(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149855 B**

(21) Patentansøgning nr.: **2625/78**

(22) Indleveringsdag: **12 jun 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **21 dec 1978**

(44) Fremlagt: **13 okt 1986**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **20 jun 1977 CH 7520/77** **16 mar 1978 CH 2865/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 417/04**
C 07 D 413/04

(71) Ansøger: ***SANDOZ A.G.; Basel, CH.**

(72) Opfinder: **Peter *Neumann; CH.**

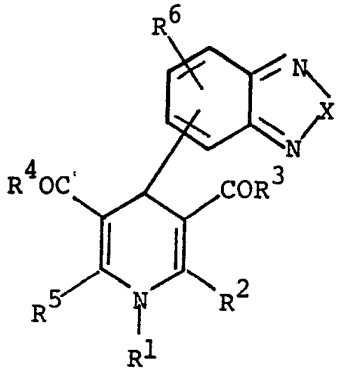
(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,4–dihydropyridinderivater**

DK 149855 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,4-dihydropyridinderivater.

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede 1,4-dihydropyridinderivater er sådanne med den almene formel I

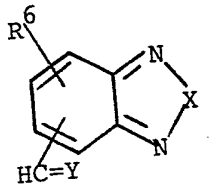


I

hvor R^1 betegner hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer, R^2 og R^5 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med 1-6 carbonatomer, R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med 1-6 carbonatomer eller alkoxy med 1-6 carbonatomer, R^6 betegner hydrogen, halogen eller alkyl eller alkoxy, hver med 1-4 carbonatomer, og X betegner oxygen eller svovl.

Enhver af de ovenfor nævnte alkylgrupper med 1-6 carbonatomer har fortrinsvis 1-4 carbonatomer, især 1 eller 2 carbonatomer. Enhver alkyl- eller alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer indeholder fortrinsvis 1 eller 2 carbonatomer. Halogen betegner flour, chlor eller brom og betegner især chlor. Når R^3 og/eller R^4 betegner alkoxy med 1-6 carbonatomer, betegner disse fortrinsvis ethoxy eller methoxy. R^1 betegner fortrinsvis hydrogen. R^2 er hensigtsmæssigt identisk med R^5. R^2 og/eller R^5 er fortrinsvis methyl. R^3 og/eller R^4 betegner fortrinsvis alkoxy. R^6 er især hydrogen. R^6 er hensigtsmæssigt nabostillet til dihydropyridingruppen, som igen hensigtsmæssigt sidder i 4-stillingen.

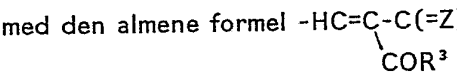
Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af forbindelser med den ovenfor anførte almene formel I er ejendommelig ved, at gruppen -HC=Y i en forbindelse med den almene formel II



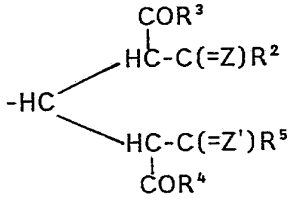
II

hvor R^6 og X har den ovenfor angivne betydning, og
-HC=Y betegner

i) formyl,

ii) en gruppe med den almene formel , eller

iii) en gruppe med den almene formel



hvor Z og Z' betegner oxygen, eller den ene af Z og Z' betegner oxygen, og den anden betegner NR^1, og R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning, ved en reaktion af Hantzsch-typen og ved omsætning med én eller flere forbindelser med den almene formel IV og/eller V og/eller VI og/eller VII

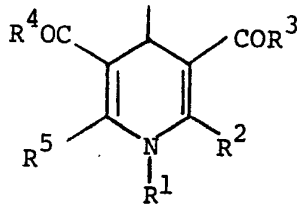
$$R^5CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}R^4 \qquad IV$$

$$H_2NR^1 \qquad V$$

$$R^5\text{-}C(NH\text{-}R^1)=CH\text{-}CO\text{-}R^4 \qquad VI$$

$$R^2\text{-}C(NH\text{-}R^1)=CH\text{-}CO\text{-}R^3 \qquad VII$$

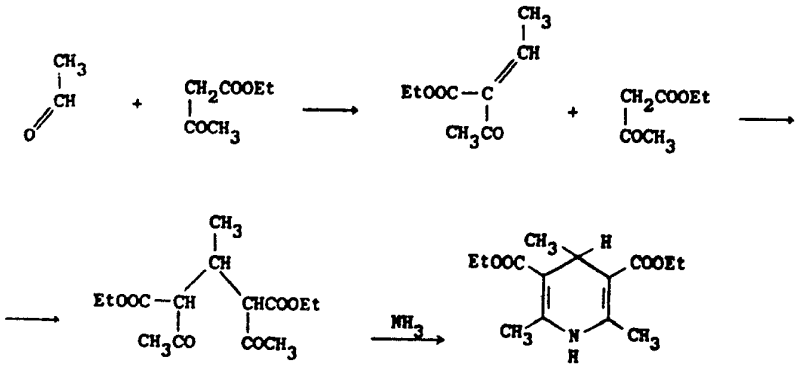
hvor R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning, omdannes til en gruppe med den almene formel III



III

hvor R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning.

