

423.445

Int. Cl.: C07D/A61K

No 423.445

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD

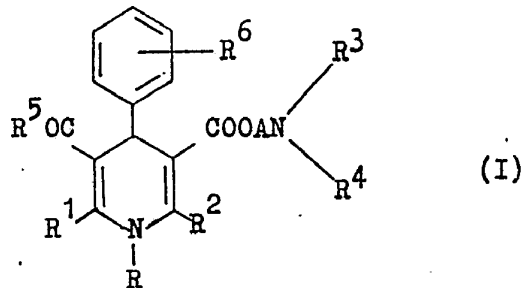
RESIDENCIA: No. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chujo-ku
Tokio, Japón.ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE UN ESTER AMINOALQUILICO DE UN ACIDO
2,6-DIALQUIL(INFERIOR)-4-FENIL SUSTITUIDO-
-1,4-DIHIIDROPIRIDIN-3-CARBOXILICO "

Prioridad: Patente japonesa	n.º 25566/1972	3-3-73
	44821/1973	20-4-73
	52307/1973	11-5-73.
	54939/1973	17-5-73
	83276/1973	24-7-73
	134069/1973	29-11-73
	134070/1973	29-11-73

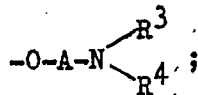
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a un procedimiento de producción de nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina y más especialmente se refiere a un procedimiento de producción de los derivados éster aminoalquílicos de ácidos 2,6-dialquil(inferior)-4-fenil sustituido-1,4-dihidropiridin-3-carboxílicos representados por la fórmula general:



donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; R³ representa un grupo fenilo que puede llevar un sustituyente o un grupo aralquilo que puede llevar un sustituyente; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; A representa un grupo alquileno inferior; R⁵ representa un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un grupo alcoxi inferior o



y R⁶ representa un grupo nitro o un grupo trifluorometilo.

Los compuestos de esta invención poseen excelente actividad vasodilatadora cerebral.

2. Descripción de la técnica anterior

Como derivados del ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-di

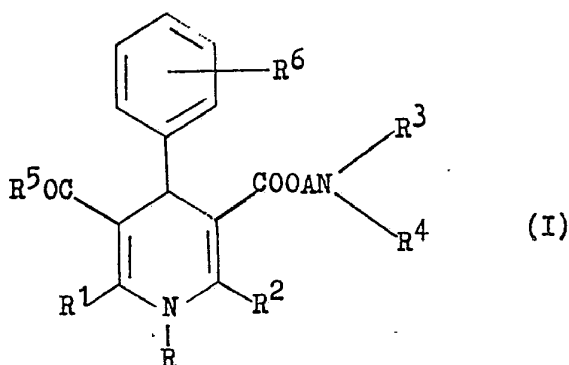
1 carboxílico, se han conocido desde hace tiempo los ésteres
diéticos de los ácidos 4-nitro-fenil sustituido-2,6-dimetil-
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos, como se describe, por
ejemplo, en "Chem. Ber., 20, 1338-1343 (1887) y J. Am. Chem.
5 Soc., 71, 4003-4007 (1949). Asimismo, otros ejemplos son los
ésteres alcoxiarquílicos del ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-di-
carboxílicos, descritos en las memorias de las patentes esta-
dounidenses 3.485.847 y 3.511.847 y en las publicaciones de
patentes alemanas núms. 1.813.436, 2.013.431 y 2.018.738.

10 Entre los compuestos conocidos, el éster metílico
del ácido 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-
3,5-dicarboxílico es muy conocido como compuesto que presenta
actividad vasodilatadora coronaria y actividad espasmolítica
(véase la patente estadounidense nº 3.485.847) conocido con
15 el nombre de "Nifedipine" (nombre aprobado de la Comisión de
la Farmacopea Británica). También es sabido que el éster die-
tílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-trifluormetilfe-
nil)-3,5-piridindicarboxílico posee una actividad reductora
de la presión sanguínea (véase, por ejemplo, la patente estado-
20 unidense nº 3.511.847). Sin embargo, no se ha conocido prácti-
camente que estos compuestos conocidos posean actividad vaso-
dilatadora cerebral.

COMPENDIO DE LA INVENCION

25 Como resultado de las diversas investigaciones so-
bre derivados de ácidos 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos,
los inventores han descubierto que los compuestos representa-
dos por la fórmula general (I)

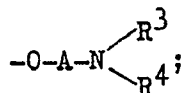
30



10

15

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; R^3 representa un grupo fenilo que puede llevar un sustituyente o un grupo aralquilo que puede llevar un sustituyente; R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; A representa un grupo alquileno inferior; R^5 representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo alcoxi inferior o un grupo



20

y R^6 representa un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, poseen actividad espasmolítica musculotrópica así como una actividad vasodilatadora cerebral especialmente buena y presenta poca toxicidad. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son especialmente adecuados para curar la obstrucción del flujo sanguíneo vascular cerebral.

25

Además, los ésteres alquílicos sustituidos con un grupo nitrogenado de los ácidos 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos de esta invención todavía no eran conocidos; por lo tanto, constituyen una cuestión inesperada que estos compuestos nuevos posean las actividades antes descritas.

30

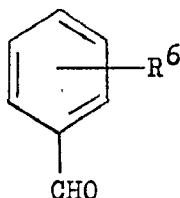
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención representados por

1 la fórmula general (I) se preparan por los siguientes métodos:

A). El derivado de benzaldehído representado por la fórmula (II)

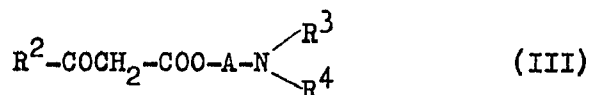
5



(II)

donde R⁶ tiene el significado dado en la fórmula general I, el éster aminoalquílico de un ácido alcanoilacético inferior representado por la fórmula III

10



donde R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado en la fórmula general I, y el derivado enamínico representado por la fórmula general IV:

15



donde R, R¹ y R⁵ tienen el significado dado en la fórmula general I, se hacen reaccionar en proporciones prácticamente equimoleculares sin disolvente o en un disolvente como etanol, isopropanol, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc. La reacción puede ser promovida calentando el sistema reaccionante. Además, el derivado de enamina representado por la fórmula IV puede ser preparado por reacción de un compuesto de β-dicetona representado por la fórmula V

20

25



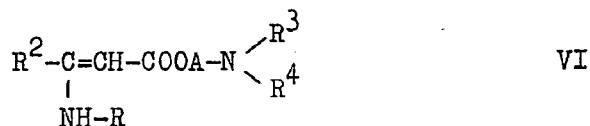
donde R¹ y R⁵ tienen el significado dado en la fórmula general I y la amina está representada por la fórmula XVI

30



1 donde R tiene el mismo significado que en la fórmula gene-
ral I y separando el producto antes de su uso pero también
se puede emplear, naturalmente, el siguiente método: el com-
puesto de fórmula V se hace reaccionar con una cantidad
5 prácticamente equimolecular o en exceso de la amina de fór-
mula general XVI en una vasija de reacción, preferiblemente
en presencia de un disolvente orgánico como etanol para for-
mar el compuesto de fórmula general IV; después se añaden
el compuesto de fórmula general II y el compuesto de fórmula
10 general III a la mezcla de reacción que contiene el compues-
to de fórmula general IV sin aislarlo para proseguir la
reacción.

