



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

19 ES 11
21 462.387
22 FECHA DE PRESENTACION
15-9-77

10 A 1

71-ABR-1978

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 41 746.9	16.9.76	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIIDROPIRIDIN-AZUCAR

71 SOLICITANTE (ES)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Bodo Junge., Dr. Friedrich Bossert., Dr. Horst Meyer., Dr. Egbert Wehinger., Dr. Wulf Vater., Dr. Arend Heise., Dr. Stanislav Kazda., Dr. Kurt Stoepel

73 TITULAR (ES)

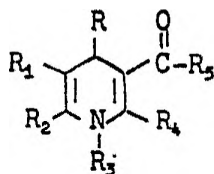
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidropiridin-azúcar, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como agente influenciador de la circulación,

Ya es conocido que el 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtiene si benzaldehído se hace reaccionar con β -aminocrotonato de etilo y acetoacetato de etilo (Literatura: Fox, Lewis, Wenner, J. Org. Chem. 16, 1259 (1951))

Asimismo es conocido que determinadas 1,4-dihidropiridinas tienen interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert, W. Vater, Die Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

La invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidropiridin-azúcar de fórmula I



donde R significa un resto arilo que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxio, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carbamato, sulfonamido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ hasta 2), ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxazolilo, donde los mencionados heterociclos contienen en caso dado 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo,

alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, halógeno trifluorometilo, nitro, ciano, azido, hidrox, amino, alquil-amino, carbalcoxi, carbonamido, carboxi, sulfonamido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ hasta 2), R_1 significa los restos $\begin{array}{c} \text{---C---R}_6 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---C---OR}_6 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, $(\text{O})_m$

5 ---S---R_6 ($m = 0, 1$ ó 2) ó $\begin{array}{c} \text{---C---O---R}_5 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, donde R_6 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, o donde un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo hidrox, ó por un grupo fenox, o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, 10 alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluorometilo o nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, ó por un grupo amino, llevando este grupo amino, en caso dado, bien hidrógeno o un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, 15 alcoxialquilo, arilo y aralquilo, y donde estos sustituyentes formen en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno o de azufre, ó un resto arilo, que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilamino o nitro, 20

R_2 y R_4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, un resto arilo o un resto aralquilo, R_3 significa hidrógeno o un resto alquilo, 25 de cadena recta o ramificada, que en caso está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena alquilo, ó significa un resto arilo o aralquilo, y R_5 significa un resto azúcar [resto mono- ú oligosacárido] o un resto azúcar provisto

de grupos protectores, ó el grupo -O-X-Z, donde Z significa un resto azúcar [resto mono- u oligosacárido] ó un resto azucar provisto de grupos protectores y X significa una cadena alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno y en donde, en caso dado, uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos por restos de alquilo inferior o átomos de oxígeno dos veces enlazados.

También se ha descubierto que los los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridin-azucar de fórmula I se obtienen si

A) compuestos enamino de fórmula II



se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula III



y compuestos de β -carbonilo de fórmula IV



donde R, R₁, R₂, R₃ y R₄ y R₅ tienen los significados arriba indicados, en agua o disolventes orgánicos inertes y, en caso dado, a continuación se disocian los grupos protectores de los restos azucar,

B) compuestos de enamino de fórmula V



se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula III



5 y compuestos carbonilo de fórmula VI



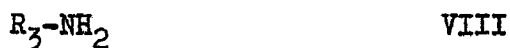
donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados bajo la variante del procedimiento A) y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

10

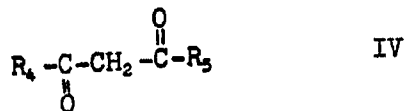
C) compuestos ilideno de fórmula VII



se hacen reaccionar con aminas de fórmula VIII



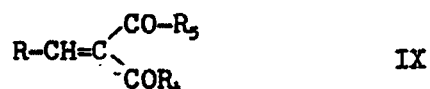
15 y compuestos β-carbonilo de fórmula IV



donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados bajo A) y, en caso dado, a continuación se retiran los gru

pos protectores de los restos azucar, ó

D) compuestos ilideno de fórmula IX

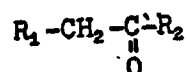


se hacen reaccionar con aminas de fórmula VIII

5



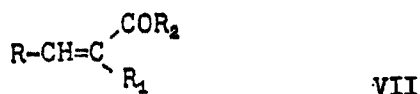
y compuestos carbonilo de fórmula VI



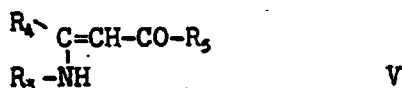
donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados bajo A) y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

10

E) compuestos ilideno de fórmula VII



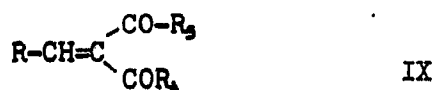
se hacen reaccionar con compuestos enamino de fórmula V



15

y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

F) compuestos ilideno de fórmula IX



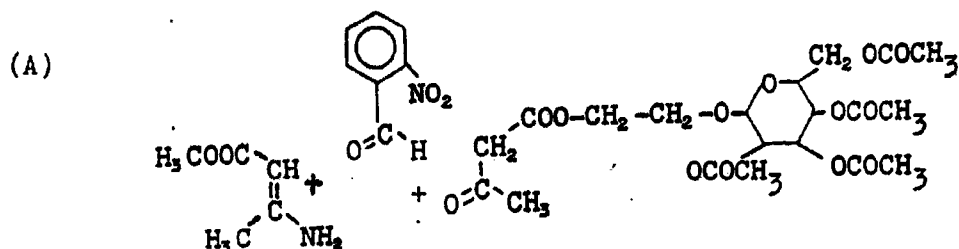
se hacen reaccionar con compuestos enamino de fórmula II

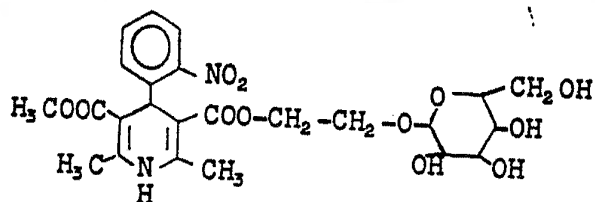
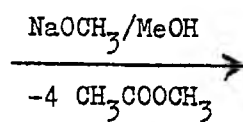
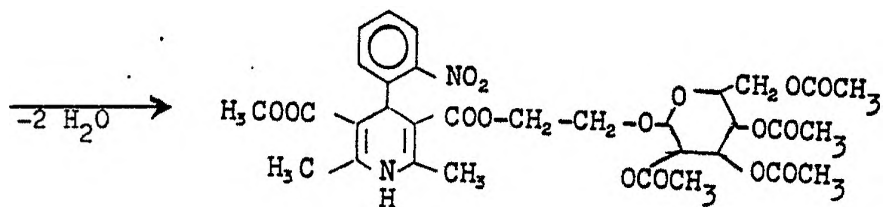


5 y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar.

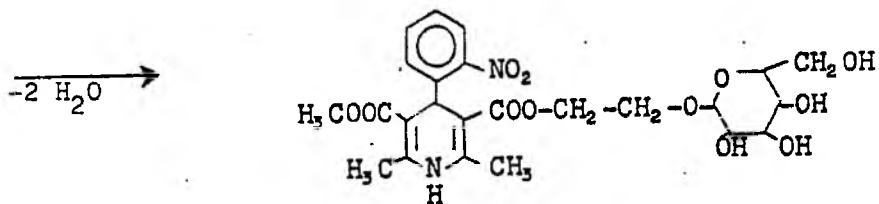
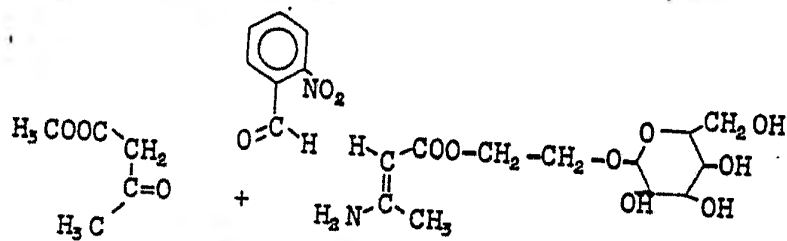
Los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como medios antihipertensivos, como vasodilatadores así como terapéuticos coronarios y se pueden considerar por lo tanto como un enriquecimiento de la farmacia.

