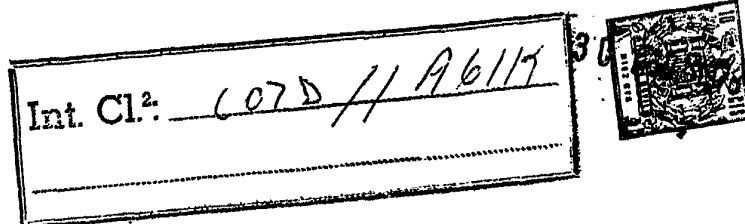


PATENTE DE INVENCION

Le A 14 601-Sp.



*Memoria Descriptiva* **418339**

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-AMINO-1,4-  
DIHIDROPYRIDINAS.-

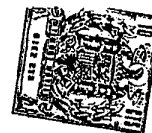
-----

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

-----

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento, químicamente peculiar, para la obtención de nuevas 2-amino-1,4-dihidropiridinas con una función carbonilo, así como a su empleo como medicamento, especialmente como antihipertensivo y agente coronario.

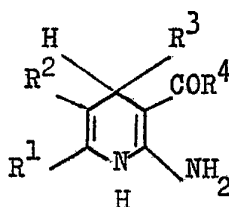
5.



Ya es conocido que la reacción de bencilidenacetoacetato de etilo como ésteres de ácido aminocrotónico suministra 1,4-dihidropiridinas (Knoevenagel, Ber. 31 743 (1898)).

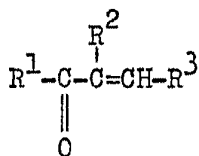
Se ha descubierto ahora que se obtienen las nuevas

5. 2-amino-1,4-dihidropiridinas de fórmula



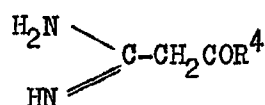
(I)

10. en la que R<sup>1</sup> significa un resto alquilo de cadena recta, o ramificada, o ciclica, o un resto fenilo, que en caso dado puede contener 1 - 3 sustituyentes, iguales o diferentes, elegidos entre grupos alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, trifluormetilo, ciano y SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 - 2) o un resto piridilo, tenilo o furilo, que en caso dado pueden estar sustituidos por alquilo o alcoxi, R<sup>2</sup> significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, R<sup>3</sup> significa un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o ciclico, o un resto arilo que, en caso dado, puede contener 1 - 3 sustituyentes elegidos entre grupos alquilo alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi o SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 - 2) o un resto naftilo, quinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno y R<sup>4</sup> significa un resto alcoxi de cadena recta o ramificada o un resto alquenoxi, que en caso dado está interrumpido por 1-2 átomos de oxígeno en la cadena, o un grupo amino, si cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insustituídas de fórmula II



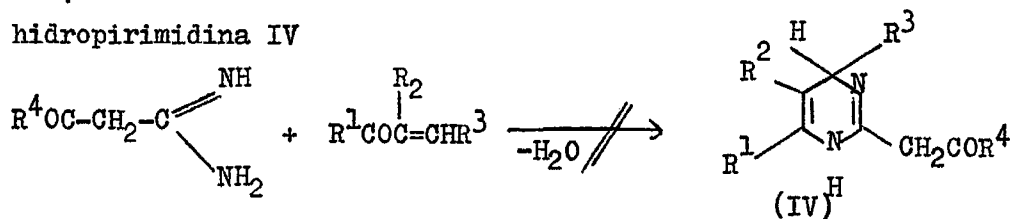
(II)

en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con amidinas de fórmula III



(III)

5. en la que  $\text{R}^4$  tiene el significado de arriba, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.
- Las nuevas 2-amino-1,4-dihidropiridinas de la estructura general I muestran propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas de larga duración. Es de considerar extraordinariamente sorprendente que las nuevas 2-amino-1,4-dihidropiridinas de fórmula general I se formen en tan buenos rendimientos y tan elevada pureza ya que, según el actual estado de la técnica, una adición de la función amidina a la estructura ceto  $\alpha, \beta$ -insaturada debiera haber conducido a los derivados de dihidropirimidina IV
- 10.
- 15.

