

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 497

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 211/90

(21) PV 2252-89.I
(22) Přihlášeno 06 04 88
(30) Právo přednosti od 09 04 87 (DE)
(P 37 11 991.5)

(40) Zveřejněno 12 02 90
(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu

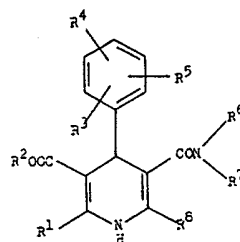
(73) Majitel patentu

STOLTEFUSS JÜRGEN ing., HAAN, SCHWENNER ECKHARD dr.,
BECHEM MARTIN dr., HIRTH CLAUDIA dr., WUPPERTAL,
KAYSER MICHAEL dr., LEVERKUSEN, SCHRAMM MATTHIAS dr.,
KOELN, STASCH JOHANNES-PETER dr., WUPPERTAL (DE)
BAYER AKTIENGESellschaft, LEVERKUSEN (DE)

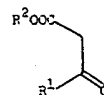
(54)

Způsob výroby nových dihydropyridinamidů

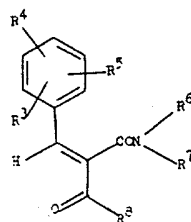
(57) Nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 a R^8 znamenají C_{1-6} -alkyl, R^2 znamená C_{1-6} -alkyl, který je popřípadě v řetězci přerušen kyslíkem a je popřípadě substituován C_{2-6} -alkoxykarbonylem nebo fenylem, R^3 a R^4 znamenají vodík nebo C_{1-4} -alkoxy, R^5 znamená $-O-(CH_2)_n$ -fenyl, $-O-(CH_2)_n$ -pyridyl, $-S-(CH_2)_n$ -fenyl nebo $-O-SO_2$ -fenyl, kde $n = 1$ nebo 2 a fenyl je popřípadě substituován nitroskupinou, CF_3 , C_{1-3} -alkylem nebo halogenem, R^6 a R^7 znamenají vodík, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{1-12} -alkyl nebo C_{2-5} -alkenyl, které mohou být substituovány OH, C_{1-4} -alkoxy, C_{2-5} -alkylkarbonylem, fenylem, di- C_{1-4} -alkylaminoskupinou, C_{3-6} -cykloalkylem nebo pyridylem, dále znamenají fenyl, který je popřípadě substituován karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo znamenají pyridylovou skupinu, jakož i jejich fyziologicky použitelné soli se připravují reakcí esterů β -ketokarboxylové kyseliny vzorce III s amoniakem a amidy yliden- β -ketokarboxylové kyseliny vzorce VII, popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel a získané sloučeniny se popřípadě převádějí na své fyziologicky použitelné soli. Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako léčiva.



(I)



(III)



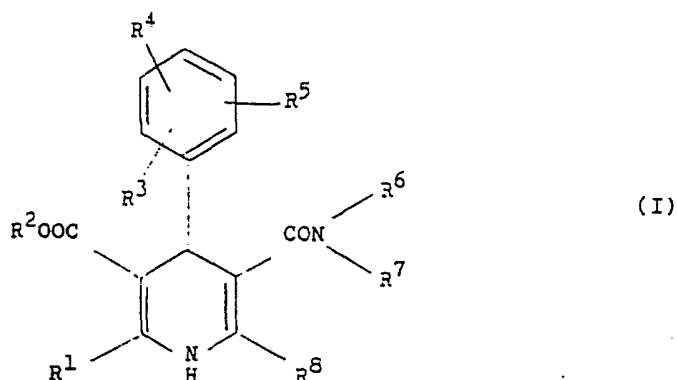
(VII)

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových dihydropyridinamidů, které mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména pak schopnost ovlivňovat krevní oběh a mohou se tudíž používat jako léčiva.

Je známo, že diethylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-fenylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny se získá reakcí ethylesteru benzylidenacetocetové kyseliny s ethylesterem β -aminokrotonové kyseliny nebo s ethylesterem acetocetové kyseliny a amoniakem /srov. E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898)/.

Dále je známo, že určité 1,4-dihydropyridiny mají zajímavé farmakologické vlastnosti /srov. F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)/.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových dihydropyridinamidů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku a je popřípadě substituována alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 znamená
 -O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,
 -O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,
 -S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo
 -O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých

n znamená číslo 1 nebo 2 a

fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
 - atom vodíku,
 - cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkykarbonylovou skupinou

- se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo pyridylovou skupinou,
- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
- pyridylovou skupinou,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné postupem podle vynálezu, existují ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) nebo které se nechovají jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Vynález se týká jak antipódů, tak i racemických forem, jakož i směsí diastereomerů. Racemické formy se dají rovněž jako diastereomery rozdělit známým způsobem na stereoisomerní jednotné složky (srov. E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, 1962).

Fyziologicky použitelnými solemi mohou být soli sloučenin obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou bromovodíkovou, s kyselinou fosforečnou nebo s kyselinou sírovou, nebo soli s organickými karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, kyselinou mléčnou, kyselinou benzoovou nebo kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou fenylsulfonovou, kyselinou toluensulfonovou nebo kyselinou naftalendisulfonovou.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 znamená
- $O-(CH_2)_n$ -fenylovou skupinu,
 - $O-(CH_2)_n$ -pyridylovou skupinu,
 - $S-(CH_2)_n$ -fenylovou skupinu nebo
 - $O-SO_2$ -fenylovou skupinu, ve kterých
- n znamená číslo 1 nebo 2 a
- fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,
- R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech,
 - fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
 - pyridylovou skupinu,

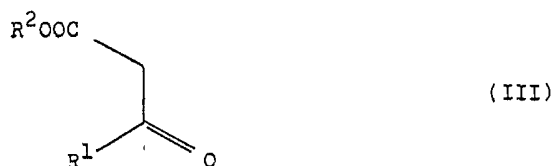
jakož i jejich fyziologicky použitelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,
- R^5 znamená
 -O-CH₂-fenylovou skupinu,
 -O-CH₂-pyridylovou skupinu,
 -S-CH₂-fenylovou skupinu nebo
 -O-SO₂-fenylovou skupinu,
 přičemž fenylová část je popřípadě až dvakrát substituována stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny tvořené nitroskupinou, tri-fluormethylovou skupinou, methylovou skupinou nebo atomem fluoru či chloru,
- R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku a
- R^7 znamená
 - atom vodíku, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, nebo
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo
 - fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
 - ω -, β - nebo γ -pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli.

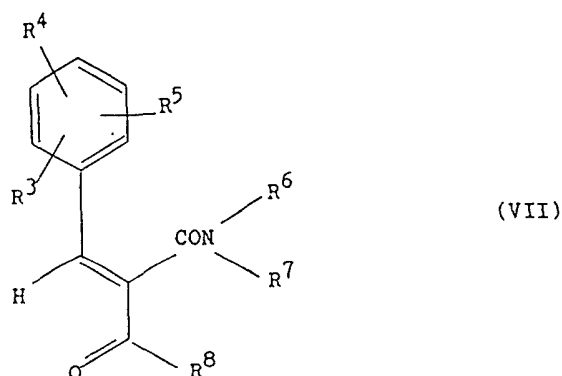
Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 až R^8 mají shora uvedené významy, jakož i jejich fyziologicky použitelné soli připravují tím, že se estery β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

uvádějí v reakci s amoniakem a amidy yliden- β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce VII

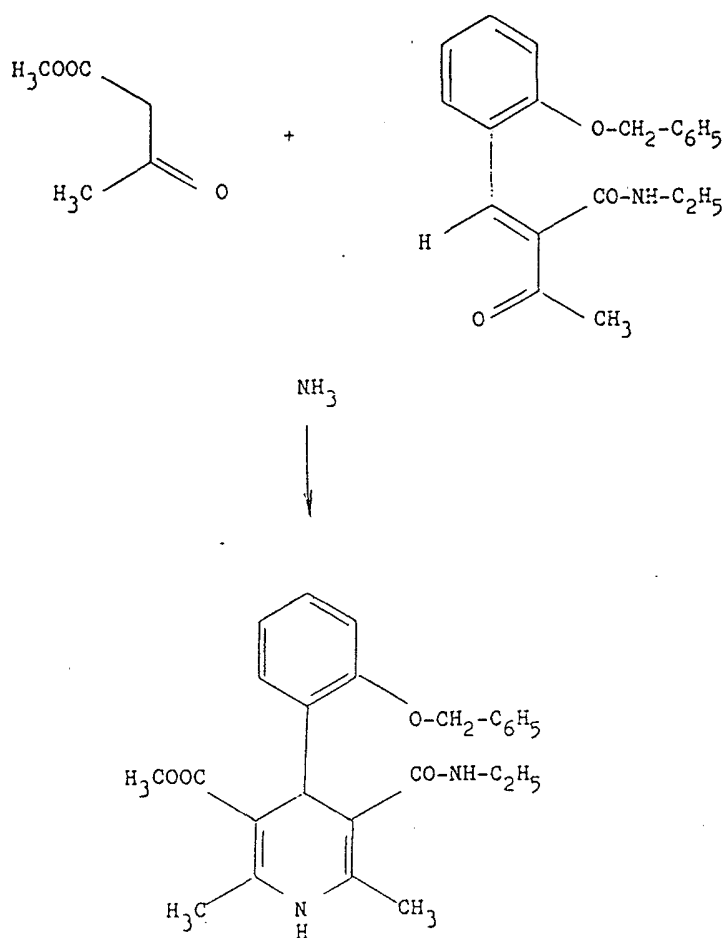


ve kterém

R^3 až R^8 mají shora uvedený význam,

popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel, načež se získané sloučeniny popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli.

Postup podle vynálezu lze na konkrétním příkladu výchozích látek znázornit následujícím reakčním schématem:



Jako rozpouštědla přicházejí pro reakci podle vynálezu v úvahu voda nebo všechna inertní organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm náleží výhodně alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, ethery, jako diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykolmonomethylether nebo glykoldimethylether, nebo amidy, jako dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, nebo ledová kyselina octová, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo pyridin.

Reakční teploty se mohou měnit v širokém rozmezí. Obecně se pracuje při teplotách mezi $+10^{\circ}\text{C}$ a $+150^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotách mezi $+20^{\circ}\text{C}$ a $+100^{\circ}\text{C}$. Zvláště výhodně se pracuje při teplotě varu příslušného rozpouštědla.

Reakce se může provádět za atmosférického tlaku, avšak také při zvýšeném nebo při sníženém tlaku. Obecně se pracuje při atmosférickém tlaku.

Poměr výchozích látek, které se zúčastňují reakce podle vynálezu, je libovolný. Obecně se však pracuje za použití molárních množství reakčních složek.

Izolace a čištění sloučenin získaných postupem podle vynálezu se provádí výhodně tak, že se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek získaný popřípadě teprve po ochlazení ledem v krystalickém stavu, se překrystaluje z vhodného rozpouštědla. V některých případech může být zapotřebí čistit sloučeniny, které byly získány postupem podle vynálezu, chromatografickým.

Estery β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III, které se používají jako výchozí látky, jsou známy nebo se mohou vyrábět podle známých metod /D. Borrmann, Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", sv. VII/4, 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)/.

Amidy yliden- β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce VII, které se používají jako výchozí látky, jsou známy nebo se mohou vyrábět podle známých metod /G. Jones "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions, sv. XV, 204 (1967)/.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné postupem podle vynálezu, vykazují nepředpokladelné spektrum cenných farmakologických účinků. Uvedené sloučeniny ovlivňují kontraktilitu srdce, tonus hladkého svalstva, jakož i hladinu elektrolytů a kapalin.

Uvedené sloučeniny se mohou používat v léčivech k ošetřování patologicky změněného krevního tlaku a srdeční nedostatečnosti, jakož i jako koronární terapeutika.

Kromě toho se mohou uvedené látky používat k léčení poruch srdečního rytmu, nedostatečnosti ledvin, cirhosis jater, ascites, plicního edému, edému mozku, edému v těhotenství, glaukomu nebo cukrovky (Diabetes mellitus).

Účinnost sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu na činnost srdce byla zjištěna na izolovaném, stimulovaném papilárním svalu srdce morčete. Za tím účelem se pokusná zvířata (morčata obojího pohlaví o hmotnosti 200 g) usmrtí, otevře se jejich hrudník a vyjme se srdce. Pro pokusy se potom vypreparují z pravé srdeční komory vždy pokud možno malé papilární svaly a fixují se horizontálně v orgánové lázni. Přitom je jeden konec svalu zachycen mezi dvěma kovovými elektrodami, které současně dráždí preparát, zatímco druhý konec svalu je spojen vláknem se snímačem síly. Papilární sval se dráždí frekvencí 1 Hz nad prahovou hodnotu. Orgánová lázeň o objemu asi 2 ml se kontinuálně promívá Krebs-Henseleitovým roztokem (koncentrace v mmol: NaCl 118; Na_2CO_3 25; KCl 10; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; CaCl_2 1,8; glukosa 10, pH 7,4) rychlostí 4 ml/min při teplotě 32°C . Kontrakce papilárního svalu se měří isometricky přes připojený snímač síly a zaznamenává se pomocí zapisovače.

Látky podle vynálezu se rozpustí v Krebs-Henseleitově roztoku v koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$, popřípadě za použití pomocného rozpouštědla (dimethylsulfoxidu až do koncentrace 0,5 %). Amidy dihydropyridinkarboxylové kyseliny podle vynálezu vykazují přitom vztaženo na hodnoty získané při kontrolním pokusu potlačení síly kontrakce papilárního svalu o více než 10 %.

Nové účinné látky se mohou převádět známým způsobem na obvyklé přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granulát, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky, za použití inertních, netoxických, farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel. Přitom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna vždy v koncentraci od asi 0,5 do 90 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs, tj. v množství, která jsou postačující k tomu, aby se dosáhlo uvedeného rozsahu dávek.

Přípravky se vyrábějí například smísením účinných látek s rozpouštědly nebo/a nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů nebo/a dispergátorů, přičemž v případě použití vody jako ředidla se mohou používat popřípadě organická rozpouštědla jakožto pomocná rozpouštědla.

Jako pomocné látky lze uvést například: vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako parafinické uhlovodíky (například ropné frakce), rostlinné oleje (například směs podzemnicového oleje a sezamového oleje), alkoholy (například ethylalkohol, glycerol), nosné látky, jako například přírodní kamenné moučky (například kaoliny, aluminy, mastek, křidu), syntetické kamenné moučky (jako například vysoce disperzní kyselinu křemičitou, křemičitany), cukry (například třtinový cukr, mléčný cukr a hroznový cukr), emulgátory (například polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty, arylsulfonáty), detergenty (například lignin, sulfitové odpadní louhy, methylcelulosu, škroby a polyvinylpyrrolidon) a látky kluzné (například hořečnatou sůl kyseliny stearové, mastek, stearovou kyselinu a natriumlaurylsulfát).

Aplikace se provádí obvyklým způsobem, výhodně perorálně nebo parenterálně, zejména perlinguálně nebo intravenosně. V případě orální aplikace mohou tablety obsahovat samozřejmě kromě uvedených nosných látek také přísady, jako sodnou sůl kyseliny citronové, uhličitán vápenatý a dikalciumfosfát společně s různými přísadami, jako jsou škroby, výhodně bramborový škrob, želatina apod. Dále mohou obsahovat rovněž lubrikátory, jako hořečnatou sůl kyseliny stearové, natriumlaurylsulfát a mastek, které se používají jako pomocné látky při tabletování. V případě vodných suspenzí se mohou k účinným látkám přidávat kromě shora uvedených pomocných látek také různé látky zlepšující chuť nebo barviva.

