28 gramů). Tento produkt bylo možno krystalovat z methanolu, acetonu nebo ethylesteru kyseliny octové. Tento produkt byl potom použit přímo bez dalšího zpracovávání.

P ř í p r a v a 10

Postup přípravy 4-(2-azidoprop-1-oxy)acetoacetátu ethylnatého.



Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 2-brompropan-1-ol (viz. J. Am. Chem. Soc.,

7681, 96 /1974/) (v množství 19,75 gramu) a azid sodný (v množství 10,0 gramu) zahřívána na parní lázni po dobu čtyř dnů, přičemž potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu místnosti a potom byla promyta čtyřikrát eterem. Potom byly jednotlivé promyté podíly spojeny a tento spojený podíl byl potom zfiltrován a potom byl odpařen, přičemž byl získán 2-azidopropan-1-ol (v množství 12,3 gramu) ve formě světle hnědého oleje, který byl analyzován plynokapalinovou chromatografickou metodou, přičemž byla zjištěna čistota 98 % .

Potom byl roztok obsahující 2-azidopropan-1-ol (v množství 10,1 gramu) v tetrahydrofuranu (v množství 100 mililitrů) přidáván během intervalu dvou minut do míchané suspenze hydridu sodného (v množství 6,6 gramu ; 80 %-ní disperze v oleji) v tetrahydrofuranu (v množství 50 mililitrů), která byla chlazená na ledové lázni. Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 15 minut za chlazení na ledové lázni a potom byla zpracovávána po dobu 20 minut roztokem 4-chloracetoacetátu ethylnatého (v množství 16,4 gramu) v tetrahydrofuranu (v množství 150 mililitrů). Takto získaná směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a potom byla odpařena. Takto získaný zbytek byl potom zředěn vodou, potom byl tento podíl promyt dvakrát eterem, potom byl okyselen přidavkem 2 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom byl tento podíl extrahován třikrát do eteru. Takto získané spojené eterové extrakty byly potom sušeny za pomoci síranu sodného a potom byl tento podíl odpařen, přičemž byl získán surový 4-(2-azidoprop-1-oxy)acetoacetát ethylnatý (v množství 20 gramů), který byl potom použit přímo pro další použití.

Hodnoty účinnosti

Hodnoty molární koncentrace sloučenin, které jsou nutné ke snížení odezvy o 50 % při provádění testu, který

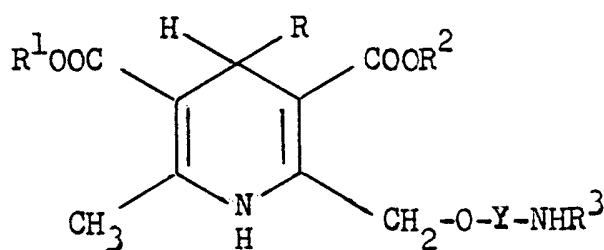
je podrobně specifikován v popisné části tohoto vynálezu, jsou uvedeny v následující tabulce, t. zn. hodnoty IC_{50} ($1M = 1$ grammol/litr). Čím menší je uváděná koncentrace, tím je účinnější použitá sloučenina, to znamená, že nejúčinnějšími sloučeninami byly produkty získané postupy podle příkladů 1, 9, 11, 12, 22, 23 a 24.

Hodnoty IC_{50}	
Sloučenina	IC_{50}
produkt podle příkladu 1	$3,2 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 2	$3,2 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 3	$2 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 4	$6,3 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 5	$4 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 6	$2 \cdot 10^{-7} M$
produkt podle příkladu 7	$1,3 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 8	$5 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 9	$3,2 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 10	$2,5 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 11	$3,2 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 12	$3,2 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 13	$6,3 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 14	$1,6 \cdot 10^{-7} M$
produkt podle příkladu 15	$1,8 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 19	$4 \cdot 10^{-9} M$
produkt podle příkladu 20	$2,2 \cdot 10^{-8} M$
produkt podle příkladu 22	$3,2 \cdot 10^{-9} M$

Sloučenina	IC ₅₀
produkt podle příkladu 23	3,2 . 10 ⁻⁹ M
produkt podle příkladu 24	3,2 . 10 ⁻⁹ M

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dihydropyridinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená :

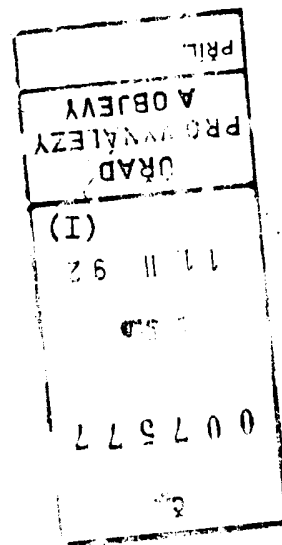
Y skupinu $\text{-(CH}_2)_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_3\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-}$ nebo $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{-}$,

R je substituent vybraný z následujících možností :

(a) fenylová skupina případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý je vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, atomy halogenu, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluor-methylovou skupinu a kyanoskupinu,

