



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 3983/83
- (22) Indleveringsdag: 01 sep 1983
- (41) Alm. tilgængelig: 05 mar 1984
- (44) Fremlagt: 05 aug 1991
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 04 sep 1982 GB 8225246

- (51) Int.Cl.⁵ C 07 D 211/90
C 07 D 401/12
C 07 D 417/04
//C 07 D 401/12,
C 07 D 211:00,
C 07 D 213:00)
(C 07 D 417/04,
C 07 D 211:00,
C 07 D 277:00)

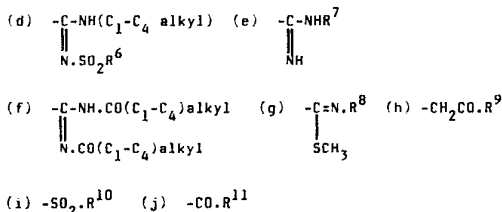
- (71) Ansøger: *PFIZER CORPORATION; Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel; Colon, PA
- (72) Opfinder: Simon Fraser *Campbell; GB, Peter Edward *Cross; GB, John Kendrick *Stubbs; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,4-dihydropyridinderivater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf og 1,4-dihydropyridinderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

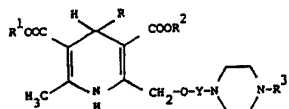
EP off. g. skrift nr. 31801
JP 55-47656 A



(57) Sammendrag:

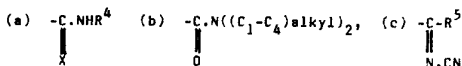
3983-83

1,4-dihydropyridin-derivater med formlen



--- (I)

hvor R er aryl eller heteroaryl, R¹ og R² hver for sig er (C₁-C₄)alkyl eller 2-methoxyethyl, Y er -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂CH(CH₃)- eller -CH₂C(CH₃)₂-, og R³ er hydrogen eller en gruppe valgt blandt:



hvor R⁴ er H, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, -COO(C₁-C₄)alkyl, -CH₂COO(C₁-C₄)alkyl, aryl, -SO₂aryl eller heteroaryl, X er O eller S,

R⁵ er 1-pyrrolidinyl, -NH₂, -NH(C₁-C₄)alkyl, -N((C₁-C₄)alkyl) eller -NH(CH₂)₂N((C₁-C₄)alkyl)₂,

R⁶ er (C₁-C₄)alkyl eller aryl,

R⁷ er -CONH(C₁-C₄)alkyl eller -COO(C₁-C₄)alkyl,

R⁸ er -CN, -SO₂(C₁-C₄)alkyl eller -SO₂aryl,

R⁹ er -NH₂, -NH(C₁-C₄)alkyl, -NH.aryl eller (C₁-C₄)alkoxy,

R¹⁰ er -NH₂, -N((C₁-C₄)alkyl)₂ eller (C₁-C₄)alkyl, og

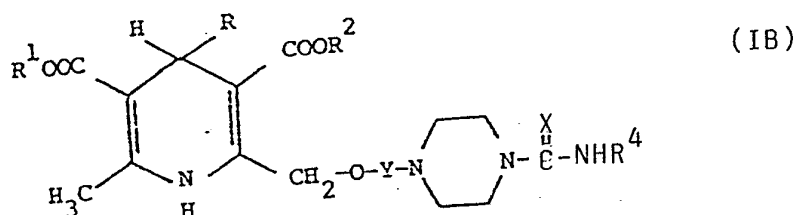
R¹¹ er H, halogenmethyl, -COO(C₁-C₄)alkyl, -CH₂O(C₁-C₄)alkyl, -CH₂CO(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, aryl, heteroaryl, morpholino eller 5-oxo-pyrrolidin-2-yl, eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne er nyttige som anti-ischemiske og anti-hypertensive midler.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,4-dihydropyridinderivater, som har en substitueret piperazinylgruppe i en sidekæde knyttet til 2-stillingen, og som er nyttige som antiischæmiske og antihypertensive midler. Opfindelsen angår endvidere hidtil ukendte 1,4-dihydropyridinderivater med en usubstitueret piperazinylgruppe i 2-sidekæden til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden.

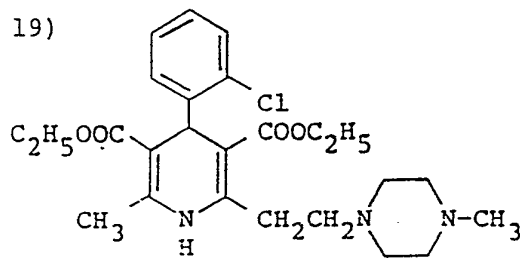
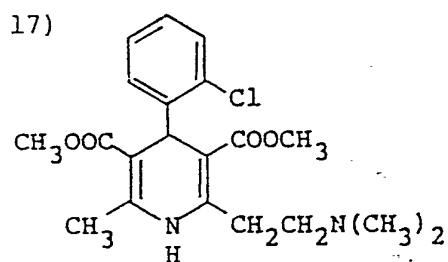
De omhandlede farmaceutisk aktive forbindelser reducerer transporten af calcium ind i cellen, og de er således i stand til at forsinke eller forhindre den hjerte-kontraktur, der antages at forårsages af en akkumulation af intracellulært calcium under ischæmiske tilstande. For stor calciumtransport under ischæmi kan have en række yderligere uheldige virkninger, der yderligere forværrer det ischæmiske myocardium. Disse tilstande omfatter mindre effektiv anvendelse af oxygen til ATP-fremstilling, aktivering af mitochondrial fedtsyreoxidation og muligvis fremme af cellenecrose. Således er forbindelserne nyttige til behandling eller forhindring af en række forskellige hjertesygdomme som f.eks. angina pectoris, hjertearytmier, hjerteanfald og hjertehypertrofi. Forbindelserne udviser også vasodilatorisk virkning, da de kan hæmme calciumindstrømningen i celler af vasculært væv, og de er således også nyttige som antihypertensive midler og til behandling af coronar vasospasme.