V případě parenterální aplikace se mohou používat roztoky účinných látek za použití vhodných kapalných nosných látek.

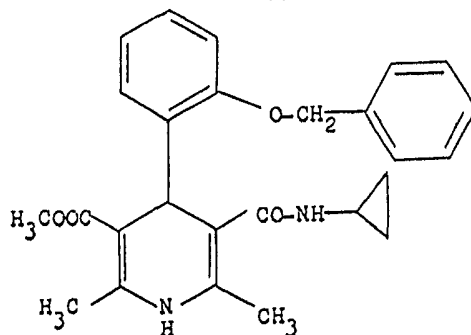
Obecně se ukázalo výhodným používat při intravenosní aplikaci množství od asi 0,001 do 1 mg/kg, výhodně od asi 0,01 do 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, aby se dosáhlo účinných výsledků. Při perorální aplikaci činí dávka od asi 0,01 do 20 mg/kg, výhodně od 0,1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přesto může být v některých případech popřípadě nutné odklonit se od uvedených množství a to v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na způsobu aplikace, na individuálním chování vůči medikamentu, na způsobu v jakém je podáván a na době, popřípadě intervalu, ke kterému se aplikace provádí. Tak může být v některých případech dostačující, použije-li se menšího množství než to, které je uvedeno shora jako minimální, zatímco v jiných případech se musí shora uvedená horní mez překročit. V případě aplikace větších množství lze doporučit rozdělit toto množství do několika jednotlivých dávek aplikovaných během dne.

V následujících příkladech byly hodnoty R_f stanovovány na hliníkové fólii pro chromatografii na tenké vrstvě (Merck), tloušťka vrstvy 0,2 mm, silikagel 60 F 254; rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v objemovém poměru 1 : 2.

Příklad 1

3-methylester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzoyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

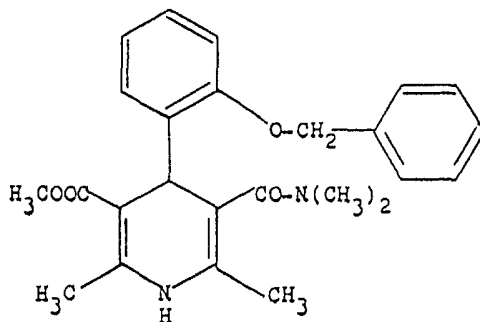


3,35 g (10 mmol) cyklopropylamidu 2-benzoyloxybenzylidenacetocové kyseliny ve 30 ml isopropylalkoholu se vaří s 1,15 g (10 mmol) methylesteru acetocové kyseliny a 1,2 g octanu amonného po dobu 6 hodin. Potom se reakční směs ochladí a zahustí se. Olejovitý zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se dvakrát protřepává s vodou, poté se vysuší a zahustí se. Po čištění na sloupci silikagelu se získá 0,6 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 194 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se vyrobí sloučeniny uvedené v následujících příkladech.

Příklad 2

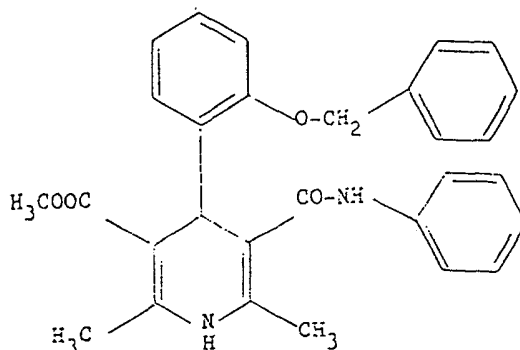
3-methylester-5-dimethylamid 4-(2-benzoyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 162 až 165 °C.

Příklad 3

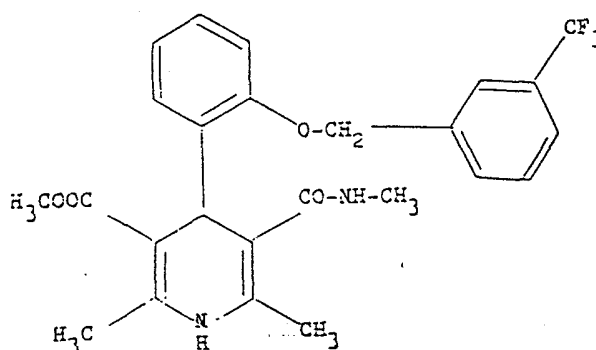
3-methylester-5-fenylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 194 °C.

Příklad 4

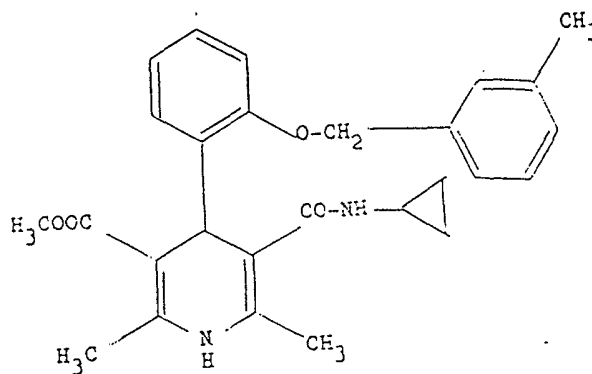
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 156 až 157 °C.

Příklad 5

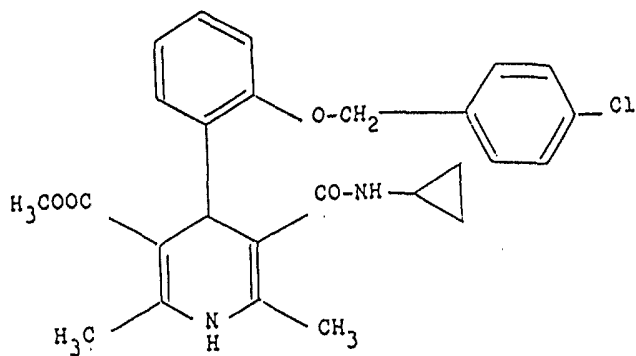
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 176 °C.

Příklad 6

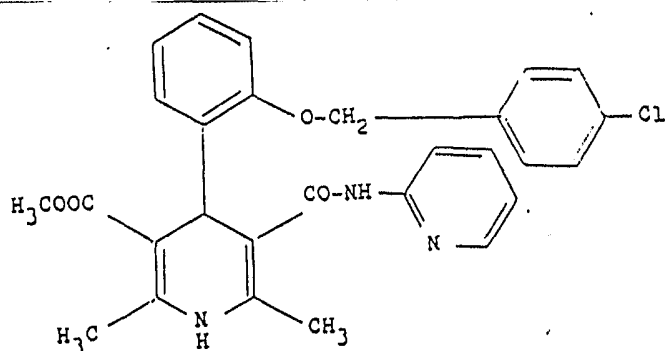
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

Příklad 7

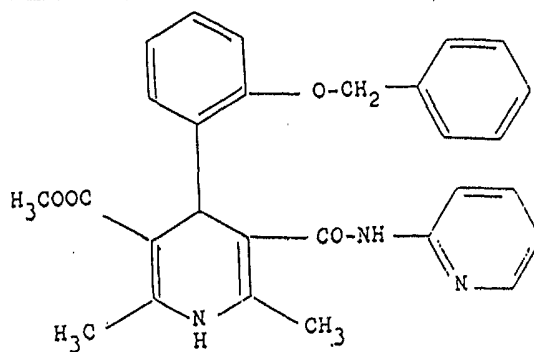
3-methylester-5-(2-pyridyl)amid 4-[2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 201 až 204 °C.

Příklad 8

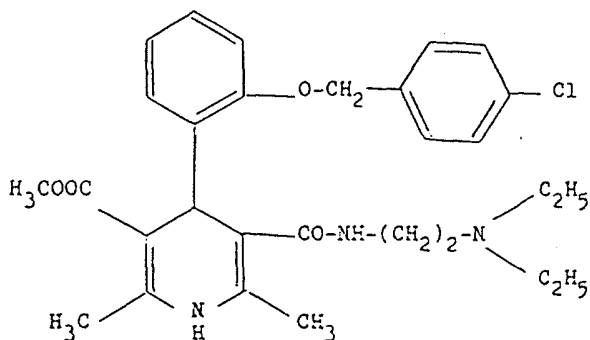
3-methylester-5-(2-pyridyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 164 až 165 °C.

Příklad 9

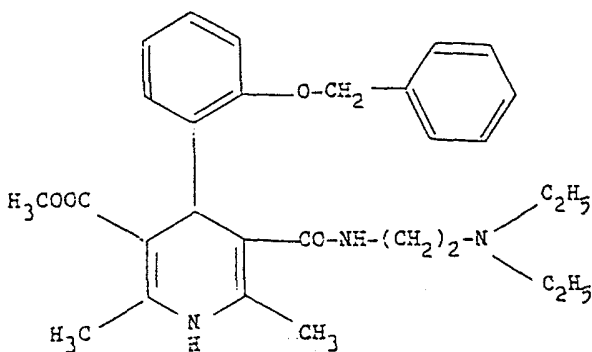
3-methylester-5-(2-methylaminoethyl)amid 4-[2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 80 °C.

Příklad 10

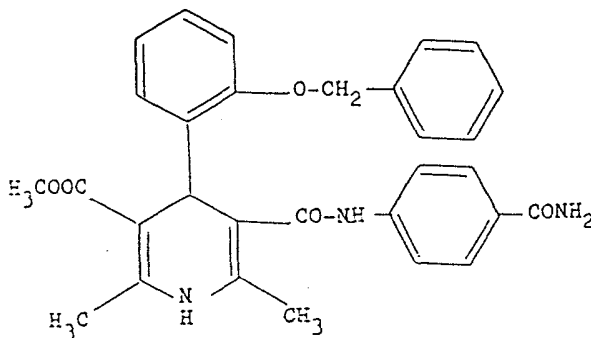
3-methylester-5-(2-diethylaminoethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 95 °C.

Příklad 11

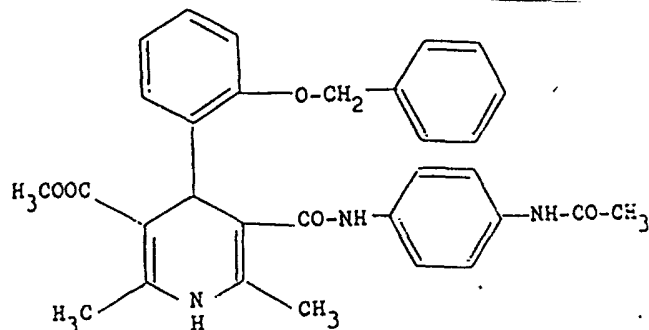
3-methylester-5-(4-karbamoylfenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání nad 300 °C.

Příklad 12

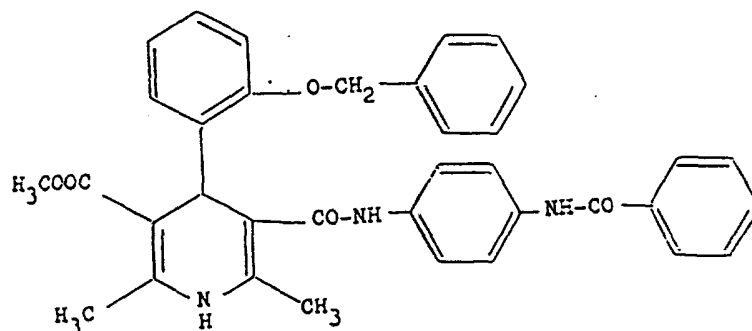
3-methylester-5-(4-acetylaminofenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 298 °C (rozklad).

Příklad 13

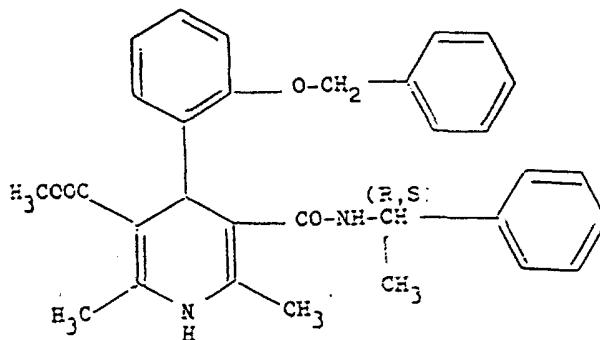
3-methylester-5-(4-benzoylamino-fenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 197 °C.

Příklad 14

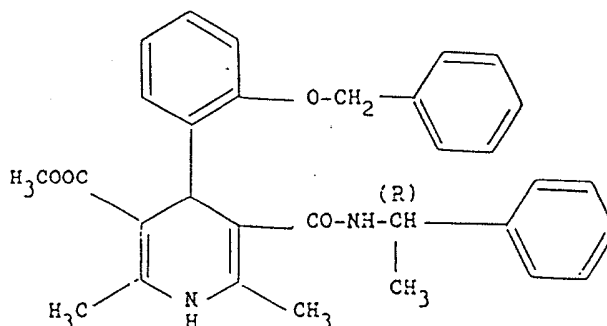
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R,S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (směs R,S)



Teplota tání od 162 °C.

Příklad 15

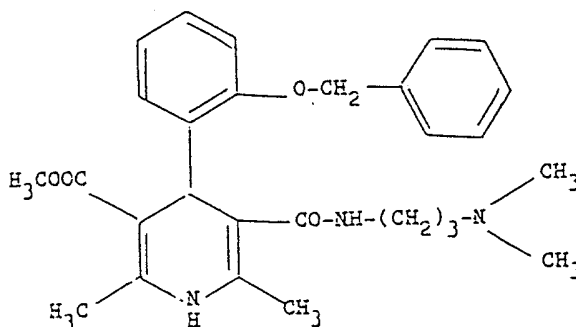
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání 82 °C.

Příklad 16

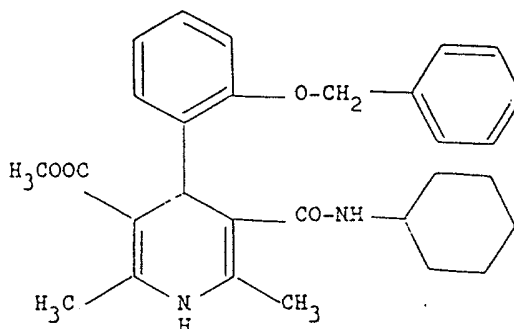
3-methylester-5-(3-dimethylaminopropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 89 až 90 °C.

Příklad 17

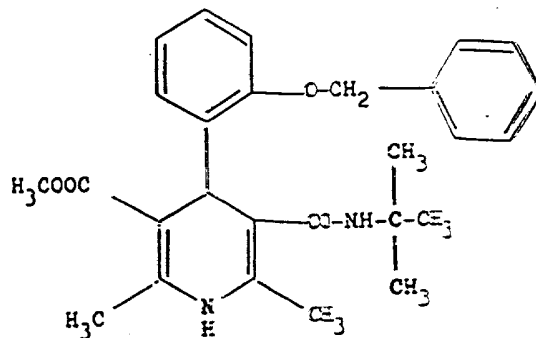
3-methylester-5-cyklohexylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 108 až 111 °C.

