



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249525
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 401/12

(22) Přihlášeno 20 12 83

(21) [PV 7453-84]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 21 12 82
[8236347] Velká Británie

(40) Zveřejněno 14 03 86

(45) Vydáno 15 09 88

[72]

Autor vynálezu

CAMPBELL SIMON FRASER dr., DEAL, CROSS PETER EDWARD dr.,
CANTERBURY, STUBBS JOHN KENDRICK, ARROWSMITH JOHN EDMUND,
DEAL (Velká Británie)

[73]

Majitel patentu

PFIZER CORPORATION, COLON (Panama), s obchodním sídlem
v BRUSELU (Belgie)

(54) Způsob výroby dihydropyridinů

1

Vynález popisuje způsob výroby určitých dihydropyridinů, konkrétně určitých 1,4-dihydropyridinů nesoucích heterocyklický zbytek v postranním řetězci navázaném v poloze 2, kteréžto sloučeniny jsou užitečné jako antiischemická a antihypertenzivní činidla.

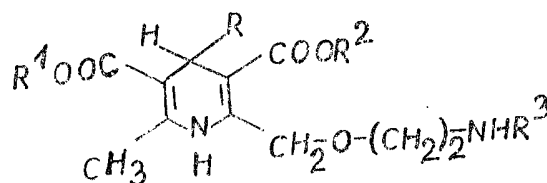
Sloučeniny podle vynálezu brzdí pohyb vápníku do buněk a jsou tedy schopné oddálit srdeční kontrakturu nebo této kontraktuře zabránit. O této kontraktuře se totiž má za to, že je způsobována nahromaděním vápníku uvnitř buněk za ischemických podmínek. Nadbytek vápníku během ischemie může mít řadu dalších škodlivých účinků, které by mohly dále nepříznivě ovlivňovat ischemický myokard. Mezi tyto účinky náleží méně účinné využití kyslíku pro produkci ATP, aktivování oxidace mitochondriální mastné kyseliny a možná i podpora buněčné nekrosy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy užitečné při léčbě nebo prevenci různých chorobných stavů srdce, jako jsou angina pectoris, srdeční arytmie, srdeční záchvaty a srdeční hypertrofie. Popisované sloučeniny vykazují rovněž vasodilatační účinnost, protože mohou inhibovat vstup vápníku do buněk vaskulární tkáně a jsou proto užitečné

2

jako antihypertenzivní činidla a k léčbě spasmu koronárních cév.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby nových dihydropyridinů obecného vzorce I

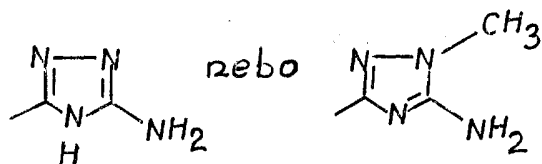


(I)

ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy chloru a trifluormethylové skupiny,

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R³ představuje zbytek



a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou soli s kyselinami tvořícími netoxické adiční soli, jako jsou například:

hydrochloridy,
hydrobromidy,
sulfáty, či hydrogensulfáty,
fosfáty, či hydrogenfosfáty,
acetáty,
citráty,
fumaráty,
glukonáty,
laktáty,
maleáty,
sukcináty a
tartráty.

Alkylové skupiny obsahující tři nebo čtyři atomy uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Symbol R zejména představuje:

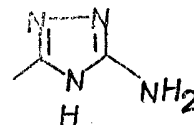
2-chlorfenylovou,
2,3-dichlorfenylovou nebo
2-chlor-3-trifluormethylovou skupinu,

a nejvýhodnější pak skupinu

2,3-dichlorfenylovou.

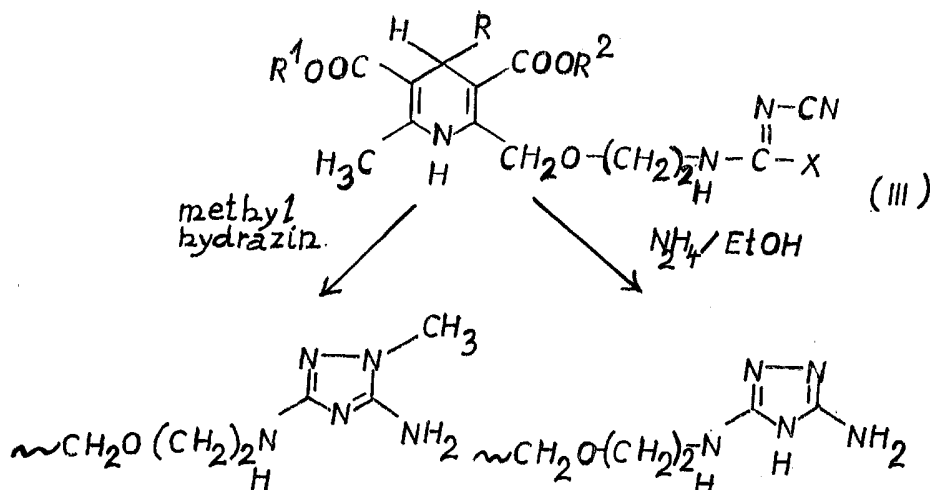
S výhodou buď R^1 znamená methylovou skupinu a R^2 ethylovou skupinu, nebo R^1 znamená ethylovou skupinu a R^2 methylovou skupinu. Nejvýhodněji představuje R^1 methylovou skupinu a R^2 ethylovou skupinu.

Ve výhodné individuální sloučenině představuje R 2,3-dichlorfenylovou skupinu, R^1 znamená methylovou skupinu, R^2 představuje ethylovou skupinu a R^3 znamená skupinu vzorce



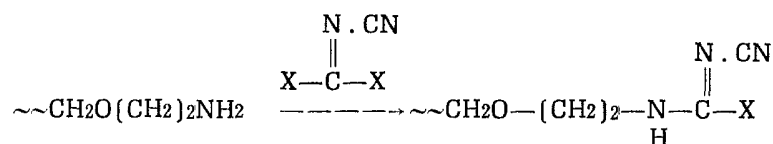
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, obsahující jedno nebo několik center asymetrie, existují ve formě jednoho nebo několika párů enantiomerů a tyto páry nebo individuální isomery je možno separovat fyzikálními metodami, například frakční krystalizací volných bází nebo vhodných solí, nebo chromatografií volných bází. Vynález zahrnuje jak oddělené páry, tak jejich směsi, jako racemické směsi nebo jako oddělené opticky aktivní isomerní formy.

