

446105

Int. Cl.: C07D/A61K

44



COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE
Nº 423.445 del 20 de Febrero de 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL, CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-Chome, Chuo-Ku,

Tokio, Japón.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN
ESTER AMINOALQUILICO DE UN ACIDO 2,6-DIALQUIL
(INFERIOR)-4-FENIL SUSTITUIDO-1,4-DIHIROPI
RIDIN-3-CARBOXILICO "

Prioridad: Patentes japonesas n.º 134069/1973 del 29-11-1973
" 134070/1973 29-11-1973.

CM.-



1

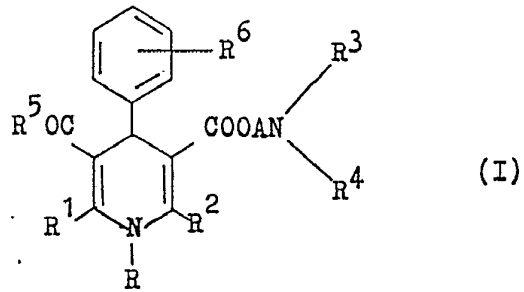
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

5

Esta invención se refiere en general a un procedimiento de producción de nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina y más especialmente se refiere a un procedimiento de producción de los derivados éster aminoalquílicos de ácidos 2,6-dialquil(inferior)-4-fenil sustituido-1,4-dihidropiridin-3-carboxílicos representados por la fórmula general:

10

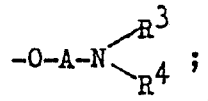


15

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; R³ representa un grupo fenilo que puede llevar un sustituyente o un grupo aralquilo que puede llevar un sustituyente; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; A representa un grupo alquileo inferior; R⁵ representa un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un grupo alcoxi inferior o

20

25



y R⁶ representa un grupo nitro o un grupo trifluorometilo.

Los compuestos de esta invención poseen excelente actividad vasodilatadora cerebral.

30

2. Descripción de la técnica anterior

Como derivados del ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-di



1 carboxílico, se han conocido desde hace tiempo los ésteres
dietílicos de los ácidos 4-nitro-fenil sustituido-2,6-dimetil-
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos, como se describe, por
ejemplo, en "Chem. Ber.", 20, 1338-1343 (1887) y J.Am.Chem.
5 Soc., 71, 4003-4007 (1949). Asimismo, otros ejemplos son los
ésteres alcoxialquílicos del ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-di-
carboxílicos, descritos en las memorias de las patentes esta-
dounidenses 3.485.847 y 3.511.847 y en las publicaciones de
patentes alemanas núms. 1.813.436, 2.013.431 y 2.018.738.

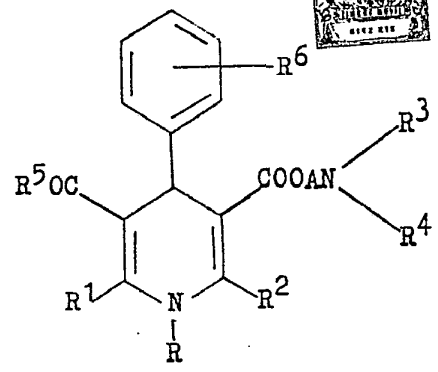
10 Entre los compuestos conocidos, el éster metílico
del ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-
3,5-dicarboxílico es muy conocido como compuesto que presenta
actividad vasodilatadora coronaria y actividad espasmolítica
(véase la patente estadounidense nº 3.485.847) conocido con
15 el nombre de "Nifedipine" (nombre aprobado de la Comisión de
la Farmacopea Británica). También es sabido que el éster die-
tílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-trifluormetilfe-
nil)-3,5-piridindicarboxílico posee una actividad reductora
de la presión sanguínea (véase, por ejemplo, la patente estado-
20 unidense nº 3.511.847). Sin embargo, no se ha conocido prácti-
camente que estos compuestos conocidos posean actividad vaso-
dilatadora cerebral.

COMPENDIO DE LA INVENCION

25 Como resultado de las diversas investigaciones so-
bre derivados de ácidos 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos,
los inventores han descubierto que los compuestos representa-
dos por la fórmula general (I)



1



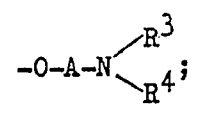
(I)

5

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; R³ representa un grupo fenilo que puede llevar un sustituyente o un grupo aralquilo que puede llevar un sustituyente; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; A representa un grupo alquilo inferior; R⁵ representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo alcoxi inferior o un grupo

10

15



20

y R⁶ representa un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, poseen actividad espasmolítica musculotrópica así como una actividad vasodilatadora cerebral especialmente buena y presenta poca toxicidad. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son especialmente adecuados para curar la obstrucción del flujo sanguíneo vascular cerebral.

25

Además, los ésteres alquílicos sustituidos con un grupo nitrogenado de los ácidos 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos de esta invención todavía no eran conocidos; por lo tanto, constituyen una cuestión inesperada que estos compuestos nuevos posean las actividades antes descritas.