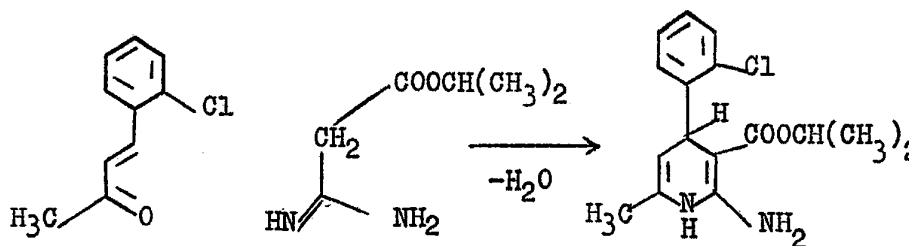


(véase E.F. Silversmith, J. Org. Chem. 27, 4090 (1962)).

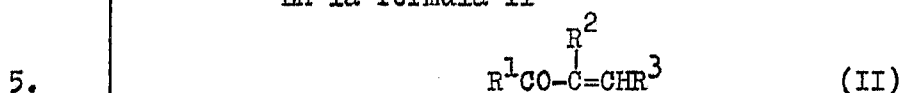
- Una ventaja esencial del procedimiento de la presente invención consiste en que suministra elevados rendimientos y productos de alta pureza y, como proceso de una sola etapa, se puede realizar con reducido gasto industrial y alta economía. Si como productos de partida se emplean 2'-clorobencilidenacetona y amidinoacetato de isopropilo se puede representar el de-
- 20.



sarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



En la fórmula II



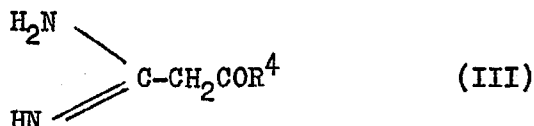
10.  $\text{R}^1$  significa preferentemente un resto alquilo, de cadena recta o ramificada, con 1 - 4 átomos de carbono o un resto fenilo que puede contener 1 - 2 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre grupos alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, especialmente fluor, cloro y bromo, nitro, trifluormetilo, ciano y  $\text{SO}_n$ -alquilo ( $n = 0$  ó  $2$ ) donde el grupo alquilo puede llevar 1 - 4 átomos de carbono, o un resto piridilo, tenilo o furilo;  $\text{R}^2$  significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con
15. 1 - 4 átomos de carbono y  $\text{R}^3$  significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, con hasta 6 átomos de carbono o un resto fenilo que puede llevar 1 - 2 sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre grupos alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi, conteniendo los grupos alcoxi, alquilo y carbalcoxi 1 - 4 átomos de carbono, o un resto  $\text{SO}_n$ -alquilo ( $n = 0$  ó  $2$ ) con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alquilo
20. o un resto naftilo, quinolilo, piridilo, furilo o tenilo.





5. propen(-1)-ona-3, 1-(β-piridil)-3-fenilpropen(-1)-ona-3, 1-fenil-3(2'-tenil)-propen(-1)-ona-3, 1-fenil-3-(2'-furil)-propen(-1)-ona-3, 1,3-difenil-2-metil-propen(-1)-ona-3, 1,3-difenil-2-isopropil-propen(-1)-ona-3, 1-metil-3-fenil-propen(-1)-ona-3, 1-ciclohexil-3-fenil-propen(-1)-ona-3, 1-isopropil-3-fenilpropen(-1)-ona-3, 1-(Δ<sup>3</sup>-ciclohexenil)-3-fenilpropen(-1)-ona-3.

b) En la fórmula III



10. R<sup>4</sup> significa preferentemente un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por 1 átomo de oxígeno, o un grupo amino.

15. Las aminas utilizables según la presente invención ya son conocidas o se pueden obtener según métodos conocidos (S-M. McElvain, B.E.Tate, J.A.C.S. 73, 2760 (1951)).

