

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 260/V-Sp.

440621

Int. Cl. E07D//A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DÍHIDROPIRIDINAS.-

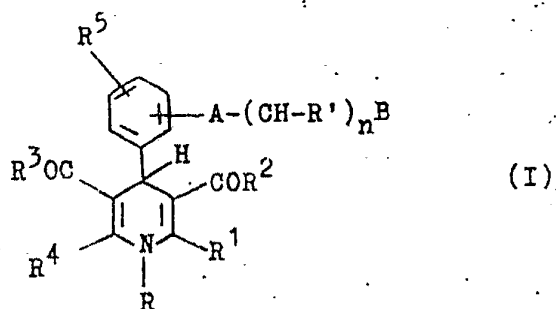
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas 1,4-dihidropiridinas, útiles especialmente como medios influenciadores de la circulación.

5. Ya es conocido que las 1,4-dihidropiridinas tie-

non interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften 1971, año 58, cuaderno 11, página 578).

Se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridinas de fórmula I

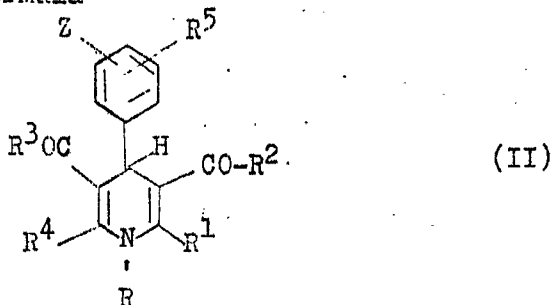


en la que R significa hidrógeno, un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado, y  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o ramificado, y  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, ó un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada o cíclico, que en caso dado está sustituido por uno o dos grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre ó NH y B significa un resto  $COOR''$ , donde  $R''$  significa un resto alquilo recto o ramificado, ó un resto  $N \begin{matrix} R''' \\ R'''' \end{matrix}$ , donde  $R'''$  y  $R''''$  significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado o en el que  $R'''$  y  $R''''$  junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso, está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH ó N-alquilo, y  $R'$  significa hidrógeno, hidroxilo o alquilo y  $R^5$  significa hidrógeno ó 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, alquilamino, amino, nitrilo o halógeno y n representa 1 -

como tales o en forma de sus sales, tienen fuertes efectos influenciadores de la circulación.

El procedimiento de la invención para preparar las 1,4-dihidropiridinas de fórmula I, comprende reaccionar dihidropiridinas de fórmula

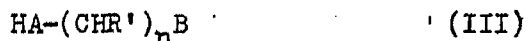
5.



10.

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado arriba indicado y Z significa un sustituyente intercambiable, con compuestos de fórmula:

15.



en la que A, R', n y B tienen el significado arriba indicado, en caso dado en forma de sus sales alcalinas o alcalino-térreas, preferentemente en un disolvente orgánico inerte.

20.

Si R' significa un grupo hidroxilo, entonces el resto  $-\text{A}-(\text{CH}-\text{R}')_n\text{B}$  se puede sintetizar escalondamente a) haciendo reaccionar epóxidos con aminas y b) reduciendo las aminocetonas.

