



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131986

(51) Int. Cl.² C 07 D 211/90

(21) Patensøknad nr. 1058/71

(22) Inngitt 18.03.71

(23) Løpedag 18.03.71

(41) Alment tilgjengelig fra 21.09.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 26.05.75

(30) Prioritet begjært 20.03.70, Forbundsrepublikken Tyskland, nr. P 20 13 431

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme azidofenyl-1,4-dihydropyridin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
509 Leverkusen-Bayerwerk,
Forbundsrepublikken Tyskland.

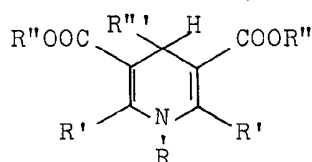
(72) Oppfinner RÜCKER, Dietrich, Bietigheim,
BOSSERT, Friedrich, Wuppertal-Elberfeld,
MEYER, Horst, Wuppertal-Elberfeld,
VATER, Wulf, Opladen,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 123804

131986

Oppfinnelsens gjenstand er analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk virksomme 1,4-dihydropyridiner med formel:



I

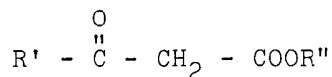
hvor R betyr hydrogen, metyl eller benzyl, R' betyr alkyl med 1-4 karbonatomer, spesielt metyl, R'' betyr en rettlinjet eller forgrenet alkyl- eller alkenylrest med inntil 6 karbonatomer, som eventuelt er avbrutt med et oksygenatom i kjeden, og R''' betyr en fenylrest som er substituert med en azidogruppe, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at aldehyder med den generelle formel:



II

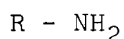
hvor R''' har den ovennevnte betydning omsettes

med acylfetttsyreestere med den generelle formel:



III

hvor R' og R'' har den ovennevnte betydning, og ammoniakk resp. aminer med den generelle formel:



IV

resp. deres salter, hvor R har den ovennevnte betydning, i organiske oppløsningsmidler som alkoholer, dioksan, iseddik, dimetylformamid, acetonitril eller i vann ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved oppløsningsmidlets kokepunkt.

Forbindelser hvori R ikke betyr hydrogen kan fortrinnsvis fremstilles ved at man ifølge norsk patentsøknad nr. 1683/70 foretar omsetningen i pyridin.

En ytterligere mulighet til fremstilling av forbindelsene hvor R ikke betyr hydrogen, består i at man ifølge Helv. Chim. Acta 41, 2066 (1958) oksyderer 1,4-dihydropyridiner, hvor R betyr hydrogen med oksydasjonsmidler, kvaterniserer de dannede pyridin-derivater med alkylestere og tilbakereduserer disse deretter med egnede reduksjonsmidler til 1,4-dihydropyridiner.

De som utgangsstoffer for kondensasjonen nødvendige azidobenzaldehyder (II) er delvis kjent fra litteraturen. De kan f.eks. fremstilles ved diazotering av de tilsvarende aminobenzaldehyder og omsetning av diazonium-saltene med natriumazid (J. Chem. Soc. 97, 254 (1910)).

Som eksempler for de fortrinnsvis anvendte acylfett-syreestere (III) skal det nevnes:

Aceteddiksyremetyler, aceteddiksyreetyler, aceteddiksyrepropylester, aceteddiksyreisopropylester, aceteddiksyrebutylester, aceteddiksyre-(α - eller β)-metoksyetyler, aceteddiksyre-(α - eller β)-propoksyetyler, aceteddiksyre-(α - eller β)-etoksyetyler, propionyleddiksyreetyler, butyryleddiksyreetyler, isobutyryleddiksyreetyler.

Som aminkomponenter (IV) kan det anvendes alle primære aminer.

De nye forbindelser er som legemiddel anvendbare stoffer. De har et bredt og mangesidig farmakologisk virkningsspektrum.

I detalj kunne i dyreeksperimenter påvises følgende hovedvirkninger:

1. Forbindelsene bevirker ved parenteral, oral og perlingual tilførsel en tydelig og langvarig utvidelse av coronarkaret. Denne virkning på coronarkaret forsterkes ved den samtidige nitridlignende hjerteavlastende effekt.

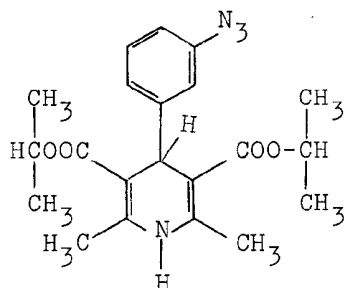
De påvirker resp. forandrer hjertestoffvekslet i retning av en energibesparelse.

2. Stimulerbarheten av irritasjons- og stimuleringsytelsessystemet innen hjertet nedsettes således at det fremkommer en i terapeutiske doser påvisbar antiflammervirkning.

3. Tonusen av karenes glatte muskulatur nedsettes sterkt under forbindelsens virkning. Denne karspasmolytiske virkning kan finne sted i det samlede karsystem eller manifistere seg mer eller mindre isolert i tilgrensende karområde (som f.eks. sentralnervesystemet).
4. Forbindelsene senker blodtrykket av normotone og hypertone dyr og kan således anvendes som antihypertensiv middel.
5. Forbindelsene har sterk muskulær-spasmolytisk virkning, som tydeliggjøres på den glatte muskulatur av magen, tarmkanalen, urogenitalkanalene og respirasjonssystemet.

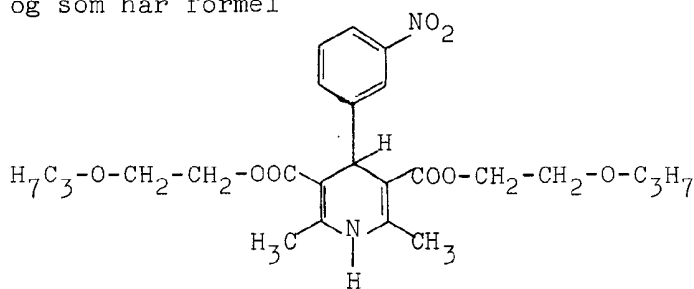
Følgende tabell viser overlegenhet av forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen i forhold til forbindelser kjent fra det motholdte norske patent nr. 123.804.

Det ble sammenlignet forbindelsene ifølge fremstillings-eksempel 6 ifølge oppfinnelsen med formel



I

med forbindelsene ifølge fremstillingseksempel 9 i det norske patent nr. 123.804 og som har formel



II

Forbindelse	Dose	Økning av O ₂ -metning i coronar- sinus (hund)	Virknings- varighet	Blodtrykk- senkende virkning (rotte med kunstig frembragt høyt blod- trykk/virk- somme grense- doser)	Perifer karut- vidende virkning (bakeks- tremitert katt/papa- verin = 1)	Innvirkning på hjerne- gjennomblødningen i ¹³³ Xe Clearance, hund		
						Dosis mg/kg i.v.	Økning	Virknings- varighet minutter
I Iflg. opp- finnelsen Eks. 6	0,005	lett	20-30'					
	0,02	tydelig	20-60'	3,1	100-300	0,01	50	40
	0,2	tydelig	60'					
II Norsk pat- ent 123.804 Eks. 9	0,005	tydelig	20-30'					
	0,01	sterk	2-3 timer	1,0	30-100	0,01	13	10
	0,1	sterk	4 timer					

lett = -10 - 20% O₂-metningsøkning/målt metningsprosent.

tydelig = 20 - 30

sterk = 30 - 40

Som det fremgår av tabellen har forbindelsen I ifølge oppfinnelsen på samme måte som sammenligningsforbindelse II en betraktelig virkning som øker oksygenmetningen i hunders coronarsinus. Den er i denne henseende omtrent like virksom som sammenligningsforbindelse II.

Den sterkere blodtrykkssenkende virkning av sammenligningsforbindelse II, som ble påvist på rotter med kunstig frembragt høyt blodtrykk ved oral tilførsel er ugunstig ved en ønsket økning av hjernehjennomblødningen. Fordelaktig er herved en økning av hjernehjennomblødningen ved samtidig økning av O_2 -metningen, idet imidlertid blodtrykket holdes mest mulig konstant.

Forbindelsen I fremstilt ifølge oppfinnelsen er følgelig overlegen overfor sammenligningsforbindelse II, da den ved tilnærmet tilsvarende coronarvirkning sterkere og mere langvarig øker hjernehjennomblødningen enn sammenligningsforbindelsen. Den svakere blodtrykkssenkende virkning av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er i denne forbindelse å betegne som utpreget fordelaktig.

Eksempel 1.

Etter 6 timers omrøring av en oppløsning av 7,3 g (0,05 mol) p-azidobenzaldehyd, 75 ml metanol, 12 ml (0,1 mol) aceteddiksyremetylester og 5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(4'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyredi-metylester av smp. $174^{\circ}C$ (ligroin).

Eksempel 2.

Etter 4 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) p-azidobenzaldehyd, 50 ml etanol, 9,1 g (0,07 mol) aceteddiksyreetyler og 3,5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(4'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dietyler av smp. $131^{\circ}C$ (ligroin).

Eksempel 3.

Ved 3 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) p-azidobenzaldehyd, 50 ml isopropanol, 10,1 g (0,07 mol) aceteddiksyreisopropylester og 3,5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(4'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-diisopropylester av smp. $152^{\circ}C$ (n-heksan).

