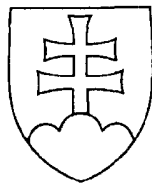


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286407

- (21) Číslo prihlášky: 1565-2000
(22) Dátum podania prihlášky: 7. 4. 1999
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 5. 9. 2008
Vestník ÚPV SR č.: 9/2008
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 17 264.8
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 18. 4. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 9. 4. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 04/2001
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 20. 8. 2008
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/02344
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/54326
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/506
A61P 1/00
A61P 31/00
C07D 213/00
C07D 239/00
C07D 401/00
C07D 417/00

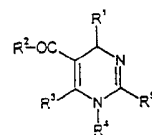
(73) Majiteľ: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca: Stoltefuss Jürgen, Haan, DE;
Goldmann Siegfried, Wuppertal, DE;
Krämer Thomas, Wuppertal, DE;
Schlemmer Karl-Heinz, Wuppertal, DE;
Niewöhner Ulrich, Wermelskirchen, DE;
Paessens Arnold, Haan, DE;
Graef Erwin, Velbert, DE;
Lottmann Stefan, Wuppertal, DE;
Deres Kark, Bad Bodendorf, DE;
Weber Olaf, Wülfrath, DE;
Stölting Jörn, Köln, DE;

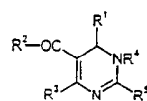
(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Dihydropyrimidíny, spôsob ich výroby, liečivá obsahujúce tieto látky a ich použitie

(57) Anotácia:
Sú opísané dihydropyrimidinové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), spôsob ich výroby, medziprodukty na ich výrobu a ich použitie na výrobu liečiv obzvlášť na ošetrovanie a profylaxiu vírusových ochorení, obzvlášť hepatitídy B.



(I)



(Ia)

SK 286407 B6

Oblasť techniky

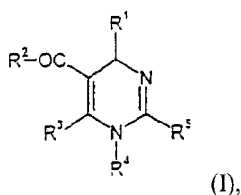
Vynález sa týka nových dihydropyrimidínových zlúčenín, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiv, obzvlášť na ošetrovanie a profylaxiu hepatitídy B.

Doterajší stav techniky

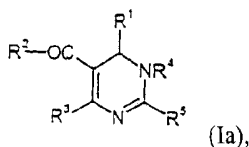
Z publikácie EP 103 796 A2 sú známe dihydropyrimidíny s účinkom ovplyvňujúcim krvný obeh.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú dihydropyrimidínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

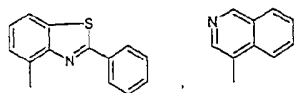


prípadne ich izoména forma všeobecného vzorca (Ia)

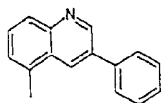


v ktorých

R¹ znamená fenylový, furylový, tienylový, triazolylový, pyridylový alebo cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšky vzorcov



alebo



pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituované substituentmi zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, trifluórmetyllovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetoxyskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylye a alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná aryllovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo atómami halogénu,

a/alebo uvedené kruhové systémy sú prípadne substituované skupinami vzorcov -S-R⁶, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁹R¹⁰, -SO₂-CF₃ a -A-CH₂R¹¹, pričom

R⁶ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómami halogénu,

R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, hydroxysubstituovanú fenylovú skupinu, hydroxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylye, fenylovou skupinou alebo hydroxysubstituovanou fenylovou skupinou,

A znamená zvyšok O, S, SO alebo SO₂ a

R¹¹ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne raz až niekoľkokrát, rovnako alebo rôzne substituovaná substituentmi zo skupiny zahrnujúcej atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a alkoxykupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

5 R² znamená zvyšok vzorca -XR¹² alebo -NR¹³R¹⁴, pričom

X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,

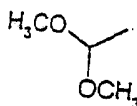
R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo alebo priamy, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený uhl'ovodíkový zvyšok s 1 až 8 uhlíkovými atómami, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva rovnaké alebo rôzne heteročleny reťazca zo skupiny zahrnujúcej O, CO, NH, -NH-alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atómami, -N-(alkyl)₂ so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami, S alebo SO₂ a ktorý je prípadne substituovaný atómom halogénu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo aralkylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alebo znamená heteroarylovú skupinu alebo skupinu vzorca -NR¹⁵R¹⁶, pričom

15 R¹⁵ a R¹⁶ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami,

R³ znamená vodíkový atóm, aminoskupinu, zvyšok vzorca

20



formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu, alebo znamená priamy, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený uhl'ovodíkový zvyšok s až 8 uhlíkovými atómami, ktorý je prípadne raz alebo niekoľkokrát, rovnako alebo rôzne substituovaný aryloxyskupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, azidoskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, päťčlenným až sedemčlenným heterocyklickým kruhom, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná azidoskupinou alebo aminoskupinou,

30 a/alebo je substituovaný triazolylovou skupinou, ktorá sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo,

a/alebo môže byť substituovaný skupinami vzorcov -OSO₂-CH₃ alebo -(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, pričom

a znamená číslo 0 alebo 1 a

35 R¹⁷ a R¹⁸ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo arylovú alebo aralkylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo benzylovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo viackrát substituovaná, rovnako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

40 alebo je alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov NH-CO-CH₃ alebo NH-CO-CF₃, alebo

R¹⁷ a R¹⁸ tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidinylový alebo pyrrolidinylový kruh, alebo

45 R³ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxyskupinou,

alebo

R² a R³ tvoria spoločne zvyšok vzorca ,

R⁴ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, benzoylovú skupinu alebo acylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami a

50 R⁵ znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až trikrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom halogénu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, karbalkoxykupinou, acyloxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinou, nitroskupinou alebo alkylaminoskupinou alebo dialkylaminoskupinou so vždy 1 až 6 uhlíkovými atómami v každom alkyle, a ich soli.

55 Cykloalkylová skupina s 3 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú alebo cyklohexylovú skupinu. Výhodne je možné uviesť cyklopentylovú alebo cyklohexylovú skupinu.

Arylová skupina znamená všeobecne aromatický zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami, pričom ako výhodné aromatické zvyšky je možné uviesť fenylovú a naftylovú skupinu.

Acylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený acylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, pričom výhodný je priamy alebo rozvetvený acylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Obzvlášť výhodné acylové zvyšky sú acetylová a propionyllová skupina.

Alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, pričom ako príklady je možné uviesť metyllovú, etyllovú, propyllovú, izopropyllovú, *terc*-butyllovú, *n*-pentyllovú a *n*-hexyllovú skupinu. Výhodné sú priame alebo rozvetvené alkylové zvyšky s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Alkenylová skupina s 2 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkenylový zvyšok s 2 až 6 uhlíkovými atómami, pričom výhodné sú priame alebo rozvetvené alkenylové zvyšky s 3 až 5 uhlíkovými atómami. Ako príklady je možné uviesť etenyllovú, propenyllovú, butenyllovú, *n*-pentenyllovú a *n*-hexenyllovú skupinu.

Alkoxy skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami, pričom výhodný je priamy alebo rozvetvený alkoxylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady je možné uviesť metoxy skupinu, etoxy skupinu a propoxy skupinu.

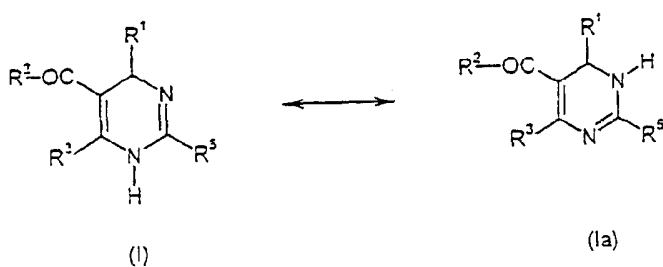
Alkyltio skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkyltiozvyšok so 1 až 6 uhlíkovými atómami, pričom výhodný je alkyltiozvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady je možné uviesť metyltio skupinu, etyltio skupinu a propyltio skupinu.

Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo znamená v rámci predloženého vynálezu priamy alebo rozvetvený alkoxykarbonylový zvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo, výhodne priamy alebo rozvetvený alkoxykarbonylový zvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylo. Ako príklady je možné uviesť metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú a propoxykarbonylovú skupinu.

Priama, rozvetvená alebo cyklická, nasýtená alebo nenasýtená uhl'ovodíková skupina zahŕňa napríklad už opísané alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylové skupiny s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylové skupiny s 3 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atómami.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa správajú ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry) alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka tak enantiomérov alebo diastereomérov, ako tiež ich zmesí. Racemátové formy sa dajú rovnako ako diastereoméry známymi spôsobmi rozdeliť na stereoizoméne čisté súčasti.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu zahŕňajú izoméry všeobecných vzorcov (I) a (Ia), ako i ich zmesi. V prípade, že R⁴ je vodíkový atóm, vyskytujú sa izoméry všeobecného vzorca (I) a (Ia) v tautomérnej rovnováhe:



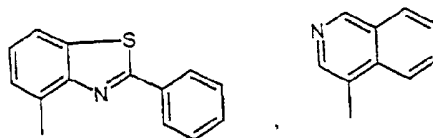
Látky podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať tiež ako soli. V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli.

Fyziologicky neškodné soli môžu byť soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu s anorganickými alebo organickými kyselinami. Výhodné sú soli s anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná alebo kyselina sírová, alebo soli s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina jablčná, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina mliečna, kyselina benzoová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina fenylsulfónová, kyselina toluénsulfónová alebo kyselina nftaléndisulfónová.

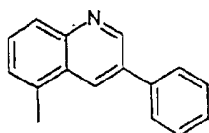
Fyziologicky neškodné soli môžu byť rovnako kovové alebo amóniové soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Obzvlášť výhodné sú napríklad sodné, draselné, horečnaté alebo vápenaté soli, ako i amóniové soli, ktoré sú odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad etylamín, dietylamin, trietyl-

amín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín, dimetylamoetanol, arginín, lyzín, etyléndiamín alebo 2-fenyletylamín.