Som beskrevet ovenfor udføres fremgangsmåden ifølge opfindelsen på konventionel måde for analoge dihydropyridinsynteser, nemlig ved fremgangsmåden efter Hantzsch, jfr. A. Hantzsch, *Ann. 215*, 1, s. 72 (1882); *Ber. 18*, s. 1744 (1885); *Ber. 19*, s. 289 (1886). Som anført i *The Merck Index*. 10. udgave, s. ONR-39, Merck & Co., Rahway, foregår syntese af 1,4-dihydropyridiner ifølge Hantzsch fx ved, at to mol af en β-dicarbonylforbindelse kondenseres med ét mol af et aldehyd i nærværelse af ammoniak i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



Når gruppen -HC=Y er formyl, og når det er ønskeligt at fremstille en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er identisk med R^5, og R^3 er identisk med R^4, er det hensigtsmæssigt at omsætte en forbindelse med den almene formel II med en forbindelse med den almene formel IV

$$R^5CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}R^4 \qquad IV$$

hvor R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, i nærværelse af en forbindelse med den almene formel V

$$H_2NR^1 \qquad V$$

hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning.

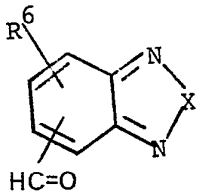
Fortrinsvis er der mindst 2 mol til stede af forbindelsen med den almene formel IV pr. mol af forbindelsen med den almene formel II. Alternativt kan en forbindelse med den almene formel II omsættes med en forbindelse med den almene formel VI

$$R^5\text{-}C(NH\text{-}R^1)=CH\text{-}CO\text{-}R^4 \qquad VI$$

hvor R^1, R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning.

Fortrinsvis er der mindst to mol til stede af en forbindelse med den almene formel VI pr. mol af en forbindelse med den almene formel II. R^1 betegner også fortrinsvis hydrogen.

Når gruppen -HC=Y er formyl og fortrinsvis, når det er ønsket at fremstille en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er forskellig fra R^5, og/eller R^3 er forskellig fra R^4, er det også muligt at omsætte en sådan forbindelse med den almene formel II'



II'

med en forbindelse med den almene formel IV og en forbindelse med den almene formel VII

$$R^2\text{-}C(NH\text{-}R^1)=CH\text{-}CO\text{-}R^3 \qquad VII$$

hvor R^2, R^1 og R^3 har den ovenfor angivne betydning.

Det vil forstås, at en forbindelse med den almene formel VI kan dannes som et mellemprodukt under reaktionen mellem en forbindelse med den almene formel IV og en forbindelse med den almene formel V. En forbindelse med den almene formel II, hvor -HC=Y er en gruppe ii) eller iii), kan dannes som et mellemprodukt af de ovenfor anførte reaktioner. De kan imidlertid fremstilles ved andre fremgangsmåder.

Alternativt eller især til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er forskellig fra R^5, og/eller R^3 er forskellig fra R^4, er det hensigtsmæssigt at omsætte en forbindelse med den almene formel II, hvor gruppen -HC=Y er en gruppe ii), med en forbindelse med den almene formel IV eller VI, og hvor det er hensigtsmæssigt med en forbindelse med den almene formel V. En forbindelse med den almene formel II, hvor gruppen -HC=Y er en gruppe iii), kan være et mellemprodukt.

I de ovenfor anførte reaktioner er det i visse tilfælde muligt, når R^2, R^3, R^4 og R^5 ikke er identiske, at der fremstilles mere end én isomer af den almene formel I. Hvis dette er tilfældet, kan disse adskilles på konventionel måde, fx ved tyndtlagschromatografi.

Når udgangsmaterialet er en forbindelse med den almene formel II, hvor -HC=Y er en gruppe iii), er reaktionen en ringslutning. Når Z og Z' begge betegner oxygen, så skal der være en amin med den almene formel V til stede.

Alle de ovenfor nævnte reaktioner kan imidlertid udføres under de samme betingelser.

Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres i opløsning. Et egnet opløsningsmiddel er vand, ethanol, dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin eller iseddike. Egnede reaktionstemperaturer kan være fra 20 til 160°C, fortrinsvis fra 60 til 120°C.

For så vidt fremstillingen af udgangsmaterialerne ikke specielt er beskrevet, er disse forbindelser kendte eller kan fremstilles analogt med kendte forbindelser.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved følgende eksempler, hvor temperaturangivelserne er ukorrigerede.

EKSEMPEL 1

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyrediethylester.

3,2 g 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyd, 5,7 g acetoeddikesyreethylester, 2,5 ml koncentreret ammoniak og 10 ml ethanol tilbagesvales i 6 timer. Blandingen inddampes derpå, og den som remanens vundne olie chromatograferes på silicagel med chloroform/ethylacetat (9:1) til dannelse af titelforbindelsen. Produktet omkrystalliseres af toluen, smeltepunkt 153-155°C.

Under anvendelse af samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 1 og ud fra tilsvarende udgangsforbindelser, fx en forbindelse med den almene formel II, hvor -HC=Y er en gruppe i) og forbindelser med den almene formel IV og V, og for eksemplerne 12 og 13 en forbindelse med den almene formel II, hvor -HC=Y er en gruppe ii), hvor Z betegner oxygen, og en forbindelse med den almene formel VI, kan fremstilles de nedenfor stående forbindelser med den almene formel I, hvor n betegner dihydropyridingruppens stilling:

Eks. nr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	n	Smeltepunkt °C
2	H	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	CH_3	H	S	4	146-148
3	H	CH_3	$OC(CH_3)_3$	$OC(CH_3)_3$	CH_3	H	S	4	193-199
4	H	CH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3	7-Cl	O	4	207-211
5	H	CH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3	H	S	4	215-216
6	H	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	CH_3	5-OCH_3	S	4	201-203
7	H	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	CH_3	7-Cl	S	4	135-155
8	H	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	CH_3	H	S	5	152-153
9	H	CH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	CH_3	4-Cl	S	5	198-200
10	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	S	4	128,5-130
11	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	O	4	218-222
12	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	O	4	186-188
13	H	CH_3	CH_3	OC_2H_5	CH_3	H	S	4	146-148

Forbindelserne med den almene formel I udviser farmakologisk aktivitet. De fører især til en dilatering af coronarkarrene, som det påvises med resultaterne af tests til måling af blood-flowet til myocardium på en anæstetiseret kat ved "microsphere"-metoden efter administration af det aktive stof intravenøst eller intradermalt. Forbindelserne med den almene formel I har også en gunstig effekt mod angina pectoris, som det vises ved forøgelsen af coronarflowet i en anæstetiseret kat efter administration af det aktive stof. Nedenstående tabel viser ændringer af blodtryk samt aorta- og coronarblodstrøm i anæstetiserede katte ved indgivelse af repræsentative forbindelser med den almene formel I:

Ændring af blodtryk, aorta- og coronarblodstrøm i % ± 5%

Eksempel nr.	Blodtryk	Aortablod-strøm*	Coronar-blodstrøm*	Dosis i µg/kg
1	-30	20	30	43
2	-20	10	20	43

Eksempel nr.	Blodtryk	Aortablod-strøm*	Coronar-blodstrøm*	Dosis i µg/kg
5	-10	10	10	43
9	-10	10	10	40
10	-10	10	10	43
12	-20	20	20	43

* Bestemt ved hjælp af mikrosfæremetoden ifølge A.M. Rudolf og M.A. Heymann, *Circulation Research, 21,* s. 163-184 (1967, modificeret af R.P. Hof, F. Wyler og G. Stalder, *Basic. res. Cardiol. 75,* s. 747-756 (1980).

Forbindelserne med den almene formel I er derfor indicerede til anvendelse ved behandlingen af coronarinsufficiens. Til denne anvendelse er en given daglig dosis på fra ca. 5 til 100 mg, hensigtsmæssigt administreret i delte doser to til fire gange daglig i enhedsdosisformer, som indeholder ca. 1,25 til ca. 50 mg, eller i retardform.

Endvidere besidder forbindelserne med den almene formel I antihypertensiv virkning, som det indiceres i standardtests, fx ved Grollman-rottetesten [se A. Grollman, *Proc. Soc. Expt. Biol.* og *Med. 57,* 104 (1944)] ved subcutan administration af fra 0,1 til 10 mg/kg af dyrets legemsvægt af forbindelserne.

Forbindelserne er derfor endvidere indiceret til anvendelse som antihypertensive midler. Til denne anvendelse er en daglig dosis på fra ca. 5 til ca. 1000 mg indiceret, hensigtsmæssigt administreret i delte doser 2-4 gange daglig i enhedsdosisformer, som indeholder fra ca. 1,25 mg til ca. 500 mg, eller i retardform.

