

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	481383	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	8-6-79	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(22) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D213/60//A61M	31/44
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE LA 4-(2'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-3,5-DICARBOMETOXI-1,4-DIHIIDROPIRIDINA".		
(71) SOLICITANTE (S)		
CALZADA Y CIA., S.R.C.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Esplugas de Llobregat (Barcelona) calle Angel Guimerá, 123-125		
(72) INVENTOR (ES)		
D. José María CALZADA BADIA, D. Antonio BOLEDA VILA y D. José SABATER SANMARTIN		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Ignacio PONTI GRAU		

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

El objeto de la presente patente de invención, como su enunciado indica, se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de la 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina, sustancia conocida con el nombre de nifedipina, utilizada como vasodilatador coronario y antagonista del calcio.

La preparación de este producto se lleva a cabo en tres pasos con buenos rendimientos, siendo el método objeto de la presente patente de invención perfectamente alternativo con los ya conocidos.

El producto de partida es el acetonitrilo. En la primera fase del proceso se condensan dos moléculas de acetonitrilo por acción del sodio para dar 3-amino-(2-buten)-nitrilo que reacciona rápidamente con o-nitrobenzaldehído para dar la 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-diciano-1,4-dihidropiridina. El dinitrilo obtenido se aísla y purifica.

La segunda fase del proceso consiste en la hidrólisis de los grupos nitrilos a ácidos. La hidrólisis se lleva a cabo con agua y ácido sulfúrico, en condiciones muy enérgicas para que esta sea total.

Para aislar el diácido, se neutraliza la solución y el producto se extrae. Se purifica por recristalización, obteniéndose el ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

La última fase de la reacción es la metilación de los grupos ácidos, utilizándose como agente metilante el diazomefano, el cual se obtiene a su vez a partir de la N-nitrosometilurea, tratada con una solución de hidróxido potásico y

extrayendo con éter. La solución diazometano se utiliza directamente para metilar los grupos ácidos obteniéndose la 4--(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina, que se purifica por recristalización.

5 Para facilitar la comprensión del procedimiento, sin alcance limitativo, se describe a continuación un ejemplo práctico de las reacciones del mismo.

Primera fase:

10 En un reactor provisto de condensador y agitador con embudo de adición, se disponen 46 g (2 moles) de sodio finamente dividido y se adicionan 225 g (5 moles) de acetonitrilo. Después de agitar media hora, se adicionan 115 g de o-nitrobenzaldehido (1 mol) poco a poco para regular la velocidad de la reacción y se calienta cuando se ha adicionado
15 todo el aldehido a reflujo durante una hora.

 Se deja enfriar y a continuación se elimina a vacío el exceso de acetonitrilo. El residuo de la reacción se trata con agua y la solución acuosa en la que se ha disuelto el residuo se extrae con varias porciones de cloroformo. Las porciones de cloroformo se reúnen, se secan con cloruro de calcio anhidro y se elimina el disolvente a vacío quedando un
20 aceite oscuro que cristaliza al enfriar en un congelador. Se recristaliza de ciclohexano, obteniéndose cristales amarillos, p.f. = 138°C.

25 Se obtienen 249 g. Rendimiento 80%

 Análisis cuantitativo : $C_{16}H_{12}N_3O_2$: 68,35% de C, 17,92% de N y 3,79% de H.

Segunda fase:

En un reactor provisto de agitador, condensador y embudo de adición se disponen 158 g (10,5 moles) de 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-diciano-1,4-dihidropiridina. Se
5 adicionan por el embudo una mezcla de 150 cm³ de ácido sulfúrico concentrado y 90 cm³ de agua. El comienzo de la reacción se reconoce porque la mezcla comienza a hervir. La reacción aumenta rápidamente su velocidad apareciendo humos blancos del amoníaco que se forma. Finalizada la reacción se ca-
10 liente a reflujo durante 2 horas.

Se deja enfriar y el producto de reacción se neutraliza con una solución de NaOH 2N hasta pH = 7,0. La solución acuosa se extrae con cloroformo mediante una extracción continua. Se seca la fracción clorofórmica y se evapora el
15 disolvente a vacío, quedando un sólido cristalino que se recristaliza de agua. Se obtiene 100 g.

Rendimiento: 87%; p.f. = 198-199°C

El producto obtenido se identifica como ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.
20 lico.

Análisis cuantitativo C₁₆H₈NO₆ : 54,82% de C, 3,55% de H y 24,36% de N.

Tercera fase:

En un reactor provisto de refrigerante de reflujo se
25 introducen 135 ml. de KOH al 50% y 450 ml de éter carente de alcohol y de amoníaco. Se enfría con una buena mezcla frigorífica entre -5 y -10°C, y se añaden a continuación, manteniendo una buena agitación y en pequeñas porciones 45 g de N-

-nitrosometilurea. Finalizada la adición se deja agitando 10 a 15 minutos más y se decanta la solución etérea y se seca con potasa en lentejas. Para todas estas operaciones se debe utilizar una vitrina con una buena capacidad de aspiración y el material empleado debe tener los bordes redondeados ya que el diazometano es un gas venenoso y explosivo.

La solución de diazometano en éter se utiliza directamente para metilar los grupos ácidos de la forma siguiente:

En un matraz provisto de condensador, agitador y embudo de adición con camisa para refrigeración, se disponen 11,7 g (0,05 moles) de ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, suspendido en 100 ml de éter seco carente de alcohol. Se rodea de una mezcla frigorífica y se adiciona lentamente la solución de diazometano antes obtenida. Finalizada la adición, se deja agitando 3 horas más. Se elimina el éter a vacío quedando un sólido que recristaliza de acetona-agua.

Rendimiento: 98%; p.f. = 173°C, cristales de color, amarillo. El producto se identifica como nifedipina, 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina.

Análisis cuantitativo: $C_{17}H_{18}N_2O_6$: 58,8% de C, 5,17% de H, 8,15% de N.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la síntesis de la 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina, que consiste esencialmente en condensar 2 moléculas de acetoneitrilo en presencia de sodio, reaccionando a continuación con una molécula de benzaldehido nitrado en posición 2 para dar la 4-(2'-nitrofenil)-3,6-dimetil-3,5-diciano-1,4-dihidropiridina, la cual se hidroliza a continuación en medio ácido para dar ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, cuyo ácido se etila con diazometano para dar la 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina.

2. Procedimiento para la síntesis de la 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina.

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 8 de junio de 1979

CALZADA Y CIA., S.R.C.

p.a.

