

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

AH



ESPAÑA

(19) ES	(1) NUMERO	470.917	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION	19-6-78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
7520/77	20-6-77	Suiza
2865/78	16-3-78	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

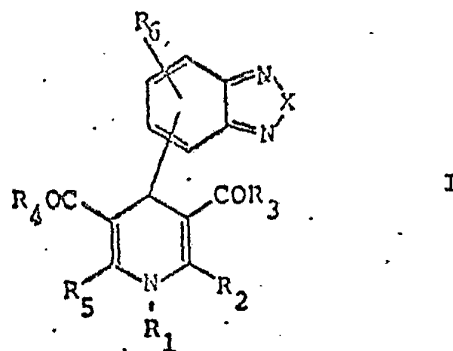
(24) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA.

(71) SOLICITANTE (S1)
SANDOZ, AG.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002 BASLE - Suiza
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Peter Neumann, de nacionalidad alemana.
(73) TITULAR (ES)
(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con derivados de dihidropiridina.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



5 en donde R₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno o alquino de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 9 átomos de carbono o fenilalqueno de 9 a 12 átomos de carbono, siendo el anillo fenílico sin substituir o monosubstituído, disubstituído o trisubstituído, independientemente, por halógeno, hidroxilo o alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10

- R_2 y R_5 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- R_3 y R_4 , independientemente, son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxialcoxi de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialcoxialcoxi de 4 a 8 átomos de carbono, alqueniloxi o alquiniloxi de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquilalcoxi de 4 a 8 átomos de carbono,
- R_6 es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi o alquiltio o alquilsulfonilo, cada uno de 1 a 4 átomos de carbono, trifluometilo, nitro o hidroxilo, y
- X es oxígeno o azufre.

En cualquiera de los radicales antes indicados el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferentemente es de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente de 1 ó 2 átomos de carbono, Cualquier radical alquilo, alcoxi, alquiltio o alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono preferentemente es de 1 ó 2 átomos de carbono. La parte alquilo del cicloalquilalquilo o del cicloalquilalcoxi convenientemente es metilo. Halógeno significa flúor, cloro o bromo y particularmente es cloro. El cicloalquilo o la parte cicloalquilo del cicloalquilalquilo o del cicloalquilalcoxi convenientemente es ciclopropilo o ciclopentilo o ciclohexilo. El enlace múltiple del alqueno, alquino, alquenoilo, alquinoilo o fenilalqueno preferentemente no se encuentra en la posición α, β . Alqueno, alquenoilo, alquino o alquinoilo preferentemente contienen de 3 a 5 átomos de carbono. El alqueno o la parte alqueno del alquenoilo convenientemente es alilo ó 2-metilalilo. El alquino o la parte alquino del alquinoilo convenientemente es propinilo. El fenilalqueno preferentemente tiene la configuración trans y es, por ejemplo cinamilo. Cuando R_1 es fenilalquilo facultativamente substituído, el grupo fenilo

preferentemente es no sustituido. Cuando el grupo fenilo es disustituido o trisustituido, es preferible que los substituyentes sean iguales. Cuando R_3 y/o R_4 es alcoxi, éste preferentemente es etoxi o metoxi.

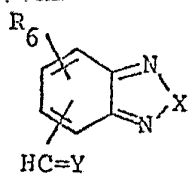
5 Cuando R_3 y/o R_4 es alcoxialcoxi o hidroxialcoxialcoxi, es preferible que la cadena de carbono entre los dos átomos de oxígeno del éter sea de 2 átomos de carbono. El grupo hidroxil del hidroxialcoxi o del hidroxialcoxi-

10 alcoxi preferentemente no está ligado al átomo de carbono ligado a un átomo de oxígeno del éter. R_1 preferentemente es hidrógeno. R_2 convenientemente es idéntica a R_5 . R_2 y/o R_5 preferentemente es metilo. R_3 y/o R_4 preferentemente es alcoxi o alcoxialcoxi, especialmente n-butiloxietoxi. R_6 convenientemente es

15 halógeno, alquilo o alcoxi, o especialmente hidrógeno. R_6 convenientemente es contigua a la parte dihidropiridina, la que a su vez se encuentra convenientemente en la posición 4.

La presente invención también proporciona

20 un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, anteriormente definido, caracterizado porque se reemplaza la parte $-HC=Y$ en un compuesto de fórmula II,

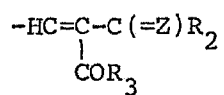


II

en donde R_6 y X tienen los significados previamente indicados, y

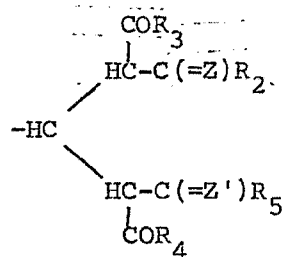
-HC=Y es i) formilo,

ii) un radical de fórmula



ó

iii) un radical de fórmula



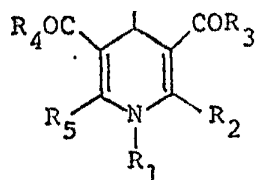
en donde Z y Z', independientemente,

son oxígeno o NR_1 , y

R_1 a R_5 tienen los significa-

dos previamente indicados,

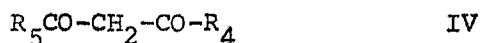
por una parte de fórmula III,



III

en donde R_1 a R_5 tienen los significados previamente indicados.

El procedimiento puede efectuarse en la forma de por sí conocida para síntesis análogas de dihidropiridina, por ejemplo de acuerdo con Hantzsch. Cuando la parte $-HC=Y$ es formilo y cuando se desea producir un compuesto de fórmula I, en donde R_2 es idéntica a R_5 y R_3 es idéntica a R_4 , es conveniente reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV,



en donde R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados,

en presencia de un compuesto de fórmula V,

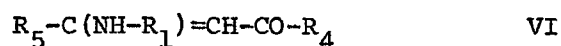


en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

15

Es preferible que se hallen presentes

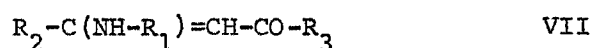
por lo menos 2 moléculas-gramo de un compuesto de fórmula IV por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula II. Alternativamente puede reaccionarse un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI,



5 en donde R_1 , R_4 y R_5 tienen los significados previamente indicados.

Es preferible que se hallen presentes por lo menos 2 moléculas-gramo de un compuesto de fórmula VI por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula 10 II. También es preferible que R_1 sea hidrógeno.

Cuando la parte $-HC=Y$ es formilo y preferentemente cuando se desea producir un compuesto de fórmula I en donde R_2 es diferente a R_5 y/o R_3 es diferente a R_4 , también es posible reaccionar un tal 15 compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula VII,



en donde R_2 , R_1 y R_3 tienen los significados previamente indicados.

Deberá apreciarse que un compuesto de 20 fórmula VI puede ser formado como intermediario durante

la reacción de un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V. Un compuesto de fórmula II, en donde -HC=Y es un radical ii) ó iii), puede ser formado como intermediario en las reacciones antes indicadas. Sin embargo, pueden ser producidos mediante procedimientos diferentes.

Alternativamente o particularmente para la producción de un compuesto de fórmula I, en donde R_2 es diferente a R_5 y/o R_3 es diferente a R_4 , es conveniente reaccionar un compuesto de fórmula II, en donde la parte -HC=Y es un radical ii) con un compuesto de fórmula IV ó VI, y de ser apropiado, con un compuesto de fórmula V. Un compuesto de fórmula II, en donde la parte -HC=Y es un radical iii) puede ser un intermediario.

En las reacciones antes indicadas es posible en ciertos casos cuando R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no son idénticas, que se forme más de un isómero de fórmula I. De ser así, estos isómeros pueden ser separados en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía de capa delgada.

Cuando el material de partida es un compuesto de fórmula II, en donde -HC=Y es un radical iii),

la reacción es una ciclización de anillo. Cuando Z y Z' son ambas oxígeno, entonces deberá hallarse presente una amina de fórmula V.

5 Sin embargo, todas las reacciones antes citadas pueden llevarse a cabo bajo las mismas condiciones.

La reacción puede efectuarse convenientemente en solución. Un disolvente adecuado es agua, etanol, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 10 piridina o ácido acético glacial. Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 20 a 160°C, preferentemente de 60 a 120°C.

15 En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, estos compuestos son conocidos o pueden ser producidos en forma análoga a compuestos conocidos.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: Ester dietílico del ácido 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarboxílico

3,2 g de 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehído,
5 5,7 g de éster etílico del ácido acetoacético, 2,5 cc
de amoníaco concentrado y 10 cc de etanol se calientan
al reflujo durante 6 horas. La mezcla se evapora a
continuación y el aceite residual se cromatografía
sobre gel de sílice con cloroformo/éster etílico del
10 ácido acético (9:1) para obtener el compuesto del título.
El producto se recristaliza de tolueno, P.F. 153-
155°.

Mediante el uso del procedimiento descrito
en el ejemplo 1 y los compuestos de partida corres-
15 pondientes, por ejemplo un compuesto de fórmula II, en
donde -HC=Y es un radical i) y compuestos de fórmula
IV y V, y para los ejemplos 18 y 19 un compuesto de
fórmula II, en donde -HC=Y es un radical ii), en donde
Z es oxígeno, y un compuesto de fórmula VI, pueden
20 obtenerse los compuestos siguientes de fórmula I, en
donde y indica la posición de la parte dihidro-
piridina:

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	P.F.
2	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4	146-148
3	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4	193-199
4	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	7-Cl	O	4	207-211
5	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	S	4	215-216
6	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4	201-203
7	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4	135-155
8	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5	152-153
9	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5	198-200
10	H	CH ₃	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4	
11	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-Cl	O	4	
12	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	S	4	
13	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4	
14	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4	
15	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5	
16	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5	
17	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O	4	
18	H	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4	
19	H	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4	

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente conducen a una dilatación de los vasos coronarios como puede comprobarse por los resultados de ensayos en los que se mide el flujo de sangre al miocardio de un gato anestesiado mediante el método de la microsfera al aplicarse el compuesto activo i.v. o i.d. Los compuestos de fórmula I también poseen un efecto favorable contra angina pectoris, como lo demuestra el aumento del flujo coronario de un gato anestesiado al aplicarse el compuesto activo.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado en el tratamiento de insuficiencia coronaria. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a 100 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 1,25 a aprox. 50 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Además, los compuestos de fórmula I exhiben una actividad antihipertensiva, como lo demuestran los ensayos standard, por ej. el ensayo de la rata Grollman [véase A. Grollman, Proc. Soc. Expt. Biol. y

Med. 57, 104 (1944)] al aplicarse los compuestos s.c. a razón de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal del animal.

5 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes antihipertensivos. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 1000 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene aprox. 1,25 mg a aprox. 10 500 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden prepararse mediante las técnicas de por sí conocidas y pueden presentarse en las formas conocidas, por ejemplo cápsulas o tabletas.

20 Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 son los compuestos preferidos. La utilidad para la insuficiencia coronaria es la utilidad preferida.

En un grupo de compuestos R_1 es hidrógeno

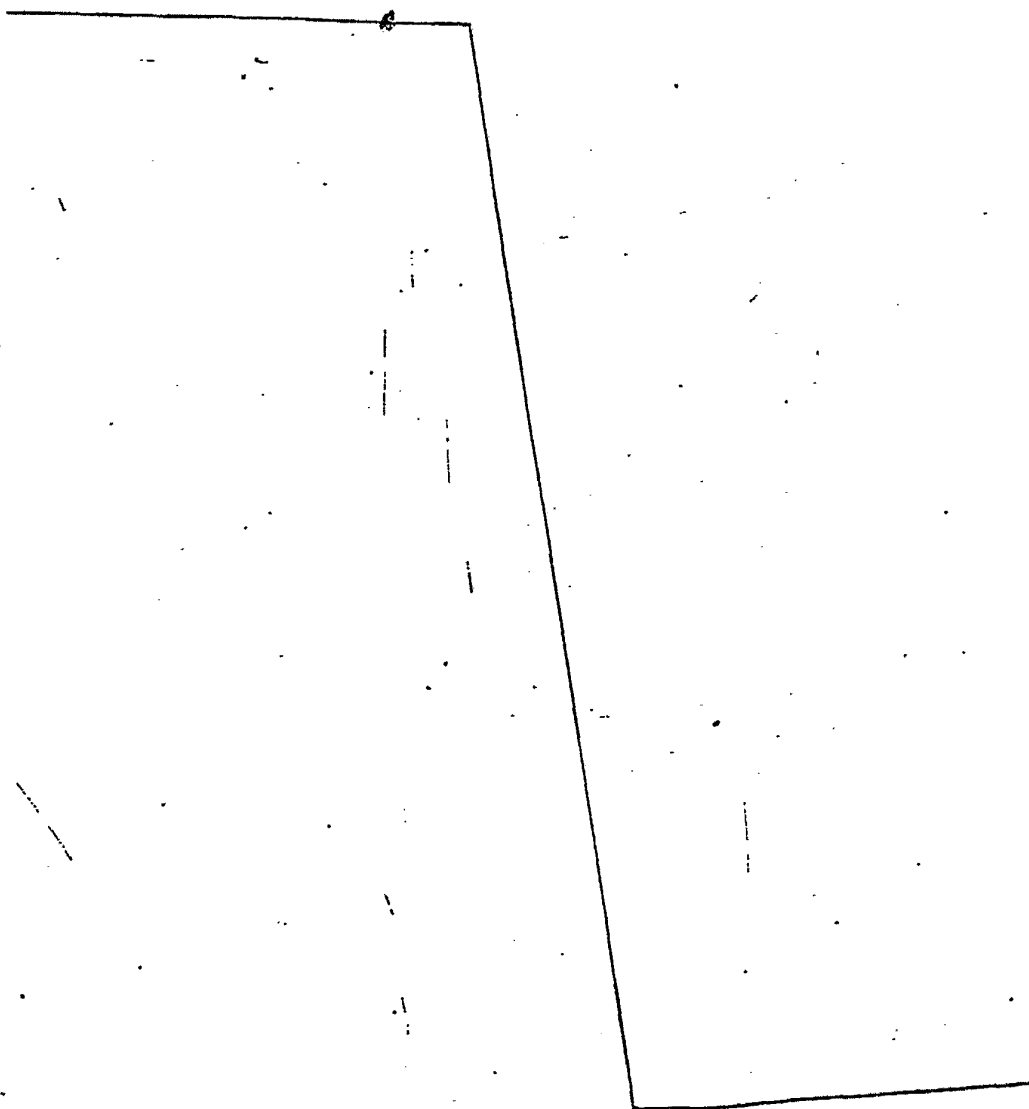
alquilo, alquenido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilalquilo o fenilalquenido, el anillo fenílico siendo sin substituir o substituído por uno, dos o tres substituyentes seleccionados de uno o dos
5 radicales halógeno, uno ó dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, uno a tres grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 y R_4 , independientemente, son alquilo, alquenido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi, hidroxialcoxi de 2 a 6 átomos de
10 carbono, alcoxialcoxi de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialcoxialcoxi de 4 a 8 átomos de carbono, alqueni-
niloxi, o cicloalcoxi de 3 a 6 átomos de carbono, y R_6 tiene un significado que no sea alquilsulfonilo.

Convenientemente R_1 es hidrógeno, cada una
15 de R_2 y R_5 es alquilo, especialmente metilo, cada una de R_3 y R_4 es alcoxi, especialmente etoxi, R_6 es hidrógeno o halógeno, especialmente cloro, especialmente en la posición 4, la parte dihidropiridina se encuentra en la posición 4 ó 5, y X es S.

20 Alternativamente R_1 convenientemente es hidrógeno, cada una de R_2 y R_5 es alquilo, especialmente metilo, cada una de R_3 y R_4 es alquilo o alcoxi,

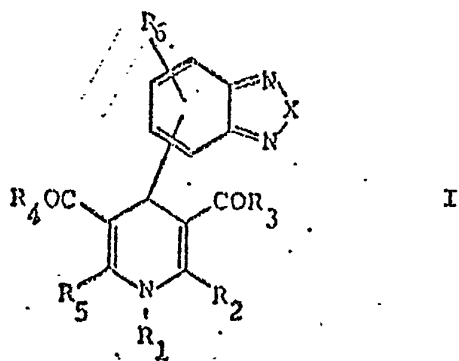
especialmente metilo, etilo, butilo terc., metoxi,
etoxi o butiloxi terc., R_5 es hidrógeno o halógeno,
especialmente cloro, o alcoxi, especialmente metoxi,
la parte dihidropiridina se encuentra en la posición
5 4 ó 5 y R_5 se encuentra en la posición 4, 5 ó 7.

En resumen la Patente de Invención que se so
licita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la preparacion de derivados dihidropiridina de fórmula I,

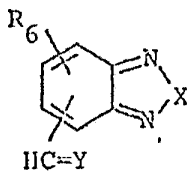


en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno o alquino de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 7 a 9 átomos de carbono o fenilalqueno de 9 a 12 átomos de carbono, siendo el anillo fenílico sin substituir o monosubstituído, disubstituído o trisubstituído, independientemente, por halógeno, hidroxí o alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 y R_5 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R_3 y R_4 , independientemente, son alquilo de
 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo o
 alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 5 cicloalquilalquilo de 4 a 8 átomos de car-
 bono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
 hidroxialcoxi de 2 a 6 átomos de carbono,
 alcoxialcoxi de 3 a 6 átomos de carbono,
 hidroxialcoxialcoxi de 4 a 8 átomos de
 10 carbono, alqueniloxi o alquiniloxi de 3 a
 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de
 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquil-
 alcoxi de 4 a 8 átomos de carbono,
 R_6 es hidrógeno, hálógeno, alquilo o alcoxi
 15 o alquiltio o alquilsulfonilo, cada uno de
 1 a 4 átomos de carbono, trifluometilo,
 nitro o hidroxilo, y

X es oxígeno o azufre,

20 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compues-
 to de fórmula II,

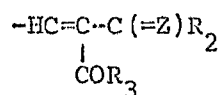


II

en donde R_6 y X tienen los significados previamente indicados, y

-HC=Y es i) formilo

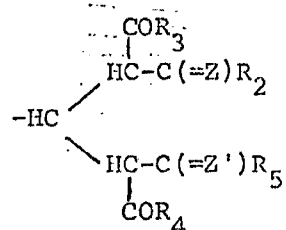
ii) un radical de fórmula



ó

5

iii) un radical de fórmula

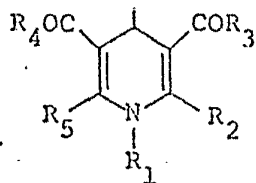


en donde Z y Z', independientemente, son oxígeno ó NR_1 , y

R_1 a R_5 tienen los significados previamente indicados,

10

de modo que el radical -HC = Y se sustituya por el radical de fórmula III,



III

en donde R_1 a R_5 tienen los significados previamente
indicados.

5 2. Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que
se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de vein-
te páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 19 de Junio 1.978
BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

3700/RR/MD

25