Como ejemplos sean mencionadas:

Amidinas

20. Amidinoacetato de metilo, amidinoacetato de etilo, amidinoacetato de n-propilo. amidinoacetato de isopropilo, amidinoacetato de β-metoxietilo, amidinoacetato de α-ó β-etoxietilo, amidinoacetato de propargilo, amidinoacetamida.

25. Las amidinas se pueden emplear bien en forma libre, o en forma de sus sales (por ejemplo, hidroháluros). De las sales se liberan éstas con medios básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, propa-



nol, los ésteres, tales como dioxano, dietiléter o ácido acético glacial, piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo.

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

La reacción se efectúa a presión normal, pero también a una presión más elevada. Por lo general se trabaja a la presión normal.

10. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los productos que participan en la reacción en cantidades, en caso dado, molares.

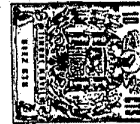
15. Los nuevos compuestos son sustancias que se pueden utilizar como medicamentos. Tienen un amplio y variado espectro de eficacia farmacológica.

En detalle se pudieron demostrar en experimentos con animales los siguientes efectos principales:

20. 1. Los compuestos producen, en administración parenteral, oral o perlingüal una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. El efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto similar al nitrilo, simultáneo, alibiador del corazón. Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

25. 2. Los compuestos reducen la presión sanguínea de los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.

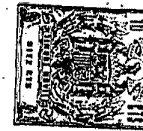
30. 3. Se reduce la excitabilidad del sistema formador de estímulos y conductor de excitación dentro del corazón, de manera que se obtiene un efecto anti-fibrilatorio demostrable en dosis terapéuticas.



4. Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos del compuesto. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo el sistema vascular o se puede manifestar mas o menos aislado en
5. regiones vasculares circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
5. Los compuestos tienen unos efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se manifiestan claramente en la musculatura lisa del tracto gastro-intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.
- 10.
6. Los compuestos influncian el nivel de colestirina o bién de lípidos en la sangre.
- Los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en si conocida, en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, pildoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones o soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente compatibles. Aquí deberá ascender la concentración del compuesto terapéuticamente activo, en cada caso, a un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, a cantidades que sean suficientes para lograr el margen de dosificación indicado.
- 15.
- 20.
- Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o materiales de carga, en caso dado bajo empleo de emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde, en el caso de emplearse por ejemplo agua como diluyente, en caso dado, se pueden agregar disolventes orgánicos como agentes auxiliares de la solución.
- 25.
- Como agentes auxiliares sean mencionados, como ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegeta-
- 30.



- les (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo), alcoholes, (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), materiales de carga sólidos tales como, por ejemplo, minerales naturales
5. molturados (por ejemplo caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa glucosa), emulsionantes, tales como emulsionadores aniónicos y no ionógenos (por ejemplo, polioxietileno-éster de
10. ácido graso, polioxietileno-alcoholgraso-éter, alquilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de sulfitación, celulosa metilica, féculas y polivinilpirrolidina) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico, sulfato sódico y laurilsulfato sódico).
15. La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal, o intravenosamente. En el caso de aplicación oral, las tabletas pueden contener naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además, pueden emplearse simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de suspensiones acu-
20. sas y/o elixires, que están destinados a la aplicación oral, las sustancias activas pueden mezclarse, además de con los adyuvantes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes. En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas empleando excipientes líquidos adecuados.
- 25.
- 30.



5. En general ha demostrado ser ventajoso emplear, en la aplicación intravenosa, cantidades de un 0,1 a 20 mg/kg, preferentemente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados favorables y, en la aplicación oral, la dosificación asciende a 1 a 100 mg/kg, preferentemente a 5 - 50 mg/kg de peso corporal.

10. Sin embargo pudiera, en caso dado, ser necesario variar las cantidades indicadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la vía de aplicación, pero también de la clase del animal, de su comportamiento individual con relación al medicamento, o bien la clase de formulación y el momento o bien intervalos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartirla en varias dosis individuales en el transcurso del día.

15. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente valen también las exposiciones de arriba.

20. El efecto coronario de los compuestos de la presente invención se representa, en forma de ejemplo, en la tabla I:

TABLA I

Ejemplo de obtención	Claro aumento apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario
Ejemplo 9	con 0,2 mg/kg i.v.

