



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37211 (13) C2

(51) 7 C07D211/90, C07C255/56,
A61K31/4422, A61P25/28МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1,4-ДИГИДРОПІРИДИНУ У ФОРМІ РАЦЕМАТУ АБО ЕНАНТІОМЕРІВ, 2-ХЛОР-3-ЦІАНОБЕН-
ЗАЛЬДЕГІД ЯК ПРОМІЖНИЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО
МАЄ АНТАГОНІСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО КАТІОНІВ КАЛЬЦІУ

(21) 94129153

(22) 08.12.1994

(24) 15.05.2001

(31) P 43 42 194.6, P 43 42 196.2

(32) 10.12.1993, 10.12.1993

(33) DE, DE

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001р.

(72) Генріх Мейер (JP), Вольфганг Хартвіг (US),
Бодо Юнге (DE), Рудольф Шохе-Лооп (DE), Цан
Гао (CN), Бернхард Шмідт (DE), Маартен Де Йонге
(DE), Тойніс Шуурман (DE)

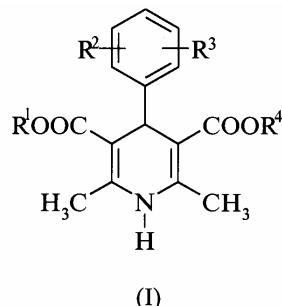
(73) БАЙЕР АГ (DE)

(56) EP 0166296 A2, 02.01.1986.

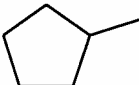
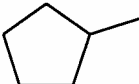
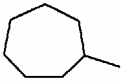
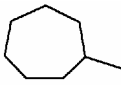
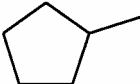
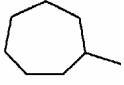
DE 2815578 A1, 18.10.1979.



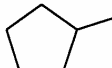
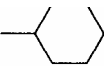
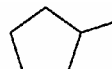
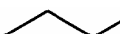


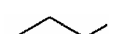

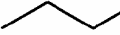










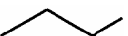




SU 354654 A, 21.11.1972.

SU 421193 A, 12.09.1974.

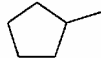
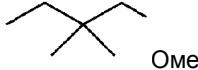
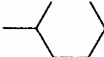

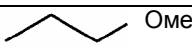
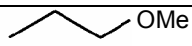





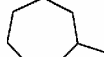
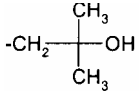
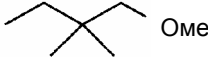
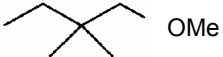
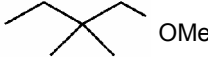
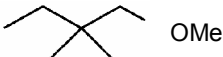
(57) 1. Производные 1,4-дигидропиридина общей
формулы (I):где указанные заместители имеют следующие
значения:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
(H ₃ C) ₂ -HC	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
Циклогептил	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	3-F	4-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	рацемат

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₃	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃		рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃	-CH ₃	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-CN	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
(H ₃ C) ₂ -HC-	2-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	6-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-CH ₃	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-C≡CH	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	5-C≡CH	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-C≡CH	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-OCF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-SCH ₃	5-Br	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	6-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	6-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	6-F	n-(CH ₂) ₃ CH ₃	рацемат
	2-Cl	6-F	n-(CH ₂) ₃ CH ₃	рацемат
-CH ₃	H	3-CN	 OMe	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 OC ₂ P ₅	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 OCH(CH ₃) ₂	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 O-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 O-C(CH ₃) ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 Ome	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 Ome	рацемат
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	 Ome	рацемат
	H	5-CN	 OH	рацемат
	H	5-CN	 OMe	рацемат
	H	5-CN	 OC ₂ H ₅	рацемат
	H	5-CN	 OC ₃ H _{7-n}	рацемат
	H	5-CN	 OCH(CH ₃) ₂	рацемат
	H	5-CN	 O-C(CH ₃) ₃	рацемат

Продолжение таблицы

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
	H	5-CN	 OMe	рацемат
	H	5-CN	 OMe	рацемат
 OMe	H	5-CN	 OMe	рацемат
 OMe	2-Cl	5-CN		рацемат
CH ₃	2-CN	3-Cl		рацемат
-C(CH ₃) ₃	2-F	6-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	5-F		рацемат
H ₃ C-	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
-CH ₃	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-F	3-CF ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-Cl	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-Cl	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
 OMe	2-Cl	5-Cl	 OMe	рацемат
 OMe	2-F	5-F	 OMe	рацемат
-CH ₃	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
H ₃ CO-(CH ₂) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
H ₃ CO-(CH ₂) ₂	2-Cl	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер

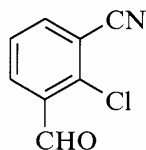
пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде рацемата.

4. Производное 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) по п.1, представляющее собой сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-цианопенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде (+)-энантиомера.

5. Производное 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) по п.1, представляющее собой сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-цианопенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде (-)-энантиомера.

6. Производные 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) по любому из пп. 1-6, являющиеся антагонистами катионов кальция.

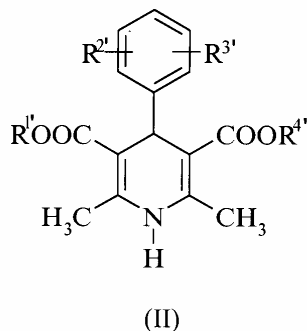
7. 2-Хлор-3-цианобензальдегид формулы



представляющий собой промежуточный продукт для получения производных 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) по п. 1.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении катионов кальция, содержащая активное вещество на основе производных дигидропиридина и, по меньшей мере, один инертный, фармацевтически

пригодный носитель, отличающаяся тем, что она в качестве активного вещества содержит соединение общей формулы (II):



где R^1 и R^4 одинаковы или различны и означают неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 8 атомами углерода, незамещенный или замещенный неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1 - 6 атомами углерода или гидроксилом, или циклоалкил с 3-7 атомами углерода,

R^2 и R^3 одинаковы или различны и означают галоген, циано, этинил, трифторметокси, метил, метилтио, трифторметил или неразветвленный или разветвленный алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, или R^2 или R^3 означает водород, смесь его изомеров или его отдельный изомер в эффективном количестве.

