

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

MINT.



ESPAÑA

Registrada en el Registro de acuerdo
con los datos que figura en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria **5 MAR. 1979**

ES

NUMERO	475976
FECHA DE PRESENTACION	13 DICIEMBRE 1978

A 1

PATENTE DE INVENCION

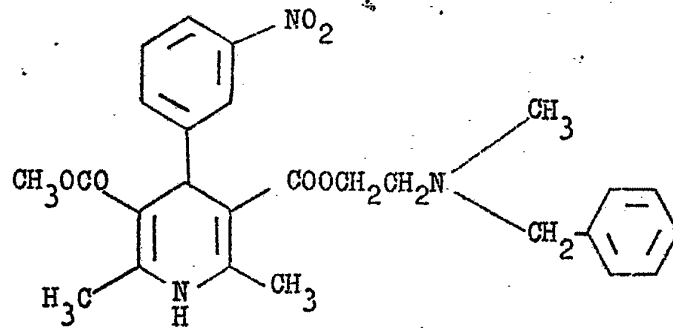
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
25791 A/78	17-7-1.978	ITALIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL 2,6-DIMETIL-4-(3-NITROFENIL)-3-METOXICARBONIL-1,4-DIHIIDROFUMIDIN-5-CARBOXILATO DE 2-(N-BENCIL-N-METILAMINO)ETILO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
ZAMBELETTI ESPAÑA S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Camino de Carriles, Polígono Industrial, COSLADA (Madrid)		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

POOR
QUALITY

1

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-metoxycarbonil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo (I), de fórmula:

5



10

y de sus sales con ácidos farmacológicamente aceptables. El compuesto (I) es conocido en la literatura especializada también con la denominación "YC-93" y es especialmente interesante por sus propiedades farmacológicas. De hecho, T. Takenaka y colaboradores (Kiso to Rinsho, 8, 1 (1974); Arzneimitt. Forsch. 26, 2172 (1976)), ha demostrado de hecho que el compuesto de la invención presenta importantes efectos sobre el flujo cerebral y coronario. Se ha encontrado que la administración del compuesto (I) al hombre provoca un aumento del flujo hemático. Este efecto depende de la dosis y es alrededor de 100 a 300 veces más elevado que el de otros vasodilatadores muy conocidos, como la papaverina, la cinaricina y otros. Esta característica hace del compuesto (I) un vasodilatador potente y bien tolerado.

15

20

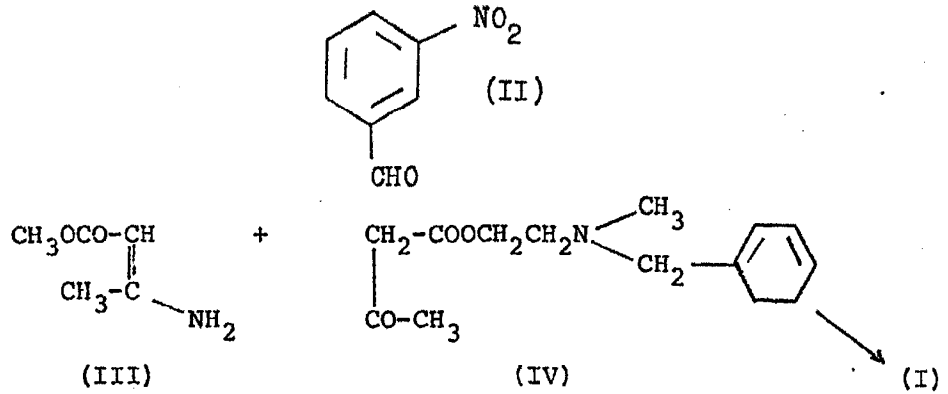
25

Se conocen dos métodos, esencialmente complementarios para la preparación del compuesto I.