V souladu s vynálezem se sloučeniny podle vynálezu připravují postupem podle následujícího reakčního schématu:



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu znamená X methylthioskupinu, methoxyskupinu nebo fenoxyskupinu.

Shora popsané reakce se obvykle provádějí ve vhodném organickém rozpouštědle, jako v methanolu, ethanolu, acetonitrilu nebo tetrahydrofuranu, v případě potřeby za zahřevu až do 130 °C, s výhodou za zahřevu k varu pod zpětným chladičem. Zahřívání



isopropanol
nebo methanol,
teplota místnosti,
4 hodiny

(II)

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami je možno připravit běžným způsobem, například reakcí roztoku volné báze ve vhodném organickém rozpouštědle a roztokem žádané kyseliny ve vhodném rozpouštědle a izolací vzniklé soli buď filtrací v případě, že se z roztoku vysráží, nebo odpařením roztoku k suchu.

Schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat vstup vápníku do buněk dokládá jejich účinnost na potlačování odpovědi izolované srdeční tkáně na vzestup koncentrace vápníkových iontů in vitro. Tento test se provádí tak, že se spirálně odříznuté pružky aorty krysy na jednom konci upevní a druhým koncem se spojí se silovým převaděčem. Tkáň se vloží do lázně tvořené fyziologickým solným roztokem obsahujícím draselné ionty v koncentraci 45 mmol a žádraselné ionty v koncentraci 45 mmol a žádný vápník. Do lázně se pak pomocí pipety přidává chlorid vápenatý až k dosažení finální koncentrace vápenatých iontů 2 mmoly. Zaznamená se změna napětí vyvolaná kontrakcí tkáně. Lázeň se odstraní, nahradí se čerstvým solným roztokem a po 45 minutách se test opakuje s tím, že v dolném roztoku je přítomna testovaná sloučenina. Zjišťují se koncentrace této testované sloučeniny potřebné k potlačení odpovědi o 50 procent (IC₅₀).

Výsledky dosažené s jednotlivými sloučeninami podle vynálezu při tomto testu jsou shrnuty do následující tabulky, kde se udávají v hodnotách IC₅₀. Hodnota 1M znamená 1 grammol/litr. Čím nižší je uvedená koncentrace, tím účinnější je příslušná sloučenina.

testovaná látka	IC ₅₀
produkt z příkladu 1B	2,00 × 10 ⁻⁸ M
produkt z příkladu 2	2,29 × 10 ⁻⁹ M
produkt z příkladu 3B	6,02 × 10 ⁻⁹ M
produkt z příkladu 4	8,12 × 10 ⁻⁹ M
produkt z příkladu 5	3,02 × 10 ⁻⁹ M

reakční směsi je výhodné v případě, že se jako rozpouštědlo použije ethanol. Reakce je obecně ukončena zhruba za 4 hodiny. Žádaný produkt je pak možno izolovat a vyčistit obvyklým způsobem.

Výchozí látky obecného vzorce III je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce II (viz publikovanou evropskou přihlášku vynálezu č. 0 089 167) následujícím způsobem:

Antihypertenzivní účinnost sloučenin podle vynálezu lze rovněž hodnotit po jejich orálním podání měření poklesu krevního tlaku spontánně hypertenzivních krys nebo renálně hypertenzivních psů.

K aplikaci v humánní medicíně ke kurativnímu nebo profylaktickému ošetřování srdečních poruch a hypertenze se budou dávky sloučenin podle vynálezu při orálním podání průměrnému dospělmu pacientovi (70 kg) pohybovat v rozmezí od 5 do 100 mg denně, obvykle od 10 do 60 mg denně. Jednotlivá tableta nebo kapsle určená k podání typickému dospělmu pacientovi může tedy obecně obsahovat od 5 do 10 nebo 20 miligramů účinné látky v kombinaci s vhodným farmaceuticky upotřebitelným nosičem.

V případě intravenosní aplikace se bude dávkování pokud jde o jednotlivou dávku obvykle pohybovat podle potřeby od 1 do 10 mg. V praxi bude příslušnou dávkou, která bude nejvhodnější pro toho kterého pacienta a bude se měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi tohoto pacienta na podané léčivo, stanovovat ošetřující lékař.

Shora uvedené dávkování představuje pouze příklad průměrného případu a mohou se pochopitelně vyskytovat individuální případy, kdy je nutno aplikovat vyšší nebo nižší dávky. Všechny tyto případy spadají do rozsahu vynálezu.

V humánní medicíně je možno sloučeniny obecného vzorce I aplikovat jako takové, obecně se však aplikují ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto sloučeniny podávat orálně ve formě tablet, obsahujících jako nosné látky například škrob nebo laktosu, nebo ve formě kapslí či ovulí, v nichž jsou popisované sloučeniny obsaženy buď samotné, nebo ve směsi s nosnými nebo/a pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících aromatické přísady nebo barviva.

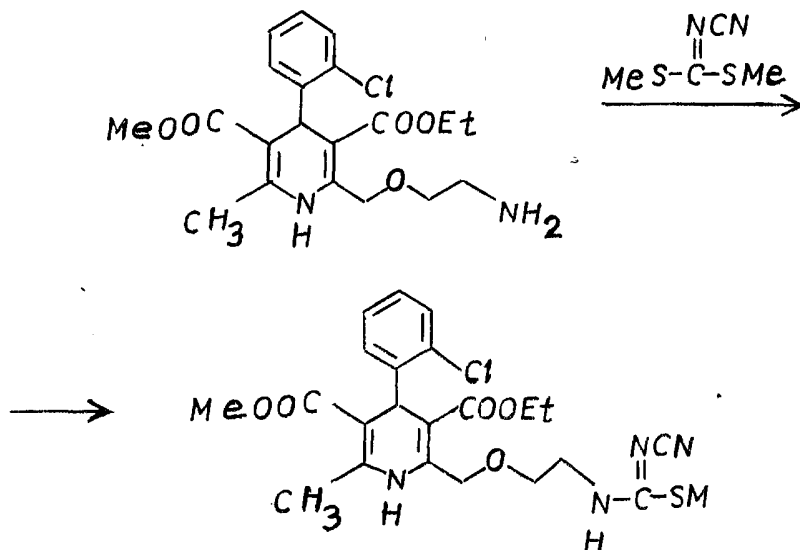
Účinné látky podle vynálezu je možno rovněž aplikovat parenterálními injekcemi, například intravenosně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterální aplikaci se popisované sloučeniny nejvýhodněji používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další látky, například soli či glukosu i isotonické úpravě roztoku.