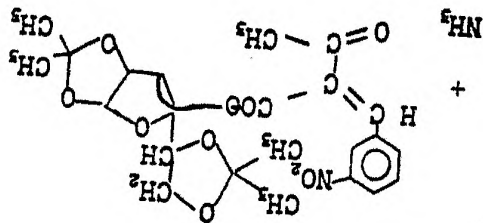
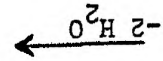
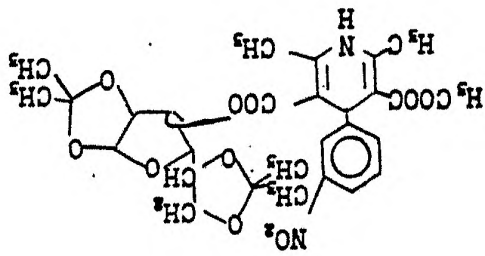
10 Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención mediante el siguiente esquema de fórmulas habiéndose seleccionado como ejemplos el 2-(1,4-dihidro-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarbonil-oxi)-etil-β-D-glucopiranosido y la 3-O-(1,4-dihidro-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridil-carbonil)-D-glucosa.



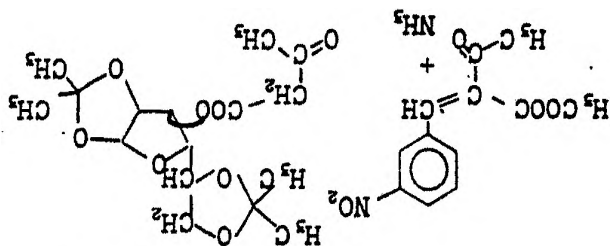
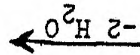
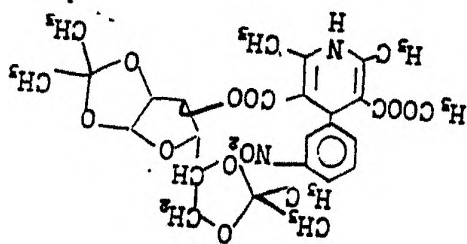
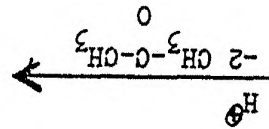
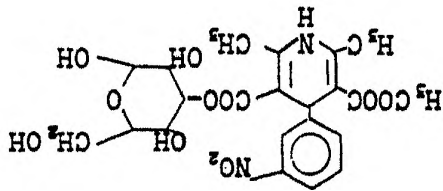


(B)

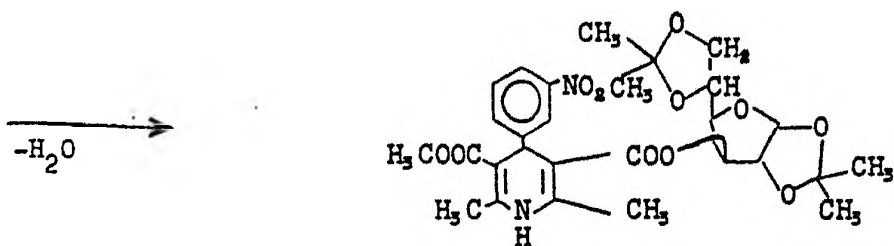
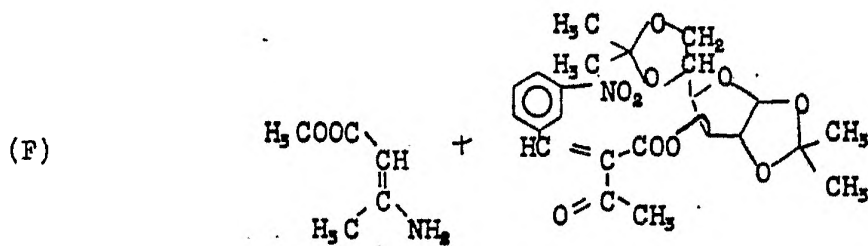
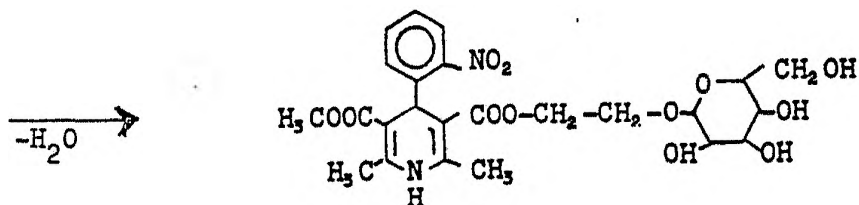
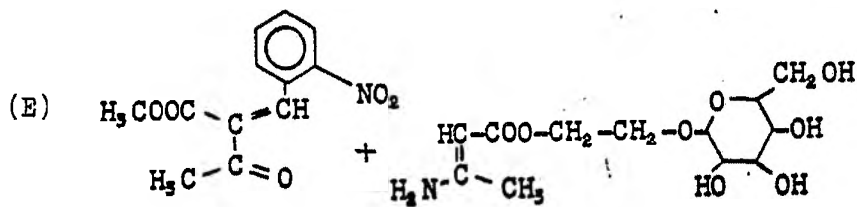
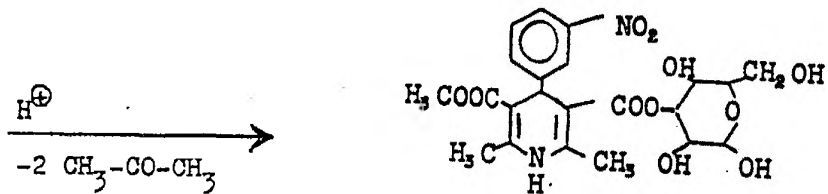


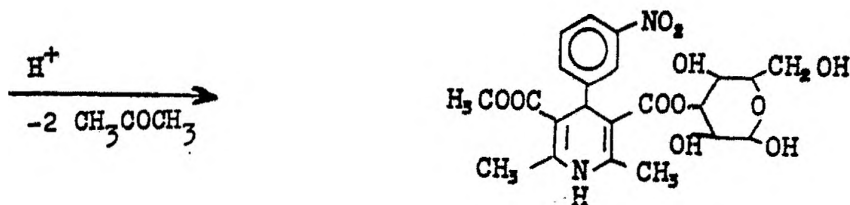


(D)



(C)





Los productos de partida están en general definidos por las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.

En estas fórmulas significan:

- 5 R preferentemente un resto fenilo o naftilo, especialmente un resto fenilo que puede llevar uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, conteniendo como sustituyentes preferentemente
- 10 fenilo, alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, alqueniilo o alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, alcoxi preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, alquenoxi y alquinoxio con 2 a 6, especialmente 3 a 5 átomos de
- 15 carbono, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o iodo, especialmente fluor, cloro o bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carbalcoxi, preferentemente con 2 a 4, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, carboxi, sulfonamido ó
- 20 SO_m -alquilo, donde m representa 0 ó 2, y alquilo preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo. Los heterociclos mencio-
- 25

nados pueden llevar 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferen-
 tes, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente
 fenilo, alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 8, espe-
 cialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7
 5 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo con 2 a 6 átomos de
 carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, alcoxi, prefe-
 rentemente con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono,
 alquenoxi y alquinoxí con 2 a 6, especialmente 3 a 5 átomos
 de carbono, halógeno, tal como fluor, c oro, bromo o iodo, es-
 10 pecialmente fluor, cloro o bromo, trifluormetilo, nitro, ciano,
 azido, hidroxí, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente
 con 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono por grupo al-
 quilo, carbalcóxi, preferentemente con 2 a 4, especialmente 2
 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, carboxi, sulfonamido ó
 15 SO_m -alquilo, donde m significa 0 ó 2, y alquilo conteniendo
 preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.
 R^1 significa preferentemente los restos $\begin{matrix} -C-R_6 \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} -C-OR_6 \\ || \\ O \end{matrix}$, $-S(O)_m-$
 R_6 (m = 0, 1 ó 2) ó $\begin{matrix} -C-OR_5 \\ || \\ O \end{matrix}$, donde
 R_6 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada
 20 o cíclica, saturado o insaturado, alifático, que en caso dado
 está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena, o en
 el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un gru-
 po hidroxí, ó por un grupo fenoxi o fenilo, sustituido en caso
 dado por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, ciano, amino,
 25 mono- y dialquilamino, en cada caso con 1 a 2 átomos de car-
 bono por grupos alquilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
 alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro,
 o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, ó por un grupo amino,
 donde este grupo amino lleva en caso dado bien hidrógeno y un
 30 sustituyente ó dos sustituyentes iguales o diferentes del gru-

po alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo y aralquilo, especialmente bencilo, y donde estos sustituyentes forman en caso dado con el nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros que, como ulterior heteroátomo, puede contener un átomo de oxígeno o de azufre, o significa un resto arilo, especialmente un resto fenilo, que en caso dado puede llevar 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes, siendo mencionados como sustituyentes el alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxil con 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, mono y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo o nitro,

R_2 y R_4 significan preferentemente hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, un resto fenilo o un resto aralquilo, especialmente un resto bencilo,

R_3 significa preferentemente un átomo de hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, especialmente con 1 a 4 átomos de carbono, donde el resto alquilo puede estar en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena alquilo, o por un resto fenilo o por un resto aralquilo, especialmente un resto bencilo,

