



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

240998

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 211/86

/22/ Přihlášeno 03 03 83

/21/ PV 1592-84

/32/ /31//33/ Právo přednosti od 11 03 82

/82.07180/ Velká Británie

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 14 08 87

(72) Autor vynálezu

CAMPBELL SIMON FRASER, DEAL; CROSS PETER EDWARD, CANTERBURY;
STUBBS JOHN KENDRICK, DEAL /Velká Británie/

(73) Majitel patentu

PFIZER CORPORATION, COLON /PANAMA/, s obchodním sídlem v Bruselu
/Belgie/

(54) Způsob výroby 1,4-dihydropyridinů

1

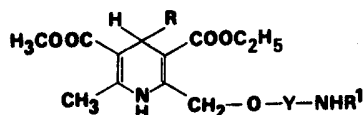
Vynález se týká způsobu výroby určitých dihydropyridinů, konkrétně určitých 1,4-dihydropyridinů nesoucích v poloze 2 zbytek obsahující bázičskou aminoskupinu. Tyto sloučeniny lze používat jako antiischemická a antihypertenzivní činidla.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu brání vstupu vápníku do buněk a mohou tudíž zbrzdit nebo zabránit srdeční kontraktuře o níž se předpokládá, že je způsobována nahromaděním nitrobuňčného vápníku při ischemii.

Nadbytečný přísun vápníku během ischemie může mít řadu dalších nepříznivých účinků, které ještě dále ztěžují činnost ischemického myokardu. Mezi tyto účinky náleží méně účinné využití kyslíku k produktu ATP, aktivace oxidace mitochondriální mastné kyseliny a pravděpodobně i stimulace nekrozy buněk.

Popisované sloučeniny jsou tudíž užitečné k léčbě nebo prevenci řady srdečních obtíží, jako jsou angina pectoris, srdeční arytmie, záchvaty srdeční ischemie a srdeční hypertrofie. Sloučeniny podle vynálezu rovněž vykazují vysodilatační aktivitu, protože mohou inhibovat přívod vápníku do buněk cévní tkáně a jsou tudíž také užitečné jako antihypersenzitivní činidla a prostředky k léčbě spasmu koronárních cév.

V soulase s tím popisuje vynález způsob výroby nových derivátů 1,4-dihydropyridinu obecného vzorce I



/I/

ve kterém

Y znamená ethylenovou nebo isopropylenovou skupinu,

R představuje fenylovou, 2-chlorfenylovou, 2-fluorfenylovou nebo 2,3-dichlorfenylovou skupinu a

R^1 znamená atom vodíku, skupinu $CH_2COOHCH_3$, $CH_2COOC_2H_5$, CH_2COOH , CH_2CONH_2 nebo $CH_2CONHCH_3$,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující jedno nebo několik center asymetrie, existují ve formě jednoho nebo několika párů enantiomerů, kteréžto páry nebo individuální isomery je možno oddělit fyzikálními metodami, například frakční krystalizací volných bází nebo vhodných solí, nebo chromatografií volných bází. Výsledek zahrnuje jak oddělené páry, tak jejich směsi, jako racemické směsi nebo oddělené aktivní d- a l-formy.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučeniny obecného vzorce I s kyselinami jsou soli s takovými kyselinami, které tvoří netoxické adiční soli obsahující farmaceuticky upotřebitelné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty či hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, tartráty, citráty a glukonáty. Výhodnými solemi jsou maleáty.

Nejvýhodněji znamená R 2-chlorfenylovou skupinu.

Y znamená nejvýhodněji skupinu $-CH_2/2-$.

Nejvýhodnější sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I, ve kterém

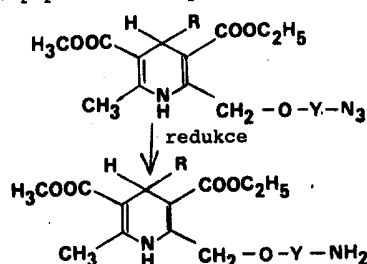
R představuje 2-chlorfenylovou skupinu,

R^1 znamená atom vodíku

Y znamená skupinu $-CH_2/2-$.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, lze získat z odpovídajících azidosloučenin, protože azidoskupinu lze přeměnit na aminoskupinu redukcí prováděnou například trifenyfosfinem nebo zinkem a kyselinou chlorovodíkovou, nebo vodíkem v přítomnosti paladiového katalyzátoru.