Výhodné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých R¹ znamená fenylový, furylový, tienylový, pyridylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový zvyšok alebo



alebo



10 pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituované substituentmi zo skupiny zahrmujúcej atóm halogénu, trifluórmetylóvú skupinu, nitroskupinu, skupinu SO₂-CF₃, metylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetoxykupinu, aminoskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupinu, metoxykarbonylovú skupinu a skupiny vzorcov -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-

15 R² znamená zvyšok vzorca -XR¹² alebo -NR¹³R¹⁴, pričom

X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,

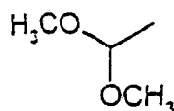
R¹² znamená vodíkový atóm, alkenylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylo alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou alebo

20 skupinou vzorca -NR¹⁵R¹⁶, pričom

R¹⁵ a R¹⁶ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo cyklopropylovú skupinu,

25 R³ znamená vodíkový atóm, aminoskupinu alebo zvyšok vzorca



30 alebo formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylóvú skupinu, cyklopropylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylo, hydroxyskupinou alebo tiazolylovou skupinou, ktorá sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylo,

a/alebo môže byť alkyl substituovaný skupinami vzorcov -OSO₂-CH₃ alebo -(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, pričom

35 a znamená číslo 0 alebo 1 a

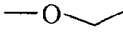
R¹⁷ a R¹⁸ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú alebo benzylovú skupinu, alebo znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylo, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo benzylovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo viackrát substituovaná, rovnako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a/alebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov NH-CO-CH₃ alebo NH-CO-CF₃, alebo

R¹⁷ a R¹⁸ tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidinylový alebo pyrolidinylový kruh,

45 alebo

R³ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxykupinou, alebo

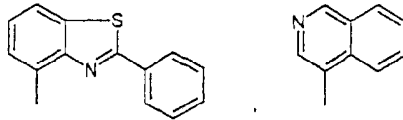
R² a R³ tvoria spoločne zvyšok vzorca 

R⁴ znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, benzoylovú skupinu alebo acetylovú skupinu a

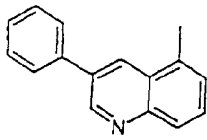
R⁵ znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých R¹ znamená fenylový, furylový, tienylový, pyridylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový zvyšok alebo zvyšky vzorcov



alebo



pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituované substituentmi zo skupiny zahrnujúcej atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu SO₂-CF₃, metylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyloxy skupinu, aminoskupinu, karboxylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu a skupiny vzorcov -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ alebo -S-pCl-C₆H₄,

R² znamená zvyšok vzorca -XR¹² alebo -NR¹³R¹⁴, pričom

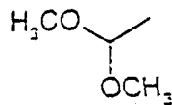
X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,

R¹² znamená vodíkový atóm, alkenylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou alebo skupinou vzorca -NR¹⁵R¹⁶, pričom

R¹⁵ a R¹⁶ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo cyklopropylovú skupinu.

R³ znamená vodíkový atóm, aminoskupinu alebo zvyšok vzorca



alebo formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom fluóru alebo chlóru, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou alebo tiazolylovou skupinou, ktorá sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle,

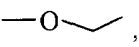
a/alebo môže byť alkyl substituovaný skupinami vzorcov -OSO₂-CH₃ alebo -(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, pričom a znamená číslo 0 alebo 1 a

R¹⁷ a R¹⁸ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú alebo benzylovú skupinu, alebo znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo benzylovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo dvakrát substituovaná, rovnako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a/alebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov NH-CO-CH₃ alebo NH-CO-CF₃, alebo

R¹⁷ a R¹⁸ tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidinylový alebo pyrrolidinylový kruh, alebo

R³ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxyskupinou, alebo

R² a R³ tvoria spoločne zvyšok vzorca ,

R⁴ znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, benzoylovú skupinu alebo acetylovú skupinu a

5 R⁵ znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru alebo chlóru, alebo alkoxyskupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

10 Celkom obzvlášť výhodné sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých

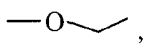
R¹ znamená fenylový zvyšok, ktorý je prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituovaný substituentmi zo skupiny zahrnujúcej atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou skupinou alebo nitroskupinou,

R² znamená zvyšok vzorca (-XR)¹², pričom

15 X znamená kyslíkový atóm a

R¹² znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R³ znamená metylovú, etylovú alebo cyklopropylovú skupinu, alebo

20 R² a R³ tvoria spoločne zvyšok vzorca ,

R⁴ znamená vodíkový atóm alebo acetylovú skupinu a

R⁵ znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru alebo chlóru, a ich soli.

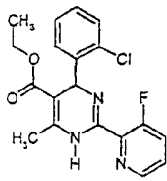
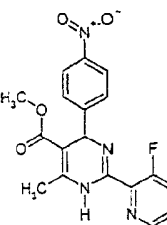
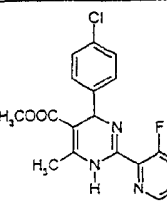
Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) alebo (Ia), v ktorých

25 R⁵ znamená 2-pyridylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 2 atómami fluóru.

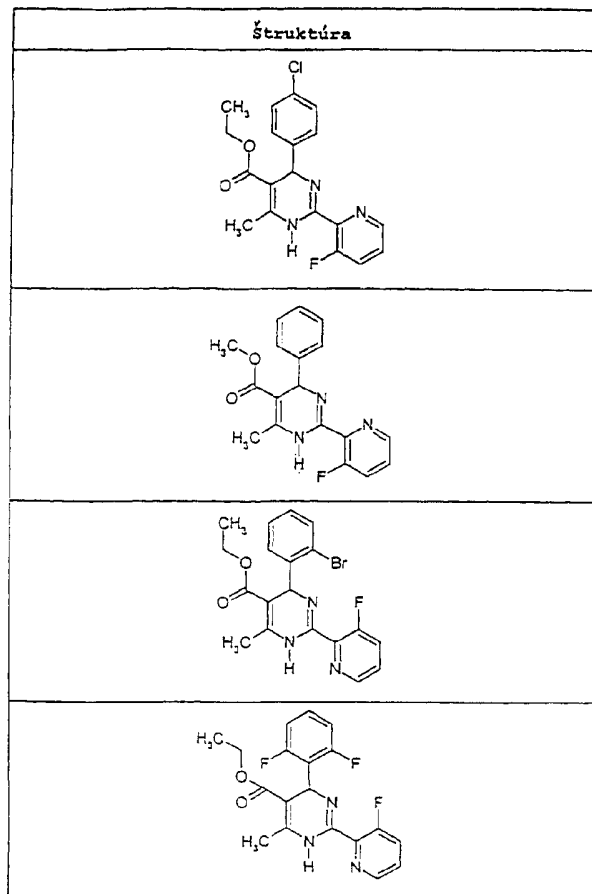
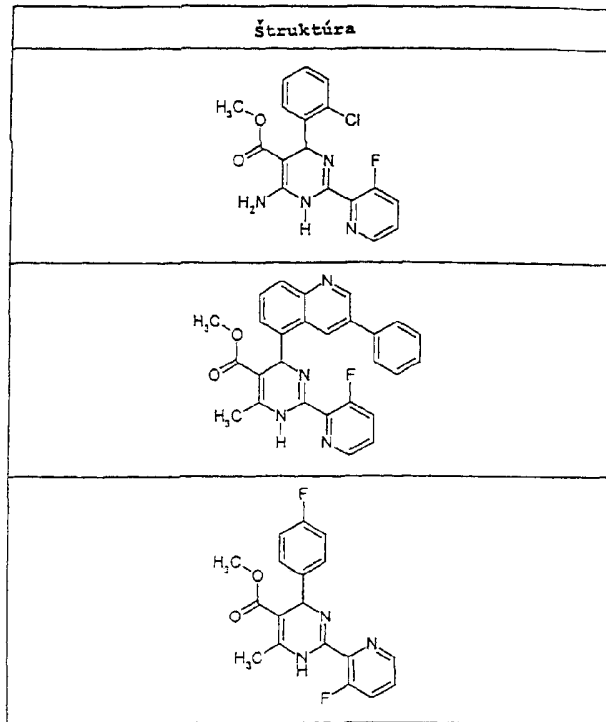
Rovnako tak sú celkom obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecných vzorcov (I), prípadne (Ia), ktoré sú uvedené v nasledujúcej tabuľke A.

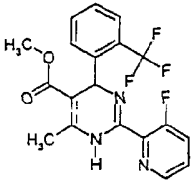
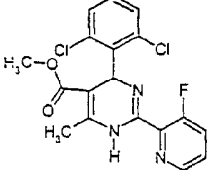
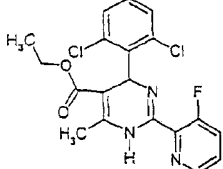
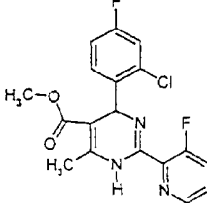
Tabuľka A

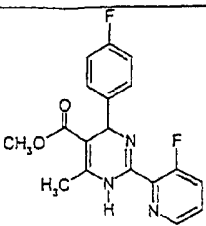
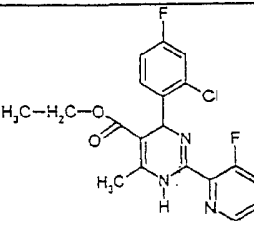
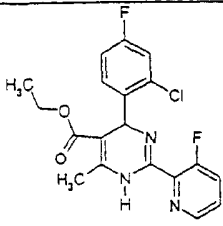
30

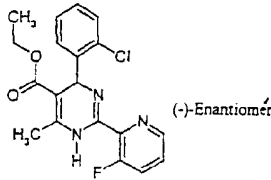
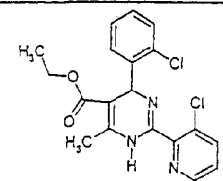
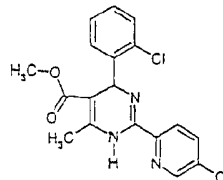
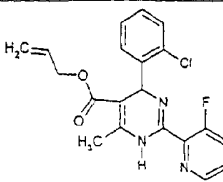
Štruktúra




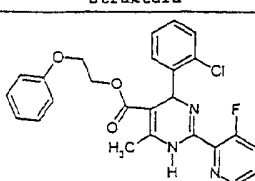
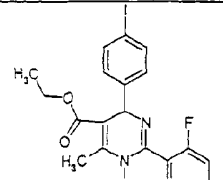
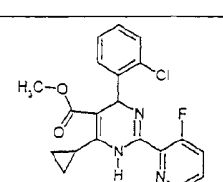
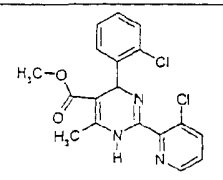
SK 286407 B6