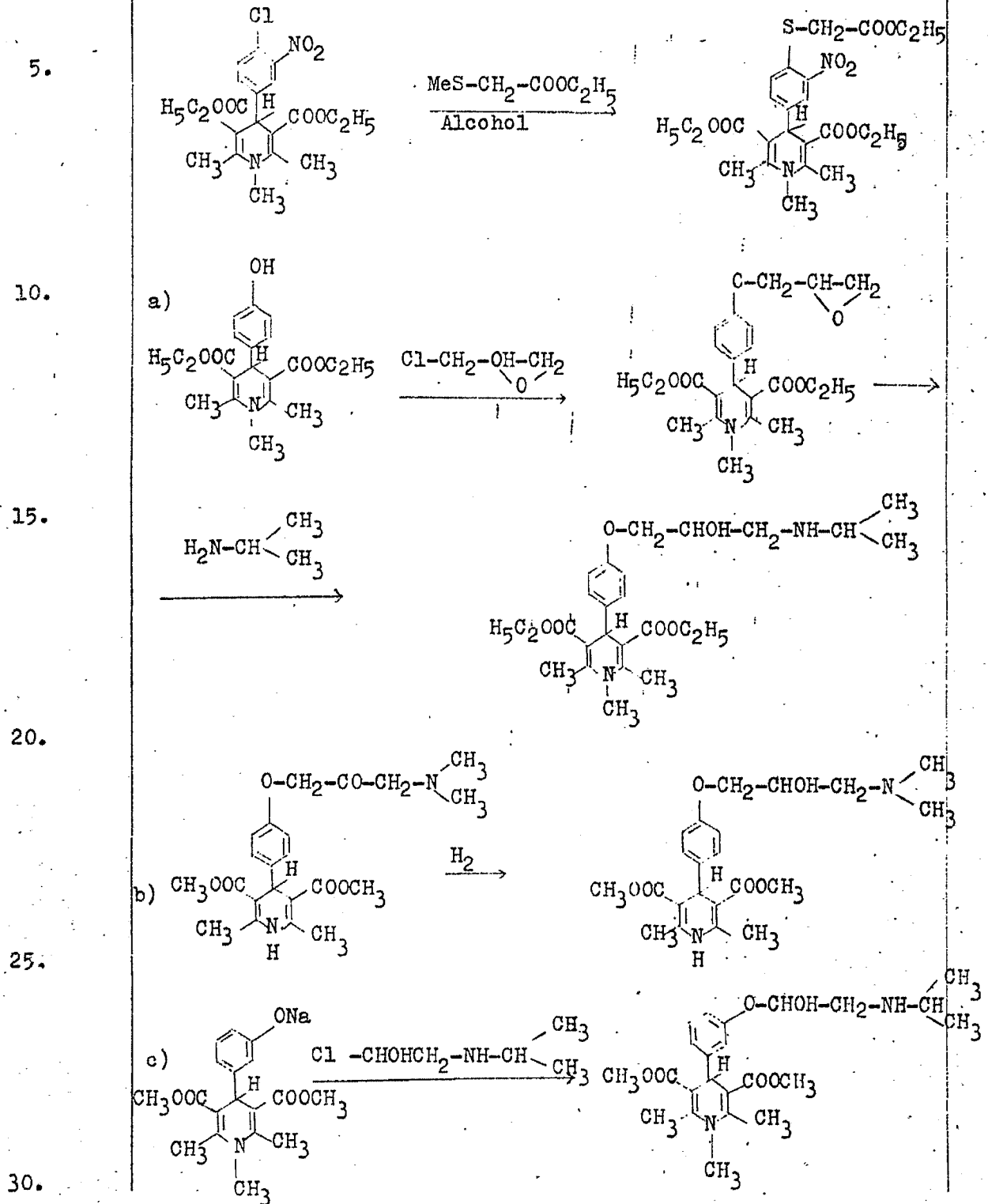
25.

Sorprendentemente poseen las 1,4-dihidropiridinas de la presente invención una solubilidad considerablemente mejor que los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica y se destacan por un efecto de eficacia adicional simultáneamente existente. Representa, por lo tanto, un enrique-

30.

cimiento de la farmacia.

El desarrollo de la reacción según la invención se puede representar por el siguiente esquema:



En la fórmula (II) tienen R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, los significados ya indicados y Z significa un sustituyente intercambiable, tal como Cl ó Br o alcoxi. Las 1,4-dihidropiridinas (II) empleadas según la presente invención ya son conocidas, o se pueden obtener según procedimientos conocidos (Hantzsch: Liebigs Ann. Chem. 215, 1 (1882); DOS 1.923.990).

Como ejemplos sean mencionadas:

1,4-dihidropiridinas:

5. 2,6-dimetil-4-(3'-oxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo,
10. 1,2,6-trimetil-4- $\overline{\text{A}}$ '-(2,3-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -metoxi)-etilo, 1-isopropil-2,6-dietil-4-(3'-nitro-4'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-isopropilo,
15. 2-metil-6-etil-4-(3'-amino-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de difurfurilo, 2,6-dimetil-4-(2'-nitro-5-oxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargilo, 1,2,6-trimetil-4-(3'-mercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo, 2,6-dipropil-4- $\overline{\text{A}}$ '-( $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -oxo-n-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo,
20. 2,6-dimetil-(3'-nitro-6'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-isopropilo, 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-4'-1,2-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo.

Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, o ácido acético, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo y piridina.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre

un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

5. 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 de los procedimientos de la presente invención se emplean los materiales participantes en la reacción en cada caso aproximadamente en cantidades molares.

10. Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

2,6-dimetil-4- $\beta$ '-nitro-4'-( $\gamma$ -isopropilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

15. 2,6-dietil-4- $\beta$ '-5'-dimetoxi-4'-( $\gamma$ -terc. butilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-carboxilato de propilo,

1-butil-2,6-dimetil-4- $\beta$ '-nitro-6-( $\beta$ -dietilamino-etil-1-mercapto)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de difurfurilo,

20. 1,2,6-trimetil-4- $\beta$ '-bromo-5'-( $\gamma$ -propilamino-but-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargilo,

2,6-dimetil-4- $\beta$ '-metil-4'-(sec. butoxi-carbonil-metoxi)-fenil-3,5-diaceto-1,4-dihidropiridina;

25. 1,2-dimetil-6-etil-4- $\beta$ '-cloro-6'-( $\beta$ -isopropilamino)- $\alpha$ -hidroxi-et-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo.

30. 2,6-dimetil-4- $\beta$ '-isopropoxi-4'-( $\gamma$ -etilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato

de dibutilo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear como medicamentos. Tienen un espectro de eficacia amplio y múltiple farmacológico.

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

1. - Los compuestos producen en aplicación parenteral y oral, preferentemente perlingual, una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultáneo aliviador del corazón similar al del nitrito. Influencian o bien modifican el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.
- 10 2.- Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitación dentro del corazón con lo que se presenta un efecto antifibrilar claramente demostrable en dosis terapéuticas.
- 15 3. - Los compuestos poseen propiedades  $\beta$ -bloqueadoras.
4. - Se reduce grandemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos
- 20 5. - Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotonos e hipertonos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.
6. - Los compuestos tienen efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se aprecian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y sistema respiratorio.
- 25 7. - Los compuestos influyen el nivel de colesterolina o bien de lípidos de la sangre.

30 Los nuevos compuestos se pueden transformar en for-

mulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Deberán emplearse los compuestos terapéuticamente activos en una concentración de unos 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en mezclas que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante dilución de las sustancias activas con soluciones y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión pudiéndose, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo:

agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (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 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 los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de ácido graso polioxietilénico, éster de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de deslixiación sulfítica, celulosa

metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido olearínico y laurilsulfato sódico).

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

10 En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio 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 formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados para administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

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

20 Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa, cantidades desde 0,01 a 10 mg/kg, preferentemente desde 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 1 a 100 mg/kg, preferentemente 5 a 50 mg/kg de peso corporal por día.

25 Sin embargo puede ser, en caso dado, necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación.

5 cación, pero también a base de la clase del animal y de su  
comportamiento individual con relación al medicamento o bien  
la clase de su formulación y del momento, o bien de los inter-  
valos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en  
algunos casos, puede ser suficiente emplear menos cantidad de  
la antes mencionadas, mientras en otros se ha de sobrepasar  
el límite arriba indicado. En el caso de aplicar cantidades  
mayores pudiera ser recomendable repartirla en varias dosis  
individuales en el transcurso del día. Para la aplicación en  
10 la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosifica-  
ción. Valen aquí en forma correspondiente las exposiciones de  
arriba.

