



10 ES	11 21	NUMERO 46 3646	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 28 OCT. 1977	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO P 26 50 013.0	30 de Octubre de 1976	República Federal Alemana

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

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHI-DRO-2,6-DIMETIL-4-(3-NITRO-FENIL)-3,5-PIRIDIN-DICARBOXILATOS DE ISOPROFIL-(2-PROPOXIETILO)

71 SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES) Dr. Egbert Wehinger; Dr. Friedrich Bossert; Dr. Horst Meyer; Dr. Arend Heise; Dr. Stanislav Kazda; Dr. Kurt Stoepen; Dr. Wulf Vater
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE Gomez-Acebo

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que en la presente descripción se utilizan como PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA tenido de la Memoria adjunta.

20.11.1978

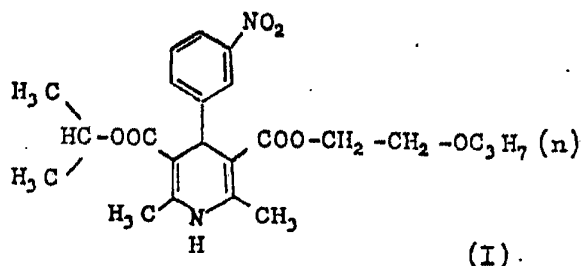
La presente invención se refiere a a nuevos 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridondicarboxilatos de isopropil-(2-propoxietilo), a procedimientos para su obtención así como a su empleo como vasodilatadores periféricos.

5 Ya es conocido que los 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-3,5-piridin-dicarboxilatos de dietilo se obtienen, si bencilideno-acetoacetato de etilo se hace reaccionar con β -aminocrotonato de etilo o acetoacetato de etilo y amoníaco (E. Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)).

10 También es conocido que determinadas 1,4-dihidropiridinas muestran interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

Se conoce también por la publicación alemana DOS 2 117 571 y 2 117 573 del solicitante que dihidropiridinas similares se pueden emplear como medios coronarios. El nuevo efecto fuertemente vasodilatador periférico del compuesto de la presente invención no era de esperar según al actual estado de la técnica.

15 Se ha descubierto que el nuevo 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato de isopropil-(2-propoxietilo) de fórmula I

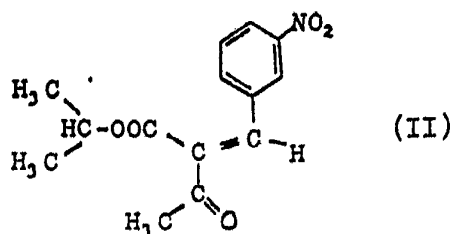


tiene una eficacia vasodilatadora periférica muy fuerte y de larga duración.

También se ha descubierto que se obtiene la nueva sus-

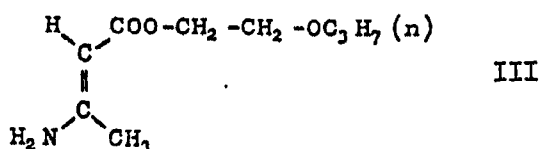
tancia activa de fórmula I si

A) 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo (Fórmula II)



5

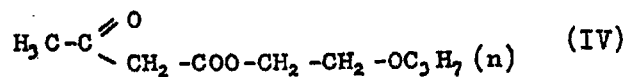
se hace reaccionar con β -aminocrotonato de 2-propoxietilo (Fórmula III)



como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes, ó

B) 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo (Fórmula II)

se hace reaccionar con acetoacetato de 2-propoxietilo (Fórmula IV)

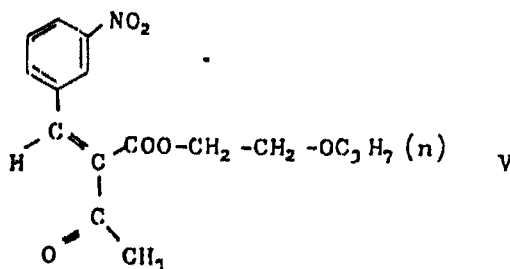


10

y amoníaco, como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánico,

ó

C) 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-propoxietilo (Fórmula V)



