

351

PATENTE DE INVENCION

=====
Le A 10 621-Sp
=====

Memoria Descriptiva

sobre:



"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINA".

Solicitante:

GRUPO BAYER
FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en :
LEVERKUSEN-BAYERWERK, Alemania.

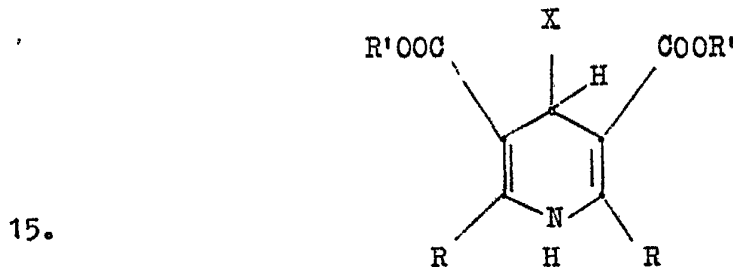
El fuerte aumento de los trastornos de la irrigación sanguínea de los vasos coronarios con sus secuelas en parte graves, ha conducido a numerosos ensayos y experimentos al objeto de encontrar compuestos eficaces para el tratamiento de

5.



5. estas enfermedades. Los preparados corrientes en el comercio hasta ahora aplicados, sin embargo, no siempre tuvieron resultados seguros en el caso de la insuficiencia coronaria, particularmente en el caso de la dolorosa Angina pectoris. En la mayoría de los casos, los médicos seguían estando dependientes de la aplicación de nitritos con su acción estimuladora de la desgravación del corazón.

10. Ahora se ha encontrado que derivados de 1,4-dihidropiridina de fórmula general:



20. en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono; R' un miembro del grupo consistente en grupos alquilo y alquileno con 1 a 6 átomos de carbono interrumpidos por a lo menos, un átomo de oxígeno y en grupos alquilo y alquileno con 1 a 6 átomos de carbono sustituidos por un grupo hidroxilo, y X un miembro del grupo consistente en radicales piridilo y fenilo y en radicales piridilo y fenilo substituidos por miembros del grupo consistente en átomos de halógenos, grupos alquilo de bajo peso molecular con 1 o 2 átomos de carbono y grupos alcoxi, nitro, amino, acilamino y alquilamino de bajo peso molecular, al

25.



ser administrados por vía intravenosa y también por vía bucal, producen una manifiesta o duradera dilatación de los vasos coronarios con una duración de su efecto superior a aquélla de todos los productos conocidos en el mercado. La acción sobre los vasos coronarios en el experimento con animales es apoyada favorablemente por un efecto similar a aquél de nitratos simultáneamente existente.

De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos son obtenidos de tal manera que piridinal dehidros, como anteriormente se ha indicado, benzal dehidros se hacen reaccionar con ésteres de ácidos grasos acílicos de fórmula:



en la cual R y R' tienen los significados anteriormente indicados, y con amoníaco en un disolvente orgánico, tal como metanol o alcohol.

Los nuevos compuestos son, ya sea en forma libre o sea como sales de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos, solubles en agua y estables.

Si bien ya se ha intentado aplicar, como agentes dilatadores de los vasos coronarios, los ésteres simples (R = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pero éstos en forma de sus sales disueltas en agua comprobaron ser inestables.

EJEMPLO 1 -

1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxietílico.

10,5 cm³ de piridina-4-aldehído, 31 cm³ de



acetoacetato β -metoxietílico (P.e.₃ = 90°C), 30 cm³ de alcohol y 11 cm³ de amoníaco son calentados durante unas horas a la temperatura de ebullición; luego se filtra, se concentra un poco y, después del enfriamiento, se obtienen cristales amarillos (22 g) de P.f. = 130°C.

5.

En forma análoga se obtienen:

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxietílico, P.f. = 149-150°C.

10.

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxietílico, P.f. = 133°C.

EJEMPLO 2 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -etoxietílico.

15.

Después de un calentamiento durante 6 horas de 10,5 cm³ de piridin-3-aldehído, 35 g de acetoacetato β -etoxietílico (P.e.₉ = 98°C), 11 cm³ de amoníaco y 30 cm³ de alcohol, se filtra, se mezcla con un poco de éter y se enfría. Se obtienen cristales amarillos (36 g) del P.f. = 136-138°C.

20.

En forma análoga se obtienen:

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -etoxietílico, P.f. = 132-134°C.

25.

1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -etoxietílico, P.f. = 158-160°C (Sal de HCl).

EJEMPLO 3 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propoxietílico.

30.

10,5 cm³ de piridin-3-aldehído, 38 g de



5. acetoacetato β -propoxietílico (P.e.₄ = 96°C), 50 cm³ de alcohol y 11 cm³ de amoníaco son calentados durante varias horas con reflujo. Subsiguientemente se filtra, se mezcla con un poco de éter y se enfría. Se obtienen 30 g de cristales de color amarillo claro de P.f. = 131-132°C.

En forma análoga se obtienen:

- 1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propoxietílico, P.f. = 102°C.
10. 1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propoxietílico, P.f. = 97-100°C.

EJEMPLO 4 -

- 1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato γ -metoxibutílico.
15. 10,5 cm³ de piridin-2-aldehído, 38 cm³ de acetoacetato γ -metoxibutílico (P.e.₄ = 100°C), 11 cm³ de amoníaco y 25 cm³ de alcohol son calentados durante varias horas a la temperatura de ebullición. Después de la subsiguiente filtración, se concentra, se enfría, se recoge por succión y se recrystaliza en benceno y ligroina. Se obtienen 30 g de cristales de color pardo claro de P.f. = 94-97°C.
- 20.

En forma análoga, se obtiene:

- 1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato γ -metoxibutílico, P.f. = 118-120°C.
- 25.

EJEMPLO 5 -

- 1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -oxietílico.
- Después de calentarse durante 5 horas 10,5
30. cm³ de piridin-2-aldehído, 30 g de acetoacetato oxi-



5. etílico (P.e._{0,15} = 112-115°C), 11 cm³ de amoníaco y 30 cm³ de alcohol, se filtra, se concentra y se recoge el residuo en acetona. Por enfriamiento se obtienen cristales de color amarillo claro de P.f. = 128-130°C, o bien por mezcla de la solución de acetona con ácido, clorhídrico etéreo se obtiene la sal de HCl (P.f. = 205°C).

En forma análoga se obtienen:

10. 1,4-Dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -oxietílico, P.f. = 190-192°C.
1,4-Dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -oxietílico, P.f. = 192-194°C.

EJEMPLO 6 -

15. 1,4-Dihidropiridina del 4-(4'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -oximetílico.

20. Se calienta una solución de 15 g de acetoacetato β -oxietílico, 7,5 g de 4-nitrobenzaldehído y 5,5 cm³ de amoníaco en 40 cm³ de alcohol durante 6 a 8 horas a la temperatura de ebullición, subsiguientemente se filtra, se concentra algo y se mezcla con acetona. Después del enfriamiento se obtienen cristales amarillos de P.f. 110°C.

El correspondiente compuesto obtenido con 2-nitrobenzaldehído funde a 137-140°C.

25. EJEMPLO 7 -

- 1,4-Dihidropiridina del 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxietílico.

30. Después de un calentamiento, durante varias horas a la temperatura de ebullición de una solución de 7,5 g de 2-nitrobenzaldehído, 16 g de acetoacetato



β -metoxietílico y 5,5 cm³ de amoníaco en 40 cm³ de alcohol, por filtración y enfriamiento se obtienen 14 g de cristales amarillos de P.f. = 128-130°C.

5. El correspondiente compuesto obtenido con 4-nitrobenzaldehído funde a 108-112°C.

EJEMPLO 8 -

1,4-Dihidropiridina del 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil, 3,5-dicarboxilato β -etoxietílico.

10. Una solución de 7,5 g de 2-nitrobenzaldehído, 18 g de acetoacetato β -etoxietílico y 5,5 cm³ de amoníaco en 40 cm³ de alcohol es calentada durante varias horas con reflujo, filtrada y concentrada y el residuo es recristalizado en ligroína. Se obtienen 16 g de cristales de color amarillo dorado de P.f. = 93-96°C.