Vynález ilustrují následující příklady pro-

vedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

- (A) N-[2-[(4-/2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethyl]-N'-kyan-S-methyl-isothiomočovina



Směs 4,3 g 2-[2-aminoethoxymethyl]-3-ethoxykarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu a 2 g dimethyl-N-kyanimidodithiokarbonátu v 15 ml isopropanolu se nechá 4 hodiny stát při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 30 mililitrů etheru a výsledná směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Krystalická sraženina se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší.

Získá se 5,0 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 177 až 179 °C.

Analýza: pro $C_{23}H_{27}ClN_4O_5S$

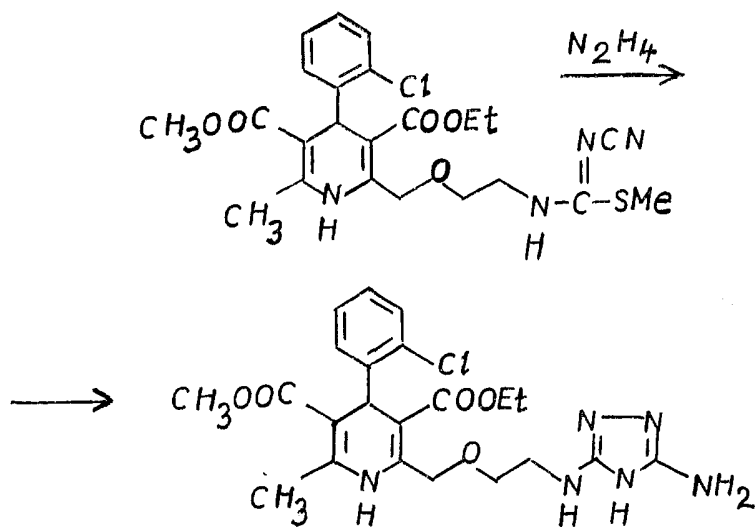
vypočteno:

54,5 % C, 5,4 % H, 11,05 % N;

nalezeno:

54,35 % C, 5,4 % H, 11,2 % N.

- (B) 2-[2-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino)ethoxymethyl]-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

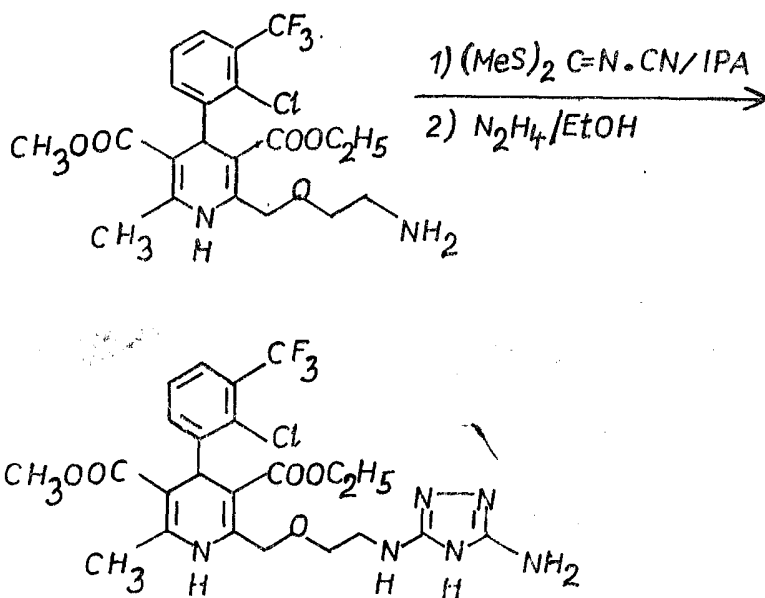


0,4 g N-[2-[(4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethyl]-N'-kyan-S-methylisothiomočoviny a 0,15 ml hydrazin-hydrátu se rozpustí ve 20 ml ethanolu a roztok se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, k zbytku se přidá 10 ml toluenu a vzniklý roztok se znovu odpaří k suchu. Odparek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití 2% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se béžově zbarvený pevný produkt, který po překrystalování z ethylacetátu se stopovým množstvím etheru poskytne ve výtěžku 0,1 g sloučeninu uvedenou v názvu, tající při 137 až 138 °C.

Analýza: pro $C_{22}H_{27}ClN_6O_5$

vypočteno:

53,8 % C, 5,55 % H, 17,1 % N;



Směs 0,5 g 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu a 0,16 g dimethyl-N-kyanimidodithiokarbonátu v 5 ml isopropanolu se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se přidá 10 ml etheru a výsledná směs se ještě další 2 hodiny míchá. Vysrážená isothiomočovina se odfiltruje, promyje se suchým etherem a po vysušení se přímo používá bez dalšího čištění.

Shora uvedený pevný produkt se rozpustí v 10 ml ethanolu a k roztoku se za záhřevu k varu pod zpětným chladičem ve 3 podílech přidá 0,2 ml hydrazin-hydrátu. Po tříhodinovém varu pod zpětným chladičem se reakční roztok odpaří k suchu a zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se slou-

nalezeno:

53,45 % C, 5,5 % H, 17,2 % N.

Postup popsáný v části (A) se opakuje za použití dimethyl-N-kyanimidokarbonátu namísto dimethyl-N-kyanimidodithiokarbonátu, přičemž jinak se pracuje za stejných reakčních podmínek. Vzniklý meziprodukt obsahuje namísto methylthioskupiny methoxyskupinu a postupem podle části (B), tj. za použití hydrazin-hydrátu, se převede na sloučeninu uvedenou v názvu části (B).

Příklad 2

2-[2-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino)-ethoxymethyl]-4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

čenina uvedená v názvu, o teplotě tání 144 až 145 °C.

Analýza: pro $C_{23}H_{26}ClF_3N_6O_5$

vypočteno:

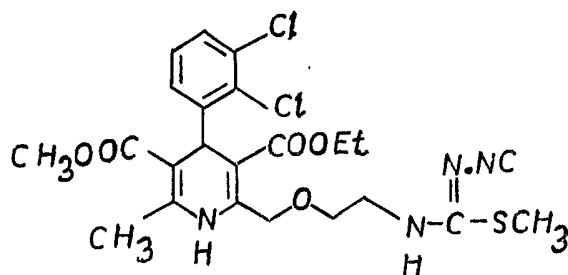
49,6 % C, 4,7 % H, 15,0 % N;

nalezeno:

49,4 % C, 4,7 % H, 15,0 % N.