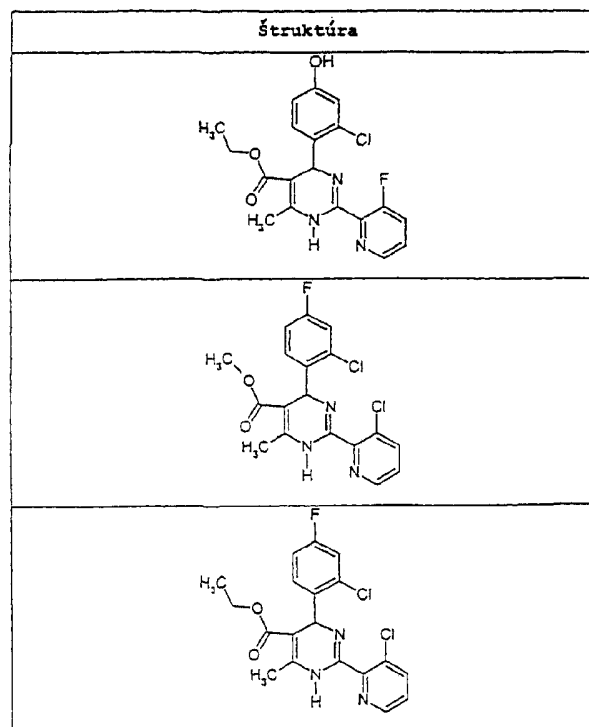
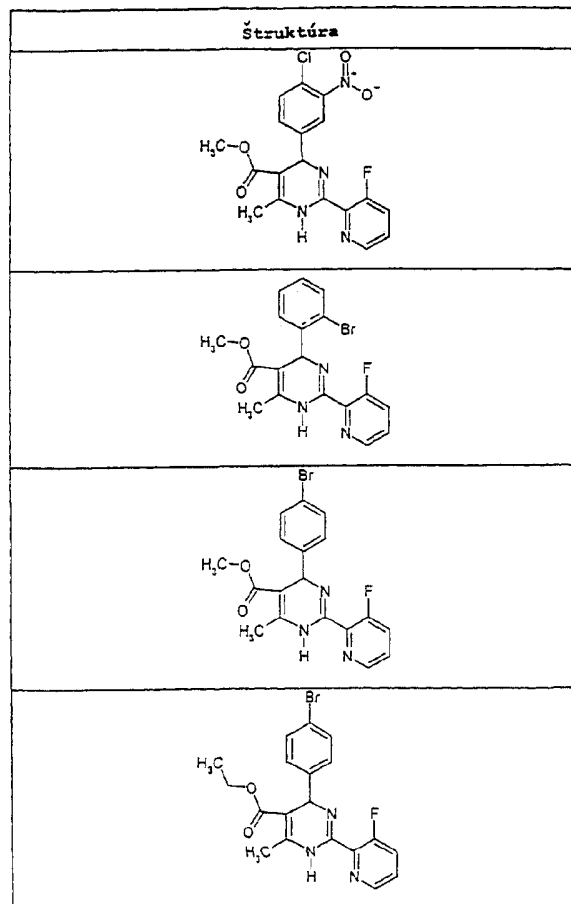


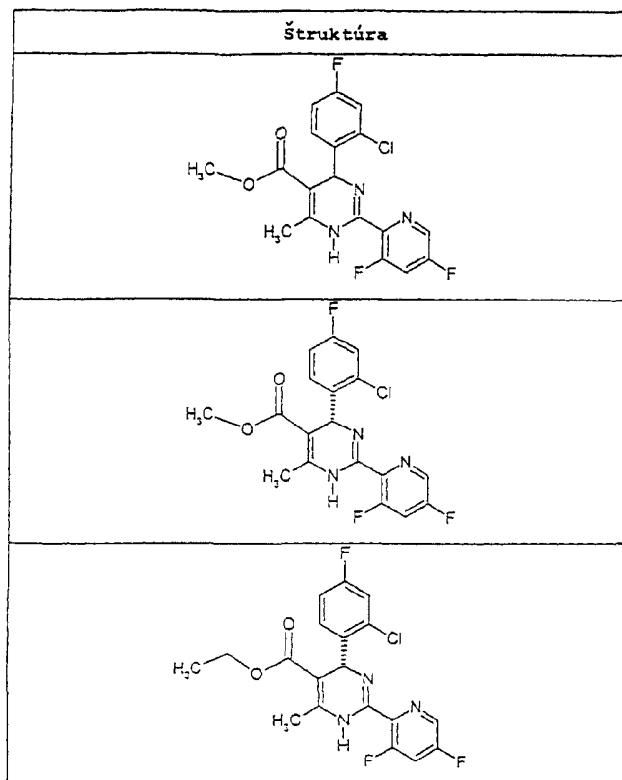
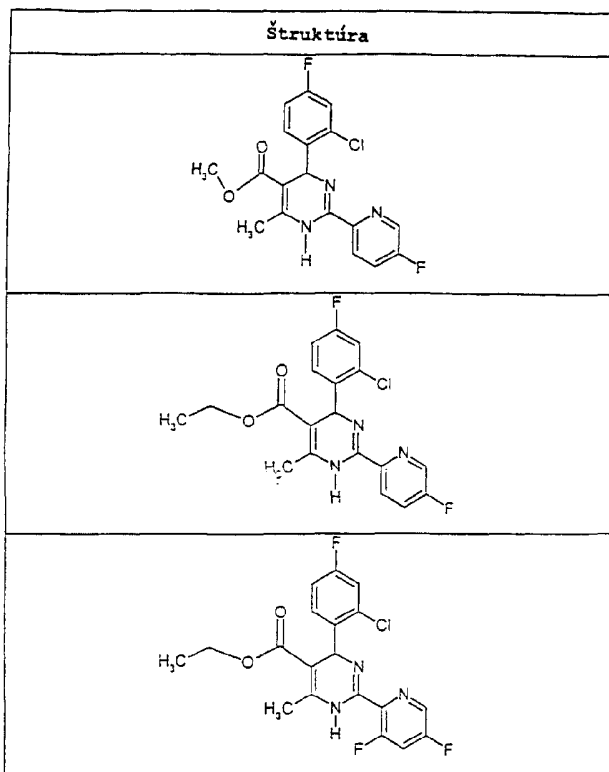
Štruktúra





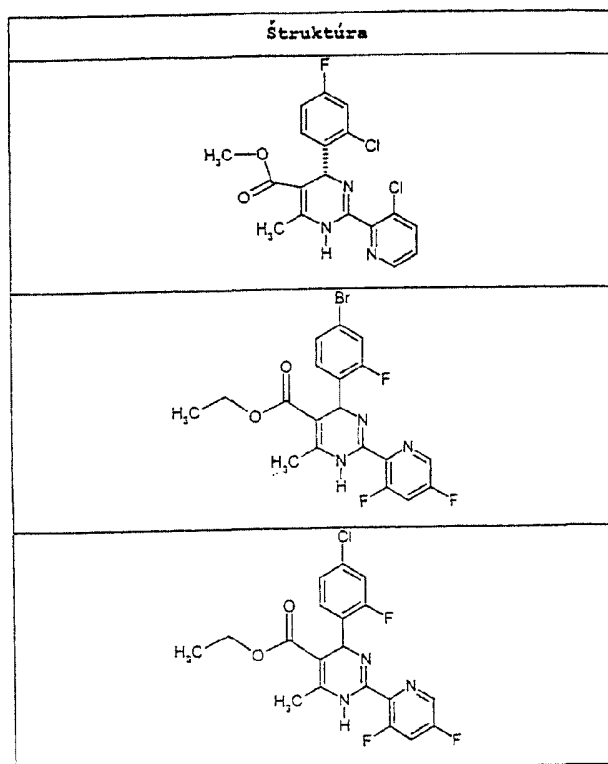
Štruktúra	
	(-)-Enantiomér
	(-)-Enantiomér
	

Štruktúra
 <p>(-)-Enantiomér</p>




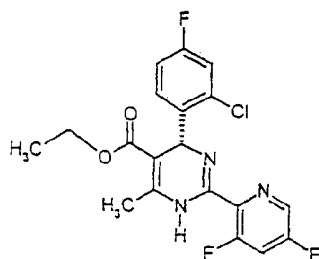
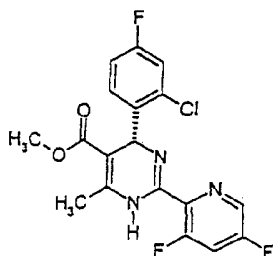
Štruktúra











Celkom obzvlášť výhodné sú nasledujúce zlúčeniny.

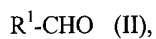


5

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby dihydropyridínov všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa

[A] nechajú reagovať aldehydy všeobecného vzorca (II)

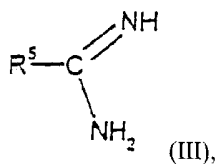
10



v ktorom má R^1 uvedený význam,

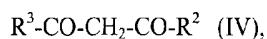
s amidínmi alebo ich hydrochloridmi všeobecného vzorca (III)

15



v ktorom má R^5 uvedený význam
a so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV)

5

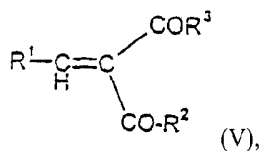


v ktorom majú R^2 a R^3 uvedený význam,
prípadne za prítomnosti inertného organického rozpúšťadla s prídavkom alebo bez prídavku bázy, prípad-
ne kyseliny,

10

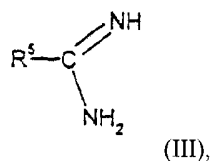
alebo sa

[B] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (V)



15

v ktorom majú R^1 , R^2 a R^3 uvedený význam,
s amidínmi všeobecného vzorca (III)



20

v ktorom má R^3 uvedený význam,
prípadne za prítomnosti inertného organického rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí $20\text{ }^\circ\text{C}$ až $150\text{ }^\circ\text{C}$ s prídav-
kom alebo bez prídavku bázy alebo kyseliny,

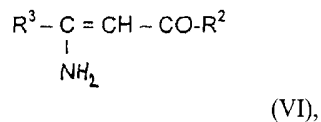
25

[C] nechajú reagovať aldehydy všeobecného vzorca (II)



v ktorom má R^1 uvedený význam,
so zlúčeninami všeobecného vzorca (VI)

30

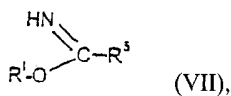


v ktorom majú R^2 a R^3 uvedený význam
a s amidínmi všeobecného vzorca (III), ako je opísané,

35

alebo sa

[D] nechajú reagovať aldehydy všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV) a iminoéte-
ry všeobecného vzorca (VII)



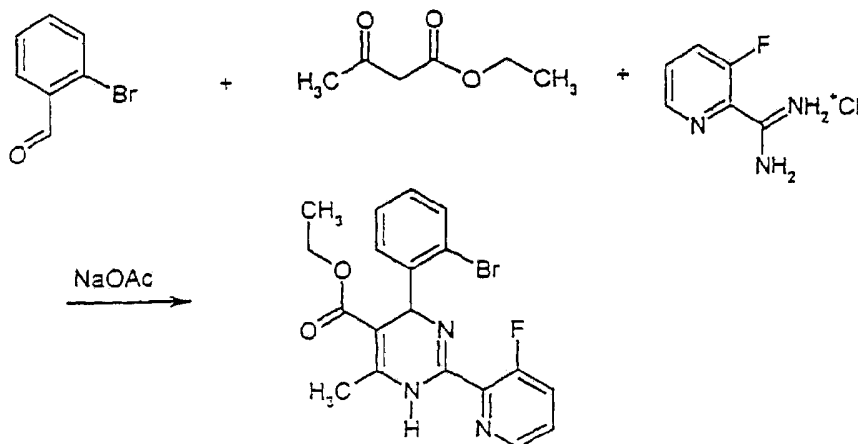
40

v ktorom má R^5 uvedený význam a

R^1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, za prítomnosti amóniových solí.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:

5 [A]



Pre všetky varianty spôsobu A, B, C a D prichádzajú ako rozpúšťadlá do úvahy všetky inertné organické rozpúšťadlá. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je etylalkohol, metylalkohol a izopropylalkohol, étery, ako je dioxán, dietyléter, tetrahydrofurán, glykolmonometyléter a glykoldimetyléter, alebo ľadová kyselina octová, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, acetonitril, pyridín a triamid kyseliny hexametylfosforečnej.

