



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250693
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 491/048

(22) Přihlášeno 19 03 85
(21) (PV 6285-85)

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(72)
Autor vynálezu

GOLDMANN SIEGFRIED dr., BOSSERT FRIEDRICH dr.,
BISCHOFF HILMAR dr., WUPPERTAL, PETZINNA DIETER dr., WESEL,
PULS WALTER dr., SCHLOSSMANN KLAUS dr., WUPPERTAL
(NSR)

(73)
Majitel patentu

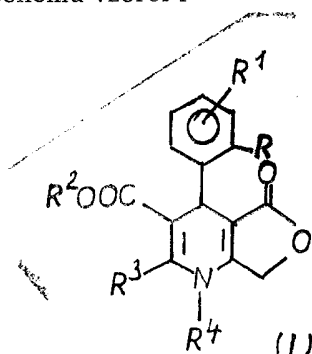
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Způsob výroby 1-alkylsubstituovaných 1,4-dihydropyridinlaktonů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových 1-alkylsubstituovaných 1,4-dihydropyridinlaktonů, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Nové sloučeniny odpovídají následujícímu obecnému vzorci I



v němž

R znamená atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methylovou skupinu, methylthioskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo nitroskupinu,

R¹ znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6

2

atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena skupinou SO nebo 2 atomy kyslíku,

R³ znamená methylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu nebo dimethylaminoethylovou skupinu,

R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu, popřípadě karboxyskupinu, skupinou —CO—OC₂H₅, hydroxyskupinu nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylových částech substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

ve formě isomerů, směsí isomerů, racemátů a optických antipodů s tím omezením, že R neznámá trifluormethylovou skupinu, jestliže R² znamená ethylovou skupinu.

Zvláště pak nutno jako výhodné jmenovat takové sloučeniny obecného vzorce I, v němž

R znamená trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methylovou skupinu nebo methylthioskupinu,

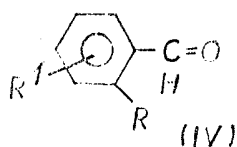
R^1 znamená atom vodíku nebo atom chlo-
ru,

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6
atomy uhlíku, která je popřípadě přeruše-
na 2 atomy kyslíku nebo skupinou $-\text{SO}-$
nebo znamená fenylalkylovou skupinu s 1
až 2 atomy uhlíku v alkylové části,

R^3 znamená methylovou skupinu, metho-
xymethylovou skupinu nebo dimethylamino-
ethylovou skupinu,

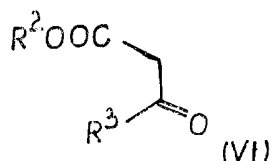
R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3
atomy uhlíku nebo allylovou skupinu,
s výjimkou sloučenin, ve kterých R zname-
ná trifluormethylovou skupinu, jestliže R^2
znamená ethylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou
podle tohoto vynálezu vyrábět tím, že se al-
dehydy obecného vzorce IV



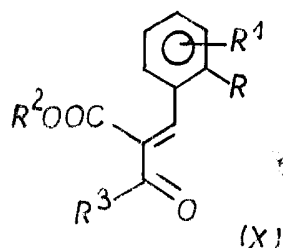
v němž

R a R^1 mají shora uvedený význam, u-
vádějí v reakci s ketosloučeninami obecné-
ho vzorce VI



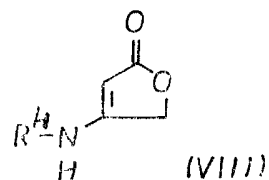
v němž

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,
a popřípadě po izolaci ylidenové sloučení-
ny obecného vzorce X



v němž

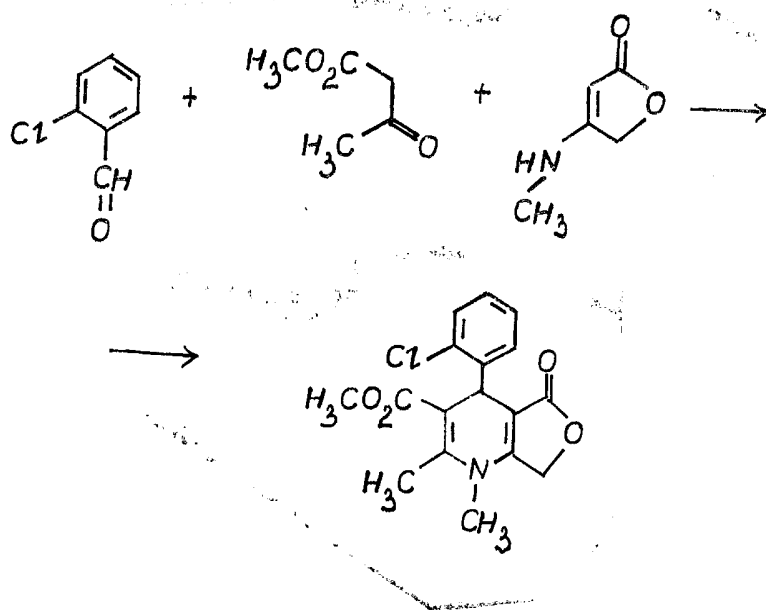
R^1 , R^2 , R^3 mají shora uvedený význam,
z reakční směsi, se na sloučeninu obecné-
ho vzorce X působí enaminy obecného vzor-
ce VIII



v němž

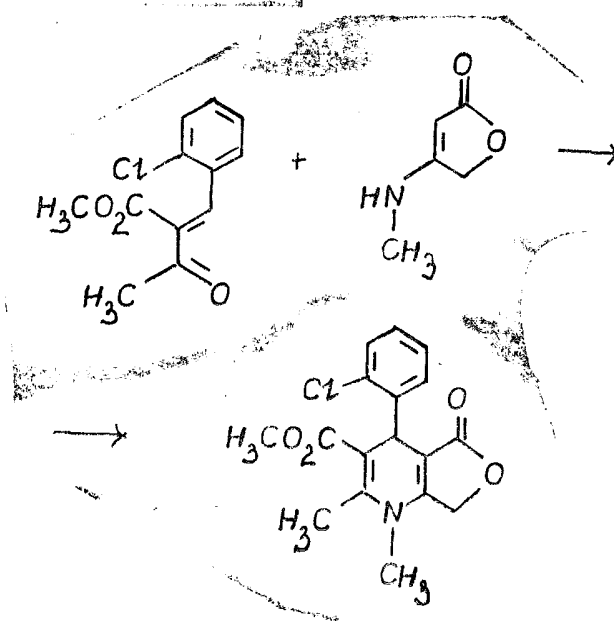
R^4 má shora uvedený význam,
popřípadě v přítomnosti vody nebo/a inert-
ních organických rozpouštědel.

Při použití konkrétních výchozích látek
je možno postup k výrobě sloučenin obec-
ného vzorce I podle tohoto vynálezu zná-
zornit dále uvedeným reakčním schématem:



V případě izolace meziprojektu obecného vzorce X lze pak druhý stupeň postupu

podle vynálezu znázornit následujícím reakčním schématem:



Jako rozpouštědla pro postup podle vynálezu přicházejí v úvahu voda a všechna inertní organická rozpouštědla. K těm náleží výhodně alkoholy, jako methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol, nebo ethery, jako diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, nebo ledová kyselina octová, pyridin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny nebo acetonitril.

Tento postup se provádí při teplotách od 0°C do 200°C , výhodně při teplotách od 20°C do 150°C .

Obvykle se pracuje při atmosférickém tlaku, avšak reakce se mohou rovněž provádět také při zvýšeném tlaku.

Při provádění postupu podle vynálezu je vzájemný poměr používaných reakčních složek libovolný. Obvykle se však reakční složky používají v molárních poměrech.

Sloučeniny vzorce IV, VI, VIII a X, které se používají jako výchozí látky, jsou známy z literatury nebo se mohou vyrábět podle metod známých z literatury [srov. A. C. Cape, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1 017 (1945); americký patentový spis 3 758 515; Organic Reactions XV, 204 a další (1907); D. Bormann, „Umsetzungen von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv. VII/4, 230 a další (1968); J. Org. Chem. **43**, 1 541 (1978); Z. Chem. **10**, 341 (1970); Suorey a další J. Am. Chem. Soc. **66**, 1 933 (1944); DE-OS 3 207 982.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu vykazují cenné spektrum farmakologických účinků.

