



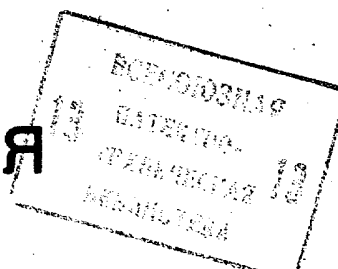
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1007556** **A**

3(51) C 07 D 211/90

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



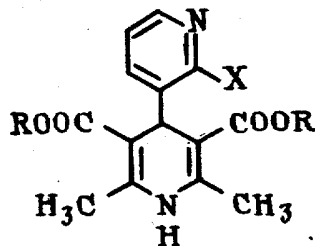
- (21) 2386167/23-04
(22) 12.08.76
(31) 33501; 45188
(32) 12.08.75; 31.10.75
(33) Великобритания
(46) 23.03.83. Бюл. № 11
(72) Жан-Мари Тёлон, Бернар Швейсгют
и Жан-Клод Коньякк (Франция)
(71) Эксаими (Франция)
(53) 547.822.1 (088.8)
(56) 1. Серрей А. Справочник по
органическим реакциям. М., ГХИ, 1962,
с. 74-76.

Приоритет по признакам:

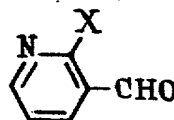
12.08.75 при R-CH₃, C₂H₅ и X-Cl.

31.10.75 при R-CH₃, C₂H₅ и X-Cl.

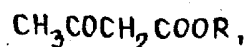
- (54) (57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1,4-
ДИГИДРОПИРИДИНОВ общей формулы



где R - метил или этил;
X - атом хлора или SCH₃,
отличающийся тем, что
альдегид общей формулы



где X имеет указанные значения,
подвергают взаимодействию с алкил-
ацетилацетатом общей формулы



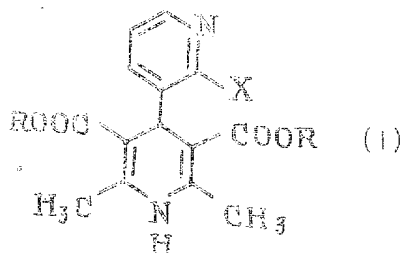
где R имеет указанные значения,
в водно-спиртовом растворе аммиака.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию проводят в водно-этанольном растворе.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что молярное соотношение альдегид: алкилацетилацетат: аммиак равно 1:2:1.

(19) **SU** (11) **1007556** **A**

Изобретение относится к способу получения новых 1,4-дигидропиридинов общей формулы



где R - метил или этил;

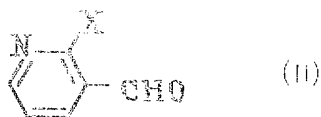
X - атом хлора или SCH_3 ,

которые могут найти применение в микро-фармацевтической промышленности в качестве средств, понижающих давление.

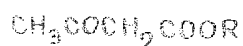
Известен способ получения замещенных 1,4-дигидропиридинов взаимодействием ароматического альдегида с эфирами β -кетокислот и аммиаком (синтез Ганча) [1].

Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармацевтическими свойствами.

Поставленная цель достигается согласно способу получения 1,4-дигидропиридинов общей формулы I, заключающемуся в том, что альдегид общей формулы



где X имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с алкилацетилацетатом общей формулы

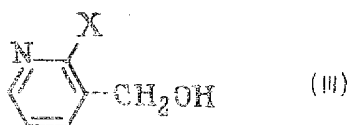


где R имеет указанные значения, в водно-спиртовом растворе аммиака.

При этом реакцию проводят в водно-этанольном растворе.

Мольное соотношение альдегид:алкилацетилацетат:аммиак равно 1:2:1.

Соединения общей формулы I могут быть получены путем окисления мягкими окислителями, такими как двуокись марганца или реактив Саретта (комплекс пиридинхромовый ангидрид), 3-метанол-пиридинов, замещенных в положении 2, общей формулы



где X имеет указанные значения, и органическом растворителе, таком как хлороформ или дихлорметан.

Соединения общей формулы I могут быть получены либо путем восстановления никотиновой кислоты, замещенной в положении 2, или метилового эфира этой кислоты или этилового эфира этой кислоты восстановлением альдегида лития или смесью боргидрида калия - хлорид лития в органическом растворителе, таком как простой эфир или тетрагидрофуран.

Пример 1. 4-(2-Хлор-3-пиридил)-3,5-дикарбэтокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин (R-этил, X-хлор).

Раствор 15 г 2-хлорникотинальдегида, 15 мл концентрированного гидрата окиси аммиака и 27,5 г этилацетоацетата в 80 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь затем выдерживают при температуре окружающей среды всю ночь. Образовавшиеся кристаллы сушат, тщательно промывают изопропанолом. Получают 20 г 4-(2-хлор-3-пиридил)-3,5-дикарбэтокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина, имеющего вид слабо-желтых кристаллов, т.пл. 206-208°C.

Пример 2. 4-(2-Хлор-3-пиридил)-3,5-дикарбометокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин (R-метил, X-хлор).

Процесс ведут аналогично примеру 1, но используют 14 г 2-хлорникотинальдегида и 23,8 г метилацетоацетата и получают 19,1 г 4-(2-хлор-3-пиридил)-3,5-дикарбометокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина, имеющего вид кристаллов светло-желтого цвета, т.пл. 262-264°C.

Пример 3. 3-Метанол-2-тиометилпиридин.

К раствору 57,6 г метилового эфира 2-тиометилникотиновой кислоты и 18,7 г боргидрида калия в 600 мл тетрагидрофурана приливают при перемешивании небольшими порциями 14,9 г хлоридрида лития и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч.

После охлаждения к реакционной смеси прибавляют воду и лед и органические соединения извлекают эфиром. Эфирный слой тщательно промывают водой, сушат сульфатом натрия.

После удаления эфира получают 45,5 г 3-метанол-2-тиометилпиридина.

на, имеющего вид белых кристаллов, т.пл. 60°C.

Пример 4. 2-Тиометилникотин-альдегид.

К раствору 45,5 г 3-метанол-2-тиометилпиридина в 1 л хлороформа приливают при интенсивном перемешивании небольшими порциями 29,4 г двуокиси марганца. По окончании приливания перемешивание продолжают в течение 6 ч при комнатной температуре, а затем фильтруют на целите.

Выпаривание фильтрата позволяет извлечь 44,9 г 2-тиометилникотин-альдегида, имеющего вид белых кристаллов, т.пл. 45°C.

Пример 5. 4-(2-Тиометил-3-пиридил)-3,5-дикарбэтокси-2,5-диметил-1,4-дигидропиридин (R - этил, X - SCH₃).

Раствор 10 г 2-тиометилникотин-альдегида, 7,85 мл концентрированного гидрата окиси аммония в 17 г этилацетилацетата в 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения выливают в воду со льдом, реакционную смесь извлекают эфиром и сушат сульфатом натрия. После выпаривания растворителя получают 13,6 г кристаллов, которые перекристаллизовывают из смеси циклогексан-эфир (9-1), и получают 8,6 г 4-(2-тиометил-3-пиридил)-3,5-дикарбэтокси-2,6-диметил-

-1,4-дигидропиридина, имеющего вид белых кристаллов, т.пл. 140°C.

Пример 6. 4-(2-Тиометил-3-пиридил)-3,5-дикарбэметокси-2,6-диметил-4,4-дигидропиридин (R - метил, X = SCH₃).

Процесс ведут аналогично примеру 5, но используют 17 г 2-тиометилникотинальдегида и 26 г метилацетилацетата и получают 15 г 4-(2-тиометил-3-пиридил)-3,5-дикарбэметокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина, имеющего вид белых кристаллов, т.пл. 120°C.

1,4-Дигидропиридины общей формулы I в эксперименте на собаках при внутривенном введении (бедренная вена) показывают способность вызывать значительное повышение коронарного дебета на единицу работы при применении в дозах 5-20 мкг на 1 кг веса.

При действии на крыс (самцов) в возрасте 14-20 недель с врожденной гипертонией при внутрибрюшинном введении названные соединения понижают сопротивление периферийных и коронарных сосудов и сокращают нагрузку на сердце. Продолжительность действия 2-10 мин. Эти соединения можно использовать, например, при лечении грудной жабы в ежедневных дозах 5-100 мг.

Предлагаемый способ позволяет получать новые соединения, обладающие ценными химико-фармацевтическими свойствами.

Составитель В.Борисова

Редактор Н.Гунько

Техред Ж.Кастелевич

Корректор А.Дзятко

Заказ 2160/78

Тираж 416

Подписное

ВНИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4