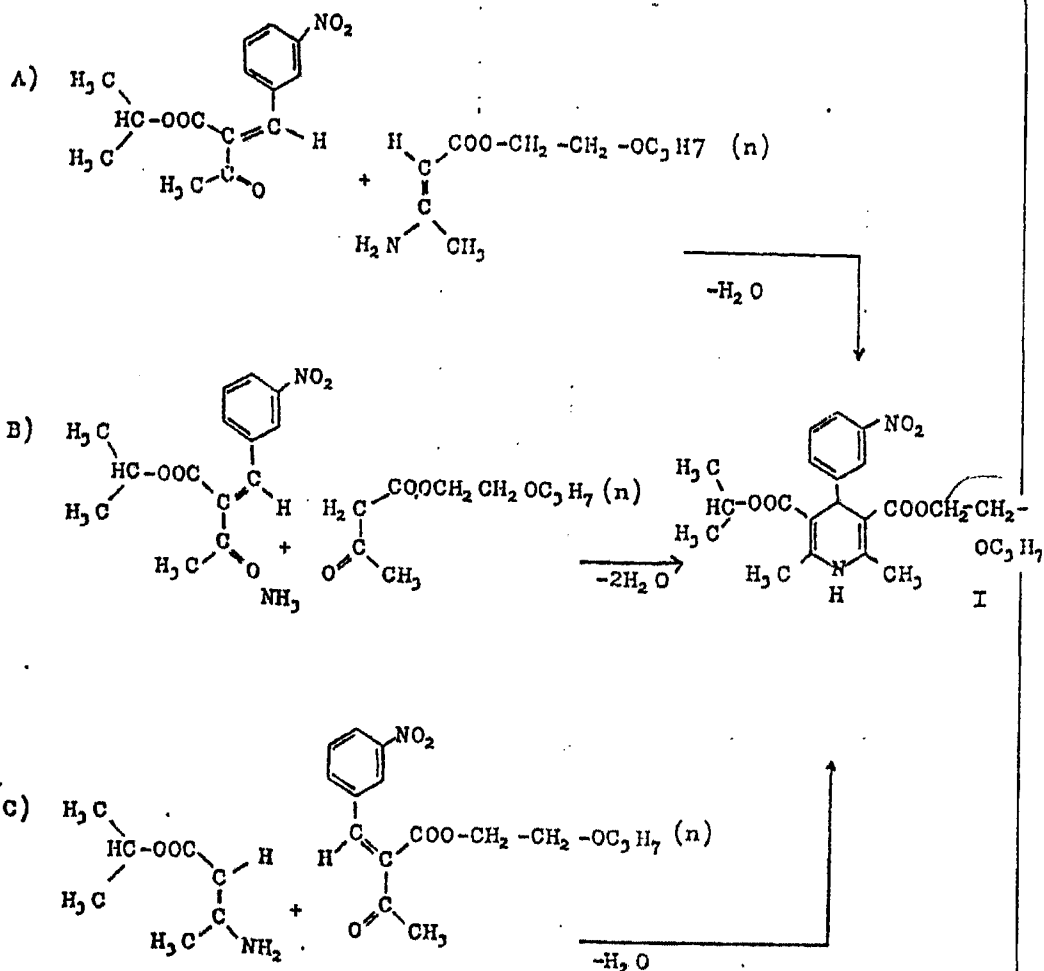
do hasta ahora ningun vasodilatador periférico de tal fuerza y larga duración, por lo que el compuesto de la presente invención, con respecto a esta propiedad específica, representa un enriquecimiento de la farmacia.