Příklad 3

(A) Analogickým způsobem jako v příkladu 1(A) se za použití odpovídajícího 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydropyridylderivátu připraví následující sloučenina tající při 215 až 217 °C



Analýza: pro $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_5S$

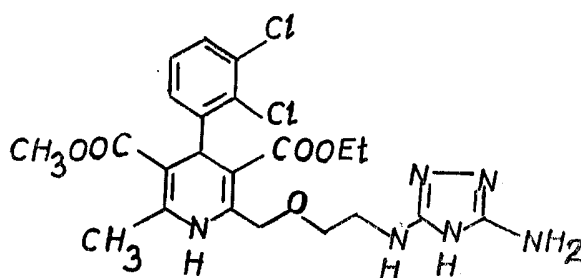
vypočteno:

51,02 % C, 4,85 % H, 10,35 % N;

nalezeno:

50,7 % C, 5,05 % H, 10,1 % N.

(B) Shora připravená sloučenina se za použití postupu popsaného v příkladu 1(B) podrobí reakci s hydrazin-hydrátem za vzniku následujícího produktu o teplotě tání 195 až 196 °C



• 1/4 EtOAc

Analýza: pro $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5 \cdot \frac{1}{4} C_4H_8O_2$

vypočteno:

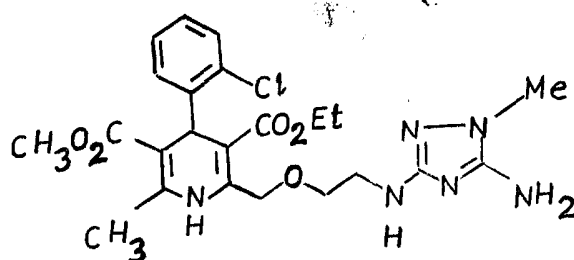
50,45 % C, 5,15 % H, 15,35 % N;

nalezeno:

50,2 % C, 5,35 % H, 15,6 % N.

Příklad 4

Obdobným způsobem jako v příkladu 1(B), ale za použití methylhydrazinu, se připraví následující sloučenina o teplotě tání 110 až 111 °C.



• 1/2 H₂O

Analýza: pro $C_{23}H_{29}ClN_6O_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

vypočteno:

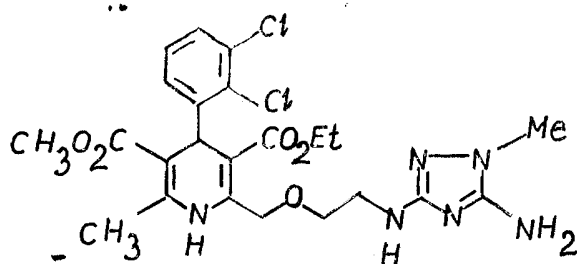
53,7 % C, 5,9 % H, 16,36 % N;

nalezeno:

54,1 % C, 5,8 % H, 16,3 % N.

Příklad 5

Analogickým způsobem jako v příkladu 3(B), ale za použití methylhydrazinu, se připraví následující sloučenina o teplotě tání 118 až 120,5 °C



$\cdot 1/2 \text{ H}_2\text{O}$

Analýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno:

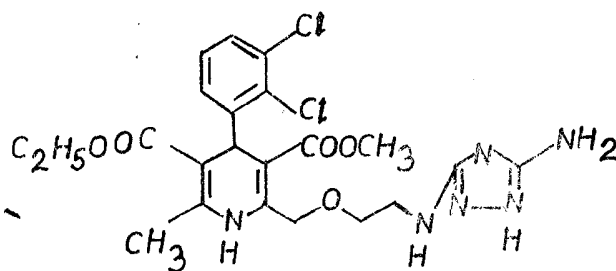
50,4 % C, 5,3 % H, 15,3 % N;

nalezeno:

50,6 % C, 5,3 % H, 15,0 % N.

Příklad 6

Postupem podle příkladu 1 se z příslušných výchozích látek připraví následující produkt:



Produkt ve formě hemihydrátu volné báze taje při 173 až 175 °C.

Analýza:

vypočteno:

49,4 % C, 5,1 % H, 15,7 % N;

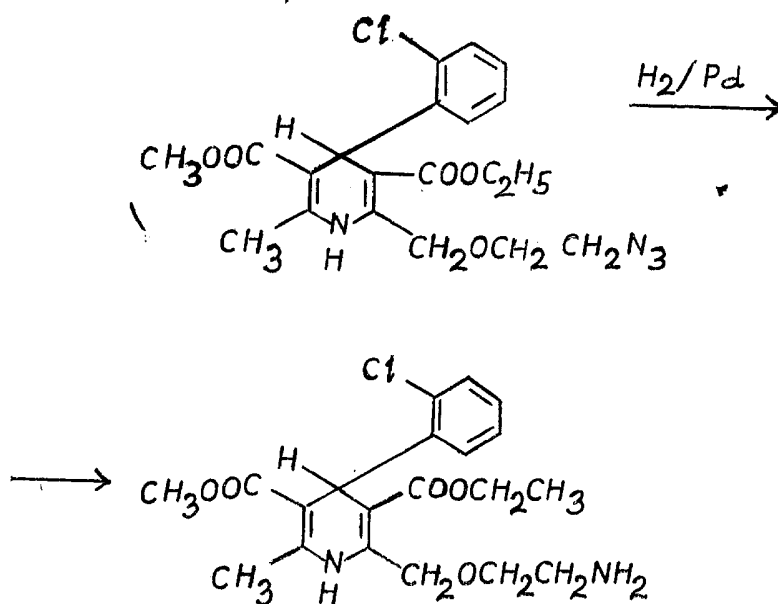
nalezeno:

49,3 % C, 5,05 % H, 15,5 % N.

Výrobu některých výchozích látek ilustrují následující přípravy.

Příprava 1

Příprava 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-maleátu



Suspenze 103 g 2-(2-azidoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu ve 2,5 litru ethanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,1 MPa v přítomnosti 40 g 5% paládia na uhlíčitane vápenatém. Reakční směs se zfiltruje, odpaří se a k zbytku se přidá roztok 22 g kyseliny maleinové ve 100 ml ethanolu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, výsledný pevný produkt se shromáždí a po promytí ethanolem se vysuší. Získá se 100 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 169 až 170,5 °C.

Analýza: pro $C_{24}H_{29}ClN_2O_9$

vypočteno:

54,91 % C, 5,57 % H, 5,34 % N;

nalezeno:

54,82 % C, 5,62 % H, 5,46 % N.

