



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241144

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 413/04,
C 07 D 417/04

/22/ Přihlášeno 19 12 83
/21/ PV 9613-83
/32/ /31//33/ Právo přednosti od 20 12 82
/P 32 47 118.1/ Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 15 12 87

SCHÖNAPFINGER KARL dr., ALZENAU; BOHN HELMUT dr., JUST MELITTA dr.,
SCHÖNECK, MARTORANA PIERO dr., BAD HOMBURG /NSR/

(72) Autor vynálezu

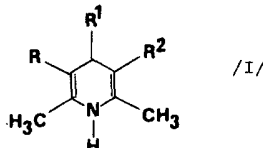
(73) Majitel patentu

CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT AM MAIN /NSR/

(54) Způsob výroby nových substituovaných 1,4-dihydropyridinů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných 1,4-dihydropyridinů obecného vzorce I



v němž

R znamená skupinu $-\text{COOR}^3$, kyanoskupinu nebo má některý z významů, které jsou uvedeny pro substituent R^2 ,

R^1 znamená pyridylovou skupinu nebo nitrothienylovou skupinu, dále znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená oxadiazolylovou, thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 stejnými nebo různými substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aralkylovou skupinou s celkem 7 až 9 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s celkem 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou a fenylovou skupinou,

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s celkem 4 až 9 atomy uhlíku, N-aralkyl-N-alkylaminoalkylovou skupinu s celkem 10 až 14 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Uvedené alkylové skupiny a alkoxykupiny mají, i když se vyskytují ve vzájemné kombinaci nebo v kombinaci s jinými skupinami, jako je například alkoxyalkylová skupina, aralkylová skupina, dialkylaminoalkylová skupina, alkoxykarbonylová skupina nebo jako substituenty jiných skupin, řetězec přímý nebo rozvětvený.

Pokud není pro tyto skupiny nebo pro seskupení, která je obsahují, již shora uveden počet atomů uhlíku, obsahují obvykle 1 až 4 atomy uhlíku.

Uvedenými aralkylovými skupinami jsou zejména fenylalkylové skupiny, tj. fenylpropylová skupina, fenylethylová skupina nebo benzylová skupina, z nichž je výhodná fenylethylová skupina a zejména benzylová skupina.

Halogen znamená zpravidla chlor, brom nebo fluor, výhodně chlor nebo brom, zvláště výhodně chlor.

Symbol R znamená především skupiny uvedené ve významu symbolu R^2 , jako je například oxadiazolylová skupina, zejména 1,3,4-oxadiazol-2-yllová skupina nebo 3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yllová skupina. Výhodně znamená symbol R skupinu $-COOR^3$.

R^1 může znamenat 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu nebo nitrothienylovou skupinu.

R^1 znamená výhodně fenyllovou skupinu, která popřípadě obsahuje 1 nebo 2 stejné nebo rozdílné substituenty, výhodně ze skupiny, která je tvořena chlorem, bromem, fluorem, nitroskupinou, kyanoskupinou, methylovou skupinou, methoxykupinou, trifluormethylovou skupinou.

Jako příklady skupin tohoto typu ve významu symbolu R^1 lze uvést: fenyllovou skupinu, 2-chlorfenylovou skupinu, 3-chlorfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 2,3-dichlorfenylovou skupinu, 2-nitrofenylovou skupinu, 3-nitrofenylovou skupinu, 3-kyanfenylovou skupinu, 3-methoxyfenylovou skupinu, 3-trifluormethylfenylovou skupinu, 2-trifluormethylfenylovou skupinu, o-tolylovou skupinu, m-tolylovou skupinu nebo p-tolylovou skupinu.

Zvláště výhodně znamená symbol R^1 kyanoskupinou, nitroskupinou nebo chlorem monosubstituovanou nebo chlorem disubstituovanou fenyllovou skupinu, přičemž substituenty jsou výhodně přítomny v poloze 2 nebo/a v poloze 3 fenylvého jádra.

Zcela zvláště výhodně znamená symbol R^1 2-nitrofenylovou skupinu, 3-nitrofenylovou skupinu, 3-kyanfenylovou skupinu, 2-chlorfenylovou skupinu a 2,3-dichlorfenylovou skupinu.

R^2 může znamenat například oxadiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu. Jako substituenty pro zbytky R^2 přicházejí v úvahu například následující skupiny: methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, benzylová skupina, methylthioskupina, isopropylthioskupina, methoxymethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, aminokarbonylmethylthioskupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a fenyllová skupina.

Z pětičlenných kruhů ve významu symbolu R^2 jsou výhodné takové, které obsahují dva atomy dusíku a jeden atom kyslíku a dvě dvojně vazby, jako je například 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl a 1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Výhodnými substituenty jsou methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, terc.-butylová skupina, benzylová skupina, methylthioskupina, isopropylthioskupina, aminokarbonylmethylthioskupina, methoxymethylová skupina.