Příklad 18

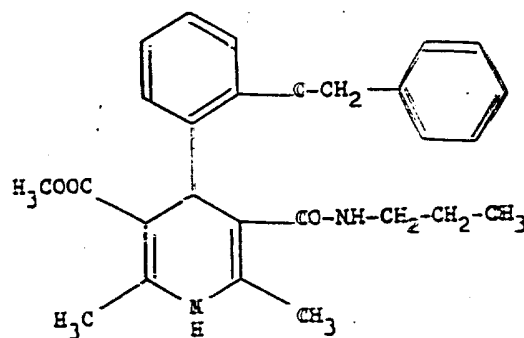
3-methylester-5-terc.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

Příklad 19

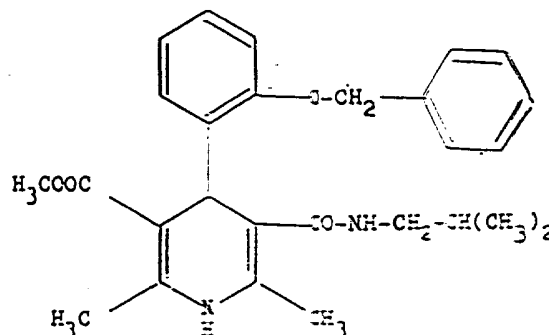
3-methylester-5-propylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,37$.

Příklad 20

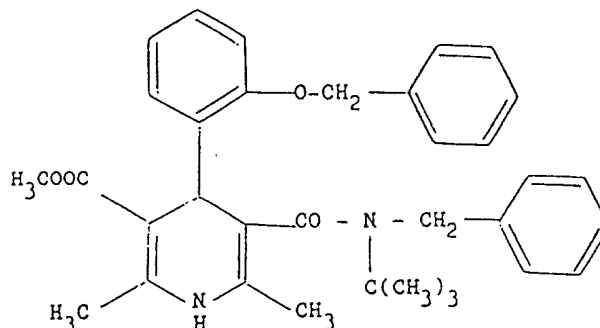
3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 134 °C.

Příklad 21

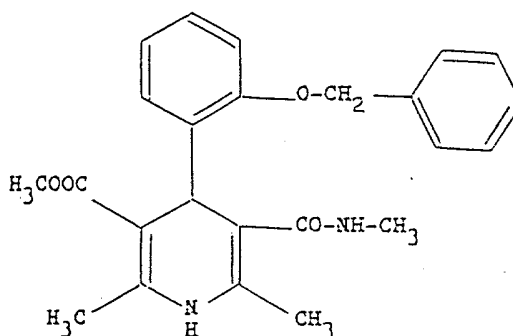
3-methylester-5-N-benzyl-N-terc.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 128 °C.

Příklad 22

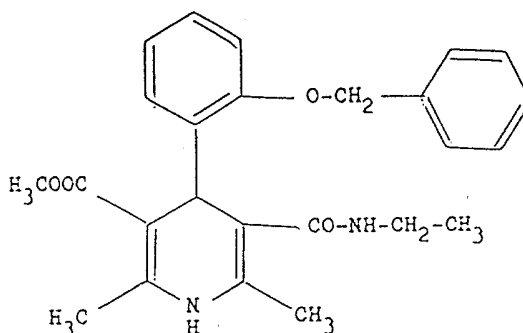
3-methylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 105 °C.

Příklad 23

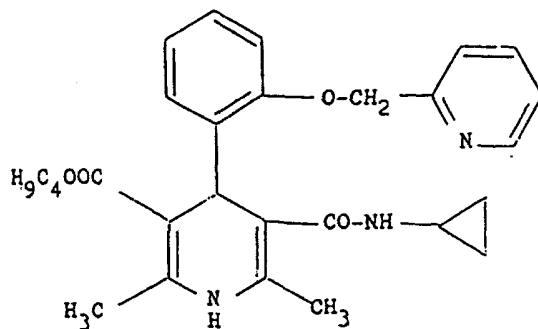
3-methylester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 172 °C.

Příklad 24

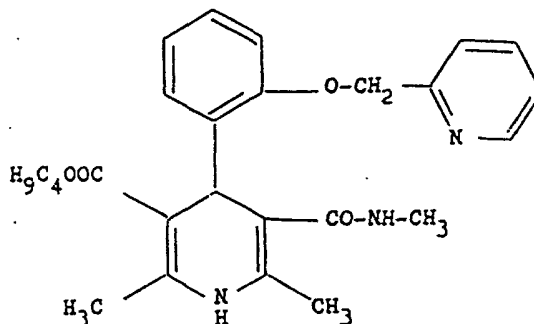
3-butylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(2-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,1$.

Příklad 25

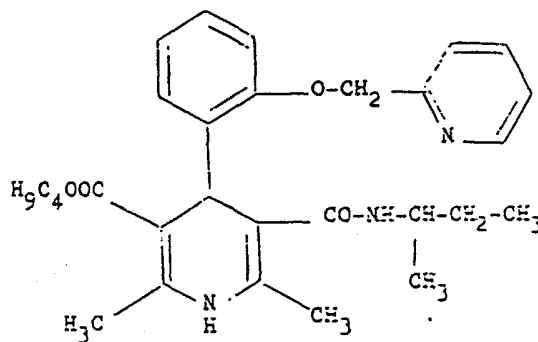
3-butylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(2-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,07$.

Příklad 26

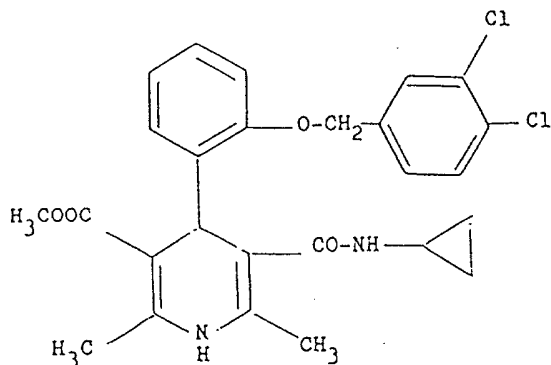
3-butylester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(2-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,25$.

Příklad 27

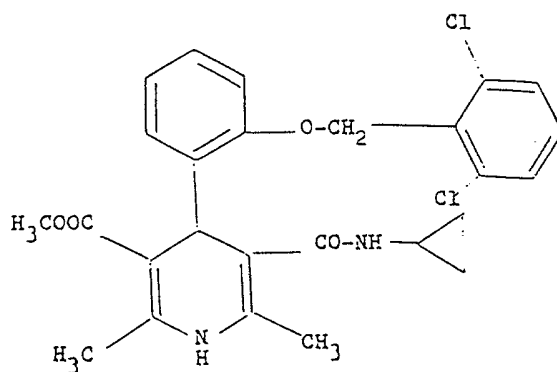
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(3,4-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 195 °C.

Příklad 28

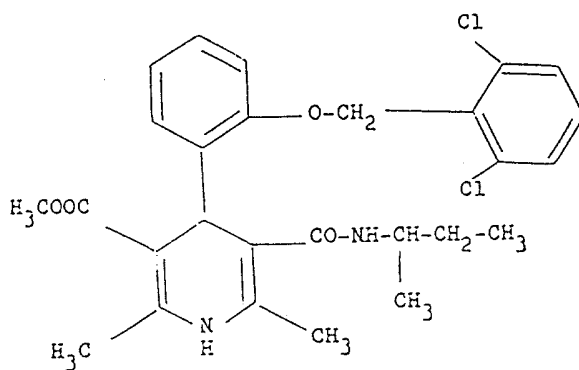
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(2,6-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

Příklad 29

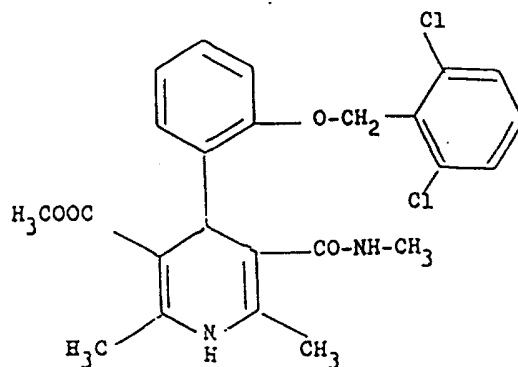
3-methylester-5-(1-methylpropyl)amid 4-[2-(2,6-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,36$.

Příklad 30

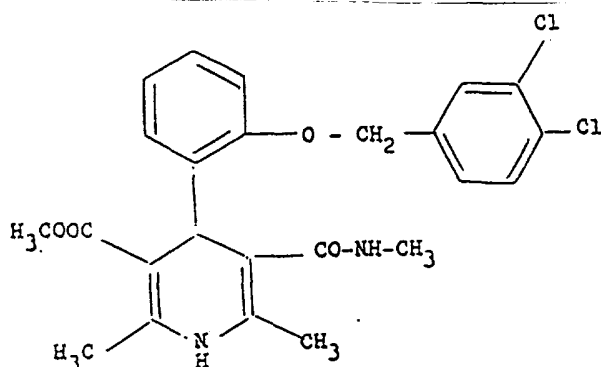
3-methylester-5-methylamid 4-[2-(2,6-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 °C.

Příklad 31

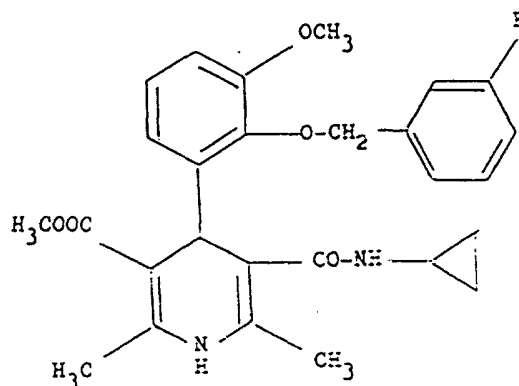
3-methylester-5-methylamid 4-[2-(3,4-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 120 °C.

Příklad 32

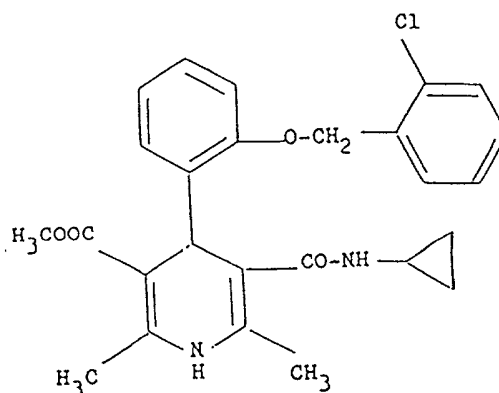
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 °C.

Příklad 33

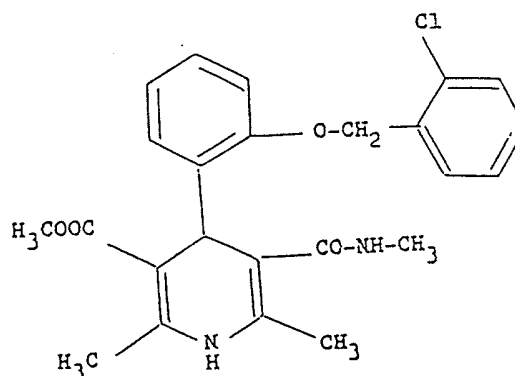
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(2-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 185 °C.

Příklad 34

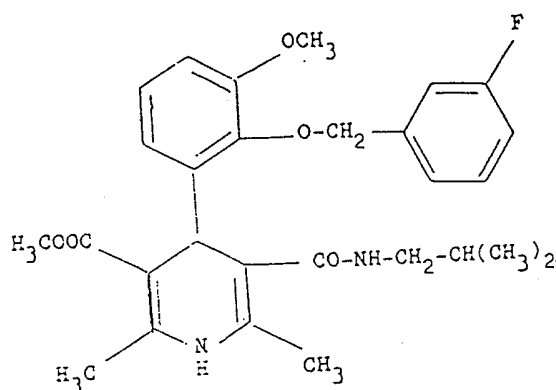
3-methylester-5-methylamid 4-[2-(2-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 170 °C.

Příklad 35

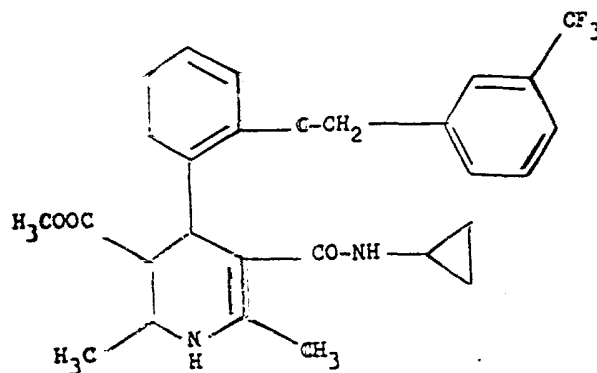
3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-[2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 98 °C.

Příklad 36

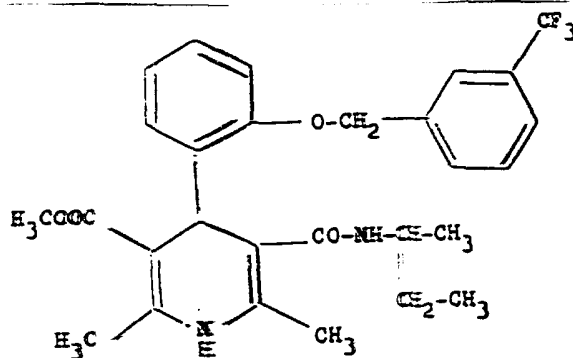
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

Příklad 37

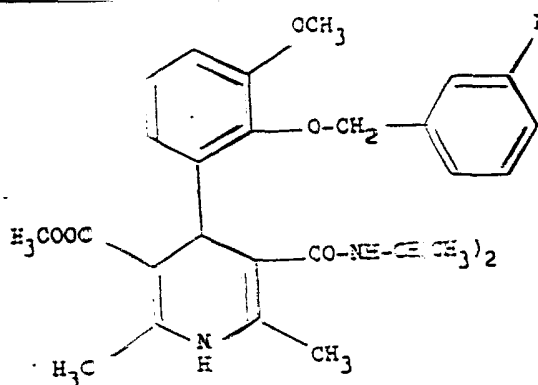
3-methylester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,44$.

Příklad 38

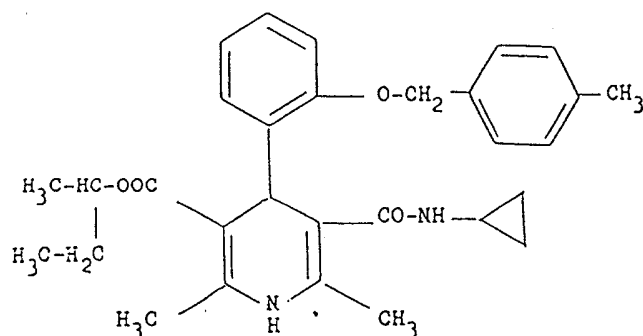
3-methylester-5-isopropylamid 4-[2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 106 °C.

Příklad 39

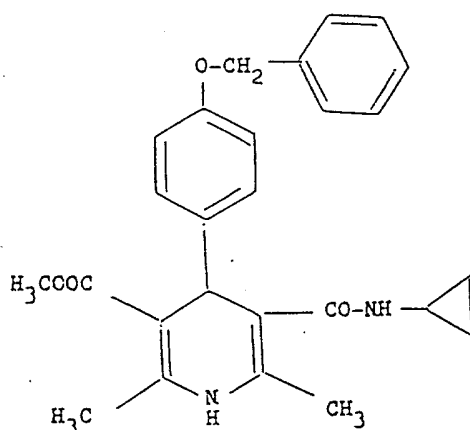
3-(1-methylpropyl)ester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,31$.

Příklad 40

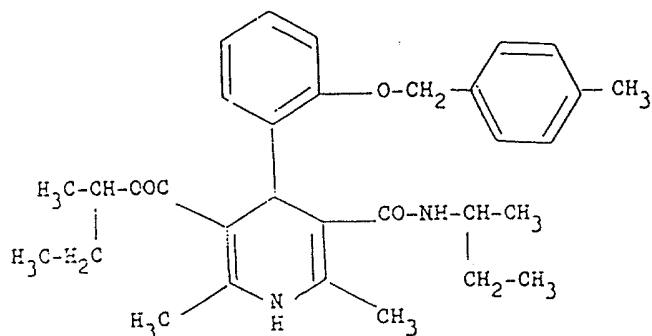
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 197 °C.

Příklad 41

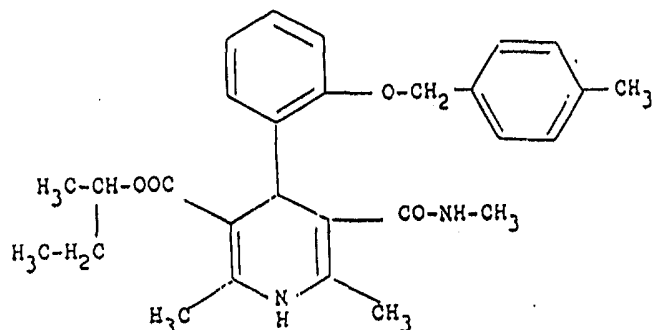
3-(1-methylpropyl)ester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 126 °C.

Příklad 42

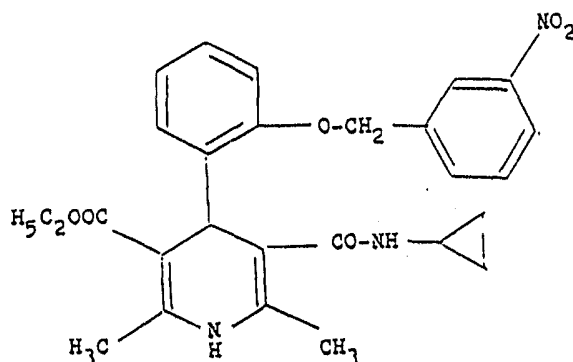
3-(1-methylpropyl)ester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,48$.

Příklad 43

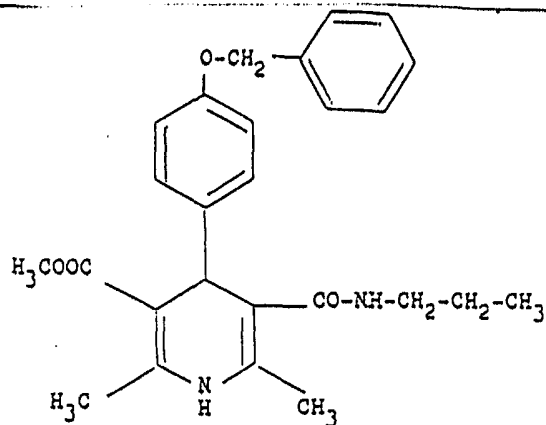
3-ethylster-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-nitrobenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,24$.

Příklad 44

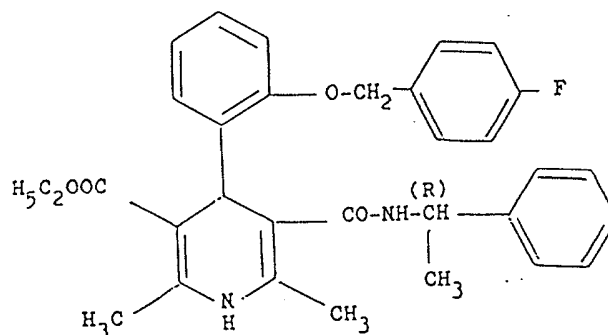
3-methylester-5-propylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 210 °C.

Příklad 45

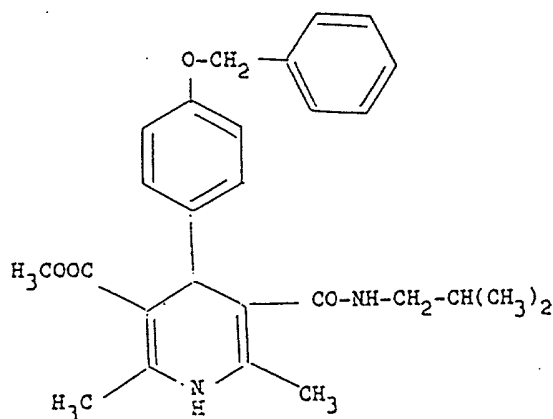
3-ethylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,56$.

Příklad 46

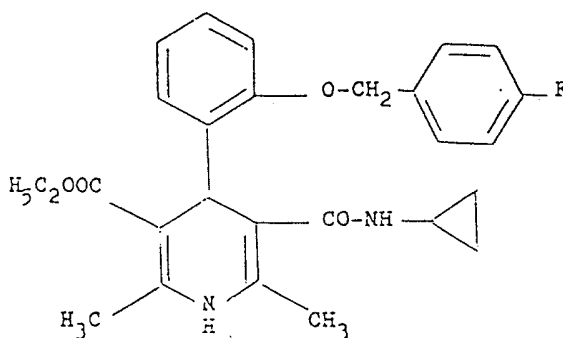
3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 °C.

Příklad 47

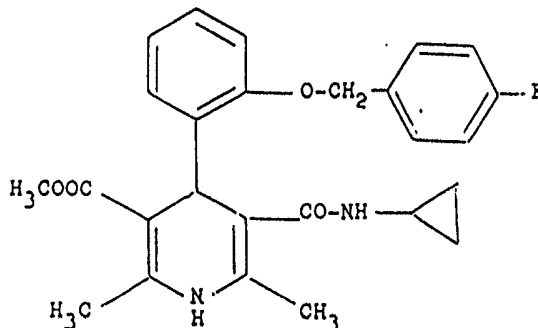
3-ethylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 159 °C.

Příklad 48

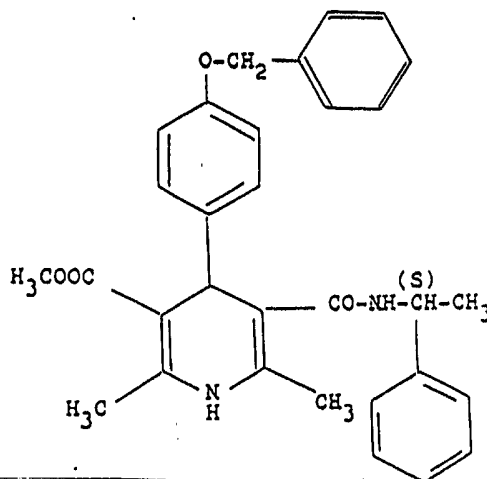
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 154 °C.

Příklad 49

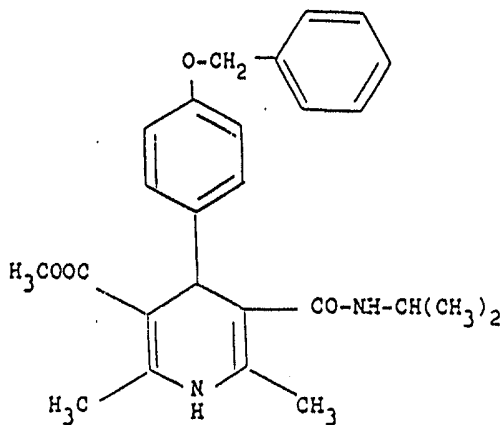
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 141 °C.

Příklad 50

3-methylester-5-isopropylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

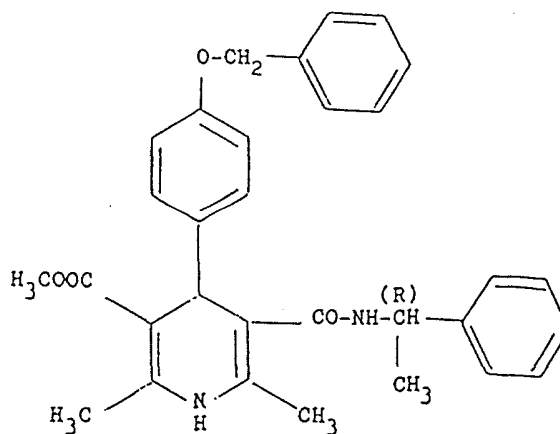


Teplota tání 162 °C.

CS 271497 B2

Příklad 51

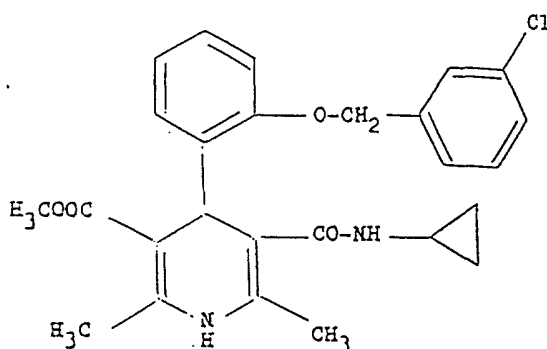
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomer A)



Teplota tání 196 °C.

Příklad 52

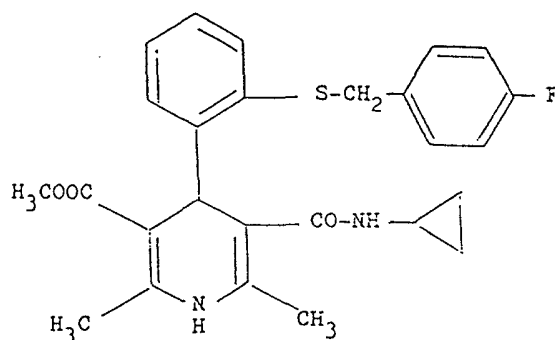
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(3-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 174 °C.

Příklad 53

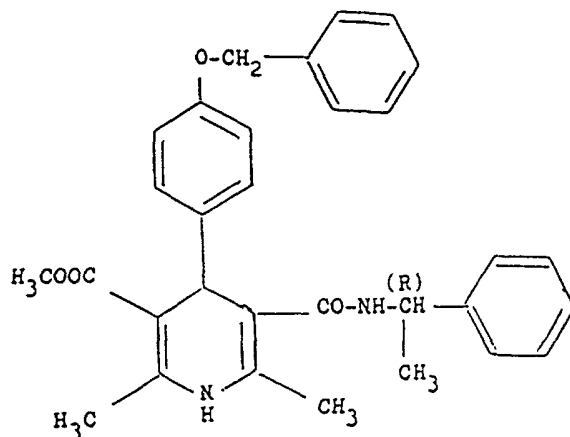
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-[2-(4-fluorbenzylthio)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 °C.

Příklad 54

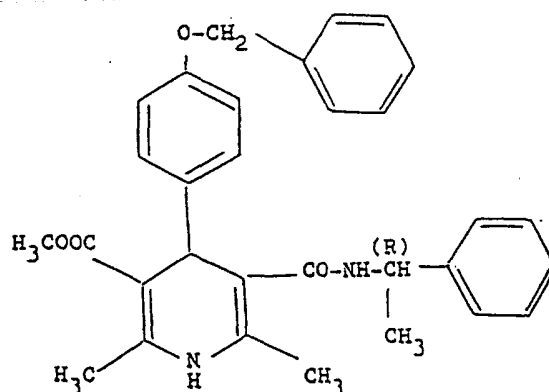
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (diastereomer B) (R-forma)



Tepnota tání 202 °C.

Příklad 55

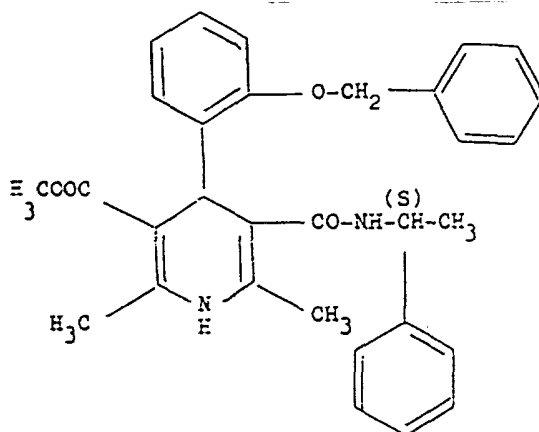
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomerní směs)



Tepnota tání 110 až 166 °C.

Příklad 56

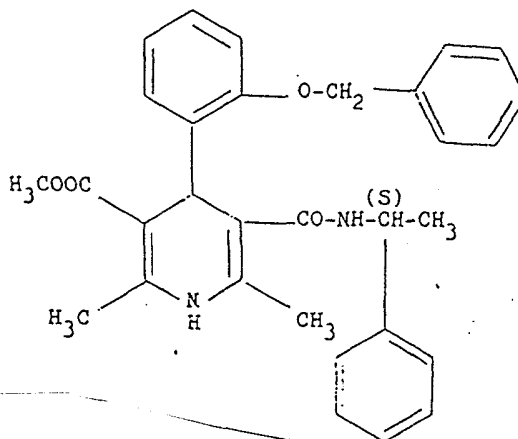
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma, diastereomer A)



Tepnota tání 172 °C.

Příklad 57

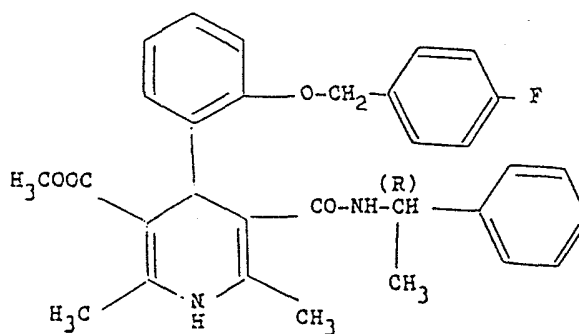
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma, diastereomer B)



Pěna, $R_f = 0,53$.

Příklad 58

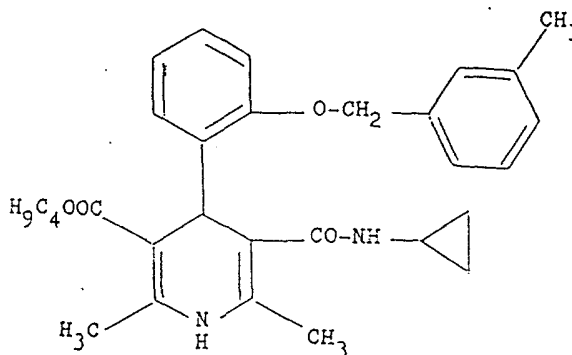
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,52$.

Příklad 59

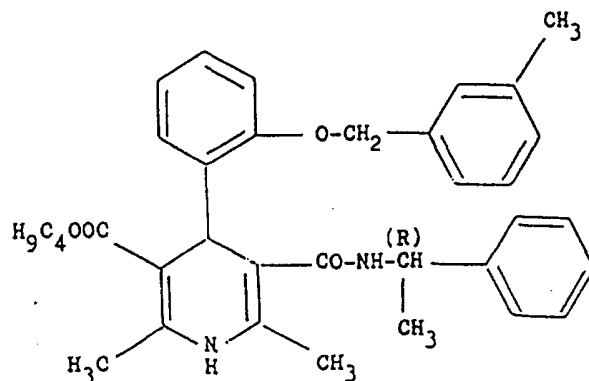
3-butylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,31$.

Příklad 60

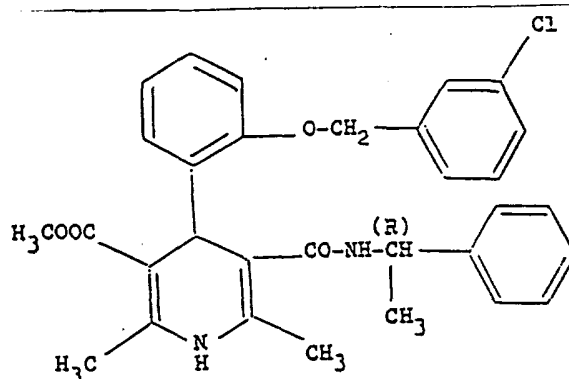
3-butylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Olej, $R_f = 0,88$.

Příklad 61

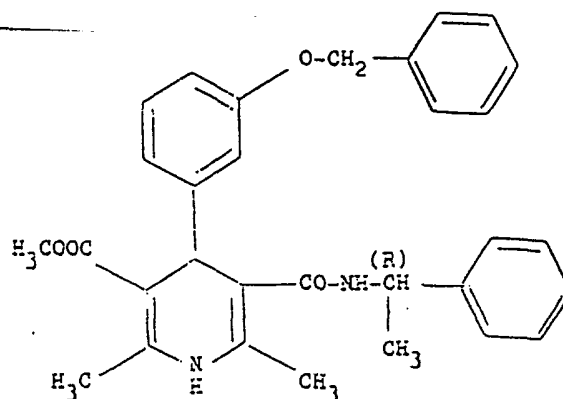
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-[2-(3-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,73$.

Příklad 62

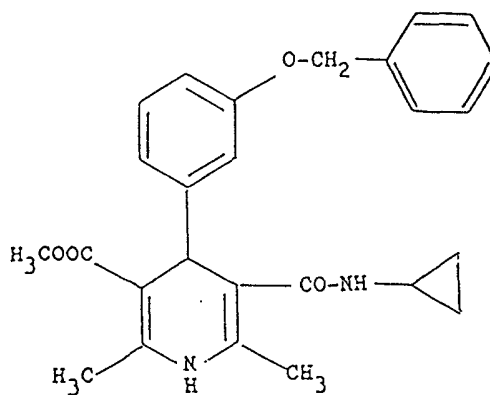
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání od 143 °C.

Příklad 63

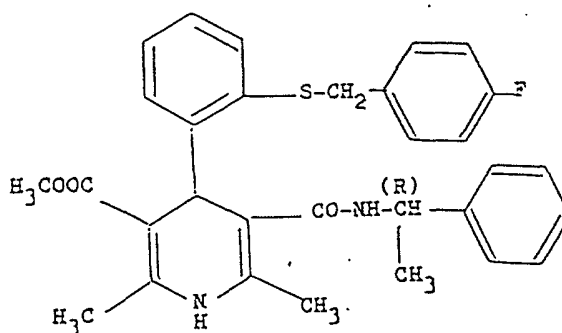
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 144 °C.

Příklad 64

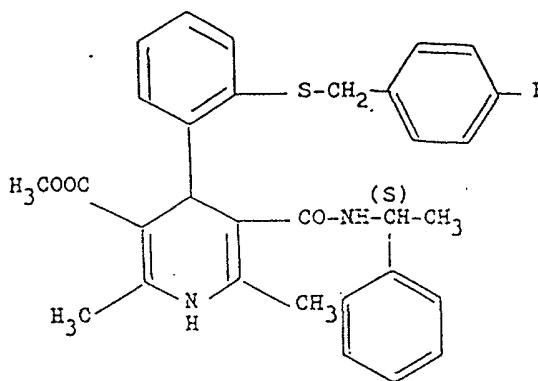
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-[2-(fluorbenzylthio)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,47$.

Příklad 65

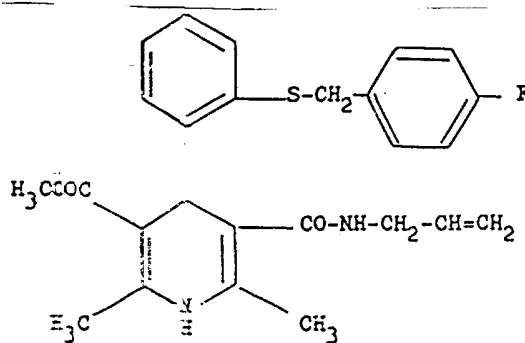
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-[2-(4-fluorbenzylthio)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma)



Pěna, $R_f = 0,48$.

Příklad 66

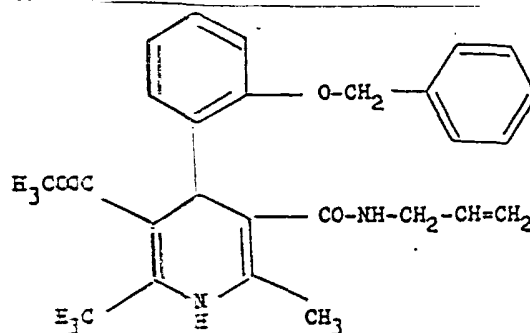
3-methylester-5-allylamid 4-[2-(4-fluorbenzylthio)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 177 °C.

Příklad 67

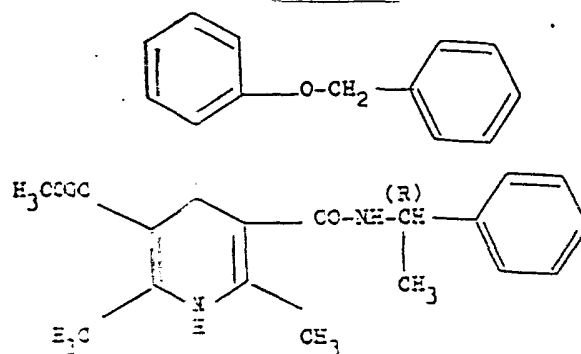
3-methylester-5-allylamid 4-(2-benzoyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

Příklad 68

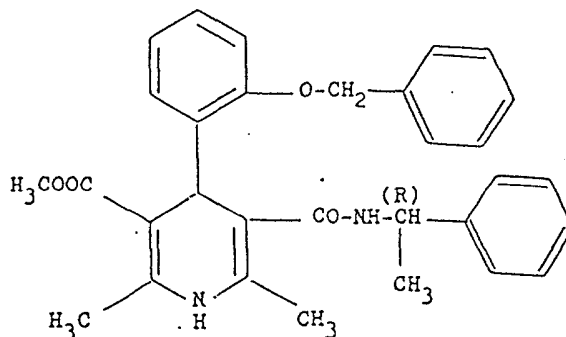
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzoyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání 175 °C.

Příklad 69

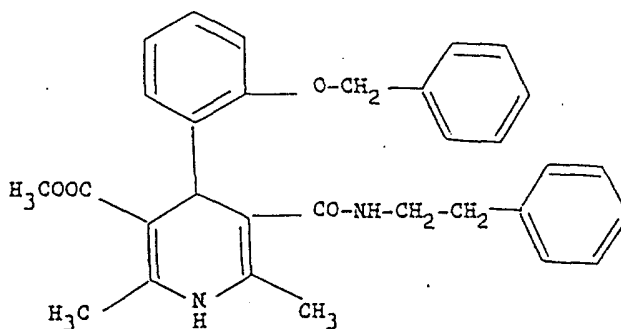
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomer B)



Teplota tání 169 °C.

Příklad 70

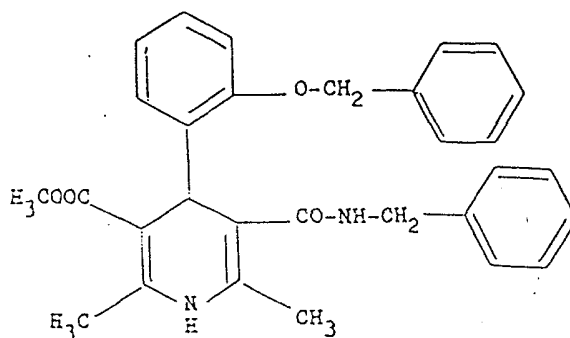
3-methylester-5-(2-fenylethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Olej.

Příklad 71

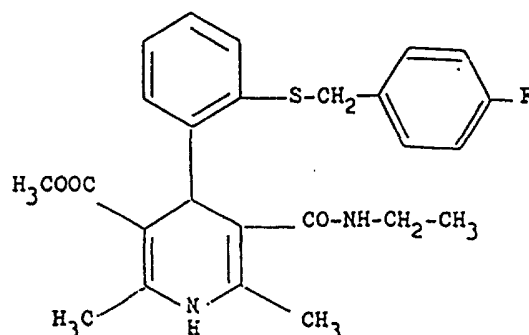
3-methylester-5-benzylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 až 149 °C.

Příklad 72

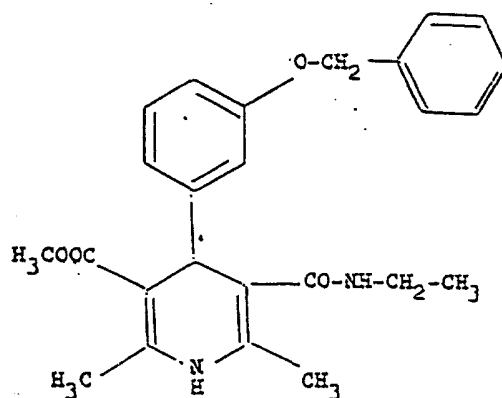
3-methylester-5-ethylamid 4-[2-(4-fluorbenzylthio)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 až 204 °C.

Příklad 73

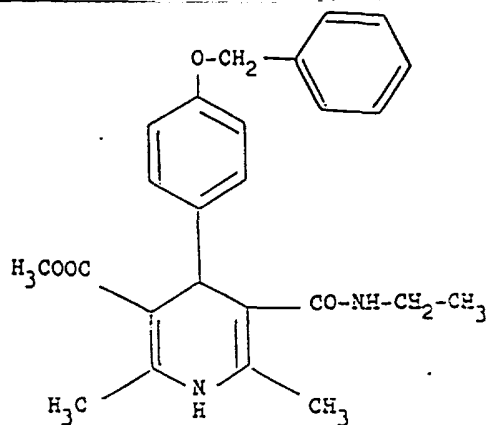
3-methylester-5-ethylamid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 152 až 154 °C.

Příklad 74

3-methylester-5-ethylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

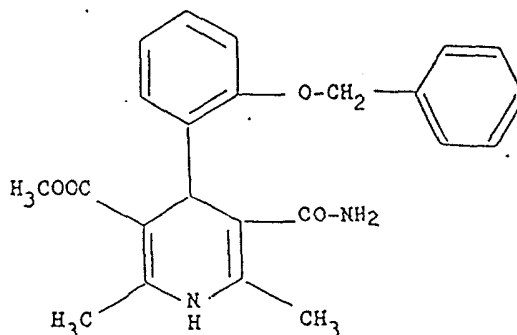


Teplota tání 183 až 185 °C.

CS 271497 B2

Příklad 75

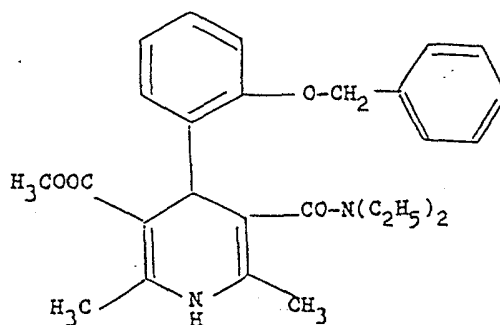
3-methylester-5-amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 188 °C.

Příklad 76

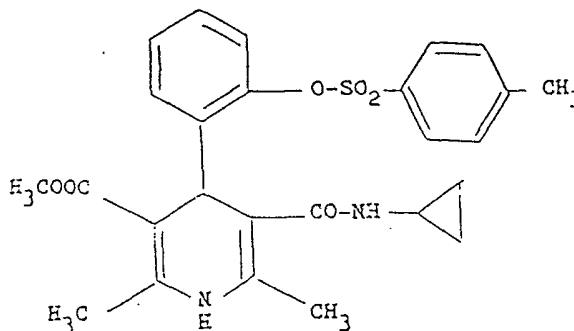
3-methylester-5-diethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

Příklad 77

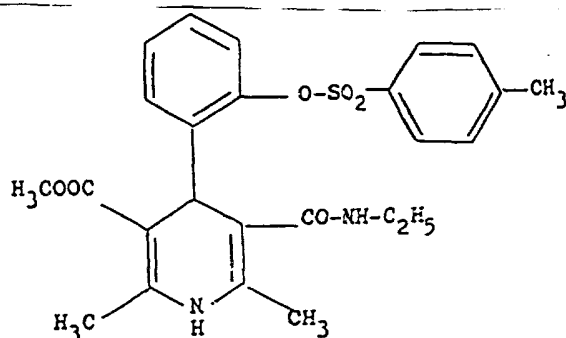
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylfenylsulfonyloxy)-fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 238 až 242 °C.

Příklad 78

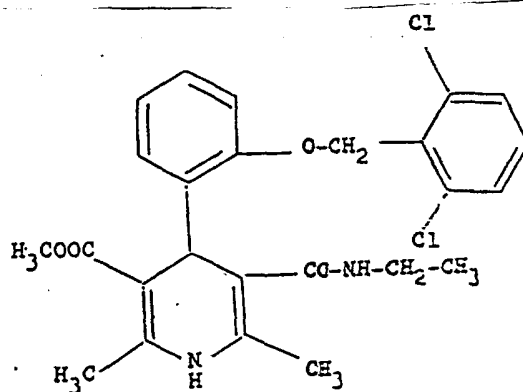
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylfenylsulfonyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 228 °C.

Příklad 79

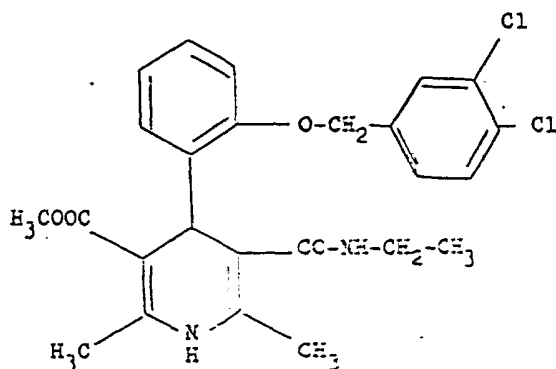
3-methylester-5-ethylamid 4-[2-(2,6-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 174 až 176 °C.

Příklad 80

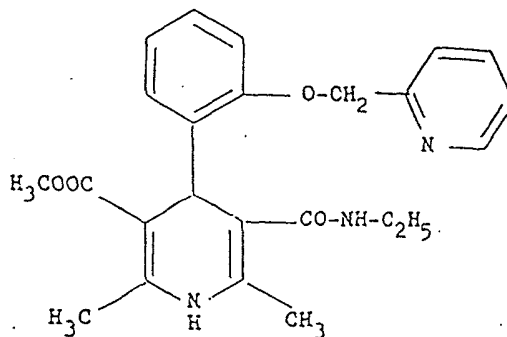
3-methylester-5-ethylamid 4-[2-(3,4-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 až 180 °C.

Příklad 81

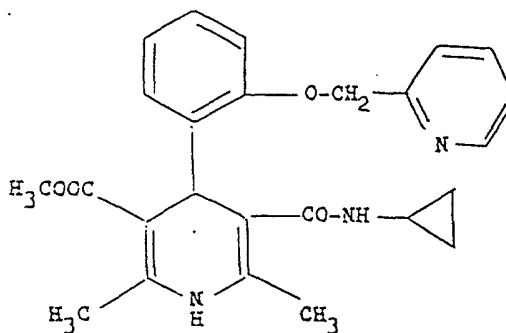
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(2-pyridylmethyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 159 až 161 °C.

Příklad 82

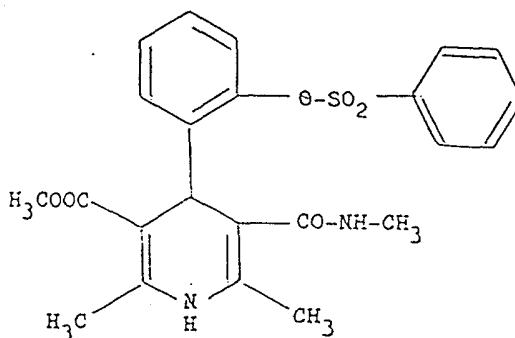
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(2-pyridylmethyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 168 až 170 °C.

Příklad 83

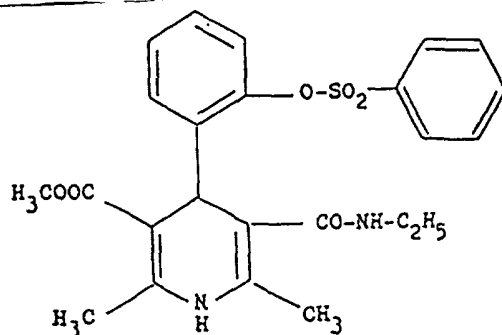
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 171 až 173 °C.

Příklad 84

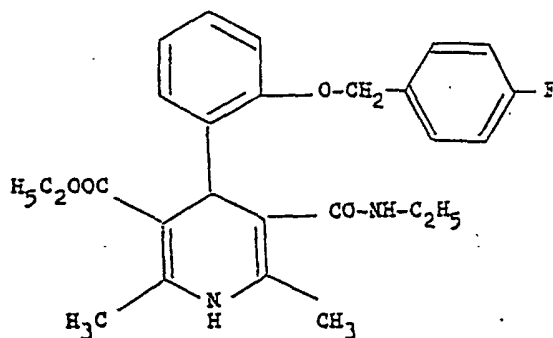
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 188 až 190 °C.

Příklad 85

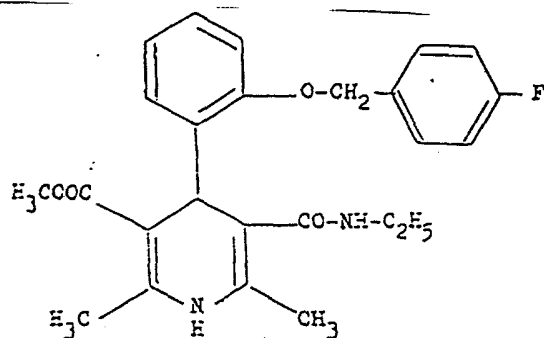
3-ethylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-2,6-dimethylpyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 147 až 149 °C.

Příklad 86

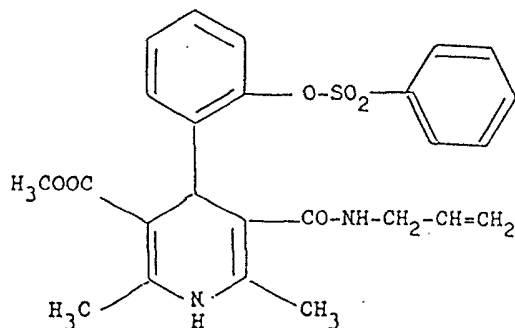
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-4-[2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]-2,6-dimethylpyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 až 113 °C.

Příklad 87

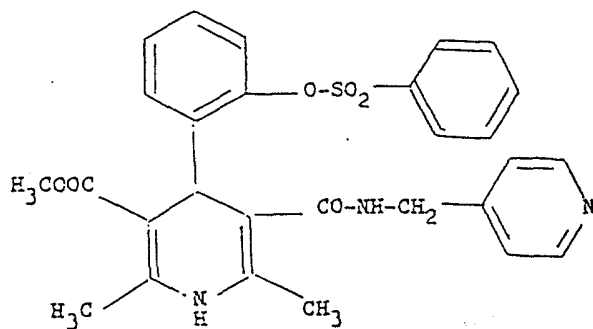
3-methylester-5-allylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 154 až 156 °C.

Příklad 88

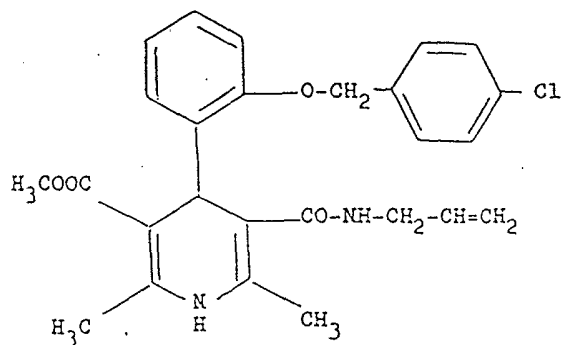
3-methylester-5-(4-pyridyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 240 °C (rozklad).

Příklad 89

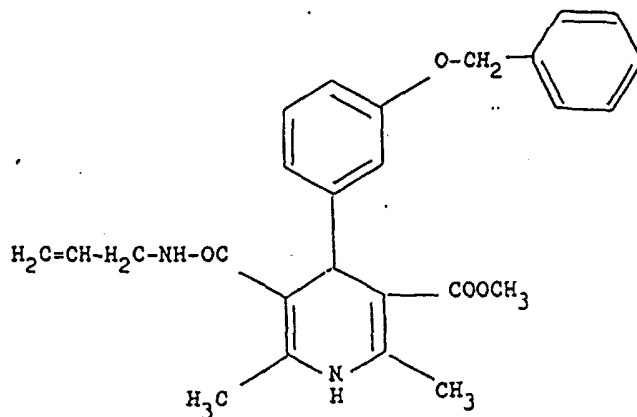
3-methylester-5-allylamid 4-[2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 145 °C.

Příklad 90

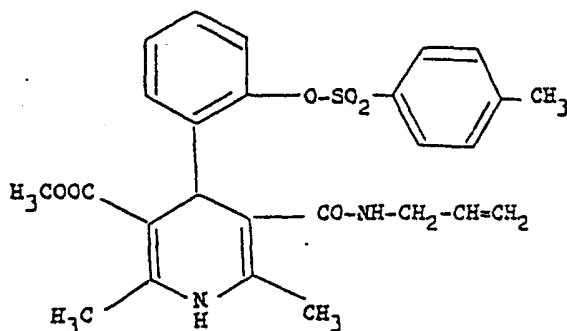
3-methylester-5-allylamid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 95 až 98 °C.

Příklad 91

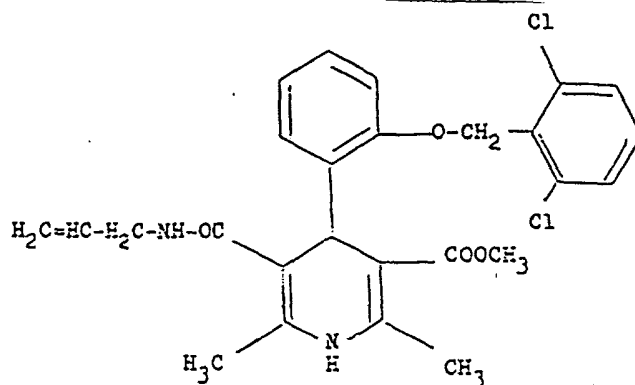
3-methylester-5-allylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylfenylsulfonyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 168 až 170 °C.

Příklad 92

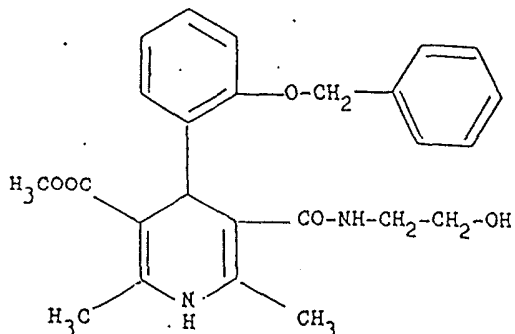
3-methylester-5-allylamid 4-[2-(2,6-dichlorbenzyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 132 až 134 °C.

Příklad 93

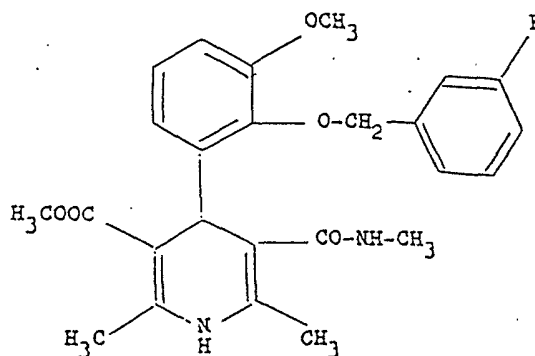
3-methylester-5-(2-hydroxyethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 až 150 °C.

Příklad 94

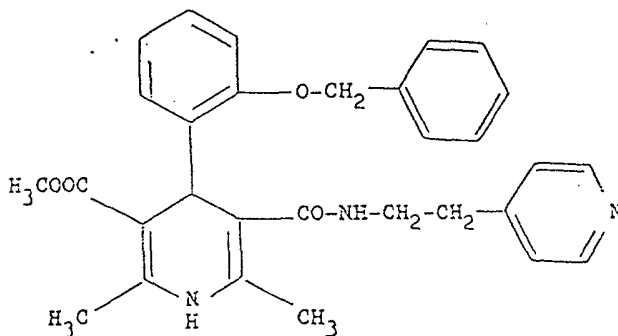
3-methylester-5-methylamid 4-[2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 171 až 173 °C.

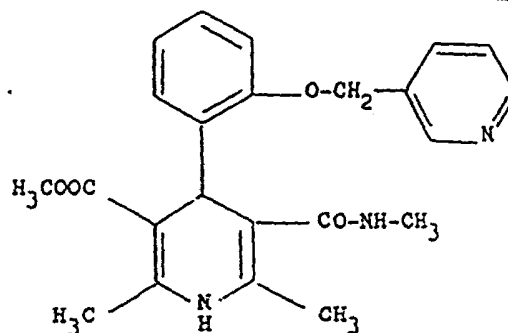
Příklad 95

3-methylester-5-[2-(4-pyridyl)ethyl]amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Příklad 96

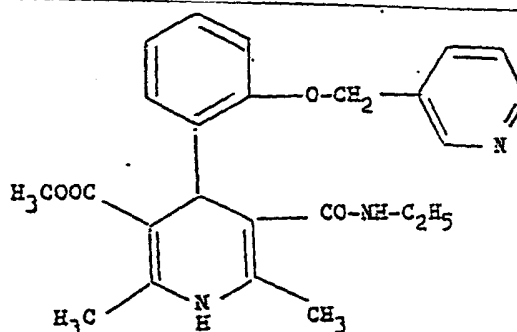
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 210 °C.

Příklad 97

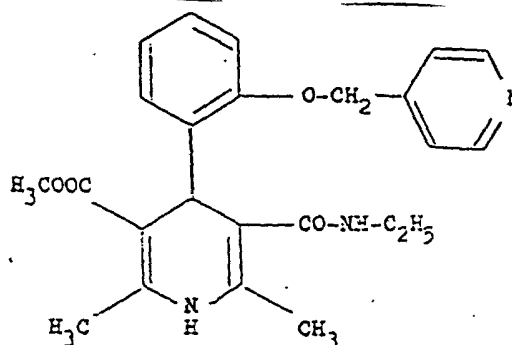
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(3-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 122 až 125 °C.

Příklad 98

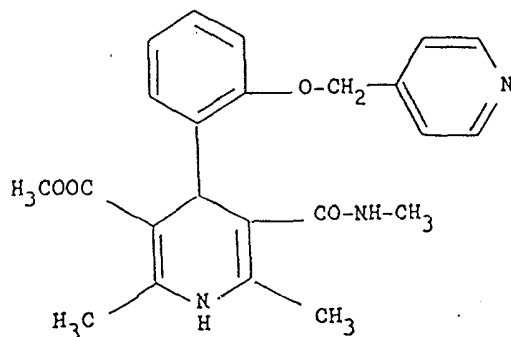
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 95 až 100 °C.

Příklad 99

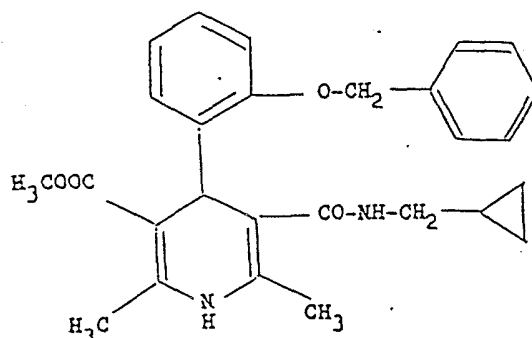
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-pyridyl)methoxyfenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 203 °C (rozklad).

Příklad 100

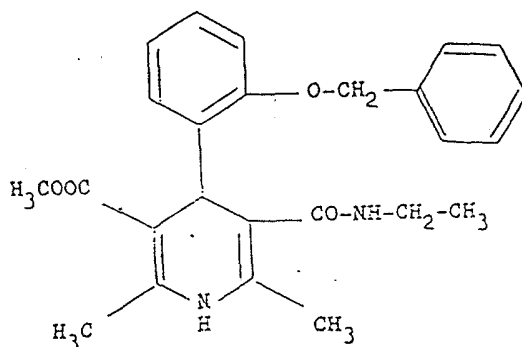
3-methylester-5-(cyklopropylmethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 186 °C.

Příklad 101

3-methylester-5-ethylamid (+)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

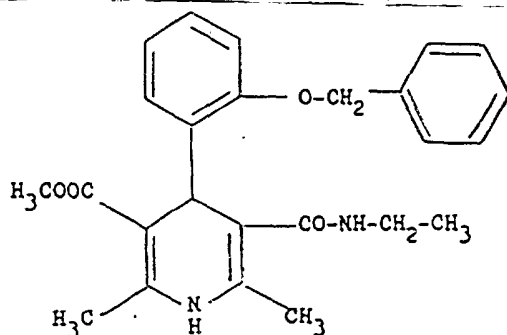


Teplota tání 147 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +29,68$, $c = 0,91$ (DMF).

