



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133274

(51) Int. Cl.² C 07 D 211/90

(21) Patentsøknad nr. 1683/70

(22) Inngitt 04.05.70

(23) Løpedag 04.05.70

(41) Alment tilgjengelig fra 11.11.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 29.12.75

(30) Prioritet begjært 10.05.69, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 19 23 990

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av
N-alkyl-1,4-dihydropyridiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
509 Leverkusen-Bayerwerk,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner BOSSERT, Friedrich,
Wuppertal-Elberfeld,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 123804
BRD off. skrift nr. 1813436

Fremstillingen av N-alkyl-1,4-dihydropyridiner fra aldehyder og β -alkylaminokrotonsyreestere er kjent (belgisk patent nr. 710.391, Helv. Chim. Acta 41 (1958), 2066).

Det er videre kjent at N-alkyl-1,4-dihydropyridiner også kan fåes ved oksydasjon av 1,4-dihydropyridiner til pyridiner, kvaternisering med alkylhalogenider og reduksjon av kvaternære ammoniumforbindelser (litteratur se ovenfor).

Den for fremstilling av 1,4-dihydropyridiner kjente omsetning av aldehyder med β -ketokarboksytsyreestere og ammoniakk har imidlertid ikke generelt latt seg overføre på fremstillingen av N-alkyl-1,4-dihydropyridiner fra aldehyder, β -ketokarboksytsyreestere og alkylaminer.

Noen N-alkyl-1,4-dihydropyridiner er gjenstand for det eldre tyske Offenlegungsschrift nr. 1.813.436.

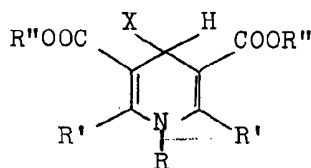
Fremstillingen av slike N-alkylerte forbindelser er prinsippielt også mulig etter den kjente Hantzche dihydropyridinsyntesen som er omtalt i overnevnte tyske Offenlegungsschrift nr. 1.813.436. Etter denne litteraturkjente fremgangsmåte får man imidlertid de N-alkylerte forbindelser bare i små utbytter og etter omstendelige skille- og rensefremgangsmåter. Ifølge Hantzche's syntesen får man et reaksjonsprodukt som består av en blanding av utgangsforbindelser, halvkondensater og N-alkylerte dihydropyridiner og som vanligvis fremkommer i oljeform. Av dette oljeaktige reaksjonsprodukt må deretter den ønskede N-alkylforbindelse isoleres over omstendelig rense- og skillefremgangsmåter.

En anvendelse ifølge oppfinnelsen av metylaminsaltet resulterer i en økning av utbyttet med omtrent det femdobbelte. Videre fremkommer produktene ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen med en høyere renhet.

Det var overraskende at ved anvendelse av amin-

salter istedenfor fri aminer ble det tilgjengelig en teknisk lett gjennomførbar fremgangsmåte med høye utbytter og rene sluttprodukter, hvilket førte til et teknisk fremskritt.

Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte til fremstilling av N-alkyl-1,4-dihydropyridiner med den generelle formel:



I

hvor

R betyr alkyl eller alkenyl med inntil 4 karbonatomer, benzyl eller karbalkoksyalkyl,

R' betyr hydrogen, alkyl med 1-4 karbonatomer, pyridyl eller en fenylrest som eventuelt er substituert med en substituent fra gruppen nitro, halogen eller trifluormetyl,

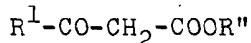
R'' betyr alkyl eller alkoksyalkyl med 1-6 karbonatomer, og

X betyr en rettlinjet, forgrenet eller cyklisk alkylrest med inntil 6 karbonatomer, pyridyl, tienyl, tetrahydropyranyl eller en fenylrest som eventuelt er substituert med alkyl, alkoksy, karbalkoksy, karbalkoksyalkyl, trifluormetyl, nitro, halogen eller dimetylamin eller X er en styrylrest, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at aldehyder med formel II



II

og β -ketokarboksytsyreestere med formel III



III

og syreaddisjonssalter av aminer med formel IV



IV

kondenseres i nærvær av minst en ekvivalent mengde syreakseptor, spesielt pyridin ved temperaturer mellom 50 og 150°C i inerte organiske oppløsningsmidler.

Som syreakseptorer egner det seg basiske forbindelser

s,åedes f.eks. tertiære aminer, som trialkylaminer, pyridin, pikolin, kinolin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, N,N-dimetylpiperazin samt til alkylamin-saltene svarende alkylaminer.

Spesielt egner er pyridin. Man anvender det i en til alkylaminsaltet ekvivalent molare mengde, eller hvis det ikke anvendes organisk oppløsningsmiddel, i overskudd. Tilsetning av en syreakseptor overflødiggjøres når en av omsetningskomponentene allerede har syrebindende egenskaper. Således fåes f.eks. også uten tilsetning av en ytterligere syreakseptor fra pyridinaldehyder, alkylaminsalter og β -keto-karboksytsyreestere ved oppvarming i organiske oppløsningsmidler som alkohol over de tilsvarende salter N-alkyl-4-pyridyl-1,4-dihydropyridiner.

De ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser har verdifulle farmasøytiske egenskaper.

Således viser de fremfor alt en tydelig langvarig utvidende virkning på koronarkarene og er dessuten også interessante som blodsukkersenkende midler.

Eksempel 1.

N-metyl-2,4,6-trimetyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksyldietylester.

Man holder 8,8 g acetaldehyd, 52 cm³ aceteddiksyreetyler og 16 g metylamin-klorhydrat i 40 cm³ pyridin $\frac{1}{2}$ til 1 time ved 100°C (A.T.), har deretter under omrøring i isvann, opptar etter avdekantering og ettervasking med vann i eter og får etter eterens avdestillering fra petroleter (dyrekull) 18 g omtrent fargeløse krystaller av smp. 84°C.

På samme måte vil man med isobutyraldehyd få N-metyl-2,6-dimetyl-4-isopropyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksyldietylester i hvite krystaller av smp. 73°C (28 g).

Smp. av dette N-metyl-2,6-dimetyl-4-n-heksyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksyldietylester ligger ved 65°C.

Eksempel 2.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-fenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksyldietylester.

Etter to timers oppvarming av 21 g benzaldehyd, 52 cm³ aceteddiksyreetyler og 16 g metylamin-klorhydrat i 50 cm³ pyridin ved 100°C heller man i isvann, frasuger, vasker

med vann og får fra ca. 250 til 300 cm³ alkohol 36 g gule krystaller av smp. 130 til 131°C.

På samme måte ble det fremstilt:

- a) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(2'-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler med smp. 164°C.
- b) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 110°C.
- c) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(fenyl-4'-oksyeddiksyreetyler)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler med smp. 108°C.
- d) N-isopropyl-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler med smp. 187°C.
- e) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(2'-nitro-3'-klorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler med smp. 164°C.
- f) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(2'-nitro-4'-klorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 136°C.
- g) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitro-4'-metoksyfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 143°C.
- h) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(2'-metoksy-4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 178°C.
- i) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(2'-nitro-5'-metoksyfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 144°C.
- j) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 66°C.
- k) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(4'-karbmetoksyfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 149°C.

Eksempel 3.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitro-4'-klorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler.

Man oppvarmer 18,5 g 4-klor-3-nitrobenzaldehyd, 25 cm³ acetyldiksyremetyler og 8,5 g metylamin-klorhydrat i 40 cm³ pyridin i 1 time ved ca. 90°C, heller i vann og får etter frasugning og omkrystallisering fra metanol 31 g lysebrune krystaller av smp. 128°C.

På samme måte ble det oppnådd:

- a) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitro-6'-klorfenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 192°C.
- b) N-n-butyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitro-6'-klorfenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler av smp. 158°C.

Eksempel 4.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(4'-metoksyfenyl)-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler.

- a) Man oppvarmer 14 g 4-metoksybenzaldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler og 7 g metylamin-klorhydrat i 20 cm³ pyridin i 1 til 2 timer ved 70 til 80°C, heller i vann, frasuger og får fra 220 cm³ metanol (dyrekull) 18 g hvite krystaller av smp. 159-161°C.
- b) Etter 2 timers oppvarming av en oppløsning av 14 g 4-metoksybenzaldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler, 7 g metylamin-klorhydrat og 7 cm³ pyridin i 100 cm³ metanol frafiltreres (dyrekull) og avkjøles. Man får etter frasugning og vasking med kald eter krystaller av smp. 158-160°C (14 g).

På samme måte ble det fremstilt:

- a) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3',4',5'-trimetoksyfenyl)-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler, smp. 119 til 122°C (eksempel a).
- b) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler, smp. 158-160°C (eksempel a).
- c) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(4'-dimetylaminofenyl)-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler, smp. 145 til 146°C (eksempel a).

Eksempel 5.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyre-di-8-propoksyetyler.

Man oppvarmer 15 g 3-nitrobenzaldehyd med 8 g metylamin-klorhydrat og 40 cm³ aceteddiksyre-8-propoksyetyler i 30 cm³ pyridin i 5 til 6 timer ved ca. 90°C, heller i isvann og får etter frasugning og tørkning 46 g gule krystaller av smp. 53 til 56°C, som omkrystalliseres fra 700 til 800 cm³ ligroin (dyrekull). Lysegule krystaller av smp. 54°C.

Eksempel 6.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-etylfenyl-1,4-dihidropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler.

Etter 3 timers oppvarmning av 13,4 g hydrokanelaldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler og 8 g metylamin-klorhydrat i 20 cm³ pyridin, has i isvann og frasuges. Man får fra 100 cm³ metanol 12 g hvite krystaller av smp. 108 til 110°C.

Det på samme måte med kanelaldehyd dannede N-metyl-2,6-dimetyl-4-styryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyredimetyler har et smp. på 146 til 148°C (metanol).

Eksempel 7.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyredietyler.

Man oppvarmer 10 cm³ pyridin-2-aldehyd, 28 cm³ aceteddiksyreetyler og 8 g metylamin-klorhydrat i 20 cm³ pyridin 3/4 til 1 time ved ca. 90°C, heller deretter i vann og får etter frasugning og omkrystallisering fra 100 cm³ metanol 14 g lysegule krystaller av smp. 104 til 106°C.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyrediisopropylester smelter ved 115°C.

N-allyl-2,6-dimetyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyredimetyler smelter ved 106°C.

Eksempel 8.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(β-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyre-di-(β-propoksyetyl)-ester.

Etter 3 til 4 timers oppvarmning av 10 cm³ 3-pyridinaldehyd, 40 cm³ aceteddiksyre-β-propoksyetyler og 8 g metylamin-klorhydrat i 30 cm³ pyridin ved ca. 90°C helles i isvann, frasuges og omkrystalliseres etter tørkning (33 g) fra 500 til 600 cm³ ligroin/dyrekull. Krystaller av smp. 56°C.

På samme måte ble det fremstilt:

- a) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyre-di-β-propoksyetyler av smp. 80 til 82°C (ligroin).
- b) N-metyl-2,6-dietyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyredietyler, smp. 116°C.

Eksempel 9.

N-benzyl-2,6-dimetyl-4-(α-pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylyredimetyler.

Man oppvarmer oppløsningen av 10 cm³ pyridin-2-aldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler og 15 g benzylamin-klorhydrat i 100 cm³ metanol natten over til kokning, inndamper

i vakuum og får fra 200 til 250 cm³ aceton 20 g lysegule krystaller av smp. 177 til 180°C (HCl-salt). Den frie forbindelse smelter ved 130°C.

Eksempel 10.

N-karbetoksymetyl-2,6-dimetyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler.

Man oppvarmer 10 cm³ pyridin-2-aldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler og 14 g aminoeddiksyreetyler-klorhydrat i 50 cm³ metanol natten over til kokning, inndamper i vakuum, blander med aceton, frasuger og inndamper igjen. Residuet oppløses i litt vann, blandes med sodaoppløsning og oppløsningen uttrekkes flere ganger med eter. De etter tørkning og avdestillering av eteren dannede krystaller (12 g, smp. 85 til 90°C) omkrystalliseres fra eter/petroleter. Hvite krystaller av smp. 102 til 104°C.

Det på samme måte med pyridin-3-aldehyd oppnådde N-karbetoksymetyl-2,6-dimetyl-4-(β -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler har et smp. på 116 til 118°C.

Eksempel 11.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α -tetrahydropyranyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler.

11 cm³ α -tetrahydropyranaldehyd, 28 cm³ aceteddiksyreetyler og 8 g metylaminklorhydrat oppvarmes i 200 cm³ pyridin i 4 timer ved ca. 90°C. Man har deretter i isvann, frasuger og får etter omkrystallisering fra alkohol 18 g hvite krystaller av smp. 122 til 124°C.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α -tetrahydropyranyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler har et smp. på 133°C.

Følgende eksempel 12 bringer en sammenligning som viser overlegenheten av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen (aminsalt, metode b) i forhold til den kjente fremgangsmåte (amin, metode a).

Eksempel 12.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler.

a) Etter 2 til 3 timers oppvarming av en oppløsning av 20 cm³ pyridin-2-aldehyd, 50 cm³ aceteddiksyremetyler og 30 cm³ av en 30 til 40%-ig vandig metylaminoppløsning i 100 cm³ metanol under tilbakesløp frasuges over dyrekull og inndampes

til halvparten. Etter etertilsetning og avkjøling fåes 5, g lysegule krystaller. Fra metanol hvite krystaller av smp. 160 til 162°C.

b) Man oppvarmer 20 cm³ pyridin-2-aldehyd, 50 cm³ aceteddiksyremetyler og 14 g metylaminklorhydrat i 100 cm³ metanol i flere timer til kokning, inndamper noe i vakuum og får etter avkjøling, frasugning og vasking med acetone og eter 25 g gulgrønne krystaller (klorhydrat) av smp. 198°C.

Den frie forbindelse fåes av klorhydratet i fargeløse krystaller av smp. 160 til 162°C (metanol).

På samme måte (b) ble det over klorhydratene oppnådd:

- a) N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-di-(β -metoksyetyl)-ester av smp. 106 til 108°C.
- b) N-etyl-2,6-dimetyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler av smp. 122 til 124°C.
- c) N-isopropyl-2,6-dimetyl-4-(α -pyridyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler av smp. 129 til 131°C.

Eksempel 13.

N-metyl-2,6-dimetyl-4-(α -tienyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler.

Man holder oppløsningen av 12 cm³ tiofen-2-aldehyd, 25 cm³ aceteddiksyremetyler og 8 g metylamin-klorhydrat i 20 cm³ pyridin under omrøring i 2 timer ved 90 til 100°C, heller i vann, frasuger og vasker med vann. Hvite krystaller av smp. 208°C (21 g fra alkohol).

Eksempel 14.

N-metyl-2,6-difenyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler.

Etter ca. 20 timers oppvarmning av 15 g 4-nitrobenzaldehyd, 36 cm³ benzoyleddiksyreetyler og 9 g metylamin-klorhydrat i 30 cm³ pyridin ved 100°C (ytte temperatur) has i isvann, det etter avdekantering ved tilsetning av noe eter dannede krystallinske residuum frasuges og omkrystalliseres fra alkohol. Det fåes gule krystaller (19 g) av smp. 200°C.

Det på samme måte etter 48 timers oppvarmning dannede N-metyl-2,4,6-tri-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredimetyler har et smp. på 166°C (alkohol).

Eksempel 15.

N-metyl-2,6-di-(γ -pyridyl)-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylsyredietyler.

Man oppvarmer 15 g 2-nitrobenzaldehyd, 38 g γ -pyridoyl-eddiksyreetyler og 9 g metylamin-klorhydrat i 60 cm³ pyridin i ca. 3 timer ved 100°C, har i isvann og får etter tørkning og omkrystallisering fra ligroin/benzen krystaller (15 g) av smp. 115°C.

Eksempel 16.

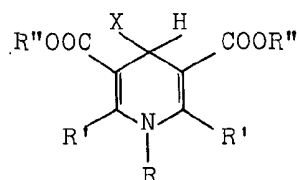
N-benzyl-2,6-dimetyl-4-(3'-trifluormetylphenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler.

Man oppvarmer 17,5 g 3-trifluormetylbenzaldehyd, 15 g benzylamin-klorhydrat og 25 cm³ eddiksyremetyler i 30 cm³ pyridin i 4 timer ved ca. 90°C, har i isvann, frasuger og får fra metanol 17 g hvite krystaller av smp. 115°C.

Det på samme måte fremstilte N-benzyl-2,6-dimetyl-4-(3'-nitro-6'-klorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyredimetyler har et smp. på 166°C.

P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåte til fremstilling av N-alkyl-1,4-dihydropyridiner med den generelle formel:



(I)

hvor

R betyr alkyl eller alkenyl med inntil 4 karbonatomer, benzyl eller karbalkoksyalkyl,

R' betyr hydrogen, alkyl med 1-4 karbonatomer, pyridyl eller en fenylrest som eventuelt er substituert med en substituent fra gruppen nitro, halogen eller trifluormetyl,

R'' betyr alkyl eller alkoksyalkyl med 1-6 karbonatomer, og

X betyr en rettlinjet, forgrenet eller cyklisk alkylrest med inntil 6 karbonatomer, pyridyl, tienyl, tetrahydropyranyl eller en fenylrest som eventuelt er substituert med alkyl, alkoksy, karbalkoksy, karbalkoksyalkyl, trifluor-

133274

10

metyl, nitro, halogen eller dimetylamin eller X er en styrylrest,
k a r a k t e r i s e r t v e d at aldehyder med formel II



og β -ketokarboksytsyreestere med formel III



og syreaddisjonssalter av aminer med formel IV



kondenseres i nærvær av minst en ekvivalent mengde syreakseptor,
spesielt pyridin ved temperaturer mellom 50 og 150°C i
inerte organiske oppløsningsmidler.