Изобретение относится к новым производным пиридина, обладающим биологической активностью, более конкретно к производным 1,4-дигидропиридина в форме рацемата или энантиомеров, промежуточному продукту для их получения и фармацевтической композиции, обладающей антагонистической активностью в отношении катионов кальция.

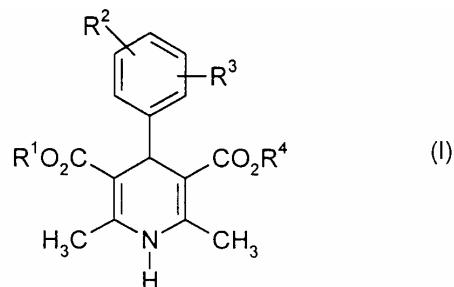
Известны производные 1,4-дигидропиридина (см. заявки EP-A 0007293, EP-A 0088940, EP-A 0534520, EP-A 0525568, EP-A 0595164, US 3932646, US 3966946, DE-A 2815578, DE-A 2508181, JP-A 60-94963 и Pharmacol. 1987, 10, стр. 60 - 65). Известные соединения представляют собой биологически активные вещества различного рода медицинского назначения. Их применение в качестве антагониста катионов кальция не предлагается.

Известно применение в качестве антагониста катионов кальция производного 1,4-дигидропиридина под названием "нимодипин" (= сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-






3,5-пиридинкарбоновой кислоты (см. заявку DE №. 2815578, A 61 K 31/445, 18.10.1979 г.).

Задачей изобретения является расширение арсенала производных 1,4-дигидропиридина, обладающих биологической активностью, в частности антагонистической в отношении катионов кальция активностью.

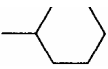

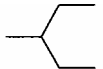


Поставленная задача предлагаемыми производными 1,4-дигидропиридина общей формулы (I)




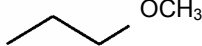
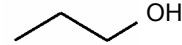
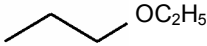
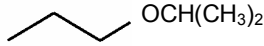
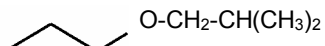


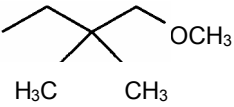


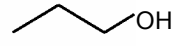

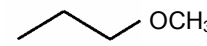

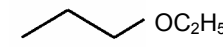

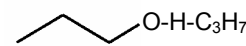

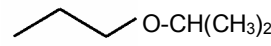

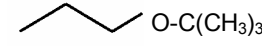

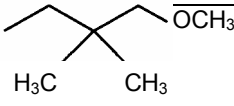
в форме рацемата или энантиомеров,

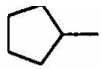
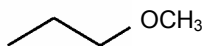










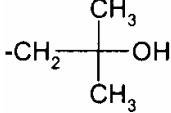
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/Энантиомер
(H ₃ C) ₂ -HC-	H	2-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
циклогептил	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₃ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	3-F	4-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂	2-F	3-CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
H ₃ C-O(CH ₂) ₂	2-Cl	3-CN		рацемат
H(CH ₃) ₃	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
H ₃ C-O(CH ₂) ₂	2-F	3-CF ₃		рацемат
H ₃ C-O(CH ₂) ₂	2-F	3-CF ₃	-CH ₃	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат

Продолжение таблицы

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-CN	-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
(H ₃ C) ₂ -HC-	2-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	6-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	4-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-CH ₃	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-C≡CH	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	5-C≡CH	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-C≡CH	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-OCF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-SCH ₃	5-Br	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	3-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	6-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	3-Cl	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	6-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-OCH ₃	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
(CH ₃) ₂ -HC-	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	3-F	4-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат

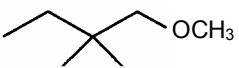
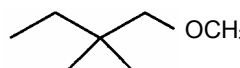
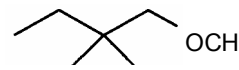

Продолжение таблицы

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	6-F	H-(CH ₂) ₃ CH ₃	рацемат
	2-Cl	6-F	H-(CH ₂) ₃ CH ₃	рацемат
-CH ₃	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	3-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
Продолжение таблицы				
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер

	H	5-CN		рацемат
	H	5-CN		рацемат
	2-Cl	5-CN		рацемат
CH ₃	2-CN	3-Cl		рацемат
-C(CH ₃) ₃	2-F	6-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	рацемат
	2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат
-CH(CH ₃) ₂	2-F	5-F		рацемат
H ₃ C-	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
-CH ₃	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер
-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер

Продолжение таблицы

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер
----------------	----------------	----------------	----------------	---------------------

$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-F	3-CF ₃	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-Cl	5-Cl	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-F	5-F	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-Cl	5-Cl	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-(CH_2)_2-OCH_3$	2-F	5-F	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
	2-Cl	5-Cl		рацемат
	2-F	5-F		рацемат
$-CH_3$	2-F	3-F	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$H_3CO-(CH_2)_2$	2-F	3-F	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$H_3CO-(CH_2)_2$	2-Cl	H	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-CH(CH_3)_2$	2-Cl	H	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-CH(CH_3)_2$	2-Cl	H	$CH_2-C(CH_3)_2-CH_2OH$	рацемат
$-CH(CH_3)_2$	2-Cl	3-CN	$-(CH_2)_2-OCH_3$	рацемат
$-CH(CH_3)_2$	2-Cl	3-CN	$-(CH_2)_2-OCH_3$	(+)-энантиомер
$-CH(CH_3)_2$	2-Cl	3-CN	$-(CH_2)_2-OCH_3$	(-)-энантиомер

Предпочтительными производными 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) являются соединения, выбранные из группы, включающей