Při nepatrném účinku na oběhový systém snižují tyto látky obsah krevního cukru a mohou se tudíž používat k léčení cukrovky.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vy-

nálezu se mohou známým způsobem převádět na obvyklé prostředky, jako jsou tablety, kapsle, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky, za použití inertních, netoxických farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel. Přitom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna vždy v koncentraci od asi 0,5 do 90 % hmot., vztaženo na celkovou hmotnost směsi, tj. v množství, které je dostačující k tomu, aby se dosáhlo uvedeného rozsahu dávek.

Tyto prostředky se připravují například smísením účinných látek s rozpouštědly nebo/a nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů nebo/a dispergátorů, přičemž se například v případě použití vody jako ředidla mohou popřípadě používat organická rozpouštědla jako pomocná rozpouštědla.

Jako pomocné látky je možno uvést například:

vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako parafiny (například ropné frakce), rostlinné oleje (například směs podzemnicového a sezamového oleje), alkoholy (například ethylalkohol, glycerin), glykoly (například pronylenglyko, polyethylenglykol), pevné nosné látky, jako např. přírodní kamenné moučky, (např. kaolin, alumin, masť, křída), syntetické kamenné moučky (například vysocedisperzní kyselinu křemičitou, křemičitany), cukry (například třtinový cukr, laktózu a hroznový cukr), emulgátory (jako například polyoxyethylenestery mastných kyselin), polyoxyethylenethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty a arylsulfonáty), dispergátory (například lignin, sulfitové odpadní louhy, methylcelulózu, škrob a polyvinylpyrrolidon) a lubrikátory (například hořečnatou sůl stearové kyseliny,

mastek, stearovou kyselinu a natriumlaurylsulfát).

Aplikace se provádí obvyklým způsobem, výhodně orálně nebo parenterálně, zejména perlinguálně nebo intravenózně. V případě orální aplikace mohou tablety samozřejmě kromě uvedených nosných látek obsahovat také přísady, jako je natriumcitrát, kalciumkarbonát a dikalciumfosfát společně s různými přísadami, jako je škrob, výhodně bramborový škrob, želatina apod.

Dále se mohou současně používat lubrikátory, jako hořečnatá sůl stearové kyseliny, natriumlaurylsulfát a mastek k přípravě tablet. V případě vodných suspenzí nebo/a elixírů, které jsou zamýšleny pro orální použití, se mohou k účinným látkám přidávat kromě shora uvedených pomocných látek různé přísady ke zlepšení chuti nebo barviva.

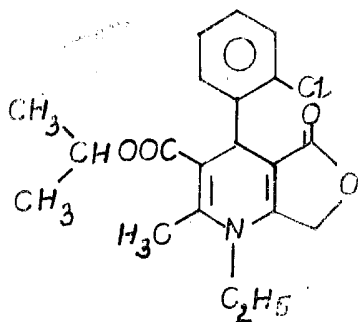
Pro případ parenterální aplikace se mohou používat roztoky účinných látek za použití vhodných kapalných nosných látek.

Obecně se ukázalo výhodným aplikovat při orální aplikaci od asi 0,01 do 200 mg účinné látky na 1 kg tělesné hmotnosti, výhodně od 0,1 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti k dosažení účinných výsledků.

Přesto může být popřípadě potřebné odklonit se od uvedeného rozsahu množství, a to v závislosti na tělesné hmotnosti pokusného zvířete, popřípadě v závislosti na způsobu aplikace, avšak také na základě druhu zvířete a jeho individuálního chování vůči medikamentu, popřípadě druhu přípravku a časovém okamžiku, popřípadě intervalu, ve kterém se aplikace provádí. Tak může být v některých případech dostačující použití menších než shora uvedených minimálních množství, zatímco v jiných případech se musí shora uvedené maximální meze překročit. V případě aplikace větších množství je možno doporučit aplikovat toto množství přes den v několika jednotlivých dávkách. Pro aplikaci v humánní medicíně se předpokládá stejný rozsah dávek. Podle smyslu platí přitom také shora uvedené skutečnosti.

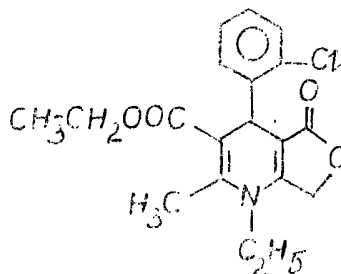
Vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje následující příklady:

Příklad 1



50 mmol 2-chlorbenzaldehydu, 50 mmol N-ethylamidu tetronové kyseliny a isopropylester octoové kyseliny se zahřívá přes noc na teplotu 100 °C a poté se reakční produkt čistí chromatografií na silikagelu. Získaná sloučenina taje při teplotě 110 až 112 stupňů Celsia.

