

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 452.986	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION - 4 NOV 1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 49 568.5	5 de noviembre de 1.975	Rep. Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para preparar éster isobutílico de ácido 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico.

(71) SOLICITANTE (S)  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)  
Dr. Egbert Wehinger, Dr. Friedrich Bossert, Dr. Arend Heise,  
Dr. Stanislav Kazda, Dr. Kunt Stoepel, Dr. Wulf Vater.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
GOMEZ-ACEBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo éster isobutílico del ácido 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, útil como producto terapéutico de efecto sobre los vasos coronarios.

5

Ya se ha dado a conocer que se obtiene el éster dietílico del ácido 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, si el éster etílico del ácido benzilidenacetoacético se hace reaccionar con éster etílico de ácido  $\beta$ -amino-crotónico o éster etílico de ácido acetoacético y amoníaco (Knoevenagel, Ber. Dtsch. chem. Ges. 31, 743 (1898)). Además es conocido que determinadas dihidropiridinas muestran interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert, W. Vater, Die Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

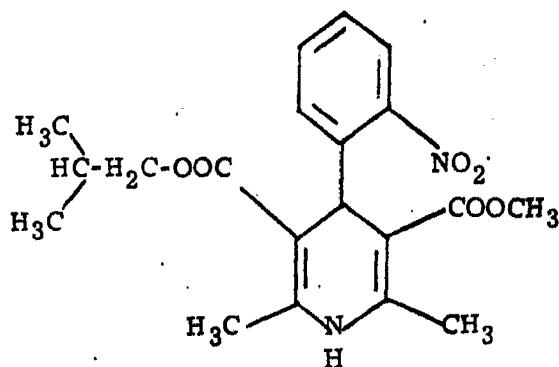
10

Además, por las Patentes publicadas no examinadas anteriores de la Rep. Fed. Alemana Nos. 2.117.571 y 2.117.573 de la solicitante, se dió a conocer que dihidropiridinas similares pueden ser empleadas como agentes de efecto sobre los vasos coronarios. El efecto fuerte y prolongado ahora encontrado del compuesto según la invención, sin embargo, no podía esperarse según el estado de la técnica.

15

20

Se encontró que el nuevo éster isobutílico del ácido 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico de la formula I

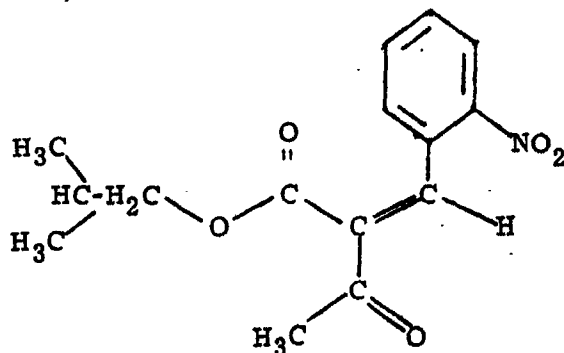


I

muestra un efecto fuerte y duradero sobre los vasos coronarios.

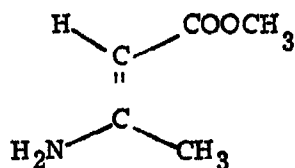
Además se encontró que se obtiene la nueva sustancia activa de la fórmula I, si

- 5 A) éster isobutílico del ácido 2'-nitrobenzilidenacetoacético (fórmula II)