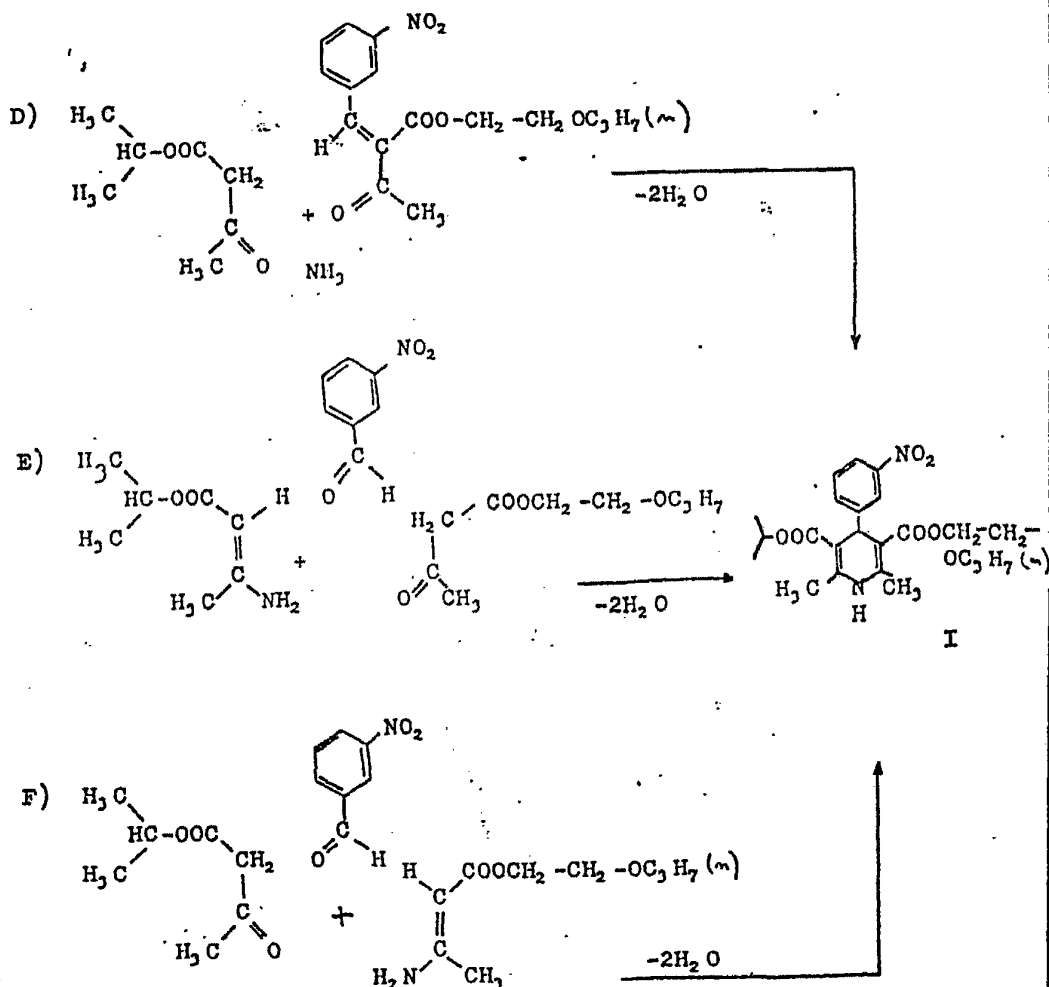
5

El compuesto de la presente invención es quiral y se puede presentar en formas estereoisómeras que se comportan como imágenes reflejadas (enantiómeros, antípodas). Estas se pueden presentar a su vez en distintas conformaciones. Tanto la forma racémica como también los antípodas son objeto de la presente invención.

10

Según la clase del producto de partida empleado se puede representar la síntesis del compuesto de la presente invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:





5 Las sustancias de fórmula II hasta VIII, empleadas como productos de partida, son conocidas por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, G. Jones "The Knoevenagel Condensation" en Org. Reactions, volumen XV, 204 y s. (1967); A.C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945). D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenoles und Mercaptanen" en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen VII/4 10 230 y s. (1968)).

En la realización de los procedimientos A - F según la presente invención se emplean las sustancias participantes en la reacción en cantidades aproximadamente molares. El amoniaco empleado

se agrega convenientemente en exceso.

Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol o propanol, o los éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, ó ácido acético, piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo o triamida de ácido hexametilfosforico.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio límite. Por lo general se trabaja entre unos 20° y unos 200° C, preferentemente entre 50 y 120° C o, especialmente, a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

Los procedimientos de obtención anteriores solo se indican para aclaración ya que la obtención del compuesto I no está limitada a estos procedimientos, y se puede utilizar cualquier modificación de estos procedimientos en igual forma para la obtención del compuesto I.

El compuesto de la presente invención es una sustancia utilizable como medicamento. Así produce en aplicación enteral y parenteral una dilatación de los vasos periféricos fuerte y de larga duración y se puede emplear por lo tanto para la terapia y profilaxis de perturbaciones del riego sanguíneo periférico.