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,3-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,3-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,3-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,6-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,6-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,6-дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2,5-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-6-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-6-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-6-фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(3-хлор-2-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(3-хлор-2-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(3-хлор-2-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) изопропил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) трет-бутил-(2-метоксиэтил)-4-(3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) трет-бутил-(2-метоксиэтил)-4-(3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) трет-бутил-(2-метоксиэтил)-4-(3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) циклогептил-(2-метоксиэтил)-4-(3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) циклогептил-(2-метоксиэтил)-4-(3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) циклогептил-(2-метоксиэтил)-4-(3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-хлор-3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(±) (2-метоксиэтил)-(метил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) (2-метоксиэтил)-(метил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(-) (2-метоксиэтил)-(метил)-4-(2-фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

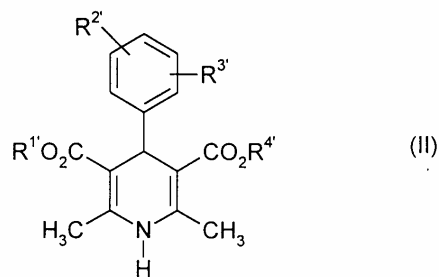
(±) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-3-хлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат

(+) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-3-хлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат и

(-) циклопентил-(2-метоксиэтил)-4-(2-циано-3-хлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоксилат.

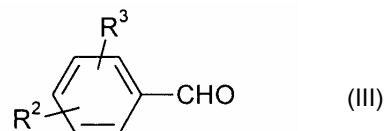
В частности предпочитают сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде рацемата (+)- или (-)-энантиомера.

Дополнительным объектом изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении катионов кальция, которая помимо, по меньшей мере, одного инертного, фармацевтически приемлемого носителя содержит в качестве активного вещества соединение общей формулы (II)

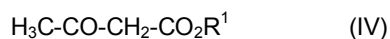


где R^1 и R^4 одинаковы или различны и означают неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 8 атомами углерода, незамещенный или замещенный неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1 - 6 атомами углерода или гидроксильной группой, или циклоалкил с 3 - 7 атомами углерода, R^3 и R^4 одинаковы или различны и означают галоген, циано, этинил, трифторметокси, метил, метилтио, трифторметил или неразветвленный или разветвленный алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, или R^2 или R^3 означает водород, смесь его изомеров или его отдельный изомер в эффективном количестве.

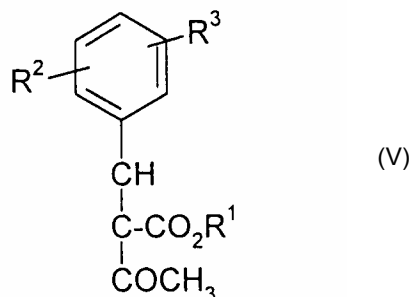
Производные 1,4-дигидропиридина общей формулы (I) можно получать за счет того, что [A] альдегиды общей формулы (III)



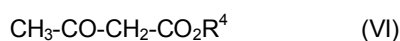
где R^2 и R^3 имеют вышеуказанное значение, сначала подвергают взаимодействию со сложными эфирами уксусной кислоты формулы (IV)



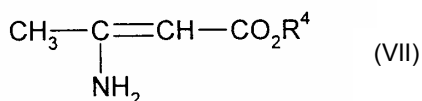
где R имеет вышеуказанное значение, в случае необходимости с выделением соответствующих илидиеновых соединений общей формулы (V)



где R¹ - R³ имеют вышеуказанное значение, и затем подвергают взаимодействию или с соединениями общей формулы (VI)

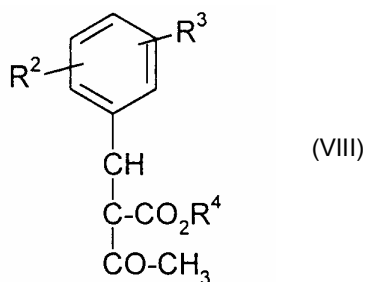


где R⁴ имеет вышеуказанное значение, в среде инертных растворителей, в присутствии аммиака или аммониевых солей, или непосредственно с производными энаминокарбоновой кислоты общей формулы (VII)



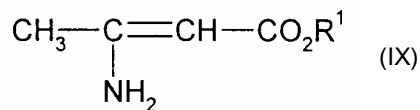
где R⁴ имеет вышеуказанное значение, или

[Б] альдегиды общей формулы (III) подвергают сначала взаимодействию с соединением общей формулы (VI), в случае необходимости с выделением илидиеновых соединений общей формулы (VIII)



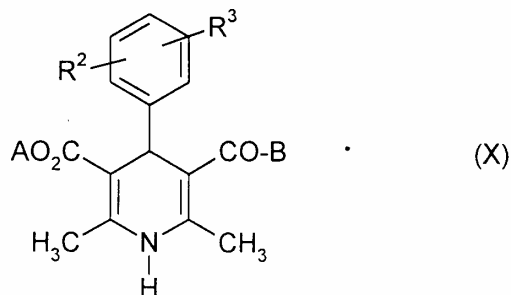
где R², R³, и R⁴ имеют вышеуказанные значения, и затем с соединениями общей формулы (III) в среде инертных растворителей, в присутствии

аммиака или аммониевых солей, или же непосредственно с производными энаминокарбоновой кислоты общей формулы (IX)



где R¹ имеет вышеуказанное значение, или

[В] соединения общей формулы (X)



где R² и R³ имеют вышеуказанное значение,

A имеет указанные для радикала R¹ и R⁴ значения,

В вместе с карбонильной группой образует реакционноспособное производное карбоновой кислоты,

подвергают взаимодействию с соединениями общей формулы (XI)



где R⁵ имеет указанное для радикала R¹ или R⁴ значения,

в среде инертных растворителей в присутствии основания, и в случае получения чистых сложноэфирных энантиомеров, чистые энантиомерные карбоновые кислоты подвергают взаимодействию с соответствующими спиртами, в случае необходимости, через предварительную стадию реакционноспособного производного кислоты.

2-Хлор-3-цианобензальдегид, подпадающий под вышеприведенную общую формулу (III), представляет собой новый промежуточный продукт, являющийся дальнейшим объектом избрания.