Tuto redukci je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Při typickém provedení za použití zinkového prachu se reakce provádí v reakčním systému tvořeném methanolem a vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Záhřívání je možné, obecně však není nezbytné.

Obdobně je možno hydrogenaci provádět například v methanolu nebo ethanolu, v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlíčitanu vápenatém, při teplotě místnosti.

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{H} \\
 \quad \diagdown \quad \diagup \\
 \quad \text{C} \\
 \quad \parallel \\
 \quad \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2
 \end{array}
 + \text{RCHO} +
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_2 \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \\
 \quad \diagdown \quad \diagup \\
 \quad \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{O} \quad \text{CH}_2\text{O}-\text{Y}-\text{N}_3
 \end{array}$$

$$\downarrow$$

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{H} \quad \text{R} \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \\
 \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\
 \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH} \quad \text{CH}_2\text{O}-\text{Y}-\text{N}_3
 \end{array}$$
$$\text{HO-Y-N}_3 + \text{Cl-CH}_2\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{NaH}} \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-O-Y-N}_3 \end{array}$$
COC(=O)c1c(R)c(C(=O)OCC)c(COY)n1C
$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{H} \quad \text{R} \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \\
 \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \quad \quad \quad \\
 \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \quad \quad \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \quad \quad \quad \\
 \text{CH}_3 \quad \text{NH} \quad \text{CH}_2\text{OYNH}_2
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{báze}]{\text{Hal. CH}_2\text{COO-alk} / \text{Hal}=\text{Cl nebo Br}/}
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{H} \quad \text{R} \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \\
 \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \quad \quad \quad \\
 \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \quad \quad \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \quad \quad \quad \\
 \text{CH}_3 \quad \text{NH} \quad \text{CH}_2\text{OYNHCH}_2\text{COO-alk}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \text{hydro-} \quad \quad \quad / \text{např.} \\
 \text{lýza} \quad \quad \quad \text{NaOH} /
 \end{array}
 \quad \swarrow \quad \searrow$$

$$\begin{array}{cc}
 \sim \text{NHCH}_2\text{COOH} & \sim \text{NHCH}_2\text{CONH}_2 \\
 & \sim \text{NHCH}_2\text{CONHCH}_3
 \end{array}$$

Schopnost sloučenin podle vynálezu bránit vstupu vápníku do buněk dokládá jejich účinnost co do potlačování odezvy izolované srdeční tkáně na zvýšení koncentrace vápníkových iontů in vitro.

K testu se používají spirálně nařezané proužky aorty krysy, které se na jednom konci upevní a druhým koncem se napojí na převaděč silového posunu. Tkáň je ponořena do lázně fyziologického solného roztoku obsahujícího draselné ionty v koncentraci 45 mM a žádný vápník.

Do lázně se pipetou přidává roztok chloridu vápenatého až do finální koncentrace vápníkových iontů 2 mM. Zaznamená se změna napětí způsobená výslednou kontrakcí tkáně. Lázeň se vypustí, nahradí se čerstvým solným roztokem a po 45 minutách se pokus opakuje s tím, že v solném roztoku je přítomna testovaná sloučenina. Zjišťuje se koncentrace testované látky potřebná k 50% potlačení odpovědi.

Antihypertenzivní účinnost sloučenin podle vynálezu byla vyhodnocována po orální aplikaci spontánně hypertenzivním krysám nebo renálně hypertenzivním psům měřením poklesu krevního tlaku pokusných zvířat.

Ke kurativnímu nebo profylaktickému ošetřování srdečních potíží a hypertenze v humánní medicíně se orálně podávané dávky sloučenin podle vynálezu budou v případě průměrného dospělého pacienta /70 kg/ pohybovat v rozmezí od 2 do 50 mg denně.

