

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228943
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 03 82
(21) (PV 125-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 03 81
(81 08088) Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/80
//A 61 K 31/44

(72)
Autor vynálezu

CAMPBELL SIMON FRASER, DEAL, CROSS PETER EDWARD,
CANTERBURY, STUBBS JOHN K., DEAL (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby substituovaných derivátů 1,4-dihydropyridinu

1

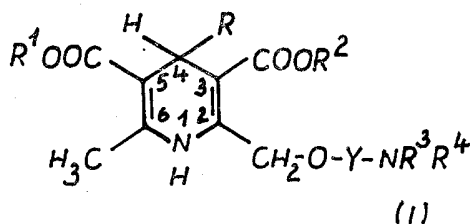
Vynález popisuje způsob výroby určitých dihydropyridinů, konkrétně určitých 1,4-dihydropyridinů nesoucích v poloze 2 bazický zbytek obsahující substituovanou aminoskupinu, kteréžto sloučeniny jsou užitečné jako antiischemická a antihypertenzivní činidla.

Sloučeniny podle vynálezu oddalují nebo zabraňují srdeční kontraktuře o níž se má za to, že je způsobována nahromaděním vápníku uvnitř buněk v ischemických podmínkách (P. D. Henry a spol., Am. J. Physiol. **233**, H677, 1977). 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 (C. F. Peng a spol., Cirk. Res. **41**, 208, 1977), aktivování oxidace mitochondriální mastné kyseliny (D. A. Otto a J. A. Ontko, J. Biol. Chem., **253** 789, 1978) a možná i vyvolávání buněčné nekrózy (K. Wrogemann a S. D. J. Pena, Lancet, 27. březen, str. 672, 1976). Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy užitečné při léčbě nebo prevenci chorobných stavů srdce, jako jsou angína pectoris, srdeční arytmie, srdeční záchvaty a srdeční hypertrofie. Popisované sloučeniny rovněž vykazují vasodilatorní účinnost a jsou tedy užitečné jako anti-

2

hypertensiva a k léčbě spasmu koronárních cév.

V souhlase s tím, co bylo uvedeno výše, popisuje vynález nové 1,4-dihydropyridinové deriváty obecného vzorce I



Y znamená skupinu $-(CH_2)_2$ nebo skupinu $-(CH_2)_3$,

R představuje arylový nebo heteroarylový zbytek,

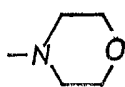
R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethylovou skupinu a

R³ a R⁴ buď nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

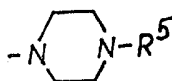
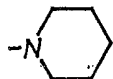
R³ a R⁴ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří zbytek vzorce



3



nebo



kde

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryllovou skupinu, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo benzhydrylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

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 rozdělovat fyzikálními metodami, například frakční krystalizací volných bází či vhodných solí nebo chromatografií volných bází. Vynález zahrnuje jak oddělené páry, tak jejich směsi, racemické směsi nebo oddělené D- a L- opticky aktivní isomerní formy.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou soli s kyselinami tvořícími netoxické adiční soli obsahující farmaceuticky upotřebitelné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sulfáty či hydrogensulfáty, fosfáty či hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, tartráty, citráty, glukonáty a sacharáty.

Výraz „aryl“, používaný v tomto textu, znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující nitroskupinu, atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu a kyanoskupinu, nebo znamená 1-naftylovou či 2-naftylovou skupinu.

Výraz „heteroaryl“, používaný v tomto textu, znamená benzofuranylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou methylovou skupinou nebo kyanoskupinou, chinolylovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, benzthiazolylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a thienylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výrazem „halogen“ se míní fluor, chlor, brom nebo jod.

4

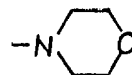
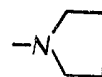
Alkylové a alkoxylové skupiny se 3 nebo 4 atomy uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Výhodné jsou ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

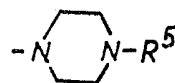
R znamená 1-naftylovou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, thienylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, pyridylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu a

R^3 a R^4 buď nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo benzylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou na aromatickém kruhu halogenem nebo alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří zbytek vzorce



nebo



kde

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, benzylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou na aromatickém kruhu halogenem, nebo benzhydrylovou skupinu.

Nejvýhodnější jsou pak ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, v němž

Y znamená skupinu $(CH_2)_2$,

R představuje 1-naftylovou nebo 2-chlor-fenylovou skupinu,

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^3 a R^4 představují methylové skupiny.

Antiischemickou aktivitu sloučenin obecného vzorce I dokládá jejich účinnost v jednom nebo několika z následujících testů:

(a) oddálení začátku vzestupu zbytkového napětí (známé rovněž jako tuhost nebo kontraktura) u izolovaných ischemických morčecích srdcí, a

(b) redukce ischemického poškození vyvolaného in vivo na morčecím srdci intraventrikulární injekcí mikrosférických částic.

Při testu (a) se izolovaná, elektricky řízená srdce morčecích samců promývají při

teplotě 37 °C podle Langendorffa fyziologickým solným roztokem. Do fyziologického solného roztoku se přidá testovaná sloučenina nebo nosné prostředí a po určité době (obvykle 20 minut) se průtok promývací kapaliny srdcem sníží na nulu (ischemická fáze).

Během ischemické fáze vzrůstá zbytkové napětí srdce, které se zaznamenává pomocí extensometru spojeného se srdečním hrotem. Testovaná sloučenina v použité koncentraci se pokládá za schopnou zabránit nebo oddálit následky ischemie v případě, že vzestup zbytkového napětí během určité doby (obvykle 35 minut) je nižší než 4 g.

K zjištění přibližné minimální účinné dávky se sloučeniny testují v rozdílných koncentracích na různých srdečních preparátech.

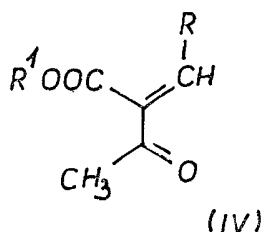
Při testu (b) se do levé komory srdce anestezovaného morčete injekčně aplikuje suspenze mikrosférických částic. Určitý podíl těchto částic se krví přenáší do koronárního oběhu, kde způsobuje blokádu některých malých cév. Důsledky této ischemie je možno detekovat změnami v elektrokardiogramu během třicetiminutového intervalu nebo nahromaděním tetracyklinu značeného tritiem v poškozené srdeční tkáni, nebo uvolňováním enzymů ze srdce do krve. V případě posledních dvou postupů je možno u zvířat po jejich zotavení z narkózy nechat příslušné změny probíhat delší dobu (například 24 hodiny).

Testovaná sloučenina nebo nosné prostředí se podávají buď anestezovaným zvířatům, nebo se aplikují před anestezí.

Antihypertenzivní účinnost popisovaných sloučenin se vyhodnocuje po jejich orální aplikaci spontánně hypertenzivním krysám nebo orálně hypertenzivním psům.

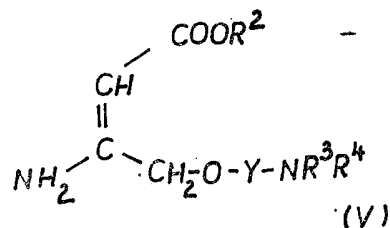
Zjišťuje se rovněž schopnost sloučenin podle vynálezu antagonizovat účinek iontů Ca^{++} v různých tkáních, například v aortě krysy.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

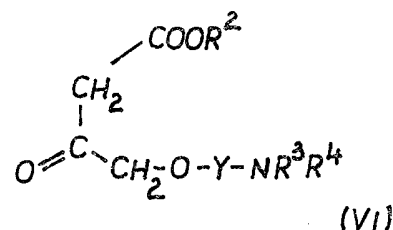
R a R^1 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 a Y mají shora uvedený význam, v organickém rozpouštědle při teplotě 60 až 130 °C, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede reakcí s vhodnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Krotonát obecného vzorce V se obvykle připravuje in situ reakcí příslušného octanu obecného vzorce VI



s octanem amonným, například varem pod zpětným chladičem ve vhodném organickém rozpouštědle, jako v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, například ethanolu, po dobu pohybující se zhruba do 1 hodiny. Krotonát obecného vzorce V se pak podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce IV, která se provádí zahřevem v rozpouštědle na teplotu 60 až 130 °C, trvajícím zhruba 5 hodin. Produkt obecného vzorce I lze pak izolovat a vyčistit obvyklým způsobem.