15 A continuación se menciona como ejemplo, el efecto  
coronario de algunos de los compuestos de la presente inven-  
ción:

T a b l a 1

Ejemplo de ob- tención nº	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la sa- turación de O <sub>2</sub> en % de O <sub>2</sub>	Retorno al pun- to de partida después de min.
1	1,0	24	30
2a	3,0	30	3
5	5,0	33	20
6	5,0	30	3
14	1,0	31	20
17	5,0	22	>120
17a	5,0	25	>30
18	5,0	34	>120
18a	5,0	22	45
19	0,1	22	45
19a	0,1	15	>60
19b	0,2	24	45
20	0,5	22	10

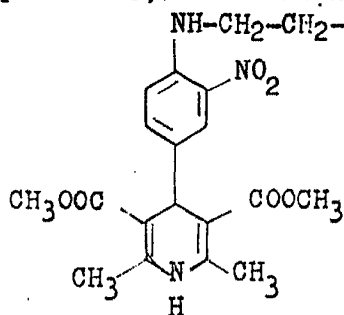
El efecto coronario se determinó en perros bastar- dos narcotizados, con catéter en el corazón, mediante medi- ción del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coro- nario.

5. Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

2,6-dimetil-4-(3'-nitro-4'-(β-etilaminoetilamino)-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

10.



15.

Se calientan 10 g de 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-4'-clo- rofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo y 8 g de N-dietilamino-etilamina durante la noche a 100° (tempe- ratura exterior), después de enfriar se agrega éter, se sepa- ra por succión y de 80 cc de metanol se obtienen cristales (oran- je) del p.f. 161°C. Rendimiento: 80 % de la teoría.

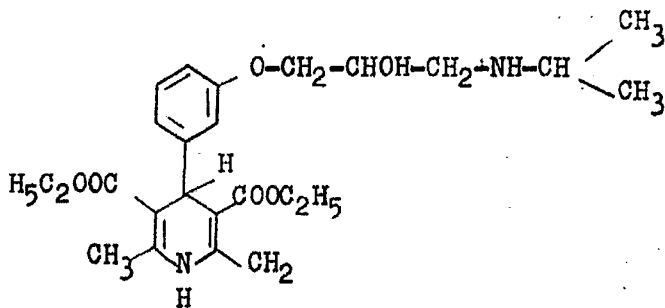
20.

Ejemplo 2

2,6-dimetil-4-[3-(γ-isopropilamino-β-hidroxi-n- propoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dieti-

25.

lo



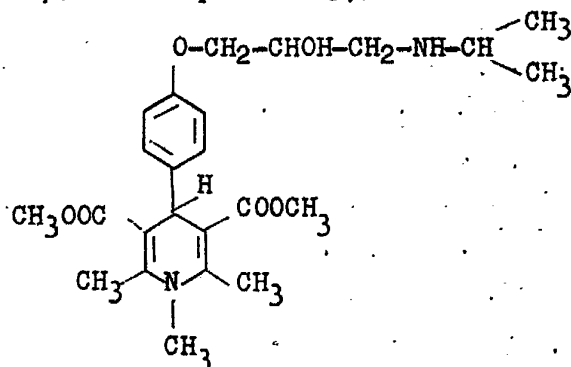
30.

5. Se calientan 9 g de 2,6-dimetil-4- $\sqrt{3}$ -(2,3-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo durante la noche, después de agregar 3 g de isopropilamina en 40 cc de alcohol, hasta hervir, se concentra por evaporación, se mezcla con acetona-éter y se precipita la sal clorhídrica. Cristales blancos del p.f. 121 - 124°C, rendimiento: 85 % de la teoría.

10. El 2,6-dimetil-4- $\sqrt{3}$ -(2,3-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-1,4-dicarboxilato de dietilo se obtiene calentando durante 14 horas 34 g de 2,6-dimetil-4-(3'-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo con 28 g de epiclorohidrina y 14 g de carbonato potásico en 250 cc de acetona bajo reflujo en forma de cristales blancos del p.f. 116°C (benceno).

15. Ejemplo 3

1,2,6-trimetil-4- $\sqrt{4}$ -( $\gamma$ -isopropilamino- $\beta$ -hidroxin-propoxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



20. Se calientan 11 g de 1,2,6-trimetil-4- $\sqrt{4}$ '-(2,3-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (p.f. 126°C), 3 g de isopropilamina y 400 cc de alcohol durante la noche hasta hervir, se concentra por evaporación en vacío, se mezcla con acetona y se precipita como sal clorhídrica. Se obtienen cristales blancos del p.f. 211 - 212°C,

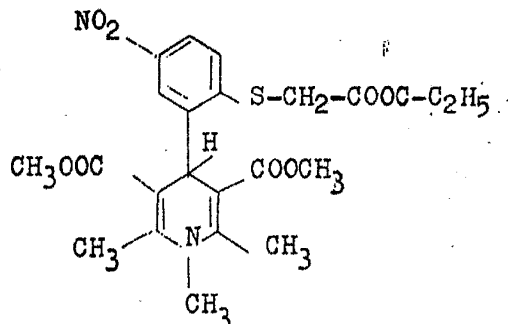
25.

30.

rendimiento: 90 % de la teoría.

Ejemplo 4

1,2,6-trimetil-4-(2'-(etoxicarbonil-metilmercapto)-5'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboximato de dimetilo



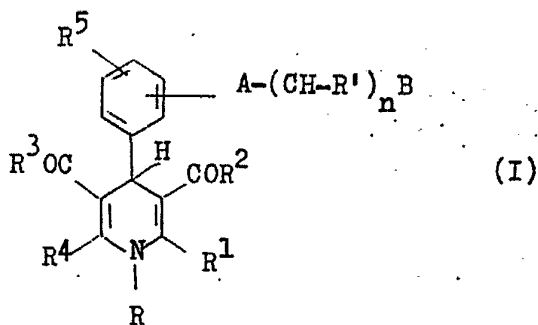
Se calientan 19,7 g de 1,2,6-trimetil-(2'-cloro-4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (p.f. 190°) en 200 cc de alcohol, hasta hervir, se agregan 60 cc de una solución de 2,3 g de sodio en 100 cc de alcohol junto con 13,2 g de mercaptoacetato de etilo y se mantiene durante 15 horas hirviendo. A continuación se separa por succión, se evapora y el precipitado obtenido de poco éter se recristaliza en metanol. Se obtienen cristales amarillos del p.f. 118° C. Rendimiento: 72 % de la teoría.

NOTA

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 el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 10 de Junio de 1972, bajo el número P 22 28 363.2; acogiéndose 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 OBTENCIÓN DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

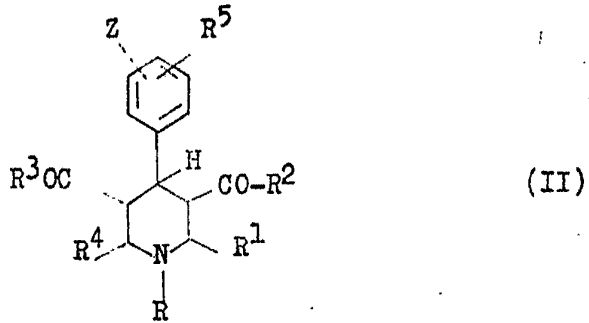
5. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas, de fórmula I:



10. en la que R significa hidrógeno, o un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado y R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o ramificado, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, o un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada o ciclico, que en caso
15. dado está sustituido por uno o dos grupos hidróxilo y/o interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre o NH y B significa un resto COOR", donde R" significa un resto alquilo recto o ramificado, o un
20. resto N  $\begin{matrix} R'' \\ \diagdown \\ R''' \end{matrix}$ , donde R'' y R''' significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado, o en el que R'' y R''' junto con
25. el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso dado está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH o N-alquilo, y R' significa hidrógeno, hidróxilo o alquilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno, ó 1 a 2 sustituyentes
30. iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acila-

mino, amino, nitrilo o halógeno y n representa 1 - 4, caracterizado porque dihidropiridinas de fórmula

5.



en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado arriba indicado y Z significa un sustituyente intercambiable, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula

10.



en la que A, R', n y B tienen el significado arriba indicado, en caso dado en forma de sus sales alcalinas o alcalino-térrreas, preferentemente en un disolvente orgánico inerte.

15.

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

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

20.

Madrid, 23 OCT. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GONZÁLEZ ALONSO Y RIBERA  
p. p. Firmados L. Goeta Forastades