

3  
COPIA  
PATENTE DE INVENCION  
=====

Ref: Le A 14 219-1-Span.

Int. Cl.<sup>3</sup>:

C07D

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos  
1,4-dihidropiridincarboxílicos asimétricos.

=====

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residen-  
te en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un proce-  
dimiento para preparar nuevos ésteres asimétricos, N-  
sustituídos, de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxíli-  
cos, útiles como medicamentos, especialmente como me-  
dios coronarios y antihipertensivos.

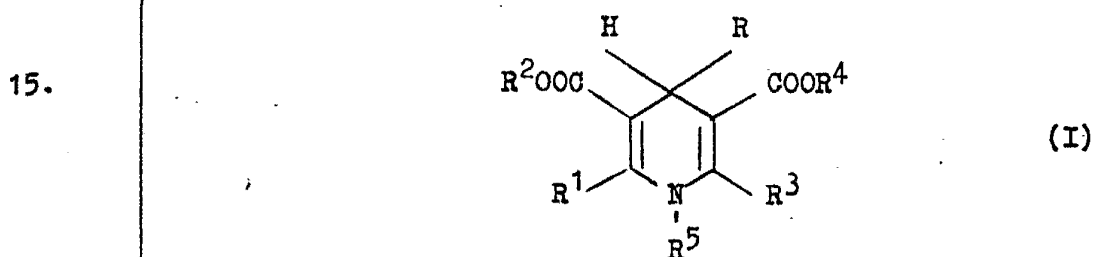
5.

Ya es conocido que las 1,4-dihidropiridinas N-alquilsustituidas se obtienen por reacción de 1,5-dicetonas con alquilaminas (Merz, Richter, Arch. Pharm. 275, 294 (1937)).

5. Otra variante conocida consiste en la reacción de aldehidos con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y aminohidrocloruros según DOS 1.923.990.

Según estos métodos se obtienen derivados simétricos de 1,4-dihidropiridina, mientras los ésteres asimétricos de las 1,4-dihidropiridinas N-sustituidas hasta ahora ni se podían obtener ni eran conocidos.

10. Se ha descubierto ahora que los nuevos ésteres asimétricos de ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos de fórmula I



20. en la cual R significa un resto fenilo, que está sustituido por grupos nitro, grupos ciano o grupos azido o por grupos  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0 - 2$ ) y, en caso dado adicionalmente está sustituido por alquilo, alcoxi y/o halógeno, siendo el número total de los sustituyentes como máximo de tres, o restos naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno y  $R^1$  y  $R^3$  son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada y  $R^2$  y  $R^4$  son diferentes entre si y significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclico, saturado
- 25.
- 30.

rado o insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno y/o sustituido por un grupo hidroxil, y R<sup>5</sup> significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un resto bencilo, tienen un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

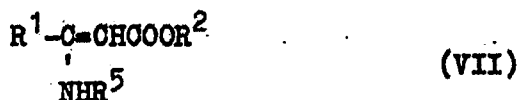
5.

También se ha descubierto que los ésteres asimétricos N-sustituídos de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos de fórmula I se pueden obtener si aldehídos de fórmula VI



10.

en la que R tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con ésteres de ácidos enamino-carboxílicos de fórmula general VII



15.

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado arriba indicado y ésteres de ácidos β-oetocarboxílicos de fórmula III



20.

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, en agua o disolventes orgánicos inertes.