Příprava 2

Analogickým způsobem jako v předcházející přípravě se z příslušné azidosloučeniny vyrobí 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2,3-dichlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin o teplotě tání 171 až 173 °C, charakterizovaný jako hemihydrát hemifumarátu.

Analýza: pro

$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_5 \cdot \frac{1}{2} C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

vypočteno:

51,8 % C, 5,3 % H, 5,5 % N;

nalezeno:

51,7 % C, 5,3 % H, 5,5 % N.

Hemifumarát se neutralizuje na příslušnou volnou bázi o teplotě tání 120 až 122 °C.

Příprava 3

2-(2-azidoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

K suspenzi natriumhydridu (114 g; 80% disperze v oleji) v 500 ml tetrahydrofuranu se během 40 minut přidá roztok 160 g 2-azidoethanolu ve 300 ml tetrahydrofuranu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se k ní za chlazení ledem během 2 hodin přikape roztok 276 g ethyl-4-chloracetoacetátu ve 250 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, zředí se 150 ml ethanolu a její pH se 4M kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 6 až 7.

Přítomný pevný materiál se rozpustí přidáním vody, vrstvy se oddělí, organická vrstva se odpaří, zbytek se zředí 600 ml vody a odpaří se. Odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetát ve formě hnědého oleje, který má podle plynové chromatografie čistotu 73 %.

Směs tohoto surového produktu a 92,3 g octanu amonného v 600 ml ethanolu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní 286,6 g methyl-2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetátu. Výsledná směs se 5,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, odparek se

16 hodin míchá s 1,5 litru methanolu, vzniklý pevný produkt se shromáždí, promyje se dvakrát methanolem a po vysušení se překrystaluje z methanolu. Získá se 78 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 145 až 146 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{23}ClN_4O_5$

vypočteno:

55,23 % C, 5,33 % H, 12,88 % N;

nalezeno:

55,39 % C, 5,37 % H, 13,01 % N.

Příprava 4

Postupem popsaným v přípravě 3 se za použití methyl-2-(2,3-dichlorbenzyliden)ace-

toacetátu namísto methyl-2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetátu vyrobí 2-(2-azidoethoxy)-methyl-4-(2,3-dichlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin o teplotě tání 141 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{33}Cl_2N_4O_5$

vypočteno:

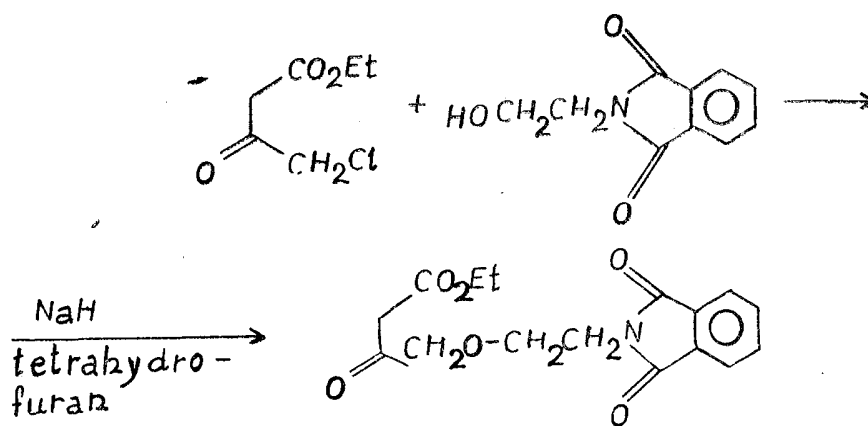
51,18 % C, 4,73 % H, 11,94 % N;

nalezeno:

50,88 % C, 4,78 % H, 11,73 % N.

Příprava 5

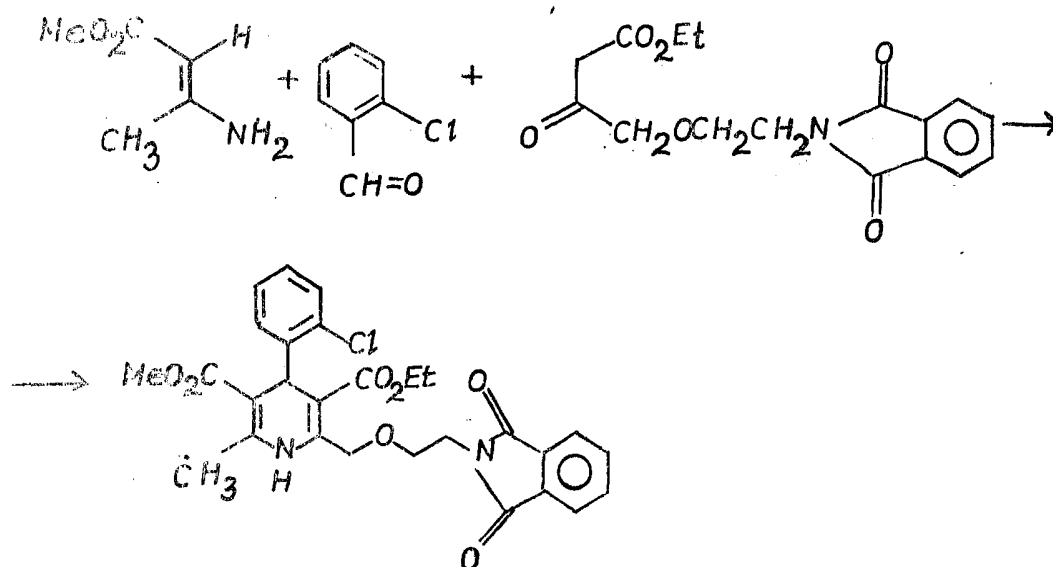
(i) Příprava ethyl-4-(2-ftalimidoethoxy)-acetoacetátu



K suspenzi natriumhydridu (57% disperze v oleji, 66,1 g 1,57 molu) v 500 ml tetrahydrofuranu, chlazené na 0 °C, se pod dusíkem přidá během 1 hodiny 150 g (0,785 molu) 2-ftalimidoethanolu a pak 129 g (0,785 molu) ethyl-4-chloracetoacetátu ve 250 ml tetrahydrofuranu. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se vylíje do směsi 800 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 750 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odpaří za snížené-

ho tlaku. Odparek se rozdělí na 2 vrstvy. Horní vrstva minerálního oleje se odstraní, čímž se jako zbytek získá 243 g surové sloučeniny uvedené v názvu, která se používá bez dalšího čištění.