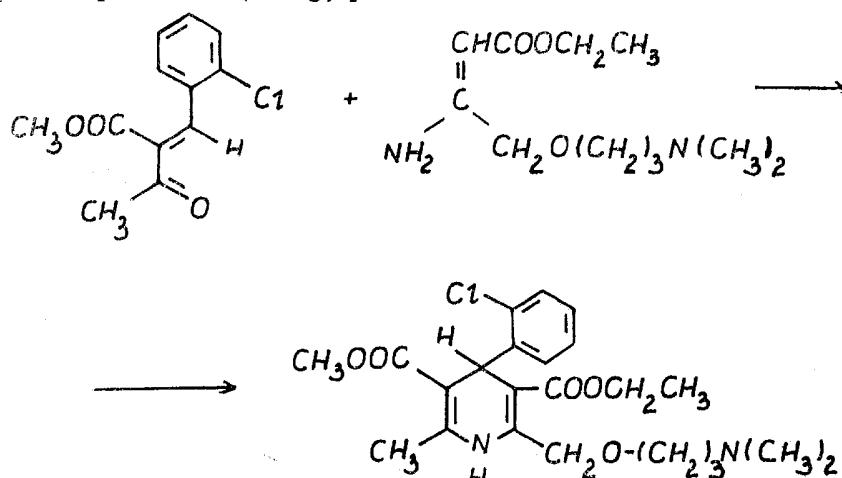
Výchozí látky obecného vzorce IV jsou buď známé, nebo je lze připravit metodami analogickými postupům známým z dosavadního stavu techniky (viz například Can. J. Chem. 1967, 45, 1001).

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami lze připravit tak, že se k roztoku volné báze ve vhodném organickém rozpouštědle přidá roztok příslušné kyseliny ve vhodném organickém rozpouštědle. Adiční sůl s kyselinou je možno z roztoku vyštěřit nebo ji lze izolovat jiným běžným způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno aplikovat jako takové, obvykle se však aplikují ve formě farmaceutických prostředků, v nichž jsou obsaženy ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto sloučeniny aplikovat orálně

ve formě tablet obsahujících jako nosné látky škrob či laktózu, nebo ve formě kapslí, v nichž jsou obsaženy buď samotné, nebo ve směsi s nosnými či pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících chuťové přísady nebo barviva. Účinné látky podle vynálezu je možno aplikovat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterální aplikaci se popisované sloučeniny nejvýhodněji používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další rozpustné látky, například soli či glukózu k isotonické úpravě roztoku.

K aplikaci v humánní medicíně ke kurativnímu nebo profylaktickému ošetřování srdečních poruch a hypertenze se budou dávky sloučenin při orální podání průměrnému dospělému pacientovi (70 kg) po-



23 g ethyl-4-[3-(dimethylamino)propoxy]-acetoacetátu se dvacetiminutovým zahřevem v 50 ml ethanolu s 8 g octanu amonného převede na odpovídající ester 3-aminokrotonové kyseliny, pak se přidá 26 g methyl-2-(2-chlorbenzylidín)acetoacetátu a v zahřevu k varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 2,5 hodiny. Reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se k odstranění kyseliny octové roztrépe mezi 200 ml toluenu a 100 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Toluenná vrstva se extrahuje nejprve 200 ml a pak 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, spojené kyselé vodné extrakty se neutralizují na pH 6 pevným uhličitánem sodným, nasatí se chloridem sodným a důkladně se extrahují třikrát vždy 200 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší uhličitánem sodným a po filtraci se odpaří k suchu. Zbytek se za pomoci malého množství toluenu nanese na sloupec 27 g silikagelu připravený v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) obsahujícím 20 % methylenchloridu. Sloupec se začne vymývat shora uvedenou směsí rozpouštědel, která se postupně zamění až za čistý methylenchlorid. Příslušné frakce se spojí, odpaří se k suchu a zbytek se krystaluje ze směsi etheru a petroletheru (teplota varu

hybovat v rozmezí od 2 do 50 mg denně. Pro typického dospělého pacienta tedy mohou jednotlivé tablety nebo kapsle obsahovat 1 až 10 mg účinné látky v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem. Při intravenózní aplikaci se bude dávkování v případě jednotlivé dávky pohybovat podle potřeby v rozmezí od 1 do 10 mg.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

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

40 až 60 °C) (2:1). Získá se 6,3 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 77 až 78 °C.

Analýza pro:

$C_{23}H_{31}ClN_2O_5$

vypočteno:

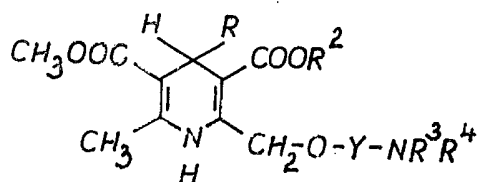
61,26 % C, 6,93 % H, 6,21 % N;

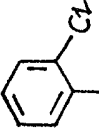
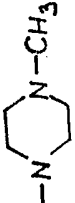
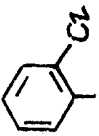
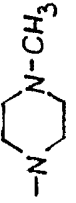
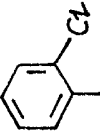
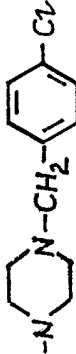
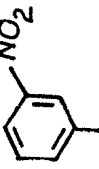
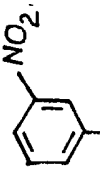
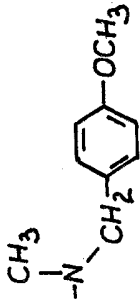
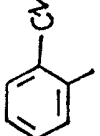
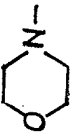
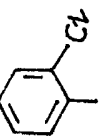
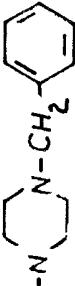
nalezeno:

61,01 % C, 6,90 % H, 6,30 % N.

