

389375 ?

PATENTE DE INVENCION

Le A 12 835-Sp.

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

Int. Cl.³ COFD; A61K

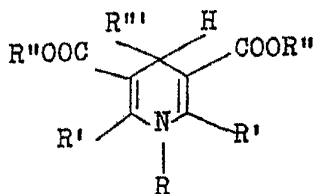
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS DE EFECTO CORONARIO.

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

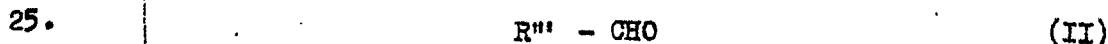
Constituyen el objeto de la invención 1,4-dihidropiridinas de la fórmula general:



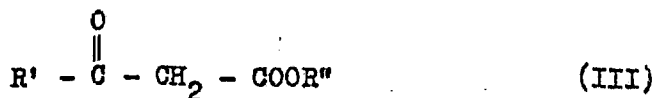
(I)

- en la cual representan: R hidrógeno o 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, o un radical bencilo o fenetilo cuyo resto arilo puede estar sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi y/o 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de fluor, de cloro o de bromo, R' un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, R'' un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena recta o ramificada o cíclico y estar saturado o insaturado y que puede estar interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno y sustituido por un grupo hidroxilo, y R''' un radical arilo sustituido por un grupo azido, cuyo radical arilo puede estar sustituido por 1 a 2 grupos alquilo eventualmente sustituido por átomos de fluor, por 1 a 2 grupos alcoxi y 1 a 2 átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi 1 a 4 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de cloro o de bromo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

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



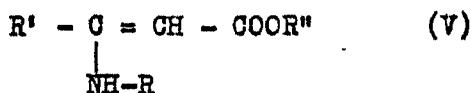
en la cual R''' tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar a) con ésteres de ácidos grasos acílicos de la fórmula general:



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



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



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

15. Los compuestos de la fórmula (I), en la cual R no representa hidrógeno, pueden ser preparados preferiblemente de tal manera que según la Patente alemana (solicitud de patente P 19 239 908), la reacción se lleva a cabo en piridina.

20. Una posibilidad ulterior para la preparación de los compuestos, en los cuales R no es hidrógeno, consiste en que, según Helv. Chim. Acta 41, 2066 (1958), 1,4-dihidropiridinas en las cuales R es hidrógeno, se someten a la oxidación con agentes oxidantes, los derivados de piridina obtenidos se someten a la cuaternización con ésteres alquílicos y éstos entonces se someten a una re-reducción con agentes reductores apropiados a formar 1,4-dihidropiridinas.

25. Los azidobenzaldehidos (II) requeridos como sustancias de partida para la condensación, son en parte conocidos de la literatura. Pueden ser preparados, por ejemplo por diazotación de los correspondientes aminobenzaldehidos y por reac-

ción de las sales de diazonio con azida sódica (J.Chem.Soc. 97, 254 (1910)).

Como ejemplos de los ésteres de ácidos grasos acílicos (III) preferiblemente aplicados, en detalle, sean mencionados:

5.

Ester etilo 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

10.

butílico 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 furfurílico de ácido acetoacético, éster tetrahydro-

15.

furfurílico 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.

20.

Como componente de amina (IV) pueden emplearse todas las aminas primarias. A ellas pertenecen preferiblemente metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, alilamina, propargilamina, 1-hidroxi-etilamina-(2), 1,3-dihidroxiisopropilamina, ciclohexilamina, bencilamina, 4-clorobencilamina, 3,4-dimetoxibencilamina, fenetilamina.

25.

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

30.

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

- 1) Con la administración parenteral, oral y perlingual, los compuestos producen una manifiesta y duradera dilatación de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios es aumentado por un efecto simultáneo de descarga del corazón, similar a aquél de nitrito.
5. Ejercen influencia sobre el metabolismo cardíaco o lo alteran, en el sentido de un ahorro de energía.
- 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.
10. El tonus 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 por ejemplo el sistema nervioso central).
15. Los compuestos bajan la presión sanguínea de animales normotónicos y de hipertonia y, por consiguiente, pueden ser aplicados como agentes antihipertensivos.
20. Los compuestos tienen un fuerte efecto espasmolítico muscular que se manifiesta en la musculatura de fibra lisa del estómago, del tracto intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.
25. EJEMPLO 1
- Después de una agitación durante 6 horas de una solución de 7,3 g (0,05 moles) de p-azidobenzaldehído, 75 ml de metanol, 12 ml (0,1 mol) de éster metílico de ácido acetoacético y 5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-azidofenil)-1,4-dihidro-
- 30.

piridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 174°C (ligroina).