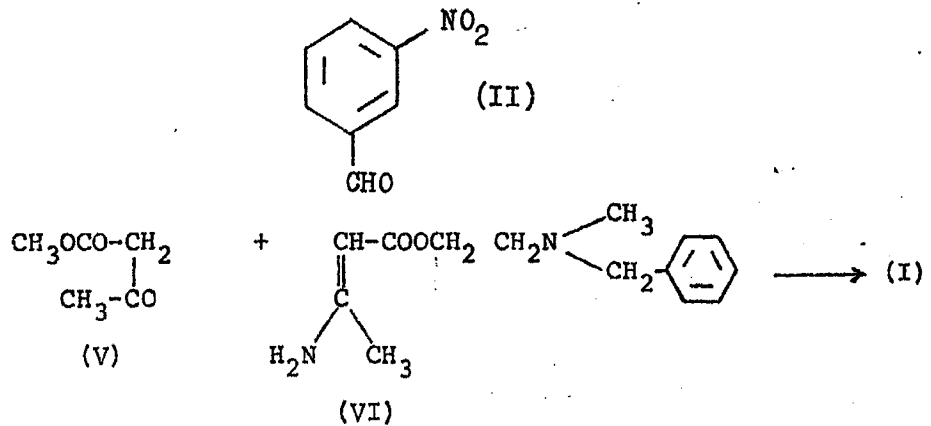
30

El primero de estos métodos está descrito en los ejemplos de la patente belga n° 811.324 y consiste en hacer reaccionar el 3-nitrobenzaldehído (II) con 3-aminocrotonato de metilo (III) y acetoacetato de 2-(N-bencil-N-metilamino)eti-

1 lo (IV), según el siguiente esquema:



10 El segundo método, también descrito en la citada patente belga, es análogo y consiste en hacer reaccionar el 3-nitrobenzaldehído (II) con acetoacetato de metilo (V) y 3-aminocrotonato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo (VI):



25 Los dos métodos descritos deben considerarse equivalentes, teniendo en cuenta el hecho de que es conocida la tendencia de las enaminas a producir reacciones de transaminación, por lo que, en la práctica, es relativamente poco importante cual de los dos componentes se utilice en la forma enamínica y cual en la forma carbonílica.

En la literatura están descritos unos rendimientos comprendidos entre 19 y 44 %.

30 Son evidentes los inconvenientes que caracterizan la

3410100

1
5
10
15
20
25
30

citada síntesis. Como todas las reacciones que van seguidas del entrecruzamiento de sus dos componentes análogos, esta conduce a una mezcla de productos: es de hecho posible, operando según el método citado, que el 3-nitrobenzaldehído, además de condensarse en el sentido deseado, reaccione también con 2 moles del otro componente. Se obtienen entonces como subproductos ésteres simétricos del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico. Pruebas efectuadas en este sentido han demostrado que estos subproductos se encuentran siempre presentes y pueden constituir también el 20 % en moles del producto de reacción puro. Teniendo en cuenta su cantidad y la aplicación farmacéutica del producto final, estas impurezas no son tolerables en absoluto y deben ser eliminadas por complicados procedimientos de recristalización o mediante purificación por cromatografía en columna. En el primer caso, son inevitables grandes pérdidas de material mientras que en el segundo, el procedimiento resulta complicado y costoso por la necesidad de volver a cromatografiar más veces el producto.

Se ha observado, de acuerdo con cuanto se ha indicado en lo que antecede, que los ésteres simétricos del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico pueden ser preparados con facilidad y con altos rendimientos. Así, la patente estadounidense 3.485.847 describe la obtención del éster dimetílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (VII).

Por lo tanto, era deseable encontrar un método adecuado para sustituir uno de los restos metoxílicos del éster VII por el resto 2-(N-bencil-N-metil)aminoetoxílico, con el fin de obtener el compuesto de la invención (I).