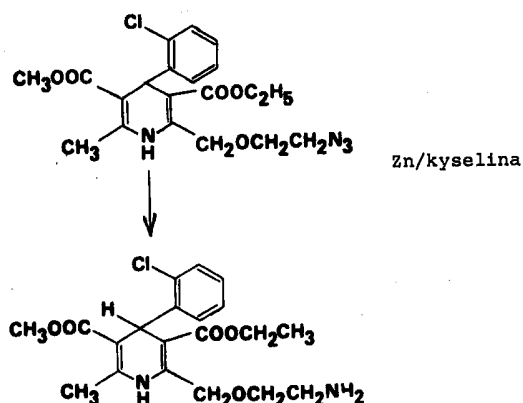
Jednotlivé tablety nebo kapsle určené k podání typickým dospělým pacientům tedy budou účelně obsahovat 1 až 10 mg účinné látky ve vhodném farmaceuticky přijatelném ředidle nebo nosiči. Dávky pro intravenosní podání se budou podle potřeby pohybovat v rozmezí od 1 do 10 mg na jednotlivou dávku.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se hodí zejména pro léčbu ischemické choroby srdeční, zejména anginy pectoris, nebo hypertenze v humánní medicíně.

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

P ř í k l a d 1

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



Postupem popsaným v přípravě 1 se 3 g 2-azidoethanolu za použití ethyl-4-chloracetoacetátu převedou na ethyl-4-/2-azidoethoxy/acetoacetát. Surový ketoester /necharakterizovaný/ se používá k Hantzschově reakci za použití metody popsané v přípravě 5, tj. k reakci s methyl-3-aminokrotonátem a 2-chlorbenzaldehydem.

Necharakterizovaný surový produkt Mantzschovy reakce se rozpustí ve 250 ml methanolu a 200 ml 3N kyseliny chlorovodíkové, a k roztoku se za míchání na vodní lázni při teplotě místnosti po částech přidá během 10 minut 15 g zinkového prachu.

Po dalším desetiminutovém míchání se roztok oddekantuje od nadbytečného zinku, methanol se odpaří, kyselý vodný zbytek se promyje 100 ml toluenu, zalkalizuje se koncentrovaným roztokem amoniaku a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml methylenchloridu.

Extrakty se vysuší uhlíčitánem sodným a po filtraci se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v toluenu a podrobí se středotlaké chromatografii na sloupci 7 g silikagelu, který se vymývá nejprve toluenem, který se postupně zaměňuje za methylenchlorid a ten pak za methylenchlorid s 3 % methanolu.

Příslušné frakce se spojí a v ethylacetátu se převedou na maleát.

Po překrystalování ze směsi stejných dílů acetonu a ethylacetátu se získá 190 mg /výtěžek 1 %, počítáno na 2-azidoethanol/ sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 169 °C.

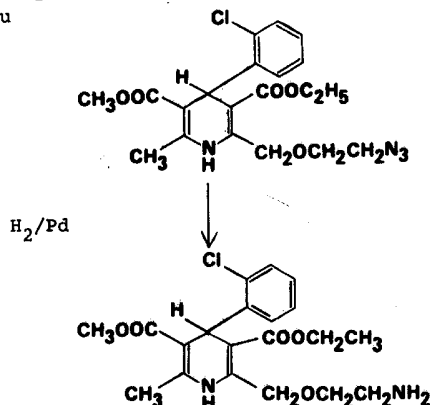
Analýza:

vypočteno 54,9 % C, 5,6 % H, 5,3 % N;

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

P ř í k l a d 2

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



Suspenze 103 g 2-/2-azidoethoxy/methyl-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 v přítomnosti 40 g 5% paladia na uhlíčitánu vápenatém.

Reakční směs se zfiltruje a odpaří a k zbytku se přidá roztok 22 g kyseliny maleinové ve 100 ml ethanolu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vyloučený pevný materiál odfiltruje, promyje se ethanolem a vysuší se. Získá se 100 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 169 až 170,5 °C.

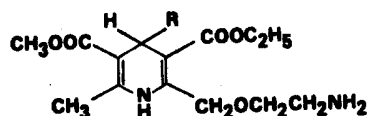
Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