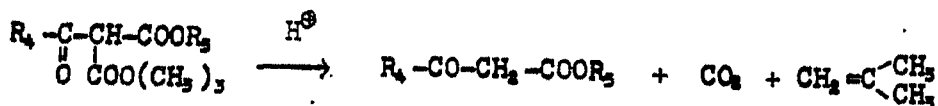
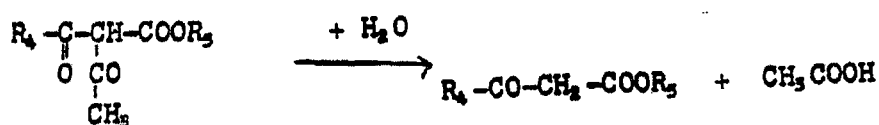
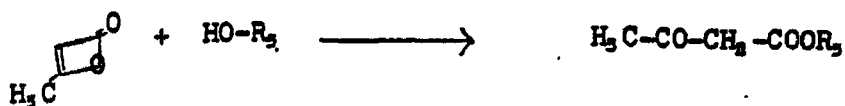
R_5 significa preferentemente un resto hexosa, pentosa o disacárico, que en caso dado están derivados por grupos acilo, alquilo, acetal o cetal protectores, ó por el grupo -O-X-Z, donde Z es preferentemente un resto hexosa, pentosa o disacárido o un correspondiente resto de azúcar derivado por grupos protectores acilo, alquilo, acetal o cetal y

X significa preferentemente una cadena de carbono corta lineal

o ramificada, especialmente el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$.

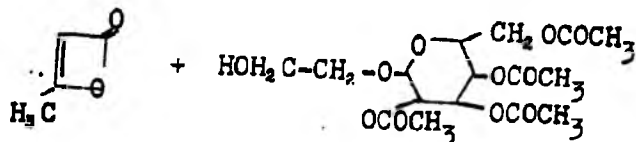
Los compuestos de fórmula IV, empleados como productos de partida, no son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener según procedimientos conocidos por la literatura para la obtención de los ésteres del ácido β -cetonico (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VII/4, 230 y s. (1968))

Para aclaración sea mencionada como ejemplo la reacción de derivados de azúcar adecuados con dicetenos, la disociación de ésteres de ácido acilacético y ésteres malónicos de ácido acetilacético y la condensación de éster como procedimiento de obtención:

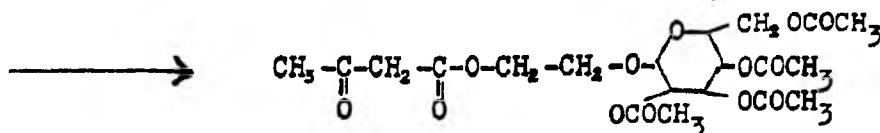


Si R_4 en los compuestos de fórmula IV es metilo, entonces como procedimiento de obtención tiene especial preferencia la reacción de derivados de azúcar adecuados con dicetenos. Esto se explica en dos ejemplos concretos:

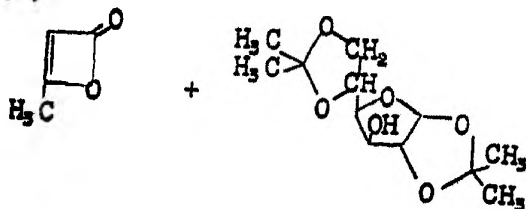
(1)



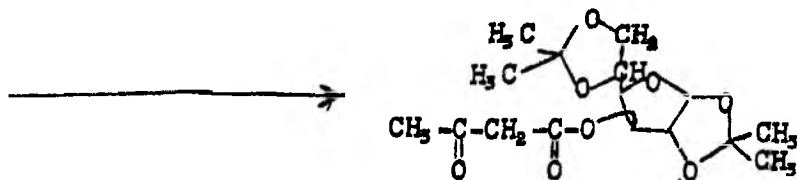
diceteno



(2)

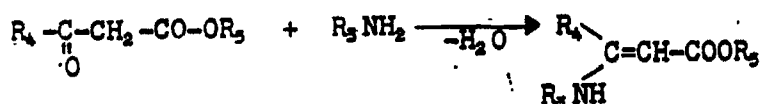


diceteno

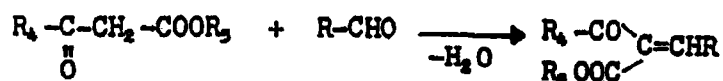


La reacción con los dicetenos se efectua preferentemente sin disolventes a temperaturas entre 80 y 140°C y a presión normal.

5 También son nuevos los compuestos de enamino de fórmula V. Estos se pueden obtener por disociación de agua de los β-cetoésteres de fórmula IV y aminas primarias en forma conocida por la literatura (véase A.C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)):



10 También son nuevos los compuestos de ilideno de fórmula IX, que se pueden obtente según métodos conocidos por la literatura por disociación de agua de los β-cetoésteres de fórmula IV y de los aldehidos de fórmula III (véase Org. Reactions XV, 204 y s. (1967)):



15

Los compuestos de enamino de fórmula II a emplear como productos de partida ya son conocidos por la literatura o bien se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase A.C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945); N. Guruswany et al., Indian J. Chem. 11, 882 (1973)).

20

Como ejemplos sean mencionados:

4-amino-3-penten-2-ona,

3-amino-1,3-difenil-acroleina,

β-aminocrotonato de ciclobutilo

- β -aminocrotonato de ciclopentilo
 β -aminocrotonato de ciclohexilo
 β -aminocrotonato de ciclopropilmetilo
 β -aminocrotonato de ciclohexenilo
5 β -aminocrotonato de fenilo
 β -aminocrotonato de alilo
 β -aminocrotonato de metalilo
 β -aminocrotonato de butenilo
 β -aminocrotonato de propargilo
10 β -aminocrotonato de butinilo
 β -aminocrotonato de 2-metoxietilo
 β -aminocrotonato de 2-propoxietilo
 β -aminocrotonato de 2-butoxietilo
 β -aminocrotonato de 2-hidroxietilo
15 β -aminocrotonato de bencilo
 β -aminocrotonato de 2-feniletilo
 β -aminocrotonato de 2-fenoxietilo
 β -aminocrotonato de 4-clorobencilo
 β -aminocrotonato de 4-metilbencilo
20 β -aminocrotonato de 4-metoxibencilo
 β -aminocrotonato de 4-nitrobencilo
 β -aminocrotonato de 4-cianobencilo
 β -aminocrotonato de 4-dimetilaminobencilo
 β -aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo
25 β -aminocrotonato de 2,4-diclorobencilo
 β -aminocrotonato de 3-cloro-4-trifluormetilbencilo
 β -aminocrotonato de 4-cloro-3-trifluormetilbencilo
 β -aminocrotonato de piridil-2-metilo
 β -aminocrotonato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo
30 β -amino- β -fenilacrilato de bencilo

- β -amino- β -bencilacrilato de alilo
 2-amino-1-metilsulfonil-propeno-1
 2-amino-1-metilsulfonil-buteno-1
 α -amino- β -metilsulfonil-estireno
 5 2-amino-1-etil-sulfonil-buteno-1
 2-amino-1-isobutilsulfonil-propeno-1
 2-amino-1-ciclopentilsulfonil-propeno-1
 2-amino-1-(2-metoxietilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(2-propoxietilsulfonil)-propeno-1
 10 2-amino-1-(bencilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(2-fenoxietilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(2-dimetilamino-etilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(2-N-bencil-N-metilamino-etilsulfonil)-propeno-1
 2-metilamino-1-metilsulfonil-propeno-1
 15 2-metilamino-1-etilsulfonil-propeno-1
 2-etilamino-1-bencilsulfonil-propeno-1
 2-amino-1-fenilsulfonil-propeno-1
 2-amino-1-(4-clorofenilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(4-metilsulfonil)-propeno-1
 20 2-amino-1-(4-metoxifenilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(4-trifluormetil-fenilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(4-nitrofenilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(4-trifluormetoxifenilsulfonil)-propeno-1
 2-amino-1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-propeno-1,
 25 2-amino-1-(4-cloro-3-trifluormetilfenilsulfonil)-propeno-1.

Los aldehidos de fórmula III, empleados como productos de partida, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (véase por ejemplo, E. Mosettig, Org. Reactions VIII, 218 y s. (1954)).

