

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

243590
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 25 01 85
(21) [PV 525-85]

(40) Zverejnené 17 09 85

(45) Vydané 15 11 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 211/90

(75)
Autor vynálezu

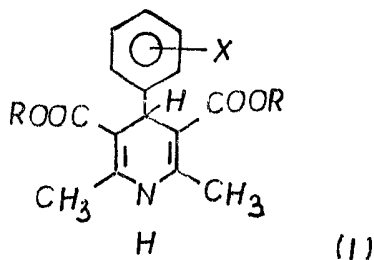
ČUPKA PAVOL ing., MODRA; RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA;
SVOBODOVÁ XÉNIA RNDr. CSc., MODRA; MAHRLA ZDENO RNDr. CSc.,
BRATISLAVA; ZLATINSKÝ EMIL ing.; ŠIMKO MARIÁN ing.;
NEVYDAL JOZEF ing., HLOHOVEC; KOŠÁLKO RUDOLF ing. CSc.,
BRATISLAVA; MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA

(54) Spôsob prípravy diesterov 4-aryl-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej kyseliny

1

2

Vynález spadá do odboru syntetických liečiv. Jeho predmetom je spôsob prípravy diesterov 4-aryl-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej kyseliny vzorca I



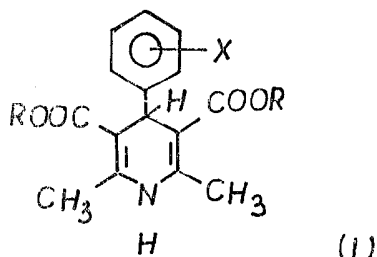
v ktorom

R predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atómom kyslíka a

X predstavuje nitroskupinu v o-, m- alebo p-polohe.

Tieto zlúčeniny majú antianginózne a antihypertenzné účinky. Príprava sa uskutočňuje reakciou esteru 2-amínokrotónovej kyseliny s nitrobenzaldehyddiacetátom.

Vynález sa týka spôsobu prípravy diesterov 4-aryl-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca I



v ktorom

R predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atómom kyslíka a

X predsaňuje nitroskupinu v o-, m- alebo p-polohe.

Tieto zlúčeniny sa používajú ako antian-ginózne látky a antihypertenzíva.

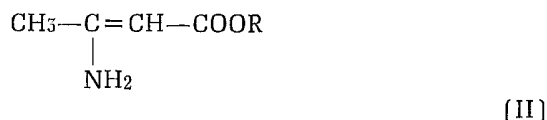
Doposiaľ sa tieto zlúčeniny pripravovali reakciou nitrobenzaldehydov s esterami acetooctovej kyseliny a amoniakom v inertnom rozpúšťadle (F. Bossert, W. Vater: US pat. č. 3 644 627 /1972/, ger. pat. č. 1 670 827 /1967/, S. African pat. č. 6 801 482 /1982/, brit. pat. č. 1 173 104 /1968/).

Ďalšou metódou prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I je reakcia nitrobenzaldehyddiacetátu s metylesterom acetooctovej kyseliny a amoniakom za prítomnosti organických zásad, napr. pyridínu v inertnom rozpúšťadle.

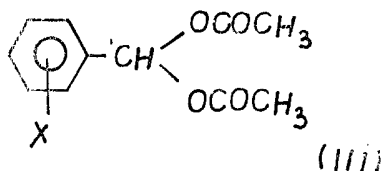
Ďalšou známou metódou prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I je reakcia nitrobenzaldehydu s esterami aminokrotónovej kyseliny (Murakami M. aspol.: Japan Kokai Tokkyo Koho 8 002 652 /1980/).

Ďalšou popísanou metódou prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I je reakcia nitrobenzaldehydu s esterom acetooctovej kyseliny a esterom aminokrotónovej kyseliny (Murakami M. a spol.: Japan Kokai Tokkyo Koho 8 004 318 /1980/).

Podstatou vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I z 2 až 3 mólových dielov esteru 3-aminokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca II



v ktorom má R ten istý význam ako vo vzorci I, z 1 mólového dielu benzaldehyddiacetátu všeobecného vzorca III



v ktorom má X ten istý význam ako vo vzorci I v prostredí inertného organického rozpúšťadla, napr. chloroformu, dioxanu, dimetylformamidu, dimetylsulfoxidu, kyseliny octovej, alifatických alkoholov s počtom atómov uhlíka 1 až 3 alebo v zmesi uvedených rozpúšťadiel pri teplote 20 až 150 °C. Reakciu možno prevádzať za prítomnosti organickej bázy, napr. pyridínu.

Ako estery 3-aminokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca II možno použiť metylester, etylester, izopropylester, metoxyetylester, etoxyetylester, propoxyetylester a pod. Ako substituované benzaldehyddiacetáty možno použiť o-nitro-, m-nitro-, resp. p-nitro-benzaldehyddiacetát.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa ester 3-aminokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca II zahrieva so substituovaným aldehyddiacetátom všeobecného vzorca III v prostredí vyššie uvedených inertných organických rozpúšťadiel na vyššie uvedenú teplotu za tlaku 0,1 až 2,5 MPa. Reakcia sa uskutočňuje výhodne pri teplote spätného toku použitého rozpúšťadla alebo zmesi rozpúšťadiel za normálneho tlaku. Z dôvodov malej rozpustnosti produktov reakcie všeobecného vzorca I v metanole je výhodné reakciu prevádzať pri teplote spätného toku v tomto rozpúšťadle.

Reakčná doba je závislá na reakčnej teplote a na použítom estere 3-aminokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca II. Pri teplote spätného toku použitého rozpúšťadla alebo zmesi rozpúšťadiel je reakčná doba 4 až 10 hod. Izolácia zlúčenín všeobecného vzorca I sa uskutoční odfiltrovaním alebo odstredením vykryštalizovaného produktu po vychladnutí reakčnej zmesi. Surové produkty sa čistia prekryštalizovaním z vhodného rozpúšťadla.

Výhodou postupu podľa vynálezu oproti väčšine doposiaľ popísaných postupov je použitie podstatne lacnejšieho o-, resp. p-nitrobenzaldehyddiacetátu, namiesto o-, resp. p-nitrobenzaldehydu a mierne zvýšené výťažky oproti postupu založenom na reakcii metylesteru acetooctovej kyseliny, nitrobenzaldehyddiacetátu a amoniaku, respektíve za prítomnosti pyridínu.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na príkladoch bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad 1

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 8 g metylesteru kyseliny 3-aminokrotónovej zahrieva v 10 ml metanolu 7 hodín pri teplote varu. Po ochladení a odfiltrovaní sa surový produkt prekryštalizuje z etylesteru kyseliny octovej. Získajú sa jasno-

žlté kryštály [6,7 g] s teplotou topenia 172 až 174 °C v 65 % výťažku.

Rovnakým spôsobom za použitia príslušných východzích látok sa získajú tieto zlúčeniny:

- a) dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 206 až 208 °C,
- b) dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 196 až 197 °C,
- c) dietyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-2,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 122 až 124 °C,
- d) dietyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 160 až 161 °C,
- e) dietyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 132 až 134 °C,
- f) diizopropylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 140 až 142 °C,
- g) diizopropylester kyseliny 3,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 123 °C,
- h) diizopropylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 151 až 152 °C,
- i) bis-metoxylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 108 až 112 °C,
- j) bis-etoxylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 93 až 96 °C,
- k) bis-etoxylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 101 až 104 °C,
- l) bis-propoxylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 83 až 86 °C.

Príklad 2

Dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 8,2 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej zahrieva v zmesi 10 ml metanolu a 0,1 ml pyridínu 5 hodín pri teplote varu. Po ochladení a odfiltrovaní sa surový produkt prekryštalizuje zo zmesi ľadovej kyseliny octovej a etylacetátu. Získajú sa jas-

nožlté kryštály [8,8 g, t. j. 66 %] s teplotou topenia 171 až 173 °C.

Rovnakým spôsobom za použitia príslušných východzích látok sa získajú zlúčeniny uvedené v príklade 1a až 1.

Príklad 3

Dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

3 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 3,2 g 3-amínokrotonanu metylového zahrieva v 4 ml dioxanu 3 hodiny pri teplote varu. Po ochladení a odfiltrovaní sa surový produkt prekryštalizuje z ľadovej kyseliny octovej. Získajú sa žlté kryštály s teplotou 171 až 173 °C v 36 %-nom výťažku.

Rovnakým spôsobom sa získajú zlúčeniny uvedené v príklade 1a až 1.

Príklad 4

Dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 8,3 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej zahrieva v 8 ml 2-propanolu 4 hodiny pri teplote varu. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získajú sa žlté kryštály s teplotou topenia 172 až 174 °C v 64 %-nom výťažku.

Príklad 5

Dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 8 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej zahrieva v 6 ml chloroformu 3 hodiny pri teplote varu. Reakčná zmes sa spracuje analogicky ako v príklade 1. Získajú sa svetložlté kryštály s teplotou topenia 171 až 174 °C v 48 %-nom výťažku.

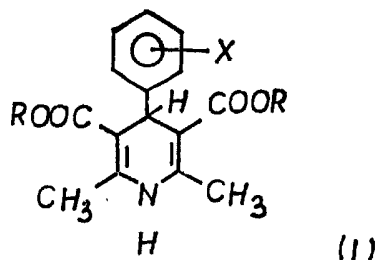
Príklad 6

Dimetyľester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 8,4 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej zahrieva v 8 ml N,N-dimetylformamidu 2 hodiny pri teplote varu. Po ochladení a 3-dňovom státi vypadnú kryštály, ktoré sa spracujú analogicky ako v príklade 1. Získajú sa žlté kryštály s teplotou topenia 172 až 174 °C v 45 %-nom výťažku.

PREDMET VYNÁLEZU

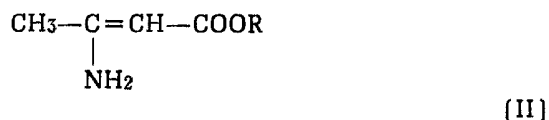
1. Spôsob prípravy diesterov 4-aryl-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca I



v ktorom

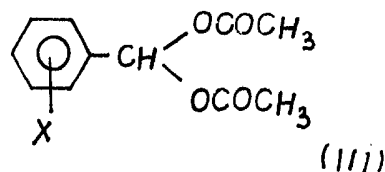
R predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atómom kyslíka a

X predstavuje nitroskupinu v o-, m- alebo p-polohe vyznačujúci sa tým, že sa 2 až 3 mólové diely esteru 3-amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca II



v ktorom R má hore uvedený význam a 1 mó-

lový diel substituovaného benzaldehyddiacetátu všeobecného vzorca III



v ktorom X má hore uvedený význam, nechá reagovať v prostredí inertného organického rozpúšťadla, ako chloroformu, dioxanu, dimetylformamidu, dimetylsulfoxidu, kyseliny octovej, alifatických alkoholov s počtom atómov uhlíka 1 až 3, alebo zmesi týchto rozpúšťadiel pri teplote 20 až 150 °C.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa ako inertné organické rozpúšťadlo používa metanol.

3. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa reakcia prevádza pri teplote spätného toku použitého rozpúšťadla.

4. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa reakcia prevádza za prítomnosti organickej bázy, s výhodou pyridínu.

5. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa reakcia prevádza za tlaku 0,1 až 2,5 MPa.