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

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

Příklady 3 až 5

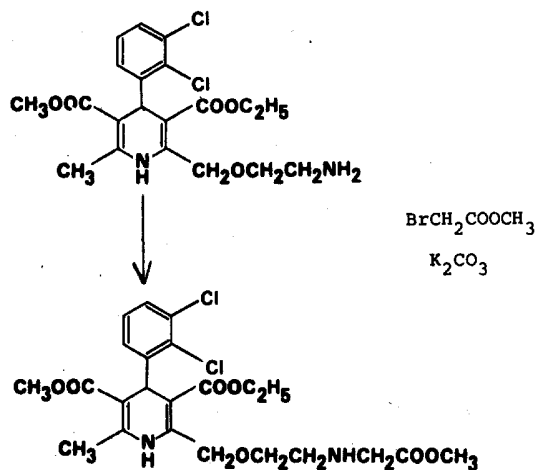
Analogickým postupem jako v příkladu 2 se vždy z příslušného azidu působením vodíku v přítomnosti paladiového katalyzátoru připraví následující sloučeniny:



příklad číslo	R	charakteri- zovaná forma	teplota tání /°C/	analýza %/ nalezeno /vypočteno		
				C	H	N
3		1/2-fumarát- -1/2-hydrát	171- 173	51,7	5,3	5,5
				/51,8	5,3	5,5/
4		fumarát- -1/2-hydrát	158- 168	57,6	6,2	5,8
				/57,7	6,3	5,6/
5		fumarát	152	56,95	6,02	5,93
				/56,68	5,75	5,5/

Příklad 6

Methyl-N-{2-[4-/2,3-dichlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-di-
hydropyrid-2-yl]methoxy/ethyl}aminoacetát



K směsi 5,01 g 2-[2-aminoethoxy/methyl-4-/2,3-dichlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxy-
karbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu a 2,76 g uhličitanu draselného v 60 ml acetonitrilu
se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape během 30 minut roztok 1,53 g bromoctanu
methylnatého ve 20 ml acetonitrilu.

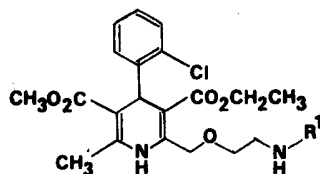
Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se zfiltruje a odpaří. Zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se.

Odparek se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití dichlormethanu s 0 až 3 % methanolu jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a odpaří se, čímž se získá 2,10 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 96 až 98 °C.

Analýza: pro $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O_7$
 vypočteno 53,60 % C, 5,48 % H, 5,44 % N;
 nalezeno 53,25 % C, 5,49 % H, 5,48 % N.

Příklady 7 a 8

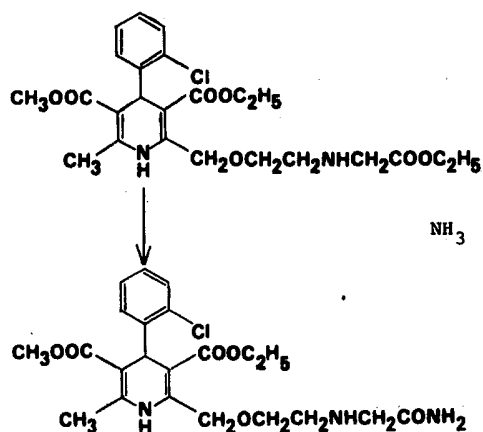
Postupem popsaným v příkladu 6 se za použití příslušných výchozích látek připraví následující sloučeniny



příklad číslo	R^1	teplota tání /°C/	analýza %/ nebo NMR nalezeno /vypočteno/		
			C	H	N
7	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	78-80	58,26 /58,24	6,30 6,31	5,65 5,66/
8	$-CH_2CO_2CH_3$	olej	NMR /CDCl ₃ , hodnoty τ /: 7,72 /1H, široký singlet/, 6,96-7,51 /4H, multiplet/, 5,43 /1H, singlet/, 4,78 /2H, singlet/, 4,10 /2H, kvartet/, 3,78 /3H, singlet/, 3,63 /3H, singlet/, 3,3-3,7 /6H, multiplet/, 2,38 /3H, singlet/, 1,20 /3H, triplet/		

Příklad 9

2-/2-([4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl] methoxy) ethylamino/acetamid



2,50 g ethyl-N-2-{[4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/aminoacetátu ve směsi 40 ml ethanolu a 30 ml vodného amoniaku /hustota 0,880/ se 4 dny míchá při teplotě místnosti.

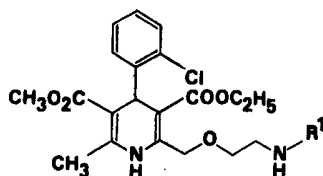
Reakční směs se odpaří, zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na 30 g silikagelu za použití dichlormethanu s 0 až 5 % methanolu jako elučního činidla.