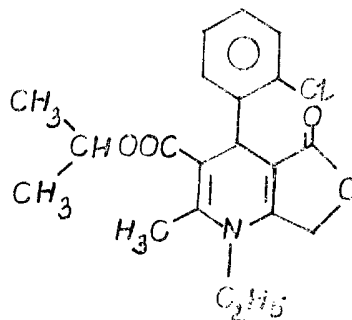
Příklad 2



50 mmol 2-chlorbenzaldehydu, 50 mmol N-ethylamidu tetronové kyseliny a ethylester octoové kyseliny se nechají reagovat analogickým způsobem jako v příkladu 1 a poté se reakční produkt čistí na silikagelu.

T. t.: 140 až 141 °C.

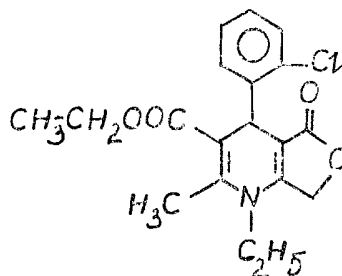
Příklad 3



50 mmol isopropylesteru 2-(2-chlorbenzyliden)acetooové kyseliny se nechá přes noc zahřívát spolu s 50 mmol N-ethylamidu tetronové kyseliny na teplotu 100 °C a poté se reakční produkt chromatografuje na silikagelu.

Teplota tání: 110 až 112 °C.

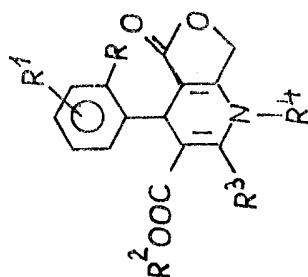
Příklad 4



50 mmol ethylesteru 2-(2-chlorbenzyliden)acetooové kyseliny se spolu s 50 mmol N-ethylamidu tetronové kyseliny vaří přes noc v ledové kyselině octové, reakční směs se

potom zahustí a zbytek se chromatografuje
na silikagelu.
Teplota tání: 140 až 141 °C.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:



příklad číslo	R	R¹	R²	R³	R⁴	teplota tání (°C)
5	-Cl	H	-C₂H₅	-CH₃	-CH₂-CH=CH₂	132
6	-Cl	H	-CH₃	-CH₃	-CH₂-CH₃	137 až 139
7	-Cl	H	-(CH₂)₃-CH₃	-CH₃	-CH₂-CH₃	169 až 174
8	-Cl	H	-CH₂-CH₃	-CH₃	-(CH₂)₂-CH₃	136 až 139
9	-Cl	H	-(CH₂)₂-OCH₃	-CH₃	-CH₂-CH₃	145
10	-Cl	H	-(CH₂)₂-S-CH₃	-CH₃	-CH₂-CH₃	131 až 135
11	CH₃	H	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	103 až 110
12	-Cl	H	-(CH₂)₂-CN	-CH₃	-C₂H₅	146 až 150
13	-Cl	3-Cl	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	123 až 125
14	-Cl	H	-(CH₂)₂- 	-CH₃	-C₂H₅	87
15	-Cl	6-Cl	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	130
16	-Cl	4-Cl	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	121 až 124
17	-Cl	H	 -CH₃	-CH₃	-C₂H₅	amorfní produkt¹)
18	-Cl	H	-(CH₂)₅-CH₃	-CH₃	-C₂H₅	olej
19	-F	H	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	183 až 186
20	-SCH₃	H	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	123 až 126
21	-Br	H	-C₂H₅	-CH₃	-C₂H₅	141 až 143
22	-Cl	H	-C₂H₅	-CH₃	-CH₂-COOH	135 až 139

příklad číslo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	teplota tání (°C)
23	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —COOC ₂ H ₅	amorfní produkt
24	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —OCH ₃	—CH ₃	134 až 137
25	—Cl	H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	—C ₂ H ₅	144 až 147
26	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OC ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₃	147 až 149
27	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OC ₂ H ₅	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	120 až 122
28	CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	151 až 154
29	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	—CH ₃	171 až 173
30	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —OCH ₃	—CH ₃	CH ₂ —CH=CH ₂	99 až 100
31	—Cl	H	—C(CH ₃) ₃	—CH ₃	—CH ₃	115 až 117
32	—Cl	H	—(CH ₂) ₂ —CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	131 až 133
33	—Cl	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	133 až 135
34	CH ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	100 až 103
35	—CN	H	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	152 až 155

Poznámka k tabulce:

¹)hmotnostní spektrum:

423 (M⁺),
406 (90 %),
378, 332, 316, 312, 288, 248, 222, 177, 75.

