



PATENTE DE INVENCION

Le A 15 470-Sp.

434545

Int. Cl.: C07D

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-AMINO-6-DIALQUIL-  
AMINODIHIROPIDINAS.

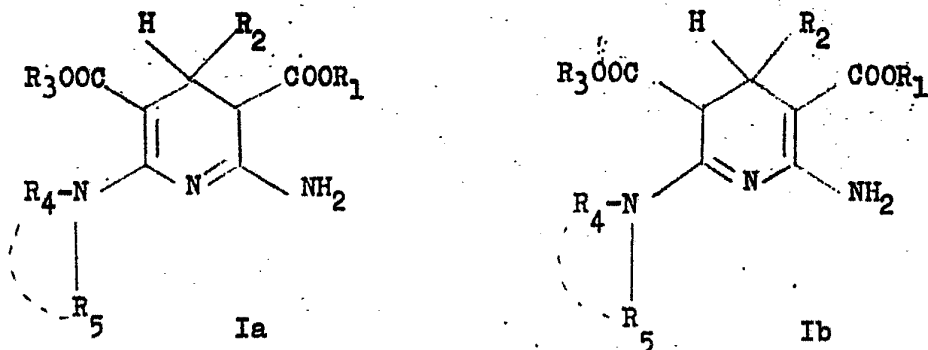
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, resi-  
dente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal  
Alemana.-

La presente invención se refiere a un nuevo  
procedimiento químicamente peculiar para la obtención  
de nuevas 2-amino-6-dialquilaminodihidropiridinas, úti-  
les como medicamentos, especialmente como agentes coro-  
narios y antihipertensivos.



Ya es sabido que la reacción de aldehídos aromáticos con la cantidad dos veces molar de éster de ácido 3-aminoacrotónico conduce a 2,6-dialquil-1,4-dihidropiridinas (Cook, Heilbron, Steger, J. Chem. Soc. [Londres], 1.943, 413). Además es conocido que la condensación de aldehídos aromáticos con la cantidad dos veces molar de éster de ácido amidinoacético conduce a las 2,6-diaminodihidropiridinas (publicación alemana DOS 2.210.687).

Se ha descubierto que se obtienen las nuevas 2-amino-6-dialquilaminodihidropiridinas de la fórmula tautómera I (Ia = estructura 3,4-dihidro, Ib = estructura 4,5-dihidro)



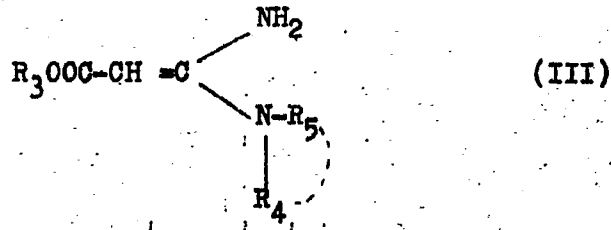
donde  $R_1$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan un resto alquilo, alquenoilo o alquinoilo, que es de cadena recta, ramificada o cíclica, y en caso dado está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena,  $R_2$  significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, o un resto arilo que puede contener 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbalcoxi o  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0 - 2$ ), o significa un resto naftilo, quinoilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo,  $R_4$  y  $R_5$  significan un resto alquilo o bencilo o  $R_4$  y  $R_5$  juntos forman con el átomo de nitrógeno un anillo de 4 a 7 miembros



bros, si aldehidos de fórmula II



5. en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrilico de fórmula III

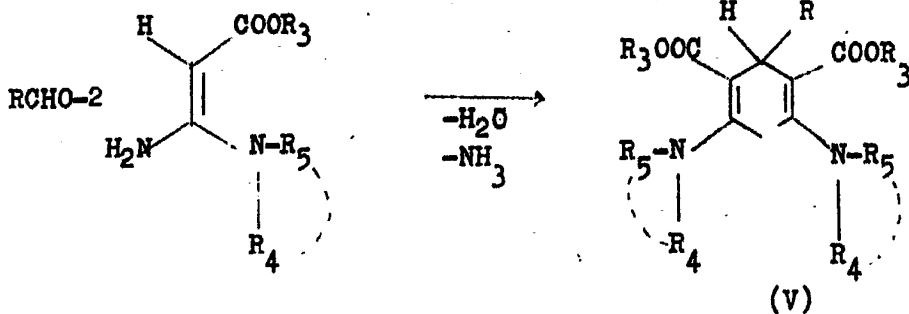


15. donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C.