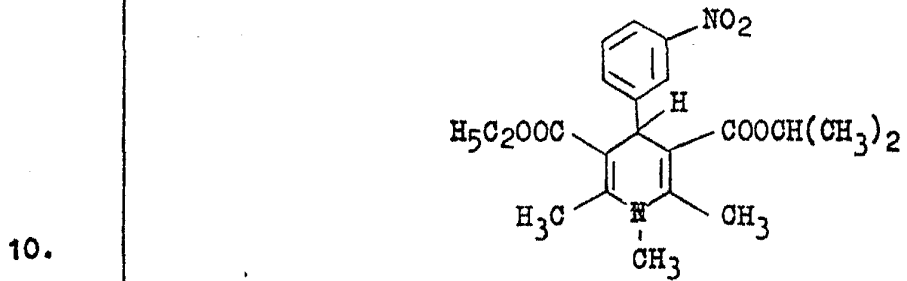
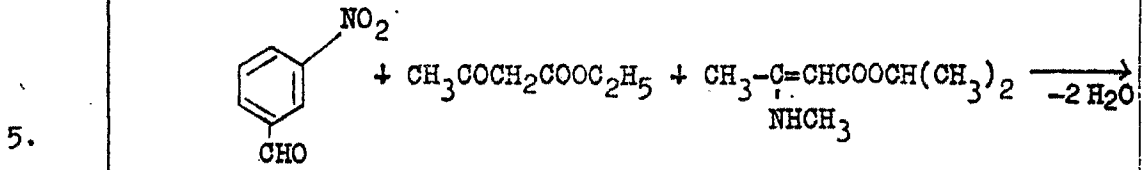
Sorprendentemente, las 1,4-dihidropiridinas asimétricas N-sustituídas de la presente invención, muestran un efecto dilatador de la coronaria considerablemente mayor que las 1,4-dihidropiridinas simétricas N-sustituídas conocidas por el actual estado de la técnica. Las sustancias de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

25.

Empleando 3-nitrobenzaldehído, acetoacetato de etilo y N-metilaminocrotonato de isopropilo como componentes

30.

de partida, se puede representar el proceso de la invención por el siguiente esquema de fórmulas:



En la fórmula III



15.  $R^3$  significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y  $R^4$  significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada, saturado o insaturado, con hasta 4 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por 1 átomo de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxilo.

20. Los ésteres de ácidos  $\beta$ -cetocarboxílicos utilizables según la presente invención son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (Pohl, Schmidt, Patente US 2.351.366 (1940) ref. en C.A. 1944, 5224).

Como ejemplos sean mencionados:

25. Esteres de ácidos  $\beta$ -cetocarboxílicos

30. Formilacetato de etilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de 6-butilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - $\delta$ - $\beta$ -)metoxietilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - $\delta$ - $\beta$ -)propoxietilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - $\delta$ - $\beta$ -)hidroetilo, ace-

toacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de metilo, isobutirilacetato de etilo.

5. Los ésteres N-sustituídos de ácidos enamino-carboxílicos, utilizables según la presente invención, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (A.C. Cope, J.A-C.S. 67, 1017 (1945)).

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres N-sustituídos de ácidos enamino-carboxílicos

10.  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de metilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de etilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de isopropilo,  $\beta$ -N-etilaminocrotonato de etilo,  $\beta$ -N-isopropilaminocrotonato de metilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de  $\beta$ -metoxietilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de ciclohexilo,  $\beta$ -N-metilamino- $\beta$ -etilacrilato de etilo,  $\beta$ -N-bencilaminocrotonato de etilo.
- 15.

Los aldehidos a emplear según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (E. Mosettig, Org. Reactions VIII 218 y s. (1954)).

Como ejemplos sean mencionados:

20. Aldehidos
- 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxibenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 3-nitro-6-clorobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, pirimidin-5-aldehido, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-aldehido, 2-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilsulfonil-benzaldehido, 2-metilsulfinilbenzaldehido, 1- ó 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, 2-etoxi-1-naftaldehido, 4-metil-1-naftaldehido,
- 25.
30. quinolin-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-aldehido, isoquino-

lin-1- ó -3-aldehído, furan-2-aldehído, tiofen-2-aldehído, pirrol-2-aldehído.

Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como etanol, metanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter o ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo y piridina.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 200°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los productos participantes en la reacción, en cada caso, en cantidades molares. La amina o bien su sal empleada se agrega convenientemente en un exceso de 1-2 moles.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridín-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,

éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,

éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,

éster 5-alfílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,

éster 5-β-metoxietílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,

éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-

- dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,  
éster 5-ciclohexílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,  
4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,  
éster 5-isopropílico de 1,6-dimetil-2-etil-4-(3'-nitrofenil)-  
5. 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,  
éster 5-alílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
10. éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
éster 5-metílico de 1,6-dimetil-2-etil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,  
15. éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
éster 5- $\beta$ -metoxietílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,  
20. éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(fúril-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,  
éster 5-isopropílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(fúril-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo.
- Los nuevos compuestos de la presente invención son  
25. sustancias que se pueden emplear como medicamentos. Tienen un amplio y múltiples espectros de eficacia farmacológica. En detalle se pudieron demostrar, en experimentos con animales, los siguientes efectos principales:
- 1) Los productos producen en aplicación parenteral e oral,  
30. preferentemente perlingüal una clara dilatación, de larga du-