Zvláště výhodnými substituenty jsou: methylová skupina, ethylová skupina a benzylová skupina. Zvláště výhodným významem pro symbol R^2 je 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

V případě N-aralkyl-N-alkylaminoalkylové skupiny ve významu symbolu R^3 zaujímá N-aralkyl-N-alkylaminoskupina zejména polohu na koncovém atomu uhlíku alkylového zbytku, jako je tomu například v případě /2-N-benzyl-N-methylamino/ethylové skupiny, /2-N-fenethyl-N-methylamino/ethylové skupiny a /2-N-benzyl-N-ethylamino/ethylové skupiny.

Symbol R^3 znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkylovou skupinu s celkem 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž každá z alkylových skupin, které substituují aminoskupinu, může obsahovat 1 až 3 atomy uhlíku, a přičemž v případě alkoxyalkylové skupiny zaujímá alkoxykupina v případě dialkylaminoalkylové skupiny zaujímá dialkylaminoskupina zejména polohu na koncovém atomu uhlíku alkylové skupiny.

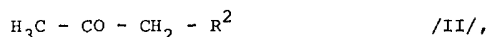
Jako příklady takovýchto výhodných skupin R^3 lze uvést: methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, neopentylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 2-isopropoxyethylovou skupinu, 2-n-butoxyethylovou skupinu, 3-methoxy-n-propylovou skupinu, 2-dimethylaminoethylovou skupinu.

Zcela zvláště výhodně znamená R^3 methylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu a 2-isopropoxyethylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou takové, ve kterých substituenty mají jeden nebo zejména několik z uvedených výhodných významů. Zcela zvláště výhodnými sloučeninami jsou takové, ve kterých substituenty mají jeden nebo zejména několik, výhodně všechny z uvedených, zvláště výhodných významů.

Zcela zvláště výhodnými sloučeninami vzorce I jsou například sloučeniny z dále uvedeného příkladu 1z, 2b, 2r, 2s, 2v a zejména 2n a 2z2.

Substituované 1,4-dihydropyridiny obecného vzorce I se vyrábějí analogicky podle postupů k výrobě jiných 1,4-dihydropyridinových derivátů tím, že se nechá vzájemně reagovat 1 mol sloučeniny obecného vzorce II



v němž

R^2 má shora uvedený význam,
1 mol sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R^1 má shora uvedený význam,

a 1 mol sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

R má shora uvedený význam, ve vodě nebo v inertním organickém rozpouštědle, jako například v alkoholu, etheru, polyetheru, glykolu, etherifikovaném glykolu, ketonu, alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, halogenovaném alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, nitrilu, amidu, hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny, sulfoxidu nebo ve směsi takových rozpouštědel nebo ve směsi vody a jednoho nebo několika takových rozpouštědel, a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě o sobě známým způsobem převede na adiční sůl s kyselinou.

Tento postup představuje jednu variantu známé Hantzschovy syntézy pyridinů.

Reakce se provádí při teplotě místnosti /20 °C/ nebo zejména při zvýšené teplotě, například v rozsahu od 20 do 120 °C. Výhodně se reakce provádí při teplotě varu použitého rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel pod zpětným chladičem. Obvykle se reakce provádí při atmosférickém tlaku, může se však provádět také při tlaku vyšším nebo nižším než je tlak atmosférický.

Reakce se provádí ve vodě nebo v inertním organickém rozpouštědle. Vhodnými rozpouštědly jsou například alkoholy, zejména alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například methanol, ethanol, isopropanol a n-propanol, isobutanol, sek.butanol a terc.butanol, n-pentanol, isopentanol, sek.pentanol a terc.pentanol, n-hexanol, cyklopentanol, cyklohexanol; ethery, zejména ethery se 2 až 8 atomy uhlíku v molekule, jako je například diethylether, methylethylether, di-n-propylether, diisopropylether, methyl-n-butylether, ethylpropylether, dibutylether, tetrahydrofuran; 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan, bis-beta-methoxyethylester; polyethery, jako například polyethylenglykoly s molekulovou hmotností až do 600; oligoethylenglykoldimethylethery, jako například pentaglym a parciálně etherifikované glykoly, jako například ethylenglykol, propylenglykol, trimethylenglykol, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykolmonoethylether, diethylenglykolmonoethylether; ketony, zejména ketony se 3 až 10 atomy uhlíku v molekule, jako například aceton, methylethylketon, methyl-n-propylketon, diethylketon, 2-hexanon, 3-hexanon, di-n-propylketon, diisopropylketon, diisobutylketon, cyklopentanon, cyklohexanon, benzofenon, acetofenon; alifatické uhlovodíky, jako například nížeovroucí a výšeovroucí petrolether; aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, o-, m- a p-xylen, pyridin; halogenované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako například methylenchloridu, chloroform, tetrachlormethan, ethylenchlorid, chlorbenzen, dichlorbenzen; nitrily, jako například acetonitril; amidy, jako například dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny; sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid; voda.

Používat se mohou také směsi různých rozpouštědel. Zpravidla jsou výhodné alkoholy nebo směsi alkoholů s vodou.

