



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94002** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 31/4422** (2006.01)

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 04731</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Горак Юрій Ігорович (UA),</b> <b>Литвин Роман Зіновійович (UA),</b> <b>Вахула Андрій Романович (UA),</b> <b>Лаба Євген-Олег Володимирович (UA),</b> <b>Обушак Микола Дмитрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>05.05.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.10.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.10.2014, Бюл.№ 20</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА,</b> вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000 (UA)

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,6-ДИЗАМІЩЕНИХ ДІЕТИЛ-4-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-1,4-ДИГІДРО-3,5-ПІРИДИНДИКАРБОКСИЛАТІВ**

**(57)** Реферат:

Спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів полягає на взаємодії альдегідів арилфуранового ряду з 1,3-дикарбонільними сполуками і гідрокарбонатом амонію в органічному розчиннику. Як альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, як 1,3-дикарбонільні сполуки - ацетооцтовий або фуроїлоцтовий естери, як розчинник - етиловий спирт.

**UA 94002 U**



Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використані у фармакології як антиангінальні та гіпотензивні лікарські засоби, зокрема аналоги препаратів, що блокують кальцієві канали, гальмують трансмембранне надходження іонів кальцію в клітини гладкої мускулатури артеріальних судин і кардіоміоцитів.

Відомий спосіб отримання 1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів [Общая органическая химия / под. ред. Д. Бартона и УД. Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. - М.: Химия, - 1985. - 752 с], за яким при конденсації альдегіду з двома молями 1,3-дикарбонільної сполуки, а саме ацетооцтовий естер, ацетилацетон і аміаком одержують похідні 3,5-дигідропіридинів з виходами 65-75 %.

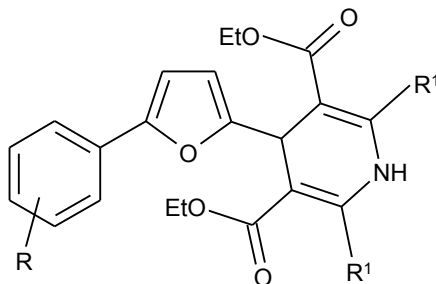
Недоліками способу є незначна варіативність замісників у положеннях 2, 4, 6 дигідропіридинового циклу.

Найближчим аналогом за технічною суттю є спосіб одержання ізомерних діетил-4-(5-нітрофеніл-2-фурил)-2,6-диметил-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів [Сирка Р. Synthesis and spectral properties of substituted 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines / Р. Сирка, J. Bella, A. Martvoh // Collect. Czech. Chem. Commun. - 1987. - Vol. 52. - P.742-751.], який полягає в реакції циклоконденсації 5-нітрофеніл-2-фуранкарбальдегідів з ацетооцтовим естером і аміаком, в результаті чого формується дигідропіридиновий цикл з утворенням діетил-4-(5-нітрофеніл-2-фурил)-2,6-диметил-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів.

Недоліком способу є незначна варіативність замісників у положенні 2 фуранового і 6 дигідропіридинового циклів (використання виключно ізомерних 5-нітрофеніл-2-фуранкарбальдегідів та етилацетоацетату).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів шляхом використання реагентів - 5-арил-2-фуранкарбальдегідів в реакції циклізації з доступними сполуками, а саме етилацетоацетатом або фуроїлацетоацетатом і гідрокарбонатом амонію, що дасть змогу одержувати цільові продукти і значно розширити різноманітність замісників у положеннях 2, 4 і 6 дигідропіридинового циклу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів, який полягає на взаємодії альдегідів арилфуранового ряду з 1,3-дикарбонільними сполуками і гідрокарбонатом амонію в органічному розчиннику, як альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, як 1,3-дикарбонільні сполуки - ацетооцтовий або фуроїлоцтовий естери, як розчинник - етиловий спирт і одержують сполуки загальної формули



де R=Alk, Hal, CF<sub>3</sub>

R¹ = фурил, CH<sub>3</sub>.

Автори запропонували використати як вихідні сполуки 5-арил-2-фуранкарбальдегіди з широким спектром замісників у арильному фрагменті. Вони реагують з 1,3-дикарбонільними сполуками та гідрокарбонатом амонію у середовищі етилового спирту. При цьому формується дигідропіридиновий цикл з арилфурановим фрагментом у положенні 4 та метильними або фурановими замісниками у положеннях 2 та 6.