25. El efecto coronario se determinó en perros bastar- dos nacotizados, con cateter cardiaco, por medición del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.



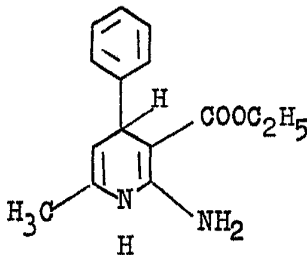
5. El efecto en la presión sanguínea de algunos compuestos según la presente invención se aprecia en la tabla II. La dosis indicada en la columna 2 se refiere la disminución de la presión sanguínea en la rata de alta presión de como mínimo 15 mm Hg.

TABLA II

Ejemplo de obtención	Toxicidad en el ratón mg/kg per os	Reducción de la presión sanguínea en la rata de alta presión mg/kg per os
3		a partir de 31,5
10		a partir de 10,0

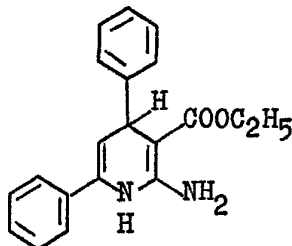
Ejemplos de obtención

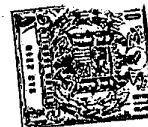
Ejemplo 1



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 14,6 g de bencilidenacetona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 150°C (etanol. Rendimiento: 73 % de la teoría).

15. Ejemplo 2

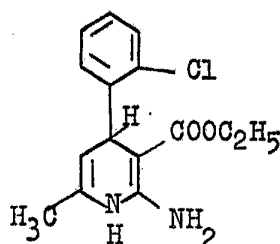




Calentando durante 2 horas una solución de 20,8 g de bencilidenacetofenona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 250 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-4,6-difenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 159°C (etanol)

5. Rendimiento: 69 % de la teoría.

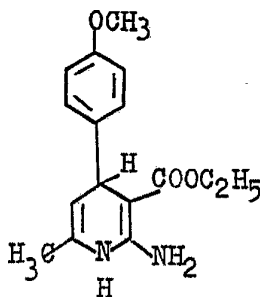
Ejemplo 3



Hirviendo durante 2 horas una solución de 18,1 g de 2'-clorobencilidenacetona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 171°C (etanol). Rendimiento: 62 % de la teoría.

10.

Ejemplo 4

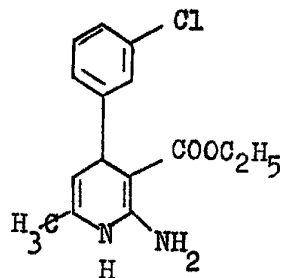


15.

Calentando durante 2 horas una solución de 17,5 g de 4'-metoxibencilidenacetona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-metil-4-(4'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 160 - 161°C (etanol). Rendimiento: 52 % de la teoría.

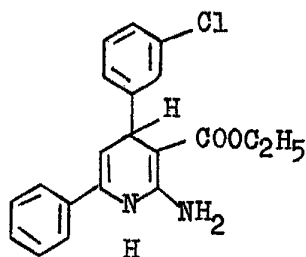


Ejemplo 5



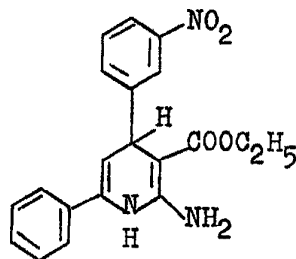
5. Calentando durante 3 horas una solución de 18,1 g de 3'-clorobencilidenacetona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-metil-4-(3'-clorobenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 140°C (isopropanol). Rendimiento: 56 % de la teoría.

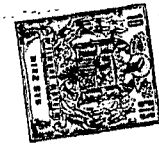
Ejemplo 6



10. Calentando durante 4 horas una solución de 24,3 g de 3-clorobencilidenacetofenona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 250 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-fenil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del. p.f. 161°C (isopropanol). Rendimiento: 73 % de la teoría.

