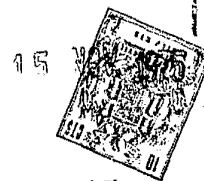


416988



Inv. No. 607D

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 548-Sp.

Memoria Descriptiva

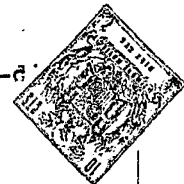
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-AMINO-4 H-PIRANOS.

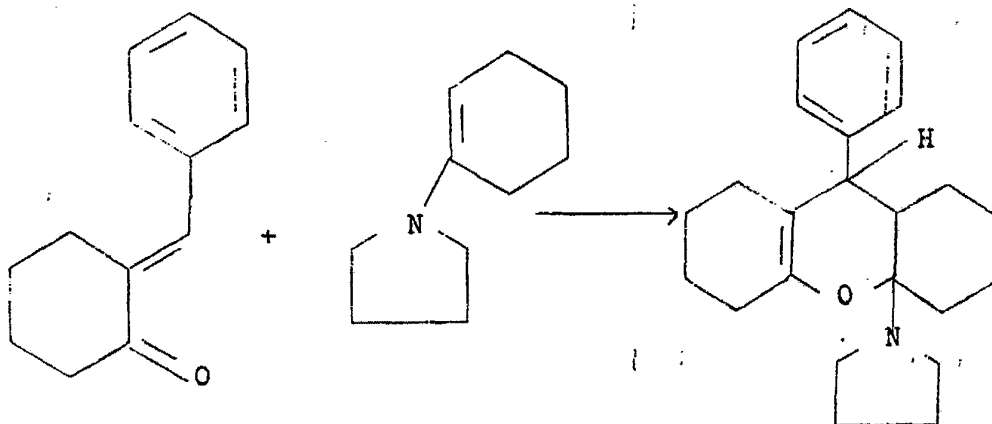
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 2-amino-4 H-piranos, útiles como medicamento, especialmente como medio coronario y antihipertensivo.

5 Ya se conoce que la reacción de compuestos de car-



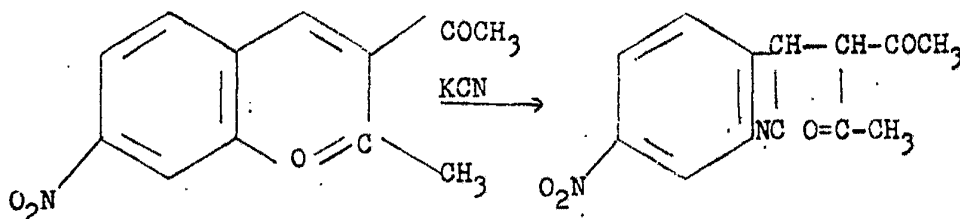
bonilo α , β -insaturados con enaminas conduce a 2,3-dihidro-4 H-piranos, por ejemplo,

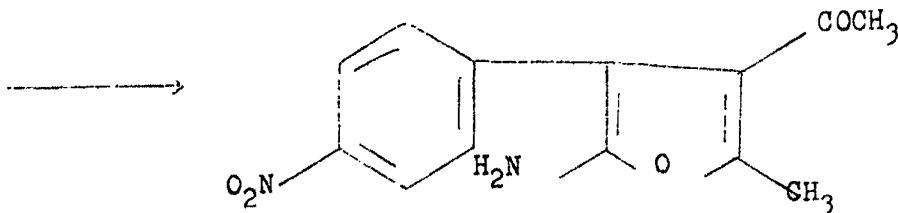


(véase I.W. Lewis, P.L. Myers, M.I. Readhead, J. Chem. Soc. C 1970, 771). En forma similar reaccionan las inaminas (J. Ficini, A. Krief, Tetrahedron Letters 1969, 1.427).

Sobre un posible efecto influenciador de la circulación de estos 4 H-piranos no se ha dado nada a conocer hasta ahora.