1

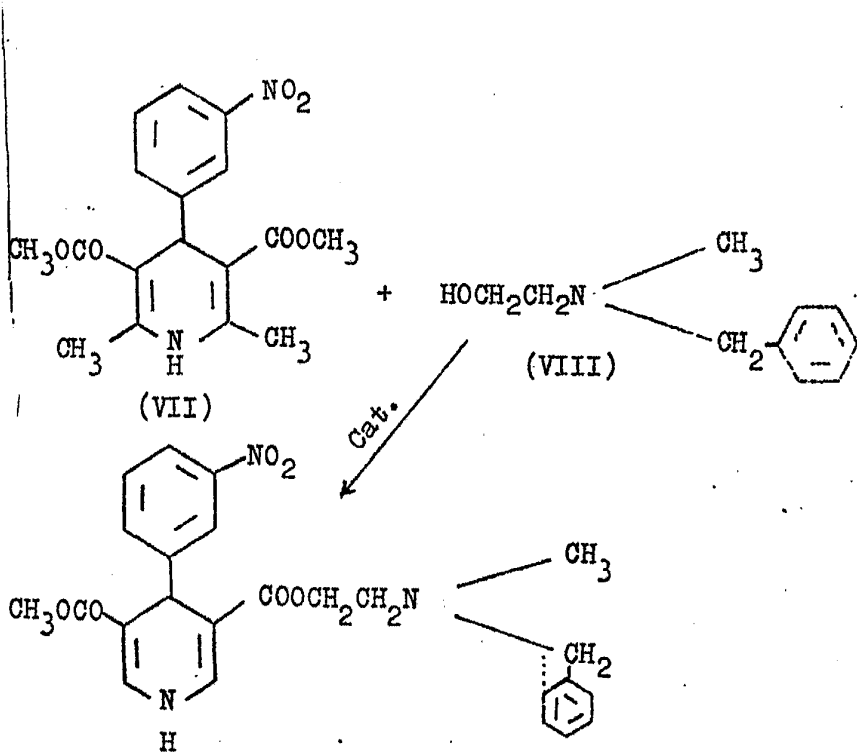
Ahora se ha descubierto que haciendo reaccionar el éster dimetílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (VII) con la N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-bencilamina (VIII), se obtiene el producto deseado, es decir, el 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo (I), de acuerdo con el siguiente esquema:

5

10

15

20



25

La reacción se lleva a cabo suspendiendo o disolviendo el reactivo VII en un disolvente adecuado, agregando el aminoalcohol (VIII) y el catalizador y calentando mientras se destila continuamente el metanol, a medida que se libera en la reacción.

30

El disolvente adecuado para la reacción descrita son todos los disolventes inertes en las condiciones empleadas, como hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos aromáticos y clorurados, éteres y cetonas. Se prefiere emplear hidrocarburos aromáticos para formar un azeótropo con

1 el metanol y, entre éstos, se prefiere el tolueno.

5 La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada. Teniendo en cuenta la necesidad de eliminar el metanol que se libera, esta temperatura no debe ser inferior a 70°C. No es ventajoso que la temperatura pase de 180-200°C. El intervalo de temperatura preferida es de 100 a 130°C, siendo especialmente ventajosa la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

10 Como se ha dicho anteriormente, la reacción debe ser efectuada en presencia de un catalizador de transesterificación. Han resultado especialmente adecuados los alcóxidos de los metales térreos, especialmente los alcóxidos de aluminio de fórmula general $Al(OR)_3$, donde R es un resto alquílico, lineal o ramificado, de 1 a 5 átomos de carbono. Especialmente preferido es el isopropóxido de aluminio (R = i-C₃H₇).

15 El catalizador de transesterificación se agrega en una proporción del 1 a 10 % en moles, respecto al éster dimetílico (VII).

20 Como es sabido para todas las reacciones de transesterificación, también la descrita en esta invención es una reacción de equilibrio. La mezcla final contiene siempre tres productos: además del compuesto de partida (III) y el producto de la invención (VIII), la mezcla de reacción contiene una cierta cantidad del éster bis-[2-(N-bencil-N-metilamino)etílico] del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidro-piridin-3,5-dicarboxílico (IX) que se forma evidentemente mediante una reacción de transesterificación.

25
30 No obstante, cuando se seleccionan adecuadamente las condiciones de reacción, la cantidad del subproducto (IX)

1 puede mantenerse entre límites más que aceptables.

5 La separación de la mezcla de reacción puede realizarse sin dificultad. El compuesto de partida presenta características ácidas mientras que los dos productos son netamente básicos. Por lo tanto, es suficiente tratar el producto de reacción con una solución acuosa de un ácido mineral, como ácido clorhídrico o sulfúrico, y separar la fase acuosa que contiene el producto. La fase orgánica contiene el compuesto de partida VII que puede ser reciclado a la reacción de transesterificación de forma prácticamente cuantitativa.

10 Para la separación del compuesto de la invención (I) del subproducto (IX) ha resultado especialmente adecuado el fraccionamiento sobre una resina de cambio iónico en la forma H^+ . Esta resina retiene los compuestos básicos.

