

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

272 723

(21) PV 9761-87.Y
(22) Prihlásené 23 12 87

(40) Zverejnené 13 06 90
(45) Vydané 25 11 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 498/06

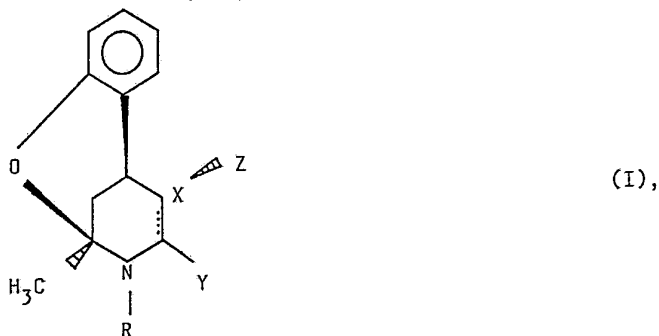
(75) Autor vynálezu SVĚTLÍK JÁN ing.CSc., MODRA,
VEVERKA MIROSLAV ing.CSc., BRATISLAVA

(54) Kyslíkom premostené tetrahydropyridíny,
-pyrimidíny a hexahydropyridíny

(57) Riešenie sa týka kyslíkom premostených tetrahydropyridínov, -pyrimidínov a hexahydropyridínov vzorca I, kde R predstavuje vodík alebo kyano skupinu, X predstavuje atóm dusíka alebo uhlíka, Z predstavuje alkoxykarbonylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C₁ až C₄, skupinu kyano alebo acetyl, Y predstavuje atóm kyslíka, skupinu metyl, amino, kyanoamino dikyanometylénovú skupinu alebo Y a Z predstavujú spoločne skupinu vzorca II, a spôsobu ich prípravy. Zlúčeniny vzorca I sa pripravujú reakciou 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-ónu s aktívnymi zlúčeninami vzorca III, kde (A) predstavuje skupinu amino, dikyanometylén, kyano, acetyl, metoxykarbonyl alebo (A) a (B) spoločne predstavujú skupinu vzorca a (B) značí alkoxylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C₁ až C₄, skupinu kyano-metyl, acetyl, kyanometyl, acetyl, kyano alebo trojvazný dusík N ≡ a D je vodík alebo skupina amino, pričom n je 0 až 2 a s octanom amonným alebo amoniakom. Zlúčeniny I sa používajú ako suroviny pre liečivá obehového systému.

Vynález sa týka kyslíkom premostených tetrahydropyridínov, -pyrimidínov a hexahydro-pyridínov a spôsobu ich prípravy. Konformačne vynútené zlúčeniny pre štúdium geometrických požiadaviek pre dihydropyridínové receptory objavila skupina firmy Merch (D.A. Claremon a kol. Synthesis 1986, 144; G.D. Hartman a kol. J.Org.Chem., 1985, 50, 2427).

Predmetom vynálezu sú kyslíkom premostené tetrahydropyridíny, pyrimidíny a hexahydro-pyridíny vzorca I,



kde R predstavuje vodík alebo kyanoskupinu, X predstavuje atóm dusíka alebo uhlíka, Z predstavuje alkoxykarbonylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C_1 až C_4 , skupinu kyano, alebo acetyl, Y predstavuje atóm kyslíka, skupinu metyl, amino, kyanoamino, dikyano-metylénovú skupinu alebo Y a Z predstavujú spoločnú skupinu vzorca II



a bodkovaná čiara značí, že derivát vzorca I je nasýtený alebo nenasýtený a spôsobu ich prípravy, ktorá spočíva v tom, že 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-on reaguje v organickom rozpúšťadle s aktívnou zlúčeninou všeobecného vzorca III,



kde (A) predstavuje skupinu amino, dikyanometylén, kyano, acetyl, metoxykarbonyl alebo (A) a (B) spoločne predstavujú skupinu vzorca IV,



a (B) značí alkoxykarbonylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C_1 až C_4 , skupinu kyanometyl, acetyl, kyano alebo trojväzný dusík $N \equiv$ a D je vodík alebo skupina amino, pričom n je 0 až 2 a s octanom amonným alebo amoniakom. Alebo, že namiesto 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu se do reakčnej zmesi pridáva salicylaldehyd a aceton a 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-on vzniká in situ. Takže reaguje 0,8 až 1,0 molárneho dielu 4-(2-hydroxyfenyl)-

-3-butén-2-onu s 0,8 až 2,5 molárnymi dielmi zlúčeniny všeobecného vzorca III a 0,8 až 1,8 molárneho dielu octanu amonného alebo amoniaku. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote 20 až 100 °C po dobu 1 až 5 hodín.