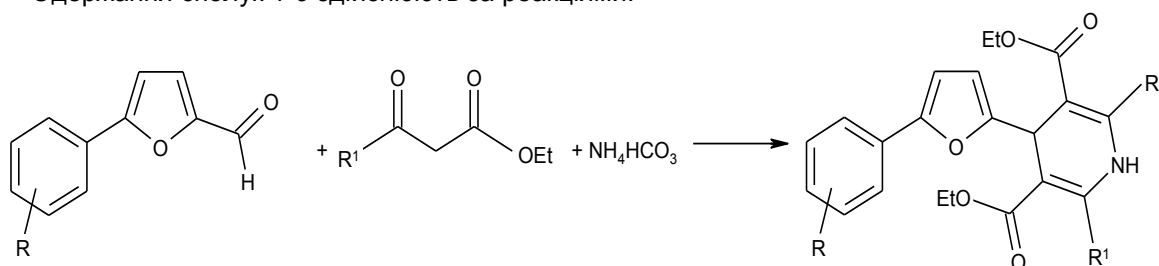
Спосіб можна проілюструвати прикладами, результати яких зведено у таблиці, де виходи наведені після перекристалізації. Склад і будову цих сполук підтверджено даними спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C та елементним аналізом.

Таблиця

## 2,6-Дизаміщені діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати

№ сполуки	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл, °C
1	2-Cl	CH <sub>3</sub>	80	177-178
2	3-Cl	CH <sub>3</sub>	77	184-185
3	4-Cl	CH <sub>3</sub>	82	195-196
4	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	73	162-163
5	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	189-190
6	4-Br	CH <sub>3</sub>	80	202-203
7	2,4-Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	85	197-198
8	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl	CH <sub>3</sub>	81	212-213
9	4-Cl	2-фурил	84	187-188

Одержання сполук 1-9 здійснюють за реакціями:

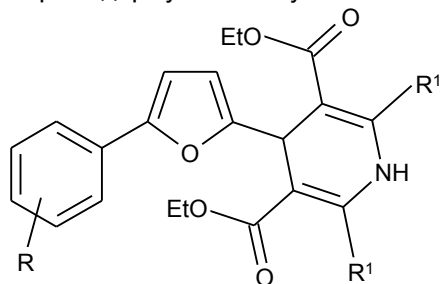


- 5 Приклад. Суміш 3,3 ммоль (0,82 г) 4-хлорофеніл-2-фуранкарбальдегіду, 6,6 ммоль (0,86 г) ацетооцтового естеру і 5 г гідрокарбонату амонію у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з суміші розчинників спирт-ДМФА. Вихід діетил-4-[5-(4-хлорфеніл)-2-фурил]-2,6-*R*-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилату (3) 1,4 г (82 %). Т.пл. 195-196 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1,26 т (6H, J 7,8 Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2,31 с (6H, CH<sub>3</sub>); 4,06-4,18 м (4H, OCH<sub>2</sub>); 5,06 с (1H, CH); 5,90 д (1H, J3.6 Гц, 4-H<sub>фуран</sub>); 6,63 д (1H, J3.6 Гц, 3-H<sub>фуран</sub>); 7,37 д (2H, J 8.8 Гц, 3,5-H<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,51 д (2H, J8.8 Гц, 2,6-H<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,76 с (1H, NH).

- 15 Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти - 2,6-дизаміщені діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти і значно розширити різноманітність замісників у положеннях 2, 4 і 6 дигідропіридинового циклу, що підтверджує одержання передбачуваного технічного результату.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Спосіб одержання 2,6-дизаміщених діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів, який полягає на взаємодії альдегідів арилфуранового ряду з 1,3-дикарбонільними сполуками і гідрокарбонатом амонію в органічному розчиннику, який відрізняється тим, що як альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, як 1,3-дикарбонільні сполуки - ацетооцтовий або фууроїлоцтовий естери, як розчинник - етиловий спирт і одержують сполуки загальної формули:



де R = Alk, Hal, CF<sub>3</sub>  
R<sup>1</sup> = фурил, CH<sub>3</sub>.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601