10

Reakčné teploty sa môžu pohybovať v širokom rozmedzí. Všeobecne sa pracuje v rozmedzí 20 °C až 150 °C, výhodne však pri teplote varu použitého rozpúšťadla.

Reakcie sa môžu uskutočňovať za normálneho tlaku, môže sa ale pracovať za zvýšeného tlaku. Zvyčajne sa pracuje za normálneho tlaku.

15

Reakcie sa môžu uskutočňovať za prídavku alebo bez prídavku báz, prípadne kyselín. Ukázalo sa však, že reakcia podľa predloženého vynálezu prebieha výhodne za prítomnosti slabších kyselín, ako je napríklad kyselina octová alebo kyselina mravčia.

Aldehydy všeobecného vzorca (II), používané ako východiskové látky, sú známe, alebo sa môžu vyrobiť pomocou metód, známych z literatúry (pozri T. D. Harris a G. P. Roth, J. Org. Chem. 44 146 (1979), DOS 2 165 260 (1972), DOS 2 401 665 (1974), Mijano a kol., Chem. Abstr. 59, (1963) 13 929 c, E. Adler a H. -D. Becker, Chem. Scand. 15, 849 (1961), E. P. Papadopoulos, M. Mardin a Ch. Issidoridis, J. Org. Chem. Soc. 78, 2543 (1956)).

20

Ylidén- β -ketoestery všeobecného vzorca (V), používané ako východiskové látky, sa môžu vyrobiť pomocou z literatúry známych metód (pozri G. Jones, „The Knoevangel Condensation“, in Organic Reactions, Vol. XV. 204 ff. (1967)).

25

Estery kyseliny énaminokarboxylovej všeobecného vzorca (VI) a iminoétery všeobecného vzorca (VII), používané ako východiskové látky, sú známe alebo sa môžu vyrobiť pomocou z literatúry známych metód [pozri S. A. Glickman a A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

Estery β -ketokarboxylových kyselín všeobecného vzorca (IV), používané ako východiskové látky, sú známe alebo sa môžu vyrobiť pomocou z literatúry známych metód (napríklad D. Bormann, „Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Merkaptanen“, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VII/4, 230 ff. (1968); Y. Oikawa, K. Sugano a O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)).

30

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sú čiastočne známe, alebo v prípade, že R^5 znamená difluórovanú pyridylovú skupinu, nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII)

35



v ktorom má R^5 uvedený význam,

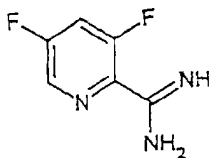
ako zvyčajne cez iminoéter a potom s chloridom hlinitým v metylalkohole (pozri W. K. File, Heterocycles 22, 93-96 (1984); T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, Chem. Pharm. Bull. 33, 565-571 (1986), alebo inými z literatúry známymi metódami, ako je napríklad Garipati, Tetrahedron Lett., 1990, str. 1969-1972; Boere a kol., J. Organomet. Chem. 1987, 331, 161; Caton a kol., J. Chem. Soc. 1967, 1204.

40

Všetky kroky spôsobu sa uskutočňujú za normálneho tlaku a pri teplote v rozmedzí 0 °C až 130 °C, výhodne 20 °C až 100 °C.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež medziprodukt všeobecného vzorca

45

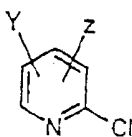


ako i jeho soli, z ktorého sa dajú vyrobiť výhodné konečné produkty. So zreteľom na soli týchto zlúčenín sa poukazuje na uvažované adičné soli s kyselinami a obzvlášť na hydrochlorid. Výroba tejto zlúčeniny sa uskutočňuje spôsobom opísaným v príkladoch uskutočnenia a v tejto súvislosti sa poukazuje tiež na ďalej uvede-
5 nú reakčnú schému.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) sú známe alebo sa môžu pomocou známych spôsobov vyrobiť analogicky, ako je opísané v príkladoch I a II tak, že sa pyridíny všeobecného vzorca (IX)

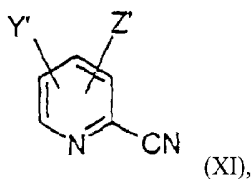
10 R^5-H (IX),

v ktorom je vodík v polohe orto k dusíkovému atómu a R^5 má uvedený význam, nechá najprv zreagovať pri teplote v rozmedzí 50 °C až 150 °C, výhodne 100 °C v zmesi peroxidu vodíka a ľadovej kyseliny octovej na zodpovedajúce N-oxidy a potom sa uskutoční reakcia s trimetylsilylkyanidom (TMSCN) spôsobom známym
15 z literatúry v uvedených inertných rozpúšťadlách, výhodne acetonitrilu, tetrahydrofuránu alebo toluénu pri teplote miestnosti alebo za varu pod spätným chladičom, prípadne za prídavku báz, ako je trietylamín alebo DBU, alebo sa v zlúčeninách všeobecného vzorca (X)



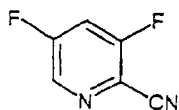
20 (X),

v ktorom Y a Z znamenajú substitučné zvyšky pyridínového kruhu, uvedené pri R^5 , vymení pomocou kyanidov, ako je kyanid draselný alebo kyanid meďný, atóm chlóru za kyanidovú skupinu, alebo sa v prípade, že R^5 znamená difluórpyridylovú skupinu, nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzor-
25 ca (XI)

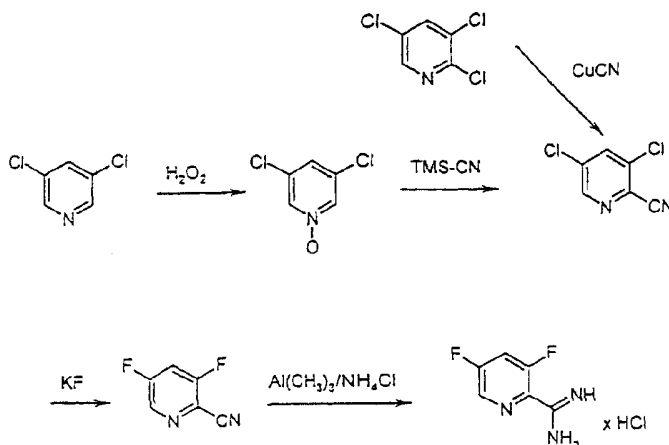


v ktorom sú Y' a Z' rovnaké alebo rôzne a znamenajú atóm chlóru alebo brómu, pomocou metód známych z literatúry s fluoridmi alkalických kovov alebo fluoridom amónnym, výhodne s fluoridom draselným, v polárnych rozpúšťadlách, ako sú napríklad polyglykoly a ich étery, dimetylsulfoxid alebo sulfolan, prípad-
30 ne za prídavku katalyzátorov fázového prenosu v zmysle výmennej reakcie halogén - fluór.

Vynález sa týka tiež zlúčeniny nasledujúceho vzorca, z ktorej sa dá vyrobiť zodpovedajúci amidínový medziprodukt spôsobom uvedeným v príkladoch.



35 Uvedené spôsoby sa dajú znázorniť na 3,5-difluórpyridylových zlúčeninách napríklad pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Antivírusový účinok zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa skúša podľa metód opísaných Sellsom a kol. (M. A. Sells, M.-L. Chen a G. Acs (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 1005-1009) a Korbom a kol. (B. E. Korba a J. L. Gerin (1992) Antiviral Research 19, 55-70).

Antivírusové testy sa uskutočňujú na mikrotitračnej doštičke s 96 jamkami. Prvý vertikálny rad doštičky obsahuje iba rastové médium a bunky HepG2.2.15. Slúži ako vírusová kontrola.

Základné roztoky testovaných zlúčenín (50 mM) sa pripravujú rozpustením v dimetylsulfoxide, ďalšie riešenie sa uskutočňuje v rastovom médiu HepG2.2.15. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa spravidla pipetujú v testovacej koncentrácii 100 μM (1. testovacia koncentrácia) vždy do druhého vertikálneho radu mikrotitračnej doštičky a potom sa v druhom kroku zriedi 2¹⁰-krát v rastovom médiu plus 2 % fetálneho telacieho séra (objem 25 μl).

Každá miska mikrotitračnej doštičky obsahuje potom 225 μl HepG2.2.15 bunkovej suspenzie (5 x 10⁴ buniek/ml) v rastovom médiu plus 2 % fetálneho telacieho séra. Testovaná vsádzka sa inkubuje počas 4 dní pri teplote 37 °C a s 5 % CO₂.

Potom sa supernatant odsaje a vyleje a misky sa naplnia 225 μl čerstvo pripraveného rastového média. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa znovu pridávajú ako desaťkrát koncentrovateľný roztok v objeme 25 μl . Vsádzka sa inkubuje počas ďalších 4 dní.

Pred odstránením supernatantu na stanovenie antivírusového efektu sa bunky HepG2.2.15 pomocou svetelnej mikroskopie alebo pomocou biochemických dôkazových postupov (napríklad farbenie Alamar-Blue alebo Tryptofanblau) skúšajú na cytotoxické zmeny.

Potom sa supernatanty odoberú a pomocou vákuua sa odsajú na nylonovú membránu obopnutej Dot-Blot-komore s 96 miskami (podľa údajov výrobcu).

25 Stanovenie cytotoxicity

Substanciou indukované cytotoxické alebo cytostatické zmeny HepG2.2.15-buniek sa zisťujú napríklad svetelnou mikroskopiou ako zmeny morfológie buniek. Takéto substanciou indukované zmeny HepG2.2.15-buniek v porovnaní s nespracovanými bunkami sú zjavné napríklad ako bunková lýza, vákuolizácia alebo zmenená morfológia buniek. 50 % cytotoxicita (tox.-50) znamená, že 50 % buniek má morfológiu porovnateľnú so zodpovedajúcou bunkovou kontrolou.

Prijateľnosť niektorých zo zlúčenín podľa predloženého vynálezu bola dodatočne testovaná na iných hostiteľských bunkách, ako sú napríklad HeLa-bunky, primárne periférne ľudské krvné bunky alebo transformované bunkové línie ako bunky H-9.

Neboli zistené žiadne cytotoxické zmeny pri koncentráciách zlúčenín podľa predloženého vynálezu > 10 μM .

Stanovenie antivírusového účinku

Po transfere supernatantu na nylonovú membránu Blot aparatury (pozri skôr) sa supernatanty HepG2.2.15 buniek denaturujú (1,5 M NaCl/0,5 N NaOH), neutralizujú (0,3 M NaCl/0,5 M Tris HCl, pH 7,5) a premyjú (2 x SSC). Potom sa DNA inkubáciou filtra pri teplote 120 °C počas 2 až 4 hodín napečie na membránu.

Hybridizácia DNA

Dôkaz vírusovej DNA spracovaných HepG2.2.15-buniek na nylónových filtroch sa spravidla uskutočňuje nerádioaktívnymi, digoxigenín-zmáčanými hepatitis B-špecifickými DNA-sondami, ktoré sú podľa údajov výrobcu značené digoxigenínom, čistené a používané na hybridizáciu.

- 5 Prehybridizácia a hybridizácia sa uskutočňuje 5 x SSC, 1 x blokačným činidlom, 0,1 % N-lauroyl-sarkozínom, 0,2 % SDS a 100 µg spermií sled'ov. Prehybridizácia sa uskutočňuje počas 30 minút pri teplote 60 °C.

Dôkaz HBV DNA protilátkami digoxigenínu

- 10 Imunologický dôkaz digoxigenínom značené DNA sa uskutočňuje podľa údajov výrobcu.

Filtre sa premyjú a prehybridizujú sa v blokačnom činidle (podľa údajov výrobcu). Potom sa hybridizujú počas 30 minút Anti-DIG-protilátkou, ktorá bola kopulovaná s alkalickou fosfatázou. Po premývacom kroku sa substrát, do ktorého bola pridaná alkalická fosfatáza, CSPD, inkubuje s filtrom počas 5 minút, načo sa zabalí do plastikovej fólie a inkubuje sa ďalších 15 minút pri teplote 37 °C. Chemiluminiscencia hepatitis-B špecifických DNA-signalov sa zviditeľní expozíciou filtra na röntgenový film (inkubácia vždy podľa sily signálu: 10 minút až 2 hodiny).

15 Polomaximálna inhibičná koncentrácia (IC-50, inhibičná koncentrácia 50 %) je stanovená ako koncentrácia, pri ktorej sú v porovnaní s nespracovanou vzorkou hepatitis-B špecifické pásy redukované zlúčeninou podľa predloženého vynálezu o 50 %.

20 Spracovanie HepG2.2.15-buniek, produkujúcich vírus hepatitídy B, zlúčeninami podľa predloženého vynálezu, vedie prekvapivo k redukcii vírusovej DNA v supernatante bunkovej kultúry, ktorá je vypúšťaná bunkami vo forme viriónov do supernatantu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú nové, nepredpokladané a cenné účinky proti vírusom. Sú prekvapivo antivírusovo účinné proti hepatitíde B (HBV) a sú teda vhodné na oštenie vírusmi indukovaných ochorení, obzvlášť akútne a chronicky perzistentných vírusových infekcií HBV. Chronické vírusové ochorenie, vyvolané HBV, môže viesť k rôzne ťažkým prejavom chorôb; ako je známe, vedie chronická vírusová infekcia hepatitídy B v mnohých prípadoch k cirhóze pečene a/alebo k hepatocelulárnemu karcinómu.

Ako indikačné oblasti zlúčenín použiteľných podľa predloženého vynálezu je možné napríklad uviesť:

25 Oštenie akútnych a chronických vírusových infekcií, ktoré môžu viesť k infekčnej hepatitíde, napríklad infekcia vírusmi hepatitídy B. Obzvlášť výhodné je oštenie chronických infekcií hepatitídy B a oštenie akútnych vírusových infekcií hepatitídy B.

30 Predmetom predloženého vynálezu sú také farmaceutické prípravky, ktoré okrem netoxických inertných, farmaceuticky vhodných nosných látok obsahujú jednu alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca (I) a (Ia), prípadne látok uvedených v tabuľke A, alebo z jednej alebo viacerých účinných látok všeobecného vzorca (I) a (Ia) pozostávajú, ako i spôsob výroby takýchto prípravkov.

35 Účinné látky všeobecného vzorca (I) a (Ia) by sa mali vyskytovať v uvedených farmaceutických prípravkoch v koncentrácii asi 0,1 až 99,5 % hmotnostných, výhodne asi 0,5 až 95 % hmotnostných, vzťahnuté na celkovú zmes.

40 Uvedené farmaceutické prípravky môžu okrem zlúčenín všeobecného vzorca (I) a (Ia) obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky účinné látky.

Výroba uvedených farmaceutických prípravkov sa uskutočňuje zvyčajnými spôsobmi pomocou známych metód, napríklad miešaním účinnej látky alebo účinných látok s nosnou látkou alebo nosnými látkami.

45 Všeobecne sa ukázalo tak v humánnej, ako tiež vo veterinárnej medicíne na dosiahnutie požadovaných výsledkov ako výhodné aplikovať účinnú látku alebo účinné látky podľa predloženého vynálezu v celkovom množstve asi 0,5 až 500, výhodne 1 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín, prípadne vo forme viac jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje účinnú látku alebo účinné látky výhodne v množstve asi 1 až asi 80, obzvlášť 1 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže byť však potrebné sa od uvedených dávok odchýliť a síce v závislosti od druhu a telesnej hmotnosti ošetrovaného objektu, od druhu a váhy ochorenia, od druhu prípravku a aplikácie liečiva, ako i od časového obdobia, prípadne intervalu podávania.

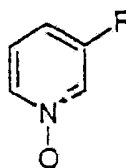
50

Príklady uskutočnenia vynálezu**Východiskové zlúčeniny**

55

Príklad I

3-Fluórpyridín-N-oxid

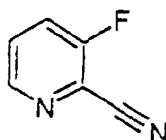


- 11,10 g (114,324 mmol) 3-fluórpyridínu sa rozpustí v 74,00 ml kyseliny octovej, pridá sa 22,20 ml peroxidu vodíka a mieša sa počas 7 hodín pri teplote kúpeľa 100 °C. Potom sa reakčná zmes zahustí na objem 30 ml, pridá sa 30 ml vody a opäť sa zahustí na 30 ml. Roztok sa rozmieša s dichlórmetánom, zalkalizuje sa uhličitanom draselným, vodná fáza sa dvakrát vytrepe dichlórmetánom, vysuší a zahustí.

Výtťažok: 11,5 g (88,9 %)

T.t.: 66 až 68 °C.

- 10 Príklad II
2-Kyano-3-fluórpyridín

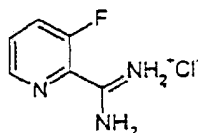


- 5,20 g (45,980 mmol) zlúčeniny z príkladu I sa rozpustí v 50 ml acetonitrilu, pod argónovou atmosférou sa pridá 13,70 g (138,092 mmol) trimetylsilylnitrilu a pomaly sa nechá pritekať 12,80 ml triethylamínu. Roztok sa mieša počas 7 hodín za varu pod spätným chladičom a potom cez noc pri teplote miestnosti. Po zahustení vo vákuu vodnej vývevy sa získaný zvyšok vyberie do dichlórmetánu, dvakrát sa vytrepe 50 ml 2 N uhličitanu sodného, premyje sa vodou, vysuší a zahustí.

Výtťažok (surový): 5,3 g (olejovitá látka)

- 20 Stĺpcová chromatografia: metylénchlorid/etylacetát 10 : 1
olejovitá látka stuhne!

- Príklad III
Hydrochlorid 2-amidino-3-fluórpyridínu

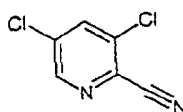


- 10,30 g (84,355 mmol) zlúčeniny z príkladu II sa rozpustí v 30 ml metylalkoholu, tento roztok sa zmieša s roztokom 0,40 g (17,391 mmol) sodíka v 65 ml metylalkoholu a reakčná zmes sa mieša počas 72 hodín pri teplote 20 °C. Potom sa pridá 5,44 g (101,682 mmol) chloridu amónneho a 17,39 mmol (1,04 ml) kyseliny octovej, mieša sa počas 28 hodín pri teplote 40 °C a ochladí sa. Roztok sa odsaje od nerozpustnej soli (1,78 g), zahustí sa, vyzráža sa acetónom, zrazenina sa rozmieša s acetónom, odsaje a premyje.

Výtťažok: 10,6 g

T.t.: 150 °C (rozklad).

- 35 Príklad IV
2-Kyano-3,5-dichlórpyridín



- 40 Metóda 1
26 g (0,158 mol) 3,5-dichlórpyridín-1-oxidu (Johnson a kol., J. Chem. Soc. B., 1967, 1211) sa rozpustí v 80 ml dichlórmetánu, postupne sa zmieša s 21,8 ml (0,174 mol) trimetylsilylkyanidu a 14,6 ml (0,158 mol)

chloridu kyseliny dimetylkarbamidovej a mieša sa počas 48 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmieša s 100 ml 10 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného a intenzívne sa mieša počas 10 minút. Po oddelení fáz sa raz vytrepe dichlórmetánom a spojené organické fázy sa vysušia a zahustia. Získaný zvyšok sa s použitím dichlórmetánu chromatografuje na silikagéli a rekryštalizuje sa z malého množstva metylalkoholu.

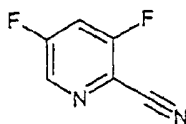
5 Získa sa takto 11 g (40,2 %) 2-kyano-3,5-dichlórpyridínu (t. t. 102 °C).

Metóda 2

Analogicky s postupom podľa Troschuetze a kol., J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 1815-1821 sa 150 ml dietylénglykoldimetyléteru (diglym), 47,68 g (0,261 mol) 2,3,5-trichlórpyridínu, 2,0 g (0,005 mol) tetrafenylfosfóniumbromidu, 4,0 g (0,024 mol) jemne práškovitého jodidu draselného a 75,0 g (0,838 mol) kyanidu medného zmieša pod dusíkovou atmosférou a mieša sa počas 24 hodín za varu pod spätným chladičom. Potom sa pridá ďalších 100 ml diglymu, 2,0 g (0,005 mol) tetrafenylfosfóniumbromidu, 4,0 g (0,024 mol) jemne práškovitého jodidu draselného a 75 g (0,838 mol) kyanidu medného a mieša sa ďalších 89 hodín za varu pod spätným chladičom. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa táto odsaje a filtrát sa zbaví destilačne diglymu. Získaný zvyšok sa vyberie do toluénu a premyje sa vodným roztokom Mohrovej soli a potom roztokom hydrogenuhličitanu sodného (peroxidový test). Potom sa premyje vodou do neprítomnosti diglymu, prefiltruje sa cez celit, filtrát sa vysuší pomocou síranu horečnatého a roztok sa zahustí. Získa sa takto 18,0 g (40,0 %) 2-kyano-3,5-dichlórpyridínu.

20 Príklad V

3,5-Difluórpyridín-2-karbonitril



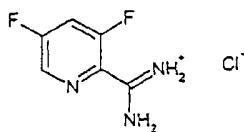
50 g (0,29 mol) 3,5-dichlórpyridín-2-karbonitrilu (príklad IV), 33,6 g (0,58 mol) fluoridu draselného a 10 g polyetylénglykolu 8000 sa zmieša so 125 ml dimetylsulfoxidu a zahrieva sa počas 30 minút na teplotu 160 °C. Po ochladení sa produkt spoločne s dimetylsulfoxidom za vysokého vákua oddestiluje, destilát sa dá do vody, extrahuje sa toluénom, extrakt sa oddelí a vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného. Produkt sa nechá ďalej reagovať vo forme toluénového roztoku.

$R_f = 0,43$, cyklohexán/etylacetát = 7 : 3.