EJEMPLO 2

5. Después de un calentamiento durante 4 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de p-azidobenzaldehído, 50 ml de etanol, 9,1 g (0,07 moles) de éster etílico de ácido acetoacético y 3,5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 131°C (ligroina).

EJEMPLO 3

10. Por calentamiento durante 3 horas de una solución de 5,15 g (0,35 moles) de p-azidobenzaldehído, 50 ml de isopropanol, 10,1 g (0,07 moles) de éster isopropílico de ácido acetoacético y 3,5 ml de amoníaco concentrado, se preparó el éster diisopropílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 152°C (n-hexano).

EJEMPLO 4

20. Después de un calentamiento durante 6 horas de una solución de 7,3 g (0,05 moles) de m-azidobenzaldehído, 7,5 ml de metanol, 12 ml (0,1 mol) de éster metílico de ácido acetoacético y 5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 165°C (etanol).

EJEMPLO 5

25. Después de un calentamiento durante 5 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de m-azidobenzaldehído, 50 ml de etanol, 9,1 g (0,07 moles) de éster etílico de ácido acetoacético y 3,5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster dietílico de ácido 3,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 139°C (etanol).

30.

EJEMPLO 6

5. Por calentamiento durante 3 horas de una solución de 5,15 g (0,35 moles) de m-azidobenzaldehído, 50 ml de isopropanol, 10,1 g (0,07 moles) de éster isopropílico de ácido acetoacético y 3,5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster diisopropílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 152°C (benzeno/hexano 3 : 1).

EJEMPLO 7

10. Por calentamiento durante 6 horas de una solución de 7,3 g (0,05 moles) de m-azidobenzaldehído, 7,5 ml de etanol, 18,8 g (0,1 mol) de éster propoxietílico de ácido acetoacético y 5 ml de amoníaco concentrado, se preparó el éster dipropoxietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 69°C (ligroína).

EJEMPLO 8

20. Después de un calentamiento durante 4 horas de una solución de 5,15 g (0,35 moles) de o-azidobenzaldehído, 50 ml de metanol, 8,1 g de éster metílico de ácido acetoacético y 3,5 ml de amoníaco concentrado, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 214°C (isopropanol).

Del mismo modo fueron preparados:

25. a) éster dietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- b) éster diisopropílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
30. c) éster dipropoxietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- d) éster dipropargílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)

- 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
5. e) éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(6'-azido-m-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- f) éster dietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(6'-azido-m-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- g) éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(4'-azido-m-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- h) éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azido-4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
10. i) éster dietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azido-4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- j) éster dimetílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azido-4'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- k) éster dietílico de ácido 2,6-dimetil-4-(2'-azido-4'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.
- 15.

EJEMPLO 9

- Por calentamiento durante 2 horas de una solución de 7,3 g (0,05 moles) de p-azidobenzaldehído, 12 ml (0,1 mol) de éster metílico de ácido acetoacético, 4,5 g de hidrocloreuro de metilamina y 25 ml de piridina, se preparó el éster dimetílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 140°C (ligroína).
- 20.

EJEMPLO 10

- Después de un calentamiento durante 2 horas de una solución de 7,3 g (0,05 moles) de p-azidobenzaldehído, 12,5 ml (0,1 mol) de éster etílico de ácido acetoacético, 4,5 g de hidrocloreuro de metilamina y 25 ml de piridina, se obtuvo el éster dietílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 87°C (ligroína).
- 25.
- 30.

EJEMPLO 11

5. Después de un calentamiento durante 2 horas de una solución de 7,5 g (0,05 moles) de m-azidobenzaldehído, 12 ml (0,1 mol) de éster metílico de ácido acetoacético, 4,5 g de hidrocioruro de metilamina y 20 ml de piridina, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 105°C (isopropanol).

EJEMPLO 12

10. Por calentamiento durante 2 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de m-azidobenzaldehído, 9,1 g (0,07 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, 3,2 g de hidrocioruro de metilamina y 20 ml de piridina, se preparó el éster dietílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 113°C (isopropanol).