15 Por elución con agua es entonces posible eliminar completamente las últimas trazas del reactivo (VII) todavía contenido en el producto. Por sucesivas eluciones fraccionadas se separan, en condiciones de alta pureza, el producto de la invención (I) y el subproducto (IX).

20 La elución fraccionada puede realizarse empleando un ácido mineral, como ácido clorhídrico, a dos concentraciones diferentes, para eluir respectivamente una primera fracción que contiene el compuesto (I) y una segunda fracción que contiene el compuesto (IX). Se han obtenido buenos resultados empleando ácido clorhídrico 0,1N para eluir el compuesto (I) y ácido clorhídrico 1N para eluir el compuesto (IX). Se obtienen resultados igualmente satisfactorios empleando para la elución de la primera fracción que contiene el compuesto (I) una solución tamponada a un pH comprendido entre 3,5 y 4,5. Se obtienen resultados óptimos

25

30

1 con el tampón de acetato 0,1N a pH 4,0.

5 Como resina de cambio iónico han resultado adecuadas todas las resinas ácidas de este tipo, constituidas por polímeros poliestirénicos reticulados conteniendo grupos sulfónicos.

Especialmente adecuada es la resina conocida con el nombre comercial de Amberlite CG-50 (H⁺) y Dowex 1 x 8 (H⁺).

10 Son evidentes las ventajas que presenta el método de esta invención respecto a la técnica anterior. La forma de operar reivindicada permite obtener el producto deseado con rendimiento elevado y de forma especialmente sencilla, sin necesidad de partir de productos costosos como (IV) o (VI).

15 Los siguientes ejemplos se incluyen para describir adecuadamente esta invención, sin limitarla en modo alguno.

EJEMPLO 1

20 a) Se suspenden 346 g (1 mol) del éster dimetílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (VII), preparado por los métodos de la literatura (patente estadounidense 3.485.847) en 2 litros de tolueno anhidro en un matraz de 5 litros provisto de un agitador mecánico y de un aparato de destilación continua del metanol.

25 Se añaden a la suspensión 150 g de N-(hidroxietil)-N-metilbencilamina (VIII) y 15 g de isopropóxido de aluminio sublimado. Se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas, recogiendo en la parte superior de la columna el azeótropo de tolueno/metanol. Se enfría, se añaden 5 litros de HCl al 5 %, se agita durante 30 minutos y se separan las fases. La fase orgánica contiene el producto que no ha reac

30

1 cionado (VII, 150 g) que se recupera, se purifica y se
recicla.

5 La fase ácida, que contiene el producto (I) y el sub-
producto (IX) pasa a la separación sobre resina descrita en
el epígrafe b).

10 b) La solución ácida se diluye con 10 litros de me-
tanol y se lleva a pH 6,5 con hidróxido sódico al 20 %. Se
filtra y se transfiere a una columna de 20 cm de diámetro,
rellena hasta una altura de 400 cm con Amberlite CG-50 (H⁺),
15 (100-200 mallas), en la forma ácida. Los productos básicos
(I) y (IX) quedan fijados sobre la columna, mientras que la
pequeña cantidad del compuesto de partida (VII) todavía pre-
sente en la mezcla de reacción no es retenido. Se lava la
columna con agua desionizada hasta que ya no se produce
20 absorción a 360 m μ . Entonces se cluye la columna con una
solución de ácido clorhídrico 0,1M hasta que el eluato ya
no absorbe más a 360 m μ . La solución se alcaliniza con hi-
dróxido sódico y se extrae con cloroformo. El extracto clo-
rofórmico se separa y se seca con sulfato sódico anhidro.
Se evapora el cloroformo y el residuo se recoge en etanol
saturado de ácido clorhídrico gaseoso. Se evapora el alcohol
y el residuo se recoge en 50 ml de acetona y después, agi-
tando lentamente, se agregan 250 ml de éter de petróleo.
25 Se obtiene un polvo blanco cristalino con un punto de fu-
sión de 136-140° que está constituido por el clorhidrato
de 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-metoxicarbonil-1,4-dihí-
dropiridin-5-carboxilato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo.
El rendimiento de producto deseado es de 140 g (27,2 % del
30 teórico sobre el material de partida y 48 % sobre el compues-
to VII convertido). Por posterior elución con ácido clorhí-

1 drico 1N, se separa una segunda fracción que contiene el sub
producto (IX).