Вышеописанные способы поясняются следующей реакционной схемой:

По вышеописанным способам [A] - [B] можно также получать соединения общей формулы (III).

При этом в качестве растворителей для способов [A] и [B] пригодны все инертные органические растворители, которые в условиях реакции не изменяются. К ним предпочтительно принадлежат спирты, такие как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропанол, или простые эфиры, такие как, например, простой диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, простой гликольдиметиловый эфир, или простой диэтиленгликольдиметиловый эфир, ацетонитрил, или амиды, такие как, например, триамид гексаметиловосфорной кислоты или диметилформамид, или уксусная кислота или галогенированные углеводороды, такие как, например, метиленхлорид, четыреххлористый углерод, или углеводороды, такие как, например, бензол или толуол. Кроме того, можно также использовать смеси упомянутых растворителей. Предпочтительно используют изопропанол, этанол, тетрагидрофуран, метанол, диоксан и диметилформамид.

В качестве растворителя для способа [B] пригодны вышеупомянутые растворители за исключением спиртов и уксусной кислоты.

В качестве оснований обычно пригодны циклические амины, такие как, например, пиперидин, три- и диалкиламины с 1 - 3 атомами углерода, такие как, например, ди- и триэтиламин или пиридин или диметиламинопиридин. Предпочтительными являются в зависимости от соответствующих процессов пиперидин, диметиламинопиридин и пиридин.

В качестве вспомогательных веществ предпочтительно используют агенты конденсации, которые могут также представлять собой основания. Предпочтительными являются обычные агенты конденсации, такие как, например, карбодиимиды, такие как, например, N,N'-диэтил-, N,N'-диизопропил- и N,N'-дициклогексилкарбодиимид, гидрохлорид N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимида, или карбонильные соединения, такие как, например, карбонилдиимидазол, или соединения 1,2-оксазолия, такие как, например, 3-сульфонат 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолия или перхлорат 2-трет-бутил-5-метилизоксазолия, или ациламино-соединения, такие как, например, 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, или ангидрид пропанфосфоновой кислоты, или изобутилхлороформат, или гексафторфосфонат бензотриазилокси-трис(диметиламино)фосфония. Предпочтительно используют N,N'-дициклогексилкарбодиимид и карбонилдиимидазол.

В качестве оснований для активации карбоновых кислот обычно пригодны карбонаты щелочных металлов, такие как, например, карбонат натрия или калия, или органические основания, такие как, например, триэтиламин, M-этилморфолин, N-метилпиперидин или диизопропилэтиламин, или диметиламинпиридин, 1,8-дизабицикло[5,4,0]-ундец-7-ен или 1,5-дизабицикло[4,3,0]нон-5-ен. Предпочтительно используют диметиламинопиридин.

Основание обычно используют в количестве 0,01 моль - 1 моль, предпочтительно 0,05

моль - 0,1 моль, каждый раз в пересчете на 1 моль соединения общих формул (III) и (X).

Вспомогательные вещества обычно используют в количестве 1-3 моль, предпочтительно 1-1,5 моль, каждый раз в пересчете на 1 моль соединений общих формул (III) и (X).

Температура реакций для способов [A] и [B] могут колебаться в широких пределах. Обычно работают при температуре от -20 до 200°C, предпочтительно при 0-110°C, в частности при температуре кипения соответствующего растворителя.

Реакции можно проводить при атмосферном давлении, однако также при повышенном или пониженном давлении (например, при 0,5-3 бар). Обычно работают при атмосферном давлении.

При проведении способов соотношение принимающих участие в реакции веществ является любым. Однако обычно работают при молярном количестве реагентов.

Для активации карбоновой кислоты можно использовать обычные реагенты, как неорганические галогениды, например, тионилхлорид, трихлорид фосфора или пятихлористый фосфор, или карбонилдиимидазол, карбодиимиды, как например, циклогексилкарбодиимид, или п-толуолсульфонат 1-циклогексил-3-[2-(M-метилморфолино)-этил]-карбодиимида, N-оксифталид или N-оксибензотриазол.

Кроме того, чистые энантиомерные формы получают, например, тем, что смеси диастереомеров соединений общей формулы (I), в которой R¹ или R² означает энантиомерный хиральный спирт, разделяют обычными методами, затем получают чистые энантиомерные карбоновые кислоты и затем переводят в чистые энантиомерные дигидропиридины, при необходимости, путем этерификации с соответствующим спиртами.

В качестве хиральных сложноеэфирных остатков пригодны все сложные эфиры чистых энантиомерных спиртов, таких как, например, фенилэтанол, молочная кислота, сложный эфир молочной кислоты, миндальная кислота, сложный эфир миндальной кислоты, 2-аминоспирты, производные сахара, производные оксиаминокислот и многие другие чистые энантиомерные спирты.

Разделение диастереомеров осуществляют в общем или путем фракционной кристаллизации, путем колоночной хроматографии или путем распределения по Крэгу. Необходимо в каждом конкретном случае решать, который метод является наиболее выгодным. Иногда целесообразно использовать комбинацию индивидуальных методов.

Этерификацию чистых энантиомерных дигидропиридинов предпочтительно проводят в среде простых эфиров, таких как, например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, диметилформамид, метиленхлорид, хлороформ, ацетонитрил или толуол.

Соединения общих формул (III), (IV), (VI), (VII), (IX) и (XI) известны или их можно получать известными методами.

Реакционноспособные производные кислот общей формулы (X) частично известны и их можно получать известными приемами.

Большинство соединений общих формул (V) и (VIII) известно или их можно получать известными методами.

Как уже указывалось выше, предлагаемая фармацевтическая композиция обладает антагонистической в отношении катионов кальция активностью, в частности обладает избирательностью для Ca^{2+} -каналов L-типа центральной системы.

Избирательность превышает избирательность известного церебрально активного Ca^{2+} -антагонистического дигидропиридина, торгового продукта нимодипина, о чем свидетельствуют результаты следующего опыта, который проводился аналогично методике, описанной Д. Рампе и

др. в Can. J. Physiol. Pharmacol. 65 (1987), стр. 1452-1453.