Las nuevas 2-amino-6-dialquilaminodihidropiridinas de fórmula I muestran unas propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas fuertes y de larga duración.

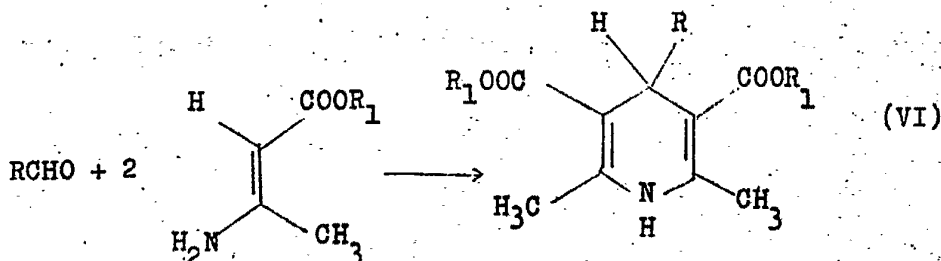
20. Es de considerar extraordinariamente sorprendente que según la reacción de la presente invención las nuevas 2-amino-6-dialquilaminodihidropiridinas de fórmula I se formen en tan buenos rendimientos y en tan elevada pureza.

25. Según el actual estado de la técnica, hubiese sido de esperar la formación de 2,6-bisdialquilamino-1,4-dihidropiridinas (V) según el siguiente esquema de fórmulas, que corresponde al procedimiento de la invención:





ya que según la literatura (Cook, Heilbron, Stegar, J. Chem. Soc. London 1.943, 413) la reacción de aldehídos con ésteres de ácido 3-aminocrotónico - como ya se ha mencionado anteriormente - conduce a 2,6-dialquil-1,4-dihidropiridinas (VI).



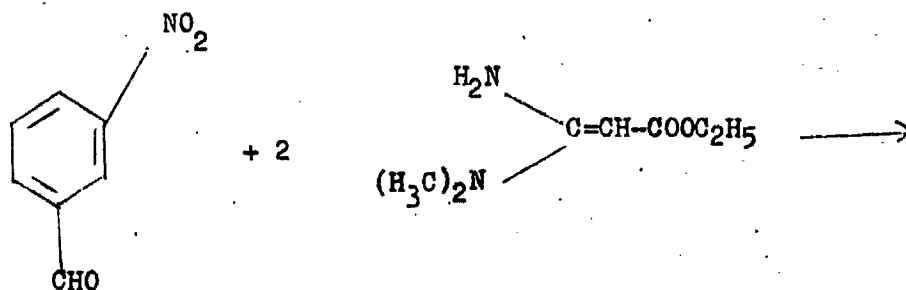
15.

La formación de las 2,6-bisdialquilamino-1,4-dihidropiridinas V no se observa sin embargo en el procedimiento de la presente invención.

Una ventaja esencial del procedimiento consiste, además de los excelentes rendimientos, en que como procedimiento de una sola etapa se puede realizar con reducido gasto técnico y con gran economía.

20.

