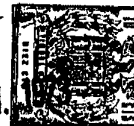


387973

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>19 61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

27 JUN.



Memoria Descriptiva

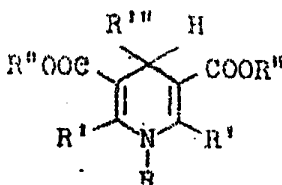
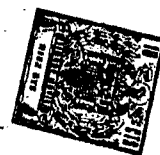
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS
DE EFECTOS CORONARIOS.

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

Constituye el objeto de la invención un pro-
cedimiento para preparar composiciones con efectos coro-
narios, a base de 1,4-dihidropiridinas de la fórmula ge-
neral:

387973



5. en la cual representan
- R 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 con 1 a 3 átomos de carbono en el resto alcoxi, así como un radical bencilo o fenetilo cuyo resto arilo puede estar sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi y/o 1 a 2 átomos de halógeno y/o 1 a 2 grupos alquilo, pudiendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi llevar 1 a 3 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de fluor, de cloro o de bromo,
- 10.
15. R' un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono,
- R'' un radical alquilo lineal o ramificado insaturado de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar interrumpido por 1 a 2 átomos de oxígeno en la cadena y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, y
- 20.
25. R''' un radical arilo que puede estar sustituido por a lo menos un miembro del grupo que comprende 1 a 3 grupos nitro, 1 a 3 átomos de halógeno, 1 a 2 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos aciloxi, 1 a 3 grupos alcoxi, un grupo dihidroximetileno, 1 a 2 grupos amino, 1 a 2 grupos acilamino, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxi y un grupo carbalcoxi, pudiendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi tener 1 a 4 átomos de carbono y los mencionados restos acilo 1 a 2 átomos de carbono y en-
- 30.

POOR
QUALITY



tendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de fluor, cloro o bromo, así como un radical bencilo o estirilo, un radical piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrol, pudiendo los precipitados y radicales piridilo, pirrolilo, tienilo o furilo estar sustituidos por un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y pudiendo el premencionado radical pirimidinilo estar sustituido adicionalmente por 1 a 2 grupos metoxi o etoxi.

5.

10.

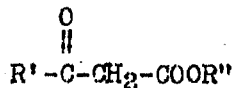
La preparación de los compuestos reivindicados es efectuada en sí conocida, de tal manera que aldehidos de la fórmula general



en la cual

15.

R''' tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácidos grasos acílicos de la fórmula general



20.

en la cual

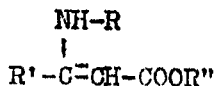
R' y R'' tienen los significados arriba definidos, y con amoniaco o aminas de la fórmula general



en la cual

25.

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

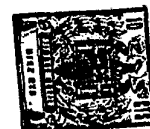


en la cual

30.

R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, en di-

387973



solventes orgánicos, tales como alcoholes, dioxano, ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo o en agua a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

5. Para la producción 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 realización ulterior para la preparación de estos compuestos consiste en que, según Helv.Chim.Acta 41 (1958), pág 2066, se oxidan 1,4-dihidropiridinas, en las cuales R representa hidrógeno, con agentes de oxidación, se cuaternizan los derivados de piridina obtenidos con ésteres alquílicos y estos productos cuaternizados se someten a la re-reducción con agentes reductores apropiados a 1,4-dihidropiridinas.

Como componentes de reacción pueden encontrar aplicación por ejemplo:

Aldehidos

20. Benzaldehido, 2, 3 o 4-hidroxibenzaldehido, 2,4 o 2,6-dihidroxibenzaldehido, 2,3 o 4-metoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 3-butoxibenzaldehido, 3,4-dioximetilenbenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2,3 o 4-cloro o bromo o fluorbenzaldehido, 2,4 o 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 3,5-diisopropil-4-hidroxibenzaldehido, 2,3 o 4-nitrobenzaldehido, 2,4 o 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2, 3 o 4-trifluorretilbenzaldehido, ácido benzaldehido-2 (3 o 4)-carboxílico, éster
- 30



- etilico de ácido benzaldehído-2-carboxílico, éster isopropílico de ácido benzaldehído-3-carboxílico, éster butílico de ácido benzaldehído-4-carboxílico, ácido 2-nitrobenzaldehído-4-carboxílico, éster etílico de ácido 3-nitrobenzaldehído-4-carboxílico, aldehído cinámico, aldehído hidrocínámico, formilciclohexano, 1-formilciclohexeno, 3,1-formilciclohexina-1,3, 1-formilciclopentano-3, α , β o γ -piridinaldehído, 6-metilpiridin-2-aldehído, piridin-5-aldehído, 4,6-dimetoxi-piridin-5-aldehído,
5. furan-2-aldehído, tiofen-2-aldehído y pirrol-2-aldehído.
- 10.