Опыт

Исследовалось сродство радиоактивно меченных дигидропиридинов к связыванию с сайтами в ткани сердца и головного мозга крыс. В качестве ткани применялись синапсомы из сердечной и мозговой ткани. Инкубации проводились при 37°C в доведенной до pH 7,4 физиологической солевой среде, содержащей 132 ммоль хлористого натрия, 5 ммоль хлористого калия, 1,2 ммоль хлористого кальция, 1,3 ммоль хлористого магния, 10 ммоль глюкозы, 25 ммоль трис-буфера. Определяли показатель связывания K, исследуемых соединений в нмоль и избирательность связывания с помощью компьютерной программы.

Результаты опыта сведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатель активности

Соединение примера №	K, (мозг) (нмоль)	K, (сердце) н(моль)	Избирательность
8	7,2	72	10
11	2,0	11,3	5,7
14	8,2	28	3,2
22	1,7	8,0	4,7
23	3,6	7,9	2,2
Нимодипин (торговый продукт)	2,4	4,6	1,9

Активные вещества формулы (I) обычно содержатся в предлагаемой композиции в концентрации 0,1 - 99,5 вес. %, предпочтительно 0,5 - 95 вес. %.

Кроме активных веществ формулы (I) фармацевтическая композиция может также содержать и другие фармацевтически активные вещества.

Предлагаемую фармацевтическую композицию получают известными приемами.

Для достижения желаемых результатов в общем выгодно давать активные вещества формулы (I) в общем количестве примерно 0,01-100 мг, предпочтительно примерно 1-50 мг/кг веса тела в сутки, при необходимости в виде нескольких отдельных доз.

Однако в случае необходимости может быть целесообразным отклоняться от указанного количества, а именно в зависимости от вида и веса подлежащего лечению пациента, от индивидуального поведения пациента относительно лекарственного средства, вида и степени болезни, вида препарата и дачи и момента или промежутков дачи средства.

Приведенные в нижеследующих примерах значения R_f , если ничего другого не указано, определяли посредством тонкослойной хроматографии на силикагеле (алюминиевая пленка, силикагель марки 60 F 254 фирмы E. Мерк, DE). Выявление пятен вещества осуществляли при помощи УФ-света и/или путем опрыскивания 1 %-

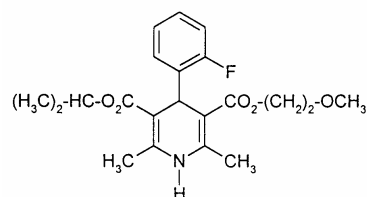
ным раствором перманганата калия или раствором молибдатофосфорной кислоты.

Флеш-хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (величиной зерен 0,040-0,064 мм) фирмы E. Мерк, DE. Элюция градиентом растворителя означает: начинают чистым, неполярным компонентом смеси растворителей, к которому примешивают полярный компонент в повышающихся количествах до тех пор, пока не будет элюироваться желаемый продукт (контроль при помощи тонкослойной хроматографии).

При выделении всех целевых продуктов растворитель отгоняют при давлении около 0,1 торр.

Пример 1.

4-(2-Фторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая кислота в виде сложного изопропилового и сложного 2-метоксиэтилового эфиров

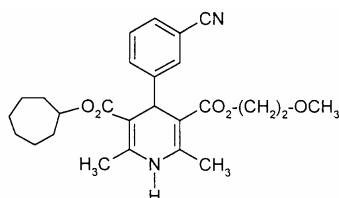


4,0 г (около 15 ммоль) сложного 2-метоксиэтилового эфира 2-ацетил-3-(2-фторфенил)-2-пропеновой кислоты и 2,2 г (15 ммоль) сложного изопропилового эфира 3-амино-2-

бутеновой кислоты в 100 мл изопропанола нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После того как проверка тонкослойной хроматографией на двуокиси кремния с применением в качестве элюента смеси толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 5:1 подтверждает полную конверсию, реакционную смесь сгущают, смешивают с толуолом, снова сгущают и затем очищают путем фильтрации на силикагеле, причем в качестве растворителя используют смесь толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношениях 100:1-5:1. Получают кристаллизующее желтое масло, которое перекристаллизовывают при температуре около -15°C из метанола. Получают 2,8 г (48 %) вышеприведенного соединения. Температура плавления: $99 - 100^{\circ}\text{C}$.

Пример 2.

(-)-4-(3-Цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридина-3,5-дикарбоновая кислота в виде сложного циклогептилового и сложного 2-метоксиэтилового этилового эфиров

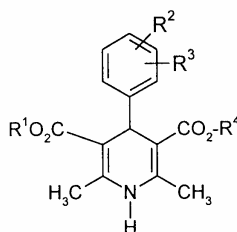


дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (полученного путем разделения хроматографией рацемической монокарбоновой кислоты на хиральных неподвижных фазах) перемешивают в 50 мл тетрагидрофурана на молекулярном сите с порами величиной 4 Е в течение 30 минут. Затем добавляют 2,3 г (14 ммоль) карбонилдиимидазола и нагревают с обратным холодильником в течение одного часа, фильтруют с молекулярного сита и сгущают. Остаток смешивают с 30 мл цикlopentанола и после добавления N,N-диметил-4-аминопиридина при помощи шпателя нагревают до температуры 100°C в течение 6 часов. После повторной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента толуола смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и дихлорметана, смеси изопропанола и циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты и кристаллизации из смеси простого диизопропилового эфира и циклогексана получают 1,0 г (16 %) вышеприведенного соединения в виде белых кристаллов. Точка плавления: $98-99^{\circ}\text{C}$.

$$\alpha_{\text{D}}^{20} = -24,2 \text{ (c=0,9, CHCl}_3\text{)}.$$







Сведенные в таблице 2 соединения получают аналогично примерам 1 и 2 или за счет того, что рацемические продукты подвергают хроматографическому разделению на хиральных неподвижных фазах (хиралцел и хиралпак, дайцел) на чистые энантиомерные целевые продукты.