15. El correspondiente compuesto obtenido con 3-nitrobenzaldehído forma cristales amarillos de P.f. = 101-104°C.

EJEMPLO 9 -

20. 1,4-Dihidropiridina del 4-(3'-nitrofenil)-2,6-dimetil, 3,5-dicarboxilato β -propoxietílico.

25. Se calientan 7,5 g de 3-nitrobenzaldehído, 19 g de acetoacetato β -propoxietílico y 5,5 cm³ de amoníaco en 40 cm³ de alcohol durante 6 a 8 horas con reflujo y, después del enfriamiento, se obtienen 21 g de cristales amarillos que se recristalizan en ligroína bajo adición de un poco de benceno y que tienen el punto de fusión de 83-86°C.

EJEMPLO 10 -

30. 1,4-Dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil, 3,5-dicarboxilato tetrahidrofurfurílico.



5. Se calientan 10,5 cm³ de piridin-2-aldehido, 40 g de acetoacetato tetrahidrofurfurílico (P.e._{0,2} = 114°C) y 11 cm³ de amoníaco durante 2 a 3 horas a la temperatura de ebullición, se filtra y, después de la adición de un poco de éter, se obtienen 32 g de cristales blancos de P.f. = 153-154°C.

EJEMPLO 11 -

1,4-Dihidropiridina de 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato furfurílico.

10. Después de calentarse 20 g de acetoacetato (P.e._{0,3} = 106-108°C), 5 cm³ de piridin-2-aldehido y 5,5 cm³ de amoníaco en 50 cm³ de alcohol durante varias horas a la temperatura de ebullición, se recoge por succión y del residuo y del filtrado se obtienen 20 g de cristales blancos de P.f. = 187°C.

15. Con piridin-4-aldehido, del mismo modo, se obtienen cristales de color amarillo claro de P.f. = 148°C.

20.	Compuesto del	Actividad coronaria en los perros
-----	---------------	-----------------------------------

EJEMPLO 1 -

1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β-metoxi- etílico	3,0 mg/kg
1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β-metoxi- etílico	0,5 "

EJEMPLO 2 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β-etoxi- etílico	0,5 "
--	-------



1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato δ -etoxi-
etilico

0,5 mg/kg

EJEMPLO 3 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato ϵ -propo-
xietilico

0,1 mg/kg

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propo-
xietilico

0,05 mg/kg

EJEMPLO 4 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato γ -metoxi-
butílico

0,500 mg/kg

EJEMPLO 5 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato ρ -oxi-
etilico

5.000 mg/kg

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato α -oxi-
etilico

10.000 mg/kg

EJEMPLO 6 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 δ -oximetílico

0,200 mg/kg

EJEMPLO 7 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 δ -metoxietílico

0,030 mg/kg

EJEMPLO 8 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 δ -etoxietílico

0,050 mg/kg

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 δ -etoxietílico

0,010 mg/kg

EJEMPLO 9 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-nitro-
fenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 δ -propoxietílico

0,005 mg/kg



EJEMPLO 10 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato tetrahi-
drofurfurílico 2.000 mg/kg

5. EJEMPLO 11 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato furfurílico 5.000 mg/kg

1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato furfurílico 1.000 mg/kg

10.

Los compuestos de actividad coronaria se pueden aplicar intravenosa, oral, o intramuscularmente, pero también en forma de supositorios. Las ampollas, cápsulas, píldoras revestidas de azúcar, tabletas, supositorios y similares que entran en consideración para la aplicación, contienen por lo general aproximadamente las siguientes cantidades; estas cantidades se indican a continuación para ampollas y cápsulas como ejemplo para algunos compuestos.

15.