- benzaldehido,
2-, 3- ó 4-fenilbenzaldehido
 α - ó β -naftilaldehido
2-, 3- ó 4-metilbenzaldehido
5 2- ó 4-n-butylbenzaldehido
2-, 3- ó 4-isopropilbenzaldehido
2- ó 4-ciclopropilbenzaldehido
2-vinilbenzaldehido,
2-etinilbenzaldehido
10 2-, 3- ó 4-metoxibenzenaldehido
2-ciclopropil-metiloxibenzenaldehido
2-propargiloxibenzenaldehido
2-aliloxibenzenaldehido
2-, 3- ó 4-cloro/bromo/fluorbenzenaldehido
15 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzenaldehido
2-, 3- ó 4-trifluormetoxibenzenaldehido
4-hidroxibenzenaldehido
2-, 3- ó 4-nitrobenzenaldehido
2-, 3- ó 4-cianobenzenaldehido
20 3-azidobenzenaldehido
2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzenaldehido
3-carboetoxibenzenaldehido
3- ó 4-carbamoilbenzenaldehido
2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzenaldehido,
25 2-, 3- ó 4-metilsulfinilbenzenaldehido,
2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzenaldehido,
3, 4, 5-trimetoxibenzenaldehido
2,4- ó 2,6-diclorobenzenaldehido
2,4-dimetilbenzenaldehido,
30 2,4- ó 2,6-dinitrobenzenaldehido

2-cloro-6-nitrobenzaldehido
4-cloro-2-nitrobenzaldehido
2-nitro-4-metoxibenzaldehido
2-nitro-4-cianobenzaldehido
5 3-metil-4-trifluormetilbenzaldehido
3-cloro-4-trifluormetilbenzaldehido
4-cloro-3-sulfamoilbenzaldehido
tiofen-2-aldehido
furan-2-aldehido,
10 pirrol-2-aldehido
pirazol-4-aldehido
imidazol-2-aldehido
oxazol-2-aldehido
isoxazol-3-aldehido
15 tiazol-2-aldehido
piridin-2-aldehido
piridin-3-aldehido
piridin-4-aldehido
4-metil-piridin-2-aldehido
20 6-metilpiridin-2-aldehido
piridazin-4-aldehido
pirimidin-4-aldehido
pirszil-2-aldehido
quinolin-4-aldehido
25 isoquinolin-1-aldehido
indol-3-aldehido
benzimidazol-2-aldehido
quinazolin-2-aldehido
quinoxalin-2-aldehido.

dos como sustancias de partida ya se conocen por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VII/4, 230 y s (1968) y H.O. House y J.K.Larson, J. Org. Chem. 33, 61 (1968)).

Como ejemplos sean mencionados:

acetilacetona

o -benzoilacetofenona

formilacetato de ciclopentilo

10 acetosacetato de ciclopentilo

acetosacetato de ciclopropilo

acetosacetato de ciclohexenilo

acetosacetato de alilo

acetosacetato de propargilo

15 acetosacetato de 2-metoxietilo

acetosacetato de 2-butoxietilo

acetosacetato de bencilo

acetosacetato de 2-feniletilo

acetosacetato de 2-fenoxietilo

20 acetosacetato de 4-clorobencilo

acetosacetato de 3,4-diclorobencilo

acetosacetato de 4-metoxibencilo

acetosacetato de 4-nitrobencilo

acetosacetato de 4-cloro-3-trifluormetilfenilo

25 acetosacetato de piridil-2-metilo

acetosacetato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo

metilsulfonilacetona

n-butilsulfonilacetona

isobutilsulfonilacetona

30 ciclopentilsulfonilacetona

- (2-metoxietilsulfonil)-acetona
 (2-propoxietilsulfonil)-acetona
 bencilsulfonilacetona
 4-clorobencilsulfonilacetona
 5 4-trifluormetilbencilsulfonilacetona
 (2-feniletilsulfonil)-acetona
 (2-fenoxietilsulfonil)-acetona
 (2-dimetilaminoetilsulfonil)-acetona
 (2-N-bencil-N-metilamino-etilsulfonil)-acetona
 10 (2-(piperidino-1)-etilsulfonil)-acetona
 fenilsulfonilacetona
 4-clorofenilsulfonilacetona
 4-fluorfenilsulfonilacetona
 3,4-diclorofenilsulfonilacetona,
 15 4-trifluormetilsulfonilacetona
 4-trifluormetoxifenilsulfonilacetona
 4-cloro-3-trifluormetilfenilsulfonilacetona
 4-metilfenilsulfonilacetona
 4-terc.butilfenilsulfonilacetona
 20 4-metoxifenilsulfonilacetona
 4-nitrofenilsulfonilacetona
 ω -metilsulfonilacetofenona

Los compuestos de ilideno de fórmula VII empleados como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura
 25 (véase Org. Reactions XV, 204 y s. (1967); V. Balish y C. Natarajan, Indian, J. Chem. 8, 694 (1970)).

Como ejemplos sean mencionados:

- benzilidenacetilacetona
 30 β, β'-dibenzoilestireno

- 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de ciclobutilo
3'-nitrobenziliden-acetoacetato de ciclopentilo
2'-trifluormetilbenziliden-acetoacetato de ciclohexilo
2'-cianobenzilidenacetoacetato de ciclopropilmetilo,
5 2'-metoxibenzilidenacetoacetato de ciclohexenilo
2'-nitrobenzilidenacetoacetato de alilo
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilalilo
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de propargilo
2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-metoxietilo
10 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-propoxietilo
3'-cianobenzilidenacetoacetato de 2-buoxietilo
2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de bencilo
3'-azidobenzilidenacetoacetato de 2-feniletilo
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-fenoxietilo
15 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-clorobencilo
2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-fluorbencilo
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-metoxibencilo
2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-nitrobencilo
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-dimetilaminobencilo
20 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 3,4-diclorobencilo
2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 4-cloro-3-trifluormetilbenci-
lo
2'-nitrobenzilidenbenzoilacetato de alilo.
1-fenil-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
25 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(3'-nitrofenil)-2-etilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-trifluormetilfenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-cianofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-metilfenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
30 1-(2'-metoxifenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3

- 1-(2'-clorofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
 1-(3'-cianofenil)-2-n-butilsulfonil-buten-1-ona-3
 1-(2'-nitrofenil)-2-(2-metoxietilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(3'-nitrofenil)-2-ciclopentilsulfonil-buten-1-ona-3
 5 1-(2'-trifluormetilfenil)-2-(2-dimetilaminoetilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(2'-cianofenil)-2-(2-piperidino-1)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(2'-nitrofenil)-2-(2-(N-bencil-N-metilamino)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
 10 1-(3'-nitrofenil)-2-bencilsulfonil-buten-1-ona-3
 1-(3'-cianofenil)-2-(2-fenoxietilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(3'-nitrofenil)-2-(2-piridil-2)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(2'-trifluormetilfenil)-2-fenilsulfonil-buten-1-ona-3
 15 1-(2'-nitrofenil)-2-(3-clorofenilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(2'-trifluormetilfenil)-2-(4-nitrofenilsulfonil)-buren-1-ona-3
 20 1-(2'-nitrofenil)-2-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3
 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-penten-1-ona-3
 1-(3'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-4-fenil-buten-1-ona-3
 1-(2'-nitrofenil)-2-fenilsulfonil-3-fenilpropen-1-ona-3

25 Las aminas de fórmula IV utilizables según la presente invención ya son conocidas. Como ejemplos sean mencionadas:

amoníaco, metilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, sec.butilamina, isobutilamina, β -metoxietilamina, bencilamina, anilina.

30

Para la obtención de los compuestos de la presente invención según las variantes de procedimiento A) hasta F) entran en consideración, como diluyentes, el agua y los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida

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

La reacción se puede efectuar a presión normal pero también a presión mas elevada. Por lo general se trabaja bajo presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los materiales que participan en la reacción por lo general en cantidades equimolares.

En las variantes del procedimiento C) y D) se emplea la amina de fórmula VIII preferentemente en exceso.

Los grupos protectores en caso dado existentes en los restos azucar se pueden retirar según procedimientos en si conocidos. Por ejemplo, los grupos protectores acilo se retiran por re-esterificación bajo condiciones básicas (por ejemplo, con cantidades catalíticas de NaOCH_3 en metanol; método de Zemplen) a temperatura ambiente, los grupos protectores de acetal o cetel por hidrólisis en mezclas de agua/alcohol ó agua/dioxano bajo condiciones ácidas a temperaturas entre 60° y 100°C. (Véase, por ejemplo, Whistler, Wolfram, Methoden

in Carbohydrate Chemistry II, pág. 215 y s. 318 y s.)

La purificación de las sustancias activas en bruto se efectúa preferentemente con ayuda de métodos cromatográficos. En el caso de los compuestos de fórmula I con restos azucar sin proteger se da preferencia a una cromatografía de columna en polvo de celulosa o en gel de sílice. Como eluyentes se emplean con preferencia butanol o mezclas de butanol/agua ó mezclas de cloroformo/etanol.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en formas estereoisómeras. Objeto de la invención son tanto las mezclas de diastereómeros como también los estereoisómeros unitarios.