Příslušné frakce se spojí a odpaří, odparek se trituruje s ethylacetátem, výsledný pevný materiál se shromáždí a po promytí ethylacetátem se vysuší. Získá se 1,23 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 126 až 129 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$
 vypočteno 56,71 % C, 6,06 % H, 9,02 % N;
 nalezeno 56,78 % C, 6,06 % H, 8,68 % N.

P ř í k l a d 10

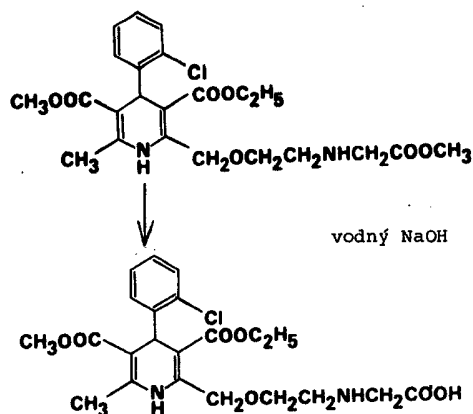
Postupem popsáným v příkladu 9 se za použití téhož dihydropyridinu a methylaminu připraví následující sloučenina:



příklad číslo	R^1	teplota tání /°C/	Analýza /%/		
			nalezeno /vypočteno/	C	H N
10	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	123-124	57,80 /57,56	6,55 6,30	8,73 8,76/

P ř í k l a d 11

Hemihydrát N-2-{[4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/aminoctové kyseliny



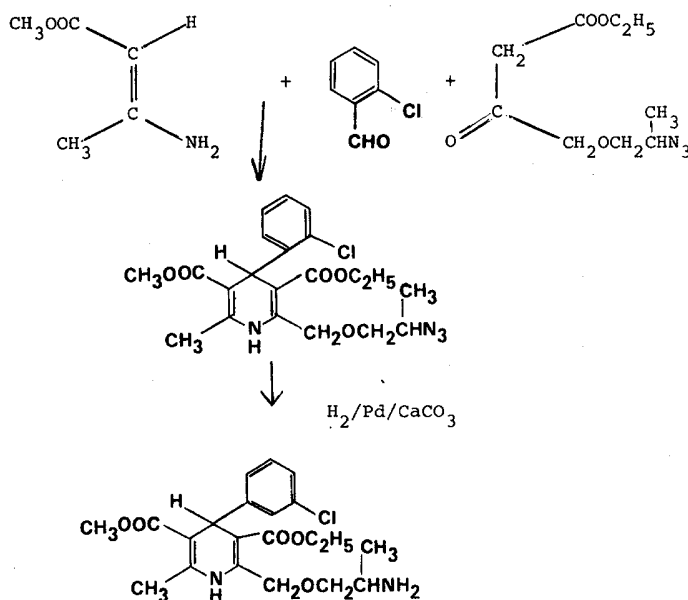
K roztoku 2,40 g methyl-N-2-{[4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/aminoacetátu v 80 ml dioxanu se přidá 10 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného, směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří.

Zbytek se vyčistí chromatografií na iontoměniči /Bio-Rad Ag 50W-X8, 200 až 400 mesh, kationická forma, 40 g/, který se vymývá nejprve dioxanem a pak 2% pyridinem ve vodě. Příslušné frakce se spojí a odpaří se, čímž se získá 0,56 g sloučeniny uvedené v názvu. Získaný heminydrát taje za rozkladu při 140 až 150 °C.

Analýza: pro $C_{22}H_{27}ClN_2O_7 \times 1/2 H_2O$
 vypočteno 55,52 % C, 5,93 % H, 5,89 % N;
 nalezeno 55,52 % C, 5,95 % H, 5,92 % N.

Příklad 12

Příprava 2-/2-aminoprop-1-oxymethyl/-4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinhemifumarát-hemihydrátu



Směs 13,05 g ethyl-4-/2-azidoprop-1-oxy/acetoacetátu, 8,3 g 2-chlorbenzaldehydu a 6,8 g methyl-3-aminokrotonátu v 80 ml methanolu se 19 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří na poloviční objem a přes noc se chladí na -20°C .

Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje se malým množstvím studeného methanolu a vysuší se. Získá se 4,0 g 2-/2-azidoprop-1-oxymethyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 115°C . Produkt byl charakterizován spektroskopicky.