15 B). El compuesto representado por la fórmula gene-
ral II, el compuesto de enamina representado por la fór-
mula general VI



20 donde R, R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado en la fór-
mula general I, y el compuesto representado por la fórmula
general V, se hacen reaccionar en condiciones similares a
las del método A). Además, como en el método A), el compuesto
de fórmula general III puede hacerse reaccionar con la amina
de fórmula general XVI para formar el compuesto de fórmula
25 general VI y el compuesto de fórmula general II y el compues-
to de fórmula general V pueden ser agregados a la mezcla de
reacción sin aislar el compuesto de fórmula VI así formado.

30 En el caso de producir el compuesto de fórmula VI
o el compuesto de fórmula IV por reacción del compuesto de
fórmula III o del compuesto de fórmula V con el compuesto de

1 fórmula XVI por los métodos antes descritos, es preferible
utilizar el compuesto de fórmula XVI en cantidades práctica-
mente equimoleculares o en exceso sobre las cantidades del
compuesto de fórmula III o del compuesto de fórmula V y aña-
5 dir el compuesto de fórmula XVI, si es necesario, en forma
de una solución del mismo en un disolvente orgánico como
metanol, etanol y similares, al sistema de reacción. Además,
cuando se emplea una cantidad excesiva del compuesto de fór-
mula XVI, es necesario que, una vez que la reacción ha ter-
10 minado, el exceso de compuesto de fórmula XVI sea separado
de la mezcla de reacción mediante un método de concentración
a presión reducida, etc, y después se haga reaccionar el
producto con las otras sustancias reaccionantes, es decir,
con el compuesto de fórmula II y con el compuesto de fórmu-
15 la III o con el compuesto de fórmula II y el compuesto de
fórmula V.

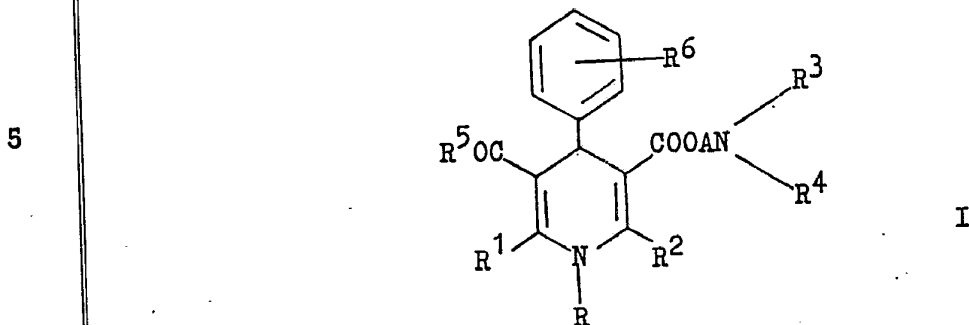
Los productos de la invención preparados por los di-
versos métodos antes descritos pueden ser aislados y purifi-
cados mediante una operación química ordinaria tal como ex-
20 tracción, cromatografía en columna, recristalización y si-
milares.

Los compuestos de la invención de fórmula general I
pueden encontrarse convenientemente en forma de sus sales de
adición de ácidos orgánicos como acetatos, fumaratos, malea-
25 tos, tartratos, etc.

La dosis apropiada de los compuestos de esta inven-
ción para los seres humanos es de 0,1 a 0,5 mg por adminis-
tración intravenosa, una vez al día, o de 5 a 10 mg por admi-
nistración oral, dos o tres veces al día.

30 Como ejemplos del grupo alquilo inferior represen-

1 tado por R, R¹, R², R⁴ y R⁵ en los compuestos de esta inven-
ción de fórmula I



10 citaremos los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-bu-
tilo, terc-butilo, pentilo, etc. y como ejemplos del grupo al-
coxi inferior representado por R⁵ citaremos los grupos meto-
xi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-bu-
toci, pentiloxi, etc. Como ejemplos de grupos alcoxi inferior
15 sustituídos con un grupo alcoxi inferior representados por R⁵
citaremos los grupos metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxisto-
xi, 2-propoxietoxi, 2-metoxipropoxi, 2-propoxipropoxi, 5-me-
toxipentiloxi, 3-metoxipentiloxi, etc. Como ejemplos del gru-
po alquileno representado por A en la fórmula general ante-
rior I citaremos los grupos metileno, etileno, trimetileno,
20 tetrametileno, propileno, etileno, etc. Como ejemplos de los
grupos fenilo que pueden llevar un sustituyente representados
por R³ citaremos los grupos fenilo, o-tolilo, m-tolilo, p-to-
lilo, 2,3-xililo, mesitilo, cumenilo, o-metoxifenilo, m-meto-
xifenilo, p-metoxifenilo, o-clorofenilo, m-clorofenilo, p-clo-
25 rofenilo, o-bromofenilo, m-bromofenilo, p-bromofenilo, etc.
Asimismo, son ejemplos de los grupos aralquilo representados
por R³ los grupos bencilo, fenetilo, etc y otros ejemplos de
los sustituyentes del grupo alquilo son los grupos alquiloinfe-
riores como metilo, etilo, etc; grupos alcoxi inferiores como
30 metoxi, propoxi, etc y un átomo de halógeno como cloro, bromo.

1 etc.