Příklad 36

Methylester 1-ethyl-2-methyl-4-(2-trifluormethylfenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny

Tato sloučenina se připravuje analogickým postupem jako je popsán v příkladech 1 až 4.

Teplota tání: 150 až 152 °C.

Příklad 37

Methylester 1-allyl-2-methyl-4-(2-trifluormethylfenyl)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny

Postupuje se stejným způsobem, jako je popsán v příkladech 1 až 4. Produkt se získá ve formě amorfní látky.

¹H-NMR spektrum (deuteriochloroform):
δ =

2,4 (s, 3H),
3,5 (s, 3H),
4,1 (m, 2H),
4,7 (s, 2H),
5,4 (d, 2H),
5,8 — 6,0 (m, 1H),
7,3 — 7,7 (m, 4H) ppm.

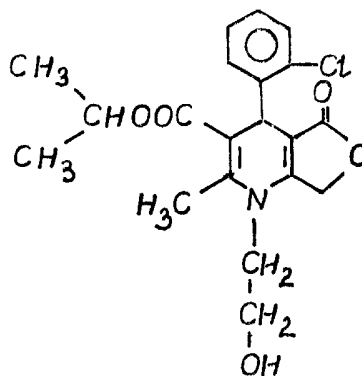
Příklad 38

Propylester 4-(2-chlorfenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny

Postupuje se stejným způsobem, jako je popsán v příkladech 1 až 4.
Teplota tání produktu 173 až 177 °C.

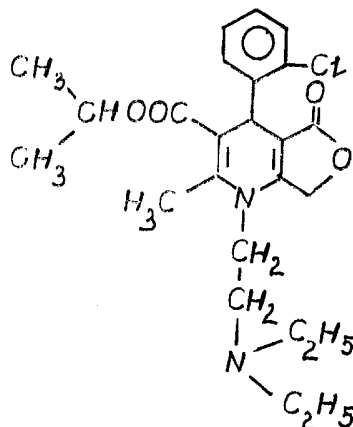
Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 4 se rovněž vyrobí sloučeniny uvedené v následujících příkladech 39 až 42.

Příklad 39



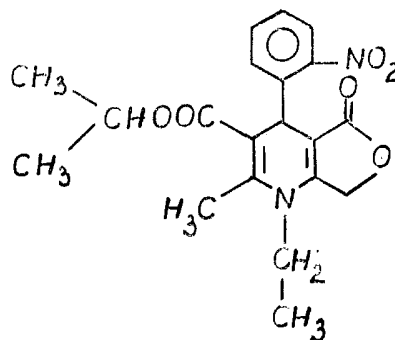
Teplota tání: 140 až 143 °C (z methanolu).

Příklad 40



Teplota tání: 134 až 137 °C.

Příklad 41

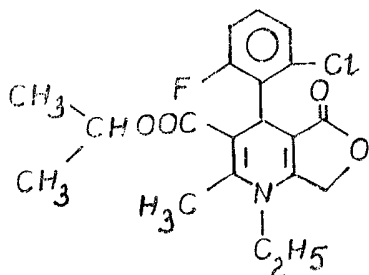


Teplota tání: amorfní produkt.

Hmotnostní spektrum: (DCI, s isobutanem)

415 (50%),
387 (100%),
369 (20%),
355 (10%),
327 (10%).

Příklad 42



Teplota tání: 115 až 118 °C.

Účinek zkoumaných látek na snižování obsahu cukru v krvi byl testován na samcích krys (kmen Wistar) o hmotnosti mezi 140 g a 190 g. Krysy byly pro tento účel 18 hodin před aplikací zváženy a rozděleny do skupin po 6 exemplářích a udržovány v lačném stavu. Testované látky byly bezprostředně před aplikací suspendovány v 0,75% vodné suspenzi tragantu pomocí zařízení Ultra-Turrax. Aplikace tragantové suspenze (kontrolním zvířatům), popřípadě testovaných látek suspendovaných v tragantové suspenzi se provádí pomocí sondy do jícnu.