La nueva sustancia activa se puede transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, jarabes, aerosoles, emulsiones, suspensiones o soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá encontrarse el compuesto terapéuticamente activo en cada caso presente en una concen-

tracción de unos 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean adecuadas para lograr el margen de dosificación indicado.

5 Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, por estado de 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 emplear disolventes orgánicos como diluyentes auxiliares.

10 Como agentes auxiliares sean mencionados, como ejemplo: agua, los disolventes orgánicos no tóxicos, tales como las parafinas (por ejemplo, las fracciones del petróleo), los aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete-sésamo), los alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), los glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); los excipientes sólidos, tales como, por ejemplo, 15 los minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), los minerales sintéticos molturados (por ejemplo, el ácido silícico altamente disperso, los silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa, glucosa); emulsionantes, tales como los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, los ésteres de 20 ácido graso polietilénicos, los éteres de alcohol graso polioxietilénicos, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, desliviaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

25 La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente enteral o parenteral, especialmente oral o intravenosamente.

En el caso de la aplicación enteral pueden contener las tabletas naturalmente además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato 30 dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, prefe-

rentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo se pueden emplear simultaneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, destinados para la aplicación oral, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los excipientes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

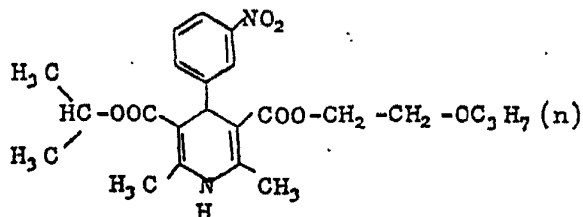
En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales excipiente líquidos adecuados.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar, en aplicación intravenosa, cantidades de aproximadamente 0,0001 hasta 1 mg/kg, preferentemente 0,0014 hasta 0,10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la aplicación enteral ascendente de la dosificación a unos 0,01 hasta 10 mg/kg, preferentemente 0,1 hasta 1,0 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar las cantidades mencionadas, y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y del comportamiento individual con respecto al medicamento o bien el intervalo en que se efectua la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior a las cantidades mínimas arriba mencionadas, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior arriba indicado. En el caso de tener que aplicar cantidades mayores puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales a través del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. También aquí vale en forma correspondiente lo arriba expuesto.

Ejemplos de preparación

1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilato de isopropil-(2-propoxietilo)



5 A) 27,7 g (0,1 mol) de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo se calientan junto con 18,7 g (0,1 mol) de β -aminocrotonato de 2-propoxietilo en 160 cc de etanol durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleinoso se recoge en 50 cc de una mezcla de éter/etanol (2:1).
10 El producto en bruto cristaliza después de algún tiempo, se separa por succión y se recristaliza en etanol.
Punto de fusión: 87 - 89°C, Rendimiento: 29 g (65 %).

15 B) 27,7 g (0,1 mol) de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo se calientan con 18,8 g (0,1 mol) de acetoacetato de 2-propoxietilo y 12 g (0,18 moles) de una solución acuosa al 25 % de amoníaco en 160 cc de isopropanol durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. A continuación se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleinoso se mezcla con poco etanol.
20 Después de inyectar con una muestra auténtica solidificó el producto en bruto. Se separó por succión y se recristalizó en etanol.
Punto de fusión: 86-88°C, rendimiento: 21 g (47 %).

C) 32,1 g (0,1 mol) de 3'-nitrobencilidenacetoacetato

de 2-propoxietilo se calientan junto con 14,3 g (0,1 mol) de β -aminocrotonato de isopropilo en 160 cc de etanol durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. A continuación se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se mezcla con 50 cc de una mezcla de éter/etanol (2:1). El producto en bruto cristaliza después de algun tiempo, se separa por succión y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 86 - 88^oC, rendimiento: 27 g (60,5 %).

D) 32,1 g (0,1 mol) de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-propoxietilo se calientan junto con 14,4 g (0,1 mol) de acetoacetato de isopropilo y 12 g (0,18 moles) de una solución acuosa al 25 % de amoniacó en 160 cc de isopropanol durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separó en disolvente por destilación en vacío, el residuo oleaginoso se mezcló con poco etanol y se inyectó con una pequeña muestra auténtica. El producto cristalizó, se separó por succión y se recristalizó en etanol.

Punto de fusión: 86 - 88^oC, rendimiento: 18 g (40 %)

E) 14,3 g (0,1 mol) de β -aminocrotonato de isopropilo se calentó junto con 15,1 g (0,1 mol) de 3-nitrobenzaldehído y 18,8 g (0,1 mol) de acetoacetato de 2-propoxietilo en 160 cc de dioxano durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo nitrógeno al reflujo. A continuación se separó el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se inyectó con una muestra auténtica. El producto cristalizó, se recogió en poco éter, se separó por succión y se recristalizó en etanol.

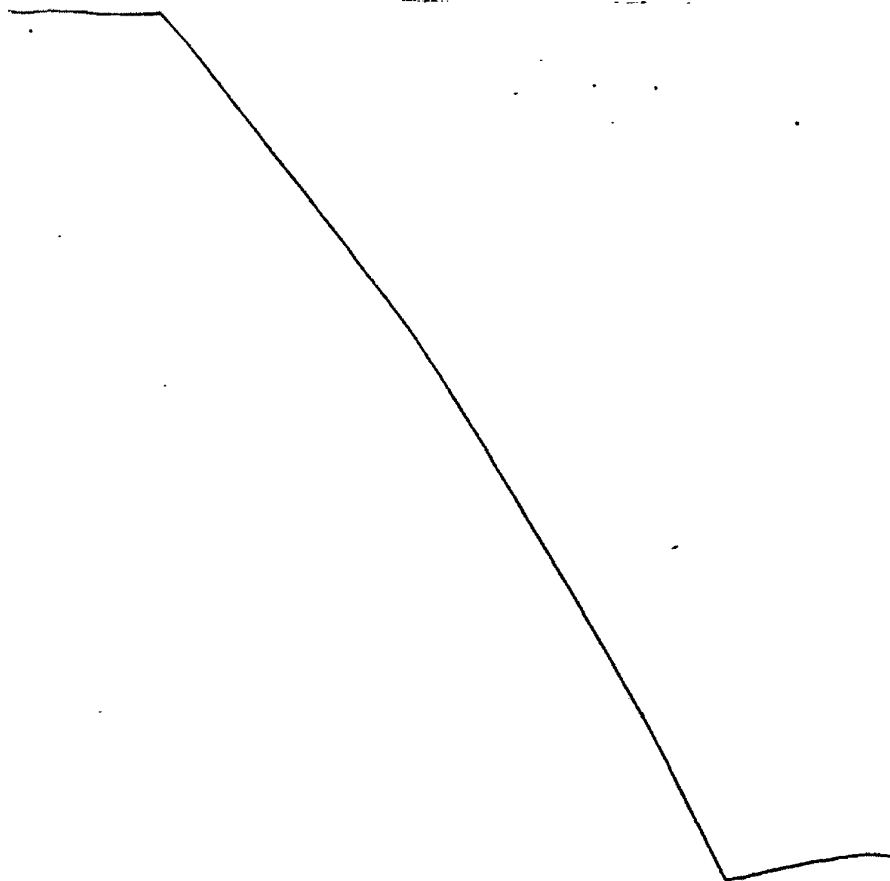
Punto de fusión: 86 - 88^oC, rendimiento: 26 g (58 %).

F) 18,7 g (0,1 mol) de β -aminocrotonato de 2-propoxi-
etilo se calentaron junto con 15,1 g (0,1 mol) de 3-nitrobenzaldehido
y 14,4 g (0,1 mol) de acetoacetato de isopropilo en 160 cc de isopro-
panol durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo. Des-
5 pués de enfriar la mezcla de reacción se separó el disolvente por des-
tilación en vacío, el residuo oleinoso se mezcló con poco etanol y se
inyectó con una pequeña muestra auténtica. El producto cristalizó, se
separó por succión y se recrystalizó en etanol.