(ii) Příprava 4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-[2-ftalimidoethoxymethyl]-1,4-dihydropyridinu



K roztoku 200 g (0,627 molu) ethyl-4-(2-ftalimidoethoxy)acetoacetátu v 1 litru isopropanolu se přidá 72,2 g (0,627 molu) methyl-3-aminokrotonátu a 88,1 g (0,627 molu) 2-chlorbenzaldehydu. Směs se 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se isopropanol odpaří za sníženého tlaku a nahradí se 1 litrem kyseliny octové. Pevný produkt se nechá shlukovat při teplotě 10 stupňů Celsia, pak se shromáždí a suspenduje se ve 300 ml methanolu. Pevný materiál se odfiltruje a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 °C. čímž se ve výtěžku 84,4 g získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 146 až 147 °C.

Analýza: pro $C_{28}H_{27}ClN_2O_7$

vypočteno:

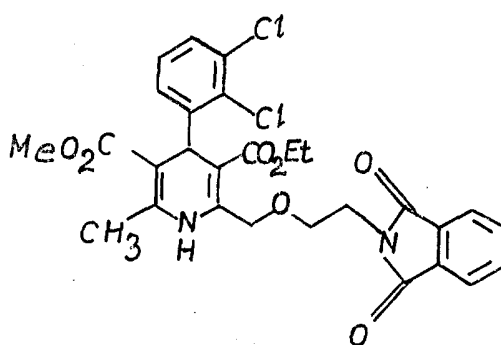
62,4 % C, 5,05 % H, 5,2 % N;

nalezeno:

62,2 % C, 5,0 % H, 5,2 % N.

Příprava 6

Analogickým postupem jako v předcházející přípravě, ale za použití odpovídajícího 2,3-dichlorbenzaldehydu jako výchozího materiálu, se připraví následující sloučenina o teplotě tání 148 až 150 °C. Reakční doba je stejná.



Analýza: pro $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_7$

vypočteno:

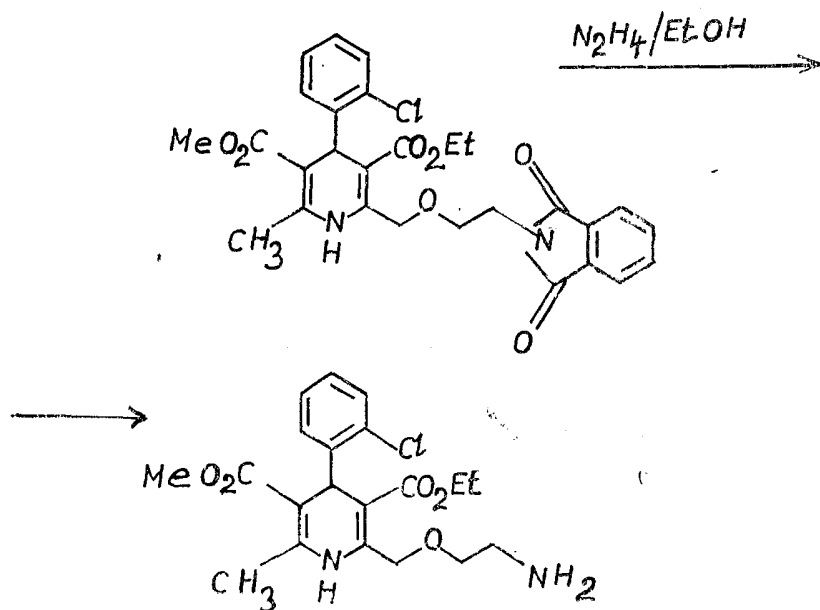
58,6 % C, 4,6 % H, 4,9 % N;

nalezeno:

58,7 % C, 4,5 % H, 5,0 % N.

Příprava 7

Příprava 2-[2-aminoethoxymethyl]-4-[2-chlorfenyl]-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-maleátu



400 g intermediárního ftalimidoderivátu z přípravy 5 se suspenduje v 6 litrech ethanolu obsahujících 111 g hydrazin-hydrátu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří na žlutý olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se vyjme 6,5 litru methylenchloridu, organický roztok se promyje vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Odparek se vyjme 1,2 litru horkého ethanolu denaturovaného methanolem a vzniklý roztok se zředí 400 ml horkého ethanolu denaturovaného methanolem, obsahujícími 86 g kyseliny maleinové. Po ochlazení vykristaluje z roztoku sloučenina uvedená v názvu, ve formě soli s kyselinou maleinovou. Výtěžek pro-

duktu tajícího při 169 až 171 °C činí 303 g.

Analýza: pro $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno:

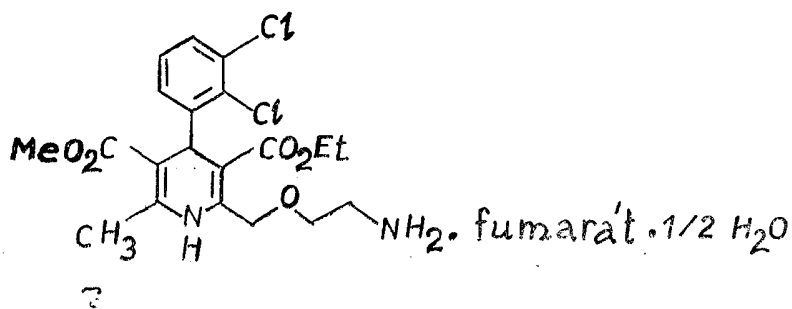
54,9 % C, 5,6 % H, 5,3 % N;

nalezeno:

54,8 % C, 5,55 % H, 5,3 % N.

Příprava 8

Obdobným způsobem jako v předcházející přípravě se z odpovídajícího 2,3-dichlorfenylderivátu získá následující sloučenina o teplotě tání 171 až 173 °C.



Analýza: pro

$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

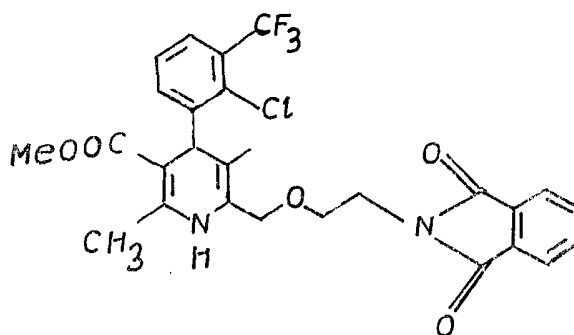
51,5 % C, 5,05 % H, 5,0 % N;

nalezeno:

51,55 % C, 5,3 % H, 5,4 % N.