De nye 1,4-dihydropyridinderivater, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er forbindelser med formlen



- hvor R er valgt blandt (a) phenyl, som eventuelt har 1 eller 2 substituenten valgt blandt nitro, halogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, trifluormethyl, (C₁-C₄alkoxy)carbonyl og cyan, (b) 1- og 2-naphthyl og (c) thioazolyl,
- 5 R¹ og R² hver for sig betyder C₁-C₄)alkyl, Y betyder -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂CH(CH₃)- eller -(CH₂C(CH₃)₂)₂-, X betyder O eller S, og
- 10 R⁴ betyder H, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, -COO(C₁-C₄)alkyl, -CH₂COO(C₁-C₄)alkyl, pyridyl, aryl eller -SO₂aryl, hvor "aryl" betyder phenyl, der eventuelt er substitueret som defineret under (a) ovenfor, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

- 15 Beslægtede forbindelser er kendt fra japansk patentansøgning Kokai nr. 55/47656, hvori to specifikt angivne forbindelser, nemlig forbindelserne 17 og 19, har de følgende formler



20. De to forbindelser 17 og 19 ifølge den nævnte japanske ansøgning blev sammenlignet med tre forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse:

Undersøgt forbindelse	ED ₅₀ µg/kg	
	CVR	SVR
"A"	40	73
"B"	<150	<150
"C"	< 45	ikke udført
"forbind. 17"	>450	>450
"forbind. 19"	70	*

*Ca. 20 % fald i SVR ved 150 µg/kg. Kraftig forøgelse ved højere doser forbundet med forstyrret hjertefunktion.

5 Tabel b: Doser i µg/kg af de undersøgte forbindelser, som var nødvendige til at forøge P-R intervallet og nedsætte myocardial kontraktivitet (LVdp/dt max).

Undersøgt forbindelse	P-R	LVdP/dt
"A"	>2,000	>2,000
"B"	> 150	> 150
"C"	1,500	1,500
"forbind. 17"	>1,500	>1,500
"forbind. 19"	150	< 150

Resultater

10 De langvarige vasculære virkninger af de foreliggende forbindelser "A", "B" og "C" (tabel a) opstår ved lavere doser end de, som er nødvendige for at inducere en svækelse af hjertefunktionen (tabel b), og disse var af forbigående art. For forbindelsen "A" var forskellen i dosis mere end 40 gange. "Forbindelse 17" var i det

væsentlige uaktiv og gav kun kortlivede cardiovasculære forandringer ved 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$. "Forbindelse 19" gav coronar dilatation ved 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, men inducerede uheldige virkninger på hjertet ved alle doser over 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, således at hjertefunktionen blev alvorligt forstyrret ved 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$, og hjertestop blev observeret ved 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Disse resultater underbygger, at den foreliggende opfindelse udmærker sig i forhold til de kendte beslægtede forbindelser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Opfindelsen angår også 1,4-dihydropyridinderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden, hvilke forbindelser er ejendommelige ved, at de har den i krav 5 angivne formel IA.

Forbindelserne med formlen (I), der indeholder et eller flere asymmetriske centre, kan eksistere som et eller flere par af enantiomere, og disse par eller de enkelte isomere kan adskilles ved fysiske metoder f.eks. ved fraktioneret krystallisation af de frie baser eller passende salte eller ved kromatografi af de frie baser. Opfindelsen omfatter også de adskilte par såvel som blandinger heraf, de racemiske blandinger eller de adskilte optisk aktive isomere d- og l-former.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen IB er de, der dannes med syrer, som danner ikke-toxiske syreadditionssalte som f.eks. hydrochlorid-, hydrobromid-, sulfat- eller hydrogen-sulfat-, fosfat- eller surt-fosfat-, acetat-, citrat-, fumarat-, glyconat-, lactat-, maleat-, succinat- og

tartratsaltene.

"Halogen" betyder fluor, chlor, brom eller iod.

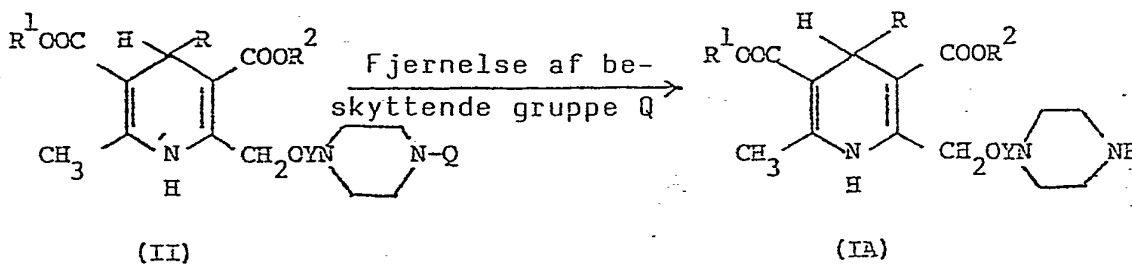
Alkyl- og alkoxygrupper med 3 eller 4 carbonatomer kan være ligekædede eller forgrenede.

5 R er fortrinsvis phenyl substitueret med 1 eller 2 halogenatomer eller en enkelt CF_3 -gruppe eller den er 1- eller 2-naphthyl. De mere foretrukne grupper repræsenteret af R er 2-chlorphenyl, 2-trifluormethylphenyl, 2,3-dichlorphenyl, 3,5-dichlorphenyl, 2,6-dichlorphenyl,
10 1-naphthyl, 3-chlorphenyl og 2-fluorphenyl.

R^1 er fortrinsvis CH_3 , R^2 er fortrinsvis C_2H_5 , Y er fortrinsvis $-(\text{CH}_2)_2-$, og R^4 er fortrinsvis H eller (C_1-C_4) alkyl.

15 I de foretrukne individuelle forbindelser er R 2,3-dichlorphenyl, R^1 er CH_3 , R^2 er C_2H_5 , Y er $-(\text{CH}_2)_2-$, og R^4 er H eller CH_3 .

Mellemprodukterne ifølge opfindelsen med formlen (IA), kan fremstilles ved fjernelse af en passende beskyttende gruppe fra det tilsvarende N-beskyttede piperazin-
20 derivat, dvs.:



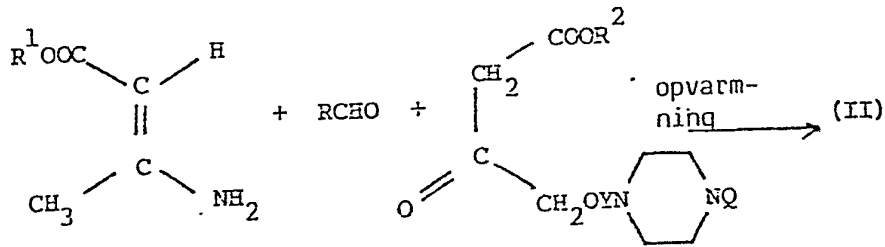
Foretrukne beskyttende grupper er benzyl, 4-chlorbenzyl

(som begge kan fjernes ved hydrogenering) og trityl
(som kan fjernes med syre).

De N-beskyttede piperazinderivater kan fremstilles kon-
ventionelt. N-benzyl- og N-(4-chlorbenzyl)derivaterne
5 er f.eks. beskrevet i vort EP-A-60 674.