Výchozí látky vzorců II až IV, které jsou potřebné pro výrobu sloučenin vzorce I, jsou známé nebo se mohou snadno vyrobit postupy, které jsou pro příslušnou skupinu sloučenin známé. Enaminoderiváty vzorce IV se mohou, pokud nejsou známé, vyrábět například postupem, který popsal A. C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 /1945/.

Jako příklady enaminsloučenin vzorce IV lze uvést:

methylester 3-aminokrotonové kyseliny,

ethylester 3-aminokrotonové kyseliny,
 propylester 3-aminokrotonové kyseliny,
 isopropylester 3-aminokrotonové kyseliny
 n-propylester 3-aminokrotonové kyseliny,
 /2-methoxyethyl/ester 3-aminokrotonové kyseliny,
 /3-methoxypropyl/ester 3-aminokrotonové kyseliny,
 /2-butoxyethyl/ester 3-aminokrotonové kyseliny,
 cyklopentylester 3-aminokrotonové kyseliny,
 cyklohexylester 3-aminokrotonové kyseliny,
 2-/2-aminopropen-1-yl/-4-methyl-5-ethoxykarbonylthiazol,
 2-/2-aminopropen-1-yl/thiazol,
 2-/2-aminopropen-1-yl/-4-fenylthiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-3-methyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-3-terc.butyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol,
 2-/2-aminopropen-1-yl/-1,3,4-oxadiazol,
 2-/2-aminopropen-1-yl/-5-/aminokarbonylmethylthio/-1,3,4-oxadiazol,
 2-/2-aminopropen-1-yl/-5-methyl-1,3,4-oxadiazol,
 3-/2-aminopropen-1-yl/-1,2,4-oxadiazol,
 3-/2-aminopropen-1-yl/-5-methyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-/2-aminopropen-1-yl/-5-benzyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-1,2,4-thiadiazol,
 5-/2-aminopropen-1-yl/-3-methylthio-1,2,4-thiadiazol.

Aldehydy vzorce III, které slouží jako výchozí látky, se mohou, pokud nejsou již známe,
 vyrábět například podle postupu, který popsal E. Mosettig, Org. Reactions VIII, 218 a dále
 /1954/. Jako příklady vhodných aldehydů vzorce III lze uvést:

benzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-methylbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-ethylbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-isopropylbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-terc.butylbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-methoxybenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-isopropoxybenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-brombenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-chlorbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-fluorbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-kyanbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-trifluormethylbenzaldehyd,
 2-, 3- nebo 4-nitrobenzaldehyd,
 2,4- nebo 2,6-dimethylbenzaldehyd,
 2,4- nebo 2,6-dichlorbenzaldehyd,
 2,4- nebo 2,6-dibrombenzaldehyd,
 2,4- nebo 2,6-dinitrobenzaldehyd,
 2,4- nebo 2,6-diethylbenzaldehyd,
 3-chlor-4-trifluormethylbenzaldehyd,
 3-methyl-4-trifluormethylbenzaldehyd,
 3-methoxy-4-chlorbenzaldehyd,
 2-methyl-4-kyanbenzaldehyd,
 pyridin-2-aldehyd,
 pyridin-3-aldehyd,
 pyridin-4-aldehyd,
 4-methylpyridin-2-aldehyd,
 5-methylpyridin-2-aldehyd,

6-methylpyridin-2-aldehyd,
 thiofen-2-aldehyd,
 thiofen-3-aldehyd,
 5-nitrothiofen-2-aldehyd,
 5-methylthiofen-2-aldehyd,
 5-chlorthiofen-2-aldehyd,
 5-methoxythiofen-2-aldehyd.

Sloučeniny vzorce II se mohou, pokud již nejsou známé, vyrábět postupem, který je popsán v *Monatshefte Für Chemie* **113**, 781 a další /1982/.

Jako příklady vhodných výchozích sloučenin vzorce II lze uvést:

5-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-methyl-5-acetyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-ethyl-5-acetyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-terc.butyl-5-acetyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-methylthio-5-acetyl-1,2,4-oxadiazol,
 3-benzyl-5-acetyl-1,2,4-oxadiazol,
 2-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-methyl-2-acetonyl-1,3,4-oxadiazol,
 5-isopropyl-2-acetonyl-1,3,4-oxadiazol,
 3-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-ethyl-3-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-ethylthio-3-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-fenethyl-3-acetonyl-1,2,4-oxadiazol,
 5-acetonyl-1,2,4-thiadiazol,
 3-ethyl-5-acetonyl-1,2,4-thiadiazol,
 3-benzyl-5-acetonyl-1,2,4-thiadiazol.

Deriváty 1,4-dihydropyridinu vzorce I tvoří pokud obsahují bazické substituenty, s anorganickými nebo organickými kyselinami adiční soli. Pro tvorbu takovýchto adičních solí s kyselinami jsou vhodné anorganické a organické kyseliny.