Таблица 2



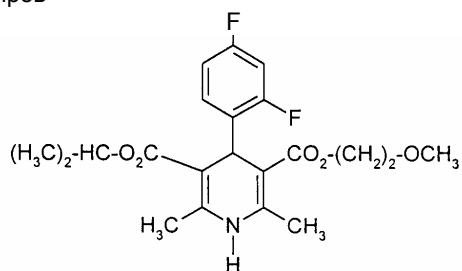
Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/Энантиомер	Т.пл. (°C)	α_{D}^{20}
3	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	57-59	
4	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	119-120	
5	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер		+17,8(c=0,5;CH ₂ Cl ₂)
6	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	6-F	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер		-27 (c=0,73;CH ₂ Cl ₂)
7	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	135-136	
8	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	79-89	
9	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер		+24,6(c=1,51;CHCl ₃)
10	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl	-CH(CH ₃) ₂	(-)-энантиомер		-24,9(c=1,44;CHCl ₃)
11	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат	151-152	
12	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер	149-151	+10,9(c=1,0;CHCl ₃)
13	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер	149-150	-12,7(c=1,0;CHCl ₃)
14	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	3-F	4-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	78	
15	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	104-106	
16	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер	113	
17	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	5-F	-CH(CH ₃) ₂	(+)-энантиомер	113	-22,8(c=0,96; CHCl ₃)
18	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат	123-125	

Таблица 2 (продолжение)

Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Рацемат/ Энантиомер	Т.пл. (°C)	α^{20}_D
19	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер	124-125	+5,5 (c=0,9; CHCl ₃)
20	-CH(CH ₃) ₂	2-CN	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер	122-123	-8,3(c=1,0;CHCl ₃)
21	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	140-142	
22	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	3-CN		рацемат	119-120	
23	-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат	108-109	
24	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃		рацемат	105	
25	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-F	3-CF ₃	-CH ₃	рацемат	128	
26		H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат	138-140	
27		H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер	98-99	+21,8 (c=0,96; CHCl ₃)
28	-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(+)-энантиомер	масло	+21,9(c=0,96;CHCl ₃)
29	-CH(CH ₃) ₂	2-F	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер	масло	-23,5(c=0,96; CHCl ₃)
30		2-CN	3-Cl	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	рацемат	128-130	
31	H ₃ C-O-(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-CN	-CH(CH ₃) ₂	рацемат	155-157	
32		H	3-CN	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	(-)-энантиомер	98-99	-24,2 (c=0,9; CHCl ₃)

Пример 33.

4-(2,4-Дифторфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпирдин-3,5-дикарбоновая кислота в виде сложного изопропилового и 2-метоксиэтилового эфиров

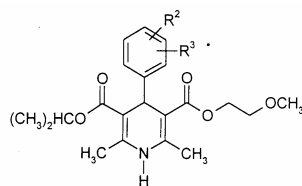


5,0 г (около 18 ммоль) сложного 2-метоксиэтилового эфира 2-ацетил-3-(2,4-ди-

фторфенил)-2-пропеновой кислоты и 2,5 г (18 ммоль) сложного изопропилового эфира 3-амино-2-бутеновой кислоты в 50 мл изопропанола нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После того, как проверка тонкослойной хроматографией на двуокиси кремния с применением в качестве элюента смеси толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 5 : 1 подтверждает полную конверсию, реакционную смесь сгущают, смешивают с толуолом, снова сгущают и затем очищают путем кристаллизации из небольшого количества метанола. Получают 2,8 г (39 %) вышеприведенного соединения. Точка плавления: 123 - 126°C.

Аналогично примерам 1, 2 и 33 получают сведенные в таблицах 3-7 соединения.

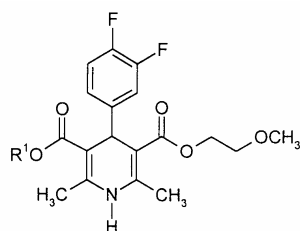
Таблица 3



Соединение примера №	R ²	R ³	Т.пл. [°C]/R,
34	3-F	H	90-93
35	2-Cl	4-Cl	116-118
36	3-Cl	4-Cl	55-60
37	3-Cl	5-Cl	100-102
38	2-Cl	6-Cl	100
39	2-F	5-Cl	100-101
40	3-Cl	4-Cl	79-81
41	2-CH ₃	3-F	136
42	2-C≡CH	3-Cl	146
43	2-Cl	5-C≡CH	100-103
44	2-C≡CH	4-F	82-85
45	3-OCF ₃	H	45
46	2-SCH ₃	5-Br	97-98
47	2-OCH ₃	3-F	136
48	2-OCH ₃	6-F	112
49	2-OCH ₃	5-F	104
50	2-F	5-OCH ₃	0,35 ^{a)}
51	3-Cl	H	143
52	2-OCH ₃	6-Cl	135
53	2-Cl	5-CN	155-157
54	2-OCH ₃	5-Cl	143
55	2-F	5-F	масло

^{a)} = смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1 : 1

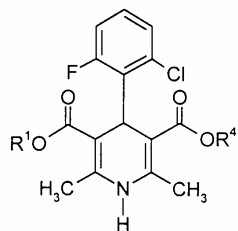
Таблица 4



Соединение примера №	R ¹	Т.пл. Т.пл. [°C]/Rf
56		0,15 ^{b)}
57		90
58		104
59		88

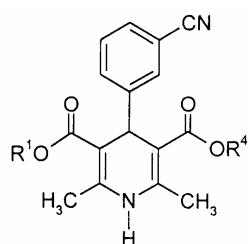
^{b)} смесь толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 10:1.