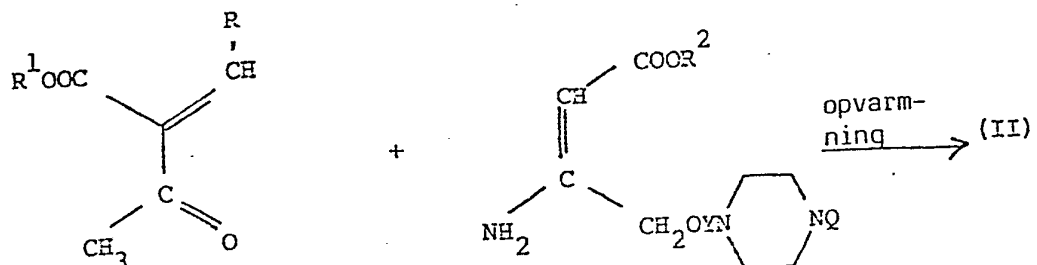
Veje til disse udgangsmaterialer er som følger:

(a) Hantzsch syntese:

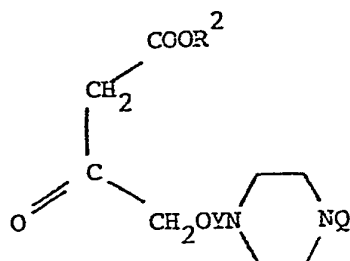


Enten opvarmes ketoesteren og aldehydet først sammen,
og derpå tilsættes crotonatet, eller alle tre reaktanter
opvarmes sammen, som det vil være kendt af fagfolk,
eller

(b)

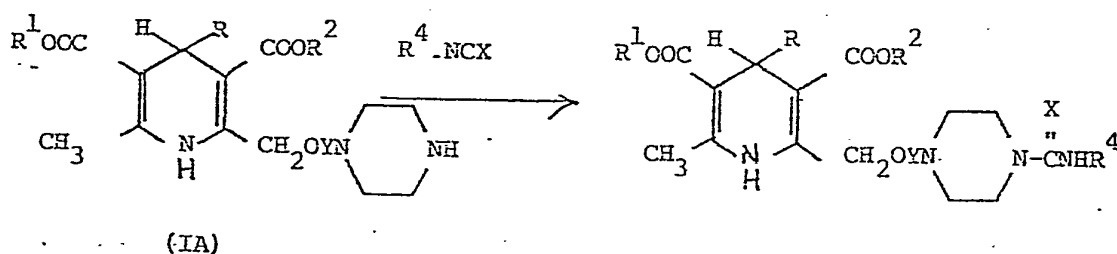


Sædvanligvis fremstilles crotonatet in situ ved omsætning af det tilsvarende acetoacetat:



med ammoniumacetat, som det er kendt af fagfolk.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles de
5 forbindelser med formlen IB, hvori R^4 er forskellig fra H, ved omsætning af en forbindelse med formlen IA med et isocyanat eller isothiocyant med formlen R^4NCX , dvs.:



Omsætningen udføres på sædvanlig måde. Sædvanligvis
10 er en omsætning i nogle få timer ved stuetemperatur i et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, tilstrækkeligt.

For at fremstille forbindelser med formlen IB, hvori
15 R^4 er H, skal anvendes natrium- eller kaliumcyanat eller -thiocyanat i nærvær af syre (f.eks. eddikesyre). Syren kan eventuelt tilføres ved anvendelse af forbindel-

sen med formlen IA som et syreadditionssalt.

Syreadditionssalte af forbindelserne med formlerne IA og IB kan fremstilles på sædvanlig måde f.eks. ved om-
5 sætning af en opløsning af den frie base i et passende organisk opløsningsmiddel med en opløsning af den pågældende syre i et passende opløsningsmiddel og enten frafiltrering af saltet, hvis det udfælder fra opløsningen eller inddampning af opløsningen til tørhed.

Evnen hos forbindelserne med formlen IB til at hæmme
10 transporten af calcium ind i cellen vises ved deres evne til at reducere isoleret hjertevævs respons på en forøgelse af calciumionkoncentrationen in vitro. Forsøget udføres ved at ophænge spiralt udskårne strimler af rotteaorta med den ene ende fikseret og den anden
15 ende forbundet med en krafttransducer. Vævet neddyppes i et bad med fysiologisk saltopløsning indeholdende kaliumioner i en koncentration på 45 millimolær og intet calcium. Calciumchlorid sættes til badet med en pipette til opnåelse af en endelig calciumionkoncentration på 2 millimolær. Forandringen i spænding forårsaget af den resulterende kontraktion af vævet noteres. Badet hældes ud og erstattes med frisk saltopløsning, og efter 45 minutters forløb gentages forsøget med den bestemte forbindelse, som skal afprøves, i salt-
20 opløsningen. Den koncentration af forbindelsen, der er nødvendig for at reducere responset med 50 % noteres.

Forbindelsernes antihypertensive virkning bedømmes også
efter peroral indgivning ved måling af faldet i blodtryk hos spontant hypertensive rotter eller renalt hypertensive hunde.
30

Til indgivning på mennesker ved kurativ eller profylaktisk behandling af hjertesygdomme og hypertension

anvendes sædvanligvis perorale doser af forbindelserne i området 2-100 mg dagligt for en voksen gennemsnitspatient (70 kg). Til en typisk voksen patient vil enkelte tabletter eller kapsler således sædvanligvis indeholde 1-20 mg, især 1-10 mg, aktiv forbindelse i et egnet farmaceutisk acceptabelt medium eller bærestof. Doser til intravenøs indgivning vil typisk være i området 10 mg pr. enkeltdosis alt efter behov. I praksis vil lægen bestemme den faktiske dosering, som vil være mest egnet for en individuel patient, og den vil variere med den pågældende patients alder, vægt og respons. De ovennævnte doseringer er eksempler på gennemsnitstilfælde, men der kan naturligvis være individuelle tilfælde, hvor højere eller lavere doseringsområder kan være af værdi.