II

se hace reaccionar con éster metílico de ácido β-aminocrotónico

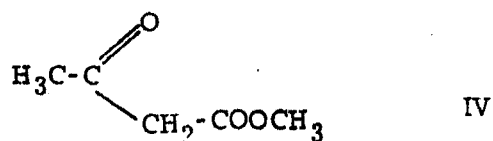


III

- 10 eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, o

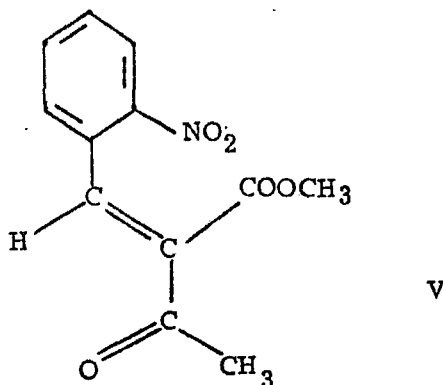
- B) éster isobutílico de ácido 2'-nitrobenzilidenacetoacético (fórmula II)

se hace reaccionar con éster metílico de ácido acetoacético (fórmula IV)

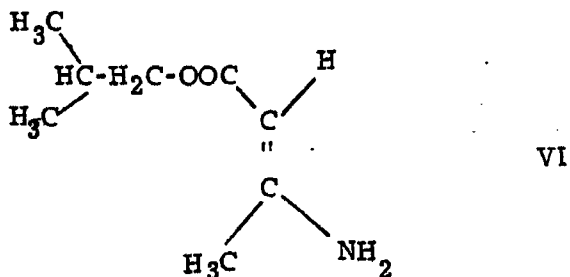


y amoníaco, eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, o

5 C) éster metílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético (fórmula V)



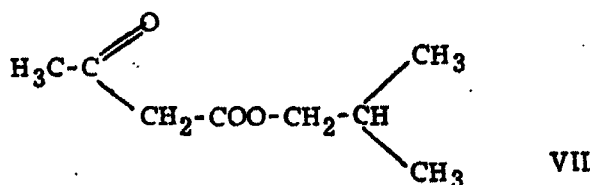
se hace reaccionar con éster isobutílico de ácido β-aminocrotónico (fórmula VI)



10 eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, o

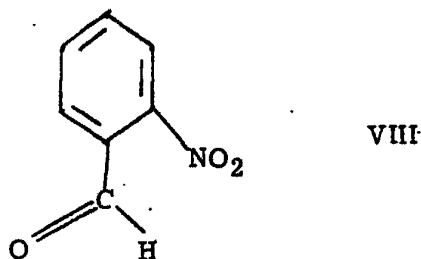
D) éster metílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético (fórmula V)

se hace reaccionar con éster isobutílico de ácido acetoacético (fórmula VII)



y amoníaco, eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, o

5 E) éster isobutílico de ácido  $\beta$ -aminocrotónico (fórmula VI) se hace reaccionar con 2-nitrobenzaldehído (fórmula VIII)



y éster metílico de ácido acetoacético (fórmula IV), eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, o

10 F) éster metílico de ácido  $\beta$ -aminocrotónico (fórmula III) se hace reaccionar con 2-nitrobenzaldehído (fórmula VIII) y éster isobutílico de ácido acetoacético (fórmula VII) como tales entre sí, en agua o en disolventes orgánicos inertes.

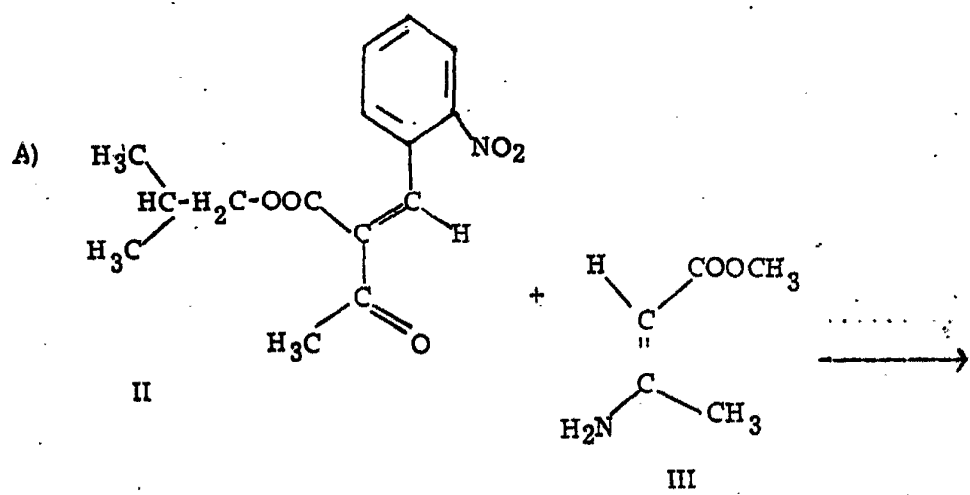
15 Sorprendentemente, la sustancia de la fórmula I según el invento es de una eficacia particularmente fuerte sobre los vasos coronarios.