Tieto zlúčeniny sa používajú ako medziprodukty pre prípravu liečiv obehového systému, resp. pre štúdium geometrických nárokov receptorov liečiv dihydropyridínového typu.

Spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 0,8 až 1 molárneho dielu 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu v organickom rozpúšťadle ako napríklad etanol, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylformamid pridá 0,8 až 1,8 molárneho dielu octanu amonného alebo amoniaku a 0,8 až 2,5 molárneho dielu aktívnej zlúčeniny vzorca III s výhodou v organickom rozpúšťadle. Zmiešanie obidvoch komponentov prebieha pri teplote 20 až 100 °C s výhodou 40 až 80 °C. Na doreagovanie je potrebná doba 1 až 5 hodín. Látky vzorca I sa izolujú oddestilovaním rozpúšťadla, s výhodou za vákua a čistením známymi postupmi, ako napr. chromatografia alebo kryštalizácia. 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-on je možné pripraviť priamo v reakčnom prostredí reakciou salicylaldehydu a acetónu a následne postupovať ako je uvedené vyššie. V doteraz známych postupoch prípravy konformačne obmedzených dihydropyridínov sa používalo niekoľko syntetických stupňov, výhodou postupu podľa vynálezu je jednostupňová príprava kyslíkom premostených tetrahydropyridínov, hexahydropyridínov a tetrahydropyrimidínov. V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch. Tieto príklady bližšie popisujú možnosti prípravy zlúčenín vzorca I bez toho, aby rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovali. Štruktúra zlúčenín bola potvrdená ^1H NMR, ^{13}C NMR, hmotnostnými spektrami a elementárnou analýzou.

Príklad 1

Metyl 9,11-dimetyl-8-oxa-10-azatricyklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6,11-tetraen-12-karboxylát

K miešanému roztoku 1,62 g (0,01 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu a 0,85 g (0,011 mol) octanu amonného v 10 ml etanolu sa pridalo 1,16 g (0,01 mol) acetoctanu metylového. Reakčná zmes sa zahrievala k refluxu počas 3 hodín a následne vákuovo zahusťovala. K vzniknutému olejovitému zvyšku sa pridá 10 ml éteru a hexánu. Vzniknutý kryštalický zvyšok sa odfiltraval a rekryštalizoval z acetónu. Získalo sa 1,2 g metyl 9,11-dimetyl-8-oxa-10-azatricyklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6,11-tetraen-12-karboxylátu s t.t. 204 až 206 °C.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 1,66 (3H,s,9-Me), 1,77 a 1,93 (2H,m,AB časť ABX systému), 2,09 (3H,s,11-Me), 3,61 (3H,s,OMe), 4,04 (1H,m,X časť ABX), 6,72 (2H,m,ArH), 6,98 (1H,m,ArH), 7,17 (1H,brs,NH).

Príklad 2

12-Acetyl-9,11-dimetyl-8-oxa-10-azatricyklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6,11-tetraen

Analogicky podľa postupu v príklade 1 s tým, že sa použije pentan-2,4-dion sa získa 0,87 g 12-acetyl-9,11-dimetyl-8-oxa-10-azatricyklo [7.3.1.0^{2,7}] trideka-2,4,6,11-tetraenu s t.t. 244 až 245 °C.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 1,67 (3H,s,Me), 1,72 (1H,dd), 1,95 (1H,ddd), 2,12 (3H,s,Me), 2,24 (3H,s,Me), 4,24 (1H,dd), 6,71 (2H,m,ArH), 6,97 (1H,ddd,ArH), 7,21 (1H,dd,ArH), 7,70 (1H,brd,NH).