De especial interés son las 1,4-dihidropiridinas de fórmula I donde R significa un resto fenilo, que en caso dado lleva uno o dos sustituyentes del grupo nitro, halógeno, trifluormetilo ó ciano, ó un resto piridilo, quinolilo o isoquinolilo, donde el resto piridilo en caso dado está sustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente por metilo, R_1 significa los grupos $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R_6$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-OR_6$ y $-S(O)_m R_6$ ($m = 0$ ó 2), donde R_6 significa un resto alquilo, alquenido, cicloalquilo o un resto alcoxilalquilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono ó donde R_6 significa bencilo, fenetilo, fenoxietilo ó un resto β -aminoetilo, que en el nitrógeno lleva un grupo metilo y un grupo bencilo, R_2 y R_4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo con 1 a 2 átomos de carbono ó bencilo, R_3 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o bencilo y R_5 significa un resto de D-glucosa, D-fructosa, D-manosa, D-galactosa, D-ribosa, 2-desoxi-D-ribosa, D-xilosa, D- y L-arabinosa, maltosa, lactosa, sacarosa,

isomaltosa y celobiosa, que está directamente o a través de un puente corto -O-X-, donde X significa una cadena alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, enlazado al grupo carbonilo del resto 1,4-dihidropiridina, pudiéndose efectuar el enlace con el azúcar a través de todos los grupos hidroxilo de la unidad azúcar y ser tanto un enlace éster como también un enlace glicídico.

Adicionalmente a los mencionados bajo los ejemplos de ejecución indicados sean mencionadas las siguientes sustancias activas:

- 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -glucopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-(1-propen-2-il)-oxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-cianofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-fenilsulfonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-etilsulfonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(piridil-2)-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -glucopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-(2-propil)-oxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-galactopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-xilopiranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-ribofuranosido
- 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosido
- 3-O-(1,4-dihidro-5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-

- 3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 3-O-(1,4-dihidro-5-ciclopentiloxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 6-O-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 5 3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 6-O-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 6-O-(1,4-dinitro-5-ciclopentiloxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 10 2-O-(1,4-dihidro-5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 4-O-(1,4-dihidro-5-ciclopentiloxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa
 6-O-(1,4-dihidro-5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-G-galactosa
 15 3-O-(1,4-dihidro-5-(2-propil-)oxicarbonil-2,6-dimetil-4-c-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-fructosa
 1-O-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-fructosa

20 Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un espectro de eficacia farmacológica amplio y múltiple.

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

- 25 1) Los productos producen, en administración parenteral, oral y perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración.

Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultaneo aliviador del corazon similar al nitrito.

Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

- 2) La excitabilidad del sistema dormador de irritación y conductor de excitación dentro del corazón se reduce, resultando un efecto antivibrátil demostrable en dosis terapéuticas.
- 3) Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo el efecto de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos o manifestarse más o menos aislado en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
- 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea de los animales normotónicos e hipertónicos y se pueden emplear por lo tanto como medios antihipertensivos.
- 5) Los compuestos tienen un efecto fuertemente musculo-espasmolítico, que se destacan en la musculatura lisa del estómago, del tracto digestivo, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

Los compuestos de la presente invención son adecuados, debido a estas propiedades, especialmente para la profilaxis y terapia de las enfermedades cardíacas isquémicas agudas y crónicas en el más amplio sentido, para la terapia de la alta tensión, así como el tratamiento de las perturbaciones en el riego sanguíneo cerebral y periférico.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá encontrarse la sustancia tera-

peuticamente activa en una concentración de unos 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

5 Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, alargando las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente en caso dado se pueden utilizar disolventes orgánicos
10 como agentes disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares se mencionados como ejemplo:

15 agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes (tales como alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos tales como
20 por ejemplo minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos),
azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de ácido graso polioxietilénico, éter
25 de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, desliviaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinipirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurilico sódico).

30 La aplicación se efectua en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente por vía

perlingual o intravenosa. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente además de los excipientes mencionados también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, 5 gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, destinadas para aplicaciones 10 orales, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

Para el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales excipiente líquidos adecuados. 15

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades desde unos 0,01 hasta 15 mg/kg, preferentemente unos 0,05 hasta 1 mg /kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la 20 aplicación oral asciende la dosificación a unos 0,05 hasta 10 mg/kg, preferentemente 0,1 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

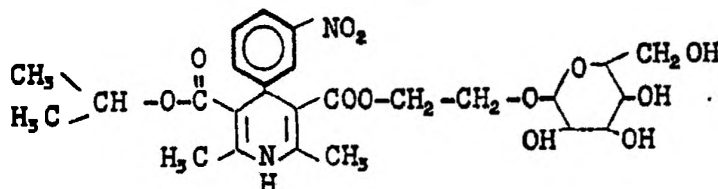
Sin embargo, en caso dado puede ser necesario desviarse las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien la clase de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y de su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien de la clase de formulación y del momento o bien del intervalo en que se efectúa la administración. Así en algunos 25 casos pueden ser suficientes cantidades inferiores a la canti- 30

dad mínima mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad máxima mencionada. En el caso de una aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable repartir esta en varias dosis individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente vale también aquí lo arriba expuesto.

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

a)
2-(1,4-dihidro-5-(2-propil)-oxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi-7-etil-β-D-glucopiranosido



2,4 g (5 mmoles) de (2-acetonilcarboniloxietil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosido, 0,75 g (5 mmoles) de m-nitrobenzaldehído y 0,72 g (5 mmoles) de β-aminocrotonato de isopropilo se calienten en 10 cc de etanol durante 24 horas hasta hervir. A continuación se retira el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo se recoge en 100 cc de una solución al 0,1 % de metanolato sódico en metanol y se mantiene durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluye con 30 cc de agua, se neutraliza con intercambiador de iones debilmente ácido (forma H⁺), se separa por filtración del intercambiador de iones y la solución se evapora en el evaporador

rotativo hasta sequedad. El residuo se disuelve en poco butanol, saturado con agua, y se aplica a una columna llenada con celulosa (Avicel; Merck, Darmstadt) (longitud: 50 cm, $\varnothing = 2,5$ cm).

5 Como eluyente se emplea n-butanol saturado con agua. Se recogen fracciones de cada vez 200 gotas. Las distintas fracciones se reúnen, después del resultado de una comprobación cromatográfica de capa delgada sobre placas de gel de sílice (eluyente: CHCl_3 /etanol, 2:1)

10 Rendimiento: 2,2 g (no cristalino)

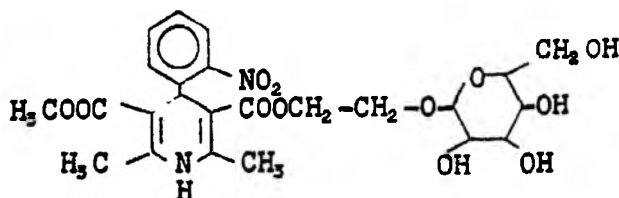
$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (566,6)

Calculado: C 55,1 H 6,05 N 4,9

Hallado: C 55,8 H 5,8 N 5,1

15 Análogo a estas instrucciones se obtienen los compuestos siguientes:

b) 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido

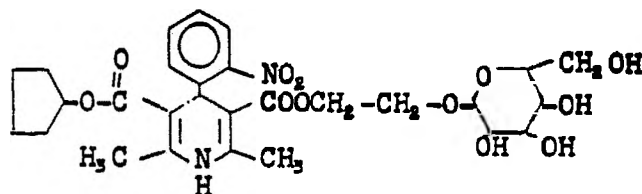


$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (538,5)

20 Calculado: C 53,5 H 5,61 N 5,2

Hallado: C 53,3 H 5,6 N 5,1

c) 2-(1,4-dihidro-5-ciclopentiloxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido

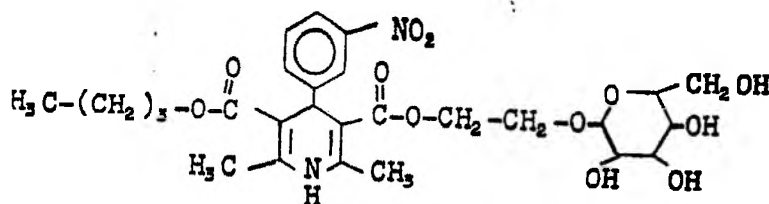


$C_{28}H_{36}N_2O_{12}$ (592,6)

Calculado: C 56,7 H 6,13 N 4,7

Hallado: C 56,7 H 6,5 N 4,2

- 5 d) 2-(1,4-dihidro-5-n-butiloxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido

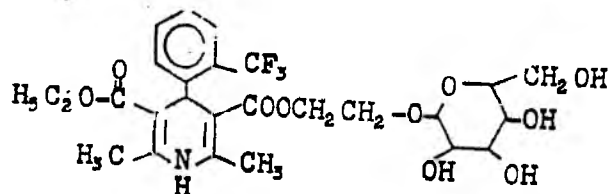


$C_{27}H_{36}N_2O_{12}$ (580,6)