Los ejemplos prácticos de los compuestos preparados por el procedimiento de esta invención son los siguientes:

5 éster 5-metílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

éster 5-etílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

10 éster 5-isopropílico de éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

15 éster 5-isopropílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

éster 5-isopropílico del éster 3-β-(N-bencil-N-etilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

20 éster 5-isopropílico del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)propílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

éster 5-isopropílico del éster 3-β-(N-p-metoxibencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

25 éster 5-etílico del éster 3-β-(N-p-clorobencil-N-metilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

30 éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

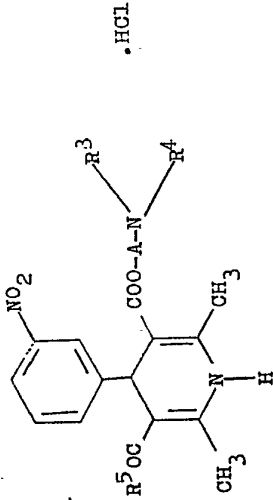
- 1 éster β -(N-p-clorobencil-N-metilamino)etílico del ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
- 5 dihidrobromuro del éster bis [β -(N-o-clorobencil-N-etilamino)-etílico] del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- éster β -(N-etil-N-p-metoxifenilamino)etílico del ácido 4-(2'-trifluormetilfenil)-2,6-dimetil-5-propionil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico
- 10 hidrocloreuro del éster β -(N-p-clorofenil-N-metilamino)etílico del ácido 3-acetil-2,6-dietil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico
- 15 dihidrocloreuro de éster bis [β -(N-bencil-N-metilamino)etílico] del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico
- hidrocloreuro del éster 5-(2-propoxi)etílico del éster 3- β -(N-metil-N-p-tolilmetilamino)etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico

20 Los resultados de la actividad vasodilatadora cerebral de estos compuestos son indicados en la siguiente tabla.

Método: Unos perros cruzados adultos se anestesian con pentabarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y se ventilan artificialmente. Se mide el flujo sanguíneo vertebral con un medidor de caudales electromagnético (Nihon Kohden Co., Ltd. MF-5) colocado alrededor del vaso. Se mide la DL_{50} empleando ratones. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

30



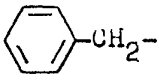
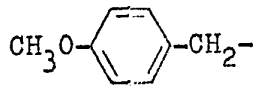
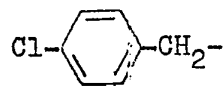
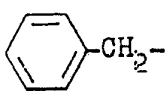



	Muestra			Dosis efectiva para el flujo sanguíneo vertebral (mg/kg, i.v.)	DL ₅₀ (mg/kg, i.v.)
	R ⁵	A	R ³		
1	CH ₃ O-	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -	20,7
5	C ₂ H ₅ O-	"	"	"	15
		"	"	"	"
15	"	"	"	C ₂ H ₅ -	12
	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	CH ₃ -	10
	C ₂ H ₅ O-	-CH ₂ CH ₂ -		"	10
20	"	"		"	12
	CH ₃ -	"		"	40
25	"	"		"	45
	Nifedipina			0,001 - 0,01	5,6

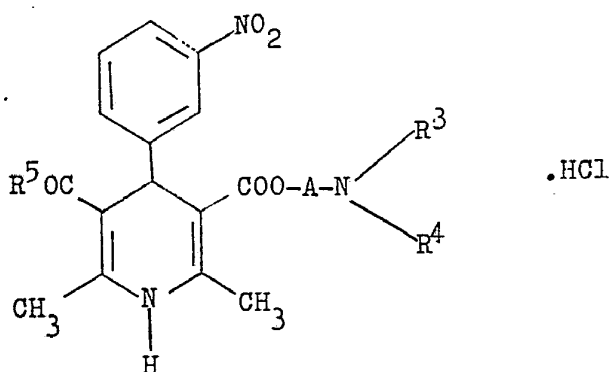
1

5

Muestra

	R ⁵	A	R ³	R ⁴
10	CH ₃ O-	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -
	C ₂ H ₅ O-	"	"	"
15	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHO-}$	"	"	"
	"	"	"	C ₂ H ₅ -
	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	CH ₃ -
20	C ₂ H ₅ O-	-CH ₂ CH ₂ -		"
	"	"		"
	CH ₃ -	"		"
25	"	"		"
	Nifedipina			

30



<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Dosis efectiva para el flujo sanguíneo vertebral (mg/kg, i.v.)</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg, i.v.)</u>
-CH ₂ -	CH ₃ -	0,0003 - 0,01	20,7
"	"	" "	15
"	"	" "	"
"	C ₂ H ₅ -	" "	12
"	CH ₃ -	" "	10
-CH ₂ -	"	" "	10
-CH ₂ -	"	" "	12
-CH ₂ -	"	0,001 - 0,01	40
-CH ₂ -	"	" "	45
		0,001 - 0,01	5,6

1 Los siguientes datos farmacológicos representan la
actividad vasodilatadora cerebral, la actividad espasmolítica
ca y la toxicidad aguda de uno de nuestros compuestos, el
hidrocloruro del éster 5-metilico del éster 3-β-(N-bencil-N-
5 metilamino)etilico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (denominado en adelante
compuesto A) en comparación con las de la papaverina y la
nifedipina.

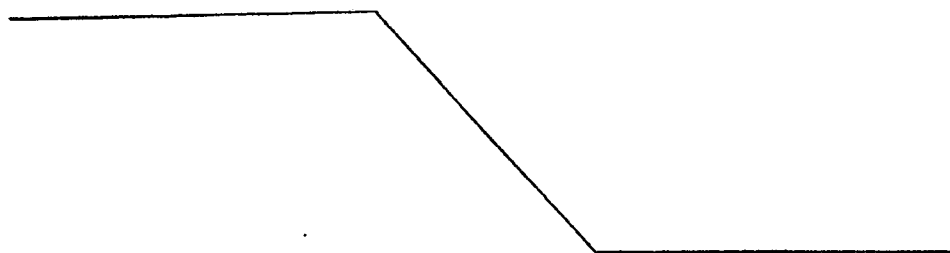
10 1. Efecto sobre la circulación cerebral, el ritmo
cardiaco y la presión sanguínea después de una inyección in-
travenosa:

15 Métodos: Unos perros cruzados adultos se anestesian
con pentobarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y se ven-
tilan artificialmente. Se mide el caudal sanguíneo vertebral
con un medidor de caudales electromagnético (Nihon Kohden Co.
15 Ltd. MF-5) colocado alrededor del vaso. Se mide la presión
sanguínea en la arteria femoral mediante un transductor de
presión (Nihon Kohden Co., Ltd. MPU-0,5) y el ritmo cardiaco
mediante un cardiotaquímetro (Nihon Kohden Co., Ltd. RT-2).
20 Todas las drogas se administran en la zona femoral.

25 Resultados: Los efectos del compuesto A, de la papa-
verina y de la nifedipina sobre el flujo sanguíneo vertebral,
la presión sanguínea media y el ritmo cardiaco en los perros
anestesiados están indicados en la siguiente tabla.