Esteres

- Ester alílico de ácido acetoacético, éster (α' , α' -dimetil)-alílico de ácido acetoacético, éster propargílico de ácido acetoacético, éster (α' , α' -dimetil)-propargílico de ácido acetoacético,
15. éster furfúrico de ácido acetoacético, éster γ -hidroxi-alílico de ácido acetoacético, éster γ -hidroxi-propargílico de ácido acetoacético.

Aminas

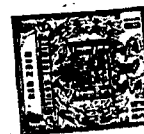
20. Metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, alilamina, propargilamina, 1-hidroxietilamina-2, 1,3-dihidroxiisopropilamina, ciclohexilamina, bencilamina, 4-clorobencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina, fenetilamina.

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

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

30. 1.- Administrados parenteral, oral y perli-

387973



5. gualmente, 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 aquél de nitrito. Ejercen influencia, respectivamente cambian el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

10. 3.- La excitabilidad del sistema productor de irritación y conductor de excitación dentro del corazón es disminuída, de modo que resulta un efecto antivibratorio comprobable con dosis terapéuticas.

15. 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 puede manifestarse en forma más o menos aislada en determinadas regiones vasculares (tales como p. ej. el sistema nervioso central).

20. 4.- Los compuestos bajan la presión sanguínea de animales normotónicos y de hipertonia y, por consiguiente, pueden ser aplicados como agentes antihipertensivos.

25. 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.

Ejemplo 1

Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(α -piridil)-1,4 dihidropiridina-3,5-dicarboxílico

30. Se calientan 10 cm³ de piridin-2-aldehído con 30 g. de éster alílico de ácido acetoacético (P.e. 52°C/0,08) y 10 cm³ de amoníaco en 250 cm³ de metanol durante varias



horas a la temperatura de ebullición; después de la adición de carbón, se separa por filtración el producto de reacción y, después de enfriar y de recoger por succión, se obtienen 17 g de cristales blancos del P.f. = 172°C (metanol).

5.

Ejemplo 2

Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

10.

Después de un calentamiento durante varias horas a la temperatura de ebullición de 10 cm³ de piridin-2-aldehído, 30 g de éster propargílico de ácido acetoacético (P.e. 63°C/0,2) y 10 cm³ de amoníaco en 250 cm³ de metanol, se obtienen 13 g de cristales blancos del P.f. = 172°C.

Ejemplo 3

15.

Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(β -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

20.

Se calientan 10 cm³ de piridin-3-aldehído conjuntamente con 30 g de éster alílico de ácido acetoacético y 8 g de clorohidrato de metilamina en 50 cm³ de piridina durante 2 a 3 horas a la temperatura de 90 a 100°C. subsiguientemente se introduce la solución en agua, se recoge por succión y, después del secamiento, se obtienen 18 g de cristales blancos del P.f. = 90°C (benceno/ligroina).

Del mismo modo fueron preparados:

25.

Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. = 105°C;

30.

Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. = 132°C.

387973



Ejemplo 4

Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

5. Se calientan durante la noche a la temperatura de ebullición 10 g de benzaldehido, 28 g de éster propargílico de ácido acetoacético y 10 cm³ de amoníaco en 150 cm³ de alcohol; despues de la adición de carbón, se filtra y, después de enfriar y de recoger por succión, se obtienen 12 g de cristales de color amarillo claro del P.f. = 141°C (metanol).

Del mismo modo fueron obtenidos:

- a) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 104°C;
- 15. b) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 136°C;
- c) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-6'-colofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 160°C;
- 20. d) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(α -tienil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 119°C;
- e) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 137°C;
- 25. f) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 132°C;
- g) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 106°C;
- 30. h) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-ni-



- trofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 132°C;
- i) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 133°C;
 - 5. j) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 111°C;
 - k) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 88°C;
 - l) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3',4'-dioximetilen-6'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 145°C;
 - 10. m) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-carboxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 209°C;
 - n) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(α -pirrolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 210°C;
 - 15. o) Ester dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(α -N-metilpirrolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 148°C;
 - p) Ester dialílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4',6'-dimetoxi-5'-pirimidil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico. P.f. 174°C;
 - 20. q) Ester difurfurílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. = 120°C.