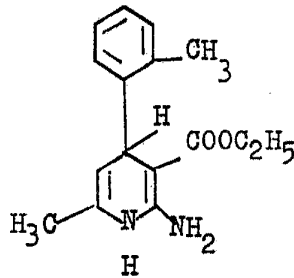
15. Ejemplo 7





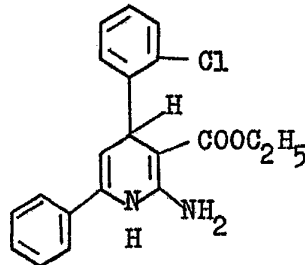
5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 25,3 g de 3-nitrobenzilidenacetofenona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 250 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-fenil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 171-172°C (etanol). Rendimiento: 71 % de la teoría.

Ejemplo 8



10. Calentando durante 2 horas una solución de 16,0 g de 2'-metilbenzilidenacetona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-metil-4-(2'-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 159°C (isopropanol). Rendimiento: 61 % de la teoría.

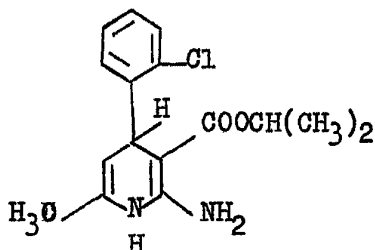
Ejemplo 9



15. Hirviendo durante 3 horas una solución de 24,3 g de 2-clorobenzilidenacetofenona y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 250 cc de etanol, se obtiene el 2-amino-6-fenil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 196°C (alcohol). Rendimiento: 68 % de la teoría.



Ejemplo 10

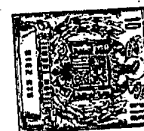


5. Calentando durante 3 horas una solución de 18,1 g de 2'-clorobencilidenacetona y 14,4 g de amidinoacetato de isopropilo en 200 cc de isopropanol se obtiene el 2-amino-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo del p.f. 161°C (isopropanol). Rendimiento: 51 % de la teoría.

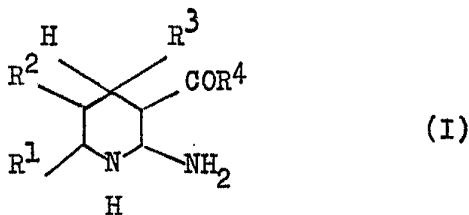
N O T A

10. 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
15. que este invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el nº P 22 42 786.7 de 31 de agosto de 1.972; 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
20. solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 2-AMINO-1,4-DIHIIDROPIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

129



1.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-1,4-dihidropiridinas, de fórmula



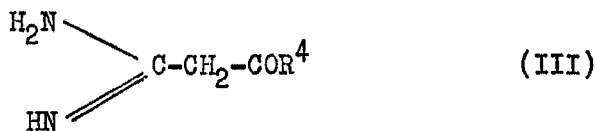
5. en la que R<sup>1</sup> significa un resto alquilo de cadena recta, o ramificada, o ciclica, o un resto fenilo, que en caso dado puede contener 1 - 3 sustituyentes, iguales o diferentes, elegidos entre grupos alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano y SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 - 2) o un resto piridilo, tenilo o furilo, que en caso dado pueden estar sustituidos por alquilo o alcoxi, R<sup>2</sup> significa hidrógeno o un resto alquilo de
10. cadena recta o ramificada, R<sup>3</sup> significa un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, o un resto arilo que, en caso dado, puede contener 1 - 3 sustituyentes elegidos entre grupos alquilo alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, carbalcoxi o SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 -
15. 2) o un resto naftilo, quinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno y R<sup>4</sup> significa un resto alcoxi de cadena recta o ramificada o un resto alquenoxi, que en caso dado está interrumpido por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, o un grupo
20. amino, caracterizado porque cetonas  $\alpha, \beta$ -insustituidas de fórmula II



*Handwritten signature or initials.*



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con amidinas de fórmula III



5. en la que R<sup>4</sup> tiene el significado de arriba, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.

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

10. Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 AGO, 1973

BAYER ANTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmado: L. Goeta Ferañades