

434547
1

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 15 472-Sp.

Int. Cl.:	C07D
-----------	------

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de 3,6-diamino-3,4-
-dihidropiridonas-2.

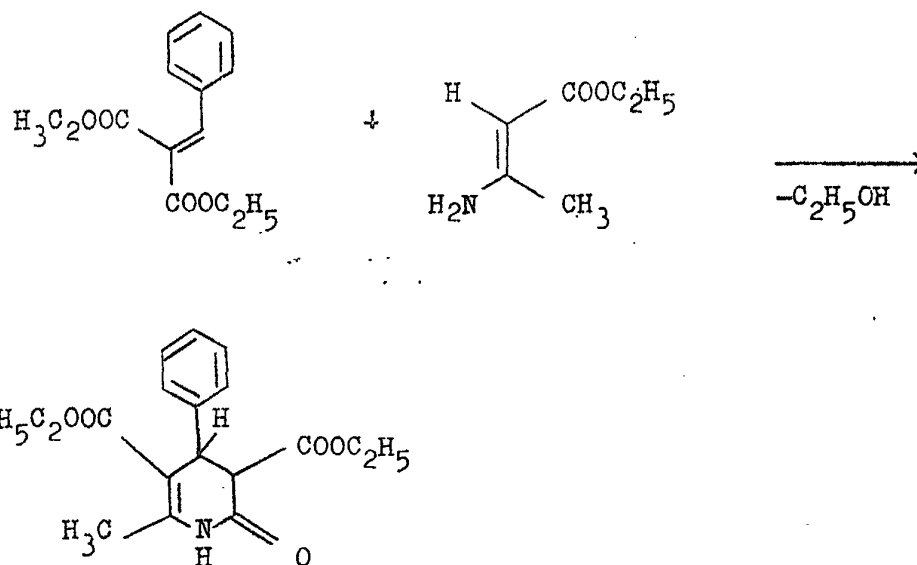
=====

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

=====

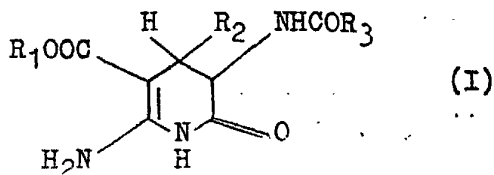
La presente invención se refiere a un nuevo pro
cedimiento, químicamente peculiar, para la obtención
de nuevas 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2, así como
a su empleo como medicamento; especialmente como agente
5 te coronario y antihipertensivo.

Ya es conocido que la reacción de bencilidenmalonato de dietilo con 3-aminocrotonato de etilo suministra una 3,4-dihidropiridona:



(Lit.: Knoevenagel, Fries, Ber. 31, 761 (1898).

Se ha descubierto que se obtienen las nuevas 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2 de fórmula I

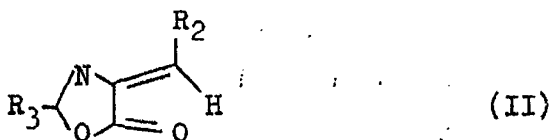


25

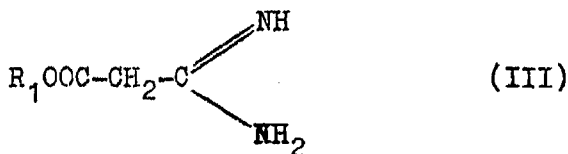
30

donde R_1 significa un resto alquilo o alquénilo, de cadena recta o ramificado, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno, R_2 significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, ó un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbal

coxi ó SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$), ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo y R_3 significa un resto alquilo, de cadena recta o ramificado ó un resto arilo en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitro, trifluormetilo o halógeno, si 4-iliden-1,3-oxazolinonas-5 de fórmula II



donde R_2 y R_3 tienen el significado indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido amidinoacético de fórmula III

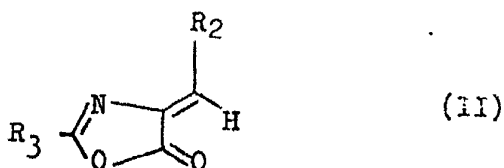


donde R_1 tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, en caso dado en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol alcalino, a temperaturas entre 20 y 200°C.