Forbindelserne med den almene formel I kan administreres i form af et farmaceutisk præparat. Sådanne præparater kan fremstilles ved konventionelle teknikker i konventionelle former, fx kapsler eller tabletter.

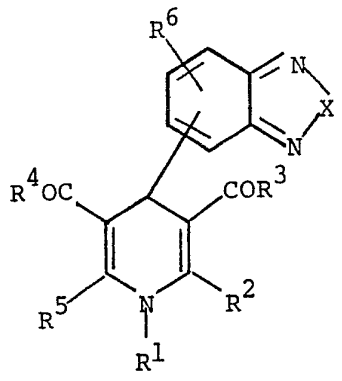
De i eksempel 1 og 2 fremstillede forbindelser er de foretrukne forbindelser. Coronarinsufficiens-anvendelsen er den foretrukne anvendelse.

Hensigtsmæssigt betegner R^1 hydrogen, R^2 og R^5 betegner hver alkyl, især methyl, R^3 og R^4 betegner hver alkoxy, især ethoxy, R^6 betegner hydrogen eller halogen, især chlor, især i 4-stilling, dihydropyridingruppen er i 4- eller 5-stilling, og X betegner svovl.

Alternativt betegner R^1 hensigtsmæssigt hydrogen, R^2 og R^5 betegner hver alkyl, især methyl, R^3 og R^4 betegner hver alkyl eller alkoxy, især methyl, ethyl, tert.butyl, methoxy, ethoxy, eller tert.butyloxy, R^6 betegner hydrogen eller halogen, især chlor, eller alkoxy, især methoxy, dihydropyridingruppen er i 4- eller 5-stilling, og R^6 sidder i 4-, 5- eller 7-stilling.

PATENTKRAV

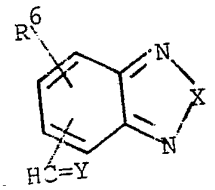
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,4-dihydropyridinderivater med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer, R^2 og R^5 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med 1-6 carbonatomer, R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med 1-6 carbonatomer eller alkoxy med 1-6 carbonatomer, R^6 betegner hydrogen, halogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller alkoxy med 1-4 carbonatomer, og X betegner oxygen eller svovl,

k e n d e t e g n e t ved, at gruppen -HC=Y i en forbindelse med den almene formel II



II

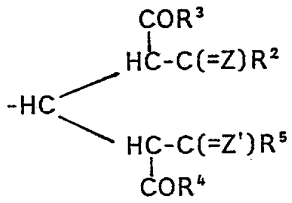
hvor R^6 og X har den ovenfor angivne betydning, og

-HC=Y betegner

i) formyl,

ii) en gruppe med den almene formel $-HC=C(COR^3)-C(=Z)R^2$, eller

iii) en gruppe med den almene formel



hvor Z og Z' betegner oxygen, eller den ene af Z og Z' betegner oxygen, og den anden betegner NR^1, og R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning, ved en reaktion af Hantzsch-typen og ved omsætning med én eller flere forbindelser med den almene formel IV og/eller V og/eller VI og/eller VII

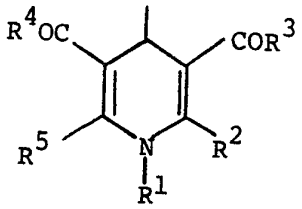
$$R^5CO\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}R^4 \qquad IV$$

$$H_2NR^1 \qquad V$$

R^5-C(NH-R^1)=CH-CO-R^4 VI

R^2-C(NH-R^1)=CH-CO-R^3 VII

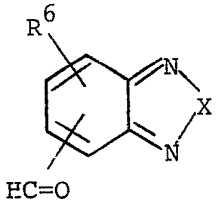
hvor R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning, omdannes til en gruppe med den almene formel III



III

hvor R^1-R^5 har den ovenfor angivne betydning.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel II'



II'

hvor R^6 og X har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en forbindelse med den almene formel IV

$R^5CO-CH_2-CO-R^4$ IV

hvor R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, og en forbindelse med den almene formel VII

R^2-C(NH-R^1)=CH-OC-R^3 VII

hvor R^1, R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyrediethylester.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 4-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyredimethylester.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehyd omsættes med acetoeddikesyreethylester og ammoniak.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4,
k e n d e t e g n e t ved, at 2,1,3-benzothiadiazol-4-aldehyd omsættes med acetoeddikesyremethylester og ammoniak.

Fremdragne publikationer: