



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

243591
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 211/90

[22] Prihlášené 25 01 85
[21] (PV 526-85)

[40] Zverejnené 17 09 85

[45] Vydané 15 11 87

(75)
Autor vynálezu

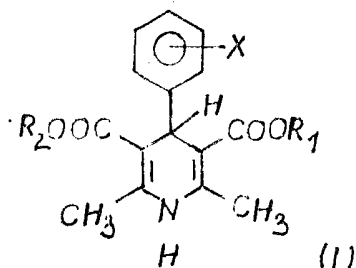
ČUPKA PAVOL ing., MODRA; RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA;
SVOBODOVÁ XĚNIA RNDr. CSc., MODRA; MAHRLA ZDENO RNDr. CSc.,
BRATISLAVA; ZLATINSKÝ EMIL ing.; ŠIMKO MARIÁN ing.;
NEVYDAL JOZEF ing., HLOHOVEC; KOŠALKO RUDOLF ing. CSc.,
BRATISLAVA; MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA

[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



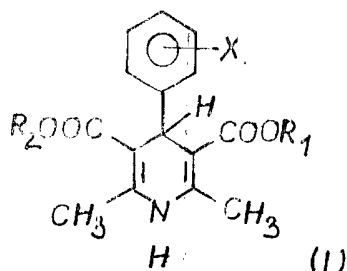
v ktorom

R₁ a R₂ predstavujú priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v refazci atómom kyslíka, pričom R₁ a R₂ môžu byť rovnaké alebo rozdielne a

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

Tieto zlúčeniny majú antianginózne a antihypertenzný účinok. Príprava sa uskutočňuje reakciou esterov acetoctovej kyseliny a nitrobenzaldehyddiacetátu s esterami 3-amínokrotónovej kyseliny.

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



v ktorom

R_1 a R_2 predstavujú priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atómom kyslíka, pričom R_1 a R_2 môžu byť rovnaké alebo rozdielne a

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

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

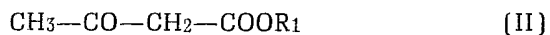
Doposiaľ sa tieto zlúčeniny pripravovali reakciou nitrobenzaldehydov s esterami acetooctovej kyseliny a amoniakom v inertnom rozpúšťadle (F. Bossert, W. Vater.: US pat. č. 3 644 627 /1972/, ger. pat. č. 1 670 827 /1967/, S. African pat. č. 6 801 482 /1982/, brit. pat. č. 1 173 104 /1968/).

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.

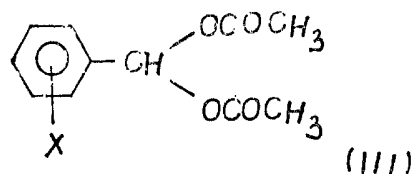
Ďalšou známou metódou prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I je reakcia nitrobenzaldehydu s esterami amínokrotónovej kyseliny (Murakami M. a spol.: Japan Kokai Tokkyo Koho č. 8 002 652 /1980/).

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

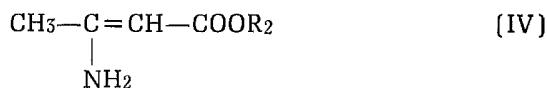
Podstatou vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I z 1 až 1,5 mólového dielu esteru acetooctovej kyseliny všeobecného vzorca II



v ktorom má R_1 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 a z 1 až 1,5 mólového dielu esteru 3-amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV



v ktorom má R_2 ten istý význam ako vo vzorci I, v prostredí inertného organického rozpúšťadla, ako 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 bázy, napr. pyridínu.

Ako estery acetooctovej 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. Ako estery 2-amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV možno použiť metylester, etylester, izopropylester, propoxyetylester a ďalšie.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa ester acetooctovej kyseliny všeobecného vzorca II zahrieva so substituovaným aldehyddiacetátom všeobecného vzorca III a esterom 3-amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV, 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 použitých reakčných zložkách všeobecného vzorca II, III a IV. 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 vyššia čistota produktu oproti postupu založenom na reakcii metylesteru acetoctovej kyseliny, nitrobenzaldehyddiacetátu a amoniaku, resp. za prítomnosti pyridínu.

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

Príklad 1

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

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 4 ml metylesteru kyseliny acetoctovej a 4,1 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotónovej zahrieva v 10 ml metanolu 7 hodín pri teplote varu. Po ochladení a odfiltrovaní sa surový produkt prekryštalizuje z etylesteru kyseliny octovej. Získajú sa jasnožlté kryštály (6,7 g) s teplotou topenia 172 až 174 °C v 65 %-nom výťažku.

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

- a) dimetyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 206 až 208 °C,
- b) dimetyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(4'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 196 až 197 °C,
- c) dietyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 122 až 124 °C,
- d) dietyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 160 až 161 °C,
- e) dietyvester 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 stupňov 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-etoxyylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 93 až 96 °C,
- k) bis-etoxyylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 101 až 104 °C,
- l) bis-propoxyylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 83 až 86 °C,
- m) 3-izobutylester-5-metyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 141 až 142 °C,
- n) (+)izopropylester-2-metoxylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 125 až 126 °C,
- o) 3-metyvester-5-etyvester kyseliny 2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s teplotou topenia 157 až 158 °C.

Príklad 2

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

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 4 ml metylesteru kyseliny acetoctovej a 4,1 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotónovej zahrieva v zmesi s 10 ml metanolu a 0,2 ml pyridínu 5 hod pri teplote varu. Po ochladení a odfiltrovaní sa surový produkt prekryštalizuje zo zmesi ľadovej kyseliny octovej a etylacetátu. Získajú sa jasnožlté 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 o.

Príklad 3

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

3 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 1,6 ml acetoctanu metylového a 1,5 g 3-amínokrotononu metylového zahrieva v 4 mililitroch 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 o.

Príklad 4

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

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 4 ml metylesteru kyseliny acetoctovej a 3,55 g 3-amínokrotonanu metylového 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

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

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 4 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej a 4 ml metylesteru kyseliny acetoctovej 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.

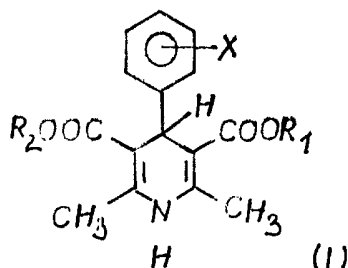
Príklad 6

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

7,54 g 2-nitrobenzaldehyddiacetátu sa spolu s 4,2 g metylesteru kyseliny 3-amínokrotonovej a 4 ml metylesteru kyseliny acetoctovej zahrieva v 8 ml N,N-dimetylformamidu 2 hodiny pri teplote varu. Po ochladení a 2-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.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

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



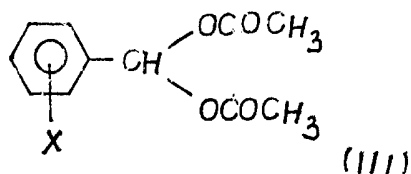
v ktorom

R₁ a R₂ predstavujú priamy alebo rozvetvený alkylový zvyšok s počtom atómov uhlíka 1 až 5, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atómom kyslíka, pričom R₁ a R₂ môžu byť rovnaké alebo rozdielne a

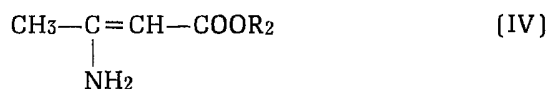
X predstavuje nitroskupinu v o-, m- alebo p-polohe vyznačujúci sa tým, že sa 1 až 1,5 mólového dielu esteru acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca II



v ktorom R₁ má hore uvedený význam a 1 mólový diel substituovaného benzaldehyddiacetátu všeobecného vzorca III



v ktorom X má hore uvedený význam, nechá zreagovať s 1 až 1,5 mólového dielu esteru 3-amínokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca IV



v ktorom R₂ má ten istý význam ako vo vzorci I, 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.