Vhodnými kyselinami jsou například: chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, naftalendisulfonové kyseliny, zejména naftalen-1,5-disulfonová kyselina, fosforečná kyselina, dusičná kyselina, sírová kyselina, šťavelová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, octová kyselina, salicylová kyselina, benzoová kyselina, mravenčí kyselina, propionová kyselina, pivalová kyselina, diethyloctová kyselina, malonová kyselina, jantarová kyselina, pime-lová kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, jablečná kyselina, sulfamová kyselina, fenylpropionová kyselina, glukonová kyselina, askorbová kyselina, isonikotinová kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, citronová kyselina nebo adipová kyselina.

Výhodné jsou farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami. Adiční soli s kyselinami se připravují obvyklou reakcí složek, účelně ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle. Při syntéze sloučenin vzorce I mohou v důsledku zpracování nejdříve vznikat adiční soli s kyselinami.

Z těchto adičních solí s kyselinami se mohou získat volné sloučeniny vzorce I známým způsobem, například rozpouštěním nebo suspendováním ve vodě a zalkalizováním, například hydroxidem sodným, a poté izolací.

Sloučeniny vzorce I s různými významy substituentů R a R² mají v poloze 4 dihydropyridinového kruhu asymetrický atom uhlíku. Tyto sloučeniny se tudíž vyskytují jako *racemát* a ve formě opticky aktivních enantiomerů.

V případech, že sloučeniny vzorce I obsahují více než jeden asymetrický atom uhlíku, vyskytují se také diastereomery a jejich směsi. Směsi diastereomerů a racemických směsí se dají rozdělit známými postupy na jednotlivé složky.

Směsi diastereomerů se dají rozdělit na diastereomery například frakčním překrystalováním nebo pomocí chromatografických postupů. Racemát se dá převést na diastereomerní směs solí například reakcí s vhodnou enantiomerní sloučeninou, a tato směs se poté například frakčním překrystalováním dá rozdělit na jednotlivé diastereomerní soli. Diastereomerní soli se potom známým způsobem rozštěpí na enantiomerní sloučeniny.

Je již známo, že určité 1,4-dihydropyridiny mají zajímavé farmakologické vlastnosti /srov. F. Bossert, W. Vater "Die Naturwissenschaften" 58, 578 /1971/. Zpravidla představují známé účinné sloučeniny estery 1,4-dihydropyridin-3,5-karboxylové kyseliny.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že nové sloučeniny vzorce I podle vynálezu, které neobsahují v poloze 5 esterovou funkci, mají zvláště zajímavé kardiovaskulární účinky. Jako vysoce účinní antagonisté vápníku potlačují tyto sloučeniny kontrakci vyvolanou vápníkem ve svalové buňce a mají schopnost snižovat krevní tlak a dále mají antianginosní účinek a mohou přispívat například k poklesu krevního tlaku a k odlehčení srdce.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se dají používat kromě jiného také při vysokém krevním tlaku a při angině pectoris a představují tudíž obohacení farmacie.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou tudíž používat u lidí jako léčiva samotná, ve vzájemné směsi nebo ve formě farmaceutických přípravků, které dovolují enterální nebo parenterální aplikaci, a které obsahují jako účinnou složku účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou vedle obvyklých farmaceuticky použitelných nosných látek a přísad. Tyto přípravky obsahují obvykle asi 0,5 až 90 % hmotnostních terapeuticky účinné sloučeniny.

Léčiva se mohou aplikovat orálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, dražé, granulátu, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, sirupů, emulzí nebo suspenzí nebo aerosolových směsí.

Aplikace se však může provádět také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků, nebo perkutánně, například ve formě mastí nebo tinktur.

Farmaceutické přípravky se vyrábějí o sobě známým způsobem, přičemž se používají farmaceuticky inertní anorganické nebo organické nosné látky. Pro výrobu pilulek, tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí lze používat například laktózy, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, stearové kyseliny nebo solí stearové kyseliny atd.

Nosnými látkami pro měkké želatinové kapsle a čípky jsou například tuky, vosky, polopevné a kapalně polyoly, přírodní nebo ztužované oleje atd. Jako nosné látky pro výrobu roztoků a sirupů se hodí například voda, sacharosa, invertní cukr, glukóza, polyoly atd.

Jako nosné látky pro výrobu injekčních roztoků se hodí například voda, alkoholy, glycerin, polyoly, rostlinné oleje atd.

Farmaceutické přípravky mohou vedle účinných látek a nosných látek obsahovat ještě přísady, jako například plnidla, ředidla, látky umožňující rozpad, pojidla, lubrikační látky, smáčedla, stabilizátory, emulgátory, konzervační prostředky, sladidla, barviva, chuťové přísady nebo aromatizující přísady, zahušřovadla, ředidla, pufry, dále rozpouštědla nebo pomocná rozpouštědla nebo prostředky k dosažení depotního účinku, jakož i soli ke změně osmotického tlaku, povlaky nebo antioxidační činidla.

Tyto přípravky mohou obsahovat také dvě nebo více sloučenin vzorce I nebo/a jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami a ještě další terapeuticky účinné látky.

