



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1205762** **A**

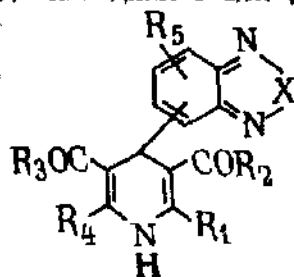
(51) 4 C 07 D 211/90, 413/04, 417/02//  
//A 61 K 31/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

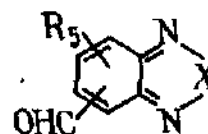
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

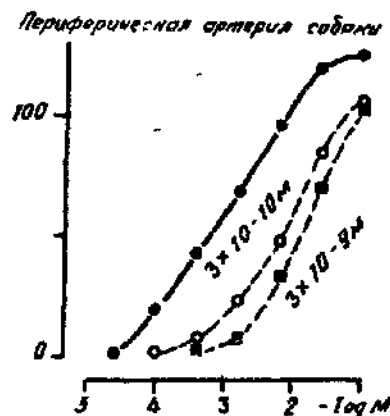
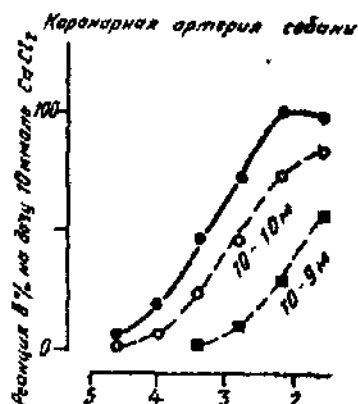
- (21) 3651891/23-04  
(62) 2630202/23-04  
(22) 12.10.83  
(23) 20.06.78  
(31) 7520/77  
(32) 20.06.77  
(33) CH  
(46) 15.01.86. Бюл. № 2  
(71) Сандос АГ (CH)  
(72) Петер Нойманн (DE)  
(53) 547.822.1.07(088.8)  
(56) Merck Index. Изд-е 9, 1976,  
с. 9608.  
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ,  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА общей формулы



где  $R_1$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
 $R_2$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -ал-  
кокси;  
 $R_3$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -ал-  
кокси;  
 $R_4$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
 $R_5$  - атом водорода или  $C_1$ - $C_4$ -ал-  
кокси;  
X - кислород или сера,  
отличающийся тем, что сое-  
динения общей формулы



где  $R_5$  и X имеют указанные значения,  
подвергают взаимодействию с соедине-  
ниями общей формулы  $R_1COCH_2COR_3$ ,  
общей формулы  $R_2COCH_2COR_4$ , где  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  имеют указанные зна-  
чения, и с аммиаком.

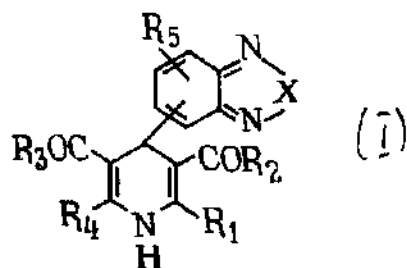


Фиг 1



оп **SU** (11) **1205762** **A**

Изобретение относится к способу получения производных дигидропиридина общей формулы



где  $R_1$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
 $R_2$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  
 $R_3$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;  
 $R_4$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
 $R_5$  - атом водорода или  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;  
 $X$  - кислорода или сера.

Цель изобретения является разработка на основе известных методов способа получения новых соединений, которые могут быть использованы в качестве антагонистов кальция.

Пример 1. Диэтиловый эфир 4-(2,1,3-бензоксадиазол-4-ил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты.

3,2 г 2,1,3-бензоксадиазол-4-альдегида, 5,7 г этилового эфира уксусной кислоты, 2,5 мл концентрированного (25%-ного) аммиака и 10 мл этанола нагревали с обратным холодильником 6 ч. После этого смесь испаряли и оставшееся после испарения масло хроматографировали на силикагеле в смеси хлороформ-этил-ацетат (9:1) для получения целево-

го соединения. Полученный продукт перекристаллизовывали из толуола, т.пл. 153-155°C.

