



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.10.73 (P. 166035)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 20.06.1977

MKP C07d 29/40

Int. Cl.²
C07D 211/80

Twórcy wynalazku: Roman Balicki, Marian Mordalski, Paweł Nantka-Namirski

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Organicznej, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania 4-podstawionych nowych pochodnych
2,6-dwu(trójkfluorometylo)-3,5-dwukarboetoksy-1,4-
-dwyhydropirydyny**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-podstawionych nowych pochodnych 2,6-dwu(trójkfluorometylo)-3,5-dwukarboetoksy-1,4-dwyhydropirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o liczbie węgla 1-4, podstawiony lub niepodstawiony rodnik aryłowy lub rodnik heterocykliczny taki jak α -lub β -lub γ -pirydylowy, α -furyłowy lub α -atienylowy.

Związki te nie były dotąd opisane w literaturze, a wstępne badania wykazały u nich szereg cennych właściwości farmakologicznych np.: cytotoksyczne, bakteriostatyczne oraz hipotensyjne. Związki te stanowią również produkty pośrednie do syntezy nowych, podstawionych układów heterocyklicznych.

Według wynalazku 4-podstawione nowe pochodne 2,6-dwu(trójkfluorometylo)-3,5-dwukarboetoksy-1,4-dwyhydropirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w reakcji aldehydu o wzorze R-CHO, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z γ , γ' , γ'' -trójkfluoroacetylooctanem etylu w obecności stężonego wodnego roztworu amoniaku.

Przy otrzymywaniu związków o ogólnym wzorze 1, w którym R mają wyżej podane znaczenie, należy według wynalazku kondensować 1 mol aldehydu z 2 molami γ , γ' , γ'' -trójkfluoroacetylooctanu etylu oraz stechiometryczną ilością stężonego wod-

2

nego roztworu amoniaku. Kondensacja przebiega w roztworze rozpuszczalnika organicznego, korzystnie niższego alkoholu alifatycznego lub aromatycznej aminy heterocyklicznej.

5 Przykład I. 0,44 g (0,01 mola) aldehydu octowego ogrzewano w roztworze alkoholowym z 3,68 g (0,02 mola) γ , γ' , γ'' -trójkfluoroacetylooctanu etylu i z 2 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku przez około 3 godziny. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z mieszaniny etanol-woda uzyskując 2,62 g (71%) 2,6-dwu(trójkfluorometylo)-4-metylo-3,5-dwukarboetoksy-1,4-dwyhydropirydyny o temperaturze topnienia 133-34°C.

15 Przykład II. Do mieszaniny 1,07 g (0,01 mola) aldehydu nikotynowego i 3,68 g (0,02) γ , γ' , γ'' -trójkfluoroacetylooctanu etylu w etanolu dodano około 2 ml stężonego roztworu amoniaku. Gdy egzotermiczna reakcja dobiegła końca, całość ogrzewano dodatkowo około 4 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Po dodaniu wody, wydzielony olej oddzielono i przeprowadzono w krystaliczny produkt. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-woda otrzymano 2,71 g (61%) 2,6-dwu(trójkfluorometylo)-4-(β -pirydylo)-3,5-dwukarboetoksy-1,4-dwyhydropirydyny o temperaturze topnienia 129-130°C. Postępując według opisanych przykładów otrzymano związki o wzorze 1 których podstawnik R oraz temperatury topnienia podano w tabeli.

Tabela

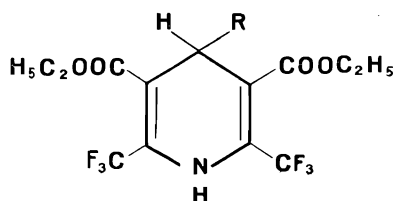
R= —CH ₂ CH ₃ ,	temp. topn. 131—132°C	
R= —CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,	„ 132—133°C	
R= —H,	„ 102—103°C	
R= —wzór 2	„ 91—92°C	5
R= —wzór 3	„ 168—169°C	
R= —wzór 4	„ 154—155°C	
R= —wzór 5	„ 177—178°C	
R= —wzór 6	„ 120—121°C	
R= —wzór 7	„ 128—129°C	10

Zastrzeżenia patentowe

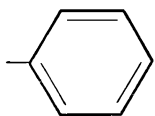
1. Sposób wytwarzania 4-podstawionych nowych pochodnych 2,6-dwu(trójfluorometylo)-3,5-dwukar-

boetoksy-1,4 dwuhidropirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o liczbie węgli 1—4, podstawiony lub niepodstawiony w pierścieniu rodnik aryłowy lub rodnik heterocykliczny taki jak α -lub β - lub γ -pirydył, α -furył oraz α -tienyl, **znamienny tym**, że aldehyd o wzorze R—CHO w którym R ma wyżej podane znaczenie kondensuje się z γ , γ' , γ'' -trójfluoroacetylooctanem etylu w obecności stężonego wodnego roztworu amoniaku.

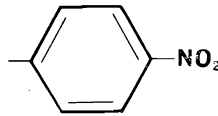
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcje kondensacji prowadzi się w środowisku alkoholowym lub środowisku aromatycznej aminy heterocyklicznej.



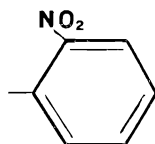
Wzór 1



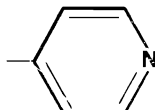
Wzór 2



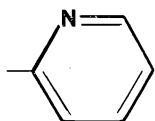
Wzór 3



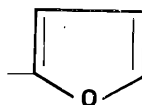
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7