Empleando 3-nitrobenzaldehído y N,N-dimetil-3,3-diamino-acrilato de etilo, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

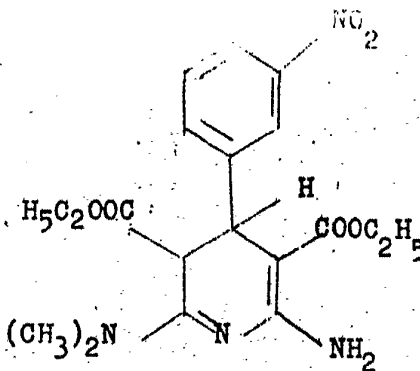


30.



-H<sub>2</sub>O

-NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



5.

En la fórmula II

10.

R<sub>2</sub>CHO

(II)

15.

R<sub>2</sub> significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado o cíclico con hasta 6 átomos de carbono, especialmente alquilo con uno o dos átomos de carbono, o un resto fenilo que puede contener 1 - 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 - 4, especialmente 1 - 2 átomos de carbono, halógeno, especialmente cloro o bromo, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalcoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi o SO<sub>n</sub>-alquilo, donde n representa 0 ó 2 y el grupo alquilo contiene 1 - 4 átomos de carbono, especialmente 1 - 2 átomos de carbono, o un resto naftilo, piridilo, tenilo o furilo.

20.

25.

Los aldehídos a emplear según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (E. Mosettig, Otg. Reactions VIII, 218 y s. (1.954)).

Como ejemplos sean mencionados:

Aldehídos

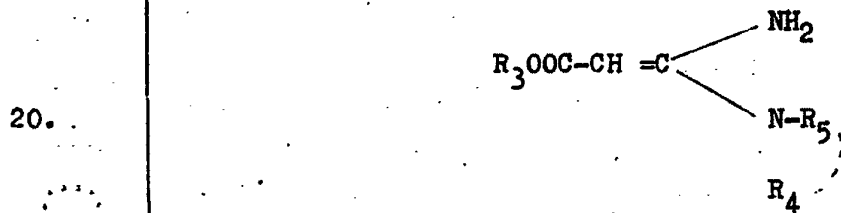
30.

Acetaldehído, propionaldehído, isobutiroaldehído, ciclopentanaldehído, ciclohexanaldehído, acroleína, 3-ciclo-



- hexanaldehído, benzaldehído, 2-, 3- ó 4-metilbenzaldehído, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehído, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, 2-isopropoxibenzaldehído, 2-, 3- ó 4-cloro-, fluor- o bromo-benzaldehído, 2,4- o 2,6-diclorobenzaldehído, 2,4- ó 2,3-dimetilbenzaldehído, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehído, 2,6- ó 3,5-dinitrobenzaldehído, 2-nitro-6-bromobenzaldehído, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehído, 2-nitro-4-clorobenzaldehído, 2-nitro-4-metoxibenzaldehído, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehído, benzaldehído-2-carboxilato de etilo, benzaldehído-3-carboxilato de metilo, 2-, 3- ó 4-azidobenzaldehído,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridinaldehído, 6-metilpiridin-2-aldehído, pirimidin-5-aldehído, 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehído, 2-metilsulfonilbenzaldehído, 1- ó 2-naftaldehído, 4-metil-1-naftaldehído, quinolin-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- y -8-aldehído, isoquinolin-2-, -3- ó -4-aldehído, furan-2-aldehído, tiofen-2-aldehído.

En la fórmula III



25.

$R_3$  significa preferentemente un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, con hasta 6 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono,  $R_4$  y  $R_5$  significan preferentemente un resto alquilo que puede ser de cadena recta o ramificada y con 1 - 4 átomos de carbono, o un resto bencilo, o  $R_4$  y  $R_5$  significan preferentemente una cadena alquileo con 4 - 6 átomos de carbono.