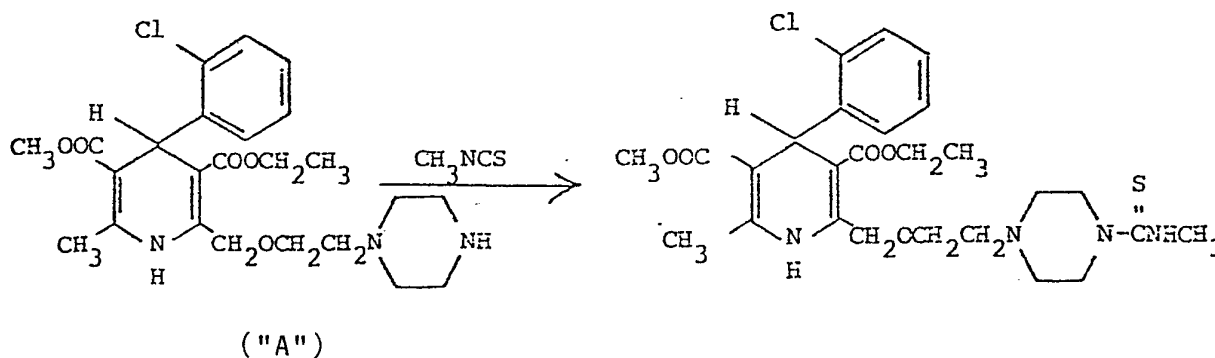
Til human brug kan de farmaceutisk aktive forbindelser med formlen IB indgives alene, men sædvanligvis indgives de sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof, der er valgt med henblik på den påtænkte indgivningsvej og farmaceutisk standardpraksis. F.eks. kan de indgives peroralt i form af tabletter indeholdende sådanne excipienser som stivelse eller lactose, eller i kapsler eller æg enten alene eller sammen med hjælpestoffer eller i form af eliksirer eller suspensioner indeholdende aromatiserende eller farvende midler. De kan indsprøjtes parenteralt f.eks. intravenøst, intramuskulært eller subkutant. Til parenteral indgivning anvendes de bedst i form af en steril vandig opløsning, som kan indeholde andre stoffer, f.eks. tilstrækkeligt salte eller glucose til at gøre opløsningen isotonisk.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremstillingen af forbindelserne (IA) ifølge opfindelsen samt fremgangsmåden ifølge opfindelsen til frem-

stilling af forbindelserne (IB).

EKSEMPEL 1

Fremstilling af 4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(4-{N-methylthiocarbamoyl} piperazin-1-yl)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin, hydrochloridsalt



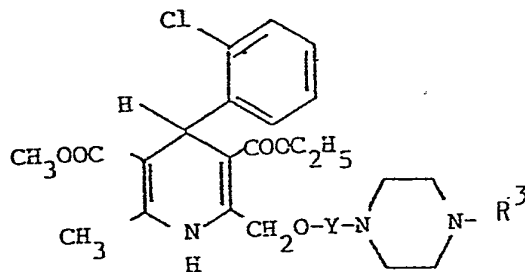
Piperazinen "A" (se eksempel 29) (0,5 g) blev opløst i tørt methylenchlorid (15 ml), og methylisothiocyanat (0,2 g) tilsattes under omrøring. Efter 1 time ved stuetemperatur blev opløsningsmidlet fjernet ved inddampning. Remanensen opløst i ethylacetat blev gjort sur med en etheropløsning af hydrogenchlorid og atter indampet til tørhed. Remanensen størknede ved triturering med tør ether, hvilket gav titelforbindelsen (450 mg), smp. 168-170 °C.

Analyse %:

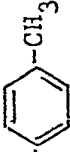

Beregnet for $C_{26}H_{35}ClN_4O_5S \cdot HCl$: C 53,15, H 6,18, N 9,54,
Fundet: C 52,96, H 6,22, N 9,65.

EKSEMPEL 2-28


De følgende forbindelser blev fremstillet som beskrevet i det forudgående eksempel ud fra den passende piperazin og isocyanat eller isothiocyant, og forbindelserne blev karakteriseret i den angivne form. I eksempel 5 anvendtes kaliumcyanat, og piperazinudgangsmaterialet var i oxalatsaltformen. I eksempel 28 anvendtes kaliumcyanat og vandig eddikesyre.



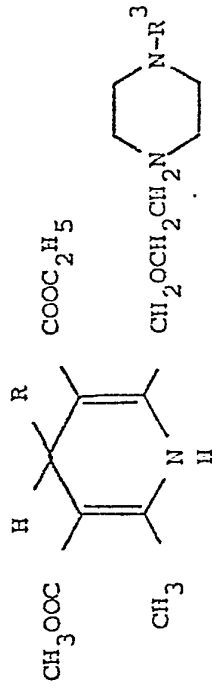
Eksem- pel nr.	Y	R	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
2	(CH ₂) ₂	-CSNICO ₂ C ₂ H ₅	Hydrochlorid	110°	52,51 6,05 8,72 (52,09 5,73 8,68)
3	(CH ₂) ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	Hydrochlorid hemihydrat	138-140°	55,84 6,86 9,19 (55,94 6,96 9,00)
4	(CH ₂) ₂	-CONHCH ₃	Hydrochlorid	165-7°	54,49 6,31 9,67 (54,64 6,35 9,80)
5	(CH ₂) ₂	-CONH ₂	Dihydrochlorid	150° dekomp.	50,74 6,02 9,22 (50,55 6,11 9,43)
6	(CH ₂) ₂	-CONHPh	Hydrochlorid	130°	58,48 5,98 8,54 (58,77 6,05 8,84)

Eksem- pel nr.	Y	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes). C H N
7	(CH ₂) ₂	-CONHSO ₂ - 	Hydrat	200-2°	55,30 5,72 8,05 (55,43 5,96 8,08)
8	(CH ₂) ₂	-CONHCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	Hydrochlorid hemihydrat	135°	53,44 6,28 8,56 (53,37 6,33 8,59)
9	(CH ₂) ₂	-CONH- 	Hydrochlorid hydrat	198-200°	54,76 6,28 9,10 (54,63 6,55 9,10)
10	(CH ₂) ₂	-CONH-(CH ₂) ₃ CH ₃	Hydrochlorid	125°	56,45 6,76 8,93 (56,77 6,90 9,13)

Eksem- pel nr.	Y	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
11	(CH ₂) ₂	$\text{-CONH-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Hydrochlorid	216°	57,70 6,11 8,29 (57,87 6,00 7,94)
12	(CH ₂) ₂	$\text{-CONH-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-F}$	Hydrochlorid	120°	56,51 5,59 8,47 (57,14 5,72 8,60)
13	(CH ₂) ₂	$\text{-CONHCH(CH}_3)_2$	Fri base	155-6°	59,80 7,08 9,82 (59,72 6,98 9,95)
14	(CH ₂) ₂	$\text{-CONH-} \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle$	Hydrochlorid	155°	58,07 6,87 8,98 (58,21 6,83 8,76)