Таблица 5


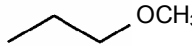

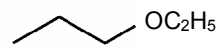

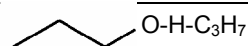




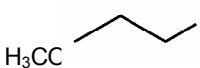


Соединение примера №	R¹	R⁴	Т.пл. [°C]
60	-CH(CH₃)₂	н.-(CH₂)₃CH₃	112
61		н.-(CH₂)₃CH₃	109

Таблица 6

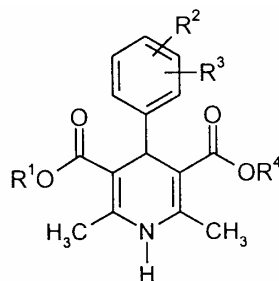


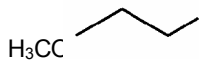




Соединение примера №	R¹	R⁴	Т.пл.[°C]/R _f
62	-CH₃	OCH₃	131
63	-CH(CH₃)₂	OH	138
64	-CH(CH₃)₂	OC₂H₅	103
65	-CH(CH₃)₂	OCH(CH₃)₂	99
66	-CH(CH₃)₂	O-CH₂-CH(CH₃)₂	67-70
67	-CH(CH₃)₂	O-C(CH₃)₃	103-104
68	-CH(CH₃)₃	OCH₃	0,24 ^{c)}
69	-CH(CH₃)₂	OCH₃	0,16 ^{c)}
70	-CH₂-CH(CH₃)₂	OCH₃	136
71		OH	152-153


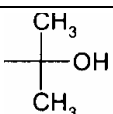
Соединение примера №	R ¹	R ⁴	Т.пл.[°C]/R _f
72			162-163
73			127-128
74			106-107
75			99
76			123
77			0,56 ^{c)}
78			125-127
79			126

^{c)} = смесь толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 3:1.

Таблица 7



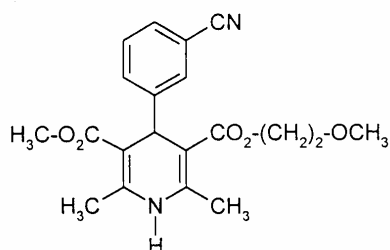
Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Т.пл.[°C] / R _f
80		2-Cl	5-CN		176-177
81	CH ₃	2-CN	3-Cl		221-222
82	-C(CH ₃) ₃	2-F	6-F	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	0,23 ^{d)}
83		2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	85-86,5
84		2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ OH	141-142
85	-C(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -OH	139
86	-C(CH ₃) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ -O-CH(CH ₃) ₂	96

Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Т.пл.[°C] / R _f
87		2-F	5-F	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	0,17 ^{d)}
88	-C(CH ₃) ₂	2-F	5-F		0,3 ^{d)}

^{d)} = смесь толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 3:1.

Пример 89.

(-)-4-(3-Цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая кислота в виде сложного метилового и сложного 2-метоксиэтилового эфиров



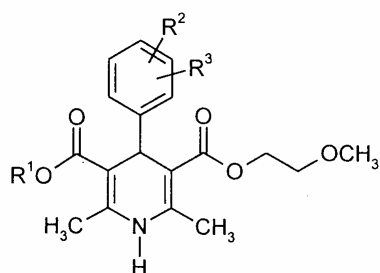
3,6 г (10 ммоль) сложного 2-метоксиэтилового эфира (-)-4-(3-цианофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты перемешивают в 40 мл тетрагидрофурана на молекулярном сите с порами величиной 4 Е в течение 30 минут. Затем добавляют 1,6 г (10 ммоль) карбонилдими-

дазола и нагревают до температуры 60°C в течение 30 минут, фильтруют с молекулярного сита и сгущают. Остаток смешивают с 40 мл метанола и нагревают до температуры 80°C в течение 6 часов. После повторной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношениях 1:0 -3:1 получают 1,4 г маслянистого вещества, которое путем растирания вместе с диэтиловым эфиром доводят до кристаллизации. Таким образом получают 1,1 г (30 %) бесцветных кристаллов с точкой плавления 103-104°C.

$$\alpha_{D}^{20} = 7,0 (c = 1,2; \text{CHCl}_3).$$

Сведенные в таблице 8 соединения получают аналогично примеру 89 или за счет того, что рацемические продукты подвергают разделению хроматографией на хиральных неподвижных фазах (хиралцел и хиралпак, дайцел) на чистые энантиомерные целевые продукты (обозначенные А*):

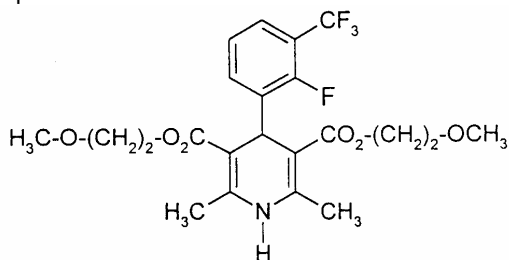
Таблица 8



Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	Энантиомер	Т.пл. [°C]	α_{D}^{20}	Получение аналогично способу/ примеру №
90	-CH ₃	H	3-CN	(+)	103-104	+5,4(c=1,0,CHCl ₃)	89
91	-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	(+)	127-128	+14(c=1,0,CHCl ₃)	89
92	-CH(CH ₃) ₂	H	3-CN	(-)	127-128	-13,3(c=1,2,CHCl ₃)	89
93	-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	(+)		+33(c=1,0,CH ₃ OH)	A*
94	-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	5-CN	(-)		-30(c=0,3;CH ₃ OH)	A*

Пример 95.

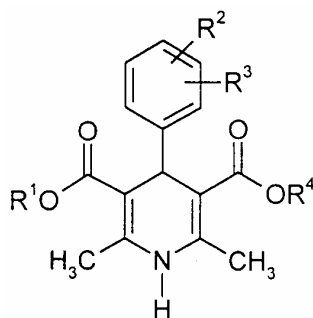
4-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая кислота в виде сложного ди-2-метоксиэтилового эфира

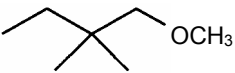
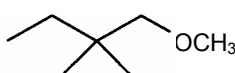


К раствору 3,0 г (15,6 ммоль) 2-фтор-3-трифторметилбензилальдегида в 50 мл диоксана добавляют 5 мл 25 %-го раствора аммиака и 5,0 г (31,2 ммоль) сложного 2-метоксиэтилового эфира ацетуксусной кислоты и нагревают с обратным холодильником до тех пор, пока проверка тонкослойной хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента смеси толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 5:1 не подтверждает полную конверсию. Затем сгущают, два раза смешивают с толуолом и снова сгущают. Кристаллизацией из толуола получают 1,4 г (19%) вышеприведенного соединения с точкой плавления 148°C.