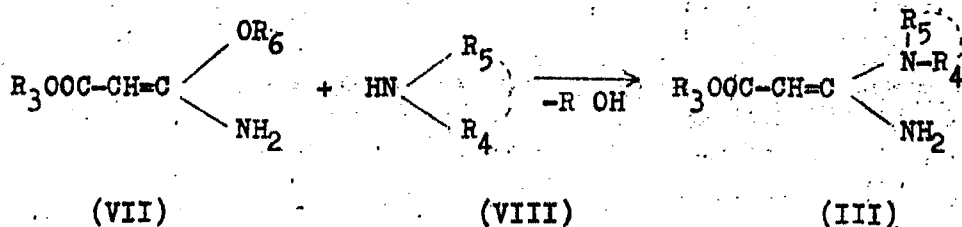
30.

Los ésteres de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrí-



lico de fórmula III, empleados como productos de partida. No son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener por reacción de cianacetoiminoéteres de fórmula VII con aminas VIII o bien sus sales:

5.



10.

Los iminoéteres del éster cianacético VII son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (A.C. Cope, J.A. C-S. 67, 1.017 (1.945)).

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrílico

15.

- N,N-3-dimetilamino-3-aminoacrilato de metilo,
- N,N-3-dimetilamino-3-aminoacrilato de etilo,
- N,N-3-dimetilamino-3-aminoacrilato de butilo,
- N,N-3-etilmetilamino-3-aminoacrilato de etilo,
- N,N-3-metilisopropilamino-3-aminoacrilato de metilo,

20.

- 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo,
- 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de propilo,
- 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de isopropilo,
- 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo,
- 3-N-perhidroazepino-3-aminoacrilato de etilo.

25.

Los ésteres de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrílico (III) se pueden emplear tanto en forma libre como en forma de sus sales (por ejemplo, como hidroháluros). De las sales se pueden liberar con medios básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).

30.

Como diluyentes entran en consideración todos los



5. disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc.butanol; los éteres tales como dioxano, dietiléter o piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 250°C., preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

10. La reacción se puede efectuar a presión normal, pero también a temperatura más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

15. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente 2 moles del éster de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrílico (III) por un mol de aldehído (II).

Los nuevos compuestos de la presente invención son sustancias que se pueden emplear como medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de eficacia farmacológica.

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

25. 1) Los productos producen en aplicación parenteral e oral, preferentemente perlingüal una clara dilatación, de larga duración, de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza simultáneamente por efecto aliviador del corazón similar al nitrito.

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

30. 2) Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se



pueden emplear como agentes antihipertensivos.

5.

3) Se reduce la excitación del sistema formador de estímulos y conductor de excitaciones dentro del corazón, de manera que en dosis terapéuticas resulta un efecto antifibrilar demostrable.

10.

4) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce considerablemente bajo los efectos de los compuestos. Este efecto vaso-espasmolítico se puede presentar en todo el sistema de los vasos o manifestarse más o menos aislado en zonas de vaso circunscritos (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

15.

5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente muscular-espasmolíticos que se evidencian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y sistema respiratorio.

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

20.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando sustancias excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberán estar presentes los compuestos terapéuticamente activos, en cada caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

25.

Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes

30.



de dispersión, pudiéndose, por ejemplo, en el caso de emplear agua, emplearse en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como excipientes sean mencionados, por ejemplo:

5. Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); sustancias
10. de vehículo sólidas, tales como, por ejemplo, los minerales molturados (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa, y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes
15. 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, lejías de desecho de sulfitación, metilcelulosa, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes
20. (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal o intravenosamente.

25. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas, naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina
30. y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubri-



cantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato  
dico y talco para preparar las tabletas. En el caso de sus-  
pensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a admi-  
nistración oral, las sustancias activas se pueden mezclar  
5. con los excipientes arriba mencionados con distintos mejora-  
dores del sabor, o colorantes.

En el caso de aplicación parenteral se pueden em-  
plear las soluciones de las sustancias activas utilizando  
excipientes líquidos adecuados.