Příprava 9

Obdobným způsobem jako v přípravě 5, ale za použití odpovídajícího 2-chlor-3-trifluormethylbenzaldehydu v reakčním stupni (ii), se získá následující sloučenina tající při 179 °C. Používá se stejná reakční doba jako v přípravě 5.



Analýza: pro $C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_7$

vypočteno:

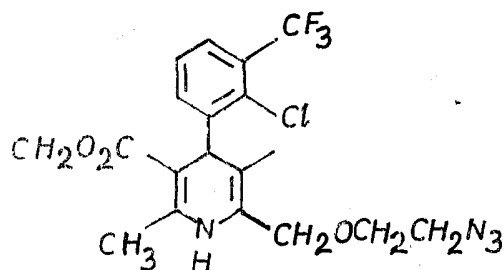
57,4 % C, 4,3 % H, 4,6 % N;

nalezeno:

57,2 % C, 4,45 % H, 4,8 % N.

Příprava 10

Příprava 2-(2-azidoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu



Sloučenina uvedená v názvu, tající při 143 až 145 °C, se připraví analogickým postupem jako v přípravě 3, za použití odpovídajícího 2-chlor-3-trifluormethylbenzaldehydu jako výchozího materiálu. Reakční doba je stejná jako v přípravě 3.

Analýza: pro $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_5$

vypočteno:

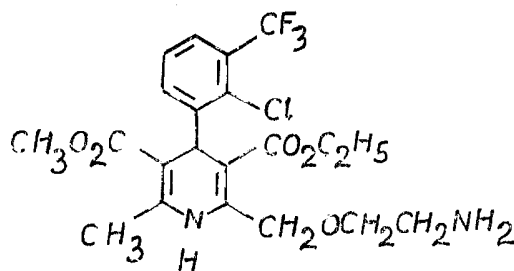
50,15 % C, 4,4 % H 11,1 % N;

nalezeno:

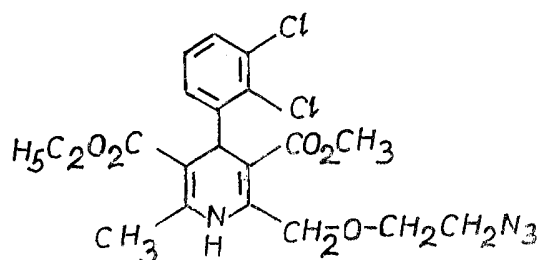
50,2 % C, 4,4 % H, 11,3 % N.

Příprava 11

Příprava 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu.



Sloučenina uvedená v názvu se připraví katalytickou hydrogenací azidosloučeniny z přípravy 10 postupem popsaným v přípravě 1. Tato sloučenina je podle NMR a IČ spektroskopie identická s produktem z přípravy 13.



Sloučenina uvedená v názvu, tající při 126 °C, se připraví analogickým postupem jako v přípravě 3, ale za použití methyl-4-bromacetoacetátu namísto ethyl-4-chloracetoacetátu, přičemž se získá methyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetát namísto ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetát. Ostatní reakční podmínky jsou stejné.

Analýza: pro $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_5$

vypočteno:

51,2 % C, 4,7 % H, 11,9 % N;

Příprava 12

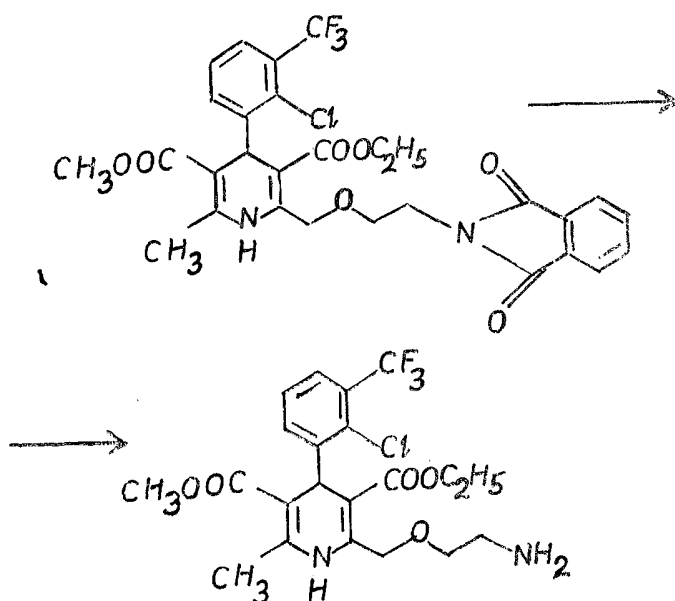
Příprava 2-({2-azidoethoxymethyl}-4-(2,3-dichlorofenyl)-3-methoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu

nalezeno:

51,3 % C, 4,7 % H, 12,1 % N.

Příprava 13

Příprava 2-({2-aminoethoxymethyl}-4-(2-chlor-3-trifluormethylfenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu



K 14 ml 40% vodného methylaminu se přidá 2,8 g intermediárního italamidderivátu z přípravy 9 a směs se 17 hodin míchá při teplotě místnosti. Vzniklý pevný produkt se odfiltruje, znovu se rozpustí v 50 ml chloroformu, roztok se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Žlutý pevný zbytek poskytne po krystalizaci z hexanu sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 122 °C. Výtěžek činí 1,0 g.

Analýza: pro $C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_5$

vypočteno:

52,9 % C, 5,1 % H, 5,9 % N;

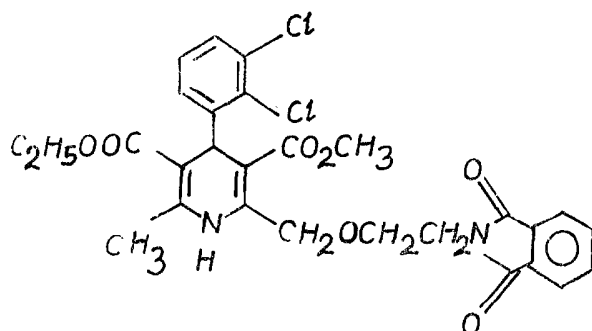
nalezeno:

52,25 % C, 4,9 % H, 5,75 % N.

Příprava 14

Příprava 4-(3,3-dichlorfenyl)-5-ethoxykarbo-

nyl-3-methoxykarbonyl-6-methyl-2-(2-ftalimidoethoxymethyl)-1,4-dihydropyridinu



Sloučenina uvedená v názvu, tající při 165 °C, se připraví analogickým postupem jako v přípravě 5(ii), ale za použití 2,3-dichlorbenzaldehydu, methyl-4-(2-ftalimidoethoxy)acetoacetátu a ethyl-3-aminokrotonátu. Reakční doba je stejná.