Las nuevas 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2 de fórmula general I tienen fuertes propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas de larga duración.

Es de considerar extraordinariamente sorprendente que según la reacción de la presente invención las nuevas 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2 de fórmula I se obtengan en tan buenos rendimientos y tan elevada pureza, ya que según el actual estado de la técnica hubiese sido de esperar una adición de la función amidina con la función carbonilo α, β -insaturado a las dihidropirimidonas IV según el siguiente es

En la fórmula II



10

15

20

significa R₂ preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclico, saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un resto fenilo que puede contener 1 - 2 sustituyentes iguales o distintos del grupo alquilo, alcoxi con en cada caso 1 - 4 átomos de carbono, halógeno, especialmente fluor o cloro, nitro, ciano, trifluormetilo, carbalecoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi ó SO_n-alquilo, donde n representa 0 ó 2, y el grupo alquilo contiene 1 - 4 átomos de carbono, ó un resto naftilo, quinolilo, piridilo, tenilo o furilo y R₃ significa preferentemente un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente con 1 - 2 átomos de carbono o un resto fenilo, que en caso dado está sustituido por alquilo, alcoxi en cada caso con 1 - 2 átomos de carbono ó por nitro, trifluormetilo, fluor, cloro o bromo.

Las 4-iliden-1,3-oxazolinonas-5 de fórmula II según la presente invención ya son conocidas o se pueden obtener según métodos conocidos (Org. Reactions, Tomo XV).

Como ejemplos sean mencionados:

25

4-iliden-1,3-oxazolinonas-5

2-fenil-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5,

2-metil-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5,

2-fenil-4-(3'-nitrobenciliden)-1,3-oxazolinona-5,

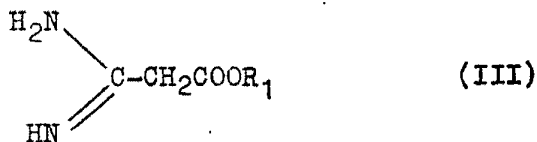
2-(4'-clorofenil)-4-(4"-clorobenciliden)-1,3-oxazolinona-5,

30

2-(4'-metoxifenil)-4-etiliden-1,3-oxazolinona-5,

2-metil-4-(2'-trifluormetilbenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-fenil-4-(2'-cianbenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-metil-4-(2'-naftiliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-metil-4-(α -piridilmetiliden)-1,3-oxazolinona-5,
5 2-etil-4-(2'-nitrobenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-isopropil-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5,
2-(4'-metilfenil)-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5,
2-metil-4-(4'-metilbenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-(4'-clorofenil)-4-(3",4"-diclorobenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
10 na-5,
2-metil-4-(2'-fluorbenciliden)-1,3-oxazolinona-5,
2-metil-4-(2'-teniliden)-1,3-oxazolinona,
2-etil-4-(2'-furfuriliden)-1,3-oxazolinona-5.

En la fórmula III



20 significa R₁ preferentemente un resto alquilo o alquenilo, 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.

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

Como ejemplo sean mencionadas:

Amidinas

Amidinoacetato de metilo,

30 Amidinoacetato de etilo,

Amidinoacetato de n-propilo,
Amidinoacetato de isopropilo,
Amidinoacetato de propargilo,
Amidinoacetato de butilo,
5 Amidinoacetato de β -metoxietilo,
Amidinoacetato de (α - ó β)-etoxietilo.

Las amidinas se pueden emplear en forma libre o en forma de sus sales (por ejemplo, hidroháluros). De las sales se liberan estas con medios básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).
10

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; los éteres, tales como dioxano, dietiléter ó ácido acético glacial, piridina, dimetilformamida, sulfoxido dimetilico o acetónitrilo.
15

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

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias que participan en la reacción en cada caso en cantidades molares.
25

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

30 En detalle se pudieron demostrar, en experimentos con

animales, los siguientes efectos principales:

1) Los productos producen en aplicación parenteral o oral, preferentemente perlingual 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.

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

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.

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).

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 colestérina o bien de lípidos de la sangre.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, aerosoles,

5 jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando sustancias excipientes o disolventes inertes, no tóxicas, 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.

10 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 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:

15 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 de vehículo sólidas, tales como, por ejemplo, los minerales molturados (por ejemplo, caolinas, 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 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
20
25
30 lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, áci-

do estearínico y laurilsulfato sódico).

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

5 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 y
10 similares. Además, se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para preparar las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, las sustancias activas se pueden mezclar con
15 los excipientes arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor, o colorantes.

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

20 Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades de unos 0,5 a 20 mg/kg, preferentemente unos 1 a 10 mg/kg, de peso corporal por día para lograr resultados efectivos y, en la aplicación oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,5 a
25 100 mg/kg, preferentemente a 5 a 50 mg/kg de peso corporal por día.

30 Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y esto en dependencia de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medi

camento, o bien de la clase de su formulación y del momento o bien intervalo en la que se efectúa la administración. Así, en pocos casos, pudiera ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima indicada anteriormente, mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad máxima indicada. En el caso de aplicación de grandes cantidades puede ser recomendable repartir ésta en varias administraciones individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En el mismo sentido valen, también aquí, las exposiciones de más arriba.

El efecto coronario de algunos compuestos de la presente invención se han reflejado como ejemplo en la tabla 1.

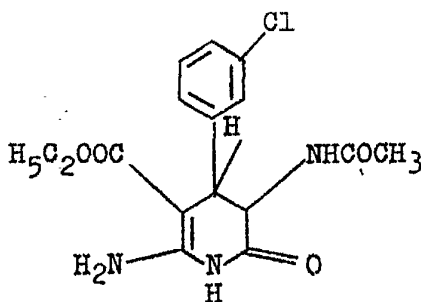
T A B L A 1

Ejemplo de obtención nº.	Aumento claramente apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario.	
	Dosis	Duración del efecto
1	5 mg/kg i.v.	30 Minutos
5	10 mg/kg i.v.	30 Minutos

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

Ejemplos de obtención:

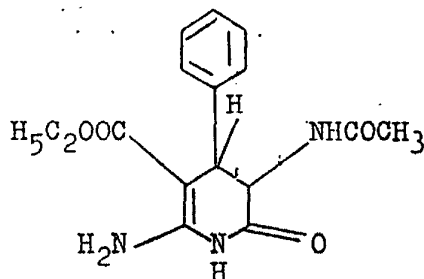
Ejemplo 1



Hirviendo durante 6 horas una solución de 22,2 g de 2-metil-4-(3'-clorobenciliden)-1,3-oxazolinona-5 y 13 g de amidinoacetato de etilo en 200 cc de etanol se obtuvo el 3-acetilamino-6-amino-4-(3'-clorofenil)-3,4-dihidropiridon-(2)-5-carboxilato de etilo del p.f. 270°C.

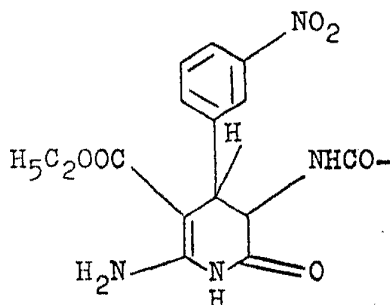
Rendimiento: 61 % de la teoría.

Ejemplo 2



Hirviendo durante 6 horas una solución de 17,1 g de 2-metil-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5 y 13 g de amidinoacetato de etilo en 200 cc de etanol se obtuvo el 3-acetilamino-6-amino-4-fenil-3,4-dihidropiridon-(2)-5-carboxilato de etilo del p.f. 228°C. Rendimiento 57 % de la teoría.

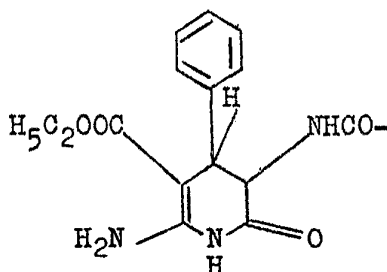
Ejemplo 3



Hirviendo durante 6 horas una solución de 29,4 g de 2-fenil-4-(3'-nitrobenciliden)-1,3-oxazolinona-5 y 13 g de amidinoacetato de etilo en 350 cc de etanol se obtuvo el 3-ben

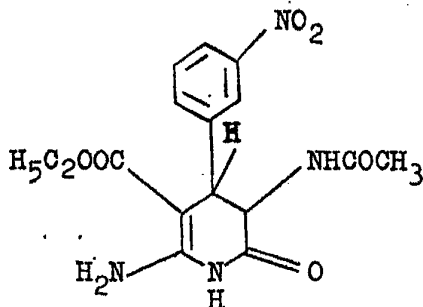
zoilemino-6-amino-4-(3'-nitrofenil)-3,4-dihidropiridon-5-carboxilato de etilo del p.f. 152°C. Rendimiento: 53 % de la teoría.

Ejemplo 4



Hirviendo durante 6 horas una solución de 24,9 g de 2-fenil-4-benciliden-1,3-oxazolinona-5 y 13 g de amidinoacetato de etilo en 350, se obtuvo el 3-benzoyl-6-amino-4-phenyl-3,4-dihidropiridon-(2)-5-carboxilato de etilo del p.f. 204°C. Rendimiento 61 % de la teoría.

Ejemplo 5

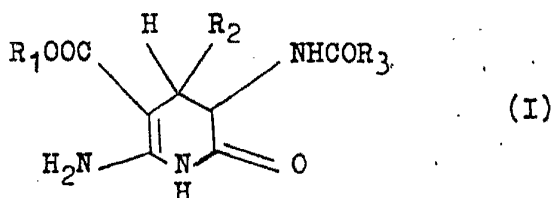


Hirviendo durante 6 horas una solución de 23,2 g de 2-metil-4-(3'-nitrobenciliden)-1,3-oxazolinona-5 y 13 g de amidinoacetato de etilo en 250 cc de etanol se obtuvo el 3-acetilamino-6-amino-4-(3'-nitrofenil)-3,4-dihidropiridon-(2)-5-carboxilato de etilo del p.f. 258°C. Rendimiento 45 % de la teoría.

- N O T A -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se 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, pre-
10 sentada en Alemania, con fecha 9 de febrero de 1974, bajo el número P 24 06 200.8, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,6-DIAMINO-3,4-DIHIDROPIRIDONAS-2; caracterizándose por lo siguiente:

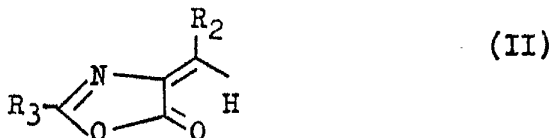
15 1ª.- Procedimiento para la obtención de 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2 de fórmula I



20 donde R₁ significa un resto alquilo o alquenilo, de cadena recta o ramificado, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno, R₂ significa un
25 resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclico, ó un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, carbaloxi ó SO_n-alquilo (n = 0 - 2), ó un resto naftilo, quino-
30 lilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo y

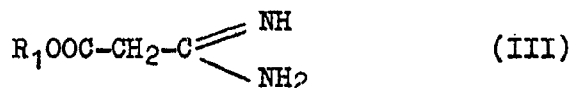
R₃ significa un resto alquilo, de cadena recta o ramificado ó un resto arilo en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitró, trifluormetilo o halógeno, caracterizado porque 4-ilideno-1,3-oxazolinonas-5 de fórmula II

5



10

donde R₂ y R₃ tienen el significado indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido amidinoacético de fórmula III



15

donde R₁ tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, en caso dado en presencia de cantidades catalíticas de un alcohol alcalino, a temperaturas entre 20 y 200°C.

20

2*.- Procedimiento para la obtención de 3,6-diamino-3,4-dihidropiridonas-2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 7 FEB. 1975

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACEBO Y ROSER
Firmado: L. Gaeta Ferrández