30

Príklad VI

Hydrochlorid 3,5-difluór-2-pyridínkarboximidamidu



35

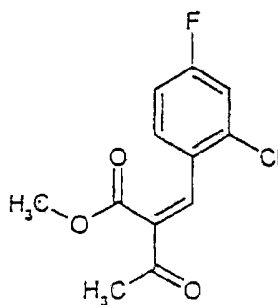
33,4 g (0,624 mol) chloridu amónneho sa suspenduje v 1 l toluénu a ochladí sa na teplotu 5 °C. Do tejto suspenzie sa prikvapká 328 ml trimetylaluminia (2 M v hexáne, 0,624 mol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti až do ukončenia vývinu metánu. Potom sa prikvapká toluénový roztok 3,5-dichlórpyridín-2-karbonitrilu (roztok z príkladu V) a zmes sa mieša cez noc pri teplote 80 °C. Po ochladení na teplotu 0 °C až -5 °C sa prikvapká metylalkohol až do ukončenia vývinu plynu, soli sa odsajú a premyjú sa dvakrát malým množstvom metylalkoholu. Roztok sa vo vákuu odparí, získaný zvyšok sa rozpustí v 500 ml zmesi dichlórmetánu a metylalkoholu (9 : 1) a znovu sa odsaje od anorganických solí. Po odparení sa získa 23,6 g (39,1 %) 3,5-difluór-2-pyridínkarboximidamidu vo forme hydrochloridu (t.t.: 183 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): 8,3 - 8,45 (m, 1H), 8,8 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9,7 (s, šir., 4H) ppm.

45

Príklad VII

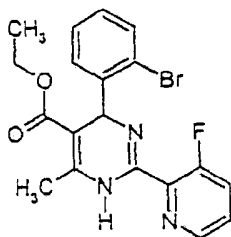
Metylester kyseliny 2-acetyl-3-(2-chlór-4-fluórphenyl)-2-propénovej



- 5 50 g (315 mmol) 2-chlór-4-fluór-benzaldehydu a 36,6 g (315 mmol) metylesteru kyseliny acetocetovej sa rozpustí v 150 ml izopropylalkoholu a zmieša sa s 1,7 ml piperidínacetátu. Po miešaní cez noc pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom a vytrepe sa vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný produkt sa nechá ďalej reagovať ako surová cis/trans zmes.

Výrobné príklady

- 10 Príklad 1
Etylester kyseliny 4-(2-brómfenyl-2-(3-fluórpyridin-2-yl)-6-metyl-1,4-dihydro-pyrimidín-5-karboxylovej



- 15 92,50 mg (500 μ mol) 2-brómbenzaldehydu sa v 3,00 ml etylalkoholu postupne zmieša s 65,0 mg etylesteru kyseliny octovej, 91,80 mg zlúčeniny z príkladu III a 43,06 mg octanu sodného a reakčná zmes sa varí počas 6 hodín. Potom sa ochladí, zahustí, zvyšok sa rozpustí v 2 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej, 4 ml vody a etylesteru kyseliny octovej, fázy sa rozdelia, organická fáza sa extrahuje 1 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej a vodou a spojené vodné fázy sa premyjú dietyléterom. Vodná fáza sa zalkalizuje zriedeným roztokom amoniaku, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, premyje sa vodou, vysuší a zahustí. Získaný zvyšok sa rozpustí v malom množstve dietyléteru a nechá sa vykryštalizovať. Kryštály sa odsajú, premyjú sa dietyléterom a pri teplote 60 °C sa vo vákuu usušia.
- 20 DC: čistý (toluén/etylacetát = 4 : 1)
Výtťažok: 92 mg (44 %)
- 25 T.t.: 163 až 165 °C.

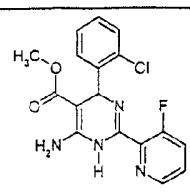
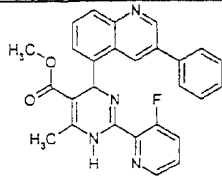
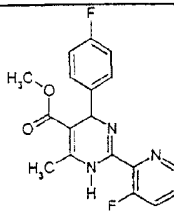
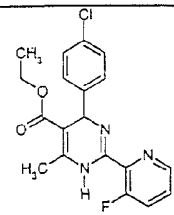
Analogicky, ako je opísané v príklade 1, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

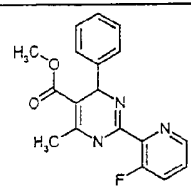
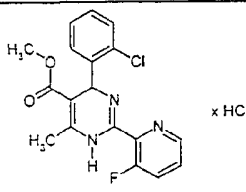
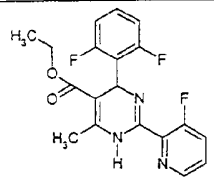
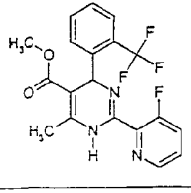
Tabuľka 1

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
2		121-123	-
3		>120	-
4		152-53	-

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
5		142-143	-
6		142-143	-
7		139-140	-

SK 286407 B6

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
8		173-175	-
9		174-175	-
10		127-129	-
11		133-134	-

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
12		110-111	-
13		222 rozklad	-
14		140-142	-
15		165-167	-

SK 286407 B6

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
16		180-182	-
17		148-149	-
18		121-123	-
19		151-153	-

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
20		117-119 (-) Enantiomér = príkladu 4	-
21		138-140	-
22		162-163	-
23		124-126	-

SK 286407 B6

príklad	štruktúra	t. t. [°C]	R _f
24		123-125	-
25		145-146	-
26		120-122	-
27		144-145	-

príklad	štruktúra	t. t. [°C]	R _f
28		135-137	-
29		143-144	-
30		156-157	-
31		134-135	-

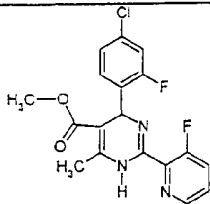
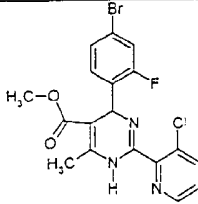
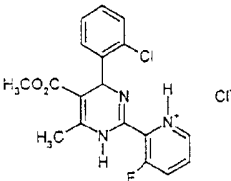
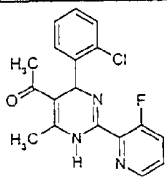
SK 286407 B6

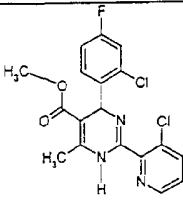
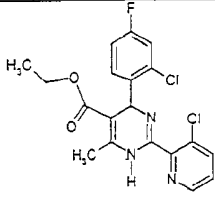
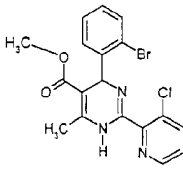
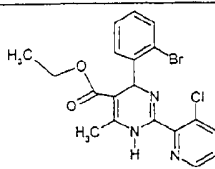
príklad	štruktúra	t. t. [°C]	R _f
32		247-248	-

príklad	štruktúra	t. t. [°C]	R _f
35		(-) Enantiomér z príkladu 19 129-130	-
36		126-127	-
37		156-158	-

príklad	štruktúra	t. t. [°C]	R _f
38		162-163	-
39		167-169	-
40		129-130	-
41		163-164	-

SK 286407 B6

príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
42		120-122	-
43		103-104	-
44		210-212	-
45		132-133°C	-

príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
46		95-96°C	-
47		154-155°C	-
48		131-132°C	-
49		137-138°C	-

SK 286407 B6

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
50		184-186°C	-
51		133-134°C	-
52		135-136°C	-

príklad	Štruktúra	t. t. [°C]	R _f
53		131°C	-
54		amorfné	0,17 (cyklohexán/ etyl- acetát = 7 : 3)
55		124°C	-

příklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
56		141°C	-
57		132°C	-
58		amorfný	0,14 (cyklohexán/ etylacetát = 7:3)

příklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
59		amorfný	0,23 (cyklohexán/ etylacetát = 7:3)
60		126°C	-

Příklad 61

5

Metylester kyseliny 4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-(3,5-difluór-2-pyridinyl)-6-metyl-1,4-dihydro-pyrimidín-5-karboxylovej (pozri tabuľka 2)

4,5 g (23,2 mmol) hydrochloridu 3,5-difluór-2-pyridínkarboximidamidu (příklad VI) sa rozpustí, prípadne suspenduje sa 7,7 g (30 mmol) metylesteru kyseliny 2-acetyl-3-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-propénovej (příklad

VII) a 2,3 g (27,9 mmol) octanu sodného v 120 ml izopropylalkoholu a reakčná zmes sa varí počas 4 hodín pod spätným chladičom.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa odsajú anorganické soli a roztok sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej a 35 ml etylesteru kyseliny octovej a fáza sa oddelí. Etylacetátová fáza sa ešte extrahuje 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej. Spojené vodné fázy sa trikrát vytrepú vždy 10 ml dietyléteru. Vodná fáza sa zalkalizuje hydroxidom sodným a vytrepe sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa.

Získa sa takto 7,4 g (80 %) produktu,

T.t.: 126 °C

¹H-NMR (DMSO-D₆): 2,4 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 6,0 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,55 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,75 (s, NH) ppm.

Po rozdelení enantiomérov na chirálnom stĺpci (Chiralpak AS, Baker, pohyblivá fáza n-heptán/etylalkohol 8 : 2) sa môže získať (-)-enantiomér.

T.t.: 117 °C (z etylalkoholu)

Špec. otáč.: - 62,8 ° (metylalkohol).