В табл. 1 приведены результаты получения соединения I по примерам.

Данные анализов полученных соединений по примерам приведены в табл. 2.

Соединения I оказывают сильное антагонистическое действие против кальция в условиях "in vitro" в большой коронарной и периферической артериях. В условиях "in vivo" они повышают коронарное кровообращение у кошек, собак и кроликов. Соединения, оказывающие антагонистическое действие против кальция, могут использоваться для лечения коронарных сосудов.

Предлагаемые соединения подвергались испытанию на противодействие кальцию на коронарных и периферических артериях, извлеченных у собак.

На фиг. 1 показаны кривые реакции на дозу  $CaCl_2$  с использованием соединения, соответствующего примеру 1; на фиг. 2 - кривые реакции с использованием соединения, соответствующего примеру 2; на фиг. 3 - кривые реакции на дозу с использованием Верапамила (Verapamil) известного соединения, являющегося расширителем коронарных сосудов. Все результаты суммированы на фиг. 4.

Эти эксперименты показывают самое сильное действие как антагонистов кальция соединений I, которые примерно на 3 и соответственно на 2 порядка величины действуют сильнее Верапамила.

Таблица 1

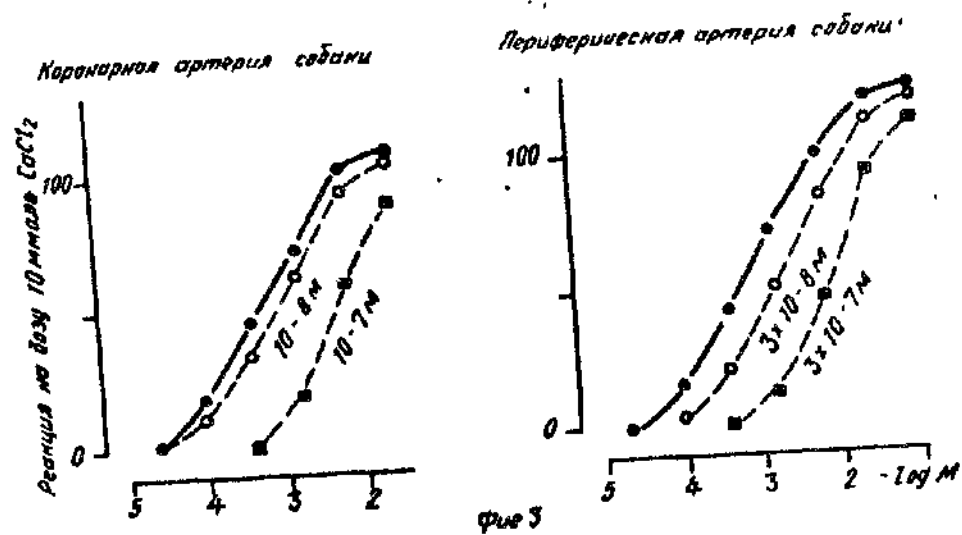
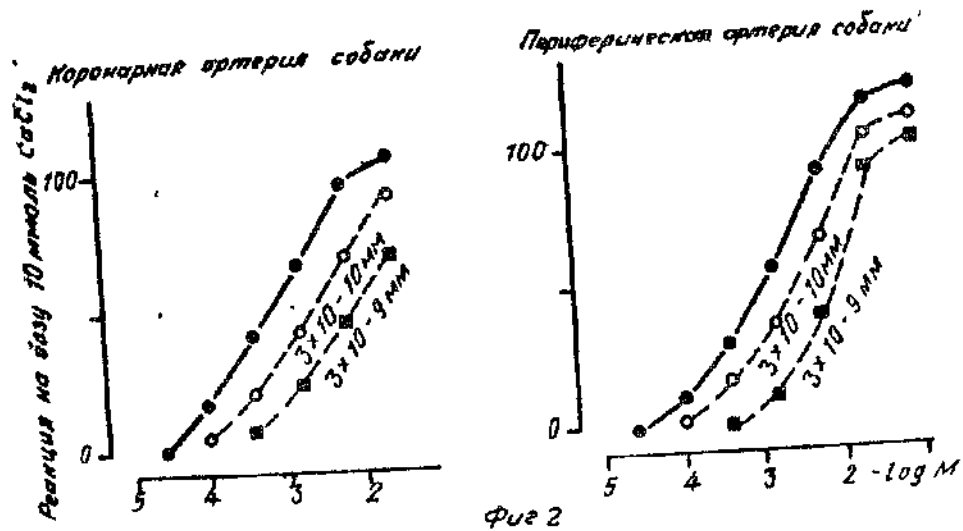
| Пример | $R_1$  | $R_2$        | $R_3$        | $R_4$  | $R_5$      | $X$ | $\tau$ , ч | Температура плавления, °C |
|--------|--------|--------------|--------------|--------|------------|-----|------------|---------------------------|
| 1      | 2      | 3            | 4            | 5      | 6          | 7   | 8          | 9                         |
| 2      | $CH_3$ | $OC_2H_5$    | $OC_2H_5$    | $CH_3$ | H          | S   | 4          | 164-148                   |
| 3      | $CH_3$ | $OC(CH_3)_3$ | $OC(CH_3)_3$ | $CH_3$ | H          | S   | 4          | 193-199                   |
| 4      | $CH_3$ | $OCH_3$      | $OCH_3$      | $CH_3$ | 7-Cl       | O   | 4          | 207-211                   |
| 5      | $CH_3$ | $OC_2H_5$    | $OCH_3$      | $CH_3$ | H          | S   | 4          | 215-216                   |
| 6      | $CH_3$ | $OC_2H_5$    | $OC_2H_5$    | $CH_3$ | 5- $OCH_3$ | S   | 4          | 201-203                   |

