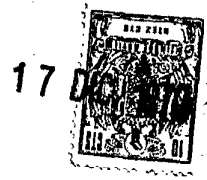


386565

386565
PATENTE DE INVENCIÓN

SECCION TECNICA
CLASIFICACION... C
CLASE 07 A61
SUBCLAS D K

Le A 12 694-Sp.



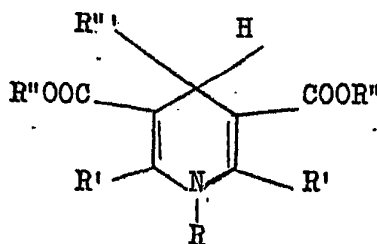
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de cianfenil-
-1,4-dihidropiridinas.

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en: Leverkusen - Bayerwerk,
República Federal Alemana.

El objeto de la invención son 1,4-dihidropi-
ridinas de fórmula general



17
386565



- en la que R significa hidrógeno ó un resto alquilo, saturado o insaturado, recto, ramificado ó cíclico, con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo hidroxil ó alcoxi, o por un resto bencilo o fenetilo, cuya agrupación arilo puede estar sustituida por 1 a 3 grupos alcoxi, 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, y entendiéndose por átomos de halógeno los átomos de fluor, cloro o bromo, R' significa un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, R'' significa un resto alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, y que puede estar interrumpido por 1 a 2 átomos de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxil, y R''' significa un resto arilo sustituido por un grupo nitrilo, que puede estar sustituido por un grupo nitro, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo hidroxil, un grupo aciloxil y/o 1 a 2 grupos alquilo ó alcoxi, ó por átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y los grupos acilo de 1 a 2 átomos de carbono y entendiéndose por átomos de halógeno los átomos de fluor, cloro ó bromo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

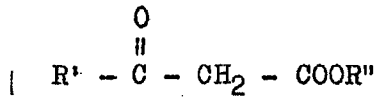
25. Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, si aldehidos de fórmula general:



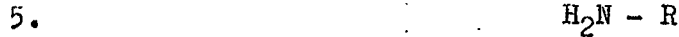
en la que R''' tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar en presencia de disolventes orgánicos con ésteres de ácido acilo graso de fórmula general:

30.

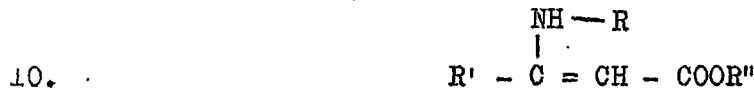
386565



en la que R' y R'' tienen el significado arriba indicado y con aminos de fórmula general:



en la que R tiene el significado antes indicado, ó también con las enaminas que se forman de aminos y ésteres de ácido acil-graso de fórmula general:



en la que R, R' y R'' tienen el significado arriba indicado, en disolventes orgánicos, tales como alcoholes, dioxano, ácido acético glacial, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo ó en agua, a temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

15. Los compuestos en los cuales R no significa hidrógeno, se pueden obtener preferentemente efectuando la reacción en piridina según la patente..... (sol. de pat. 19 23 990.8).

20. Otra posibilidad para la obtención de estos compuestos consiste en oxidar según Helv. chim. Acta 41 (1958) 2066, las 1,4-dihidropiridinas, en las cuales R significa hidrógeno, con agentes de oxidación, los derivados de piridina obtenidos se cuaternizan con ésteres alquílicos y éstos se vuelven a reducir a 1,4-dihidropiridinas con agentes de reducción adecuados.

Como componentes de reacción se pueden emplear, por ejemplo:

Aldehídos:

30. 2-, 3- ó 4-cianbenzaldehído, 2-nitro-4-cianbenzal-



dehído, 2-nitro-3-nidroxí-4-cíanbenzaldehído, 4-cloró-3-cíanbenzaldehído.

Ester de ácido acil-graso

- 5. Formilacetato de etilo, formilacetato de butilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de (α - ó β)-hidroxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-metoxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-etoxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-propoxietilo,
- 10. acetoacetato de furfurilo, acetoacetato de tetrahidrofurfurilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de etilo, isobutirilacetato de etilo.

Aminas:

- 15. Metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, etilamina, propargilamina, 1-hidroxietilamina-2, 1,3-dihidroxisopropilamina, ciclohexilamina, bencilamina, 4-clorobencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina, fenetilamina.

20. Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un amplio y variado espectro de acción farmacéutica.

25. Los compuestos activos se administrarán en forma de preparados farmacéuticos por vía oral, parenteral ó rectal, preferentemente oral (por resorcpción lingual) en cápsulas de 0,5 a 2 mg de sustancia activa-cápsula, preferentemente de 1 mg/cápsula, en dosis de 1-3 cápsulas/día. Su efecto se presenta inmediatamente y se mantiene durante 10 horas como mínimo.

30. En detalle se pudieron demostrar, en ensayos con



animales, los siguientes efectos principales:

5. 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral y perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto similar al del nitrilo simultáneo al viador del corazón.
10. 2) Se disminuye la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitaciones dentro del corazón, de manera que en dosis terapéuticas se presenta un efecto antivibrátil.
15. 3) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce fuertemente por los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todos el sistema vascular ó manifestar más o menos aislado en zonas de vasos circunscritas (tal como por ejemplo, en el sistema nervioso central).
20. 4) Los compuestos disminuyen la presión sanguínea de animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes anti-hipertensivos.
25. 5) Los compuestos tienen fuertes efectos muscular-espasmolíticos, lo que se aprecia en la musculatura lisa del sector estómago-intestino, del sector urogenital y del sistema respiratorio.

EJEMPLO 1

2,6-dimetil-4-(4'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de metilo.

30. Después de hervir durante varias horas una solu-



ción de 10 g de 4-cianbenzaldehído, 16 cc de acetoacetato de metilo y 6 cc de amoniaco en 100 cc de metanol se obtiene cristales amarillos (18) de p.f. 228°C (metanol).

-De igual forma se obtienen:

- 5. a) el 2,6-dimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo, p.f. 152-154°C.
- b) el 2,6-dimetil-4-(3'-ciano-4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 167°C.
- 10. c) el 2,6-dimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de isopropilo, p.f. 118°C.
- d) el 2,6-dimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dialilo, p.f. 171°C.
- e) el 4-(2'-cianfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 203°C.
- 15. f) el 4-(2'-cianfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-dicarboxilato de etilo, p.f. 187°C.

EJEMPLO 2

- 20. 1,2,6-trimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo.

10 g de 3-cianobenzaldehído, 20 cc de acetoacetato de etilo y 6 g de clorohidrato de metilamina se calientan en 40 cc de piridina durante 1 hora a unos 90°C. Después de verter en agua se filtra por succión y se recristaliza en 200 cc de metanol. Cristales blancos de p.f. 109°C. (17).

De igual forma se obtienen:

- a) el 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 226°C.
- 30. b) el 1,2,6-trimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidro-



- piridin-3,5-dicarboxilato de di-(β -propoxi-
etilo), p.f. 106°C.
5. c) el 1,2,6-trimetil-4-(3'-ciano-4'-clorofenil)-
-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de diali-
lo, p.f. 115°C.
- d) el 1-metil-2,6-dietil-4-(3'-ciano-4'-clorofenil)-
-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dieti-
lo, p.f. 85°C.
10. e) el 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 160°C.
- f) el 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de diisopropilo, p.f.
124°C.
15. g) el 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidro
piridin-3,5-dicarboxilato de dialilo, p.f. 108°C.
- h) el 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitro-4'-cianofenil)-1,4-
dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.
f. 152°C.
20. i) el 1,2,6-trimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato dedifurfurilo, p.f.
84°C.
- j) el 1,2,6-trimetil-4-(3'-ciano-4'-clorofenil)-1,4-
-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargi-
lo, p.f. 107°C.

25. EJEMPLO 3

N-bencil-2,6-dimetil-4-(4'-cianofenil)-1,4-di-
hidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-n-butilo.

30. Se calientan 5 g de 4-cianobenzaldehido con 20
cc de acetoacetato de n-butilo y 5 cc de bencilamina en
30 cc de piridina durante 3 horas a 90 a 100°C, se vierte

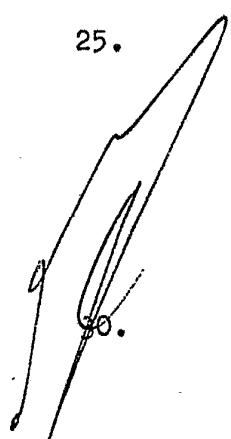
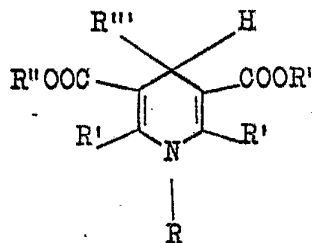


en agua de hielo, se filtra por succión y se recristaliza en metanol, se obtienen 10 g de cristales blancos de p.f. 116°C.

N O T A

- 5. 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 modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se
- 10. hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 17 de diciembre de 1969, nº P 19 63 118.0, 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, sobre: Procedimiento para la obtención de cianfenil-1,4-dihidropiridinas; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

- 20. 1.- Procedimiento para la obtención de cianfenil-1,4-dihidropiridinas, de fórmula general:



25.

en la que R significa hidrógeno ó un resto alquilo, saturado ó insaturado, recto, ramificado ó cíclico, con 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo hidroxil ó alcoxi, ó por un resto bencilo ó fenetilo, cu-



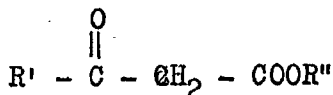
ya agrupación arilo puede estar sustituida por 1 a 3 grupos alcoxi, 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, y entendiéndose por

- 5. átomos de halógeno los átomos de fluor, cloro ó bromo, R' significa un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, R'' significa un resto alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, y que
- 10. puede estar interrumpido por 1 a 2 átomos de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxí, y R''' significa un resto arilo sustituido por un grupo nitrilo, que puede estar sustituido por un grupo nitro, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo hidroxí, un grupo aciloxi y/o 1 a 2 grupos alquilo ó alcoxi, ó por átomos de
- 15. halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y los grupos acilo de 1 a 2 átomos de carbono y entendiéndose por átomos de halógeno los átomos de fluor, cloro ó bromo, caracterizado porque
- 20. aldehidos de fórmula general:

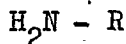


en la que R''' tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar en presencia de disolventes orgánicos con ésteres de ácido acilo graso de fórmula general:

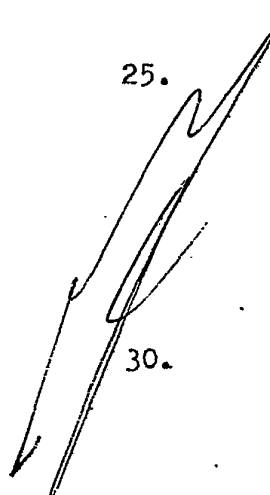
25.



en la que R' y R'' tienen el significado arriba indicado y con amins de fórmula general:



30.





en la que R tiene el significado antes indicado, ó sus sales.

- 2.- Procedimiento para la obtención de cianfenil-1,4-dihidropiridinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

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

Madrid,

17 DIC. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

D. D. Firmado: F. Hernández Rata