Příklady 2 až 8

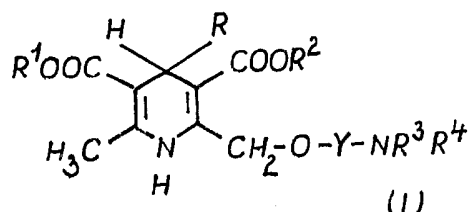
Analogickým postupem jako v příkladu 1 se připraví rovněž následující sloučeniny:



příklad číslo	R	R ²	Y	—NR ³ R ⁴	izolovaná forma	teplota tání [°C]	analýza (%)		
							C	H	N
2		—CH ₂ CH ₃	—(CH ₂) ₃ —		2,5-maleát	180	54,36 [54,30]	5,90 5,82	5,45 5,28
3		—CH(CH ₃) ₂	—[CH ₂] ₃ —		bis-maleát	172 až 174	55,27 [55,88]	6,14 6,16	5,33 5,59
4		—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —		bis-oxalát	216 až 217	53,75 [53,71]	5,26 5,28	5,20 5,37
5		—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —	—N(CH ₃) ₂	hydrochlorid	174 až 175	54,02 [54,60]	6,34 6,25	8,72 8,68
6		—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —		oxalát	93 až 95	58,08 [58,03]	5,81 5,50	6,53 6,55
7		—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —		volná báze	72 až 74	60,39 [60,18]	6,92 6,52	5,54 5,85
8		—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —		bis-oxalát	212 až 213	55,80 [56,19]	5,62 5,66	5,89 5,62

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných derivátů 1,4-dihydropyridinu obecného vzorce I



ve kterém

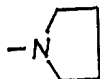
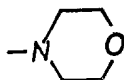
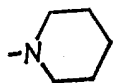
Y znamená skupinu $-(CH_2)_2-$ nebo skupinu $-(CH_2)_3-$,

R představuje arylový nebo heteroarylový zbytek,

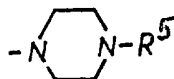
R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-methoxyethylovou skupinu a

R^3 a R^4 buď nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří zbytek vzorce



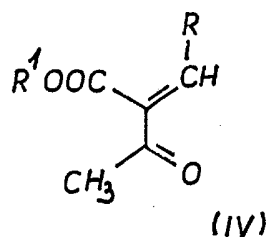
nebo



kde

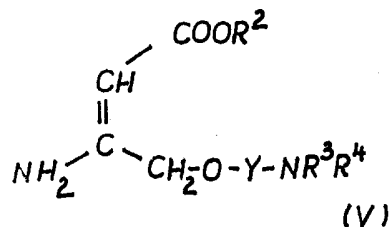
R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo benzhydrylovou skupinu, přičemž shora zmíněný výraz aryl znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující nitroskupinu, atomy halogenů, alkylové skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylou skupinu a kyanoskupinu, nebo znamená 1-naftylou či 2-naft-

ylou skupinu a shora zmíněný výraz heteroaryl znamená benzofuranyovou skupinu, benzothienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou methylou skupinou nebo kyanoskupinou, chinolylovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, benzthiazolylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a ethienylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R a R^1 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 a Y mají shora uvedený význam, v organickém rozpouštědle při teplotě 60 až 130 °C, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede reakcí s vhodnou kyselinou na její farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

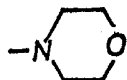
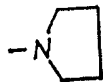
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců IV a V, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R znamená 1-naftylou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, trifluormethylou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, thienylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, pyridylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu,

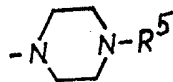
R^3 a R^4 buď nezávisle na sobě znamenají

vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo benzylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou na aromatickém kruhu halogenem nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří zbytek vzorce



nebo



kde

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou halogenem, benzylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou na aromatickém kruhu halogenem, nebo benzhydrilovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců IV a V, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

Y znamená skupinu $(CH_2)_2$,

R představuje 1-naftyllovou nebo 2-chlor-fenylovou skupinu,

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy methylovou nebo ethylovou skupinu a

R^3 a R^4 představují methylové skupiny, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.