Příklad 102

3-methylester-5-ethylamid (-)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

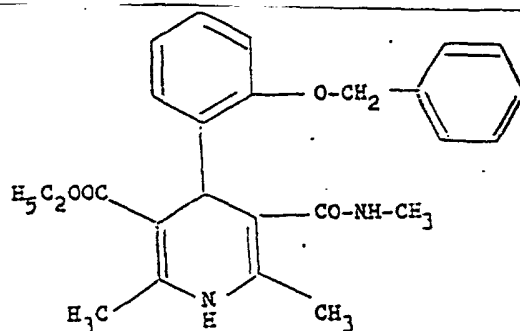


Teplota tání 148 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -29,92^\circ$, $c = 0,805$ (DMF).

Příklad 103

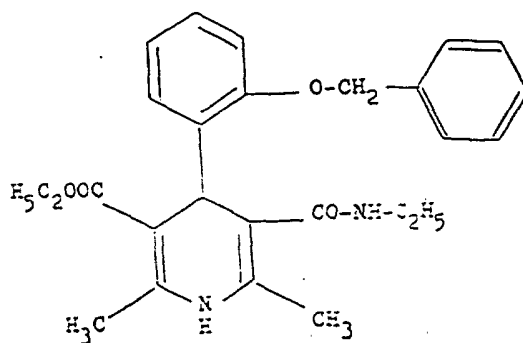
3-ethylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 179 °C.

Příklad 104

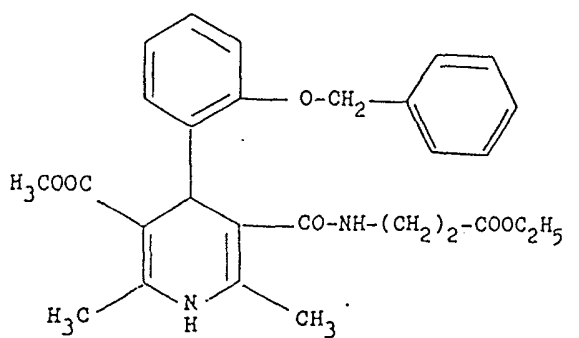
3-ethylester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 161 až 164 °C.

Příklad 105

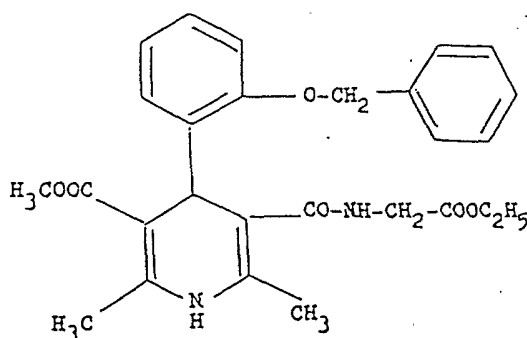
3-methylester-5-(2-ethoxykarbonylethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,35.$

Příklad 106

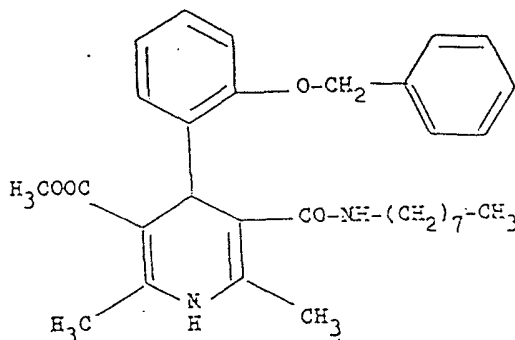
3-methylester-5-(ethoxykarbonylmethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,408.$

Příklad 107

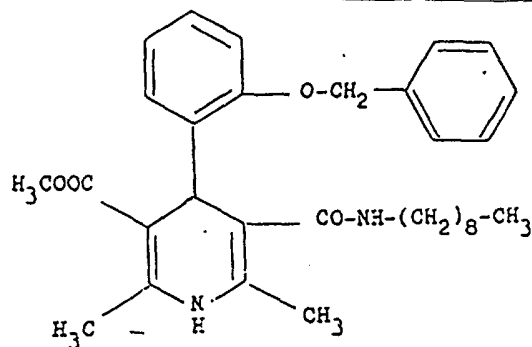
3-methylester-5-oktylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,53.$

Příklad 108

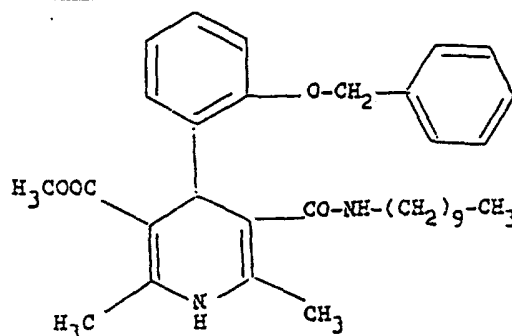
3-methylester-5-nonylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,55$.

Příklad 109

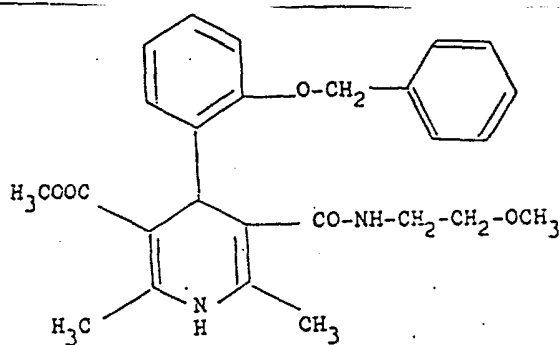
3-methylester-5-decylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 °C.

Příklad 110

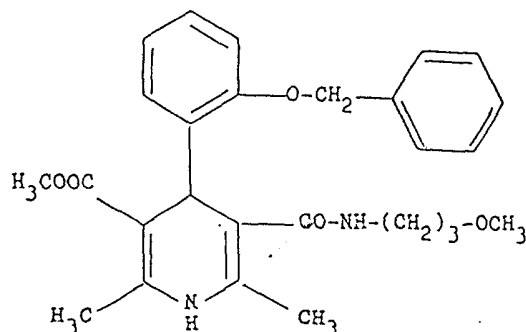
3-methylester-5-(2-methoxyethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 145 °C.

Příklad 111

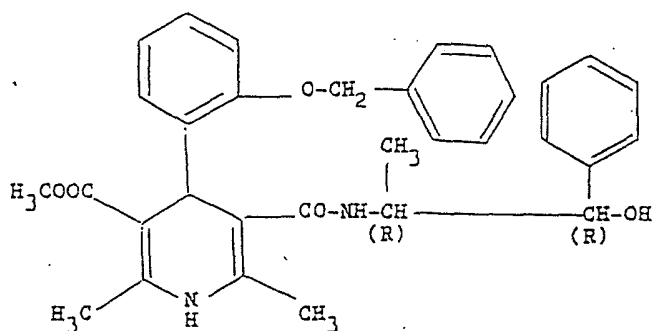
3-methylester-5-(3-methoxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,19.$

Příklad 112

3-methylester-5-(2-hydroxy-1-methyl-2-fenyl)ethylamid (R,R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

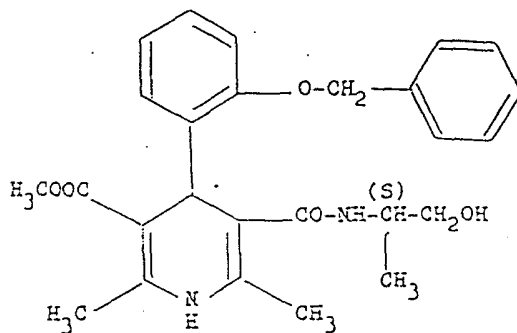


$R_f = 0,35.$

$[\alpha]_D^{20} = -47,93^\circ$ (v chloroformu).

Příklad 113

3-methylester-5-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

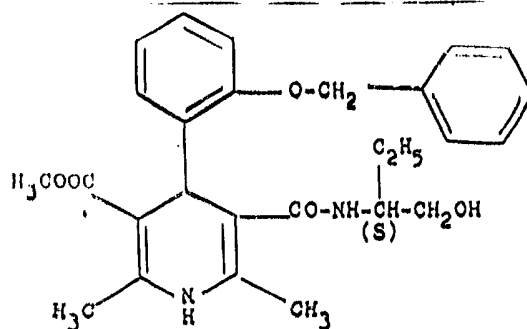


$R_f = 0,13.$

$[\alpha]_D^{20} = +7,34^\circ$ (CHCl_3).

Příklad 114

3-methylester-5-(1-hydroxymethylpropyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

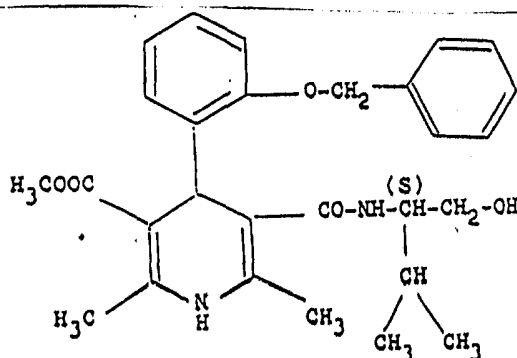


$$R_f = 0,15.$$

$$[\alpha]_D^{20} = -9,37^\circ (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 115

3-methylester-5-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

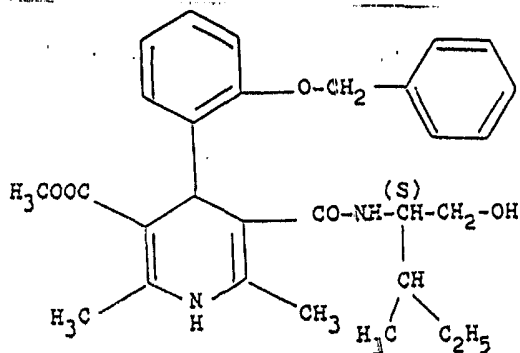


$$R_f = 0,19.$$

$$[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 116

3-methylester-5-(1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

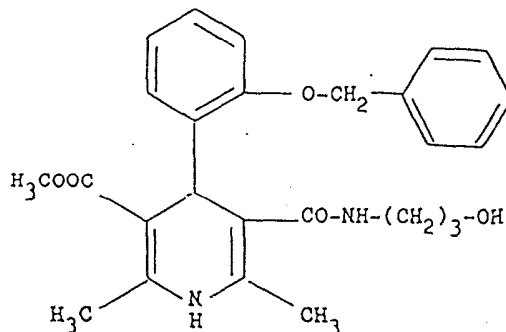


$$R_f = 0,21.$$

$$[\alpha]_D^{20} = -17,37^\circ (\text{CHCl}_3).$$

Příklad 117

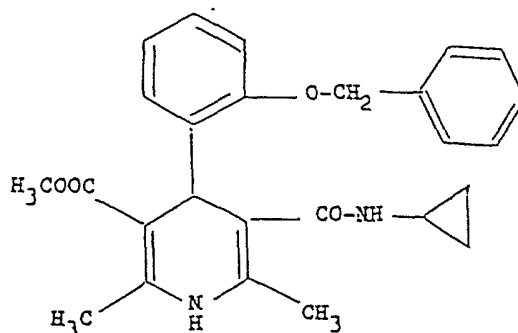
3-methylester-5-(3-hydroxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 205 °C.

Příklad 118

3-methylester-5-cyklopropylamid (-)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

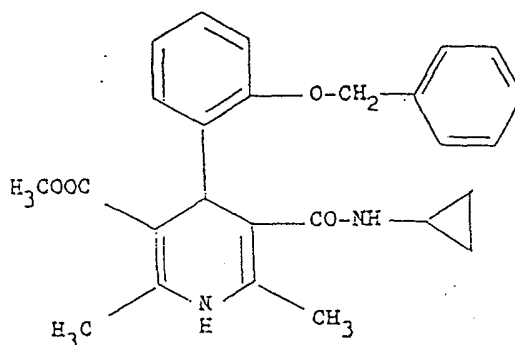


Teplota tání 178 až 181 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -38,28^\circ$ (c = 0,569, chloroform).

Příklad 119

3-methylester-5-cyklopropylamid (+)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

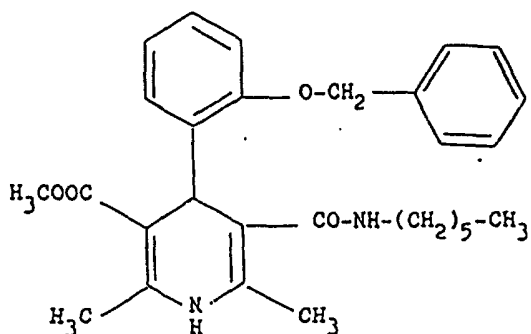


Teplota tání 178 až 181 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +36,56^\circ$ (c = 0,52, chloroform).

Příklad 120

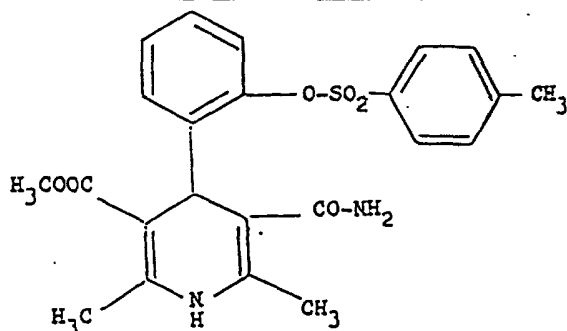
3-methylester-5-hexylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 °C.

Příklad 121

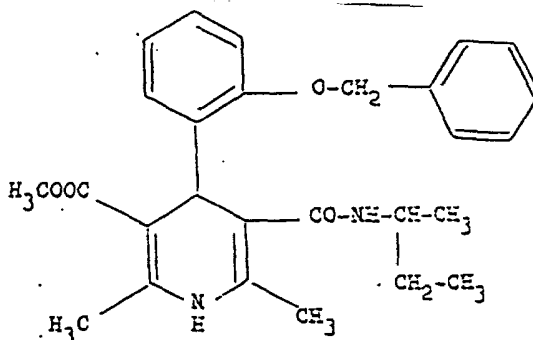
3-methylester-5-amid 4-[2-(4-methylbensulfonyloxy)fenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 205 °C.

Příklad 122

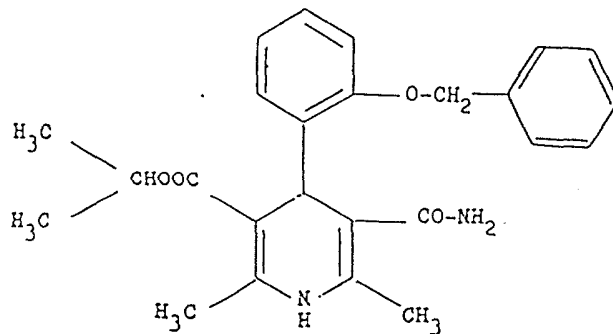
3-methylester-5-sek.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

Příklad 123

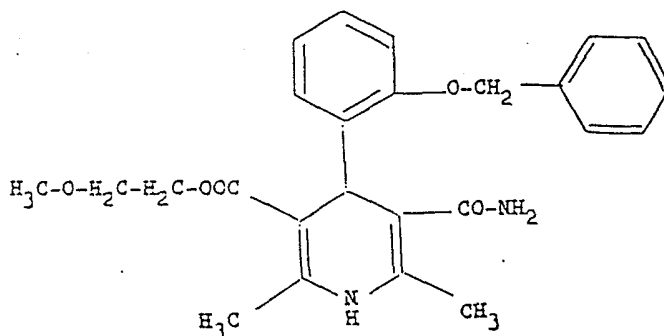
3-isopropylester-5-amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 190 °C.

Příklad 124

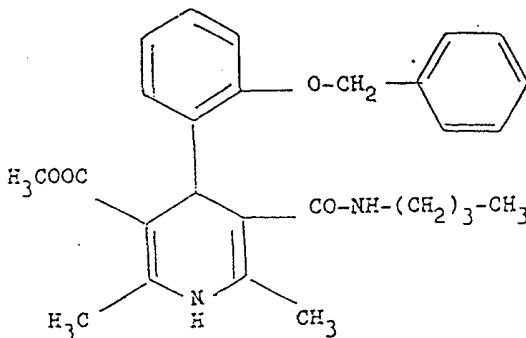
3-(2-methoxyethylester)-5-amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 165 °C.

Příklad 125

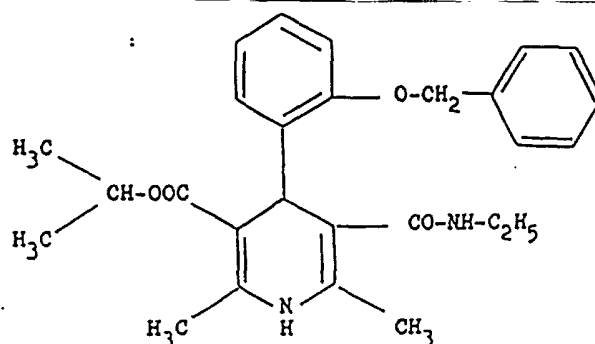
3-methylester-5-butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 144 až 148 °C.

Příklad 126

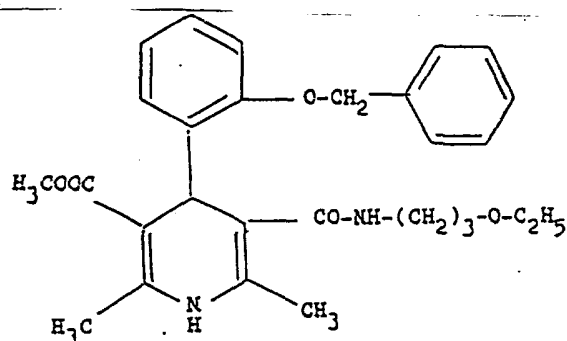
3-isopropylester-5-(3-ethoxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

Příklad 127

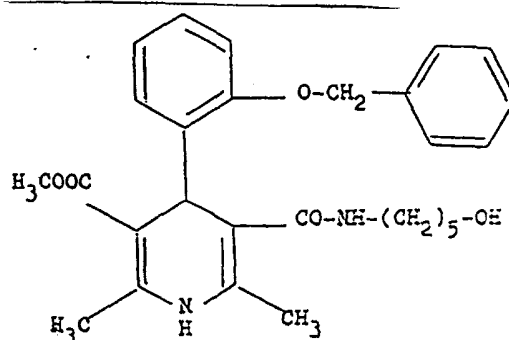
3-methylester-5-(3-ethoxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 115 °C.

Příklad 128

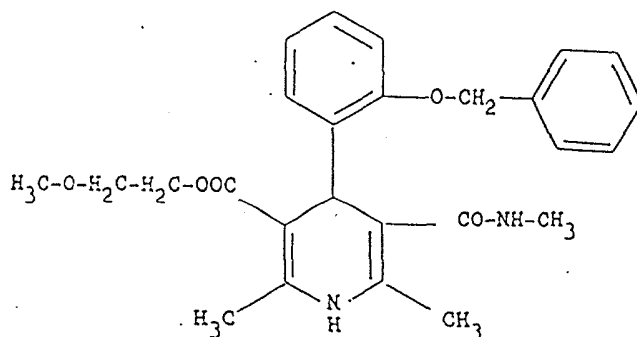
3-methylester-5-(5-hydroxypentyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

Příklad 129

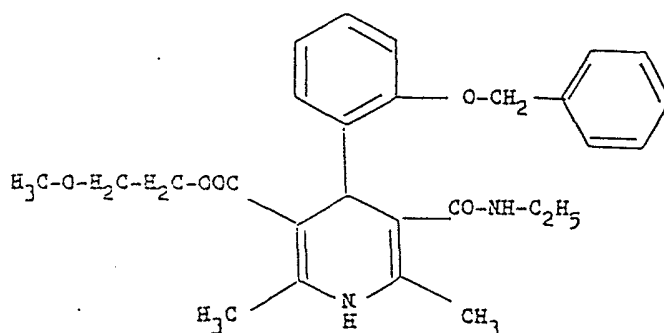
3-(2-methoxyethyl)ester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 až 135 °C.

Příklad 130

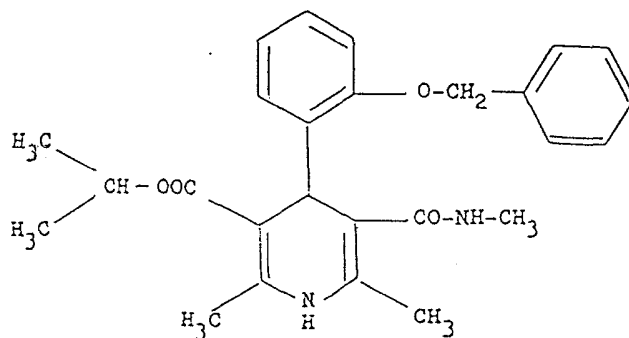
3-(2-methoxyethyl)ester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 °C.

Příklad 131

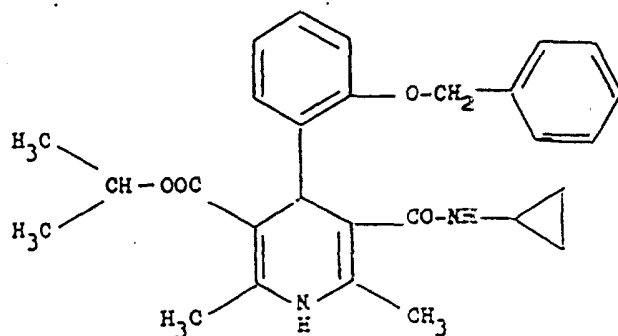
3-isopropylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 140 až 143 °C.

Příklad 132

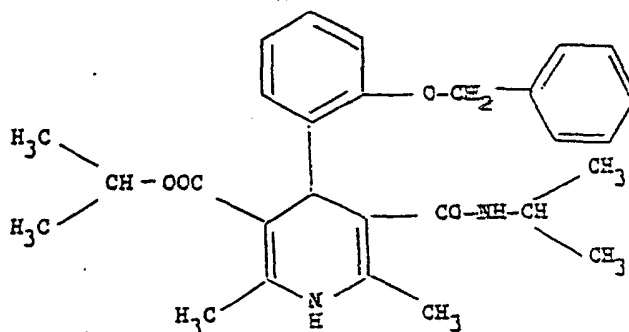
3-isopropylester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyferyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 132 až 135 °C.

Příklad 133

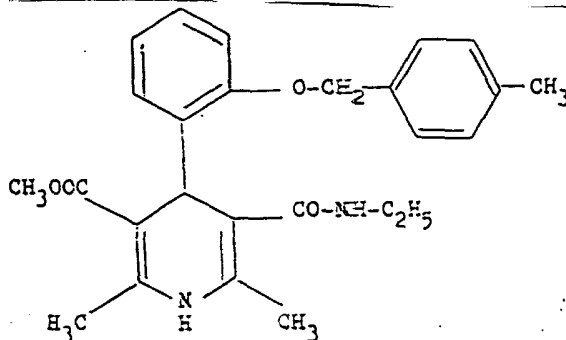
3-isopropylester-5-isopropylamid 4-(2-benzyloxyferyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 110 °C.

Příklad 134

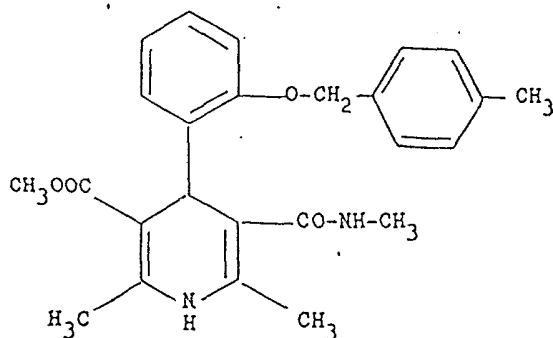
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 184 °C.

Příklad 135

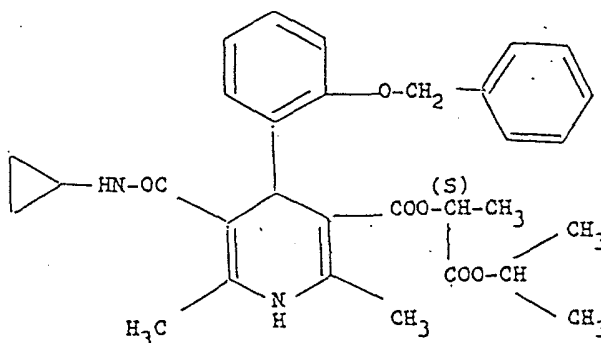
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)fenyl]pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 186 °C.

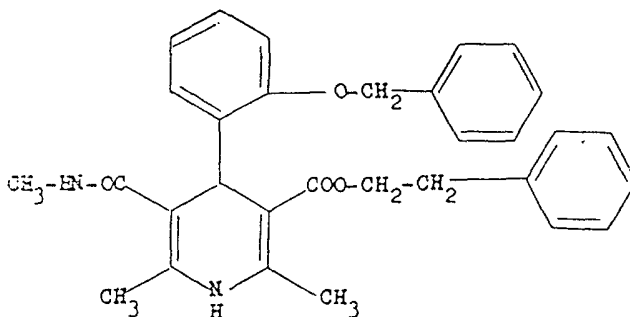
Příklad 136

3-(S)-(1-isopropoxykarbonylethyl)ester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



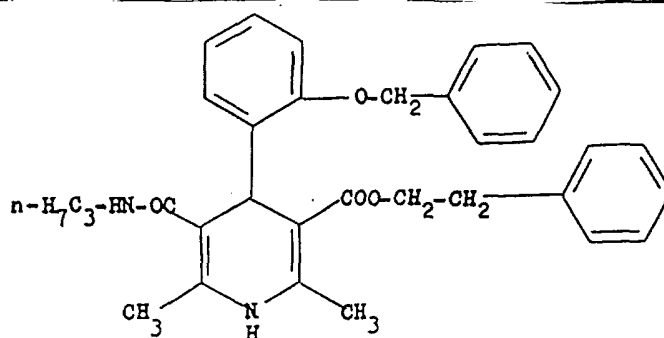
Příklad 137

3-(2-fenethyl)ester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Příklad 138

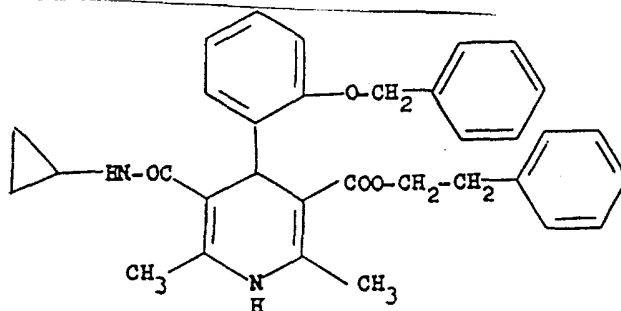
3-(2-fenethyl)ester-5-propylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 119 °C.

Příklad 139

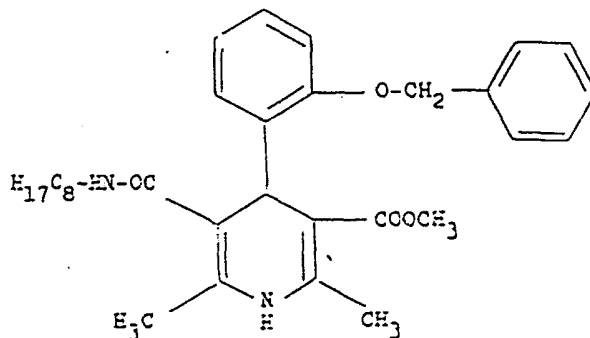
3-(2-fenethyl)ester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 152 °C.

Příklad 140

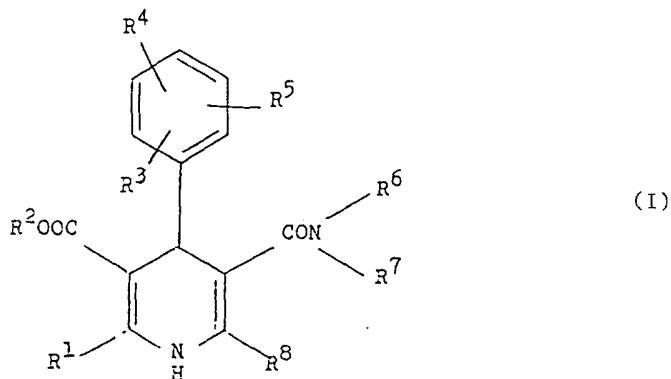
3-methylester-5-oktylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,44$ ve směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 1 : 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

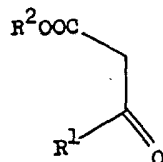
1. Způsob výroby nových dihydropyridinamidů obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku a je popřípadě substituována alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 znamená
- O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,
 - O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,
 - S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo
 - O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých
- n znamená číslo 1 nebo 2 a
- fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,
- R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- atom vodíku,
 - cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo pyridylovou skupinou,
 - fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
 - pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se estery β -keto-karboxylové kyseliny obecného vzorce III

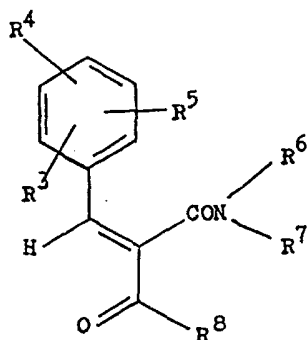


(III),

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

uvádějí v reakci s amoniakem a amidy yliden- β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedené významy,

popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědel používá vody a inertních organických rozpouštědel, jako alkoholů, etherů, amidů, ledové kyseliny octové, dimethylsulfoxidu, acetonitrilu nebo pyridinu a reakce se provádí při teplotách mezi 10 a 150 °C.

3. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku, nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 znamená
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -pyridylovou skupinu,

-S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo
 -O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých

n znamená číslo 1 nebo 2 a

fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku,

R⁶ a R⁷

jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají

- atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,
- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech,
- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou, nebo
- pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.

4. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R¹ a R⁸

jsou stejné nebo rozdílné a znamenají methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R²

znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,

R³ a R⁴

jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,

R⁵

znamená

- O-CH₂-fenylovou skupinu,
- O-CH₂-pyridylovou skupinu,
- S-CH₂-fenylovou skupinu nebo
- O-SO₂-fenylovou skupinu,

příčemž fenylová část je popřípadě až dvakrát substituována stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny tvořené atomem fluoru, atomem chloru, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo methylovou skupinou,

R⁶

znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R⁷

znamená

- atom vodíku, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo
- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo
- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou, nebo
- α-, β- nebo γ-pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.