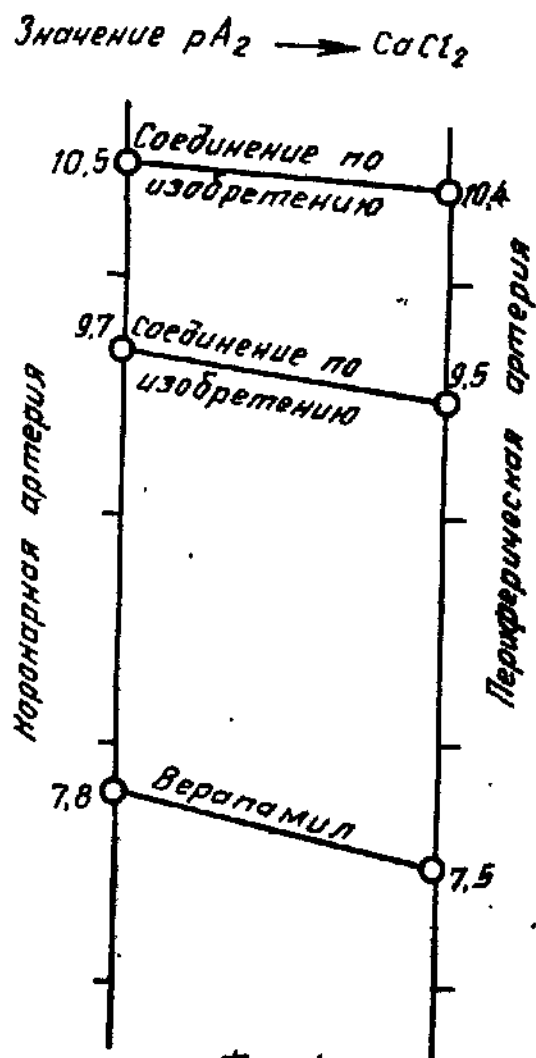
Продолжение табл. 1

| 1  | 2             | 3                                      | 4   | 5             | 6    | 7 | 8 | 9         |
|----|---------------|--|---|---------------|------|---|---|-----------|
| 7  | $\text{CH}_3$ | $\text{OC}_2\text{H}_5$                | $\text{OC}_2\text{H}_5$                           | $\text{CH}_3$ | 7-Cl | S | 4 | 135-155   |
| 8  | $\text{CH}_3$ | $\text{OC}_2\text{H}_5$                | $\text{OC}_2\text{H}_5$                           | $\text{CH}_3$ | H    | S | 5 | 152-153   |
| 9  | $\text{CH}_3$ | $\text{OC}_2\text{H}_5$                | $\text{OC}_2\text{H}_5$                           | $\text{CH}_3$ | 4-Cl | S | 5 | 198-200   |
| 10 | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$                          | $\text{CH}_3$                                     | $\text{CH}_3$ | H    | S | 4 | 225-228   |
| 11 | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$                          | $\text{CH}_3$                                     | $\text{CH}_3$ | H    | O | 4 | 208-222   |
| 15 | $\text{CH}_3$ | $\text{OCH}_3$                         | $\text{OCH}_3$                                    | $\text{CH}_3$ | H    | O | 4 | 215-221   |
| 16 | $\text{CH}_3$ | $\text{OC}_2\text{H}_5$                | $\text{OC}_2\text{H}_5$                           | $\text{CH}_3$ | H    | O | 5 | 173-174   |
| 19 | $\text{CH}_3$ | $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$             | $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$                        | $\text{CH}_3$ | H    | O | 4 | 207-210   |
| 20 | $\text{CH}_3$ | $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ |               | H    | O | 4 | 135,5-137 |

Т а б л и ц а 2

| Пример | C, %       |         | H, %       |         | N, %       |         | Выход, %, от теоретического |
|--------|------------|---------|------------|---------|------------|---------|-----------------------------|