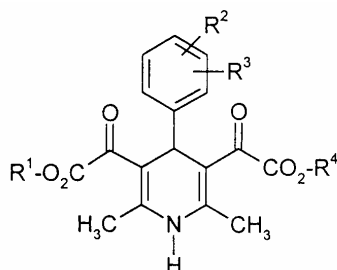
Аналогично примеру 95 получают сведенные в таблице 9 соединения.

Таблица 9



Соединение примера №	R ¹ и R ⁴	R ²	R ³	Т.пл.[°C]/R _f
96	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-Cl	5-Cl	78
97	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-F	5-F	130
98	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-Cl	5-Cl	76
99	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	2-F	5-F	97
100		2-Cl	5-Cl	0,29 (смесь циклогексана и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 2:1)
101		2-F	5-F	106

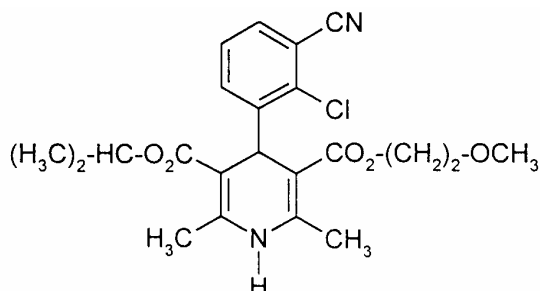
Сведенные в таблице 10 соединения получают аналогично примеру 89 из соответствующего имидазолида:



Соединение примера №	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Т.пл.[°C]
102	-CH ₃	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	123
103	H ₃ CO-(CH ₂) ₂	2-F	3-F	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	141-142
104	H ₃ CO-(CH ₂) ₂	2-Cl	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	126-127
105	-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	105
106	-CH(CH ₃) ₂	2-Cl	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ OH	128-129

Пример 107.

Сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-цианопенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде



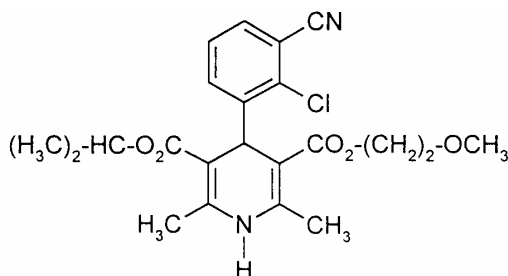
18,6 г (60,5 ммоль) сложного 2-метоксиэтилового эфира 2-ацетил-3-(2-хлор-3-циано)-2-пропеновой кислоты и 8,7 г (60,5 ммоль) сложного

изопропилового эфира аминокислоты в 250 мл изопропанола нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. После сгущения получают твердое вещество, которое размешивают вместе с 18,1 г простого диэтилового эфира. Затем смешивают с 180 мл толуола и 180 мл циклогексана при температуре кипения. После охлаждения до комнатной температуры получают кристаллы, которые сушат при температуре 80°C в камерной сушилке с циркуляцией воздуха. Выход: 17,6 г (67 %). Т.пл.: 148 - 149°C.

Примеры 108 и 109.

Сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде (+)-энантиомера

Сложный изопропиловый и 2-метоксиэтиловый эфиры 4-(2-хлор-3-циано-фенил)-1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в виде (-)-энантиомера



Чистые энантиомеры рацемата примера 107 можно получать хроматографией на хиральных колонках (силикагель марки хирацел OD-H, растворитель 95 % н-гептана и 5 % смеси 1 % воды и 0,2 % трифторуксусной кислоты в этаноле).

Пример 108.

Т.пл.: 138-140°C, $\alpha^{20}_D = +13,9$ (с = 1, CHCl₃).

Пример 109.

Т.пл.: 138-140°C, $\alpha^{20}_D = -12,1$ (с = 0,9, CHCl₃).

Новый 2-хлор-3-цианобензальдегид получают следующим образом:

Пример 110.

2-Хлор-3-циано-бензальдегид

180 г 2-хлор-3-цианобензальдегида растворяют в 1,5 л 95%-ого этанола и нагревают до температуры 60°C. При этой температуре быстро прикапывают раствор 186 г (1,1 моль) нитрата серебра

в 380 мл воды, который предварительно смешивают с 750 мл этанола. После прикапывания дополнительно размешивают в течение 1 часа и затем смешивают с 50 мл насыщенного раствора хлористого натрия. После охлаждения отфильтровывают от солей серебра и фильтрат сгущают. Остаток смешивают с метилхлоридом и очищают путем фильтрации на содержащей силикагель колонке, причем в качестве элюента используют дихлорметан. После сгущения продукта получают 88 г (81 %) вышеуказанного соединения. Т.пл.: 86-89°C. ^1H -ЯМР (CHCl_3): δ = 7,55 (т, 1H); 7,95 (дд, 1H); 8,20 (дд, 1H); (с, 1H).

Нижеследующие примеры поясняют предлагаемую фармацевтическую композицию.

Пример А.

5 мг соединения примера 108 растворяют в 25 мг глицерина и 380 мг полиэтиленгликоля с молярной массой 400 и раствор разбавляют 40 мг воды. Полученный раствор загружают в выполненные из мягкой желатины продолговатые капсулы размером 8.

Пример Б.

30 мг соединения примера 109 смешивают с 90 мг поливинилпирролидона с молярной массой 25000, 49 мг микрокристаллической целлюлозы, 1 мг стеарата магния, и полученную смесь переводят в таблетку диаметром 8 мм.

Соединения общих формул (I) и (II) относятся к категории малотоксичных веществ.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

37211