(b) 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina, a

(c) benzofuranylová skupina, benzothienylová skupina, pyridylová skupina případně monosubstituovaná methylovou skupinou nebo kyanoskupinou , dále chinolylová skupina, benzoxazolylová skupina, furylová skupina, pyrimidinylová skupina, thiazolylová skupina, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl , 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl nebo thienylová skupina případně monosubstituovaná atomem halogenu nebo



alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku ,

R^1 a R^2 jsou každý nezávisle alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethylóvá skupina, a

R^3 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, 2-alkoxyethylóvá skupina obsahující v alkoxy části 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylóvá skupina, benzylová skupina nebo skupina $-(CH_2)_mCOR^4$, ve které m znamená 1, 2 nebo 3 a R^4 je hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-NR^5R^6$, ve které R^5 a R^6 jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které znamená R fenylovou skupinu, 2-chlorfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu, 2-methoxyfenylovou skupinu, 3-chlorfenylovou skupinu, 2-chlor-3-hydroxyfenylovou skupinu, 2-chlor-6-fluorfenylovou skupinu nebo 2,3-dichlorfenylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které Y je skupina $-(CH_2)_2-$ nebo $-CH_2CH(CH_3)-$.

4. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které R^3 je atom vodíku, methylóvá skupina CH_3 , benzylová skupina, 2-methoxyethylóvá skupina, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2COCC_2H_5$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$ nebo $-CH_2COOH$.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které substituent R^3 znamená atom vodíku nebo methylóvá skupina CH_3 .

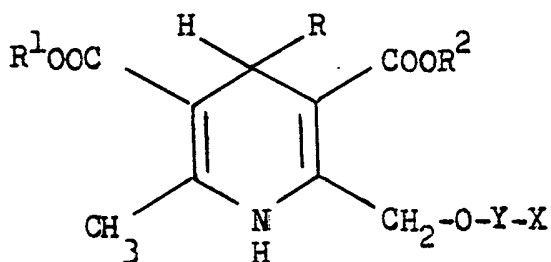
6. Sloučenina podle nároku 1, ve které znamená R 2-chlorfenylovou skupinu, R¹ je methylová skupina, R² je ethylová skupina, Y je -(CH₂)₂- a R³ je atom vodíku nebo methylová skupina.

7. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, která je ve formě maleátové soli.

8. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou odvozenou od této sloučeniny, společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou odvozené od této sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7 pro přípravu léčiva pro léčení ischemických srdečních onemocnění, zejména anginy, nebo pro léčení hypertenze u lidí.

10. Způsob přípravy dihydropyridinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odstraní ochranní skupina aminoskupiny z 1,4-dihydropyridinové sloučeniny s ochrannou aminoskupinou obecného vzorce IA



(IA)

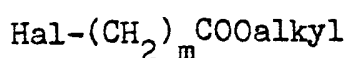
0 2 7 2 8 9

ve kterém R , R^1 , R^2 a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

X je vhodným způsobem chráněná primární nebo sekundární aminoskupina, přičemž uvedená sekundární aminoskupina má obecný vzorec $-NHR^3$, ve kterém R^3 má stejný význam, který je definován u sloučeniny obecného vzorce I s výjimkou vodíku,

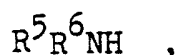
přičemž potom popřípadě následuje jeden nebo více následujících stupňů :

(a) převedení sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená skupinu $-(CH_2)_mCOOalkyl$, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a m je 1, 2 nebo 3, reakcí se sloučeninou obecného vzorce



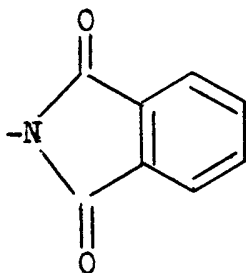
kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a Hal je chlor nebo brom,

(b) převedení sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 je skupina $-(CH_2)_mCOOalkyl$, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a m je 1, 2 nebo 3, na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 je skupina $-(CH_2)_mCOOH$ nebo $-(CH_2)_mCONR^5R^6$, ve kterém m , R^5 a R^6 mají stejný význam jako bylo definováno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, hydrolýzou nebo reakcí s aminovou sloučeninou obecného vzorce



a (c) převedení sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou reakcí s netoxickou kyselinou.

c í s e t í m , že se při tomto postupu použije sloučenina obecného vzorce IA , ve kterém X znamená skupinu $-NR^3(\text{benzyl})$, kde R^3 má stejný význam jako bylo definováno u sloučeniny obecného vzorce I , dále skupinu $-NR^3(\text{COOCH}_2\text{CCl}_3)$, ve které R^3 je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupina

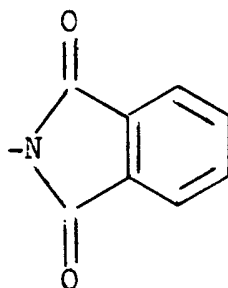


12. Způsob podle nároku 11 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při tomto postupu použije sloučenina obecného vzorce IA , ve kterém X představuje skupinu $NR^3(\text{benzyl})$, přičemž uvedená benzylová skupina se odstraní zpracováním sloučeniny IA vodíkem.