Takovýmito dalšími terapeuticky účinnými látkami jsou například blokátory beta-receptorů jako je například Propranolol, Pindolol, Metoprolol; antianginózní prostředky, jako například Carbochromen nebo Molsidomin; sedativa, jako jsou například deriváty barbiturové kyseliny, 1,4-benzodiazepiny a Meproamat; diuretika, jako je například chlorothiazid; prostředky k tonisaci srdce, jako jsou například digtalové přípravky; prostředky snižující krevní tlak, jako je například Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin, Clonidin, alkaloidy rauwolfie; prostředky, které snižují hladinu mastných kyselin v krvi, jako je například Bezafibrat, Fenofibrat; prostředky k profylaxi trombózy, jako je například Phenprocoumon.

Sloučeniny vzorce I, jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami a farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny vzorce I nebo jejich farmakologicky použitelné adiční soli s kyselinami jako účinnou látku, se mohou používat u lidí při boji proti chorobám, popřípadě k předcházení chorob, které jsou vyvolávány vnikáním vápníku do svalových buněk, a které se mohou potírat aplikací antagonistů vápníku.

Tak se mohou používat například jako antihypertensiva při různých formách vysokého krevního tlaku, při boji proti Angině pectoris popřípadě k předcházení Anginy pectoris atd., jakož i při léčení poruch cerebrálního a periferního prokrvení.

Dávka může kolísat v širokých mezích a je nutno ji přizpůsobit v každém jednotlivém případě individuálním okolnostem. Obecně činí při orální aplikaci denní dávka od asi 0,01 do 10 mg/kg, výhodně 0,05 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti k dosažení účinných výsledků.

Při intravenózní aplikaci činí denní dávka obecně asi 0,001 až 10 mg/kg, výhodně 0,01 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávka se obvykle, zejména při aplikaci větších množství, rozděluje do několika, například do 2, 3 nebo 4 dílčích dávek.

Popřípadě je také možné, vždy podle individuálních poměrů, odklonit se od uvedené denní dávky a to směrem nahoru i dolů.

P ř í k l a d 1

Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

3,02 g 3-nitrobenzaldehydu, 2,3 g methylesteru aminokrotonové kyseliny a 2,8 g 3-methyl-5-acetonyl-1,2,4-oxadiazolu ve 30 ml isopropanolu se zahřívá 5 hodin k varu. Po ochlazení se vyloučená pevná látka odfiltruje a překrystaluje se z ethanolu.

Teplota tání 239 až 240 °C.

Výtěžek 3,8 g.

Analýza:

vypočteno 58,4 % C, 4,9 % H, 15,1 % N, 21,6 % O;

nalezeno 58,6 % C, 4,9 % H, 15,3 % N, 21,1 % O.

Analogickým způsobem se dají připravit následující sloučeniny:

a/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 252 až 254 °C;

b/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 214 až 216 °C;

- c/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 220 až 222 °C;
- d/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 196 až 199 °C;
- e/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-pyridyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 248 až 250 °C;
- f/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-fenyl-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 198 až 200 °C;
- g/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 177 až 180 °C;
- h/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-methoxyfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 180 až 183 °C;
- i/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-terc.butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 197 až 199 °C;
- k/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-chlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 211 až 213 °C;
- l/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-chlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 228 až 230 °C;
- m/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/4-chlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 227 až 229 °C;
- n/ /3-methoxypropyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-fenyl-5-/3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 194 až 196 °C;
- o/ /2-butoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/terc.butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 211 až 213 °C;
- p/ /2-dimethylaminoethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-trifluormethylfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 205 až 207 °C;
- q/ /2-dimethylaminoethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 170 až 172 °C;
- r/ /2-isopropoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 147 až 149 °C;

s/ Butylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 221 až 223 °C;

t/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-kyanfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 175 až 178 °C;

u/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dimethoxyfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 165 až 167 °C;

v/ Isopropylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 194 až 196 °C;

w/ Isobutylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 158 až 159 °C;

x/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-chlorfenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 185 až 187 °C;

y/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dimethoxyfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 205 až 207 °C;

z/ Isobutylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 213 až 215 °C;

z1/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/2-aminokarbonyl/methylthio-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 246 až 248 °C;

z2/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/2-aminokarbonylmethylthio-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 216 až 218 °C.

P ř í k l a d 2

/2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny

3,02 g 3-nitrobenzaldehydu, 3,18 g /2-methoxyethyl/esteru aminokrotonové kyseliny a 2,52 g 2-acetonyl-1,3,4-oxadiazolu se zahřívá ve 30 ml ethanolu 5 hodin k varu. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a překrystaluje se z ethylacetátu. Po opětovném překrystalování z ethanolu se získá 2,3 g pevné látky.

Teplota tání 208 °C.