Analogicky, ako je opísané v príklade 61, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2

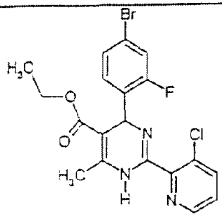
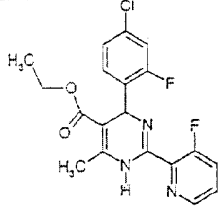
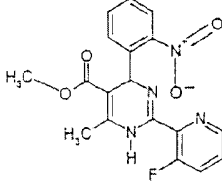
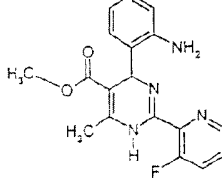
príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
61		117°C (etanol) (-)- Enantiomér	-
62		amorfný (-)- Enantiomér	0,23 (cyklohexán/ etylacetát = 7 : 3)
63		amorfný	0,36 (toluén/ etylacetát = 1 : 1 (-)-Enantiomér

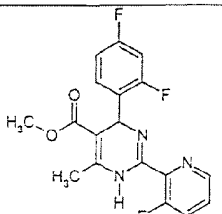
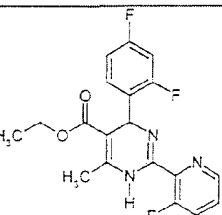
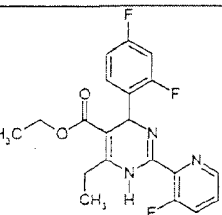
SK 286407 B6

příklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
64		119-120°C (-)- Enantiomér	
65		159°C	-
66		154°C	-

příklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
67		amorf	0,33 (toluén/ etyl- acetát = 1 : 1 (-)-Enan- tiomér
68		amorf	0,30 (cyklo- hexán/ etyl- acetát = 7 : 3
69		152°C	0,35 (cyklo- hexán/ etyl- acetát = 7 : 3

SK 286407 B6

príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
70		amorf	0,33 (toluén/ etyl- acetát = 1:1)
71		91-93°C (-) Enantiomér	
72		amorf	0,20 (cyklo- hexán/ etyl- acetát = 1:1)
73		amorf	0,27 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH = 95:5)

príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
74		362	
75		378	
76		371	

SK 286407 B6

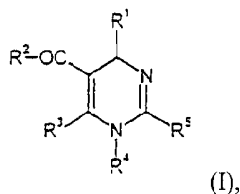
príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
77		372	
78			385
79		408	
80			421

príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
81		453	
82			466
83			425

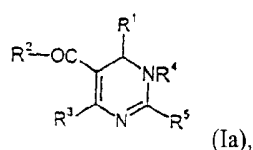
príklad	Štruktúra	t.t. [°C]	R _f
84			373*

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dihydropyrimidínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

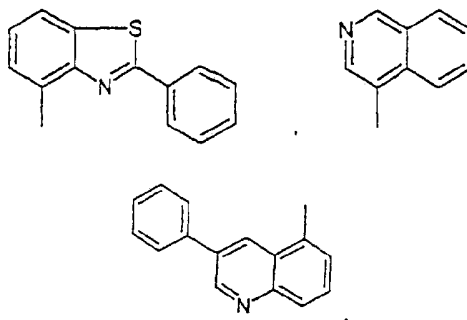


prípadne ich izoméerna forma všeobecného vzorca (Ia)



v ktorých

R¹ znamená fenylový, furylový, tienylový, triazolylový, pyridylový alebo cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšky vzorcov



20 pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituované substituenty zo skupiny zahrnujúcej atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetoxyskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle a alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo atómami halogénu,

25 a/alebo uvedené kruhové systémy sú prípadne substituované skupinami vzorcov $-S-R^6$, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-CF_3$ a $-A-CH_2R^{11}$, pričom

R⁶ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómami halogénu,

30 R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, hydroxysubstituovanú fenylovú skupinu, hydroxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, fenylovou skupinou alebo hydroxysubstituovanou fenylovou skupinou,

A znamená zvyšok O, S, SO alebo SO₂ a

35 R¹¹ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne raz až niekoľkokrát, rovnako alebo rôzne substituovaná substituentmi zo skupiny zahrnujúcej atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R² znamená zvyšok vzorca $-XR^{12}$ alebo $-NR^{13}R^{14}$, pričom

X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,

40 R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo priamy, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený uhl'ovodíkový zvyšok s 1 až 8 uhlíkovými atómami, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva rovnaké alebo rôzne heteročleny reťazca zo skupiny zahrnujúcej O, CO, NH, $-NH$ -alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atómami, $-N$ -(alkyl)₂ so vždy 1 až 4 uhlíkovými atómami, S alebo SO₂ a ktorý je prípadne substituovaný atómom halogénu, nitroskupinou, kya-

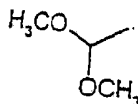
noskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo aralkylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alebo znamená heteroarylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{15}R^{16}$,

pričom

R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm, aminoskupinu, zvyšok vzorca



formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu, alebo znamená priamy, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený uhlíkovodíkový zvyšok s až 8 uhlíkovými atómami, ktorý je prípadne raz alebo niekoľkokrát rovnako alebo rôzne substituovaný aryloxyskupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, azidoskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, päťčlenným až sedemčlenným heterocyklickým kruhom, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná azidoskupinou alebo aminoskupinou,

a/alebo je substituovaný triazolylovou skupinou, ktorá sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle,

a/alebo môže byť substituovaný skupinami vzorcov $-OSO_2-CH_3$ alebo $-(CO)_a-NR^{17}R^{18}$, pričom

a znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo arylovú alebo aralkylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, alebo znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou fenyllovou skupinou alebo benzylovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo viackrát substituovaná, rovnako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

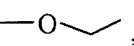
alebo je alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov $NH-CO-CH_3$ alebo $NH-CO-CF_3$, alebo

R^{17} a R^{18} tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh,

alebo

R^3 znamená fenyllovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxyskupinou,

alebo

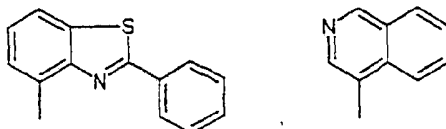
R^2 a R^3 tvoria spoločne zvyšok vzorca 

R^4 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, benzoylovú skupinu alebo acylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami a

R^5 znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až trikrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom halogénu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkyltioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, karbalkoxykupinou, acyloxykupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinou, nitroskupinou alebo alkylaminoskupinou alebo dialkylaminoskupinou so vždy 1 až 6 uhlíkovými atómami v každom alkyle, a ich soli.

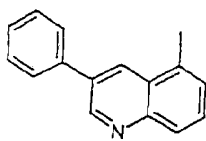
2. Dihydropyrimidínové zlúčeniny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých

R^1 znamená fenyllový, furylový, tienylový, pyridylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový zvyšok, alebo zvyšky vzorcov



alebo

50



pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituované substitu-
entmi zo skupiny zahrnujúcej atóm halogénu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupinu $\text{SO}_2\text{-CF}_3$, me-
tylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupi-
nu, metoxykarbonylovú skupinu a skupiny vzorcov $-\text{CO-NH-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CO-NH-}$
 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-(pOH)-C}_6\text{H}_4$, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ alebo $-\text{S-pCl-C}_6\text{H}_4$.

R^2 znamená zvyšok vzorca $-\text{XR}^{12}$ alebo $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, pričom

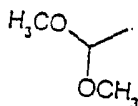
X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,

R^{12} znamená vodíkový atóm, alkenylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu
s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prí-
padne substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou alebo
skupinou vzorca $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, pričom

R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo alkylovú skupinu
s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami
alebo cyklopropylovú skupinu,

R^3 znamená vodíkový atóm, aminoskupinu alebo zvyšok vzorca



alebo formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu alebo alkylovú
skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkoxykarbonylo-
vou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou alebo tiazolylovou skupinou, ktorá
sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alko-
xyle,

a/alebo môže byť alkyl substituovaný skupinami vzorcov $-\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ alebo $-(\text{CO})_a\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$, pričom

a znamená číslo 0 alebo 1 a

R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú alebo benzylovú skupinu, alebo
znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbony-
lovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo benzy-
lovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo viackrát substituovaná, rov-
nako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,
alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a/alebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov NH-
 $-\text{CO-CH}_3$ alebo NH-CO-CF_3 , alebo

R^{17} a R^{18} tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh,
alebo

R^3 znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxyskupinou,

alebo

R^2 a R^3 tvoria spoločne zvyšok vzorca

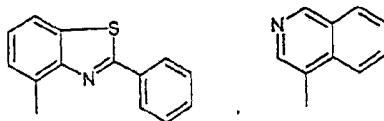
R^4 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, benzoylovú skupinu alebo acetylovú skupinu a

R^5 znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru, chlór-
u alebo brómu, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými
atómami,

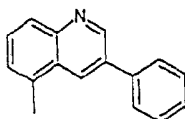
a ich soli.

3. Dihydropyrimidínové zlúčeniny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých

R^1 znamená fenylový, furylový, tienylový, pyridylový, cyklopentylový alebo cyklohexylový zvyšok alebo
zvyšky vzorcov

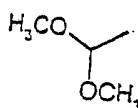


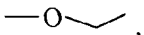
alebo



- 5 pričom uvedené kruhové systémy sú prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituované substitu-
entmi zo skupiny zahrnujúcej atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu,
skupinu $\text{SO}_2\text{-CF}_3$, metylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovú
skupinu, metoxykarbonylovú skupinu a skupiny vzorcov $-\text{CO-NH-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CO-}$
10 $-\text{NH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-(pOH)-C}_6\text{H}_4$, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ alebo $-\text{S-pCl-C}_6\text{H}_4$,
 R^2 znamená zvyšok vzorca $-\text{XR}^{12}$ alebo $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, pričom
X znamená väzbu alebo kyslíkový atóm,
 R^{12} znamená vodíkový atóm, alkenylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu
s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prí-
padne substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxykupinou, benzylovou skupinou alebo
15 skupinou vzorca $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, pričom
 R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodíkový atóm alebo metylovú skupinu a
 R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami
alebo cyklopropylovú skupinu.
 R^3 znamená vodíkový atóm, aminoskupinu alebo zvyšok vzorca

20



- alebo formylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu alebo alkylovú
skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná atómom fluóru alebo chlóru, alkoxy-
25 karbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou alebo tiazolylovou skupi-
nou, ktorá sama môže byť substituovaná až trikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými ató-
mami v alkoxyle,
a/alebo môže byť alkyl substituovaný skupinami vzorcov $-\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ alebo $-(\text{CO})_a\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$, pričom
a znamená číslo 0 alebo 1 a
30 R^{17} a R^{18} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú alebo benzylovú skupinu, alebo
znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná alkoxykarbony-
lovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo benzy-
lovou skupinou, pričom fenylová alebo benzylová skupina je prípadne raz alebo dvakrát substituovaná, rov-
nako alebo rôzne hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami ale-
35 bo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,
a/alebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami prípadne substituovaná skupinami vzorcov NH-
 $-\text{CO-CH}_3$ alebo NH-CO-CF_3 , alebo
 R^{17} a R^{18} tvoria spoločne s dusíkovým atómom morfolínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh,
alebo
40 R^3 znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná metoxyskupinou,
alebo
 R^2 a R^3 tvoria spoločne zvyšok vzorca ,
 R^4 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, benzoylovú skupinu alebo acetylovú skupinu a
 R^5 znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru alebo
45 chlóru, alebo alkoxyskupinou s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými
atómami,
a ich soli.