Ejemplo 5

25. Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

Después de un calentamiento durante 2 a 5 horas de 10 g de 3-trifluorometilbenzaldehído, 16 cm³ de éster propargílico de ácido acetoacético y 5 g de clorohidrato de metilamina en 30 cm³ de piridina, se vierte en agua, se recoge por suc-

30.



ción y se lava con agua: 14 g. de cristales de color amarillo claro del P.f. = 92°C (metanol).

De la misma manera fueron preparados:

5. a) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-carbametoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 128°C;
- b) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 68°C;
- c) Ester difurfurílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 103°C;
10. d) Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 163°C;
- e) Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3',4'-dioximetilen-6'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 135°C;
15. f) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3',4'-dioximetilen-6'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 103°C;
- g) Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 127°C;
20. h) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 78°C;
- i) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 82°C;
25. j) Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 108°C;
- k) Ester dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 78°C;
30. l) Ester dipropargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-ciclohexil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 79°C;



- m) Ester di-propargílico de ácido 1,2,6-trimetil-4- α -pi-
rrolil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 188°C;
n) Ester dialílico de ácido 1-bencil-2,6-dimetil-4-fenil-
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, P.f. 93°C.

5.

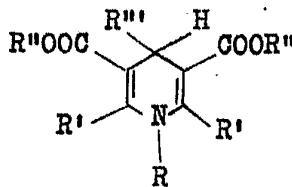
N O T A
=====

Descrita 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 que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 20 05 116.5 de 5 de febrero 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIROPYRIDINAS DE EFECTOS CORONARIOS; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidro
piridinas de efectos coronarios, de fórmula general:

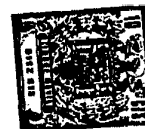


20.

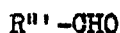
en la que R significa hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono en el resto alcoxi, así como un radical bencilo o fenetilo cuyo resto arilo puede estar sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi y/o 1 a 2

ME

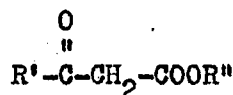
25.



- átomos de halógeno y/o 1 a 2 grupos alquilo, pudiendo los premencionados grupos alquilo y alcoxi llevar 1 a 3 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de fluor, de cloro o de bromo; R' significa un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono; R'' significa un radical alquilo lineal o ramificado insaturado de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar interrumpido por 1 a 2 átomos de óxido en la cadena y puede estar sustituido por un grupo hidroxilo; R''' significa un radical arilo que puede estar sustituido por a lo menos un miembro del grupo que comprende 1 a 3 grupos nitro, 1 a 3 átomos de halógeno, 1 a 2 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos aciloxi, 1 a 3 grupos alcoxi, un grupo dihidroximetileno, 1 a 2 grupos amino, 1 a 2 grupos acilamino, un grupo trifluorometilo, un grupo carboxi y un grupo carbalcoxi, pudiendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi tener 1 a 4 átomos de carbono y los premencionados restos acilo 1 a 2 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de fluor, cloro o bromo, así como un radical bencilo o estirilo, un radical piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrol, pudiendo los precitados radicales piridilo, pirrolilo, tienilo o furilo estar sustituidos por un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y pudiendo el premencionado radical pirimidinilo estar sustituido adicionalmente por 1 a 2 grupos metoxi o etoxi, caracterizado porque aldehidos de fórmula general:



en la que R''' tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácidos grasos acílicos de fórmula general:

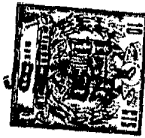


McE

387973

- 13 -

27

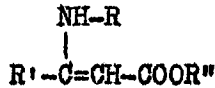


en la que R' y R'' tienen los significados arriba indicados, y con amoniaco o aminas de fórmula general:



en la que R tiene el significado arriba indicado, o sus sales, o bien con enaminas de fórmula general:

5.



en la que R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, en disolventes orgánicos, tales como alcoholes, dioxano, ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo o en agua a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

10.

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

15.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 JUN. 1973

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y NADET
p. r. Firmado: J. Suarez Diaz

MCE