Analýza:

vypočteno 57,0 % C, 5,0 % H, 14,0 % N, 24,0 % O;

nalezeno 56,7 % C, 5,2 % H, 14,3 % N, 23,8 % O.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

- a/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 266 až 268 °C;
- b/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/-pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 260 až 262 °C;
- c/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 267 až 269 °C;
- d/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 234 až 236 °C;
- e/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 238 až 240 °C;
- f/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-trifluormethylfenyl/-5-/5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 207 až 208 °C;
- g/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-chlorfenyl/-5-/5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 214 až 216 °C;
- h/ Isopropylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-methoxyfenyl/-5-/5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 180 až 182 °C;
- l/ Ethylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-methylfenyl/-5-/5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 165 až 168 °C;
- k/ Isobutylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/5-nitrothienyl/-5-/5-benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 201 až 203 °C;
- l/ /2-methoxypropyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 185 až 188 °C;
- m/ n-butylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-kyanfenyl/-5-/3-methylthio-1,2,4-thiadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 170 až 172 °C;
- n/ Isopropylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 190 až 192 °C;
- o/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 168 až 170 °C;

p/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 173 až 175 °C;

q/ Neopentylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/-pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 196 až 198 °C;

r/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 145 až 147 °C;

s/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 205 až 207 °C;

t/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 189 až 191 °C;

u/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-trifluormethylfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 179 až 181 °C;

v/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 108 až 111 °C;

w/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-chlorfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 143 až 145 °C;

x/ Nitril 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 238 až 240 °C;

y/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny, teplota tání 157 až 160 °C;

z1/ /2-isopropoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 163 až 165 °C;

z2/ Isopropylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 166 až 168 °C;

z3/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/-4-/3-nitrofenyl/pyridin,
teplota tání 254 až 256 °C;

z4/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/-4-/p-tolyl/pyridin,
teplota tání 304 až 306 °C;

z5/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl/-4-/2,3-dichlorfenyl/-pyridin,
teplota tání 231 až 233 °C;

z6/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/-4-/2-trifluor-methylfenyl/pyridin,

teplota tání 196 až 198 °C;

z7/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-4-/2-pyridyl/pyri-din,

teplota tání 248 až 249 °C;

z8/ 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di-/4-methyl-5-ethoxykarbonyl-1,3-thiazol-2-yl/-4-/3--nitrofenyl/pyridin,

teplota tání 227 až 229 °C;

P ř í k l a d 3

/2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3,5-dichlorfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4--oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny

0,93 g 3-ethyl-5-acetonyl-1,2,4-oxadiazolu, 0,96 g methoxyethylesteru beta-aminokrotonové kyseliny a 0,95 g 3,5-dichlorbenzaldehydu se zahřívá ve 30 ml isopropanolu 8 hodin k varu pod zpětným chladičem.

Po zahuštění se olejovitý zbytek rozmíchá s diethyletherem, přičemž pozvolna dojde ke krystalizaci. Pevná látka se odfiltruje a překrystaluje se z isopropanolu.

Výtěžek 1,7 g.

Teplota tání 178 až 180 °C.

Analýza:

vypočteno 55,9 % C, 4,9 % H, 9,3 % N, 14,2 % O, 15,7 % Cl;

nalezeno 56,1 % C, 5,1 % H, 9,1 % N, 14,0 % O, 15,5 % Cl.

Podobným způsobem se dají připravit následující sloučeniny:

a/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxa-diazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 206 až 208 °C;

b/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4--oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 153 až 155 °C;

c/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 190 až 192 °C;

d/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/4-nitrofenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4--oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 171 až 173 °C;

e/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,4-dichlorfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4--oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 165 až 167 °C;

f/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3,4-dichlorfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4--oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 178 až 180 °C;

g/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-bromfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 184 až 186 °C;

h/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,5-dimethylfenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 157 až 159 °C;

i/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-chlor-6-nitrofenyl/-5-/3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 162 až 164 °C;

k/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/2-ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 224 až 226 °C;

l/ Methyl ester 1,5-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/2-ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 236 až 238 °C;

m/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/2-ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 166 až 168 °C;

n/ Isobutylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/2-ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 204 až 206 °C;

o/ 2-/N-benzyl-N-methylamino/ethylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 166 až 168 °C;

p/ Isobutylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 121 až 124 °C;

q/ Terc.butylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 131 až 133 °C;

r/ Cyklohexylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/5-isopropylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny, teplota tání
teplota tání 189 až 191 °C;

s/ Cyklopentylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/5-cyklohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 201 až 202 °C;

t/ Methyl ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/4-methyl-5-ethoxykarbonylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 203 až 205 °C;

u/ Isopropylester 1,5-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/4-methyl-5-ethoxykarbonylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 168 až 170 °C;

v/ /2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/4-methyl-5-ethoxy-karbonylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 150 až 152 °C;

w/ 2-/N-benzyl-N-methylamino/ethylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/4-methyl-5-ethoxykarbonylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 148 až 150 °C;

x/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/4-fenylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 212 až 215 °C;

y/ Sek. butylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 116 až 117 °C;

z/ Methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/-5-/4-methyl-5-ethoxykarbonylthiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny,
teplota tání 191 až 192 °C.