25

30



TABLA

Drogas	Dosis (mg/kg i.v.)	Número de animales	Flujo sanguíneo vertebral ($\Delta\%$ \pm ET)	Presión sanguínea media (Δ mm Hg \pm ET)	Ritmo cardíaco (Δ latidos/minuto \pm ET)
Papaverina	0,1	8	22 \pm 3,4	-9 \pm 1,1	8 \pm 1,5
	0,3	8	67 \pm 7,1	-21 \pm 2,8	22 \pm 3,5
	1,0	8	124 \pm 13,8	-32 \pm 3,5	44 \pm 4,8
Nifedipina	0,001	5	47 \pm 13,5	-10 \pm 1,6	10 \pm 3,5
	0,003	4	104 \pm 25,8	-24 \pm 5,9	18 \pm 3,2
	0,01	6	135 \pm 28,8	-39 \pm 3,2	17 \pm 4,0
Compuesto A	0,0003	8	27 \pm 4,4	-1 \pm 0,6	4 \pm 1,3
	0,001	8	61 \pm 9,5	-7 \pm 1,5	12 \pm 2,2
	0,003	8	132 \pm 13,8	-14 \pm 2,2	18 \pm 2,0
	0,01	8	200 \pm 27,5	-29 \pm 3,5	25 \pm 5,3

1

5

10

15

20

25

30

1

<u>Drogas</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg i.v.)</u>	<u>Número de</u> <u>animales</u>	<u>Flujo</u> <u>tebral</u>
Papaverina	0,1	8	22
	0,3	8	67
	1,0	8	124
Nifedipina	0,001	5	47
	0,003	4	104
	0,01	6	135
Compuesto A	0,0003	8	27
	0,001	8	61
	0,003	8	132
	0,01	8	200

15

20

25

30

TABLA

<u>Número de animales</u>	<u>Flujo sanguíneo vertebral ($\Delta\%$ \pm ET)</u>	<u>Presión sanguínea media (Δ mm Hg \pm ET)</u>	<u>Ritmo cardiaco (Δ latidos/minuto \pm ET)</u>
8	22 \pm 3,4	-9 \pm 1,1	8 \pm 1,5
8	67 \pm 7,1	-21 \pm 2,8	22 \pm 3,5
8	124 \pm 13,8	-32 \pm 3,5	44 \pm 4,8
5	47 \pm 13,5	-10 \pm 1,6	10 \pm 3,5
4	104 \pm 25,8	-24 \pm 5,9	18 \pm 3,2
6	135 \pm 28,8	-39 \pm 3,2	17 \pm 4,0
8	27 \pm 4,4	-1 \pm 0,6	4 \pm 1,3
8	61 \pm 9,5	-7 \pm 1,5	12 \pm 2,2
8	132 \pm 13,8	-14 \pm 2,2	18 \pm 2,0
8	200 \pm 27,3	-29 \pm 3,6	25 \pm 5,3

1 2. Efecto directo sobre las arterias cerebral y femoral:

5 Para el análisis del efecto selectivo sobre la vasculatura por las drogas, del efecto directo sobre el lecho vascular cerebral (arteria vertebral) y periférico (arteria femoral) se estudiaron por el método de la perfusión de volumen constante.

10 Método: Se anestesiaron unos perros cruzados adultos con pentobarbital sódico (30 mg/kg, vía intravenosa) y se ventilaron artificialmente. Como anticoagulante se empleó heparina (1000 μ /kg, vía intravenosa). Los métodos de la perfusión de cada arteria fueron los siguientes: 1) para la arteria vertebral, la sangre arterial conducida desde la arteria carótida común izquierda es recogida por el tubo Tygon y perfundida mediante la bomba de motor Sigma (Mippleport N.Y. T-8) a la arteria vertebral derecha. 2) Para la arteria femoral, la sangre arterial procedente de la arteria femoral próxima es perfundida mediante la bomba de motor Sigma en la arteria femoral distal. Las respuestas vasculares se expresan como variaciones en la presión de perfusión que es medida por el transductor de presiones (Nihon Kohden Co., Ltd. MPU-0,5).
15 Todas las drogas se administran en un tubo de goma conectado cerca de cada cánula arterial mediante un microinyector (Jintan Terumo, NSN-100). Se determina la curva de respuesta a la dosis de cada droga y se obtiene la dosis efectiva al 50 % (DE₅₀) de cada droga, cuando las respuestas máximas a la papaverina a una dosis de 3000 μ g por vía intraarterial se expresa como respuesta del 100 %.

20
25
30 Resultados: Los efectos de la papaverina, de la nifedipina y del compuesto A administrados intra-arterialmente sobre la arteria vertebral y femoral se encuentran en la siguiente tabla.

TABLA

Drogas	Número de animales	Vasodilatación, ED ₅₀ , µg ± ET		Relación de selectividad (DE ₅₀ en la arteria femoral y DE ₅₀ en la arteria vertebral)
		Arteria vertebral	Arteria femoral	
Papaverina	4	72,8 ± 8,71	48,8 ± 3,73	0,67
Nifedipina	4	0,74 ± 0,15	0,37 ± 0,11	0,50
Compuesto A	4	0,66 ± 0,20	0,86 ± 0,11	1,3

1

5

10

15

20

25

30

1

<u>Drogas</u>	<u>Número de animales</u>	<u>Vasodilatación, Arteria vertebral</u>
Papaverina	4	72,8 ± 8,71
Nifedipina	4	0,74 ± 0,15
Compuesto A	4	0,66 ± 0,20

5

10

15

20

25

30

TABLA

de as	Vasodilatación, ED ₅₀ , $\mu\text{g} \pm \text{ET}$		Relación de selectividad (DE ₅₀ en la arteria femoral y DE ₅₀ en la arteria vertebral)
	Arteria vertebral	Arteria femoral	
	72,8 \pm 8,71	48,8 \pm 3,73	0,67
	0,74 \pm 0,15	0,37 \pm 0,11	0,50
	0,66 \pm 0,20	0,86 \pm 0,11	1,3

1 3. Actividad espasmolítica:

Métodos: El íleo de cobaya aislado se suspende en solución de Tyrodes mediante un aparato Magnus y se registran los movimientos del músculo en un quimógrafo mediante una palanca isotónica. Se utilizan cloruro bórico, acetilcolina e histamina como agonista y se mide la inhibición al 50 % por el antagonista en función de las respuestas contractiles al agonista.