Calculado: C 55,9 H 6,3 N 4,8

10 Hallado: C 56,5 H 6,3 N 4,5

- e) 2-(1,4-dihidro-5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-trifluorometilfenil-3-piridilcarboniloxi)-etil- β -D-glucopiranosido

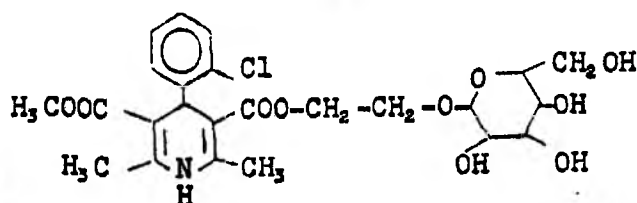


$C_{26}H_{32}F_3NO_{10}$ (575,6)

15 Calculado: C 54,3 H 5,6 N 2,4

Hallado: C 53,9 H 5,8 N 2,1

f) 2-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-clorofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil-β-D-glucopiranosido

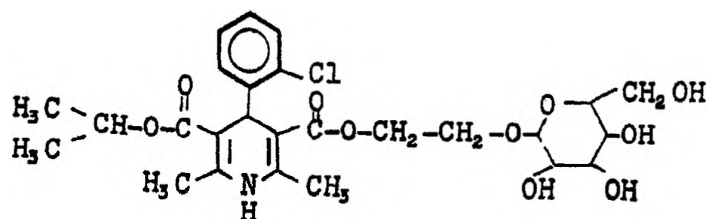


$C_{24}H_{30}ClNO_{10}$ (528,0)

5 Calculado: C 54,6 H 5,7 N 2,7 Cl 6,7

Hallado: C 54,1 H 5,5 N 2,5 Cl 6,9

g) 2-(1,4-dihidro-5-(2-propil)-oxicarbonil-2,6-dimetil-4-o-clorofenil-3-piridilcarboniloxi)-etil-β-D-glucopiranosido



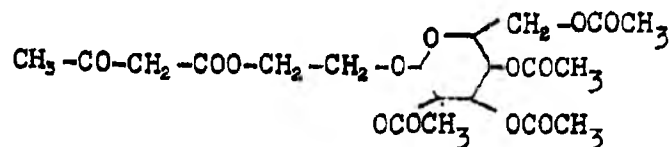
10 $C_{26}H_{34}ClNO_{10}$ (556,1)

Calculado: C 56,2 H 6,2 N 2,5 Cl 6,4

Hallado: C 54,8 H 6,2 N 2,4 Cl 6,6

Obtención del compuesto de partida

15 (2-acetonilcarboniloxietil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosido

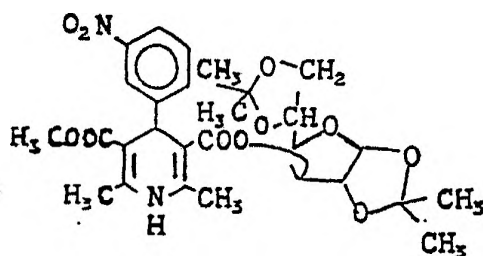


A 23 g (59 mmoles) de (2-hidroxietil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido se agregan 0,5 cc de trietilamina y se calienta a 80°C. A esta mezcla se gotean bajo exclusión de humedad y agitación 5 cc (65 mmoles) de diceteno. Sube aquí la temperatura a 100°C y el residuo se mezcla, después de enfriar con éter de petróleo, con lo que cristaliza el producto de reacción. Rendimiento: 25,5 g.

Después de recrystalizar en isopropanol funde el compuesto a 78 - 80°C.

10 Ejemplo 2

1,2; 5,6-di-O-isopropiliden-3-O-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)- α -D-glucofuranosa



15 4,8 g (13,9 mmoles) de 3-O-acetonilcarbonil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa, 1,6 g (13,9 mmoles) de β -aminocrotonato de metilo y 2,1 g (13,9 mmoles) de m-nitrobenzaldehido se calientan en 30 cc de etanol durante 24 horas bajo reflujo. A continuación se retira el disolvente en el evaporador rotativo. El producto en bruto se purifica en una columna
20 llena con Al_2O_3 . Como eluyente sirve cloroformo. Las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice (eluyente: cloroformo/éster acético 2:1; valor Rf 0,5 - 0,6).

Rendimiento: 5,5 g

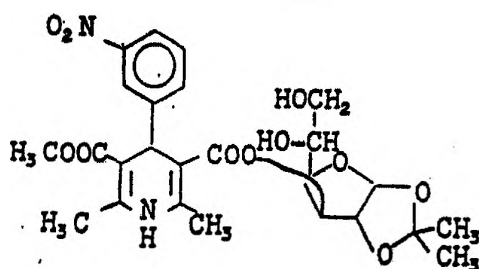
El producto no cristalino es una mezcla de dos compuestos diastereómeros. Una separación parcial de los diastereómeros se efectúa en una columna de Al_2O_3 .

5 Una mejor separación se logra por distribución según Graig.

La Fig. 1 y Fig. 2 muestran los espectros de resonancia de protones medidos a 100 MHz en deuterocloroformilo de los dos diastereómeros.

Ejemplo 3

10 1,2-O-isopropiliden-3-O-(1,4-dihidro-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)- α -D-glucofuranosa



15 5,5 g de la mezcla de diastereómeros del ejemplo 2 se calientan en 35 cc de etanol, 25 cc de H_2O y 1 cc de ácido sulfúrico concentrado durante 20 minutos a $60^{\circ}C$. Después de enfriar se diluye con 40 cc de agua. El precipitado obtenido se separa por succión, se lava neutro con agua y se recoge en cloroformo. La solución clorofórmica se seca con Na_2SO_4 y se seca en el evaporador rotativo. El residuo se disuelve en poco cloroformo y se aplica sobre una columna alimentada con Al_2O_3 neutro (longitud: 25 cm; \varnothing 2,5 cm). Primeramente se eluye con cloroformo, después con cloroformo/etanol 20:1, finalmente con cloroformo/etanol 10:1. Las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de

20

sílice (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1, valor Rf: 0,4-0,5).

Rendimiento: 3,5 g

El producto no cristalino es una mezcla de compuestos diastereoisómeros. Una separación parcial de los diastereómeros se efectúa en la columna de Al_2O_3 cuando la columna solo está cargada con muy poca sustancia y se recogen fracciones muy pequeñas. Una separación de los diastereómeros se efectúa también por cristalización en dioxano/agua 1:1.

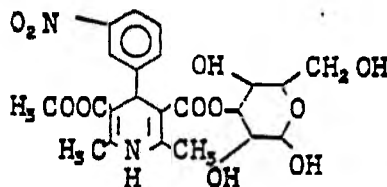
El diastereómero cristalizado de esta mezcla de disolventes tiene un punto de fusión de 220 - 221°C.

La Fig. 3 muestra el espectro de resonancia de protones de este compuesto medido a 100 MHz en CDCl_3 /poco sulfóxido de dimetilo.

La Fig. 4 muestra el espectro de resonancia del otro diastereómero a 100 MHz en CDCl_3 . Se obtuvo según las instrucciones del ejemplo 3 del diastereómero del ejemplo 2 caracterizado por la Fig. 2.

Ejemplo 4

3-O-(1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-m-nitrofenil-3-piridilcarbonil)-D-glucosa



2,8 g de la mezcla de diastereómeros del ejemplo 2 se calientan en 15 cc de H_2SO_4 2-n y 15 cc de dioxano durante 30 minutos bajo reflujo. La mezcla de reacción se diluye con agua y se neutraliza con BaCO_3 . Se separa por succión del precipita-

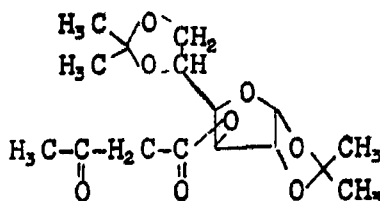
do y el filtrado se seca en el evaporador rotativo. El residuo se eluye en una columna llenada con gel de sílice 60 (Merck Darmstadt) con CHCl_3 /etanol 5:1. Las distintas fracciones se comprueban por cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice (eluyente: CHCl_3 /MeOH 10 : 1 ó CHCl_3 /MeOH 3 : 1. Valor Rf 0,1 ó bien 0,6).

Rendimiento: 1,1 g

La Fig. 5 muestra el espectro de resonancia de protones de este producto medido en CD_3OD a 100 MHz.