Krev se odebírá u každé krysy v intervalech 30, 60 a 120 minut po aplikaci z retro-orbitální žilní pleteně. Pomocí automatického zařízení se odebírá vždy 30 μ l krve a krev se pomocí 0,3 mol uranylacetátu (0,16 procenta) zbaví bílkovin. Po odstředění se v horní vrstvě fotometricky stanoví obsah glukózy glukózoxydázovou metodou za použití 4-aminofenazonu jako barevného činidla.

Vyhodnocení výsledků se provádí pomocí t-testu (podle Studenta), přičemž se jako statisticky významná mez volí hodnota $p < 0,05$.

Testované látky, které u krys k některému časovému intervalu způsobí statisticky významné snížení koncentrace glukózy v krvi o nejméně 10 %, se srovnávají s kontrolní skupinou, které byla podána pouze suspenze tragantu.

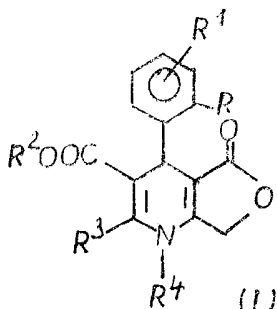
Následující tabulka 1 obsahuje zjištěné změny koncentrací glukózy v krvi v procentech kontroly.

Tabulka 1

látko (z příkladu č.)	pokles koncentrace glukózy v krvi v procentech kontroly 30 mg/kg p. o.
2	23
9	19
11	26
16	28

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-alkylsubstituovaných 1,4-dihydropyridinlaktónů obecného vzorce I



v němž

R znamená atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methylovou skupinu, methylthioskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo nitroskupinu,

R¹ znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru,

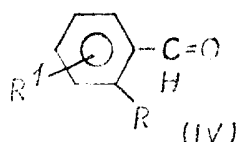
R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6

atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena skupinou SO nebo 2 atomy kyslíku,

R³ znamená methylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu nebo dimethylaminoethylovou skupinu,

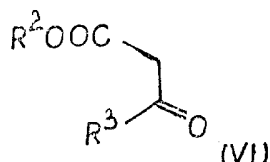
R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou skupinu, popřípadě karboxyskupinu, skupinou $-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$, hydroxyskupinu nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylových částech substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

ve formě isomerů, směsí isomerů, racemátů a optických antipodů s tím omezením, že R neznámá trifluormethylovou skupinu, jestliže R² znamená ethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se aldehydy obecného vzorce IV



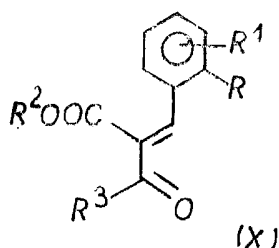
v němž

R a R¹ mají shora uvedený význam, uvádějí v reakci s ketosloučeninami obecného vzorce VI



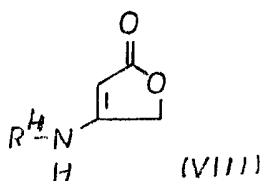
v němž

R² a R³ mají shora uvedený význam, a popřípadě po izolaci ylidenové sloučeniny obecného vzorce X



v němž

R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam, z reakční směsi, se na sloučeninu obecného vzorce X působí enaminy obecného vzorce VIII



v němž

R⁴ má shora uvedený význam, popřípadě v přítomnosti vody nebo/a inertních organických rozpouštědel.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců IV, VI, VII a X za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž

R znamená trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, atom chloru, atom fluoru, atom bromu, methylovou skupinu nebo methylthioskupinu,

R¹ znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena 2 atomy kyslíku nebo skupinu —SO— nebo znamená fenyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R³ znamená methylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu nebo dimethylaminoethylovou skupinu,

R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo allylovou skupinu, s výjimkou sloučenin, ve kterých R znamená trifluormethylovou skupinu, jestliže R² znamená ethylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, VI, VIII a X za vzniku isopropylesteru 4-(2-chlorfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, VI, VIII a X za vzniku

ethylesteru 4-(2-chlorfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny,

ethoxyethylesteru 4-(2-chlorfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny,

isobutylesteru 4-(2-chlorfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny,

isopropylesteru 4-(2-methylfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny nebo

isopropylesteru 4-(2-kyanfenyl)-1-ethyl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové kyseliny.