|        | Рассчитано | Найдено | Рассчитано | Найдено | Рассчитано | Найдено |                             |
| 1      | 61,4       | 61,2    | 5,7        | 5,6     | 11,3       | 11,3    | 52                          |
| 2      | 58,9       | 58,9    | 5,5        | 5,4     | 10,8       | 10,9    | 56                          |
| 3      | 62,3       | 62,3    | 6,6        | 6,2     | 9,5        | 9,6     | 31,5                        |
| 4      | 54,0       | 54,2    | 4,3        | 4,5     | 11,1       | 11,3    | 44                          |
| 5      | 56,8       | 56,8    | 4,8        | 5,1     | 11,7       | 11,5    | 29,7                        |
| 6      | 57,5       | 57,2    | 5,6        | 5,5     | 10,1       | 10,1    | 40                          |
| 7      | 54,1       | 53,9    | 4,8        | 5,0     | 10,0       | 10,2    | 18,1                        |
| 8      | 58,9       | 58,7    | 5,5        | 5,4     | 10,8       | 10,8    | 40                          |
| 9      | 54,1       | 54,2    | 4,8        | 4,8     | 10,0       | 10,1    | 37                          |
| 10     | 62,4       | 62,0    | 5,2        | 5,4     | 12,8       | 12,5    | 33,6                        |
| 11     | 65,6       | 65,4    | 5,5        | 5,6     | 13,5       | 13,5    | 11                          |
| 15     | 59,4       | 59,3    | 4,9        | 4,8     | 12,2       | 12,1    | 16                          |
| 16     | 61,4       | 61,2    | 5,7        | 5,6     | 11,3       | 11,2    | 20                          |
| 19     | 64,6       | 64,4    | 6,7        | 6,6     | 9,8        | 9,7     | 36                          |
| 20     | 64,6       | 64,5    | 6,7        | 6,6     | 9,8        | 9,7     | 33                          |





Фиг. 4

Редактор Н. Киштулинец      Составитель Б. Горин      Техред Т. Тулик      Корректор Л. Патай

Заказ 8548/61      Тираж 379      Подписное  
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
 по делам изобретений и открытий  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