V následujících příkladech se popisují farmaceutické přípravky:

P ř í k l a d 4

Želatinové kapsle, které obsahují 5 mg účinné látky v 1 kapsli:

	<u>na 1 kapsli</u>
methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny	5 mg
směs triglyceridů frakcionovaná z kokosového tuku	150 mg
obsah kapsle	155 mg

P ř í k l a d 5

Injekční roztok obsahující 1 mg účinné látky v 1 ml:

	<u>v 1 ml</u>
methylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny	1,0 mg
polyethylenglykol 400	0,3 ml
chlorid sodný	2,7 mg
voda pro injekční účely	do 1,0 ml

P ř í k l a d 6

Emulze obsahující 10 mg účinné látky v 5 ml:

	<u>ve 100 ml</u>
/2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny	0,2 g

neutrální olej	q. s.
natriumkarboxymethylcelulóza	0,6 g
polyoxyethylenstearát	q. s.
čistý glycerin	0,2 až 2,0 g
chuťová přísada	q. s.
voda /demineralizovaná nebo destilovaná/	do 100 ml

Příklad 7

Nektální léková forma, obsahující 8 mg účinné látky v 1 čípku

na 1 čípek

/2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro- -2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5- -/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3- -karboxylové kyseliny	8 mg
skladová hmota pro čípky	do 2 g

Příklad 8

Tablety obsahující 5 mg účinné látky v 1 tabletě:

na 1 tabletu

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-di- -/3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/- -4-/2,3-dichlorfenyl/pyridin	5 mg
kukuřičný škrob /bílý/	150 mg
mléčný cukr	60 mg
mikrokryсталická celulóza	50 mg
polyvinylpyrrolidon	20 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg
natriumkarboxymethylovaný škrob	<u>25 mg</u>
	312 mg

Příklad 9

Dražé, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jednu další terapeuticky účinnou látku

na 1 dražé

methylester 1,4-dihydro-2,6-di- methyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3- -methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/- pyridin-3-karboxylové kyseliny	6 mg
Propanolol	40 mg
mléčný cukr	90 mg
kukuřičný škrob	90 mg
sekundární fosforečnan vápenatý	34 mg
rozpustný škrob	3 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	<u>4 mg</u>
	270 mg

P ř í k l a d 10

Dražé, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jednu další terapeuticky účinnou látku

na 1 dražé

methylester 1,4-dihydro-2,6-di-	
methyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-	
-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-	
pyridin-3-karboxylové kyseliny	6 mg
Molsidomin	5 mg
mléčný cukr	90 mg
kukuřičný škrob	90 mg
sek.fosforečnan vápenatý	34 mg
rozpustný škrob	3 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg
	<u>235 mg</u>

P ř í k l a d 11

Kapsle obsahující jednu účinnou látku podle vynálezu a jednu další terapeuticky účinnou látku

na 1 kapsli

/2-methoxyethyl/ester 1,4-dihydro-	
-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-	
-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-	
-3-karboxylové kyseliny	10 mg
Prazosin	5 mg
kukuřičný škrob	<u>185 mg</u>
	200 mg

Účinek sloučenin vzorce I jako antagonistů vápníku se zjišťuje podle modifikované metody, kterou popsali Godfraind a Kaba /Arch. Ing. Pharmacodyn. Ther. 196, /Suppl/ 35 až 49, 1972/ a Schumann a další /Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 289, 409 až 418, 1975/.

Přitom se spirálové proužky Arteria pulmonalis morčete po ekvibraci v Tyrodeho roztoku, který je prostý vápníku, depolarisují působením 40 mmol draslíku. Přídavek 0,5 mmol chloridu vápenatého pak vyvolá kontrakci.

Relaxační účinek testované látky se zjišťuje kumulativním přidáváním koncentrací odstupňovaných v $1/2 \log 10$. Z křivky koncentrací /osa y: $-\log \text{ mol/l}$ testované látky, osa x: % potlačení maximální kontrakce, střední hodnota z 4 až 6 proužků cévy/ se zjistí ta koncentrace testované látky, která potlačí kontrakci o 50 % $\approx IC_{50}$, mol/l/.

V následující tabulce jsou uvedeny takto získané hodnoty IC_{50} . Jak ukazuje srovnání s hodnotou $IC_{50} 3 \cdot 10^{-9}$ pro známou sloučeninu Nifedipin \approx dimethylester 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-nitrofenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny/, srov. De-B 16 70 827, jsou tyto hodnoty pro sloučeniny vzorce I zčásti značně příznivější.

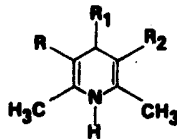
T a b u l k a

sloučenina vzorce I
podle příkladuIC₅₀ /mol/litr/

1t	1,5.10 ⁻⁹
1z	1,5.10 ⁻¹⁰
2b	4.10 ⁻¹⁰
2e	1,6.10 ⁻⁹
2n	9.10 ⁻¹¹
2o	3.10 ⁻¹⁰
2r	5.10 ⁻¹⁰
2s	7.10 ⁻¹⁰
2t	1.10 ⁻⁹
2v	7.10 ⁻¹⁰
2w	2,5.10 ⁻⁹
2z1	1,5.10 ⁻⁹
2z2	2.10 ⁻¹⁰
2z3	2.10 ⁻⁹
3b	1,8.10 ⁻⁹
3c	2,4.10 ⁻⁹
3k	1.10 ⁻⁹
3m	1,5.10 ⁻⁹
3v	1,6.10 ⁻⁹