Eksem- pel nr.	Y	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
15	(CH ₂) ₂	-CONH- 	Trihydrochlorid	90°	50,52 5,70 9,66 (50,92 5,56 9,90)
16	(CH ₂) ₂	-CONH(CH ₂) ₂ CH ₃	Hydrochlorid	105°	54,09 6,61 8,73 (54,45 6,86 9,07)
17	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-CONHCH ₃	Hydrochlorid	185°	55,20 6,43 9,67 (55,38 6,54 9,57)
18	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-CONHC ₂ H ₅	Hydrochlorid	140°	55,34 6,67 9,12 (56,09 6,72 9,35)
19	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-CONHCH(CH ₃) ₂	Hydrochlorid	115°	56,29 6,90 9,11 (56,77 6,90 9,13)

Eksem- pel nr.	Y	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
20	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	-CONHCH ₃	Hydrochlorid	180-3°	55,64 6,65 9,03 (56,09 6,72 9,35)



17

Eksem- pel nr.	R	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
21	2-CF ₃ -phenyl	-CONHCH ₃	Fri base	73-75°	57,17 6,22 10,07 (57,03 6,20 9,85)

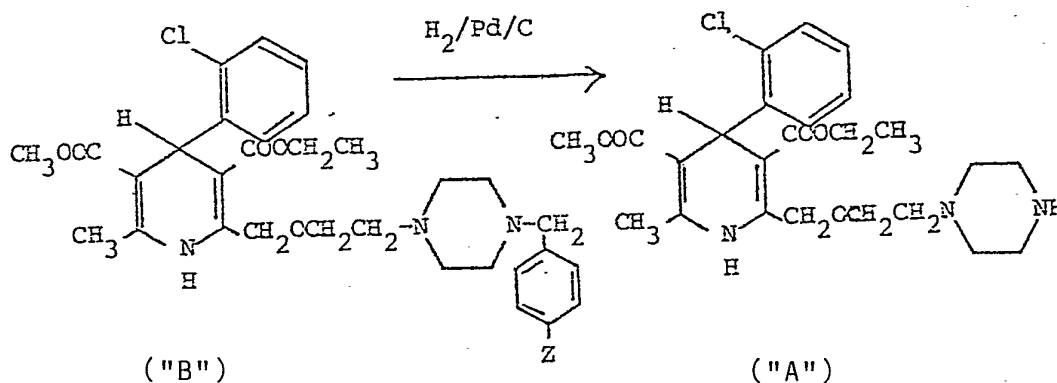
Eksem- pel nr.	R	R ³	Isoleret form	smp.. (°C)	Analysen% (teoretisk i parentes) C H N
22	2,3-dichlor- phenyl	-CONHCH ₃	Fri base	72-74°	54,18 5,96 9,93 (54,84 6,02 9,84)
23	3,5-dichlor- phenyl	-CONHCH ₃	Hemihydrat	72-74°	54,10 6,09 9,71 (53,98 6,10 9,68)
24	2,6-dichlor- phenyl	-CONHCH ₃	Hemihydrat	160-162°	53,58 5,99 9,65 (53,98 6,10 9,68)
25	3-chlorphenyl	-CONHCH ₃	Fri base	69-71°	58,41 6,70 10,46 (58,37 6,59 10,47)

Eksem- pel nr.	R	R ³	Isoleret form	smp. (°C)	Analyses% (teoretisk i parentes) C H N
26	2-fluorphenyl	-CONHCH ₃	Hydrat	84-85°	58,04 6,78 10,70 (58,19 6,95 10,44)
27	2-thiazolyl	-CONHCH ₃	Hemihydrat	142-143°	53,25 6,51 12,97 (53,47 6,63 13,56)
28	2,3-dichlor- phenyl	-CONH ₂	Hemihydrat	168-170°	53,10 5,73 9,78 (53,19 5,89 9,93)

Eksempel 29-36: Fremstilling af substituerede dihydro-pyridin-forbindelser med formlen IA, der er egnede som udgangsmaterialer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

EKSEMPEL 29

- 5 Fremstilling af 4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(piperazin-1-yl)-ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin og dets bis-oxalat-salt



- Metode A: Bis-oxalat-saltet af den 4-chlorbenzyl-beskyttede piperazin "B" (Z = Cl) (5 g) i methanol (1500 ml) blev omrørt og hydrogenet på en 5 % palladium-på-carbon-katalysator (0,5 g) ved 245 kPa og stuetemperatur natten over. Katalysatoren blev frafiltreret, opløsningsmidlet afdampet, og remanensen opdelt mellem methylenchlorid (100 ml) og fortyndet ammoniakvand (100 ml).
- 15 Den organiske fase blev tørret (Na_2CO_3), filtreret og inddampet til tørhed, hvilket gav titelforbindelsen som den frie base i form af en olie (3 g). En prøve omdannet til bis-oxalat-saltet i acetone havde smp. 170 °C (decomp).

20 Analyse %:

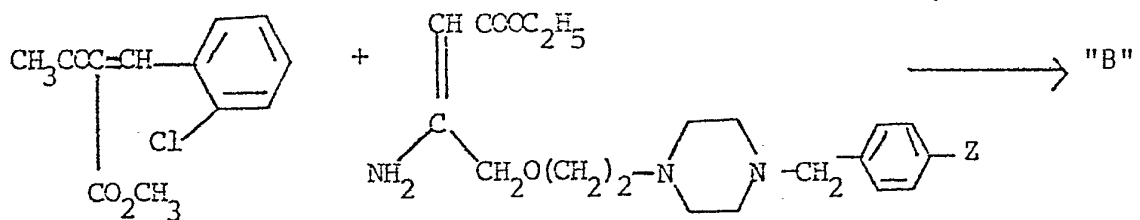
Beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_5 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$:

C 51,03, H 5,66, N 6,38

Fundet: C 51,72, H 5,58, N 6,54.

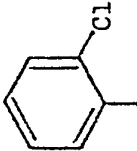
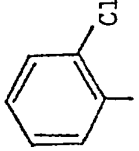
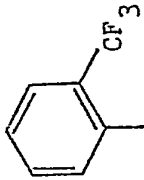
5 Metode B: Den benzyl-beskyttede piperazin "B" (Z = H) (42 g) i methanol (1500 ml) og eddikesyre (9 ml) blev hydrogeneret ved 40 °C under 345 kPa på en 5 % palladium-på-carbon-katalysator (2 g) natten over. Behandlingen som angivet i metode "A" gav titelforbindelsen som bis-oxalat-saltet (19 g), identisk med det salt, der blev fremstillet ved metode "A".

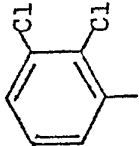
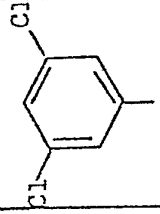
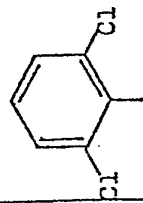
10 Udgangs-4-chlor-benzyl- og benzylpiperazinerne er beskrevet i henholdsvis eksempel 34 og 38 i EP-A-60 674. Vejen til fremstilling af dem var følgende:

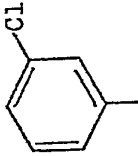


EKSEMPEL 30-36

15 De følgende forbindelser blev fremstillet på samme måde som beskrevet i det forudgående eksempel ud fra tilsvarende udgangsmaterialer og blev karakteriseret som angivet:

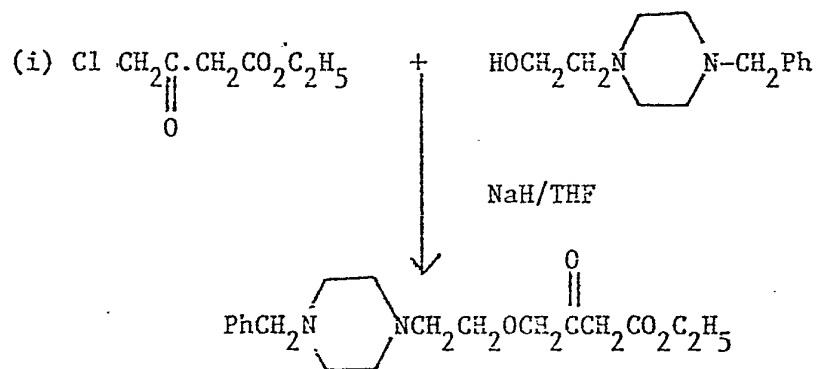
Eksem- pel nr.	Metode	R	Y	Isoleret form	smp. (°C)	Analyse% (teoretisk i parentes) C H N
30	"A"		$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	Bisoxalat	120°	52,53 5,77 5,77 (52,51 5,88 6,12)
31	"B"		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	Mono-oxalat	225-7°	55,29 6,26 7,14 (55,71 6,23 7,22)
32	"B"		$-(\text{CH}_2)_2-$	Fri base	N.m.r. (CDCl ₃) δ =	1,21 (t) 3H, 2,01 (m) 4H, 2,35 (s) 3H, 2,75 (m) 4H, 3,13 (m) 2H, 3,58 (s) 3H, 3,60 (t) 2H, 3,70 (q) 2H, 4,71 (s) 2H, 5,57 (s) 1H, 6,40 (m) 2H, 7,34 (m) 4H.

Eksem- pel nr.	Metode	R	Y	Isoleret form	N.m.r. (CDCl ₃) δ =
33	"B"		$-(\text{CH}_2)_2-$	Fri base	1,18 (t) 3H, 2,35 (s) 3H, 2,65 (m) 1H, 3,58 (s) 3H, 3,60 (t) 2H, 4,01 (q) 2H, 4,68 (s) 2H, 5,25 (s) 1H, 7,14 (m) 4H,
34	"B"		$-(\text{CH}_2)_2-$	Fri base	1,18 (t) 3H, 2,38 (s) 3H, 2,85 (m) 1H, 3,60 (s) 3H, 3,60 (broad) 2H, 4,10 (q) 2H, 4,65 (s) 2H, 4,90 (s) 1H, 7,25 (m) 3H, 8,87 (s) 1H. <u>0995</u> I.R. (Nujol) NH 3380 cm ⁻¹ , c=O 1685 cm ⁻¹
35	"B"		$-(\text{CH}_2)_2-$	Fri base	1,06 (t) 3H, 2,24 (s) 3H, 2,58 (m) 1OH, 3,38 (t) 2H, 3,52 (s) 3H, 3,61 (m) 1H, 3,96 (q) 2H, 4,64 (s) 2H, 5,93 (s) 1H, 7,12 (m) 3H, 7,46 (m) 1H

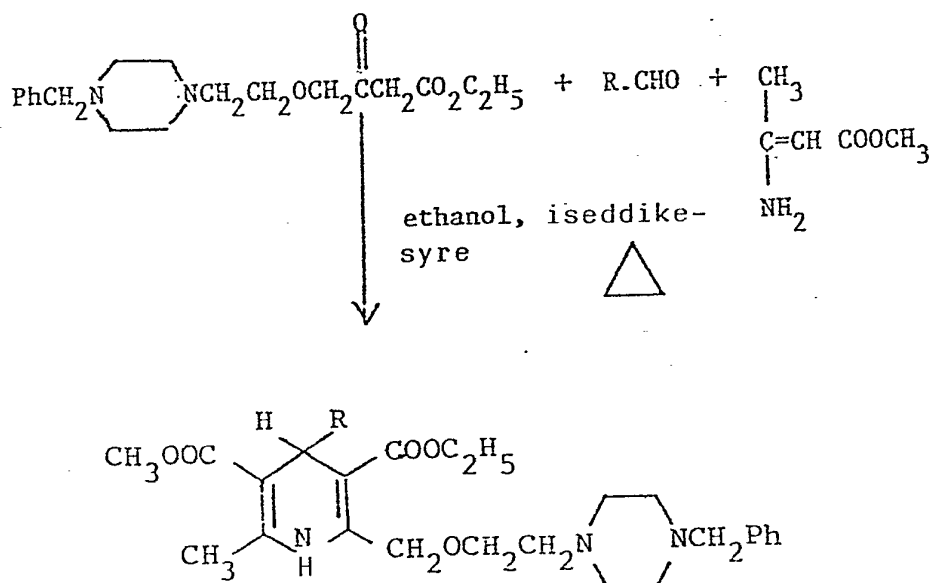
Eksem- pel nr.	Metode	R	Y	Isoleret form	N.m.r. (CDCl ₃) δ =
36	"B"		$-(\text{CH}_2)_2-$	Free base	1,21 (t) 3H, 2,38 (s) 3H, 2,60 (m) 1H, 3,60 (s) 3H, 3,60 (t) 2H, 4,05 (q) 2H, 4,68 (s) 2H, 4,95 (s) 1H, 7,16 (m) 5H <u>Også</u> I.R. (Nujol) NH 3300 cm ⁻¹ C=O 1685 cm ⁻¹

De benzyl-beskyttede piperaziner, der er anvendt som udgangsforbindelser ved hydrogeneringerne i eksempel 30 og 31, blev fremstillet som beskrevet i slutningen af eksempel 29.