13. Způsob podle nároku 12 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provádí v přítomnosti paladia jako katalyzátoru za acidických podmínek.

14. Způsob podle nároku 11 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při něm použije sloučenina obecného vzorce IA , ve kterém X znamená skupinu $-NR^3(\text{COOCH}_2\text{CCl}_3)$ a uvedená skupina $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$ se odstraní zpracováním uvedené sloučeniny obecného vzorce IA zinkem v kyselině mravenčí nebo v kyselině octové.

15. Způsob podle nároku 10 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při tomto postupu použije sloučenina obecného vzorce IA , ve kterém X znamená skupinu

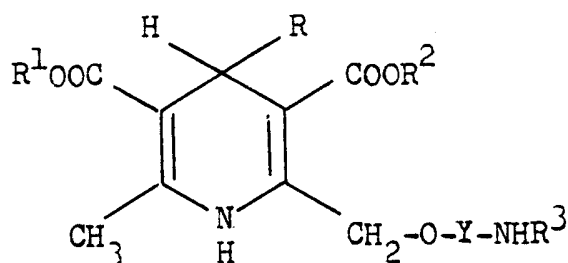


přičemž tato ftaloylová skupina se odstraní zpracováváním sloučeniny obecného vzorce IA

- (a) primárním aminem,
 - (b) hydrazinhydrátem, nebo
 - (c) hydroxidem alkalického kovu,
- přičemž potom následuje zpracovávání kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že uvedeným primárním aminem je methylamin a uvedeným hydroxidem alkalického kovu je hydroxid draselný.

17. Způsob přípravy 1,4-dihydropyridinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém znamená

Y skupinu $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$,

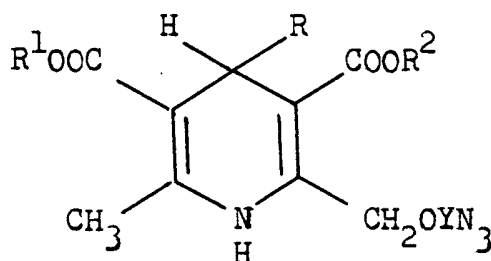
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

R má stejný význam jako v nároku 1 ,

R^1 a R^2 každý nezávisle znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethylovou skupinu, a

R^3 je atom vodíku nebo skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^4$,
ve které m je 1, 2 nebo 3 a

R^4 je hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-\text{NR}^5\text{R}^6$, ve které substituenty R^5 a R^6 každý nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje azidová sloučenina obecného vzorce

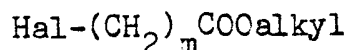


ve kterém mají R, R^1 , R^2 a Y stejný význam jako u sloučeniny obecného vzorce I ,

přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce I , ve kterém je substituentem R^3 atom vodíku, a po tomto procesu popřípadě následuje jeden nebo více následujících stupňů :

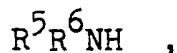
(a) převedení sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém substituentem R^3 je atom vodíku, na sloučeninu obecného vzorce I , ve kterém substituentem R^3 je skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{COOalkyl}$, přičemž v alkylové části je 1 až 4 atomy uhlíku a m je 1, 2 nebo 3 , reakcí se sloučeninou

obecného vzorce



přičemž v alkylové části je 1 až 4 atomy uhlíku, a Hal znamená atom chloru nebo bromu,

(b) převedení sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituentem R^3 je skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{COOalkyl}$, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a m je 1, 2 nebo 3, na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 je skupina $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ nebo $-(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^5\text{R}^6$, kde m , R^5 a R^6 mají stejný význam jako u sloučeniny obecného vzorce I, buďto hydrolýzou nebo reakcí s aminovou sloučeninou obecného vzorce



a (c) převedení sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou reakcí s netoxickou kyselinou.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že uvedená redukce se provádí vodíkem.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že uvedená hydrogenace se provádí v
přítomnosti paladia jako katalyzátoru.

20. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že uvedená redukce se provádí za
použití zinku a kyseliny chlorovodíkové.

21. Způsob podle nároku některého 10 až 16,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se při tomto
procesu připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém
je substituentem R 2-chlorfenylová skupina, R^1 je methy-
lová skupina CH_3 , R^2 je ethylová skupina C_2H_5 ,

Y představuje skupinu $-(CH_2)_2-$ a R^3 je atom vodíku nebo methylová skupina CH_3 .

22. Způsob podle některého z nároků 17 - 20 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí
odpovídající výchozí sloučeniny, přičemž se připraví slou-
čenina obecného vzorce I , ve kterém R je 2-chlorfenylo-
vá skupina, R^1 je methylová skupina CH_3 , R^2 je ethylová
skupina C_2H_5 , Y je $-(CH_2)_2-$ a R^3 je atom vodíku.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený

K anotaci (obecné vzorce I a IA) :