5 Resultados:

10

TABLA

Agonista	Concentración (g/ml)	Actividad espasmolítica (g/ml ± E.T.)		
		Papaverina	Nifedipina	Compuesto A
Cloruro bórico	2×10^{-4}	$(7,2 \pm 0,2) \times 10^{-6}$	$(3,3 \pm 0,2) \times 10^{-9}$	$(1,9 \pm 0,4) \times 10^{-9}$
Acetilcolina	10^{-7}	$(1,1 \pm 0,1) \times 10^{-5}$	$(1,6 \pm 1,1) \times 10^{-8}$	$(5,2 \pm 10) \times 10^{-9}$
Histamina	10^{-7}	$(7,0 \pm 1,9) \times 10^{-6}$	$(5,5 \pm 0,9) \times 10^{-8}$	$(1,8 \pm 0,2) \times 10^{-9}$

15

4. Toxicidad aguda:

20

La comparación entre la toxicidad aguda intravenosa del compuesto A y de la nifedipina se realiza utilizando unos ratones macho ICR y perros cruzados.

TABLA

Muestra	DL ₅₀ (mg/kg, i.v.)	
	Ratones	Perros
Compuesto A	20,7	6,1
Nifedipina	5,6	1,5

25

De los resultados anteriores se deduce que los compuestos de esta invención poseen una potente actividad espasmolítica, potente y selectiva actividad vasodilatadora cerebral y baja toxicidad.

30

Por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la

1 embolia aguda causada por una enfermedad vascular cerebral
oclusiva y de la apoplejía y estado post-apopléctico causados
por trastornos vasculares cerebrales tanto por inyección co-
mo por administración oral a largo plazo.

5 EJEMPLO 1

Se agita durante 6 horas a 100°C, en un baño de
aceite, una mezcla de 5 g de éster β-(N-bencil-N-metilami-
no)etílico de ácido acetoacético, 2,8 g de éster isopropílico
de ácido β-aminocrotónico y 3 g de m-nitrobenzaldehído. Des-
pués, tratando el producto como en el Ejemplo 2 dado a con-
tinuación se obtiene el hidrocioruro del éster 3-β-(N-bencil-
N-metilamino)etílico del éster 5-isopropílico del ácido 2,6-
dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxí-
lico.

15 Análisis elemental para C₂₈H₃₄N₃O₆Cl:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,82	6,30	7,72	6,52
Encontrado:	61,58	6,15	7,42	6,50

20 EJEMPLO 2

Una mezcla de 4,98 g de éster N-bencil-N-metilami-
noetílico de ácido acetoacético, 2,3 g de éster metílico de
ácido β-aminocrotónico y 3 g de m-nitrobenzaldehído se agita
durante 6 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla de
reacción se somete a cromatografía en columna de gel de sílice
(de 4 cm de diámetro y 25 cm de altura) y después se eluye
con una mezcla 20:1 de cloroformo y acetona. El efluente con-
teniendo el producto deseado se concentra y se comprueba por
cromatografía en capa fina. El producto en polvo así obte-
nido se disuelve en acetona y después de ajustar la solución
con una solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno

1 a pH 1-2, se concentra la solución para dar 2 g de hidroclo-
ruro del éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico del éster
5-metílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrodifenil)-1,4-di-
hidropiridin-3,5-dicarboxílico. El producto así obtenido se
5 cristaliza después en una mezcla de acetona y éter.

Punto de fusión: 136-140°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_6Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	60,52	5,86	8,14	6,87
10 Encontrado:	60,25	5,87	7,88	6,67

EJEMPLO 3

En un baño de aceite se agita durante 5 horas a
100°C una mezcla de 4,2 g de éster β-(N-metil-N-fenilamino)-
etílico de ácido acetoacético, 2,05 g de éster metílico de
15 ácido β-aminocrotónico y 2,68 g de m-nitrobenzaldehído. La
mezcla de reacción se somete a cromatografía en una columna
de gel de sílice (de 4 cm de diámetro y 25 cm de altura) y
después se eluye con una mezcla 20:1 en volumen de cloroformo
y acetona. El efluente se comprueba por cromatografía en
20 capa fina y se recoge el efluente que contiene el produc-
to deseado y se concentra a presión reducida cristalizando
el producto deseado. Los cristales se recogen y recristali-
zan en una mezcla de éter y éter de petróleo para dar 0,9 g
de éster 3-β-(N-metil-N-fenil)aminoetílico de éster 5-metíli-
25 co de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-
3,5-dicarboxílico.

Punto de fusión: 135-138°C.

Análisis elemental para $C_{25}H_{27}N_3O_6$:

	C %	H %	N %
Calculado :	64,50	5,85	9,03
30 Encontrado:	64,48	5,81	8,95

1

EJEMPLO 4

5

10

15

20

25

30

En 3 ml de isopropanol se disuelven 4,4 g de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacético, 2,6 g de éster isopropílico de ácido β -aminocrotónico y 2,7 g de o-nitrobenzaldehído y después la solución así preparada se calienta durante 5 horas a 80°C. La mezcla de reacción se disuelve en 50 ml de cloroformo y después la solución se lava con 20 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 20 ml de agua y además con 30 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico y 20 ml de agua. La capa de cloroformo así formada se separa, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se destila el cloroformo a presión reducida. El residuo formado se disuelve en una pequeña cantidad de cloroformo y la solución preparada se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (de 3 cm de diámetro y 20 cm de altura). El producto se eluye con una mezcla 20:1 en volumen de cloroformo y acetona. El efluente se comprueba con cromatografía en capa fina y el efluente conteniendo el producto deseado se recoge y se concentra a presión reducida para dar 2,2 g de éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de éster 5-isopropílico de ácido 2,5-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico. El producto se disuelve en acetona y después de neutralizar la solución con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se concentra a presión reducida para dar el hidrocloreuro del compuesto antes mencionado.

Punto de fusión: 208-210°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{28}H_{34}N_3O_6Cl$.

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,82	6,30	7,72	6,52
Encontrado:	61,63	6,25	7,65	6,73

1

EJEMPLO 5

5

En 5 ml de isopropanol se disuelven 5,0 g de éster γ -(N-bencil-N-metilamino)propílico de ácido acetoacético, 2,7 g de éster isopropílico de ácido β -aminocrotónico y 2,9 g de m-nitrobenzaldehído y la solución se calienta a 80°C durante 5 horas.

10

Después, tratando la mezcla de reacción así obtenida como en el Ejemplo 4, se obtienen 3,1 g. de éster 3- γ -(N-bencil-N-metilamino)propílico de éster 5-isopropílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico. El punto de fusión del hidrocloreuro de este compuesto es 166-169°C (desc.).

15

Análisis elemental para $C_{29}H_{36}N_3O_6Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	62,41	6,50	7,53	6,35
Encontrado :	62,35	6,39	7,41	6,55

20

En 3 ml de isopropanol se disuelven 4,0 g de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacético, 2,1 g de éster etílico de ácido β -aminocrotónico y 2,4 g de m-nitrobenzaldehído y después la solución se calienta a 30°C durante 5 horas.