Asimismo es conocido que la reacción de 4-nitrobenzideno-acetilacetona con cianuro potásico en medio alcalino suministra el 3-acetil-5-amino-2-metil-4-(p-nitrofenil)-furan (véase esquema de fórmulas)

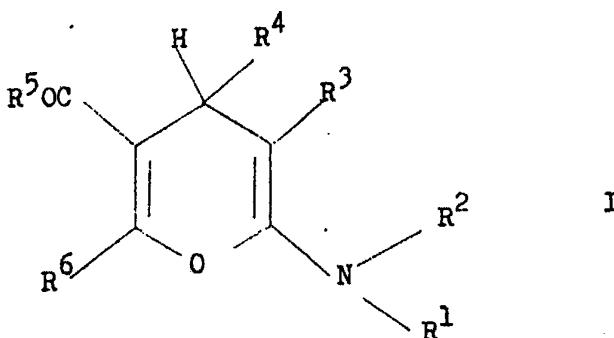




(véase I.P. Sword, J. Chem. Soc. C, 1970, 1.916).

Se ha descubierto ahora que los nuevos 2-amino-4 H-piranos de fórmula I

5



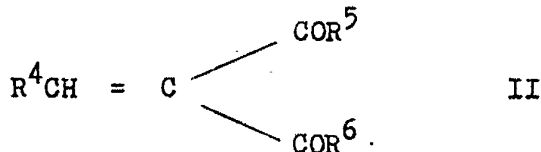
10

en la que R^1 y R^2 son hidrógeno, R^3 significa un resto, carbalcoxi con 1-4 átomos de carbono, R^4 significa un resto fenilo con 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre nitro y halógeno, R^5 significa un resto alquilo o un resto alcoxi, en cada caso con 1-4 átomos de carbono y R^6 significa un resto alquilo con 1-4 átomos de carbono, tienen un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

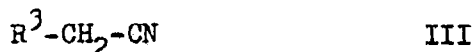


El procedimiento de la invención para preparar los 2-amino-4 H-piranos de fórmula I, comprende hacer reaccionar compuestos dicarbonílicos α, β -insaturados de fórmula II.

5



en la que R^4, R^5 y R^6 tienen el significado arriba indicado, con ésteres de ácido cianacético de fórmula III



10

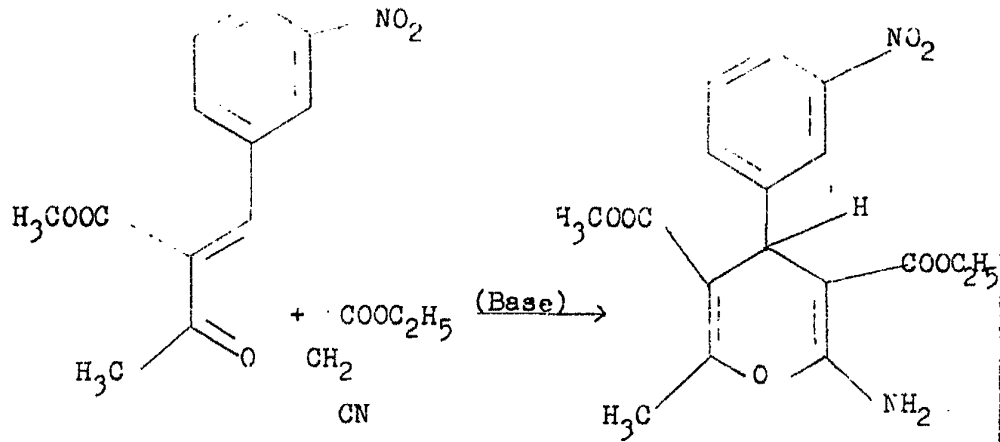
en la que R^3 tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes y, en caso dado, de bases, a una temperatura entre 10 y 200°C.

15

Los 2-amino-4 H-piranos de fórmula I según la presente invención se caracterizan por un fuerte efecto vasodilatador de larga duración. Hasta ahora no se conocía ningún efecto farmacéutico en tales 2-amino-4 H-piranos. Las sustancias de la presente invención representan nuevos medios para el tratamiento de enfermedades circulatorias y por lo tanto se han de considerar como un enriquecimiento de la farmacia.

20

Empleando 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y cianacetato de etilo como productos de partida, el procedimiento de la invención se representa por la siguiente ecuación:



Como compuestos dicarbonílicos α , β -insaturados, utilizables según la presente invención, de fórmula II, se pueden mencionar:

- 5 Benzilidenacetoacetato de metilo, etilidenacetoacetato de metilo, isopropilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobenzilidenacetilacetona, benzilidenacetilacetona, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de propargilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de alilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de β -etoxietilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-nitrobenzilidenacetilacetona, 4'-nitrobenzilidenacetilacetona, 4'-nitrobenzilidenacetoacetato de β -propoxietilo, 4'-nitrobenzilidenacetoacetato de n-propilo, 3'-nitro-6'-clorobenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-cianobenzilidenpropionilacetato de etilo, 3'-cia-
- 10
- 15



nobenzilidenacetoacetato de metil , 3'-nitro-4'-cloroben
 lidenacetilacetona, 3'-nitro-4'-clorobenzilidenacetoacetato
 de t-butilo, 3'-nitro-4'-clorobenzilidenacetoacetato de me-
 tilo, 2'-nitro-4'-metoxibenzilidenacetoacetato de metilo,
 5 2'-ciano-4'-metilbenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-metil-
 mercaptobenzilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-sulfonil-
 metilbenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-sulfonilbenziliden-
 metilacetoacetato de alilo, 4-sulfonilmetilbenzilidenaceto-
 acetato de etilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo,
 10 (1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-naftiliden)-aceto-
 acetato de etilo, (2'-etoxi-1'-naftiliden)-acetoacetato de
 metilo, (2'-metoxi-1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo,
 5'-bromo-(1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (2'-quino-
 lil)-metilidenacetoacetato de metilo, (4'-quinolil)-metili-
 15 denacetoacetato de etilo, (8'-quinolil)-metilidenacetoaceta-
 to de etilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de metilo,
 α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo, α -piridilmetil-
 idenacetoacetato de alilo, α -piridilmetilidenacetoacetato
 de ciclohexilo, β -piridilmetilidenacetoacetato de β -meto-
 20 xi-etilo, γ -piridilmetilidenacetoacetato de metilo, 6-me-
 til- α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo, (2'-tenil)-
 metilidenacetoacetato de etilo, (2'-fural)-metilidenaceto-
 acetato de alilo, 3'-nitrobenzilidenpropilacetato de etilo,
 α -piridilmetilidenpropionilacetato de etilo, α -piridil-
 25 metilidenpropionilacetato de metilo, α -piridilmetilidenace-
 tilacetona-2'-, 3'- ó 4'-metoxibenzilidenacetoacetato de
 etilo, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibenzilidenacetilacetona, 2'-meto-
 xibenzilidenacetoacetato de alilo, 2'-metoxibenzilidenaceto-
 acetato de alilo, 2'-metoxibenzilidenacetoacetato de propar-
 30 gilo, 2'-metoxibenzilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 2'-



isopropoxibenzilidenacetoacetato de etilo, 3'-butoxibenzilidenacetoacetato de metilo, 3',4',5'-trimetoxibenzilidenacetoacetato de alilo, 2'-metilbenzilidenpropionilacetato de metilo, 2'-, 3'- ó 4'-metilbenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-metilbenzilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 2'-metilbenzilidenacetoacetato de β -propoxietilo, 2'-metilbenzilidenacetoacetona, 3',4'-dimetoxi-5'-bromobenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-cloro/bromo/fluorbenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-fluorbenzilidenacetoacetato de metilo, 3'-clorobenzilidenacetilacetona, 3'-clorobenzilidenpropionilacetato de etilo, 3'-clorobenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-clorobenzilidenacetoacetato de alilo, 2'-, 3'- ó 4'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-carboetoxibenzilidenacetoacetato de etilo 3'-carboximetilbenzilidenacetoacetato de metilo, 4'-carboximetilbenzilidenacetoacetato de alilo.

Como cianoacetatos de fórmula III utilizables según la presente invención, se pueden mencionar:

Cianoacetato de etilo, cianoacetato de metilo, cianoacetato de propilo, cianoacetato de isopropilo, cianoacetato de butilo, cianoacetato de alilo, cianoacetato de propargilo, cianoacetato de β -metoxietilo.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes.

Entre éstos se encuentran, por ejemplo, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, los éteres tales como dioxano y dietiléter, los hidrocarburos tales como ciclohexano, benceno, tolueno, xileno; preferentemente se trabaja en tolueno (procedimiento a) o etanol (procedimiento b).



Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 10 y 200° C, preferentemente entre 20 y 180°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente.

5 En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias que participan en la reacción, en cada caso, en cantidades molares.

10 Como nuevas sustancias activas sean mencionadas, además de las mencionadas en los ejemplos de obtención, las siguientes:

- a) 2-amino-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de dietilo,
- b) 2-amino-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo,
- 15 c) 2-amino-6-etil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de dietilo.
- d) 2-amino-6-metil-4-(3'-nitro-6'-metoxifenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de dietilo.
- e) 2-amino-6-metil-4-(2'-trifluormetil-4'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo.
- 20 f) 2-amino-6-metil-4-(3'-nitro-6'-metilmercaptifenil)-3,5-dicarboxilato de dimetilo.
- g) 2-amino-6-metil-4-(3'-cianfenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-alilo y 5-etilo.
- 25 h) 2-amino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-ciclohexilo.
- i) 2-dimetilamino-3-metil-6-etil-4-(3'-carboetoxifenil)-4 H-pirano-5-carboxilato de etilo.
- k) 2-dietilamino-3-etil-6-metil-4-(α -piridil)-4 H-pirano-5-carboxilato de isopropilo.
- 30



1) 2-dimetilamino-3-metil-6-etil-4-(2'-cianfenil)-4 H-pirano-5-carboxilato de etilo.

m) 2-dietilamino-3-fenil-6-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-4 H-pirano-5-carboxilato de etilo.

5 n) 2-dietilamino-3,6-dimetil-4-(2'-naftil)-4 H-pirano-5-carboxilato de isopropilo.

o) 2-dietilamino-3,6-dimetil-4-(4'-quinolil)-4 H-pirano-5-carboxilato de etilo.

10 p) 2-dietilamino-3-etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4 H-pirano-5-carboxilato de alilo.

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de eficacia farmacológica. En detalle se pudieron demostrar, en experimentos con animales, los siguientes defectos principales:

15 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral o perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto aliviador del corazón simultáneo, similar al nitrito.

20 Influencian, o bien varían, el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

2) Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como medios antihipertensivos.

25 3) Se reduce la excitabilidad de los sistema formadores de irritación y conductores de excitación dentro del corazón resultando en dosis terapéuticas un efecto antifibrilatorio demostrable.

30 4) El tomo de la musculatura lisa de los vasos se reduce



fuértemente bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo el sistema de vasos o manifestarse más o menos aislado en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

5) Los compuestos tienen efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se aprecian en la musculatura lisa del estómago, el tracto intestinal, el tracto urogenital y el sistema respiratorio.

6) Los compuestos influyen el nivel de colesteroína o bien de lípidos de la sangre.

Los nuevos compuestos se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, y soluciones, empleando materiales de carga o disolventes, inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. El compuesto terapéuticamente eficaz se empleará, en cada caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el nivel de dosificación indicado.

Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, mediante mezclado de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias excipientes, en caso dado utilizando emulsionantes y/o dispersantes, empleándose, por ejemplo, en el caso de utilizar agua como diluyente, en caso dado, disolventes orgánicos, como disolventes auxiliares.

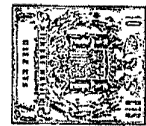
Como adyuvantes sean mencionados, por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (fracciones de petróleo crudo), aceites vegetales (por ejemplo,



aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos) agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, deglixiviaciones sulfúricas, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico, laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosamente. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato de sodio, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo pueden emplearse simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, para la fabricación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires que están destinados a aplicación oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los adyuvantes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes. En el caso de aplicaciones parenterales se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales y excipien-

416988



tes líquidos adecuados.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar, en aplicación intravenosa, cantidades desde unos 0,005 a 10 mg/kg preferentemente 0,02 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en aplicación oral ascendiendo la dosificación aproximadamente a 0,1 a 50 mg/kg, preferentemente 1 a 30 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal de animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y su comportamiento individual con relación al medicamento, o bien de la clase de su formulación y el momento o bien intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se ha de sobrepasar el límite máximo mencionado. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartir éstas en dosis individuales durante el día.

Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente vale aquí lo arriba expuesto.

El efecto coronario se representa en forma ejemplar en la tabla I.

Tabla I

Ejemplo de obtención Nº	Aumento claramente apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario	
	Dosis	Duración del efecto
1	0,5 mg/kg i.v.	90 min
4	0,5 mg/kg i.v.	30 min



Ejemplo de obtención

Aumento claramente apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario

Nº

Dosis

Duración del efecto

6

5,0 mg/kg i/v.