10 Obtención del compuesto de partida

3-O-acetonilcarbonil-1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa



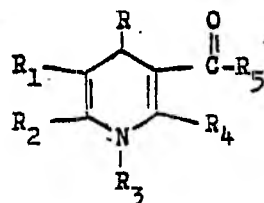
A 39 g (150 mmoles) de 1,2;5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa se agregan 1,2 cc de trietilamina y se calienta a 100°C. Se gotean 14,4 cc de diceteno al 94 % (175 mmoles) con lo que la temperatura sube rápidamente a 130°C. Se sigue agitando aún durante 15 minutos a 100°C. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con éter de petróleo y se agita bien. El éter de petróleo se separa por decantación y la operación de purificación se repite varias veces. Finalmente se retira el éter de petróleo restante en el evaporador rotativo. La cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice con CHCl_3 / $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2 : 1 como eluyente muestra un producto de reacción unitario. (Valor Rf: 0,63). Rendimiento: 49 g (no

cristalino).

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

Reivindicaciones

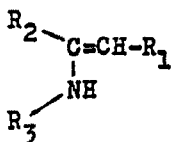
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4-dihidropiridin-azúcar de fórmula I



5 donde R significa un resto arilo, que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carbalcoxi, carbonamido, carboxi, sulfonamido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ a 2),
 10 ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, donde los heterociclos mencionados contienen en caso
 15 dado 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, halógeno, trifluormetilo, nitro, ciano, azido, hidrox, amino, alquilamino, carbalcoxi, carbonamido, carboxi, sulfonamido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ a 2), R_1 significa los restos $-C(=O)-R_6$, $-C(=O)OR_6$, $-S(O)_mR_6$ ($m = 0, 1$ ó 2) ó $-C(=O)-O-R_5$
 20 donde R_6 significa un resto hidrocarburo alifático, de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, o en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo hidrox ó por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halágeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, ó por un
 25 grupo α -, β - ó γ -piridilo, o por un grupo amino, llevando este grupo amino en caso dado bien hidrógeno y un sustituyente o bien dos sus-

129

tituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxilquilo, ari-
 lo y aralquilo, y donde estos sustituyentes, en caso dado con el átomo
 de nitrógeno forman un anillo de 5 á 7 miembros que, como ulterior he-
 teroátomo puede contener un átomo de oxígeno o de azufre, ó por un res-
 5 to arilo que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o dife-
 rentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, tri-
 fluormetoxi, amino, alquilamino o nitro, R_2 y R_4 son iguales o diferen-
 tes y significan hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramifi-
 cada, un resto arilo o un resto aralquilo, R_3 significa hidrógeno o un
 10 resto alquilo de cadena recta o ramificada, que en caso dado está in-
 terrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena alquilo, o
 un resto arilo o aralquilo, y R_5 significa un resto azucar (un resto
 mono- u oligosacárido) o un resto azucar provisto de grupos protectores
 o el grupo -O-X-Z, donde Z significa un resto azucar (resto mono- ó
 15 oligosacárido) ó un resto azucar provisto de grupos protectores y X
 significa una cadena de 2 a 6 átomos de carbono, que en caso dado está
 interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno, y donde en caso dado varios
 átomos de hidrógeno están sustituidos por restos de alquilo inferior
 o átomo de oxígeno doblemente enlazados, caracterizado porque
 20 a) compuestos de enamino de fórmula II



II

se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula III



III

y compuestos de β -carbonilo de fórmula IV



donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados arriba indicados, en agua o disolventes orgánicos inertes y, en caso dado, a continuación se disocian los grupos protectores de los restos azucar, ó

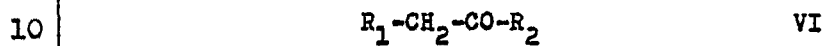
5 b) compuestos de enamino de fórmula V



se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula III

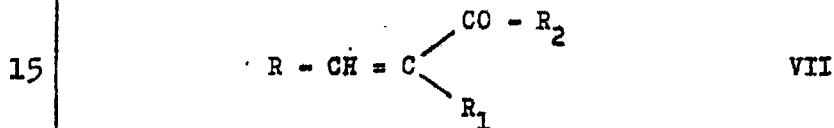


y compuestos de carbonilo de fórmula VI



10 donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados bajo la variante del procedimiento a) y, en caso dado, a continuación se disocian los grupos protectores de los restos azucar, ó

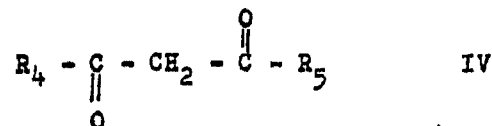
c) compuestos de ilideno de fórmula VII



se hacen reaccionar con aminas de fórmula VIII



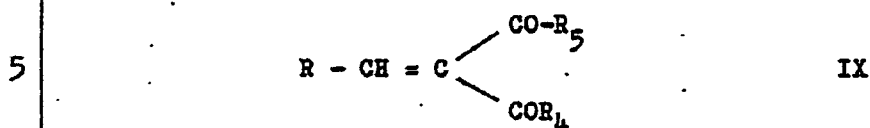
y compuestos de β-carbonilo de fórmula IV



[Handwritten signature]

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados bajo a) y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

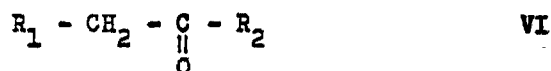
d) compuestos de ilideno de fórmula IX



se hacen reaccionar con aminas de fórmula VIII

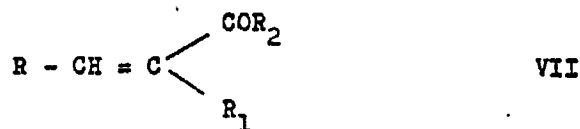


y compuesto de carbonilo de fórmula VI

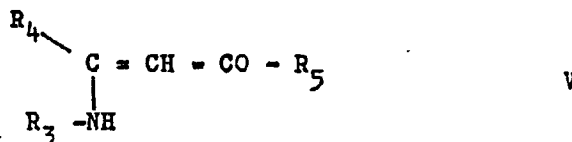


10 donde R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado indicado bajo a) y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

e) compuesto de ilideno de fórmula VII



15 se hacen reaccionar con compuesto de enamino de fórmula V



y, en caso dado, a continuación se retiran los grupos protectores de los restos azucar, ó

f) compuestos de ilideno de fórmula IX

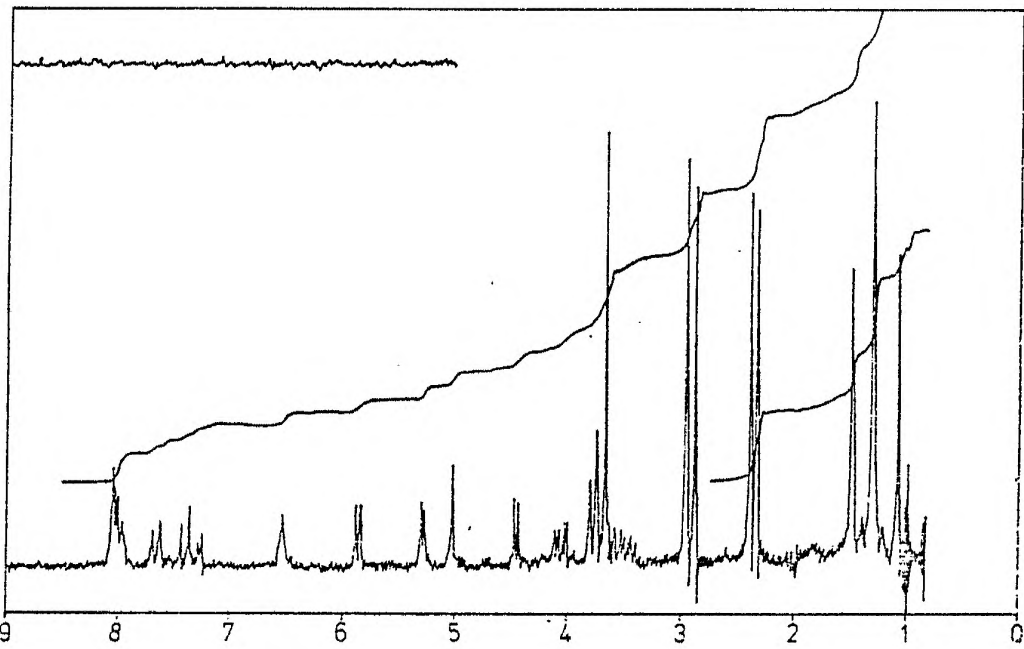
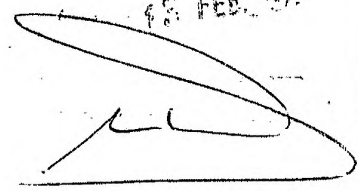