25

Tratando el producto así obtenido como en el Ejemplo 4, se obtienen 1,5 g del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de éster 5-etílico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico. Los resultados del análisis elemental del hidrocloreuro del producto se dan a continuación:

30

Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_3O_6Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,19	6,09	7,93	6,69
Encontrado:	61,43	6,33	7,66	6,59

EJEMPLO 7

En 6 ml de alcohol isopropílico se disuelven 2,6 g de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido β -aminocrotónico, 1,1 g de acetoacetato de metilo y 1,5 g de m-nitrobenzaldehido y la solución preparada se agita durante 6 horas a $85^{\circ}C$.

Se enfría la mezcla de reacción, se disuelven 10 ml de cloroformo y después la solución se lava una vez con un exceso de ácido clorhídrico diluido y luego tres veces con 7 ml de agua cada vez. Después la capa de cloroformo así formada se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila el cloroformo. Cuando el residuo se mezcla con 15 ml de acetato de etilo, seguido de agitación, cristaliza el producto que se separa, se seca y se recristaliza de acetona para dar 2,4g de cristales de hidrocloreuro de éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de éster 5-metílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

Punto de fusión: $128-132^{\circ}C$ (desc.).

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_6Cl \cdot \frac{1}{2}CH_3COCH_3$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	60,60	6,10	7,71	6,50
Encontrado:	60,61	6,14	7,46	6,71

EJEMPLO 8

En 20 ml de alcohol isopropílico se disuelven 5,0 g de éster β -dimetilaminoetílico de ácido β -aminocrotónico, 7,2 g de éster (N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacético y 4,3 g de m-nitrobenzaldehido y después la so-

1 lución formada se agita durante 5 horas a 85°C. Una vez ter-
minada la reacción, se enfría la mezcla, se disuelve en 50 ml
de acetato de etilo y después el producto se extrae una vez
5 con un exceso de ácido clorhídrico y a continuación tres ve-
ces con 50 ml de agua cada vez. Los extractos se combinan y
después de alcalinizar la solución con solución acuosa diluí-
da de hidróxido sódico, se extrae el producto con cloroformo.
El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato magnésico an-
hidro, se concentra, se purifica mediante cromatografía en
10 columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo como elu-
yente y después se recogen las fracciones que interesan. La
mezcla de fracciones se concentra, se acidula con ácido clor-
hídrico etanólico y después se separa el disolvente por des-
tilación para dar 4,0 g de un polvo cristalino de éster 5-β-
15 (N,N-dimetilamino)etílico de éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)
etílico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropi-
ridin-3,5-dicarboxílico.

Análisis elemental para $C_{29}H_{38}N_4O_6Cl_2$:

	C %	H %	N %	Cl %
20 Calculado :	57,14	6,28	9,18	11,63
Encontrado:	57,02	6,56	8,93	11,33

EJEMPLO 9

En 12 ml de alcohol isopropílico se disuelven 4,0 g
de éster β-(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacéti-
25 co, 1,22 g de m-nitrobenzaldehido y 1,3 ml de amoniaco acuoso
y la solución formada se agita durante 6 horas a 85°C. Después,
tratando la mezcla de reacción así obtenida como en el Ejem-
plo 8, se obtienen 3,0g de un polvo cristalino de hidrocloru-
ro de éster bis β-(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido
30 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-

1 xílico.

Análisis elemental para $C_{35}H_{42}N_4O_6Cl_2$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,31	6,17	8,17	10,34
5 Encontrado:	61,06	6,20	7,95	10,22

EJEMPLO 10

En 7 ml de isopropanol se disuelven 2,2 g de éster β -cloroetílico de ácido acetoacético, 6,6 g de m-nitrobenzal-
10 dehidro y 5,2 g de éster etílico de ácido β -aminocrotónico y la solución se calienta a 80°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción, los cristales así formados se recogen por filtración y se recristalizan de metanol para dar 3,5 g de éster 5-etílico del éster 3- β -cloroetílico del ácido 2,6-
15 dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

Punto de fusión: 164-165°C

Análisis elemental para $C_{19}H_{21}N_2O_6Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	55,76	5,16	6,85	8,69
20 Encontrado:	55,55	5,00	6,58	8,83

EJEMPLO 11

25 Una mezcla de 5,0 g de éster β -(N-metil-N-p-metoxibencilamino)etílico de ácido acetoacético, 2,4 g de éster etílico de ácido β -aminocrotónico y 2,4 g de m-nitrobenzal-
dehidro se calienta a 85°C durante cinco horas. Después, tratando la mezcla de reacción así obtenida como en el Ejemplo
30 13, se obtienen 4,1 g de éster 3- β -(N-metil-N-p-metoxiben-

1 cilamino)etílico de éster 5-etílico de ácido 2,6-dimetil-4-
(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxí-
lico.

5 El espectro de resonancia magnética nuclear de
este producto coincide con su estructura química.

Análisis elemental para $C_{28}H_{33}N_3O_7$:

	C %	H %	N %
10 Calculado :	64,23	6,35	8,03
Encontrado:	64,01	6,41	7,85.

EJEMPLO 12

15 Se agita durante 3 horas a 95°C una mezcla de 1,5 g
de m-nitrobenzaldehído , 2,8 g de éster β-(N-metil-N-p-clo-
robencilamino)etílico de ácido acetoacético, 1,3 g de éster
etílico de ácido β-aminocrotónico y 5 ml de etanol.

20 El disolvente se separa por destilación a presión
reducida de la mezcla de reacción, el residuo se somete a
cromatografía en columna de gel de sílice y el producto
se eluye con una mezcla 10:1 en volumen de benceno y ace-
tona. Los efluentes que contienen el producto deseado se
recogen y se destila el disolvente. El residuo formado se
disuelve en etanol y después de acidular la solución con
25 solución etanólica 1N de ácido clorhídrico, se destila el
etanol a presión reducida. El residuo así formado se di-
suelve en una pequeña cantidad de acetona y después de
añadir éter a la solución hasta turbidez, se deja la so-
lución en reposo a 0°C para dar 2,8 g de cristales acicu-
lares de color amarillo pálido de hidrocioruro de éster
30 3-β-(N-metil-N-p-clorobencilamino)etílico de éster 5-etí-

1

lico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxílico.