20 min

5

El efecto coronario se determinó en perros bastardos con carácter cardíaco, narcotizados, mediante medición del aumento de saturación de oxígeno en el seno coronario.

El efecto de la presión sanguínea de algunos compuestos según la presente invención se aprecia en la tabla II.

10

La dosis indicada en la columna 3 se refiere a una disminución de la presión sanguínea en la rata de alta tensión de como mínimo 15 mm Hg.

Tabla II

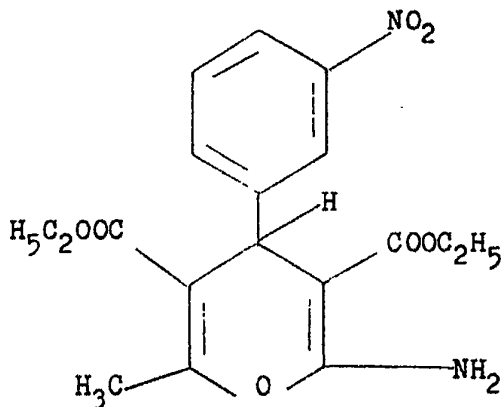
15

Ejemplo de obtención Nº	Toxicidad en el ratón mg/kg per os	Disminución de la presión sanguínea rata de alta presión mg/kg per os
1		a partir de 1,0
7		a partir de 3,0
9		a partir de 3,0

20

Ejemplos de obtención

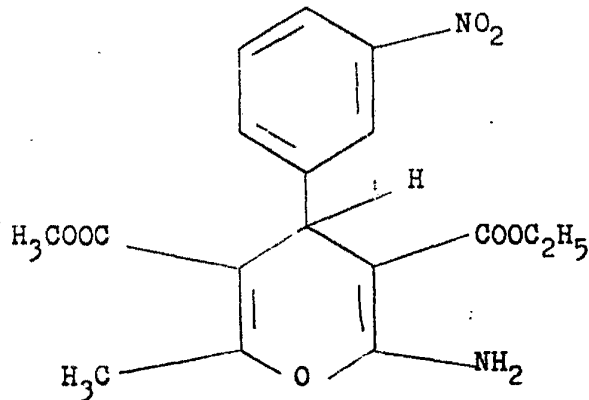
Ejemplo 1





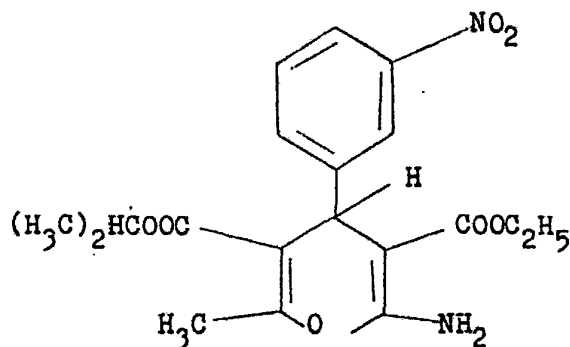
Después de calentar durante 4 horas una solución de 26,3 g de 3-nitrobenzilidenacetato de etilo, 11,3 g de cianacetato de etilo y 2 cc de piperidina en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 161°C (etanol).
 5 Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 2



Después de hervir durante 4 horas una solución de 24,9 g de 3'-nitrobenzilidenacetato de metilo, 11,3 g de cianacetato de etilo y 2 cc de piperidina en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo de p.f. 134°C.
 10 Rendimiento: 67 % de la teoría.

15 Ejemplo 3

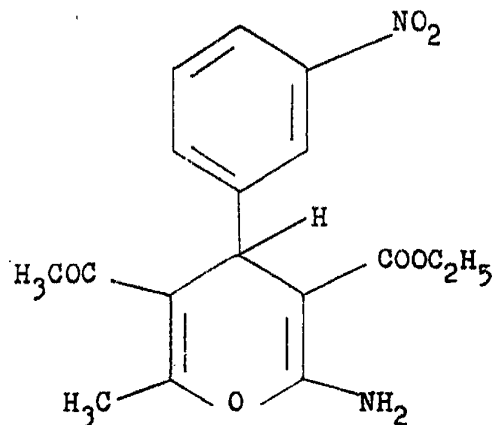




Después de calentar durante 4 horas una solución de 27,7 g de 3'-nitro-benzilidenacetato de isopropilo, 11,3 g de cianacetato de etilo y 2 cc de piperidina en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-isopropilo del p.f. 135°C (etanol).