P R Ě D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Způsob výroby nových substituovaných 1,4-dihydropyridinů obecného vzorce I



/1/

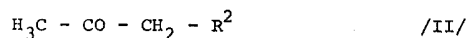
v němž

R znamená skupinu -COOR³, kyanoskupinu nebo má některý z významů, které jsou uvedeny pro substituent R², z

R¹ znamená pyridylovou skupinu nebo nitrothienylovou skupinu; dále znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená oxadiazolylovou, thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 stejnými nebo různými substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aralkylovou skupinou s celkem 7 až 9 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s celkem 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku, aminokarbonylmethylthioskupinou, methoxykarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou a fenylovou skupinou,

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s celkem 4 až 9 atomy uhlíku, N-aralkyl-N-alkylaminoalkylovou skupinu s celkem 10 až 14 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá vzájemně reagovat 1 mol sloučeniny obecného vzorce II



v němž

R^2 má shora uvedený význam,
1 mol sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R^1 má shora uvedený význam,
a 1 mol sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

R má shora uvedený význam, ve vodě nebo v inertním organickém rozpouštědle, jako například v alkoholu, etheru, polyetheru, glykolu, etherifikovaném glykolu, ketonu, alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, halogenovaném alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, nitrilu, amidu, hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny, sulfoxidu nebo ve směsi takových rozpouštědel nebo ve směsi vody a jednoho nebo několika takových rozpouštědel a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na adiční sůl reakcí s kyselinou.

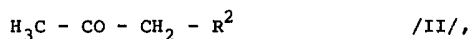
2. Způsob podle bodu 1, k výrobě nových substituovaných 1,4-dihydropyridinů obecného vzorce I,
v němž

R znamená skupinu $-COOR^3$, kyanoskupinu nebo má některý z významů, které jsou uvedeny dále pro substituent R^2 ,

R^1 má význam uvedený v bodě 1,

R^2 znamená oxadiazolylovou, thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 stejnými nebo různými substituenty zvolenými ze skupiny, která je tvořena alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aralkylovou skupinou s celkem 7 až 9 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s celkem 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku, aminokarbonylmethylthioskupinou, methoxykarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou,

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu s celkem 4 až 9 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá vzájemně reagovat 1 mol sloučeniny obecného vzorce II



v němž

R^2 má shora uvedený význam,

1 mol sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R^1 má shora uvedený význam,

a 1 mol sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

R má shora uvedený význam,

ve vodě nebo v inertním organickém rozpouštědle, jako například v alkoholu, etheru, polyetheru, glykolu, etherifikovaném glykolu, ketonu, alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, halogenovaném alifatickém nebo aromatickém uhlovodíku, nitrilu, amidu, hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny, sulfoxidu nebo ve směsi takových rozpouštědel nebo ve směsi vody a jednoho nebo několika takových rozpouštědel a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na adiční sůl reakcí s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu COOR^3 a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkylovou skupinu s celkem 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž každá z alkylových skupin substituujících aminoskupinu obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 2.

4. Způsob podle bodu 2 nebo/a 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená fenylovou skupinu, která popřípadě obsahuje 1 nebo 2 stejné nebo rozdílné substituenty zvolené ze skupiny tvořené chlorem, bromem, fluorem, nitroskupinou, kyanoskupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 2 nebo/a 3.

5. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^2 znamená oxadiazolylovou skupinu nebo oxadiazolylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou, ethylovou skupinou, isopropylovou skupinou, terc.butylovou skupinou, benzylovou skupinou, methylthioskupinou, isopropylthioskupinou, aminokarbonylmethylthioskupinou, methoxymethylovou skupinou, a ostatní symboly mají význam uvedený v bodech 2 až 4.

6. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^2 znamená 1,3,4-oxadiazol-2-ylovou skupinu, 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylovou skupinu, 5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylovou skupinu, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, 3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, 3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, a ostatní symboly mají význam uvedený v bodech 2 až 5.

7. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená 2-nitrofenylovou skupinu, 3-nitrofenylovou skupinu, 3-kyanfenylovou skupinu, 2-chlorfenylovou skupinu nebo 2,3-dichlorfenylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v bodech 2 až 6.

8. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-\text{COOR}^3$ a R^3 znamená metylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, 2-methoxyetylovou skupinu, 2-/isopropoxy/etylovou skupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v bodech 2 až 7.

9. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV, za vzniku isobutylesteru 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

10. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku methylesteru 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

11. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku methylesteru, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

12. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku methylesteru 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

13. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku /2-methoxyethyl/esteru 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

14. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku isopropylesteru 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/3-nitrofenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.

15. Způsob podle jednoho nebo několika bodů 2 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecných vzorců II až IV za vzniku isopropylesteru-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-5-/1,3,4-oxadiazol-2-yl/pyridin-3-karboxylové kyseliny.