Príklad 3

9,13,13-Trimetyl-8-oxa-10-azatetracyklo [7.7.1.0^{2,7,11,16}] heptadeka-2,4,6,11(16)-tetraen-15-on

K roztoku 1,62 g (0,01 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu a 0,85 g (0,011 mol) octanu amonného v 10 ml etanolu sa za reflexu pridalo 1,40 g (0,01 mol) dimedonu. Spracovaním ako v príklade 1 sa získalo 1,64 g 9,13,13-trimetyl-8-oxa-10-azatetracyklo [7.7.1.0^{2,7,11,16}] heptadeka-2,4,6,11(16)-tetraen-15-ónu s t.t. 246 až 247 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0,75 (3H,s,Me), 0,97 (3H,s,Me), 1,70 (3H,s,Me), 1,75 (1H,dd), 1,99 (1H,ddd), 1,96 a 2,05 (2H,d), 2,11 a 2,18 (2H,d), 4,12 (1H,dd), 6,67 (1H,dd,ArH), 6,68 (1H,ddd,ArH), 6,84 (1H,ddd,ArH), 7,14 (1H,dd,ArH), 7,96 (1H,brs,NH).

Príklad 4

9-Metyl-11-oxo-8-oxa-10-azatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6-trien-12-karbonitril

Analogicky podľa postupu 3 s tým, že sa použije kyanooctan metylový sa získa 0,7g 9-metyl-11-oxo-8-oxa-10-azatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6-trien-12-karbonitrilu s t.t. 210 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 1,62 (3H,s,Me), 2,14 a 2,28 (2H,m), 3,50 (1H,m), 4,53 (1H,d), 6,82 (1H,m,ArH), 6,96 (1H,m,ArH), 7,26 (2H,m,ArH), 8,97 (1H,brs,NH).

Príklad 5

11-Amino-9-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen

Zmes 3,24 g (0,02 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu, 1,0 g (0,024 mol) kyanamidu a 1,6 g (0,021 mol) octanu amonného v 60 ml etanolu sa mieša pri 60 °C po dobu 2 hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok tritureuje s éterom, pričom vykryštalizuje 1,4 g 11-amino-9-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraenu s t.t. 248 až 251 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 1,72 (3H,s,Me), 2,14 (2H,m), 4,57 (1H,t), 6,82 (1H,m,ArH), 6,91 (1H,m,ArH), 7,21 (1H,m,ArH), 7,23 (1H,m,ArH), 7,60 (3H,brs,NH₂ a NH).

Príklad 6

N¹¹-kyano-9-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen-11-amín

Roztok 1,62 g (0,01 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu, 8,8 g (0,015 mol) kyanamidu v 25 ml 1,2-dimetoxyetanu spolu s 4 kvapkami piperidínu sa refluxuje 5 hodín. Kryštály vylúčené stáťím cez noc sa odsajú a premyjú s éterom. Takto sa získalo 0,84 g N¹¹-kyano-9-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen-11-amíno s t.t. 271 až 273 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 1,68 (3H,s,Me), 2,15 (2H,d), 4,50 (1H,t), 6,80 (1H,dd), 6,91 (1H,ddd,ArH), 7,22 (2H,m,ArH), 8,58 (1H,brs,NH).

Príklad 7

11-Amino-9-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen-10-karbonitril

Roztok 1,62 g (0,01 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu, 0,8 g (0,015 mol) kyanamidu v 30 ml etanolu spolu s 4 kvapkami piperidínu sa zahrieva pri 50 až 60 °C po dobu 5 hodín. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa olejovitý zvyšok rozpustil v zmesi dialkyléteru a acetónu. Stáťím pri 0 °C po dobu 2 až 3 hodiny sa vylúčilo 0,11 g 11-amino-2-metyl-8-oxa-10,12-diazatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen-10-karbonitrilu s t.t. 186 až 188 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 1,85 (3H,s,Me), 2,11 a 2,20 (2H,m), 4,44 (1H,m), 5,80 (2H,brs,NH), 6,89 - 6,98 (2H,m,ArH), 7,16 - 7,23 (2H,m,ArH).