5

Punto de fusión: 135-139°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{27}H_{31}N_3O_6Cl_2$:

10

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	57,45	5,54	7,44	12,56
Encontrado:	57,10	5,62	7,35	12,77

EJEMPLO 13

15

En 20 ml de alcohol isopropílico se disuelven 7,0 g
de éster β -(N-metil-N-p-metoxibencilamino)etílico de ácido
acetoacético, 2,0 g de m-nitrobenzaldehido y 2,2 ml de am-
niaco acuoso al 28 % y la solución se agita durante 6 horas
a 85°C. La mezcla de reacción se disuelve en acetato de eti-
lo y después se extrae una vez con un exceso de ácido clor-
hídrico diluído y tres veces con agua. Los extractos se com-
binan y después de alcalinizar la mezcla con una solución
acuosa diluída de hidróxido sódico, el producto se extrae con

25

30

1 las fracciones que contienen el producto deseado con una mez-
cla 10:1 en volumen de benceno y acetona y los eluatos se re-
cogen y después el disolvente se destila a presión reducida.
El residuo se disuelve en etanol y después de acidular la so-
5 lución con solución etanólica 2N de cloruro de hidrógeno, se
añade acetato de etilo hasta turbidez. Después la solución se
deja en reposo durante 3 días a 0°C para dar 1,2 g de crista-
les aciculares amarillos de hidroccloruro de éster β -(N-p-clo-
robencil-N-metilamino)etilico de ácido 5-acetil-2,6-dimetil-
10 4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

Punto de fusión: 145-150°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{26}H_{29}N_3O_5Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
15 Calculado :	58,43	5,47	7,86	13,27
Encontrado:	58,65	5,59	7,68	13,10

EJEMPLO 18

En 15 ml de isopropanol se disuelven 5,0 g de és-
ter N-bencil-N-metilaminoetilico de ácido β -aminocrotónico,
3,1 g de m-nitrobenzaldehido y 2,0 g de acetilacetona y des-
20 pués la solución se agita durante 4 horas a 85°C. La mezcla
de reacción se disuelve en 40 ml de acetato de etilo y des-
pués el producto se extrae con un exceso de ácido clorhídri-
co acuoso diluído y después tres veces con 40 ml cada vez de
25 agua. Se combinan entre sí los extractos acuosos y después
se disuelven 10 g de cloruro sódico en el extracto. A con-
tinuación la materia oleosa así formada se extrae cuatro ve-
ces con 50 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extrac-
tos cloroformicos, se secan sobre sulfato magnésico anhidro
y después se destila el cloroformo a presión reducida. El
30 residuo se disuelve en acetona y se añade acetato de etilo a

1 la solución para dar 5,0 g de cristales aciculares amarillos
de hidrocioruro de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de
ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiri-
din-3-carboxílico.

5 Punto de fusión: 154-157°C (desc.).

EJEMPLO 19

En 20 ml de alcohol isopropílico se disuelven 2,9 g
de 2-amino-2-penten-4-ona, 4,41 g de m-nitrobenzaldehido y
7,7 g de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido ace-
toacético y después la solución se calienta a reflujo duran-
te 6 horas. A la mezcla de reacción se añaden 70 ml de aceta-
to de etilo y después de ajustar la solución a pH 1-2 con áci-
do clorhídrico 2N, se separa la capa acuosa así formada. La
capa de acetato de etilo formada se extrae dos veces con agua.
Las capas acuosas se combinan y después de saturar la solu-
ción con cloruro sódico, el producto se extrae dos veces con
cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos, se se-
can sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran. Cuando
se añade una pequeña cantidad de etanol al concentrado, se
forman cristales que se recuperan por filtración y se recrís-
talizan de etanol para dar 7 g de hidrocioruro de éster β -(N-
bencil-N-metilamino)etílico de ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-
(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

25 Punto de fusión: 147-152°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_5Cl \cdot C_2H_5OH$:

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	61,77	6,62	7,67	6,79
Encontrado:	61,59	6,65	7,70	6,49

EJEMPLO 20

30 En 3 ml de isopropanol se disuelven 1,18 g de és-

1 ter N-bencil-N-metilaminoetílico de ácido acetoacético, 0,48 g de 2-amino-2-penten-4-ona y 0,83 g de m-trifluormetilbenzal-

5 dehidro y después la solución se calienta a reflujo durante 6 horas.

5 Se concentra la mezcla de reacción y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (4 cm de diámetro y 15 cm de altura). El producto se eluye con una mezcla 20:1 en volumen de cloroformo y acetona, se comprueban los efluentes que contienen el producto deseado mediante cromatografía en capa fina, se recogen y después se concentran. El residuo formado se disuelve en acetona y después de ajustar la solución a pH 1-2 con una solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno, se concentra la solución. Los cristales formados se recristalizan en acetona para dar 1,3 g de

10 hidrocioruro de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(3'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

15

Punto de fusión: 168-169°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_3F_3Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
20 Calculado :	62,01	5,78	5,36	6,78
Encontrado:	62,30	5,90	5,33	6,95

EJEMPLO 2.1

25 Una mezcla de 1,0 g de o-trifluormetilbenzaldehido, 1,6 g de éster β -(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido acetoacético y 700 mg de éster metílico de ácido β -aminocrotónico se agita durante 6 horas a 110-120°C. La mezcla de reacción se disuelve en una pequeña cantidad de una mezcla 20:1 en volumen de cloroformo y acetona y después la solución se somete

30 a cromatografía en columna de gel de sílice (de 3,5 cm de diá

1 metro y 20 cm de altura). El producto se eluye con una solu-
ción 20:1 en volumen de cloroformo y acetona y después los
efluentes que contienen el producto deseado se comprueban por
cromatografía en capa fina, se recogen y luego se concentran.
5 El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de acetona y,
después de acidular la solución con una solución etanólica
saturada de cloruro de hidrógeno, se concentra. El residuo ob-
tenido se trata con una mezcla de acetona y éter y se crista-
liza para dar 0,7 g de hidrocloruro de éster 5-metilico de
10 éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etilico de ácido 2,6-dime-
til-4-(o-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-
xílico.

Punto de fusión: 182-192°C

Análisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_4F_3Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
15 Calculado :	60,17	5,61	5,20	6,58
Encontrado:	59,93	5,86	5,48	6,90

EJEMPLO 22

20 En 3 ml de alcohol isopropílico se disuelven 1,18 g
de éster β-(N-bencil-N-metilamino)etilico de ácido acetoacé-
tico, 0,55 g de éster metílico de ácido β-aminocrotónico y
0,3 g de m-trifluorometilbenzaldehído y la solución se calienta
a reflujo durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción
y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel de
25 sílice (de 4 cm de diámetro y 15 cm de altura). Después el
producto se eluye con una mezcla de cloroformo y acetona 20:1
en volumen y los efluentes que contienen el producto deseado
se comprueban por cromatografía en capa fina, se recogen y
concentran. El residuo formado se disuelve en acetona y des-
30 pués de ajustar la solución a pH 1-2 con una solución etanó-

1 lica saturada de cloruro de hidrógeno, se concentra la solu-
ción. Cristalizando el residuo así formado empleando acetato
de etilo, se obtienen 1,3 g de hidrocioruro de éster 5-metí-
lico de éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico de ácido
5 2,6-dimetil-4-(m-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-
dicarboxílico.