30

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

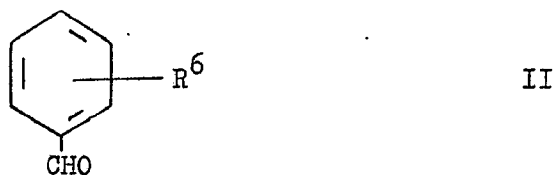
Los compuestos de esta invención representados por



1 la fórmula general (I) se preparan por los siguientes métodos:

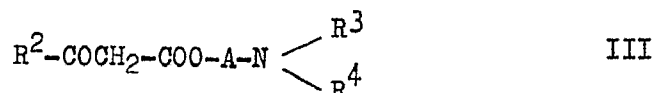
A) En primer lugar se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II

5



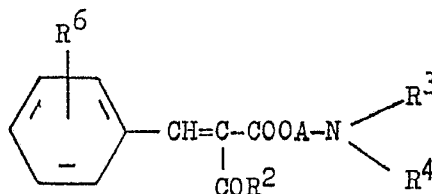
donde R⁶ tiene el significado dado en la fórmula general I, con el compuesto de fórmula III

10



donde R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado en la fórmula general I, para formar el éster alquílico del ácido alcanoil(inferior)cinámico representado por la fórmula VII

15



20

donde R², R³, R⁴, R⁶ y A tienen el significado dado en la fórmula general I y después el producto se hace reaccionar con el compuesto de fórmula IV

25

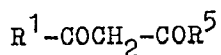


donde R, R¹ y R⁵ tienen el significado dado en la fórmula general I o alternativamente el compuesto de fórmula II se hace reaccionar primero con un compuesto de fórmula V

30



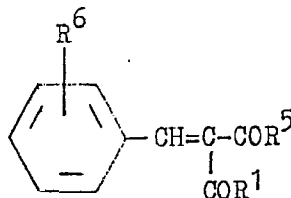
1



V

donde R¹ y R⁵ tienen el significado dado en la fórmula general I, para formar el compuesto representado por la fórmula VIII

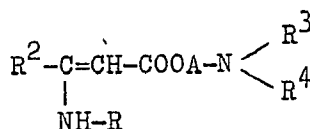
5



VIII

10

donde R¹, R⁵ y R⁶ tienen el significado dado en la fórmula general I y después el producto se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VI



VI

15

donde R, R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado en la fórmula general I.

20

B) Se prepara primero el compuesto de fórmula VII de una manera similar a la descrita en el método A) y después el producto se hace reaccionar con el compuesto de fórmula V y la amina de fórmula general XVI



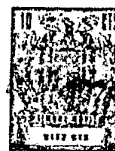
XVI

25

o bien, alternativamente, se prepara primero el compuesto de fórmula VIII por un método similar al método A) y después el producto se hace reaccionar con el compuesto de fórmula III y la amina de fórmula XVI.

30

C) Se hacen reaccionar el compuesto de fórmula III, el compuesto de fórmula V y el compuesto de fórmula XVI en cantidades equimoleculares, preferiblemente en un disolvente orgánico.



1

Los productos de la invención preparados por los diversos métodos antes descritos pueden ser aislados y purificados mediante una operación química ordinaria tal como extracción, cromatografía en columna, recristalización y similares.

5

10

Los compuestos de la invención de fórmula general I pueden encontrarse convenientemente en forma de sus sales de adición de ácido como hidrocloruros, sulfatos, fosfatos, etc o de sus sales de adición de ácidos orgánicos como acetatos, fumaratos, maleatos, tartratos, etc.

15

20

La dosis apropiada de los compuestos de esta invención para los seres humanos es de 0,1 a 0,5 mg por administración intravenosa, una vez al día, o de 5 a 10 mg por administración oral, dos o tres veces al día.

25

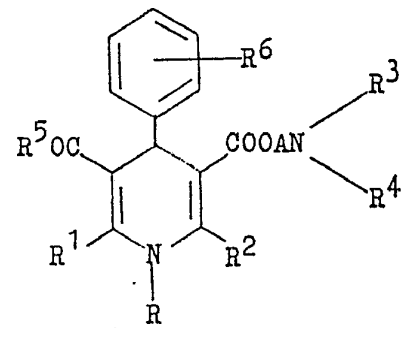
30

Como ejemplos del grupo alquilo inferior represen-



1 tado por R, R¹, R², R⁴ y R⁵ en los compuestos de esta inven-
ción de fórmula I

5



I

10

15

20

25

30

citaremos los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, etc. y como ejemplos del grupo alcoxi inferior representado por R⁵ citaremos los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, etc. Como ejemplos de grupos alcoxi inferior sustituidos con un grupo alcoxi inferior representados por R⁵ citaremos los grupos metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-propoxietoxi, 2-metoxipropoxi, 2-propoxipropoxi, 5-metoxipentiloxi, 3-metoxipentiloxi, etc. Como ejemplos del grupo alquileno representado por A en la fórmula general anterior I citaremos los grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, propileno, etileno, etc. Como ejemplos de los grupos fenilo que pueden llevar un sustituyente representados por R³ citaremos los grupos fenilo, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, 2,3-xililo, mesitilo, cumenilo, o-metoxifenilo, m-metoxifenilo, p-metoxifenilo, o-clorofenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, o-bromofenilo, m-bromofenilo, p-bromofenilo, etc. Asimismo, son ejemplos de los grupos aralquilo representados por R³ los grupos bencilo, fenetilo, etc y otros ejemplos de los sustituyentes del grupo alquilo son los grupos alquiloinferiores como metilo, etilo, etc; grupos alcoxi inferiores como metoxi, propoxi, etc y un átomo de halógeno como cloro, bromo,



1 etc.

Los ejemplos prácticos de los compuestos preparados por el procedimiento de esta invención son los siguientes:

5 éster 5-metílico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

éster 5-etílico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

10 éster 5-isopropílico de éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

15 éster 5-isopropílico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

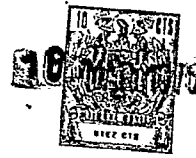
éster 5-isopropílico del éster 3- β -(N-bencil-N-etilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

20 éster 5-isopropílico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)propílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

éster 5-isopropílico del éster 3- β -(N-p-metoxibencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

25 éster 5-etílico del éster 3- β -(N-p-clorobencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

30 éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



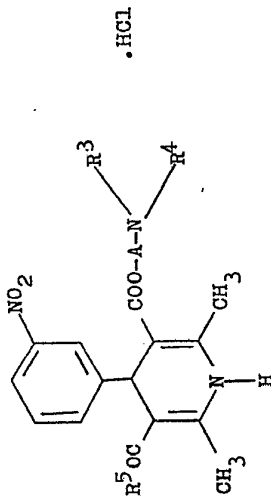
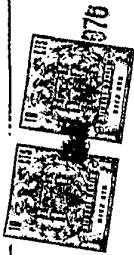
- 1 éster β -(N-p-clorobencil-N-metilamino)etílico del ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
- 5 dihidrobromuro del éster bis [β -(N-o-clorobencil-N-etilamino)-etílico] del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- éster β -(N-etil-N-p-metoxifenilamino)etílico del ácido 4-(2'-trifluormetilfenil)-2,6-dimetil-5-propionil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
- 10 hidrocioruro del éster β -(N-p-clorofenil-N-metilamino)etílico del ácido 3-acetil-2,6-dietil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico
- dihidrocioruro de éster bis [β -(N-bencil-N-metilamino)etílico] del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- 15 hidrocioruro del éster 5-(2-propoxi)etílico del éster 3- β -(N-metil-N-p-tolilmetilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

20 Los resultados de la actividad vasodilatadora cerebral de estos compuestos son indicados en la siguiente tabla.

Método: Unos perros cruzados adultos se anestesian con pentabarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y se ventilan artificialmente. Se mide el flujo sanguíneo vertebral con un medidor de caudales electromagnético (Nihon Kohden Co., Ltd. MF-5) colocado alrededor del vaso. Se mide la DL₅₀ empleando ratones. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

30





.HCL

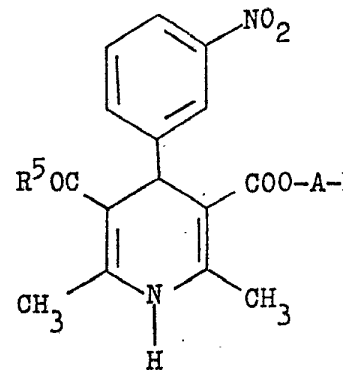
Dosis efectiva para el flujo
sanguíneo vertebral (mg/kg, i.v.)

DI⁵⁰
(mg/kg, i.v.)

Muestra

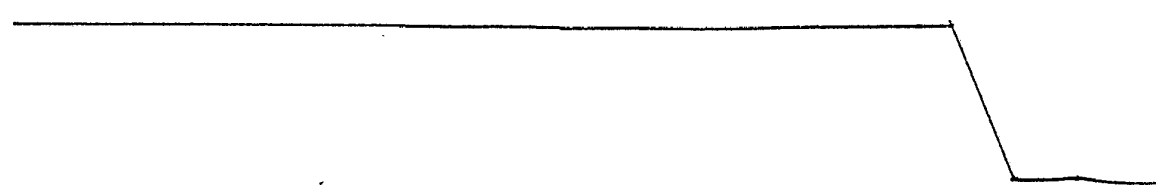
R⁵ A R³ R⁴

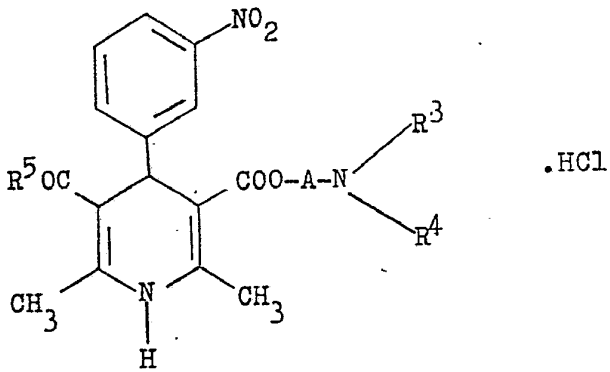
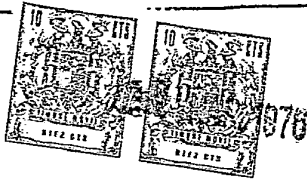
1	CH ₃ O-	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -	0,0003 - 0,01	20,7
5	C ₂ H ₅ O-	"	"	"	"	15
10	CH ₃ -CHO-	"	"	"	"	"
15	"	"	"	"	"	12
	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	C ₂ H ₅ - CH ₃ -	"	10
20	C ₂ H ₅ O-	-CH ₂ CH ₂ -		"	"	10
	"	"		"	"	12
	CH ₃ -	"		"	0,0001 - 0,01	40
25	"	"		"	"	45
50		Nifedipine			0,0001 - 0,01	5,6



1
5
10
15
20
25
30

Muestra				Dosis efectiva p sanguíneo verteb
R ⁵	A	R ³	R ⁴	
CH ₃ O-	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -	0,0003 - 0,0
C ₂ H ₅ O-	"	"	"	" "
	"	"	"	" "
"	"	"	C ₂ H ₅ -	" "
"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	CH ₃ -	" "
C ₂ H ₅ O-	-CH ₂ CH ₂ -		"	" "
"	"		"	" "
CH ₃ -	"		"	0,001 - 0,
"	"		"	" "
Nifedipina				0,001 - 0,





Dosis efectiva para el flujo
sanguíneo vertebral (mg/kg, i.v.)

DL₅₀
(mg/kg, i.v.)

0,0003 - 0,01

20,7

" "

15

" "

"

" "

12

" "

10

" "

10

" "

12

0,001 - 0,01

40

" "

45

0,001 - 0,01

5,6



1

Los siguientes datos farmacológicos representan la actividad vasodilatadora cerebral, la actividad espasmolítica y la toxicidad aguda de uno de nuestros compuestos, el hidrocloreuro del éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (denominado en adelante compuesto A) en comparación con las de la papaverina y la nifedipina.

5

10

1. Efecto sobre la circulación cerebral, el ritmo cardiaco y la presión sanguínea después de una inyección intravenosa:

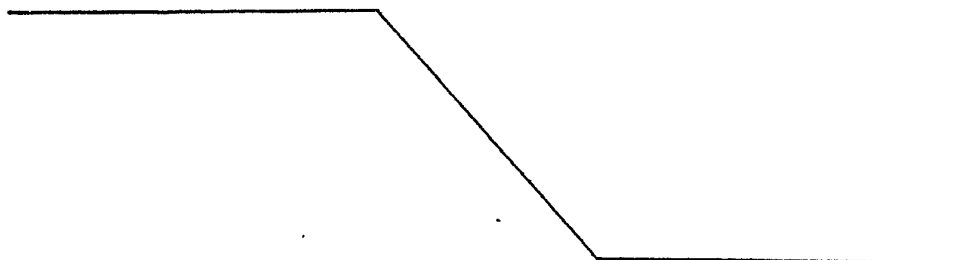
15

Métodos: Unos perros cruzados adultos se anestesian con pentobarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y se ventilan artificialmente. Se mide el caudal sanguíneo vertebral con un medidor de caudales electromagnético (Nihon Kohden Co., Ltd. MF-5) colocado alrededor del vaso. Se mide la presión sanguínea en la arteria femoral mediante un transductor de presión (Nihon Kohden Co., Ltd. MPU-0,5) y el ritmo cardiaco mediante un cardiotaquímetro (Nihon Kohden Co., Ltd. RT-2). Todas las drogas se administran en la zona femoral.

20

Resultados: Los efectos del compuesto A, de la papaverina y de la nifedipina sobre el flujo sanguíneo vertebral, la presión sanguínea media y el ritmo cardiaco en los perros anestesiados están indicados en la siguiente tabla.

25



30

TABLA

Drogas	Dosis (mg/kg i.v.)	Número de animales	Flujo sanguíneo ver- tebral ($\Delta\%$ ET)	Presión sanguínea media (Δ mm Hg \pm ET)	Ritmo cardíaco (Δ la- tidos/minuto ET)
Papaverina	0,1	8	22 \pm 3,4	-9 \pm 1,1	8 \pm 1,5
	0,3	8	67 \pm 7,1	-21 \pm 2,8	22 \pm 3,5
	1,0	8	124 \pm 13,8	-32 \pm 3,5	44 \pm 4,8
Nifedipina	0,001	5	47 \pm 13,5	-10 \pm 1,6	10 \pm 3,5
	0,003	4	104 \pm 25,8	-24 \pm 5,9	18 \pm 3,2
	0,01	6	135 \pm 28,8	-39 \pm 3,2	17 \pm 4,0
Compuesto A	0,0003	8	27 \pm 4,4	-1 \pm 0,6	4 \pm 1,3
	0,001	8	61 \pm 9,5	-7 \pm 1,5	12 \pm 2,2
	0,003	8	132 \pm 13,8	-14 \pm 2,2	18 \pm 2,0
	0,01	8	200 \pm 27,3	-29 \pm 3,6	25 \pm 5,3

1

5

10

15

20

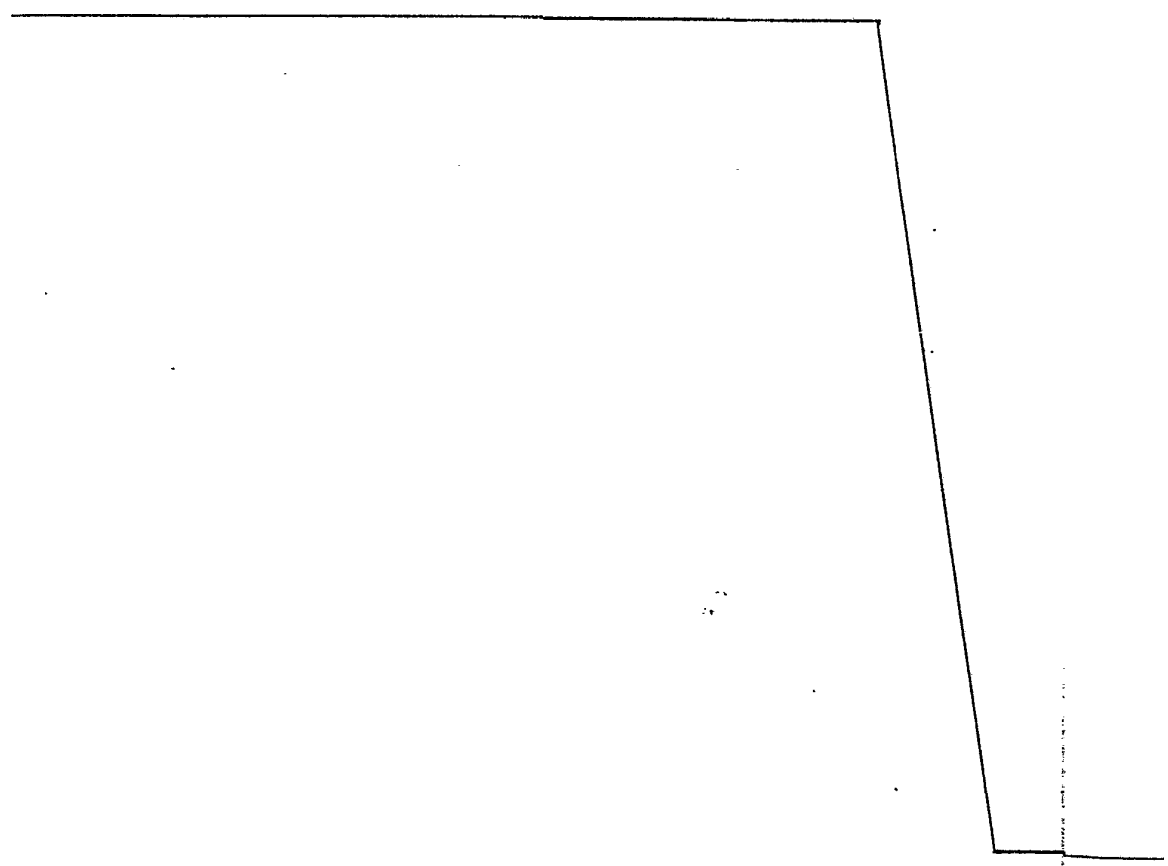
25

30

1
5
10
15
20
25
30

TABLA

<u>Drogas</u>	<u>Dosis (mg/kg i.v.)</u>	<u>Número de animales</u>	<u>Flujo sanguíneo vertebral ($\Delta\%$ \pmET)</u>	<u>Presi (Δ)</u>
Papaverina	0,1	8	22 \pm 3,4	-9
	0,3	8	67 \pm 7,1	-21
	1,0	8	124 \pm 13,8	-32
Nifedipina	0,001	5	47 \pm 13,5	-10
	0,003	4	104 \pm 25,8	-24
	0,01	6	135 \pm 28,8	-39
Compuesto A	0,0003	8	27 \pm 4,4	-1
	0,001	8	61 \pm 9,5	-7
	0,003	8	132 \pm 13,8	-14
	0,01	8	200 \pm 27,3	-29





1976

TABLA

<u>anguíneo ver</u> <u>Δ % ± ET)</u>	<u>Presión sanguínea media</u> <u>(Δ mm Hg ± ET)</u>	<u>Ritmo cardiaco (Δ la</u> <u>tidos/minuto ± ET).</u>
3,4	-9 ± 1,1	8 ± 1,5
7,1	-21 ± 2,8	22 ± 3,5
13,8	-32 ± 3,5	44 ± 4,8
13,5	-10 ± 1,6	10 ± 3,5
25,8	-24 ± 5,9	18 ± 3,2
28,8	-39 ± 3,2	17 ± 4,0
4,4	-1 ± 0,6	4 ± 1,3
9,5	-7 ± 1,5	12 ± 2,2
13,8	-14 ± 2,2	18 ± 2,0
27,3	-29 ± 3,6	25 ± 5,3



1 2. Efecto directo sobre las arterias cerebral y femoral:

Para el análisis del efecto selectivo sobre la vas-
culatura por las drogas, del efecto directo sobre el lecho
vascular cerebral (arteria vertebral) y periférico (arteria
5 femoral) se estudiaron por el método de la perfusión de vo-
lumen constante.

Método: Se anestesiaron unos perros cruzados adul-
tos con pentobarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y
se ventilaron artificialmente. Como anticoagulante se empleó
10 heparina (1000 μ /kg, vía intravenosa). Los métodos de la per-
fusión de cada arteria fueron los siguientes: 1) para la ar-
teria vertebral, la sangre arterial conducida desde la arte-
ria carótida común izquierda es recogida por el tubo Tygon y
perfundida mediante la bomba de motor Sigma (Mippleport N.Y.
15 T-8) a la arteria vertebral derecha. 2) Para la arteria femo-
ral, la sangre arterial procedente de la arteria femoral pró-
xima es perfundida mediante la bomba de motor Sigma en la ar-
teria femoral distal. Las respuestas vasculares se expresan
como variaciones en la presión de perfusión que es medida por
20 el transductor de presiones (Nihon Kohden Co., Ltd. MPU-0,5).
Todas las drogas se administran en un tubo de goma conectado
cerca de cada cánula arterial mediante un microinyector
(Jintan Terumo, NSN-100). Se determina la curva de respuesta
a la dosis de cada droga y se obtiene la dosis efectiva al
25 50 % (DE_{50}) de cada droga, cuando las respuestas máximas a la
papaverina a una dosis de 3000 μ g por vía intraarterial se
expresa como respuesta del 100 %.

Resultados: Los efectos de la papaverina, de la nife-
30 dipina y del compuesto A administrados intra-arterialmente so-
bre la arteria vertebral y femoral se encuentran en la siguien-
te tabla.



TABLA

Drogas	Número de animales	Vasodilatación, ED ₅₀ , µg + ET		Relación de selectividad (DE ₅₀ en la arteria femoral y DE ₅₀ en la arteria vertebral)
		Arteria vertebral	Arteria femoral	
Papaverina	4	72,8 ± 8,71	48,8 ± 3,73	0,67
Nifedipina	4	0,74 ± 0,15	0,37 ± 0,11	0,50
Compuesto A	4	0,66 ± 0,20	0,86 ± 0,11	1,3

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA

<u>Drogas</u>	<u>Número de animales</u>	<u>Vasodilatación, ED₅₀, µg ± ET</u>		<u>Relació fe</u>
		<u>Arteria vertebral</u>	<u>Arteria femoral</u>	
Papaverina	4	72,8 ± 8,71	48,8 ± 3,73	
Nifedipina	4	0,74 ± 0,15	0,37 ± 0,11	
Compuesto A	4	0,66 ± 0,20	0,86 ± 0,11	

5

10

15

20

25

30



MAR. 1976

3LA

± ET

Relación de selectividad (DE_{50} en la arteria femoral y DE_{50} en la arteria vertebral)

± 3,73

0,67

± 0,11

0,50

± 0,11

1,3



1 3. Actividad espasmolítica:

Métodos: El íleo de cobaya aislado se suspende en solución de Tyrodes mediante un aparato Magnus y se registran los movimientos del músculo en un quimógrafo mediante una palanca isotónica. Se utilizan cloruro bórico, acetilcolina e histamina como agonista y se mide la inhibición al 50 % por el antagonista en función de las respuestas contractiles al agonista.

Resultados:

10

TABLA

Agonista	Concentración (g/ml)	Actividad espasmolítica (g/ml ± E.T.)		
		Papaverina	Nifedipina	Compuesto A
Cloruro bórico	2×10^{-4}	$(7,2 \pm 0,2) \times 10^{-6}$	$(3,3 \pm 0,2) \times 10^{-9}$	$(1,9 \pm 0,4) \times 10^{-9}$
Acetilcolina	10^{-7}	$(1,1 \pm 0,1) \times 10^{-5}$	$(1,6 \pm 1,1) \times 10^{-8}$	$(5,2 \pm 1,0) \times 10^{-9}$
Histamina	10^{-7}	$(7,0 \pm 1,9) \times 10^{-6}$	$(5,5 \pm 0,9) \times 10^{-8}$	$(1,8 \pm 0,2) \times 10^{-9}$

15

4. Toxicidad aguda:

La comparación entre la toxicidad aguda intravenosa del compuesto A y de la nifedipina se realiza utilizando unos ratones macho ICR y perros cruzados.

20

TABLA

Muestra	DL ₅₀ (mg/kg, i.v.)	
	Ratones	Perros
Compuesto A	20,7	6,1
Nifedipina	5,6	1,5

25

De los resultados anteriores se deduce que los compuestos de esta invención poseen una potente actividad espasmolítica, potente y selectiva actividad vasodilatadora cerebral y baja toxicidad.

30

Por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la



1 embolia aguda causada por una enfermedad vascular cerebral
oclusiva y de la apoplejía y estado post-apopléctico causa-
dos por trastornos vasculares cerebrales tanto por inyección
como por administración oral a largo plazo.

5

EJEMPLO 1

Se calienta a reflujo durante 5 horas, con agita-
ción, una mezcla de 1,1 g de éster β -(N-bencil-N-metilami-
no)etílico de ácido 2-(3'-nitrobenciliden)acetoacético,
0,34 g de éster metílico de ácido acetoacético, 5 ml de
10 etanol y 0,35 ml de amoniaco acuoso. Después de separar el
disolvente por destilación, la mezcla de reacción se trata
de la misma manera que en el Ejemplo 24 de la patente principal 423445 para dar
0,33 g de hidrocloruro de éster 5-metílico del éster 3- β -(N-bencil-N-
metilamino)etílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-
15 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

15

EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo durante 6 horas, con agita-
ción, una mezcla de 2,49 g de éster metílico de ácido 2-(3'-
nitrobenciliden)acetoacético, 2,48 g de éster β -(N-bencil-
20 N-metilamino)etílico de ácido β -aminocrotónico y 8 ml de
alcohol isopropílico. Después de enfriar, la mezcla de reac-
ción se combina con 100 ml de cloroformo para disolver el
producto y se lava con solución acuosa 2N de ácido clorhí-
drico para ajustar el pH de la capa acuosa formada a 1-2.

25

30

Después la solución clorofórmica se lava dos veces
con agua y la capa clorofórmica formada se seca sobre sulfa-
to sódico anhidro y se concentra. El residuo formado se com-
bina con 20 ml de acetato de etilo, con lo que se obtienen
3,3 g de cristales. Los cristales se disuelven en metanol y
después el disolvente se separa por destilación para dar una



1 sustancia pegajosa. Recristalizando esta sustancia en acetona, se obtienen 2 g del hidrocloreto de éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

5 EJEMPLO 3

Se calienta a reflujo durante 6 horas, con agitación, una mezcla de 2,49 g de éster metílico de ácido 2-(3'-nitrobenciliden)acetoacético, 2,49 g de éster β-(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacético, 1,18 ml de amoníaco acuoso y 10 ml de etanol. Después la mezcla de reacción se concentra, el residuo formado se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y las porciones deseadas se eluyen con una mezcla 10:1 en volumen de cloroformo y acetona. Las porciones recuperadas se disuelven en cloroformo y se lavan con ácido clorhídrico 2N para ajustar la capa acuosa formada a un pH de 1-2.

Después la solución se lava dos veces con agua y la capa clorofórmica formada se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. Cuando se agrega acetato de etilo al residuo formado, se obtienen, 1,1 g de cristales. Los cristales se recuperan y disuelven en metanol. Cuando el disolvente se destila para separarlo de la solución, se obtiene una sustancia pegajosa. Cristalizando esta sustancia en acetona, se obtienen 0,7 g de hidrocloreto del éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

25 EJEMPLO 4

30 En 7 ml de piridina se disuelven 675 mg de hidrocloreto de metilamina, 2,49 g de éster β-(N-bencil-N-metilamino)



1975

1. etílico de ácido acetoacético, 1,17 g de éster metílico de
 ácido acetoacético y 1,51 g de m-nitrobenzaldehido y la mez-
 5. cla se calienta a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reac-
 ción se enfría, se añaden 30 ml de cloroformo y se lava con
 10 ml de agua, 10 ml de ácido acético al 2 %, 10 ml de hi-
 dróxido sódico al 3 % y 10 ml de agua, sucesivamente. La
 capa clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro
 y se concentra.

10. El residuo obtenido se disuelve en una pequeña can-
 tidad de una mezcla de benceno y acetona, cuya relación en
 volumen es de 8:1, y se somete a cromatografía en columna de
 gel de sílice (de 4 cm de diámetro y 25 cm de altura). El
 efluente se comprueba por cromatografía en capa fina y los
 efluentes que contienen el producto deseado se recogen, se
 15. combinan y se condensan. La sustancia oleosa resultante se
 disuelve en una pequeña cantidad de acetona y se acidula
 con cloruro de hidrógeno etanólico con lo que se obtienen
 1,1 g de hidrocioruro de éster 5-metílico de éster 3-β-(N-
 bencil-N-metilamino)etílico de ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-
 20. nitrobencil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_6Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,19	6,08	7,93	6,69
Encontrado:	61,03	6,12	7,72	6,81

25. EJEMPLO 5

Se prepara una solución acuosa estéril para inyec-
 ción, conteniendo en 1 ml 0,1 mg de hidrocioruro de éster
 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del
 ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-
 30. dicarboxílico a partir de la siguiente fórmula:



1	hidrocloruro de éster 5-metílico de éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico	10 mg
	cloruro sódico	900 mg
5	agua para inyección, c.s	100 ml

El éster anterior se disuelve en unos 800 ml de agua y después la solución resultante se lleva a 100 ml por adición de agua y se esteriliza por filtración. La solución estéril se introduce en viales opacos a la luz de 100 ml y se cierran herméticamente los viales.

10

EJEMPLO 6

Se prepara una tableta conteniendo 10 mg por tableta de hidrocloruro de éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico a partir de la siguiente fórmula:

15

	hidrocloruro del éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico	10 g
	lactosa	80 g
20	almidón	29 g
	estearato magnésico	1 g

20

El éster anterior se pulveriza finamente y se mezcla con la lactosa y el almidón. La mezcla se granula por un método convencional. Se agrega estearato magnésico a los granulos y se comprime hasta 1000 tabletas con un peso de 0,12 g cada una.

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

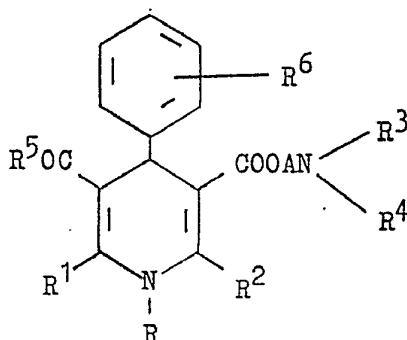
1. Un procedimiento para la producción de un éster



MAR. 1976

1 aminoalquílico de un ácido 2,6-dialquil(inferior)-4-fenil
sustituído-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico representado
por la fórmula:

5

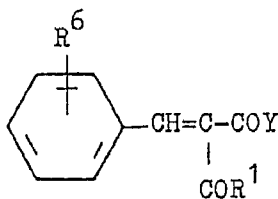


10

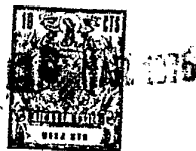
donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior; R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes,
representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior;
R³ representa un grupo fenilo que puede contener un susti-
tuyente o un grupo aralquilo que puede contener un sustitu-
yente; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior; A representa un grupo alquileno inferior; R⁵
representa un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi infe-
rior que puede estar sustituido con un grupo alcoxi infe-
rior, o un grupo -O-A-N $\begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ (donde A, R³ y R⁴ tienen el
significado dado anteriormente); y R⁶ representa un grupo
nitro o un grupo trifluormetilo; cuyo procedimiento consis-
te en hacer reaccionar una alquil(inferior)estirilcetona
representada por la fórmula

20

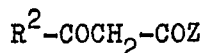
25



30



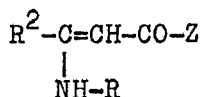
1 donde Y representa R⁵ o $-O-A-N \begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ (donde R³, R⁴, R⁵ y A
 tienen el significado dado anteriormente) y R¹ y R⁶ tienen el
 significado dado anteriormente, con una β-dicetona represen-
 5 tada por la fórmula



donde R² tiene el significado dado anteriormente, Z repre-
 senta R⁵ cuando Y representa $-O-A-N \begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ o $-O-A-N \begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ cuan-
 10 do Y representa R⁵ (donde R³, R⁴, R⁵ y A tienen el signifi-
 cado dado anteriormente) y una amina representada por la
 fórmula



donde R tiene el significado dado anteriormente o bien con
 el producto de reacción de la β-dicetona y la amina anterio-
 15 res que es una enamina representada por la fórmula



donde R, R² y Z tienen el significado dado anteriormente.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
 de R es un átomo de hidrógeno, R¹ y R² son el mismo grupo
 alquilo, R³ es un grupo aralquilo que puede contener un sus-
 tituyente, R⁴ es un grupo alquilo inferior, R⁵ es un grupo
 alcoxi inferior y R⁶ es un grupo nitro.

25 3. Se reivindica por último como objeto sobre el
 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
 " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ESTER AMINOALQUI-
 LICO DE UN ACIDO 2,6-DIALQUIL(INFERIOR)-4-FENIL SUSTITUIDO-
 -1,4-DIHIIDROPIRIDIN-3-CARBOXILICO "

30



1

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Marzo de 1976

5

BERNARDO UNGRIA
p.p.

10

15

20

25

30