Punto de fusión: 86 - 88°C, rendimiento: 22 g (49 %)

10

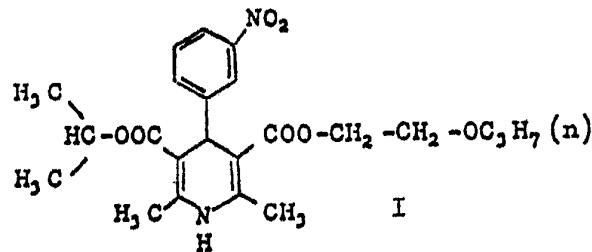
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
asi como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar
que las disposiciones arriba indicadas son susceptibles de modifica-
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



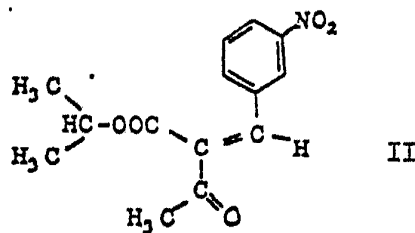
Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilatos de isopropil-(2-propoxietilo) de fórmula I

5

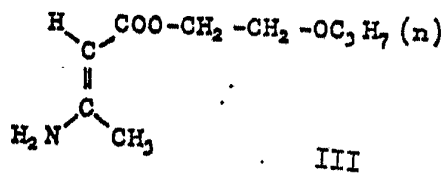


caracterizado porque 3'-nitrobenzilidenacetato de isopropilo de fórmula II



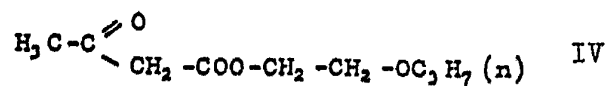
se hace reaccionar con β -aminocrotonato de 2-propoxietilo de fórmula III,

10



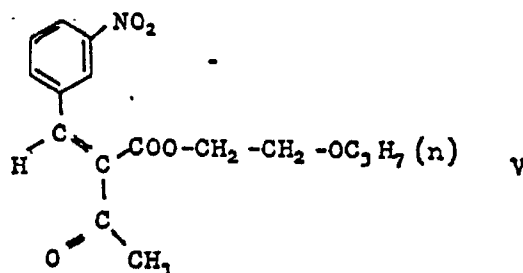
como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes, ó 3'-nitrobenzilidenacetato de isopropilo de fórmula II se hace reaccionar con acetoacetato de 2-propoxietilo de fórmula IV

15

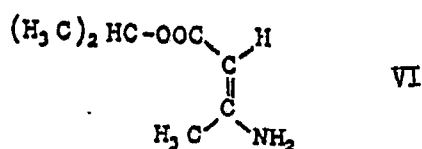


m/c

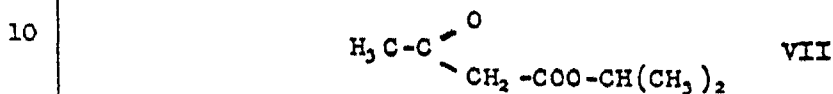
y amoniacco, como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes, ó 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-propoxietilo de fórmula V



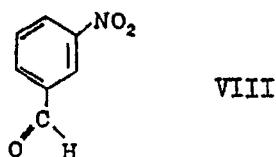
5 se hace reaccionar con β -aminocrotonato de isopropilo de fórmula VI



como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes, o 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-propoxietilo de fórmula V se hace reaccionar con acetoacetato de isopropilo de fórmula VII



y amoniacco, como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes, o β -aminocrotonato de isopropilo de fórmula VI se hace reaccionar con 3-nitrobenzaldehido de fórmula VIII



15 y con acetoacetato de 2-propoxietilo de fórmula IV como tal en presencia de agua y/o de disolventes orgánicos inertes, o β -aminocrotona-

MCE

to de 2-propoxietilo de fórmula III se hace reaccionar con 3-nitrobenzaldehido de fórmula VIII y acetoacetato de fórmula VII, como tal o en presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes.

5 2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilatos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

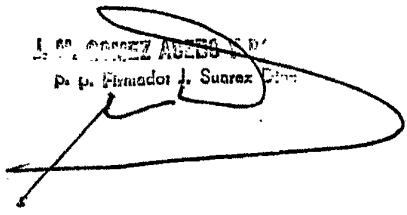
Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 OCT. 1977

10

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. SUAREZ ABES
p. p. Firmado J. Suarez



ME