Compuesto del	Ampollas	Cápsulas
<u>EJEMPLO 1 -</u>		
1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)- 2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxi- etílico	10.0-20.0 mg	50.0 mg
1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)- 2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -metoxi- etílico	2.5-10.0 mg	25.0 mg
<u>EJEMPLO 2 -</u>		
1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)- 2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato ϵ -etoxietí- lico	2.5-10.0 mg	25.0 mg
1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)- 2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -etoxi- etílico	2.5-10.0 mg	25.0 mg



EJEMPLO 3 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propoxietílico 1.0 mg 5.0 mg

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato β -propoxietílico 1,0 mg 5.0 mg

EJEMPLO 4 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato γ -metoxibutílico 2.5-10.0 mg 25.0 mg

EJEMPLO 6 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 β -oximetílico. 2.5-10.0 mg 25.0 mg

EJEMPLO 7 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 β -metoxietílico 0.2 mg 2.5-5.0mg

EJEMPLO 8 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 β -etoxietílico 1.0 mg 5.0mg

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-nitrofe-
nil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 β -etoxietílico 0.2 mg 2.5mg

EJEMPLO 9 -

1,4-dihidropiridina del 4-(3'-nitro-
fenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato
 β -propoxietílico 0.2 mg 2.5mg

EJEMPLO 10 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato tetrahi-
drofurfurílico 10.0-20.0 mg 50.0mg

EJEMPLO 11 -

1,4-dihidropiridina del 4-(2'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato furfuri-
lico 25.0 mg ---

1,4-dihidropiridina del 4-(4'-piridil)-
2,6-dimetil-3,5-dicarboxilato furfuri-
lico 5.0-15.0 mg 25.0 mg



- Para la aplicación en la medicina humana para el tratamiento de angina pectoris se utilizarán de 1 a 2 ampollas diarias; cuando el compuesto se administre en cápsulas, píldoras revestidas de azúcar o tabletas se emplearán 3 dosis diarias. Las cantidades antes mencionadas se refieren a las personas con un peso de unos 70 kgs. La aplicación de los supositorios puede variar en forma correspondiente. Sin embargo, pudiera ser necesario emplear cantidades mayores o menores según el peso del cuerpo, el modo de aplicación, pero también según la reacción del paciente individual al medicamento y la clase de formulación del mismo, así como la fecha y el intervalo de administración. Así, pues, en algunos casos pudiera ser suficiente administrar menos de la dosis mínima arriba mencionada, mientras que en otros casos el límite superior debe ser excedido. Si se han de administrar dosis mayores pudiera ser oportuno distribuir la misma en varias dosis individuales durante el transcurso de un día.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de actividad coronaria evidenciados en la memoria y en los ejemplos respectivamente, se pueden emplear, tanto para el tratamiento de un ataque de angina pectoris, como también para el tratamiento profiláctico de angina pectoris.
- 25.

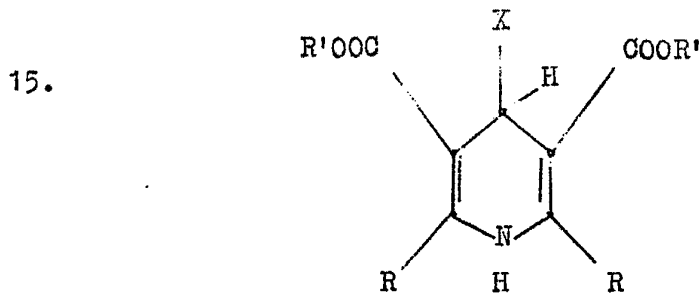
- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modifica-
- 30.



- ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 20 de marzo de 1967, bajo el número F 51.878 IVd/12p, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

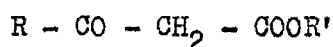
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina, de fórmula general:



20. en la que R representa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, R' un grupo alquilo o alquile no con 1 a 6 átomos de carbono interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno o sustituido por un grupo hidroxilo y X un radical piridilo o fenilo que pueden
25. estar sustituidos por átomos de halógeno, grupos alquilo de bajo peso molecular con 1 a 2 átomos de carbono o grupos alcoxi, nitro, amino, acilamino o alquilamino de bajo peso molecular, caracterizado porque piridin-aldehidos o bien benzaldehidos que pueden estar susti-



- tuídos por átomos de halógeno, los grupos alquilo de bajo peso molecular con 1 a 2 átomos de carbono o los grupos alcoxi, nitro, amino, acilamino o alquilamino de bajo peso molecular, se hacen reaccionar con ésteres de ácidos grasos acíclicos de fórmula general:
- 5.



en la que R y R' tienen los significados anteriormente indicados, y con amoníaco, en presencia de un disolvente orgánico.

10. 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 Oct 1933

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEX
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz