

387562

16 JUN



PATENTE DE INVENCION

Le A 12 708-Sp.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

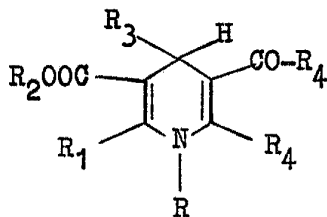
Memoria Descriptiva

sobre:

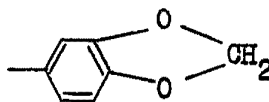
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS
CON EFECTO DILATADOR DE LOS VASOS CORONARIOS

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

Constituye el objeto de la invención un procedi-
miento de obtención de composiciones con efecto dilatador
de los vasos coronarios, a base de 1,4-dihidropiridinas de
la fórmula general:



- en la cual representan: R hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico con 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi, así
5. como un radical bencilo o fenetilo cuyos radicales arilo pueden estar sustituidos por 1 a 3 grupos alcoxi y/o 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de halógeno, pudiendo los precitados grupos alquilo y alcoxi contener 1 a 3 átomos de carbono y debiendo entenderse bajo átomos de halógeno átomos
10. de fluor, cloro o bromo; R₁ un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono; R₂ un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal, ramificado o cíclico y puede estar saturado o insaturado y que puede estar interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo;
15. R₃ un radical arilo que puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios sustituyentes del grupo consistente en nitrógeno, halógeno, hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo, carboxilo, carbalcoxi, alquilmercapto, trifluorometilo, alquilsulfonilo,
20. nitrilo y la agrupación

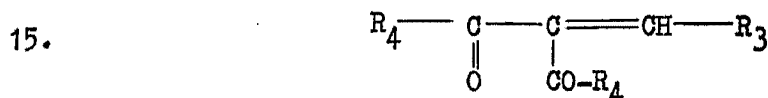


comprendiendo los grupos alquilo, alcoxi, alquilmercapto y

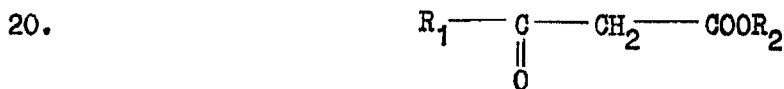


- alquilsulfonilo, aquí mencionados, 1 a 4 átomos de carbono y los precitados radicales acilo 1 a 2 átomos de carbono y debiendo entenderse bajo átomos de halógeno átomos de fluor, cloro o bromo, así como un radical bencilo o estirilo, un radical piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, pudiendo los precitados radicales piridilo, pirrolilo, tienilo y furilo estar sustituidos por un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y el precitado radical pirimidinilo adicionalmente por 1 a 2 grupos metoxi o etoxi, y R₄ un radical alquilo lineal o ramificado de bajo peso molecular con 1 a 4 átomos de carbono.

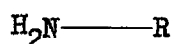
La preparación de los nuevos compuestos es efectuada, en forma en sí conocida, de tal manera que derivados de ilideno de la fórmula general:



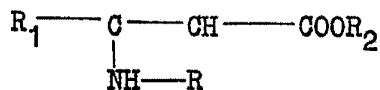
(preparados por condensación de aldehidos con (β-dicetonas) en cuya fórmula R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con (β-ceto-compuestos de la fórmula general:



en la cual R₁ y R₂ tienen los significados arriba definidos, y amoniaco o aminas de la fórmula general:



- o sus sales, en cuya fórmula R tiene el significado arriba especificado, o con enaminas de la fórmula general:
- 25.

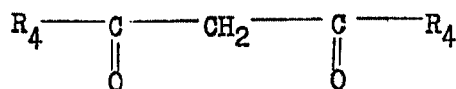


- en la cual R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, por calentamiento a 70 - 120°C en ausencia de disolventes o en presencia de disolventes orgánicos, tales como
5. alcoholes, ácido acético glacial, piridina, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o hidrocarburos halogenados a una temperatura elevada, principalmente a la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

10. Una variante del procedimiento consiste en que derivados de ilideno de la fórmula general:



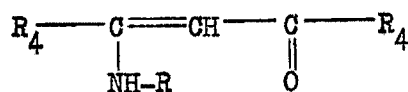
- (preparados por condensación de aldehidos con ésteres de ácidos grasos acílicos), en cuya fórmula R₁, R₂ y R₃ tienen
15. los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con (β-ceto-compuestos de la fórmula general



en la cual R₄ tiene el significado arriba indicado, y amoníaco o aminas de la fórmula general

20. $H_2N - R$

o sus sales, en cuya fórmula R tiene el significado arriba especificado, o con enaminas de la fórmula general:





en la cual R y R₄ tienen los significados arriba definidos, bajo las condiciones arriba mencionadas.

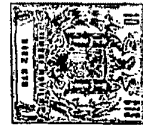
5. Para la preparación de compuestos, en los cuales R no representa hidrógeno, una realización preferida del procedimiento consiste en que se lleva a cabo la reacción en piridina.

10. Una posibilidad ulterior para la preparación de estos compuestos, consiste en que se oxidan 1,4-dihidropiridinas en las cuales R representa hidrógeno, con agentes de oxidación; se someten los derivados de piridina obtenidos a la cuaternización con éteres alquílicos y estos productos de cuaternización vuelven a reducirse con agentes apropiados de reducción a formar 1,4-dihidropiridinas.

15. Como compuestos que pueden encontrar aplicación, por ejemplo:

Aldehidos:

20. Benzaldehido, 2, 3 ó 4-hidroxibenzaldehido, 2,4 ó 2,6-dihidroxibenzaldehido, 2, 3 ó 4-metoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 3-butoxibenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2, 3 ó 4-cloro-, bromo- o fluorbenzaldehido, 2,4 ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2-metilbenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 3,5-diisopropil-4-hidroxibenzaldehido, 2, 3 ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4 ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido,
25. 2-nitro-3-hidroxi-4-clorobenzaldehido, 3-nitro-4-hidroxi-benzaldehido, 2-nitro-5-hidroxibenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-nitro-5-metoxibenzaldehido, 2, 3 ó 4-trifluormetilbenzaldehido,
30. 2, 3 ó 4-cianobenzaldehido, 2-nitro-4-cianobenzaldehido, 3-cloro-4-cianobenzaldehido, ácido benzaldehido-2 (3 ó 4)-



- sulfónico, ácido 5-nitrobenzaldehído-2-sulfónico, ácido benzaldehído-2 (3 ó 4)-carboxílico, éster etílico de ácido benzaldehído-2-carboxílico, éster isopropílico de ácido benzaldehído-3-carboxílico, éster butílico de ácido benzaldehído-4-carboxílico, ácido 2-nitrobenzaldehído-4-carboxílico, aldehído cinámico, aldehído hidrocinámico, 2, 3 ó 4-metilmercaptobenzaldehído, 2-metilmercapto-5-nitrobenzaldehído, 2-butilmercaptobenzaldehído, 2, 3 ó 4-metilsulfonilbenzaldehído, 2, 3 ó 4-metilsulfonilbenzaldehído, 1-formilciclohexeno-3, 1-formil-1,3,1-formil-ciclopenteno-3, α , β ó γ -piridinaldehído, 6-metilpiridin-2-aldehído, pirimidin-5-aldehído, 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído, furano-2-aldehído, tiofeno-2-aldehído y pirrol-2-aldehído.

Esteres de ácidos grasos acílicos:

15. Ester etílico de ácido formilacético, éster butílico de ácido formilacético, éster metílico de ácido acetoacético, éster etílico de ácido acetoacético, éster propílico de ácido acetoacético, éster isopropílico de ácido acetoacético, éster (α ó β)hidroxietílico de ácido acetoacético, éster (α ó β)metoxietílico de ácido acetoacético, éster (α ó β)etoxietílico de ácido acetoacético, éster (α ó β)propoxietílico de ácido acetoacético, éster furfúrico de ácido acetoacético, éster tetrahidrofurílico de ácido acetoacético, éster alílico de ácido acetoacético, éster propargílico de ácido acetoacético, éster ciclohexílico de ácido acetoacético, éster etílico de ácido propionilacético, éster etílico de ácido butirilacético, éster etílico de ácido isobutirilacético.

Dionas:

30. Pentadiona-(2,4), Heptandiona-(3,5), nonandiona-(4,6),



2,6-dimetil-heptandiona-(3,5) 387562

Aminas:

Metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, alilamina, propargilamina, 1-hidroxi-etilamina-2,
5. 1,3-dihidroxiisopropilamina, ciclohexilamina, bencilamina, 4-clorobencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina, fenetilamina.

Los nuevos compuestos constituyen sustancias aplicables como medicamentos. Tienen un espectro de acción farmacológico amplio y general.

10. En detalle, en experimentos con animales, pudieron comprobarse los siguientes efectos principales:

1) Administrados parenteral, oral y perlingualmente, los compuestos producen una manifiesta y duradera dilatación de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios es aumentado por un simultáneo efecto de descarga del corazón, similar a aquel de nitrito.

15. Ejercen influencia sobre, respectivamente cambian el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

20. 2) La excitabilidad del sistema productor de irritación y conductor de excitación dentro del corazón es disminuida, de modo que resulta un efecto antivibratorio comprobable con dosis terapéuticas.

25. 3) El tono de la musculatura de fibra lisa de los vasos es fuertemente reducido bajo la acción de los compuestos. Este efecto espasmolítico vascular puede ocurrir en el sistema vascular total o manifestarse en forma más o menos aislada en determinadas regiones vasculares (tales como por ejemplo el sistema nervioso central).

30. 4) Los compuestos bajan la presión sanguínea de animales



- normotónicos y de hipertensión y, por consiguiente, pueden ser aplicados como agentes antihipertensivos, y 5) los compuestos tienen fuertes efectos espasmolíticos musculares que se manifiestan en la musculatura de fibra lisa del tracto gastrointestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

- Las 1,4-dihidropiridinas de este invento pueden administrarse oral, parenteral o perlingualmente. Por lo general, se administra una dosis de 0,01 a 100 mg, preferiblemente unos 0,05 a 50 mg/kg de peso del cuerpo y por día.

EJEMPLO 1

Ester etílico de ácido 4-(2'-piridil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico.

- Después de una agitación durante aproximadamente 12 horas de una solución de 21,4 g de piridin-2-aldehído y de 20 g de acetilacetona en 250 cm³ de benceno bajo adición de 2 cm³ de piperidina a la temperatura ambiente, se separa el agua, se seca y se elimina el disolvente por destilación en vacío.

- Se calienta el residuo con 26 g de éster etílico de ácido β -aminocrotónico durante 5 horas sobre el baño maría, se distribuye el producto de reacción en éter, se enfría, se recoge por succión y se recristaliza en 250 cm³ de alcohol. 20 g de cristales blancos del P.f. = 175°C.

- Del mismo modo se prepararon:

- a) Ester etílico de ácido 4-(3'-piridil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico del P.f. = 188°C.
- b) Ester dietílico de ácido 4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico del P.f. = 167°C.
- c) Ester etílico de ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3-



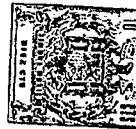
- aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico del P.f. = 174-176°C.
- d) Ester etílico de ácido 4-(2'-cianofenil)-2,6-dimetil-3-acetil-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 134°C.
5. e) Ester metílico de ácido 4-(3'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. 200°C.
- f) Ester metílico de ácido 4-(2'-fluorfenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 177°C.
- g) Ester etílico de ácido 4-(2'-trifluormetilfenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 141 - 143°C.
10. h) Ester metílico de ácido 4-(3'-trifluormetilfenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 170°C.
15. i) Ester metílico de ácido 4-(3'-nitro-4'-clorofenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 177°C.
- j) Ester β -metoxietílico de ácido 4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, aceite.
20. k) Ester furfurílico de ácido 4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, aceite.
- l) Ester propargílico de ácido 4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 199°C.

EJEMPLO 2

25. Ester etílico de ácido 4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico (idéntico con el ejemplo 1 b).

Se calienta 0,1 mol de éster etílico de ácido benzalacético (obtenido a partir de 10,6 g de bencildehído y de 13 g de éster etílico de ácido acetoacético en benceno bajo adición de piridina) durante 3 a 4 horas con 10 g de

30.



2-aminopenten-(2)-ona-(4) a 90-100°C; después del enfriamiento, se recoge el producto sólido de reacción en un poco de éter y, después de recoger por succión y de recristalizar, se obtienen cristales amarillos del P.f. = 167°C

5. (alcohol).

a) Ester etílico de ácido 4-(2'-metilfenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 155°C.

EJEMPLO 3

10. Ester etílico de ácido 4-(4'-pirimidil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico.

Se agita la solución de 10 g de pirimidin-4-aldehído y de 10 g de acetilacetona en 150 cm³ de benceno, después de la adición de 1 cm³ de piperidina, durante 48 horas a la temperatura ambiente; entonces se separa el agua; después del secamiento, se concentra por evaporación y se calienta el residuo con 13 g de éster etílico de ácido aminocrotónico durante 5 horas sobre el baño maría.

15.

Después de la adición de un poco de éter, se obtienen 13 g de cristales amarillos del P.f. = 183-185°C (alcohol).

20.

El éster etílico de ácido 4-(4',6'-dimetoxi-5'-pirimidil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, obtenido de igual manera con 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído, funde a 236-239°C.

25.

EJEMPLO 4

Ester metílico de ácido N-metil-4-fenil-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico.

30.

Se calienta 0,1 mol de benzalacetilacetona (preparada según el ejemplo 1) con 12 cm³ de éster metílico de ácido acetoacético y 8 g de clorohidrato de metilamina en 25 cm³



de piridina durante una hora a 90-100°C; se introduce la mezcla de reacción en agua helada y, después de recoger por succión y de recristalizar, se obtienen cristales amarillos, P.f. 187°C.

5. a) Ester metílico de ácido N-metil-4-(3'-nitro-4'-clorofenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 118°C.
- b) Ester propargílico de ácido N-metil-(3'-nitro-4'-clorofenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 140°C.
10. c) Ester metílico de ácido N-metil-4-(3'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3-aceto-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, P.f. = 147°C.

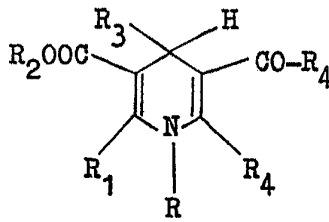
N O T A
=====

15. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 hace constar
20. que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 20 03 146.3 de 24 de enero de 1.970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
25. PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS CON EFECTO DILATADOR DE LOS VASOS CORONARIOS; caracterizándose por lo siguiente:

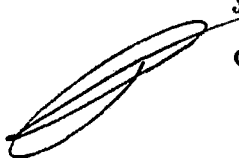
30. 1.- Procedimiento de obtención de 1,4-dihidropiridinas con efecto dilatador de los vasos coronarios, de fór-



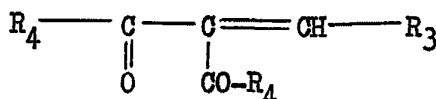
mula general:



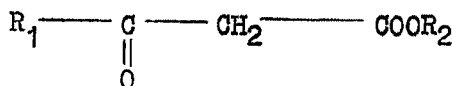
- en la cual R es hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, con 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi, así como un radical bencilo o fenetilo cuyos radicales arilo pueden estar sustituidos por 1 a 3 grupos alcoxi y/o 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de halógeno, pudiendo los precitados grupos alquilo y alcoxi contener
5. 1 a 3 átomos de carbono y debiendo entenderse bajo átomos de halógeno átomos de fluor, cloro o bromo; R₁ es un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono; R₂ es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal, ramificado o cíclico y puede estar saturado o insaturado y que puede estar interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo; R₃ es un radical arilo que puede estar sustituido por 1-3 grupos nitro y/o 1-3 átomos de halógeno y/o 1-2 grupos hidroxilo y/o 1-2 grupos aciloxi y/o 1-3 grupos alcoxi y/o un grupo dioximetileno y/o un grupo alquilmercapto y/o un grupo trifluormetilo y/o un grupo carboxi y/o un grupo carbalcoxi y/o un resto alquilsulfonilo y/o un grupo nitrilo, comprendiendo los grupos alquilo, alcoxi, alquilmercapto y alquilsulfonilo aquí mencionados 1 a 4 átomos de carbono y
10. los precitados radicales acilo 1 a 2 átomos de carbono, y debiendo entenderse bajo átomos de halógeno átomos de fluor, cloro o bromo; así como un radical bencilo o estirilo y un
- 15.
- 20.
- 25.



radical piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirro-
lilo, pudiendo los precipitados radicales piridilo, pirro-
lilo, tienilo y furilo estar sustituidos por un resto al-
quilo con 1 a 2 átomos de carbono y el precipitado radical
5. pirimidinilo adicionalmente por 1 a 2 grupos metoxi o etoxi;
y R₄ es un radical alquilo lineal o ramificado de bajo peso
molecular con 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado por que
derivados de ilideno de la fórmula general:



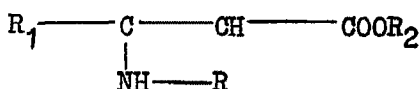
10. en cuya fórmula R₃ y R₄ tienen los significados arriba in-
dicados, se hacen reaccionar con β-ceto-compuestos de la
fórmula general:



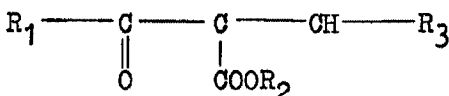
15. en la cual R₁ y R₂ tienen los significados arriba defini-
dos, y amoniaco o aminas de la fórmula general:

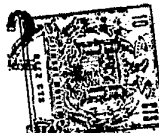


o sus sales, en cuya fórmula R tiene el significado arriba
especificado, o con enaminas de la fórmula general:



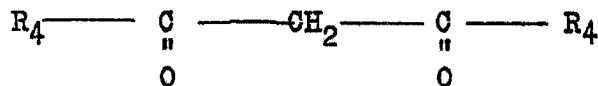
20. en la cual R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indi-
cados, ó porque derivados de ilideno de la fórmula general:



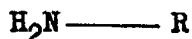


16 JUN. 1973

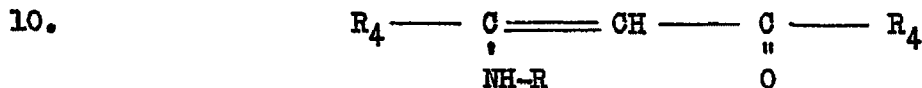
en cuya fórmula R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con β -ceto-compuestos de la fórmula general:



5. en la cual R₄ tiene el significado arriba indicado, y amoníaco o aminas de la fórmula general:



o sus sales, en cuya fórmula R tiene el significado arriba especificado, o con enaminas de la fórmula general:



en la cual R y R₄ tienen los significados arriba definidos, por calentamiento a 70 - 120°C, en presencia de disolventes orgánicos, a una temperatura elevada, principalmente a la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

15.

2ª.- Procedimiento de obtención de 1,4-dihidropiridinas con efecto dilatador de los vasos coronarios, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

20.

16 JUN. 1973

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y IZUEY

(p. g. Firmado: L. Guala Feroñades)