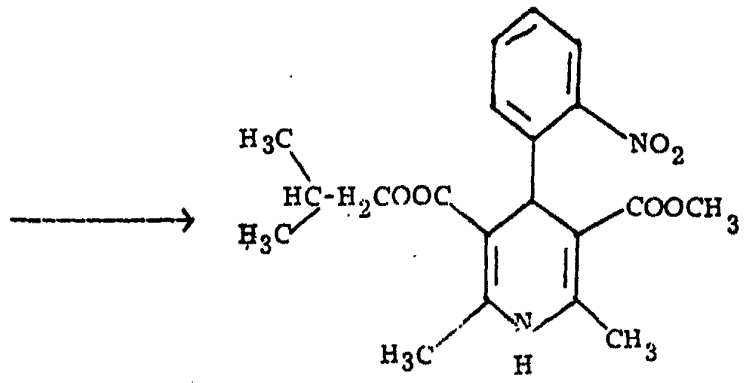
En la serie de los derivados similares de 1,4-dihidropiridina, conocidos del estado de la técnica, hasta ahora no se

ha comprobado tal efecto fuerte y duradero sobre los vasos corona-  
rios, particularmente después de la aplicación parenteral. Además,  
el compuesto según la invención es más resistente a la luz que co-  
respondientes dihidropiridinas que son conocidas del estado de la  
5 técnica. Por consiguiente, en cuanto a estas propiedades especiales  
se refiere, dicho compuesto representa un enriquecimiento de la tec-  
nica.

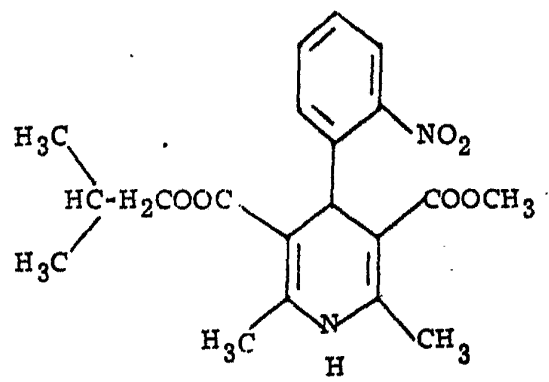
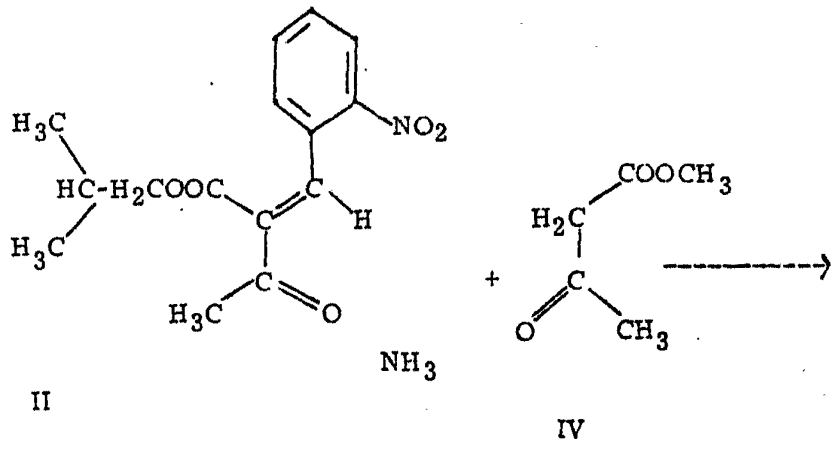
El compuesto según la invención es quiral y  
puede existir en formas estereoisómeras que se comportan como  
10 imagen e imagen reflejada (enantiómeros, antípodos). Estos pueden  
presentarse a su vez en diferentes conformaciones. Tanto la forma  
racémica, como también las antípodos son objeto de la presente in-  
vención.

Según la clase de las sustancias de partida em-  
15 pleadas, la síntesis del compuesto de acuerdo con la invención puede  
ser representada por los siguientes esquemas de fórmula:

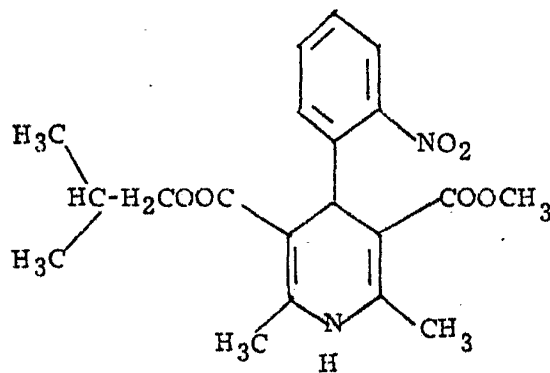
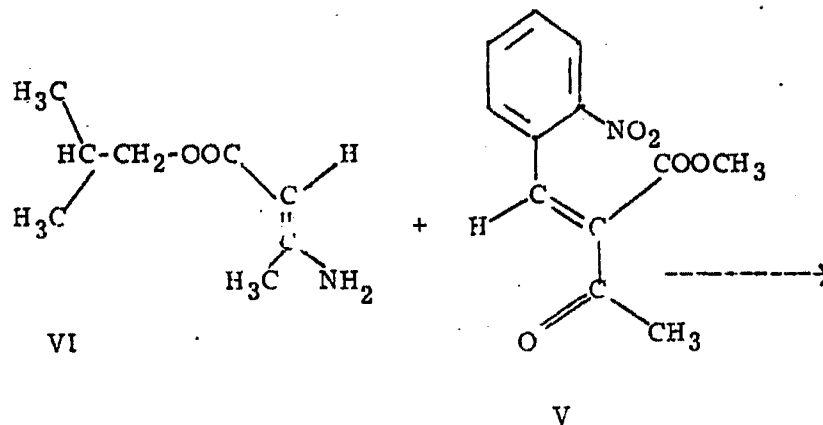




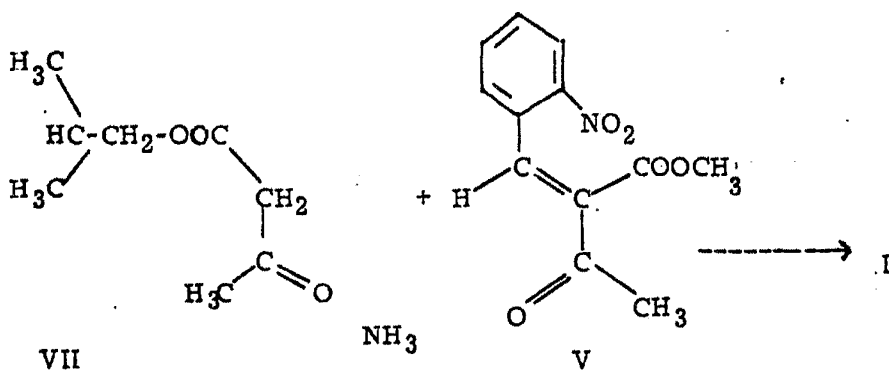
B)



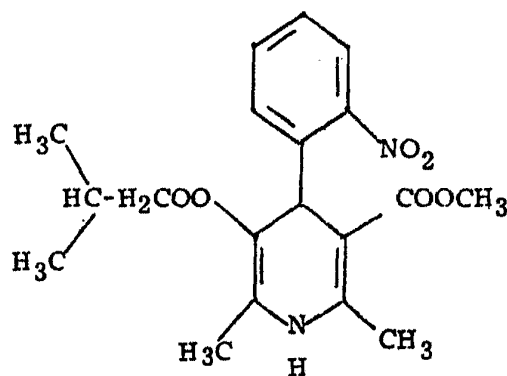
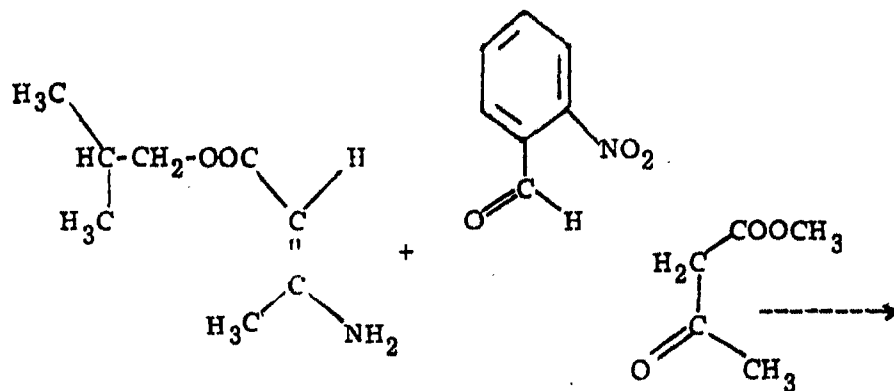
C)



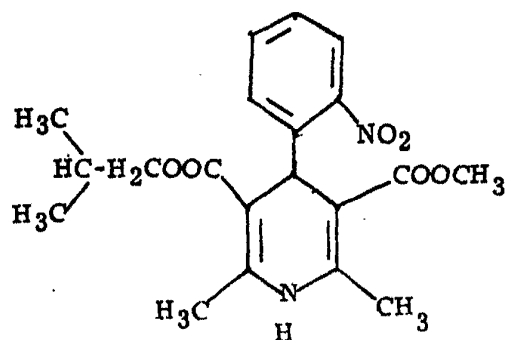
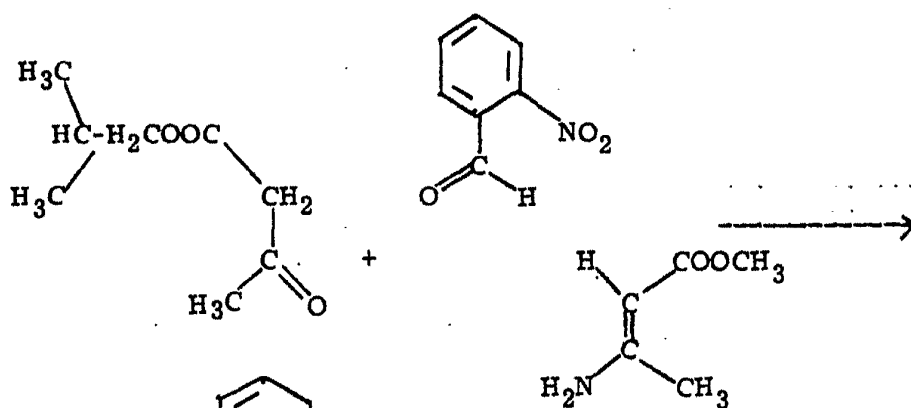
D)



E)



F)



Las sustancias de las fórmulas II a VIII empleadas como sustancias de partida, son conocidas de la literatura y pueden ser preparadas según métodos conocidos de la literatura (Literatura: Org. Reactions XV, 204 ff (1967); A.C. COPE J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945); y Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie VII/4, 230 ff (1968) ).

En la realización de los procedimientos A a F según la invención, las sustancias que participan en la reacción, son aplicadas cada vez en cantidades aproximadamente molares. El amoníaco empleado es agregado convenientemente en exceso.

Como diluyentes entran en consideración agua y todos los disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen preferiblemente alcoholes, tales como etanol, metanol; éteres, tales como dioxano, éter dietílico; ácido acético glacial, piridina, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo.

Las temperaturas de reacción pueden ser variadas dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja aproximadamente entre 20 y 200°C, preferiblemente entre 50 y 120°C y particularmente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La reacción puede ser llevada a la presión normal, pero también a una presión elevada. Por lo general, se trabaja a la presión normal.

Los procedimientos de preparación precedentes son indicados solamente para fines de ilustración y la preparación del compuesto I no está limitada a estos procedimientos, sino que cual-

quier modificación de estos procedimientos es aplicable del mismo modo para la preparación del compuesto I.

El compuesto según la invención es una sustancia susceptible de ser empleada como medicamento. Aplicado enteral o parenteralmente tiene como efecto un aumento fuerte y duradero de la hiperemia miocárdial y, por ésto, puede ser aplicado para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades isquémicas, particularmente cuando éstas están combinadas con una hipertensión.

La nueva sustancia activa puede ser elaborada en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como pastillas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el empleo de vehículos inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados, debiendo estar presente el compuesto terapéuticamente activo cada vez en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones son preparadas, por ejemplo por dilución de la sustancia activa con disolventes y/o vehículos, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse eventualmente, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como diluyente, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. -

Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, puede citarse:

agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales, (por ejemplo aceite de maní-sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol); vehículos sólidos, tales como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos); azúcares (por ejemplo azúcar en bruto, lactosa y glucosa); agentes emulsionantes, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos de alquilo y sulfonatos de arilo); agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de potasio).

La aplicación procede en forma usual, preferiblemente por vía enteral o parenteral, particularmente perlingual o intravenosa.

En el caso de la administración enteral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de los mencionados vehículos, también aditivos, tales como citrato de calcio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditamentos, tales como almidón, preferiblemente fécula de patata (papa), gelatina y lo similar. Además pueden emplearse lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, para la producción de

pastillas. En el caso de elixires y/o suspensiones acuosas, destinados para administraciones órales, la sustancia activa, además de las sustancias auxiliares arriba mencionadas, puede estar provista de diversos correctivos de sabor o colorantes.

5                    Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de la sustancia activa con el empleo de materiales vehículos líquidos apropiados.

10                    Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar, en el caso de la aplicación intravenosa, cantidades de aproximadamente 0,0001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,0005 o 0,01 mg/kg del peso de cuerpo por día, a fin de lograr resultados eficaces, y en el caso de la aplicación enteral, la dosificación diaria es de aproximadamente 0,0005 a 10 mg/kg, preferiblemente de 0,001 a 0,1 mg/kg del peso de cuerpo.

15                    No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades mencionadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo o del tipo de la vía de aplicación, pero también a base de la especie de animal y su reacción individual al medicamento, respectivamente del intervalo en que procede la administración. Así en algunos casos puede ser suficiente administrar menos que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos el límite superior indicado ha de ser sobrepasado.

20                    En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales sobre

el día. Para la aplicación en la medicina humana, se provee el mismo margen de dosificación.

Debidamente interpretadas valen aquí también las indicaciones arriba dadas.

5 Para la demostración del efecto del aumento de la hiperemia de el músculo cardíaco, se administró la sustancia a perros y se midió la hiperemia de miocardio mediante un medidor electromagnético de la corriente de sangre.

10 La sustancia aumenta la hiperemia del corazón después de la aplicación intravenosa y enteral. Una ventaja especial es su resorción rápida y total después de la aplicación perlingual, con el resultado de que con esta administración en dosis muy bajas tiene una eficacia fuerte y duradera.

15 Los resultados de los ensayos con el perro después de la administración sublingual, están representados en la siguiente tabla.

Dosis mg/kg sublingual	aumento de la hiperemia en %	constante de semidesintegración de la duración del efecto en minutos	reducción de la presión sanguínea en %
0,003	23	100	0
0,01	46	133	5
0,1	142	184	13

20

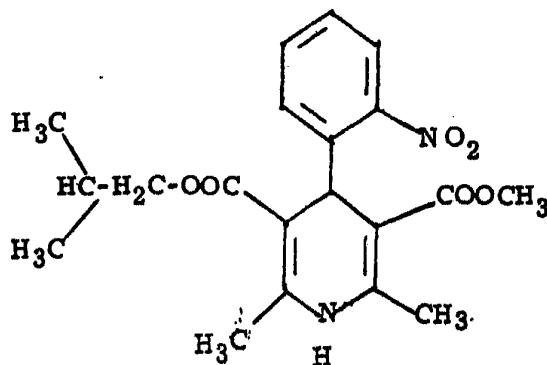
Se ve que el compuesto según la invención aumenta la hiperemia del músculo del corazón en dependencia de la dosis, siendo sorprendentemente muy bajas las dosis eficaces. Después

de la aplicación sublingual, el efecto de la sustancia comienza dentro de unos pocos minutos y, según la dosis, tiene una duración de 2 a 6 horas (en la tabla, como escala más exacta de la duración del efecto se ha indicado la constante de semidesintegración de la duración del efecto). Al mismo tiempo provoca una ligera reducción de la presión sanguínea de igual duración, lo que por regla general en la terapia de enfermedades cardíacas representa una ventaja adicional.

Por ésto, el compuesto según la invención es apropiado para la profilaxis y terapia de enfermedades cardíacas isquémicas agudas y crónicas en el sentido más amplio. La sustancia puede ser aplicada como agente para la prevención y terapia de trastornos y ataques pectanginosos y para la terapia de estados después de un infarto cardíaco. Es particularmente apropiada para la terapia de tales casos en los cuales una de las premencionadas enfermedades cardíacas está combinada con una hipertensión.

#### Ejemplos de Preparación

Ester isobutílico de ácido 2, 6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1, 4-dihidropiridin-5-carboxílico.



5 A) 14,6 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético conjuntamente con 5,8 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido  $\beta$ -aminocrotónico en 80 ml de etanol fueron calentados durante 20 horas con reflujo. Después del enfriamiento, el disolvente fué eliminado por destilación en vacío y el residuo oleoso fué mezclado con un poco de etanol. Al cabo de un tiempo breve, el producto se cristalizó totalmente, se lo recogió por succión y se lo recrystalizó en etanol. Punto de fusión: 141-142°C, rendimiento : 15,2 g (78 %).

10 B) 14,6 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético conjuntamente con 5,8 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido acetoacético y 6 ml (88 mmoles) de una solución acuosa de amoníaco al 25 % en 80 ml de metanol fueron calentados durante 24 horas con reflujo. Subsiguientemente, el disolvente fué eliminado por destilación en vacío y el residuo oleoso fué mezclado con un poco de etanol. Al cabo de un tiempo breve, el producto se cristalizó totalmente, se lo recogió por succión y se lo recrystalizó en etanol. Punto de fusión: 140-142°C, rendimiento: 11,9 g (61 %).

15 C) 12,5 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético conjuntamente con 7,85 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido  $\beta$ -aminocrotónico en 80 ml de etanol fueron calentados durante 20 horas con reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, el disolvente fué eliminado por destilación en vacío, el residuo sólido fué frotado con éter, recogido por succión y recrystalizado en etanol.

20

25

Punto de fusión: 140-142<sup>o</sup> C, rendimiento: 14,5 g (74 %).

D) 12,5 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido 2'-nitrobencilidenacetoacético conjuntamente con 7,85 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido acetoacético y 6 ml (88 mmoles) de una solución acuosa de amoníaco al 25 % en 80 ml de isobutanol fueron calentados durante 15 horas con reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, el disolvente fué eliminado por destilación en vacío. El residuo aceitoso se cristalizó durante la noche, se lo frotó con éter, se lo recogió por succión y se lo recrystalizó en etanol.

10 Punto de fusión: 140-142<sup>o</sup>C, rendimiento: 10,9 g (56 %).

E) 7,85 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido β-aminocrotónico conjuntamente con 7,6 g (50 mmoles) de 2-nitrobenzaldehído y 5,8 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido acetoacético en 80 ml de etanol fueron calentados durante 24 horas con reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción, el disolvente fué concentrado en vacío, el residuo sólido fué frotado con éter, recogido por succión y recrystalizado en etanol.

Punto de fusión: 141-142<sup>o</sup>C, rendimiento: 14,5 g (75 %).

F) 5,8 g (50 mmoles) de éster metílico de ácido β-aminocrotónico conjuntamente con 7,6 g (50 mmoles) de 2-nitrobenzaldehído y 7,85 g (50 mmoles) de éster isobutílico de ácido acetoacético en 80 ml de etanol fueron calentados durante 24 horas a la temperatura de ebullición subsiguientemente se eliminó el disolvente por destilación en vacío y se recrystalizó el residuo sólido en etanol.

25 Punto de fusión: 141-142<sup>o</sup>C, rendimiento: 13,6 g (70 %).

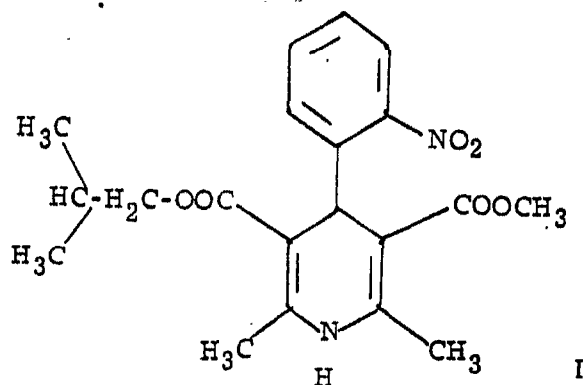
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

REIVINDICACIONES

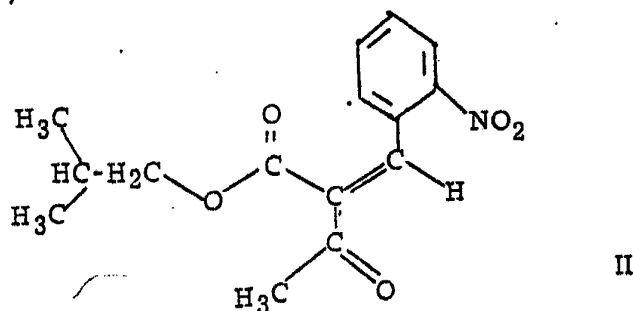
1. Procedimiento para preparar éster isobutílico de ácido 2,6-dimetil-3-metoxycarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico de fórmula I

5



caracterizado porque:

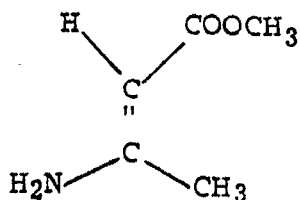
éster isobutílico de ácido 2'-nitrobenzilidenacetoacético (fórmula II)



10

se hace reaccionar con éster metílico de ácido  $\beta$ -aminocrotónico

fórmula III)



'III

5

eventualmente en presencia de agua o disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C, con preferencia entre 50 y 120°C.

2. Procedimiento para preparar éster isobutílico de ácido 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 OCT. 1977  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

Dr. p. Firmador: J. Carrón