EJEMPLO 2

5 a) Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1.

10 b) La solución ácida se diluye con 10 litros de metanol y se lleva a pH 6,5 con hidróxido sódico al 20 %. Se filtra y se transfiere a una columna idéntica a la descrita en el Ejemplo 1 b). Después de fijar los productos en la columna, se lava con agua desionizada hasta que ya no hay absorción a 360 m μ (trazas del producto de partida) . Se eluye con una solución tampón de acetato 0,1N a pH 4,0 hasta que ya no se produce absorción a 360 m μ . Así se separa el compuesto deseado que se aísla y se purifica como se ha descrito en el Ejemplo 1 b). De esta forma se obtienen 136 g (26,4 % sobre el material inicial, 46,6 % sobre el reactivo (VII) convertido) del clorhidrato del producto (I). La segunda fracción, que contiene el producto (IX), se obtiene por elución con ácido clorhídrico 1N.

EJEMPLO 3

20 a) Se opera exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 1 a).

25 b) Se opera como se ha descrito en el Ejemplo 2 b), con la diferencia de que la columna se carga con una cantidad equivalente de una mezcla a partes iguales de resina Amberlite CG-50 (H⁺) (100-200 mallas) y resina Dowex 1 x 8 (100-200 mallas). Se obtiene el clorhidrato del producto (I) con un rendimiento de 141 g (27,4 % sobre el material de partida y 48,3 % sobre el reactivo (VII) convertido).

1

EJEMPLO 4

5

a) Se opera esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1 a) anterior, con la diferencia de que el tiempo de calentamiento a reflujo de la mezcla de reacción se reduce a 9 horas. Mediante el tratamiento descrito en el Ejemplo 1 a) se obtienen 165 g del reactivo (VII) que se recicla y una solución ácida que se somete a separación en columna.

10

b) La separación del producto (I) se efectúa como se ha descrito en el Ejemplo 1 b). Se obtienen 127 g del clorhidrato del compuesto de la invención (I). El rendimiento es del 24,65 % sobre el material de partida y del 47,5 % sobre el reactivo (VII) convertido.

15

EJEMPLO 5

20

a) Se opera esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1 a) anterior, con la diferencia de que el tiempo de calentamiento a reflujo de la mezcla de reacción se prolonga hasta 15 horas. Mediante el tratamiento descrito en el Ejemplo 1 a) se obtienen 139 g del reactivo (VII) que se recicla y una solución ácida que se somete a separación en columna.

25

b) La separación del producto (I) se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 b). Se obtienen 152 g del clorhidrato del compuesto de la invención (I). El rendimiento es del 29,5 % sobre el material de partida y el 49,3 % sobre el reactivo (VII) convertido.

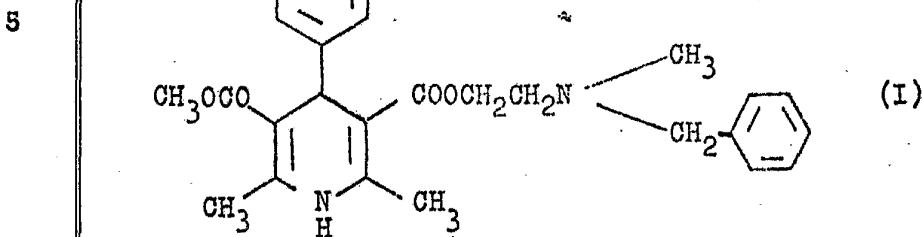
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30