Analýza: pro $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_7$

vypočteno:

58,65 % C, 4,6 % H, 4,9 % N;

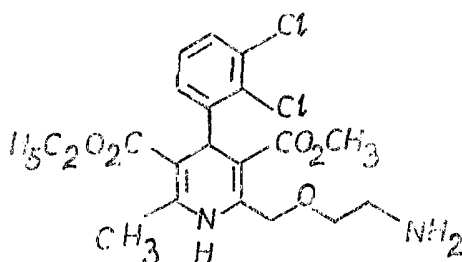
nalezeno:

58,5 % C, 4,7 % H, 5,0 % N.

Výchozí acetoacetát se připraví analogickým způsobem jako v přípravě 5(i).

Příprava 15

Příprava 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2,3-dichlorfenyl)-5-ethoxykarbonyl-3-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu



Sloučenina uvedená v názvu, tající při 131 až 132 °C, se připraví analogickým postupem jako v přípravě 13, ale za použití výchozího materiálu z přípravy 14.

Analýza: pro $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_5$

vypočteno:

54,2 % C, 5,5 % H, 6,3 % N;

nalezeno:

53,9 % C, 5,5 % H, 6,4 % N.

Příprava 16

Příprava 2-chlor-3-trifluormethylbenzaldehydu

54,15 g 2-chlor-1-trifluormethylbenzenu se rozpustí v 500 ml suchého tetrahydrofuranu, roztok se zamíchá v proudu suchého dusíku (celá reakce se provádí v atmosféře suchého dusíku až do přidávání destilované vody) ochladí na -68 °C a za udržování

teploty pod -60 °C se k němu přikape 180 mililitrů 1,6 M hexanového roztoku n-butyllithia. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě -68 °C, načež se k ní za udržování teploty pod -60 °C přikape roztok 22 ml dimethylformamidu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu.

Reakční směs se během 17 hodin nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a pak se k ní přidá 200 ml destilované vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 100 ml etheru. Etherické extrakty se spojí s organickou fází, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zfiltrují a odpaří. Získá se 61,5 g oranžového oleje, tvořeného surovinou sloučeninou uvedenou v názvu.

Tento olejovitý materiál se přidá k roztoku 65 g hydrogensířičitanu sodného v 600 mililitrech destilované vody a směs se 0,5 hodiny zahřívá na 60 °C. Výsledný roztok se extrahuje třikrát vždy 100 ml methylenchlo-

ridu, vodná fáze se okyselí koncentrovanou kyselinou sírovou na pH 1 a další 0,5 hodiny se zahřívá na 100 °C. Vzniklý vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 200 ml methylenchloridu, spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří. Získá se 42 g bezbarvé pevné látky, která po krystalizaci z hexanu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, tající při 43 až 44 °C.

Analýza: pro $C_8H_4F_3ClO$

vypočteno:
46,1 % C, 2,0 % H;

nalezeno:
45,9 % C, 2,0 % H.

Příprava 17

Příprava 2,3-dichlorbenzaldehydu

Obdobný postup, jaký je popsán v před-

cházející přípravě, při němž se vychází z 1,2-dichlorbenzenu, se ukázal jako nejlepší metoda přípravy sloučeniny uvedené v názvu, tající při 62 °C.

Analýza: pro $C_7H_4Cl_2O$

vypočteno:
48,04 % C, 2,30 % H;

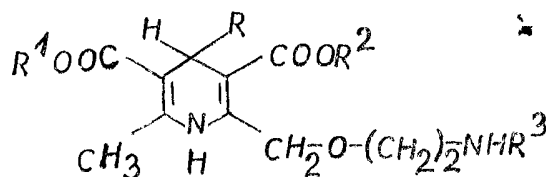
nalezeno:
47,62 % C, 2,38 % H.

Ve shora uvedených vzorcích a tabulkách se používají následující zkratky:

Me = methylová skupina
Et = ethylová skupina
Pr = propylová skupina
iPr = isopropylová skupina
Bu = butylová skupina
Ac = acetylová skupina
IPA = isopropanol

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby dihydropyridinů obecného vzorce I



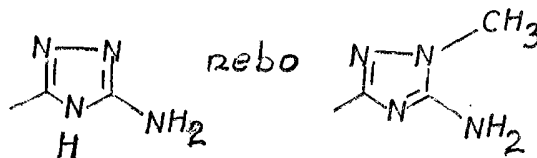
(I)

ve kterém

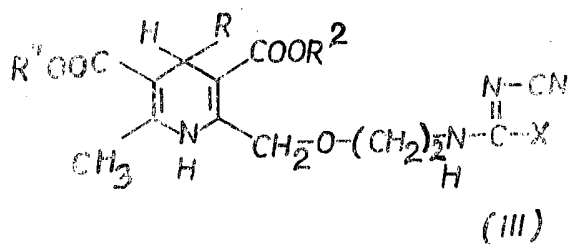
R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze sku-

piny zahrnující atomy chloru a trifluormethylové skupiny,

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R³ představuje zbytek



a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

R, R¹ a R² mají význam uvedený shora a

X znamená methylthioskupinu, methoxyskupinu nebo fenoxyskupinu, nechá reagovat s hydrazinem, hydrazin-hydrátem nebo methylhydrazinem, a výsledný produkt se popřípadě převede reakcí s vhodnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž X znamená methylthioskupinu nebo methoxyskupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v nichž buď R¹ znamená methylovou skupinu a R² ethylovou skupinu, nebo R¹ znamená ethylovou skupinu a R² methylovou skupinu a R představuje 2-chlorfenylovou

skupinu, 2,3-dichlorfenylovou skupinu nebo 2-chlor-3-trifluormethylovou skupinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém X znamená methylthioskupinu a R, R¹ a R² mají význam jako v bodu 1.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije sloučenina obecného vzorce III, v němž R znamená 2,3-dichlorfenylovou skupinu, R¹ představuje methylovou skupinu, R² znamená ethylovou skupinu a X znamená methylthioskupinu, přičemž tato sloučenina obecného vzorce III se nechá reagovat s hydrazinhydrátem za vzniku 2-[2-{3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino}ethoxymethyl]-4-{2,3-dichlorfenyl}-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu, který se pak popřípadě reakcí s vhodnou kyselinou převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.