Príklad 8

11-Dikyanometylen-9-metyl-8-oxa-10-azatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-trien-12-karbonitril

K roztoku 1,62 g (0,01 mol) 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu v 30 ml etanolu sa pridalo 1,32 g (0,01 mol) dimerného malonodinitrilu a 0,85 g (0,011 mol) octanu amonného. Reakčná zmes sa refluxovala 3 hodiny a ešte teplá filtráciou zbavila polymérnych nečistôt. Z filtrátu po ochladení vykryštalizovalo 2,0 g 11-dikyanometylen-9-metyl-8-oxa-10-azatricyklo-

[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6-trien-12-karbonitrilu s t.t. nad 230 °C (rozklad).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,85 (3H,s,Me), 2,24 a 2,33 (2H,m), 3,72 (1H,m), 4,47 (1H,dd), 6,83 (1H,dd,ArH), 6,99 (1H,ddd,ArH), 7,25 (1H,ddd,ArH), 7,53 (1H,dd,ArH), 10,07 (1H,brs,NH).

Príklad 9

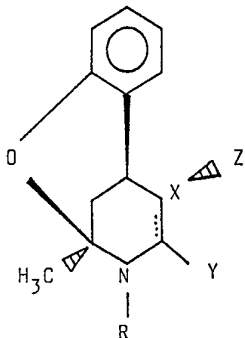
9-Metyl-11-amino-12-kyano-8-oxa-10-azatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraen

Roztok 2,2 g (0,033 mol) malonodinitrilu, 4,0 g (0,033 mol) salicylaldehydu, 2,7 g (0,04 mol) octanu amonného a 1,9 g (0,033 mol) acetónu sa refluxuje 1 hodinu. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje. Z filtrátu sa vylúči 0,8 g 9-metyl-11-amino-12-kyano-8-oxa-10-azatricyklo[7.3.1.0^{2,7}]trideka-2,4,6,11-tetraenu s t.t. 273 až 275 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1,64 (3H,s,Me), 1,94 (1H,m), 1,99 (1H,m), 3,42 (1H,m), 5,31 (2H,s,NH₂), 6,72 (2H,m,ArH), 7,03 (2H,m,ArH), 7,16 (1H,s,NH).

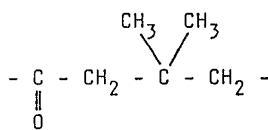
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Kyslíkom premostené tetrahydropyridíny, -pyrimidíny a hexahydropyridíny všeobecného vzorca I,



(I),

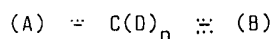
kde R predstavuje vodík alebo kyano skupinu, X predstavuje atóm dusíka alebo uhlíka, Z predstavuje alkoxykarbonylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C₁ až C₄, skupinu kyano alebo acetyl, Y predstavuje atóm kyslíka, skupinu metyl, amino, kyano-amino, dikyanometylénovú skupinu alebo Y a Z predstavujú spoločne skupinu vzorca II,



(II),

a bodkovaná čiara značí, že derivát vzorca I je nasýtený alebo nenasýtený.

2. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že 4-(2-hydroxyfenyl)-3-buten-2-on reaguje v organickom rozpúšťadle s aktívnou zlúčeninou všeobecného vzorca III,



(III),

kde (A) predstavuje skupinu amino, dikyanometylén, kyano, acetyl, metoxykarbonyl alebo (A) a (B) spoločne predstavujú skupinu vzorca IV,



a (B) značí alkoxylovú skupinu s rovným alebo rozvetveným alkylom C_1 až C_4 , skupinu kyanometyl, acetyl, kyano alebo trojvazný dusík $\text{N} \equiv$ a D je vodík alebo skupina amino, pričom n je 0 až 2 a s octanom amonným alebo amoniakom.

3. Spôsob prípravy podľa bodu 2 vyznačujúci sa tým, že namiesto 4-(2-hydroxymetyl)-3-butén-2-onu sa do reakčnej zmesi pridáva salicylaldehyd a aceton a 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-on vzniká in situ.
4. Spôsob prípravy podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že reaguje 0,8 až 1,0 molárneho dielu 4-(2-hydroxyfenyl)-3-butén-2-onu s 0,8 až 2,5 molárnymi dielmi zlúčeniny všeobecného vzorca III a 0,8 až 1,8 molárneho dielu octanu amonného alebo amoniaku.
5. Spôsob prípravy podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje pri teplote 20 až 100 °C po dobu 1 až 5 hodín.