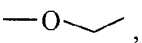
4. Dihydropyrimidínové zlúčeniny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých

R¹ znamená fenylový zvyšok, ktorý je prípadne raz alebo dvakrát, rovnako alebo rôzne substituovaný substituentmi zo skupiny zahrnujúcej atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovú skupinu alebo nitroskupinu, R² znamená zvyšok vzorca -XR¹², pričom

X znamená kyslíkový atóm a

5 R¹² znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R³ znamená metylovú, etylovú alebo cyklopropylovú skupinu, alebo

R² a R³ tvoria spoločne zvyšok vzorca ,

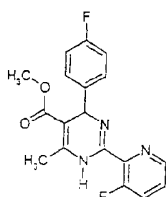
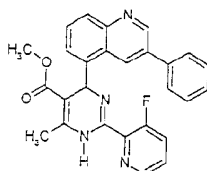
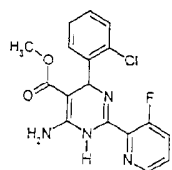
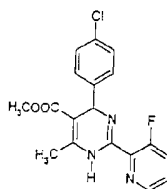
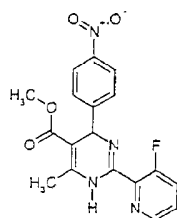
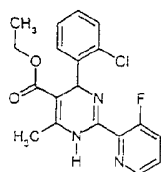
R⁴ znamená vodíkový atóm alebo acetylovú skupinu a

10 R⁵ znamená pyridylovú skupinu, ktorá je až dvakrát substituovaná rovnako alebo rôzne atómom fluóru alebo chlóru,

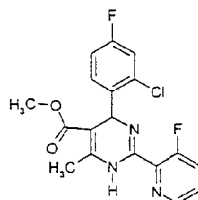
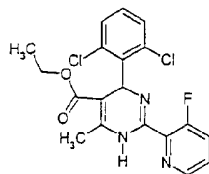
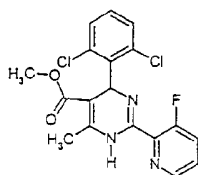
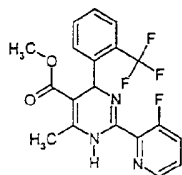
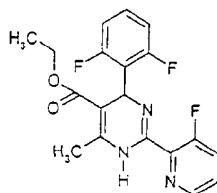
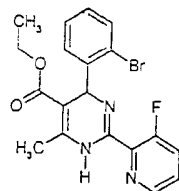
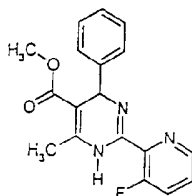
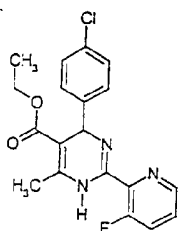
a ich soli.

5. Dihydropyrimidínové zlúčeniny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), prípadne (Ia), v ktorých R⁵ znamená 2-pyridylovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru.

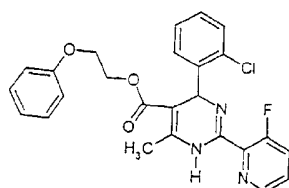
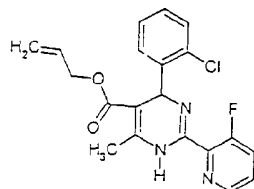
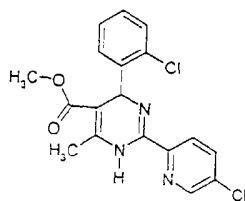
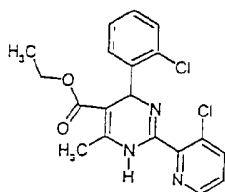
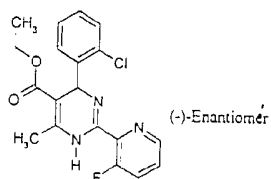
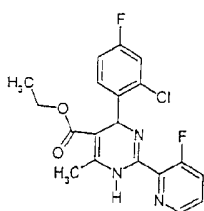
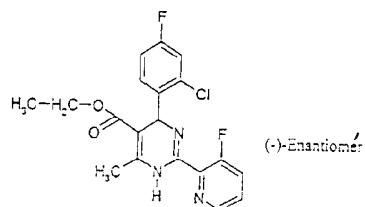
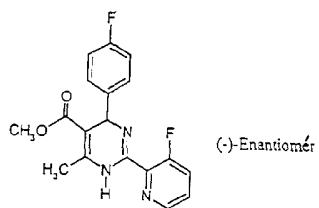
15 6. Zlúčeniny podľa nároku 1 s nasledujúcou štruktúrou



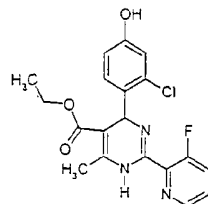
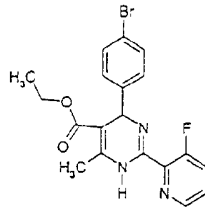
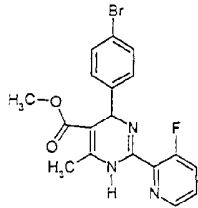
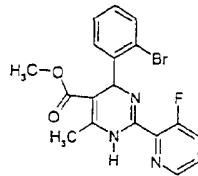
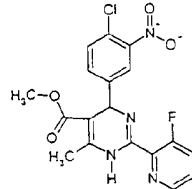
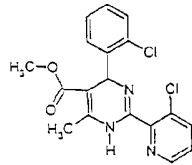
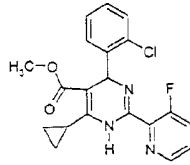
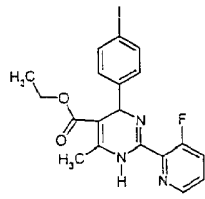
SK 286407 B6



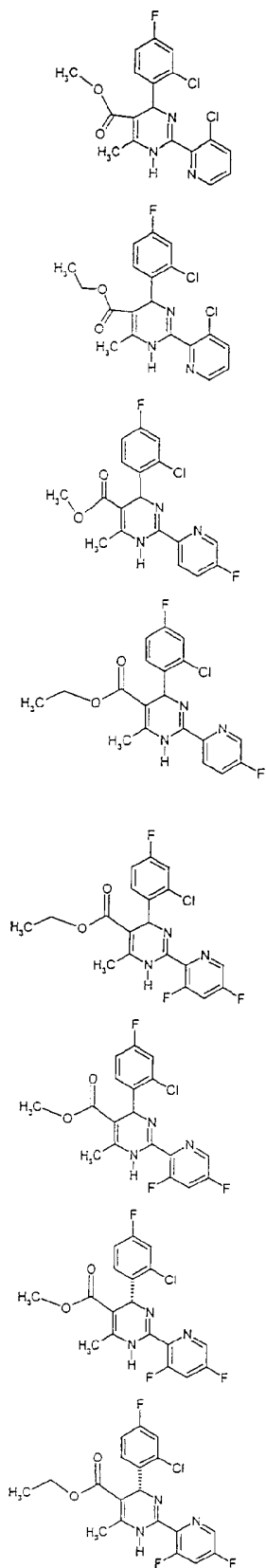
SK 286407 B6

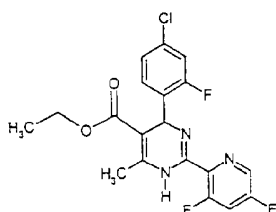
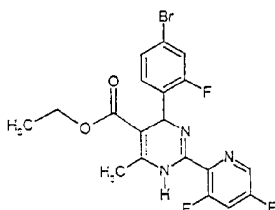
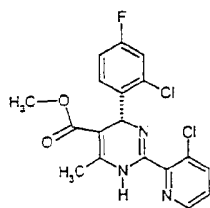


SK 286407 B6

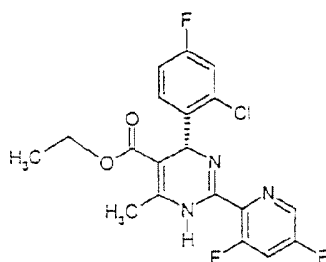
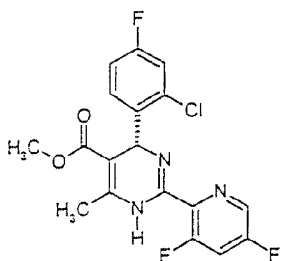


SK 286407 B6





7. Zlúčeniny podľa nároku 1 s nasledujúcou štruktúrou



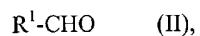
5

alebo ich soli.

8. Spôsob výroby dihydropyridinov všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že sa

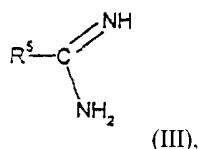
[A] nechajú reagovať aldehydy všeobecného vzorca (II)

10



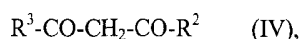
v ktorom má R^1 uvedený význam,
s amidínmi alebo ich hydrochloridmi všeobecného vzorca (III)

15



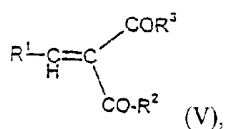
v ktorom má R^5 uvedený význam
a so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV)

5

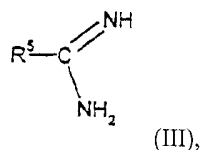


v ktorom majú R^2 a R^3 uvedený význam,
prípadne za prítomnosti inertného organického rozpúšťadla s prídavkom alebo bez prídavku bázy, prípadne
kyseliny,
alebo sa [B] nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (V)

10



15 v ktorom majú R^1 , R^2 a R^3 uvedený význam,
s amidínmi všeobecného vzorca (III)



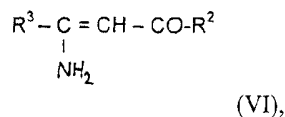
20 v ktorom má R^3 uvedený význam,
prípadne za prítomnosti inertného organického rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí 20 °C až 150 °C s prídavkom
alebo bez prídavku bázy alebo kyseliny,
alebo sa
[C] nechajú reagovať aldehydy všeobecného vzorca (II)

25



v ktorom má R^1 uvedený význam,
so zlúčeninami všeobecného vzorca (VI)

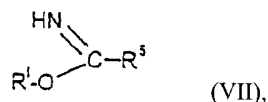
30



v ktorom majú R^2 a R^3 uvedený význam
a s amidínmi všeobecného vzorca (III), ako je opísané,
alebo sa

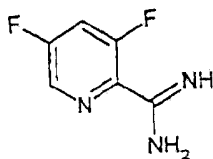
35

[D] nechajú reagovať aldehydmi všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV) a iminoétery
všeobecného vzorca (VII)



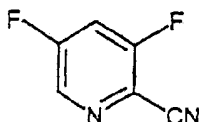
40 v ktorom má R^5 uvedený význam a
 R^1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,
za prítomnosti amóniových solí.

9. Zlúčenina vzorca



a jej soli, ako medziprodukt na výrobu zlúčenín vzorca (I) podľa nároku 1.

5 10. Zlúčenina vzorca



ako medziprodukt na výrobu zlúčenín vzorca (I) podľa nároku 1.

10 11. Liečivo, obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo (Ia) podľa niektorého z nárokov 1 až 7 a prípadne ďalšie farmaceuticky účinné látky.

12. Spôsob výroby liečiv, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa aspoň jedna zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (Ia) podľa niektorého z nárokov 1 až 7 prevedie za prípadného použitia obvyklých pomocných látok a nosičov na vhodnú aplikačnú formu.

15 13. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (Ia) podľa niektorého z nárokov 1 až 7 na použitie ako liečiva.

14. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (Ia) podľa niektorého z nárokov 1 až 7 na výrobu liečiv na ošetrovanie akútnych alebo chronických vírusových ochorení.

15 15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (Ia) podľa niektorého z nárokov 1 až 7 na výrobu liečiv na ošetrovanie akútnych alebo chronických infekcií hepatitídou B.

20

Koniec dokumentu