EJEMPLO 13

20. Por calentamiento durante 2 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de m-azidobenzaldehído, 10,1 g (0,07 moles) de éster isopropílico de ácido acetoacético, 3,2 g de hidrocioruro de metilamina y 20 ml de piridina, se preparó el éster diisopropílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 93°C (isopropanol).

EJEMPLO 14

25. Después de un calentamiento durante 2 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de m-azidobenzaldehído, 9,1 g (0,07 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, 5,75 g de hidrocioruro de bencilamina y 20 ml de piridina, se obtuvo el éster dietílico de ácido 1-bencil-2,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 115°C
- 30.

(isopropanol).

EJEMPLO 15

5. Después de un calentamiento durante 2 horas de una solución de 5,15 g (0,35 moles) de o-azidobenzaldehído, 8,1 g (0,07 moles) de éster metílico de ácido acetoacético, 3,2 g de hidrocioruro de metilamina y 20 ml de piridina, se obtuvo el éster dimetílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 181°C (isopropanol).

10.

EJEMPLO 16

Por calentamiento durante 2 horas de una solución de 5,15 g (0,035 moles) de o-azidobenzaldehído, 9,1 g (0,07 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, 3,2 g de hidrocioruro de metilamina y 20 ml de piridina, se preparó el éster dietílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico del P.f. = 160°C (isopropanol).

15.

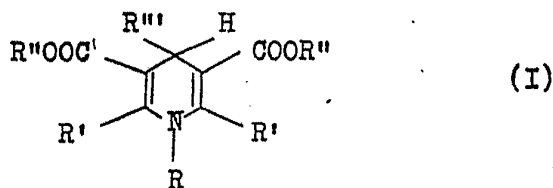
Del mismo modo fueron preparados:

- a) Ester diisopropílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico,
- 20. b) éster dialílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico,
- c) éster dietílico de ácido 1-bencil-2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico,
- d) éster dimetílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(6'-azido-m-tolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico,
- 25. e) éster dimetílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-azido-4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico,
- f) éster dimetílico de ácido 1-bencil-2,6-dimetil-4-(2'-azido-4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

NOTA

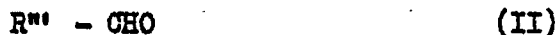
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-

5. 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 13 431.0 de 20 de marzo de 1.970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los
10. 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-DIHIIDROPIRIDINAS DE EFECTO CORONARIO; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas de efecto coronario, de fórmula:



20. en la que R significa hidrógeno o un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, con 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por un grupo hidroxil o alcoxil con 1 a 3 átomos de carbono, o un radical bencilo o fenetilo cuyo resto arilo puede estar sustituido por 1 a 3 grupos alcoxil y/o 1 a 2 grupos alquilo y/o 1 a 2 átomos de
25. halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxil con 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

5. carbono, Rⁿ significa un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena recta o ramificada o cíclico y estar saturado o insaturado y puede estar interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno y sustituido por un grupo hidroxil, y R^m significa un radical arilo sustituido por un grupo azido, cuyo radical arilo puede estar sustituido por 1 a 2 grupos alquilo eventualmente sustituido por átomos de fluor, por 1 a 2 grupos alcoxi y 1 a 2 átomos de halógeno, conteniendo los mencionados grupos alquilo y alcoxi 1 a 4 átomos de carbono y entendiéndose bajo átomos de halógeno átomos de cloro o de bromo, caracterizado porque aldehidos de fórmula general:



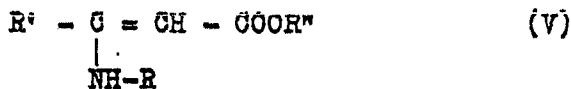
15. en la que R^m tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres acílicos de ácido graso de fórmula general:



en la que R' y R'' tienen el significado de arriba y con amoniaco o bien aminas de fórmula general:



o bien sus sales, donde R tiene el significado arriba indicado, o bien enaminas de fórmula general:



25. donde R' y R'' tiene el significado arriba indicado en disolventes orgánicos tales como alcoholes, dioxano, ácido acéti-

co glacial, dimetilformamida, acetonitrilo o en agua y a temperaturas más elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

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

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

Madrid, 27 JUN. 1973

10.

FABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Remado: J. Suarez Diaz