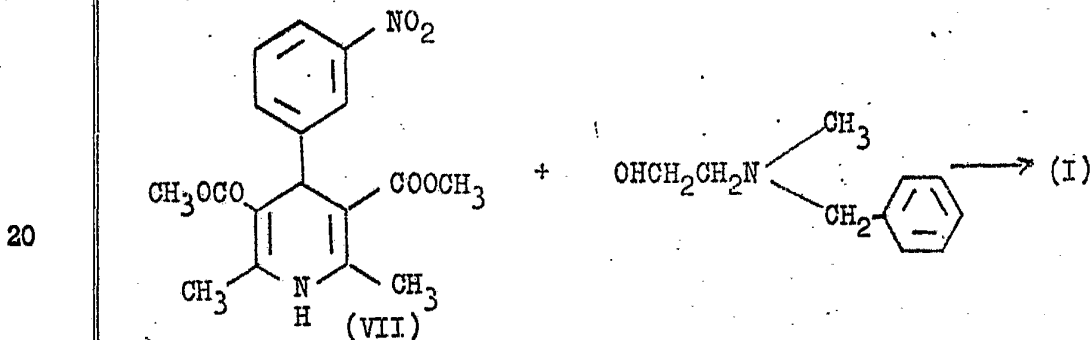
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del 2,6-di-

1 metil-4-(3-nitrofenil)-3-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridin-
5-carboxilato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo (I) de fór-
mula:



10 caracterizado porque el compuesto (I) se obtiene mediante
una reacción de transesterificación haciendo reaccionar el
éster dimetílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-
dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (VII) con N-(2-hidroxietil)-
N-metil-bencilamina (VIII), en un disolvente y en presencia
15 de un catalizador, según el siguiente esquema de reacción:



25 y separando después de la mezcla de reacción el reactivo
(VII) no convertido, el producto (I) y el subproducto cons-
tituido por el éster bis-[2-(N-bencil-N-metilamino)etílico]
del ácido 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-
3,5-dicarboxílico (IX).

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reacción de transesterificación se lle-
va a cabo calentando a ebullición en un disolvente los reac-
tivos (VII) y (VIII) y destilando de forma continua una

1 mezcla del disolvente y el metanol que se libera en la reac-
ción.

5 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 y
2, caracterizado porque el disolvente empleado es un hidrocar-
buro anhidro.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, ca-
racterizado porque el disolvente es tolueno.

10 5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a
4, caracterizado porque los reactivos (VII) y (VIII) se uti-
lizan en cantidades equimoleculares.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque el catalizador empleado es un alcóxido
de aluminio de fórmula general $Al(OR)_3$.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, ca-
racterizado porque el catalizador es tri-isopropóxido de
aluminio.

8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 6 y
7, caracterizado porque el catalizador se emplea en una pro-
porción del 1 al 10 % en moles.

20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado porque la separación de la mezcla de reacción
se realiza mediante el tratamiento de dicha mezcla con una
solución acuosa de un ácido mineral, separación de la fase
25 orgánica que contiene el compuesto de partida que no ha reac-
cionado (VII) y de la fase acuosa que contiene el producto
(I) y el subproducto (IX), neutralización sustancial de la
fase acuosa, aplicación de esta última a una columna que
contiene una resina de cambio iónico con elución sucesiva
30 de la cantidad todavía presente del reactivo (VII), del pro-
ducto deseado (I) y del subproducto (IX).

1 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, ca-
racterizado porque la resina empleada es un poliestireno
reticulado que contiene grupos sulfónicos en forma ácida.

5 11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, ca-
racterizado porque la elución se realiza con agua desioni-
zada hasta la eliminación completa del reactivo (VII), des-
pués con ácido clorhídrico 0,1N hasta la elución completa
del producto deseado (I) y después con ácido clorhídrico 1N
hasta la elución completa del compuesto (IX).

10 12. Un procedimiento según la Reivindicación 9, ca-
racterizado porque la elución se realiza con agua desioni-
zada hasta la eliminación completa del reactivo (VII), des-
pués con una solución tampón de acetato 0,1N a pH 4,0 has-
ta la elución completa del producto deseado (I) y después
15 con ácido clorhídrico 1N hasta la elución completa del com-
puesto (IX).

20 13. Un procedimiento según cualquiera de las prece-
dentes reivindicaciones, caracterizado porque el 2,6-dime-
til-4-(3-nitrofenil)-3-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridin-5-
carboxilato de 2-(N-bencil-N-metilamino)etilo se aísla en
forma de clorhidrato.

25 14.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL 2,6-DIMETIL-
4-(3-NITROFENIL)-3-METOXICARBONIL-1,4-DIHIIDROPIRIDIN-5-CAR-
BOXILATO DE 2-(N-BENCIL-N-METILAMINO)ETILO.

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de catorce pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 13 Diciembre 1.978

BERNARDO ENCERRIA
P.P.