

435223  
COPIA

PATENTE DE INVENCION  
=====

Ref: Le A 14 637-II-Sp.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de dihidropiridin-poliésteres.

=====

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

=====

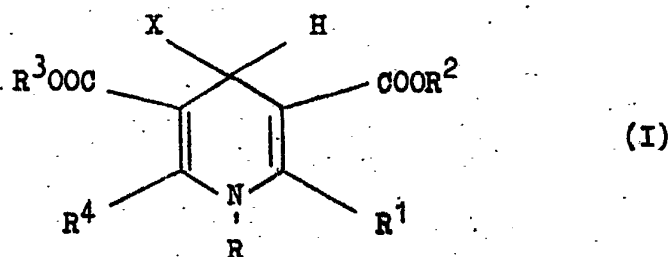
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos dihidropiridin-poliésteres, útiles como medicamentos, especialmente como agentes coronarios.

5

Ya es conocido que las 1,4-dihidropiridinas

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

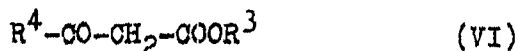
Se ha descubierto ahora que los nuevos poliésteres de dihidropiridina de fórmula I



en la que R significa hidrógeno o un resto alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, R<sup>n</sup> significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, ó un resto (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> significa hidrógeno o alquilo y n representa un número de 0 a 3, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que son iguales, significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, ó cíclico, que en caso dado puede estar sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno, R<sup>4</sup> significa un resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> y n tienen los significados arriba indicados y X significa un resto arilo, que en caso dado puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, aciloxi, carbalcoxi, amino, acilamino, alquileminas, dialquileminas, SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 a 2), fenilo, trifluormetilo o halógeno, ó significa un resto bencilo, estirilo, cicloalquilo o cicloalqueno, o significa un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitro o halógeno, como

tales o en forma de sus sales, tienen un fuerte efecto coronario.

5 También se ha descubierto un procedimiento para preparar los dihidropiridin-poliésteres de fórmula I, caracterizado porque dos partes de un éster de un ácido  $\beta$ -cetocarboxílico de fórmula VI



10 en la que  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado arriba indicado, con una parte de amina de fórmula III



15 en la que R tiene el significado arriba indicado, o su sal, se hace reaccionar con una parte de un aldehído de fórmula IX



20 en la que X tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C.

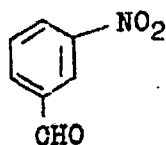
Sorprendentemente, los dihidropiridin-poliésteres de la presente invención poseen un efecto coronario muy fuerte. Por saponificación se pueden transformar fácilmente en los ácidos mono- o dicarboxílicos asimismo eficaces y, en forma de sal hidrosoluble, y que debido a sus grupos éster o bien carboxilo reactivos son adecuados para la preparación de

25 ulteriores preparados farmacológicamente interesantes. Los productos de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

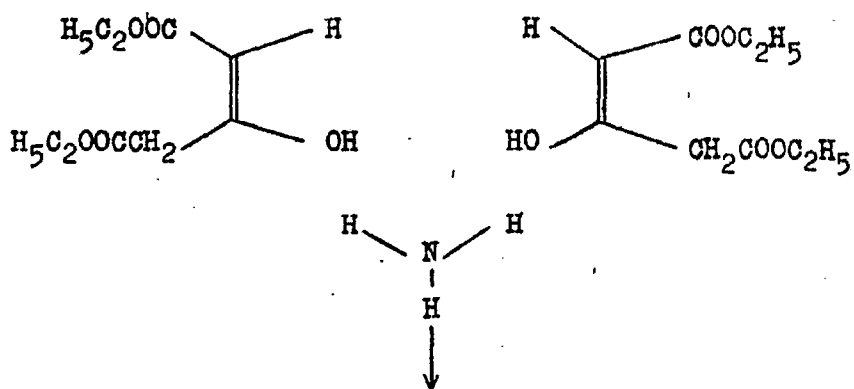
30 Empleando 3-nitro-benzaldehído, 2 partes de acetón-

dicarboxilato de etilo y amoniaco, el desarrollo de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas

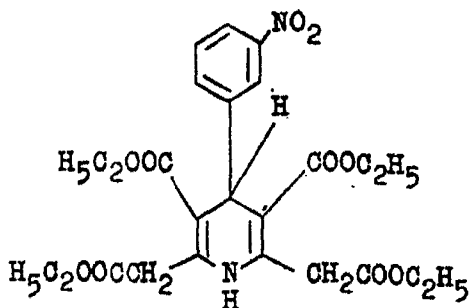
5



10



15



20

En la fórmula III



25

R significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo o alquénilo con hasta 4 átomos de carbono, especialmente con hasta 3 átomos de carbono.

30

Como aminas sean mencionadas: amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, isopropilamina, isobutilamina, alilamina.

Como ésteres de ácidos  $\beta$ -cetocarboxílicos (VI) utilizables según la presente invención, sean mencionados: oxalacetato de dimetilo, oxalacetato de dietilo, oxalacetato de isopropilo, acetondicarboxilato de dimetilo, acetondicarboxilato de dietilo, acetondicarboxilato de dibutilo,  $\beta$ -oetoadipato de dietilo.

Como aldehidos (IX) a emplear según la presente invención sean mencionados:

Aldehidos:

10 benzaldehido, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 3-butoxibenzaldehido, 3,4-dioximetilbenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cloro/  
bromo/fluorbenzaldehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 3,5-diisopropil-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzaldehido, 4-dibutilaminobenzaldehido, 4-acetaminobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido, 2-nitro-4-cianobenzaldehido, 3-cloro-4-cianobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilmercapto-5-nitrobenzaldehido, 2-butilmercaptobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehido, benzaldehido-2-carboxilato de etilo, benzaldehido-3-carboxilato de isopropilo, benzaldehido-4-carboxilato de butilo, 3-nitrobenzaldehido-4-carboxilato de etilo, cinmonaldehido, hidrocinmonaldehido, formilciclohexano, 1-formilciclohexeno-3, 1-formil-ciclohexina-1,3, 1-formilciclopenteno-3,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, furan-2-aldehi-

15

20

25

30

do, tiofen-2-aldehído y pirrol-2-aldehído, 2-, 3- ó 4-azido-  
benzaldehído, pirimidin-4-aldehído, 5-nitro-6-metilpiridin-2-  
aldehído, 1- ó 2-naftaldehído, 5-bromo-1-naftaldehído, quino-  
lin-2-aldehído, 7-metoxi-quinolin-4-aldehído, isoquinolin-1-  
aldehído.

5

Como diluyentes entran en consideración el agua y  
todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se en-  
cuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como etanol,  
metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, dietil-  
éter, ó ácido acético, dimetilformamida, sulfóxido dimetili-  
co, acetonitrilo y piridina.

10

Las temperaturas de reacción se pueden variar en-  
tre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos  
20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición  
del disolvente.

15

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

En la realización de los procedimientos de la pre-  
sente invención se emplean los materiales participantes en  
la reacción en cada caso aproximadamente en cantidades mola-  
res. La amina, o bien su sal empleada se agrega conveniente-  
mente en un exceso de 1 - 2 moles.

20

Los ácidos 1,4-dihidropiridin-mono- ó bien -dicar-  
boxílicos (por ejemplo  $R^5 = H$ ) se obtienen por hidrólisis al-  
calina o ácida de los ésteres correspondientes.

25

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas,  
adicionalmente a los compuestos descritos en los ejemplos en  
detalle los siguientes:

30

1,2-dimetil-4-(3'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tri-

- carboxilato de tripropilo,  
1-metil-2-etil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tri  
carboxilato de 3- $\beta$ -etoxietilo y 5,6-dimetilo,  
1-propil-4-(2'-nitro-5-tenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-te  
5 tracarboxilato de tetraetilo,  
2-propil-4-(4-pirimidil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxi-  
lato de 3-isopropilo y 5,6-dimetilo,  
4-estiril-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de te-  
trapropilo,  
10 2-isopropil-4-(4'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricar-  
boxilato de triisopropilo,  
4-(2'-bromo-5-furil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarbo-  
xilato de tetrabutilo,  
2-etil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxi  
15 lato de 3-etilo y 5,6-dimetilo,  
4-(naftil-1')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dieti-  
lo y 2,6-diacetato de dietilo,  
4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetra-  
carboxilato de tetrametilo,  
20 2-metil-4-(3'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-  
carboxilato de dietilo y 6-acetato de etilo,  
1-metil-4-(3'-ciandenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracar-  
boxilato de tetrametilo,  
4-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-  
25 xilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo,  
4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxila-  
to de tetrapropargilo,  
4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-  
metilo y 2,6-diacetato de dimetilo,  
30 2-metil-4-(2'-nitro-5'-trifluormetil)-1,4-dihidropiridin-3,5,

6-tricarboxilato de 3-isopropilo y 5,6-dietilo.

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos que, en forma de sales formadas con ácidos se disuelven bien en agua y no precisan de ningún facilitador de la disolución.

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

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

2.- 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.

3.- Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo el sistema vascular o se puede manifestar mas o menos aislado en regiones vasculares circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

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

5.- Los compuestos tienen unos efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se manifiestan claramente en la musculatura lisa del tracto-gastro-intestinal, del tracto uroge-

nital y del sistema respiratorio.

6.-Los compuestos influncian el nivel de colestero-  
rina o bien de lípidos de la sangre.

5 Los nuevos compuestos se pueden transformar en for-  
mulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grágeas,  
píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspen-  
siones y soluciones empleando excipientes o disolventes iner-  
tes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Deberán em-  
plearse los compuestos terapéuticamente activos en una con-  
10 centración de unos 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es  
decir, en mezclas que sean suficientes para alcanzar el már-  
gen de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, median-  
te dilución de las sustancias activas con soluciones y/o ex-  
15 cipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes  
de dispersión, pudiéndose, por ejemplo, en el caso de em-  
plear agua como diluyente emplear en caso dado disolventes  
orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejem-  
20 plo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como para-  
finas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegeta-  
les (por ejemplo, aceite de cacahuete/aceite de sésamo), al-  
coholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles  
(por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); materiales  
25 de carga sólidos, tales como, por ejemplo, minerales natura-  
les molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, cre-  
ta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido si-  
lícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo,  
azúcar de caña, lactosa, glucosa); emulsionantes, tales como  
30 los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, és-

5 ter de ácido graso polioxietilénico, éter de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de deslignificación sulfítica, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (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 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, 15 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. 20

En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando vehículos líquidos adecuados. 25

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

preferentemente 1 a 30 mg/kg de peso corporal por día.

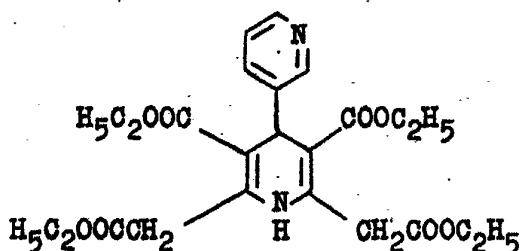
5 Sin embargo puede ser, en caso dado, necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento o bien la clase de su formulación y del momento, o bien de los intervalos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente emplear  
10 menos cantidad de la antes mencionada, 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 la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. Valen aquí en forma correspondiente las exposiciones de arriba.

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

20 Ejemplo de preparación

Ejemplo 1

4-( $\beta$ -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo



30 5,2 cc de piridin-3-aldehído, 20 g de acetondicarboxilato de

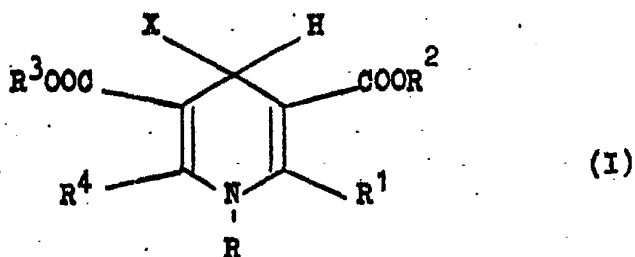
etilo y 6 cc de solución concentrada de amoníaco, se hierven en 40 cc de etanol, durante 10 horas, bajo reflujo.

La mezcla de reacción se enfría y se concentra por evaporación y a continuación se recristaliza el residuo en una mezcla de benceno-ligroina. Se obtienen cristales beige claro del p.f. 129 - 130°C; rendimiento 41 % de la teoría.

- N O T A -

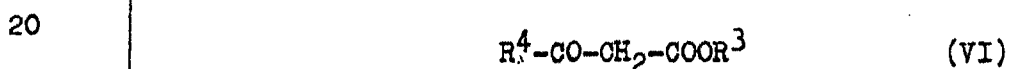
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 30 de septiembre de 1972, bajo el número P 22 48 150.1, 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 OBTENCION DE DIHIDROPIRIDIN-POLIES TERES; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de dihidropiridin-poliésteres de fórmula I



en la que R significa hidrógeno o un resto alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, R<sup>1</sup> significa

un resto alquilo de cadena recta o ramificada, ó un resto  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> significa hidrógeno o alquilo y n re-  
presenta un número de 0 a 3, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que son iguales signi-  
5 ficacion un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada,  
saturado o insaturado, ó cíclico, que en caso dado puede es-  
tar sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo y/o interrumpido  
en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno, R<sup>4</sup> significa un  
resto -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> y n tienen los significados  
arriba indicados y X significa un resto arilo, que en caso  
10 dado puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes, iguales  
o diferentes, del grupo nitro, ciano, azido, alquilo, alco-  
xi, aciloxi, carbalcoxi, amino, acilamino, alquilaminas,  
dialquilamino, SO<sub>n</sub>-alquilo (n = 0 a 2), fenilo, trifluorme-  
tilo o halógeno, ó significa un resto bencilo, estirilo, ci-  
15 cloalquilo o cialoalquenilo, o significa un resto naftilo,  
quinolilo, isoquinolilo, pirídilo, pirimidilo, fenilo, furi-  
lo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi,  
nitro o halógeno, caracterizado porque dos partes de un és-  
ter de un ácido β-cetocarboxílico de fórmula VI



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, con  
una parte de amina de fórmula III



en la que R tiene el significado arriba indicado, o su sal,  
se hace reaccionar con una parte de un aldehido de fórmula  
IX



en la que X tiene el significado arriba indicado, en caso  
5 dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a tempe-  
raturas entre 20 y 150°C.

2ª.- Procedimiento para la obtención de dihidropi-  
ridin-poliésteres, tal y como queda sustancialmente descri-  
to en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid

16 DIC. 1975

10 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

A large, stylized handwritten signature in dark ink, likely belonging to a representative of Bayer Aktiengesellschaft, is written over the company name.