10. Por lo general ha demostrado ser ventajoso adminis-  
trar en la aplicación intravenosa cantidades de unos 0,05 a  
50 mg/kg, preferentemente unos 0,1 a 10 mg/kg de peso corpo-  
ral por día para lograr resultados efectivos y, en la apli-  
cación oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,5  
15. a 150 mg/kg, preferentemente a 1 a 50 mg/kg de peso corporal  
por día.

Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario  
apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia  
de la vía de aplicación, pero también en base de la clase  
20. del animal y de su comportamiento individual con relación al  
medicamento, o bien de la clase de su formulación y del mo-  
mento o bien intervalo en la que se efectúa la administra-  
ción. Así, en pocos casos, pudiera ser suficiente una canti-  
dad inferior a la cantidad mínima indicada anteriormente,  
25. mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad má-  
xima indicada. En el caso de aplicación de grandes cantida-  
des puede ser recomendable repartir ésta en varias adminis-  
traciones individuales durante el día. Para la aplicación en  
la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosifi-  
cación. En el mismo sentido valen, también aquí, las exposi-  
30.



ciones de mas arriba.

El efecto coronario de los ejemplos siguientes se refleja, como ejemplo, en la Tabla I:

T A B L A I

Ejemplo de obtención No.	Claro aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario	
	Dosis	Duración del efecto
1	10 mg/kg i.v.	20 minutos
2	3 mg/kg i.v.	4 horas

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

El efecto sobre la presión sanguínea y la toxicidad de algunos compuestos de la presente invención se aprecia en la Tabla II. La dosis indicada en la 3ª columna se refiere a una disminución de la presión sanguínea en la rata de alta presión de 15 mm. Hg como mínimo.

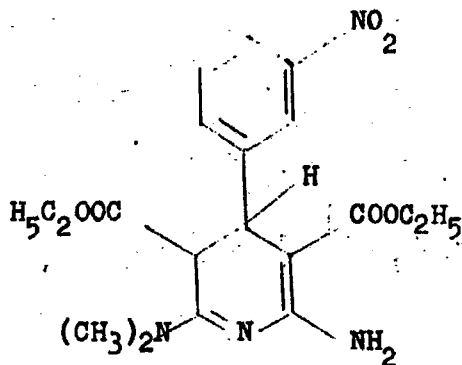
T A B L A II

Ejemplo de obtención No.	Toxicidad en el ratón mg/kg	Reducción de la presión sanguínea en la rata de alta presión mg/kg
1	-	a partir de 100
2	-	a partir de 3,1
3	1000	a partir de 100



EJEMPLO 1

5.



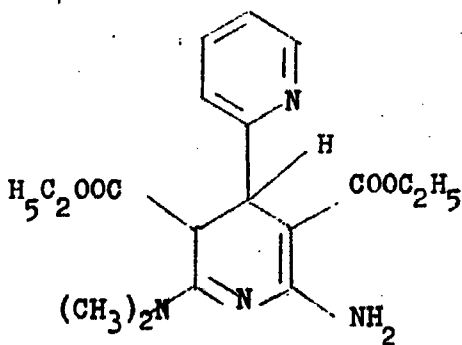
10.

Después de hervir durante 4 horas una solución de 7,5 g. de 3-nitrobenzaldehído, 15,8 g. de N,N-dimetil-3,3-diaminoacrilato de etilo en 150 cc. de etanol se concentró la solución en vacío. Frotando el aceite resultante con éter y separación por succión de los cristales precipitados y cristalización en isopropanol se obtuvieron los cristales teñidos de amarillo-naranja del 2-amino-6-dimetilamino-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 149°C. Rendimiento 61 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 2

20.



25.