- 5 De benzyl-beskyttede piperaziner, der er anvendt som udgangsforbindelser ved hydrogeneringerne i eksemplerne 32-36, blev fremstillet ved Hantzsch-reaktionen:

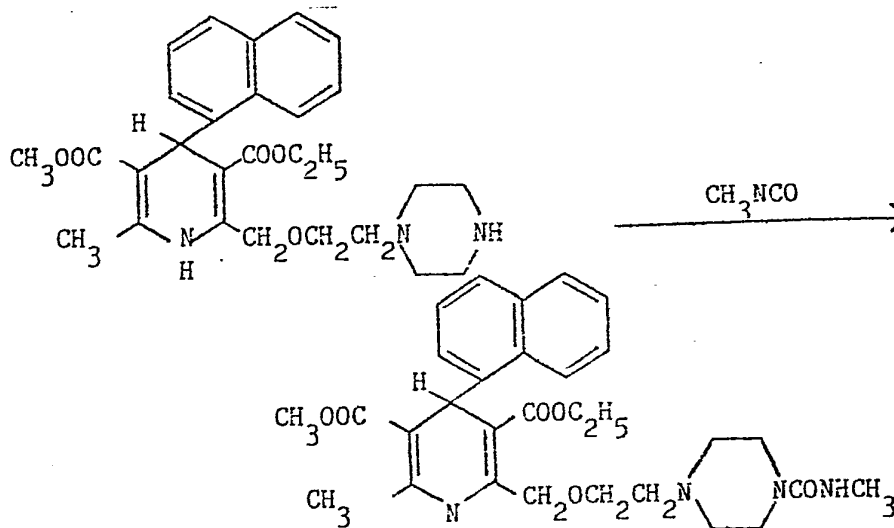


- (ii) Hantzsch-reaktion (se f.eks. EP-A-60 674).



	N.m.r. (CDCl ₃) δ =	0,92 (t) 3H
		2,42 (s) 3H
		2,73 (m) 10H
		3,41 (s) 3H
5		3,75 (q) 2H
		4,10 (t) 2H
		4,76 (s) 2H
		5,80 (s) 1H
		7,50 (m) 7H
10		8,55 (m) 1H

(B) 3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-[4-(N-methylcarbamoyl)piperazin-1-yl]ethoxymethyl]-4-(1-naphthyl)-1,4-dihydropyridinhydrat



15 1,3 g af forbindelsen fra del (A) blev opløst i 5 ml
 tørt chloroform, og derpå tilsattes dråbevis en op-
 løsning af 0,15 g methylisocyanat i 1 ml tørt chloroform.
 Opløsningen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur,
 og derpå blev opløsningsmidlet afdampet. Det resulterende
 olieagtige stof blev kromatograferet på 6,0 g

"Kieselgel 60" (handelsnavn" under anvendelse af 2 % methanol i ethylacetat, hvilket gav 0,5 g af et beige-farvet fast stof. Dette faste stof blev krystalliseret fra ethylacetat, hvorved der blev opnået 0,2 g 3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2- $\{$ 2-[4-(n-methylcarbamoyl)piperazin-1-yl]ethoxymethyl $\}$ -4-(1-naphthyl)-1,4-dihydropyridinhydrat med smp. 88 °C.

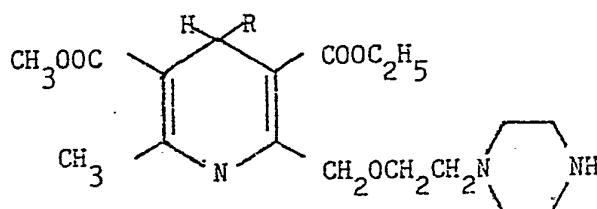
Analyse %:

Beregnet for $C_{30}H_{38}N_4O_6 \cdot H_2O$: C 63,36, H 7,09, N 9,85,

Fundet: C 63,39, H 6,82, N 9,87.

EKSEMPEL 38 OG 39

De følgende forbindelser blev fremstillet på samme måde som beskrevet i det foranstående eksempel del (A) ud fra tilsvarende udgangsmaterialer:



Eksem- pel nr.	R	Isoleret form	N.M.R. ($CDCl_3$) δ =
38		Fri base	1,17 (t) 3H, 2,34 (s) 3H, 2,52 (m) 6H, 2,88 (m) 5H, 3,56 (s) 3H, 3,63 (t) 2H, 3,98 (q) 2H, 4,69 (s) 2H, 5,20 (s) 1H, 7,07 (m) 5H,
39		Fri base	1,23 (t) 3H, 2,37 (s) 3H, 2,46 (m) 10H, 3,47 (s) 2H, 3,63 (s) 1H, 3,70 (s) 3H, 4,13 (q) 2H, 4,75 (s) 2H, 5,50 (s) 1H, 7,08 (d) 1H, 7,59 (d) 1H, 7,68 (m) 1H.

EKSEMPEL 40

Tabletter sammensættes af de følgende ingredienser:

	<u>mg/tablet</u>
5	Forbindelser fra et vilkårligt af eksemplerne 1-28 og 37(B) 10
	dicalciumphosphat 120
	majsstivelse 20
	magnesiumstearat 1,8
	natriumlaurylsulfat 0,2
10	Bestanddelene blandes grundigt, presses, granuleres og presses igen til tabletter af den ønskede størrelse.

EKSEMPEL 41

Kapsler sammensættes af de følgende ingredienser:

	<u>mg/kapsel</u>
15	Forbindelse fra et vilkårligt af eksemplerne 1-28 og 37(B) 10
	majsstivelse 127
	cellulose (mikrokrystallinsk) 127
	magnesiumstearat 5,4
20	natriumlaurylsulfat 0,6

Bestanddelene blandes omhyggeligt, fyldes derpå i hårde gelatinekapsler af passende størrelse til at indeholde ingredienserne.

25 Den følgende præparation belyser fremstillingen af et hidtil ukendt udgangsmateriale anvendt i eksempel 37(A).

PRÆPARATION(A) 1-(2-hydroxyethyl)-4-triphenylmethylpiperazin

2,6 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazin blev opløst i en blanding af 20 ml tørt methylenchlorid og 10 ml trimethylamin, opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur under langsom tilsætning af en opløsning af 5,6 g tritylchlorid i 20 ml tørt methylenchlorid. Da tilsætningen var afsluttet, blev opløsningen omrørt i yderligere 18 timer ved stuetemperatur og derefter inddampet til tørhed. Indstillingen til basisk reaktion med 5 % vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraktion med methylenchlorid gav 4,0 g 1-(2-hydroxyethyl)-4-triphenylmethylpiperazin, smp. 82 °C, der anvendtes direkte i det næste trin.