Eksempel 4.

Etter 6 timers oppvarmning av en oppløsning av 7,3 g (0,05 mol) m-azidobenzaldehyd, 7,5 ml metanol, 12 ml (0,1 mol) aceteddiksyremetylester og 5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-

131986

dimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dimetyler av smp. 165°C (etanol).

Eksempel 5.

Etter 5 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) m-azidobenzaldehyd, 50 ml etanol, 9,1 g (0,07 mol) aceteddiksyreetyler og 3,5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dietyler av smp. 139°C (etanol).

Eksempel 6.

Ved 3 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) m-azidobenzaldehyd, 50 ml isopropanol, 10,1 g (0,07 mol) aceteddiksyreisopropylester og 3,5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-diisopropylester av smp. 152°C (benzen/heksan 3:1).

Eksempel 7.

Ved 6 timers oppvarmning av en oppløsning av 7,3 g (0,05 mol) m-azidobenzaldehyd, 7,5 ml etanol, 18,8 g (0,1 mol) aceteddiksyrepropoksyetyler og 5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dipropoksy-etyler av smp. 69°C (ligroin).

Eksempel 8.

Etter 4 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) o-azidobenzaldehyd, 50 ml metanol, 8,1 g aceteddiksyremetyler og 3,5 ml kons. ammoniakk ble det dannet 2,6-dimetyl-4-(2'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dimetyler av smp. 214°C (isopropanol).

Eksempel 9.

Ved 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 7,3 g (0,05 mol) p-azidobenzaldehyd, 12 ml (0,1 mol) aceteddiksyremetyler, 4,5 g metylamin-hydroklorid og 25 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(4'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dimetyler av smp. 140°C (ligroin).

Eksempel 10.

Etter 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 7,3 g (0,05 mol) p-azidobenzaldehyd, 12,5 ml (0,1 mol) aceteddiksyreetyler, 4,5 g metylamin-hydroklorid og 25 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(4'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylysyre-dietyler av smp. 87°C (ligroin).

Eksempel 11.

Etter 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 7,5 g (0,05 mol) m-azidobenzaldehyd, 12 ml (0,1 mol) aceteddiksyremetyl-ester, 4,5 g metylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-dimetyler av smp. 105°C (isopropanol).

Eksempel 12.

Ved 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) m-azidobenzaldehyd, 9,1 g (0,07 mol) aceteddiksyre-etyler, 3,2 g metylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-dietyler av smp. 113°C (isopropanol).

Eksempel 13.

Ved 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) m-azidobenzaldehyd, 10,1 g (0,07 mol) aceteddiksyre-isopropylester, 3,2 g metylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-diisopropylester av smp. 93°C (isopropanol).

Eksempel 14.

Etter 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) m-azidobenzaldehyd, 9,1 g (0,07 mol) aceteddiksyreetyl-ester, 5,75 g benzylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1-benzyl-2,6-dimetyl-4-(3'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-dietyler av smp. 115°C (isopropanol).

Eksempel 15.

Etter 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) o-azidobenzaldehyd, 8,1 g (0,07 mol) aceteddiksyremetyl-ester, 3,2 g metylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(2'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-dimetyler av smp. 181°C (isopropanol).

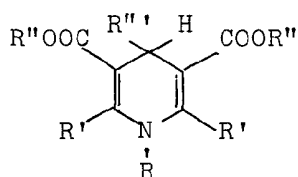
Eksempel 16.

Ved 2 timers oppvarmning av en oppløsning av 5,15 g (0,035 mol) o-azidobenzaldehyd, 9,1 g (0,07 mol) aceteddiksyre-etyler, 3,2 g metylamin-hydroklorid og 20 ml pyridin ble det dannet 1,2,6-trimetyl-4-(2'-azidofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-dietyler av smp. 160°C (isopropanol).

131986

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk virksomme 1,4-dihydropyridiner med formel:



(I)

hvor R betyr hydrogen, metyl eller benzyl, R' betyr alkyl med 1-4 karbonatomer, spesielt metyl, R'' betyr en rettlinjet eller forgrenet alkyl- eller alkenylrest med inntil 6 karbonatomer, som eventuelt er avbrutt med et oksygenatom i kjeden, og R''' betyr en fenylrest som er substituert med en azidogruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d at aldehyder med den generelle formel:



hvor R''' har den ovennevnte betydning omsettes med acylfettsyreestere med den generelle formel:



hvor R' og R'' har den ovennevnte betydning, og ammoniakk resp. aminer med den generelle formel:



resp. deres salter, hvor R har den ovennevnte betydning, i organiske oppløsningsmidler som alkoholer, dioksan, iseddik, dimetylformamid, acetonitril eller i vann ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved oppløsningsmidlets kokepunkt.