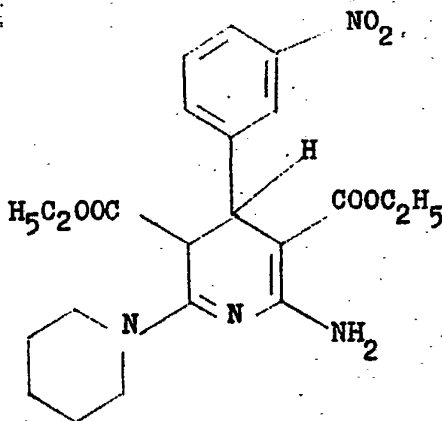
Después de hervir durante 5 horas una solución de 5,3 g. de piridin-2-aldehído y 15,8 g. de N,N-dimetil-3,3-diaminoacrilato de dietilo en 150 cc. de metanol se concentró la solución, el residuo cristalino se frotó con éter, los

30.



5. cristales se separaron por succión y se recristalizó en isopropanol. Se obtuvieron cristales incoloros del 2-amino-6-dimetilamino-4-(2'-piridil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 112°C. Rendimiento 56 % de la teoría.

EJEMPLO 3



15. Después de hervir durante 4 horas una solución de 7,5 g. de 3-nitrobenzaldehído y 19,8 g. de 3-N-piridino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc. de etanol se concentró la solución en vacío y se recogió en caliente en éter acético/éter de petróleo (1 : 1). Enfriando se separó un aceite (amarillo-naranja) que por distribución según Craig suministró el 2-amino-6-N-piridino-4-(3-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo puro (aceite). Rendimiento 46 % de la teoría.

NOTA

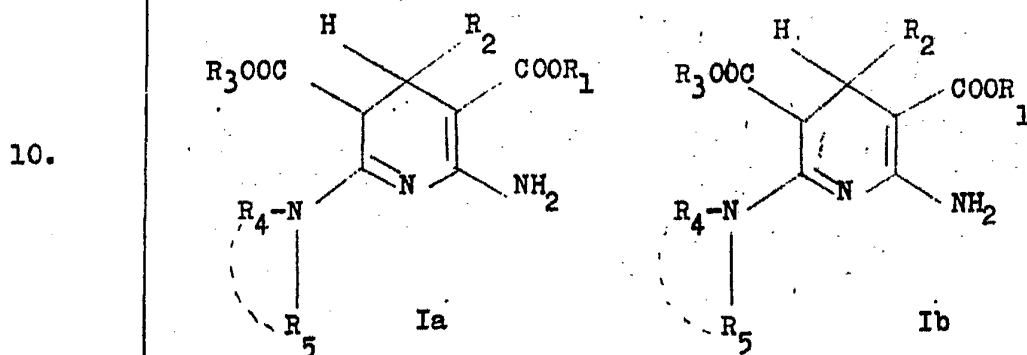
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esen-

30.



cia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-AMINO-6-DIALQUILAMINODIHIIDROPIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-6-dialquil-aminodihidropiridinas de fórmula I:



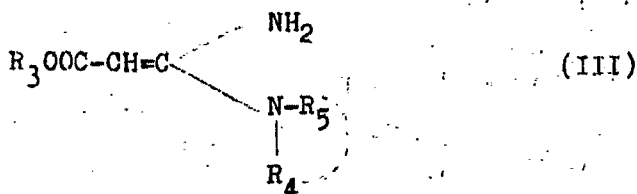
15. donde  $R_1$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan un resto alquilo, alquenido o alquinilo, que es de cadena recta, ramificado o cíclico y en caso dado está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena,  $R_2$  significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, o un resto arilo que puede contener 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbalcoxi o  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0 - 2$ ), o significa un resto naftilo, quinolino, isoquinolino, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo,
20.  $R_4$  y  $R_5$  significan un resto alquilo o bencilo o  $R_4$  y  $R_5$  juntos forman con el átomo de nitrógeno un anillo de 4 a 7 miembros, caracterizado porque aldehídos de fórmula II



25. en la que  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido N,N-dialquil-3,3-diaminoacrí-
- 30.



lico de fórmula III:



5.

donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-6-dialquil-aminodihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, - 3 OCT. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GOMEZ ACEBO Y MOUET  
p. p. Firmados L. Gomez Acebo y Mouet