15 (B) 1-[2-(ethoxycarbonylacetylmethoxy)ethyl]-4-triphenylmethylpiperazin

0,9 g natriumhydrid sættes til 15 ml tørt tetrahydrofuran under omrøring ved stuetemperatur og under nitrogen. En opløsning af 1-(2-hydroxyethyl)-4-triphenylmethylpiperazin i 5 ml tørt tetrahydrofuran tilsættes dråbevis, og blandingen omrørtes i yderligere 1 time, efter at tilsætningen var afsluttet. Til slut tilsættes en opløsning af 1,8 g ethyl-4-chloracetoacetat i 5 ml tørt tetrahydrofuran, og blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. 5 dråber 2-propanol sættes til blandingen, der herefter blev hældt ud på 100 g is og forsigtigt neutraliseret med koncentreret saltsyre. Efter ekstraktion med ethylacetat blev den resterende olie opløst i acetonitril, vasket tre gange med petroleumsether (40-60°) og inddampet, hvilket gav 2,6 g 1-[2-(ethoxycarbonylacetylmethoxy)-ethyl]-4-triphenylmethylpiperazin som en orangerød olie, der anvendtes direkte.

AKTIVITETSDATA

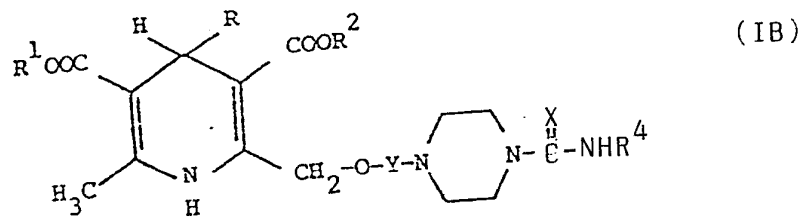
Den molære koncentration af forbindelserne, som var nødvendig for at reducere responset med 50 % i forsøget angivet ved den tidligere angivne rotteaortaprøvning er angivet nedenfor (IC₅₀ værdier) (1 M = 1 g mol/liter). Jo mindre koncentrationen er, desto mere aktiv er forbindelsen.

<u>Forbindelse</u>				<u>IC₅₀</u>	
	Produkt fra eksempel	1		6,3	$\times 10^{-9}$ M
10	- - -	2		1,38	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	3		2,0	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	4		6,0	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	5		3,72	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	6		5,01	$\times 10^{-9}$ M
15	- - -	7		2,51	$\times 10^{-7}$ M
	- - -	8		9,7	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	9		6,92	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	10		1,58	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	11		3,31	$\times 10^{-8}$ M
20	- - -	12		2,19	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	13		2,4	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	14		8,51	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	15		1,45	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	16		7,76	$\times 10^{-9}$ M
25	- - -	17		1,35	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	18		2,1	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	19		9,3	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	20		1,5	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	21		1,1	$\times 10^{-8}$ M
30	- - -	22		2,5	$\times 10^{-9}$ M
	- - -	23		5	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	24		2,5	$\times 10^{-8}$ M
	- - -	25		1,78	1×10^{-8} M

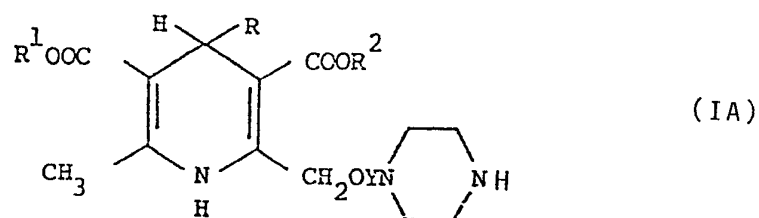
<u>Forbindelse</u>	(fortsat)	<u>IC</u> ₅₀
Produkt fra eksempel 26		1,95 x 10 ⁻⁸ M
- - - 27		1 x 10 ⁻⁶ M
- - - 28		7,9 x 10 ⁻⁹ M
5 - - - 37B		8,9 x 10 ⁻⁸ M

P a t e n t k r a v :

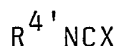
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,4-dihydro-pyridin-derivater med den almene formel



hvor R er valgt blandt (a) phenyl, som eventuelt har
 1 eller 2 substituenten valgt blandt nitro, halogen,
 5 (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, trifluormethyl,
 (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl og cyan, (b) 1- og 2-naphthyl
 og (c) thioazolyl,
 R¹ og R² hver for sig betyder (C₁-C₄)alkyl,
 Y betyder -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂CH(CH₃)- eller
 10 -CH₂C(CH₃)₂-,
 X betyder O eller S, og
 R⁴ betyder H, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl,
 -COO(C₁-C₄)alkyl, -CH₂COO(C₁-C₄)alkyl, pyridyl, aryl
 eller -SO₂aryl, hvor "aryl" betyder phenyl, der eventuelt
 15 er substitueret som defineret under (a) ovenfor, eller
 farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf,
 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med form-
 len



hvor R , R^1 , R^2 og Y er som defineret ovenfor, omsættes med enten (a) et isocyanat eller isothiocyanat med formelen



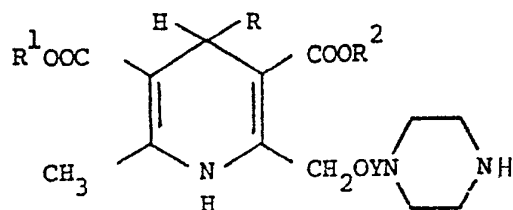
5 hvor $R^{4'}$ betyder det samme som R^4 ovenfor undtagen H , og X har den ovenstående betydning, eller (b) natrium- eller kaliumcyanat eller -thiocyanat i nærvær af syre, hvorpå den dannede forbindelse, om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R er 2-chlorphenyl, 2-trifluormethylphenyl, 2,3-dichlorphenyl, 3,5-dichlorphenyl, 2,6-dichlorphenyl, 1-naphthyl, 3-chlorphenyl eller 2-fluorphenyl, R^1 er CH_3 , og R^2 er C_2H_5 .

15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at Y er $-(CH_2)_2-$.

20 4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de forudgående krav, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen (IA), hvor R er 2,3-dichlorphenyl, R^1 er CH_3 , R^2 er C_2H_5 , og Y er $-(CH_2)_2-$, omsættes med enten (a) methylisocyanat eller (b) natrium- eller kaliumcyanat i nærvær af syre til dannelselse af en tilsvarende forbindelse med formlen (IB), hvor R^4 er henholdsvis CH_3 eller H .

25 5. 1,4-dihydropyridinderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



(IA)

hvor R , R^1 , R^2 og Y er som defineret i krav 1's indledning, eller er syreadditionssalte deraf.