FIG. 1

13 FEB 1978



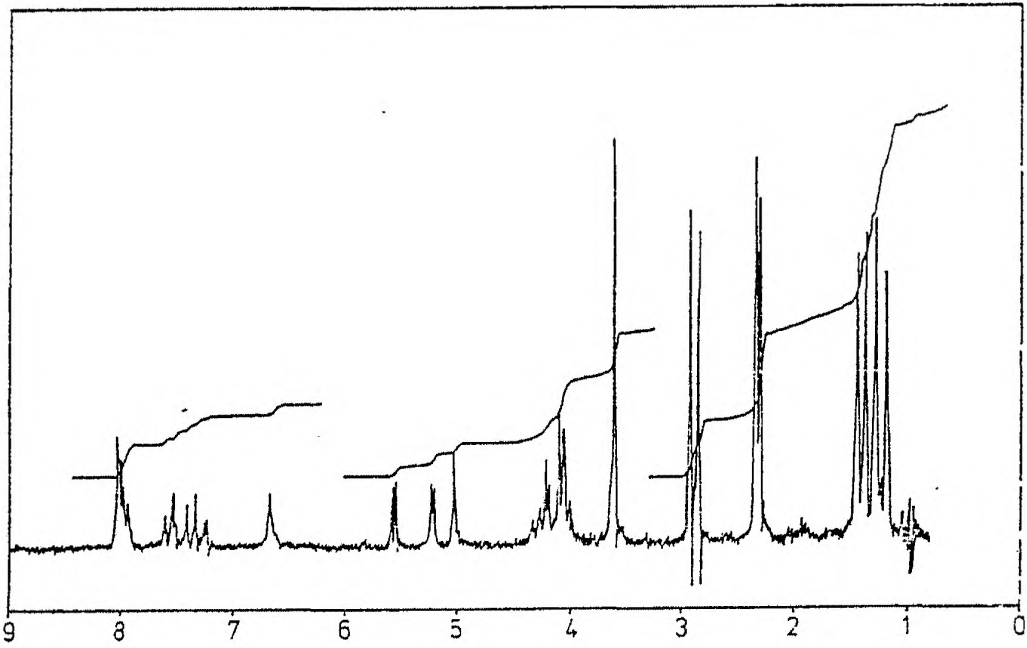


FIG. 2

13 FEB 1978

[Handwritten signature]

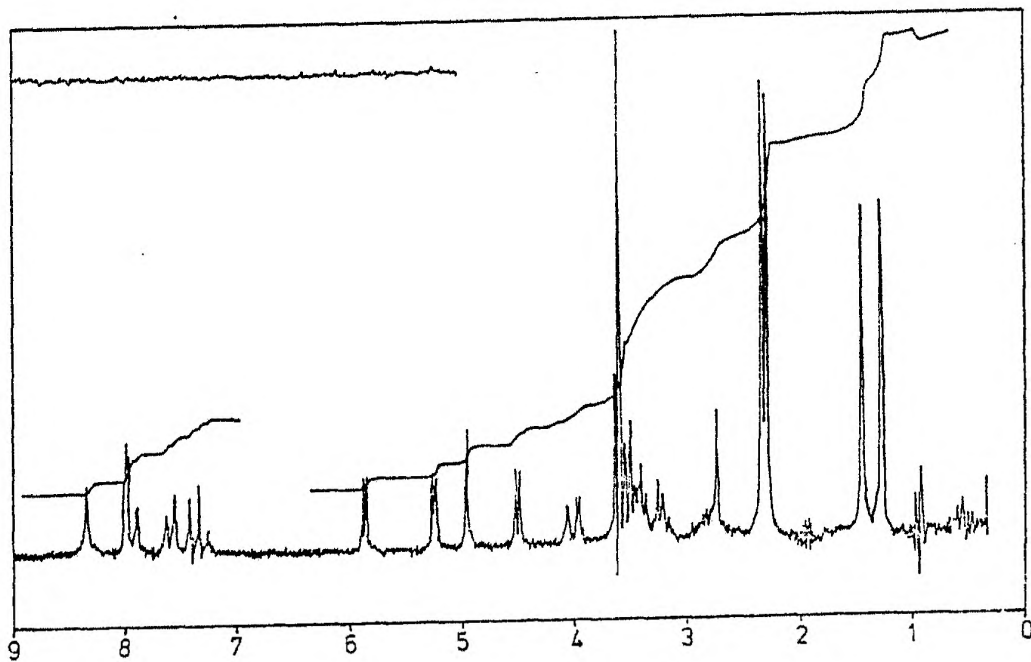


FIG.3

RECEIVED
BAYER
MAY 15 1975

[Handwritten signature]

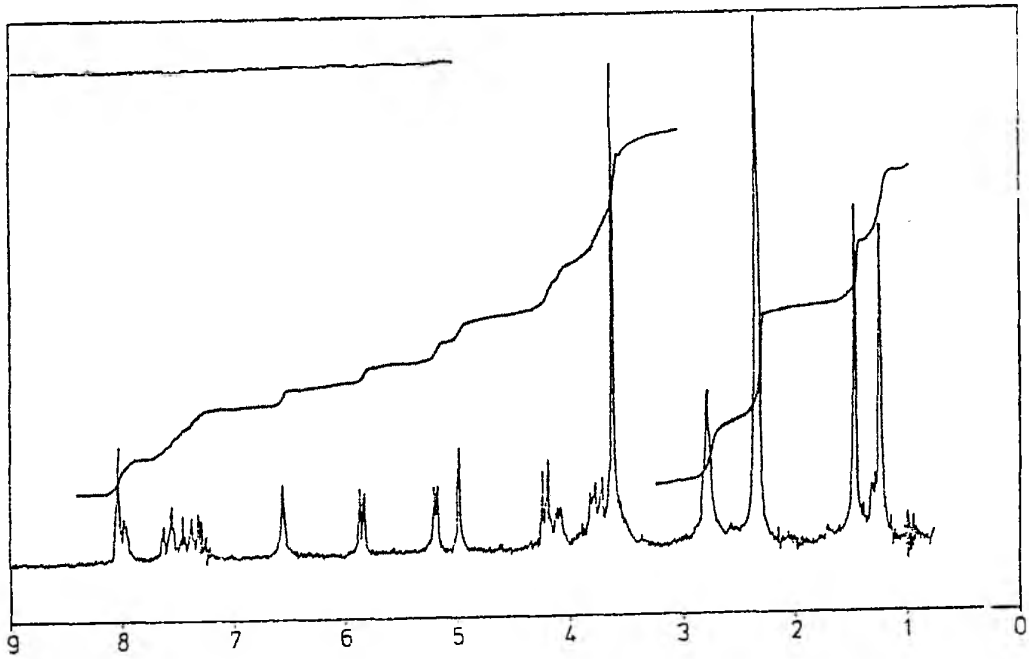


FIG. 4

FEB 1978

J. M. GONZALEZ

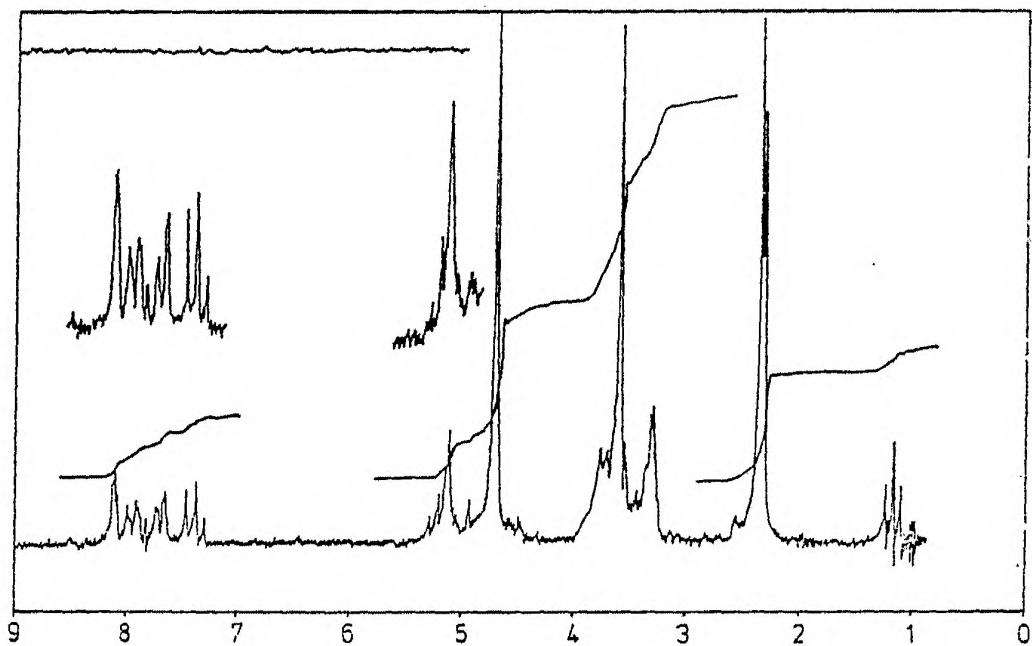


FIG. 5

ESCALA
VARIABLE

~~13 FEB 1973~~
~~J. M. GONZALEZ / ...~~
~~p. p. Fleming: J. Suarez D.~~