Rendimiento: 46 % de la teoría.

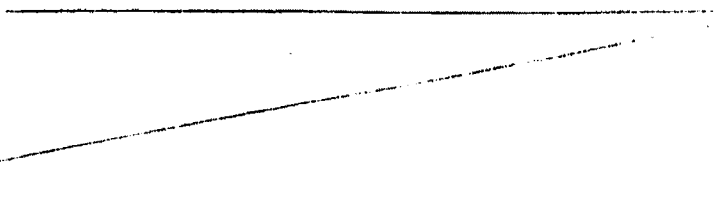
Ejemplo 4

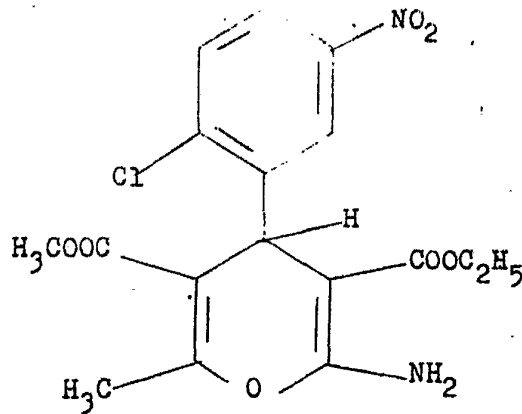


Calentando durante 4 horas una solución de 23,3 g de 3'-nitrobenzilidenacetilacetona, 11,3 g de cianacetato de etilo y 2 cc de piperidina en 100 cc de etano se obtuvo el 2-amino-5-acetil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4 H-pirano-3-carboxilato de etilo del p.f. 181°C (etanol).

Rendimiento: 51 % de la teoría.

Ejemplo 5





5 Calentando durante 4 horas una solución de 28,4 g de 3'-nitro-6'-clorbenzilidenacetoacetato de metilo, 11,4 g de cianacetato de etilo y 2 cc de piperidina en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-6-metil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-4 H-pirano-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo del p.f. 159°C.

Rendimiento: 42 % de la teoría.

NOTA

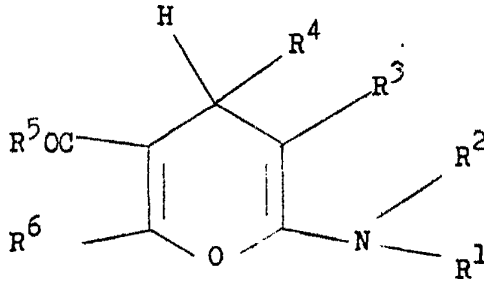
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
15 el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en la República Federal Alemana con el número P 22 35 406.9 de 19 de julio de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento,
20 to, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-AMI-

416988

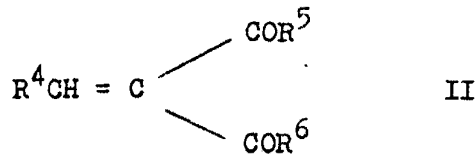


NO-4 H-PIRANOS ; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-4 H-pi-
ranos, de fórmula I



5 en la que R¹ y R² son hidrógeno, R³ significa un resto car-
balcoxi, con 1-4 átomos de carbono, R⁴ significa un resto
fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, elegidos entre
nitro y halógeno, R⁵ significa un resto alquilo o un resto
alcoxi, en cada caso con 1-4 átomos de carbono, y R⁶ signi-
10 fica un resto alquilo con 1-4 átomos de carbono, caracteri-
zado porque se hace reaccionar compuestos dicarbonílicos α,
β -insaturados de fórmula II



15 en la que R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado arriba indicado,
con cianoacetatos de fórmula III:





416988

en la que R³ tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes y, en caso dado, en presencia de bases, a temperaturas entre 10 y 200°C.

5 2.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-4 H-piranos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina, por una sola cara,

Madrid, 15 NOV. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

I. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
por el Firmado L. García Fernández