Suspenze 4,0 g shora uvedeného produktu ve 100 ml methanolu se 18 hodin míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,1 MPa při teplotě místnosti v přítomnosti 1,0 g paladia na uhlíčitěnanu vápenatém.

Směs se zfiltruje přes pomocný filtrační prostředek a odpaří se. Zbytek se rozpustí ve 20 ml methanolu, k roztoku se přidá teplý roztok 1,00 g kyseliny fumarové v 10 ml methanolu a směs se nechá přes noc stát při teplotě 0°C . Výsledný pevný materiál se shromáždí, překrystaluje se z ethanolu a vysuší se. Získá se 2,4 g hemifumarát-hemihydrátu uvedené v názvu, o teplotě tání 180 až 183°C .

Analýza: pro $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$
 vypočteno 56,38 % C, 6,17 % H, 5,72 % N;
 nalezeno 56,46 % C, 6,63 % H, 5,68 % N.

Způsobem podle vynálezu lze rovněž připravit následující nové sloučeniny:

N-{2-[4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]-methoxy}ethylamin o teplotě tání 169°C ,

methyl-N-/2-{[4-/2,3-dichlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/aminoacetát o teplotě tání 96 až 98°C ,

ethyl-N-/2-{4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl methoxy}ethyl/aminoacetát o teplotě tání 78 až 80°C ,

methyl-N-/2-{4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/aminoacetát

NMR / CDCl_3 , hodnoty τ /: 7,72 /1H, široký singlet/, 6,96-7,51 /4H, multiplet/, 5,43 /1H, singlet/, 4,78 /2H, singlet/, 4,10 /2H, kvartet/, 3,78 /3H, singlet/, 3,63 /3H, singlet/, 3,3-3,7 /6H, multiplet/, 2,38 /3H, singlet/, 1,20 /3H, triplet/,

2-/2-[4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxyethylamino/acetamid o teplotě tání 126 až 129°C ,

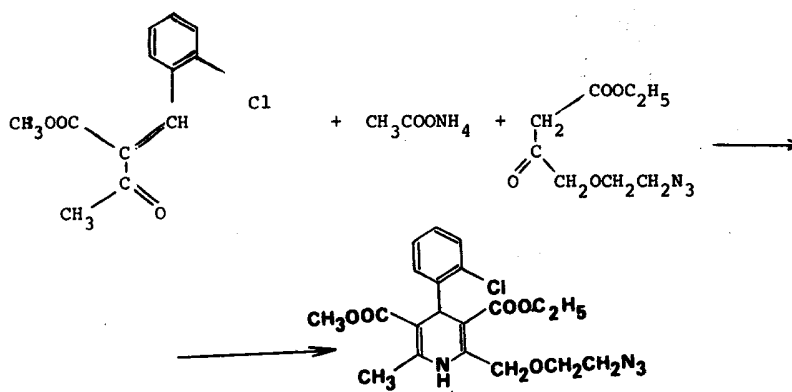
N-methyl-N-/2-{4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethylaminoacetamid o teplotě tání 123 až 124°C ,

hemihydrát N-/2-{[4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl/amioctové kyseliny o teplotě tání 140 až 150°C .

Výrobu určitých výchozích látek ilustrují následující přípravy.

P ř í p r a v a 1

2-/2-azidoethoxy/methyl-4-/2-chlorfenyl-/3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



K suspenzi 114 g natriumhydridu /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, pak se ochladí ve vodě s ledem a během 2 hodin se k ní přikape roztok 276 g ethyl-4-chloracetoacetátu ve 250 ml tetrahydrofuranu.

Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 150 ml ethanolu a hodnota pH se 4M kyselinou chlorovodíkovou upraví na 6 až 7. Přídavkem vody se rozpustí přítomný pevný materiál, vrstvy se oddělí, organická vrstva se odpaří, zbytek se zředí 600 ml vody a směs se odpaří.

Odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se ethyl-4-/2-azidoethoxy/acetoacetát ve formě hnědého oleje o čistotě 73 % /podle plynové chromatografie/.

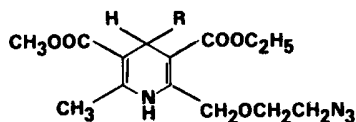
Směs tohoto surového produktu a 92,3 g octanu amonného v 600 ml ethanolu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní 286,6 g methyl-2-/2-chlorbenzyliden/acetoacetátu.

Výsledná směs se 5,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, zbytek se 16 hodin míchá s 1,5 litru methanolu, vyloučený pevný materiál se shromáždí, dvakrát se promyje 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.

Přípravy 2 až 4

Analogickým způsobem jako v přípravě 1 se z příslušných výchozích materiálů vyrobí následující azidy:

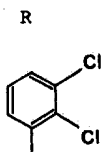


příprava
č.

teplota tání /°C/

Analýza /% / nebo NMR
nalezeno /vypočteno/
C H N

2



141

50,88 4,78 11,73
/51,18 4,73 11,94/

3



124

59,64 6,11 13,98
/59,99 6,04 13,99/

4

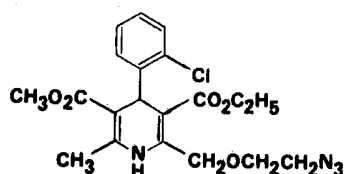
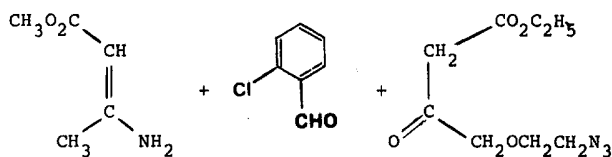


129-130

NMR /CDCl₃, hodnoty δ':
7,14 /5H, m/, 5,28 /1H, s/,
4,80 /2H, s/, 4,04 /2H,
kvartet/, 3,65 /4H, m/, 3,62
/3H, s/, 2,35 /3H, s/, 1,20
/3H, t/.

Příprava 5

Příprava 2-/2-azidoethoxy/methyl-4-/2-chlorfenyl/-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridinu

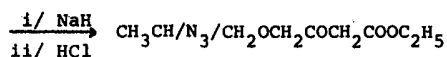
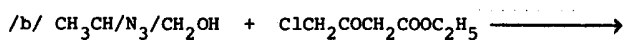
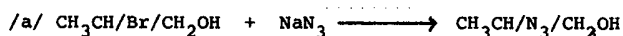


46,4 g ethyl-/4-/2-azidoethoxy/acetoacetátu, připraveného z 2-azidoethanolu analogickým postupem jako v přípravě 1, se nechá 18 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem s 24,8 g methyl-3-aminokrotonátu a 30,3 g 2-chlorbenzaldehydu.

Po ochlazení na teplotu místnosti se výsledný pevný materiál shromáždí, dvakrát se promyje methanolem a vysuší se, čímž se získá 28 g sloučeniny uvedené v názvu. Produkt je možno krystalovat z methanolu, acetonu nebo ethylacetátu. Shora uvedeným způsobem připravený produkt se používá přímo.

Příprava 6

Příprava ethyl-4-/2-azidoprop-1-oxy/acetoacetátu



Směs 19,75 g 2-brompropan-1-olu [J. Am. Chem. Soc., 7681, 96 /1974/] a 10,0 g natrium azidu se 4 dny zahřívá na parní lázni, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a čtyřikrát se promyje etherem.

Spojené etherické podíly se zfiltrují a odpaří, čímž se získá 12,3 g 2-azidopropan-1-olu ve formě světle hnědého oleje o čistotě 98 % /podle plynové chromatografie/.

K ledem chlazené suspenzi 6,6 g natriumhydridu /80% disperze v oleji/ v 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání během 2 minut přidá roztok 10,1 g 2-azidopropan-1-olu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs se za chlazení ledem 15 minut míchá, načež se k ní během 20 minut přidá roztok 16,4 g ethyl-4-chloracetoacetátu ve 150 ml tetrahydrofuranu.

Směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří. Zbytek se zředí vodou, dvakrát se promyje etherem, okyslí se 2M kyselinou chlorovodíkovou a třikrát se extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získá se surový ethyl-4-/2-azidoprop-1-oxy/acetoacetát, který se přímo používá k další reakci. Výtěžek činí 20 g.

Následující postupy ilustrují přípravu výchozích aldehydů.

Příprava 2-chlor-3-trifluormethylbenzaldehydu

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

Za udržování teploty pod -60°C se přikape 180 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu, směs se 2 hodiny míchá při teplotě -68°C a pak se k ní za udržování teploty pod -60°C přikape roztok 22 ml dimethylformamidu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu.