Punto de fusión: 142-152°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{27}H_{30}N_2O_4F_3Cl$:

	C %	H %	N %	Cl %
10 Calculado :	60,17	5,61	5,20	6,58
Encontrado:	60,47	5,63	5,49	6,71

EJEMPLO 23

En 3 ml de alcohol isopropílico se disuelven 1,07 g
de éster β-(N-bencil-N-metilamino)propílico de ácido acetoacé-
15 tico, 0,52 g de éster etílico de ácido β-aminocrotónico y
0,71 g de m-trifluormetilbenzaldehido y la solución se calien-
ta a reflujo durante 6 horas.

Después, como en el Ejemplo 25, la mezcla de reac-
ción se somete a cromatografía en columna de gel de sílice
20 y los efluentes que contienen el producto deseado se recogen
y concentran para dar 0,9 g de éster 5-etílico de éster 3-β-
(N-bencil-N-metilamino)propílico de ácido 2,6-dimetil-4-(m-
trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

Análisis elemental para $C_{29}H_{33}N_2O_4F_3$:

	C %	H %	N %
25 Calculado :	65,65	6,27	5,28
Encontrado:	65,45	6,40	5,40

EJEMPLO 24

30 Se calienta a reflujo durante 6 horas y agitando
una mezcla de 1,5 g de éster β-(N-bencil-N-metilamino)etílico

1 de ácido 2-(3'-nitrobenziliden)acetoacético, 0,452 g de
éster metílico de ácido β-aminocrotónico y 7 ml de alcohol
isopropílico. Después de enfriar, la mezcla de reacción se
5 combina con 30 ml de cloroformo y después con 10 ml de solu-
ción acuosa 2N de ácido clorhídrico. La mezcla se sacude en
un embudo de separación, se lava dos veces con agua y la ca-
10 pa clorofórmica así formada se separa. La capa clorofórmica
así obtenida se concentra y después de añadir 7 ml de acetato
de etilo al residuo formado, la mezcla se agita durante la
15 noche con lo que se obtienen 1,4 g de cristales. Los crista-
les se disuelven en metanol y después de separar el disol-
vente de la solución por destilación, el residuo se recrís-
taliza en acetona para dar 0,98 g de hidrocloruro de éster
20 5-metílico de éster 3-β-(N-bencil-N-metilamino)etílico
de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-
3,5-dicarboxílico.

25

Análisis elemental para $C_{26}H_{30}N_3O_6Cl$:

30

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	60,52	5,86	8,14	6,87
Encontrado:	60,76	5,72	8,04	7,00

1

EJEMPLO 25

Se prepara una solución acuosa estéril para inyección, conteniendo en 1 ml 0,1 mg de hidrocioruro de éster 5-metilico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etilico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico a partir de la siguiente fórmula:

5

hidrocioruro de éster 5-metilico de éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etilico de ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico	10 mg
cloruro sódico	900 mg
agua para inyección, c.s.	100 ml

10

El éster anterior se disuelve en unos 80 ml de agua y después la solución resultante se lleva a 100 ml por adición de agua y se esteriliza por filtración. La solución estéril se introduce en viales opacos a la luz de 100 ml y se cierran herméticamente los viales.

15

EJEMPLO 26

Se prepara una tableta conteniendo 10 mg por tableta de hidrocioruro de éster 5-metilico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etilico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico a partir de la siguiente fórmula.

20

hidrocioruro del éster 5-metilico del éster 3- β -(N-bencil-N-metilamino)etilico del ácido 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico	10 g
lactosa	80 g
almidón	29 g
estearato magnésico	1 g

25

El éster anterior se pulveriza finamente y se mezcla con la lactosa y el almidón. La mezcla se granula por un método convencional. Se agrega estearato magnésico a los grá-

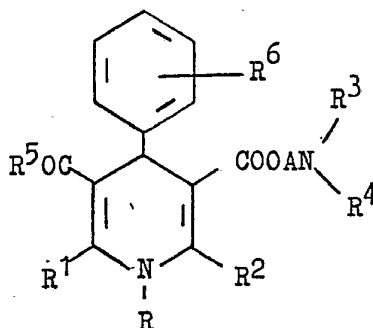
30

1 nulos y se comprime hasta 1000 tabletas con un peso de 0,12 g
cada una.

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

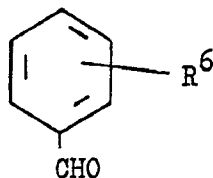
5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un éster amino-
alquílico de un ácido 2,6-dialquil(inferior)-4-fenil susti-
tuído-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico representado por la
fórmula:



donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
inferior; R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, re-
presentan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior; R³
20 representa un grupo fenilo que puede contener un sustituyente
o un grupo aralquilo que puede contener un sustituyente; R⁴
representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
A representa un grupo alquilenos inferior; R⁵ representa un
grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior que puede
25 estar sustituido por un grupo alcoxi inferior o un grupo

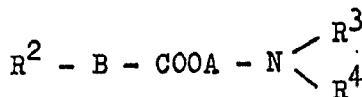
30 $-O-A-N \begin{matrix} \diagup R^3 \\ \diagdown R^4 \end{matrix}$ (donde A, R³ y R⁴ tienen el significado dado ante-
riormente); y R⁶ representa un grupo nitro o un grupo trifluor
metilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un
derivado de benzaldehido representado por la fórmula:



1

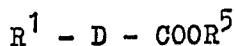
5

donde R⁶ tiene el significado dado anteriormente, con un éster aminoalquílico representado por la fórmula



10

y un compuesto representado por la fórmula



donde R, R¹, R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado anteriormente y uno de los símbolos B y D representan -CO-CH₂- y el otro representa -C=CH- (donde R tiene el significado dado

15

anteriormente).

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es un átomo de hidrógeno, R¹ y R² son el mismo grupo alquilo, R³ es un grupo aralquilo que puede contener un sustituyente, R⁴ es un grupo alquilo inferior, R⁵ es un grupo alcoxi inferior y R⁶ es un grupo nitro.

25

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN ESTER AMINO-ALQUILICO DE UN ACIDO 2,6-DIALQUIL(INFERIOR)-4-FENIL SUSTITUIDO-1,4-DIHIIDROPIRIDIN-3-CARBOXILICO"

30