Reakční směs se nechá během 17 hodin pomalu ohřát na teplotu místnosti, přidá se k ní 200 ml destilované vody, organická fáze se oddělí a vodný podíl se extrahuje 100 ml etheru. Etherický extrakt se spojí s organickou fází, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zfiltruje a odpaří. Získá se 61,5 g surové sloučeniny uvedená v názvu, ve formě oleje.

Tento olejovitý materiál se vnese do roztoku 65 g hydrogensířičitanu sodného v 600 ml destilované vody a 0,5 hodiny se zahřívá na 60°C . Reakční roztok se extrahuje třikrát vždy 100 ml methylenchloridu, vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou sírovou na pH 1 a další 0,5 hodiny se zahřívá na 100°C .

Výsledný vodný roztok se extrahuje třikrát vždy 200 ml methylenchloridu, spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 42 g bezbarvé pevné látky, která po krystalizaci z hexanu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, o teplotě tání 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 2,3-dichlorbenzaldehydu

Sloučenina uvedená v názvu, tající při 62 °C, se nejlépe připraví analogickým postupem jako v předcházející přípravě, za použití 1,2-dichlorbenzenu jako výchozího materiálu.

Analýza: pro $C_7H_4Cl_2O$
 vypočteno 48,04 % C, 2,30 % H;
 nalezeno 47,62 % C, 2,38 % H.

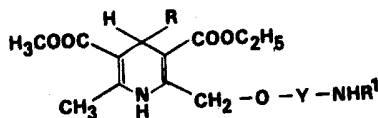
V následující části jsou uvedeny hodnoty účinnosti sloučenin podle vynálezu ve formě molárních koncentrací jednotlivých sloučenin potřebných k 50% potlačení odpovědi při shora popsaném testu na aortě krysy /hodnoty IC_{50} ; $IM = 1 \text{ g/mol/litr}$ /.

Čím nižší je tato koncentrace, tím účinnější je daná sloučenina. Z dále uvedených hodnot vyplývá, že nejučinnějšími látkami jsou tedy produkty z příkladů č. 1 a 2.

sloučenina	IC_{50}
produkt z příkladu 1	$3,2 \times 10^{-9} M$
produkt z příkladu 2	$3,2 \times 10^{-9} M$
produkt z příkladu 3	$6,3 \times 10^{-9} M$
produkt z příkladu 4	$1,6 \times 10^{-7} M$
produkt z příkladu 5	$1,8 \times 10^{-8} M$
produkt z příkladu 9	$4 \times 10^{-9} M$
produkt z příkladu 10	$2,2 \times 10^{-8} M$

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,4-dihydropyridinů obecného vzorce I



/I/

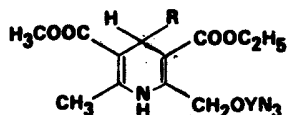
ve kterém

Y znamená ethylenovou nebo isopropylenovou skupinu,

R představuje fenylovou, 2-chlorfenylovou, 2-fluorfenylovou nebo 2,3-dichlorfenylovou skupinu a

R¹ znamená atom vodíku, skupinu CH₂COOCH₃, CH₂COOC₂H₅, CH₂COOH, CH₂CONH₂ nebo CH₂CONHCH₃,

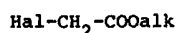
a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje azidosloučenina obecného vzorce



ve kterém

R a Y mají význam jako v obecném vzorci I,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená atom vodíku, která se pak popřípadě převede reakcí se sloučeninou obecného vzorce



kde

Hal znamená chlor nebo brom, a

alk znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,

na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R¹ znamená zbytek -CH₂COOalk, kde alk má shora uvedený význam, nebo/a se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená zbytek -CH₂COOalk, kde alk má shora uvedený význam, převede hydrolyzou nebo reakcí s amoniakem nebo methylaminem na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená zbytek -CH₂COOH resp. -CH₂CONH₂ nebo -CH₂CONHCH₃, nebo/a se výsledná sloučenina obecného vzorce I převede reakcí s netoxickou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí vodíkem.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se hydrogenace provádí v přítomnosti paladiového katalyzátoru.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí zinkem a kyselinou chlorovodíkovou.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce podle bodu 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R znamená 2-chlorfenylovou skupinu,

Y představuje skupinu -/CH₂/₂- a

R¹ znamená atom vodíku.