- ración, de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza simultáneamente por efecto aliviador del corazón similar al nitrito. Los compuestos son, en su efecto, superiores a los ésteres de ácido dihidropiridindicarboxílicos simétricos N-sustituídos conocidos. Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.
- 5.
- 2) Se reduce la excitación del sistema formador de estímulos y conductor de excitaciones dentro del corazón, de manera que en dosis terapéuticas resulta un efecto antifibrilar demostrable.
- 10.
- 3) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce considerablemente bajo los efectos de los compuestos.
- 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.
- 15.
- 5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente muscularespasmolíticos que se evidencian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y sistema respiratorio.
- 20.
- 6) Los compuestos influncian el nivel de colessterina o bien de lípidos de la sangre.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando sustancias excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberán estar presentes los compuestos terapéuticamente activos, en cada caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla

25.

30.

total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones, se obtienen por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, pudiéndose, por ejemplo, en el caso de utilizar agua, emplearse en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

5.

Como excipientes sean mencionados, por ejemplo:

10.

Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); sustancias de vehículo sólidas,

15.

tales como, por ejemplo, los minerales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos

20.

(por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éster polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfitación, metilcelulosa, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio,

25.

talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosamente.

30.

En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas, naturalmente, además de los excipientes mencionados,

también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato bicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para preparar las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, las sustancias activas se pueden mezclar con los excipientes arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor, o colorantes.

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

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades de unos 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente unos 0,002 a 1 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados efectivos y, en la aplicación oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg preferentemente a 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento, o bien de la clase de su formulación y del momento o bien intervalo en la que se efectúa la administración. Así, en pocos casos, pudiera ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima indicada anteriormente, mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad máxima indicada. En el caso de aplicación de grandes cantidades puede ser recomenda-

ble repartir ésta en varias administraciones individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En el mismo sentido valen, también aquí, las exposiciones de más arriba.

5.

El efecto coronario de los ejemplos siguientes se comparó con el efecto de la persatina que aumenta la saturación de oxígeno en el seno coronario, en una dosis de 0,3 mg/kg i.v., en promedio en un 23,0<sub>2</sub> %, con 0,4 mg/kg i.v. en un 34 O<sub>2</sub> %, retroceso al valor inicial después de 1 - 2 horas.

10

T A B L A I

Ejemplo	Dosis mg/kg i.v.	Aumento del O <sub>2</sub> saturación en un ... O <sub>2</sub> %	Retorno al estado inicial después de ... horas
Ejemplo 3	0,01	31	3,5
Ejemplo 1	0,1	39	6
Ejemplo 6	0,05	39	4

15.

El efecto coronario se determinó en perros bastardos narcotizados, cardiocaterizados, mediante medición del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

20.

El efecto sobre la presión sanguínea y la toxicidad de algunos compuestos de la presente invención se aprecia en la tabla II. La dosis indicada en la 3ª columna se refiere a una disminución de la presión sanguínea en la rata de alta presión de 15 mm Hg como mínimo.

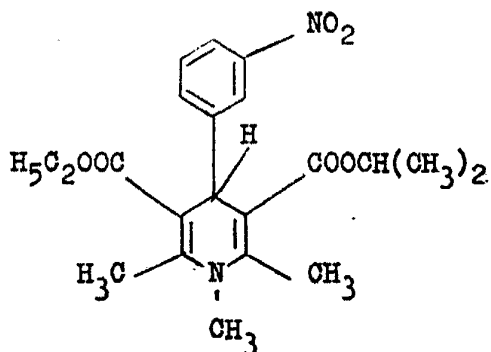
25

T A B L A II

Ejemplo de obtención	Toxicidad ratón mg/kg	Disminución presión sanguínea Rata alta presión mg/kg
2	3000	a partir de 0,3
3	3000	a partir de 1,0
1	3000	a partir de 0,3
6	-	a partir de 0,3

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1



Hirviendo durante 6 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 7,2 g de acetoacetato de isopropilo y 7,2 g de N-metilaminoorotonato de etilo en 150 cc de etanol/ácido acético glacial (2:3), se obtuvo el éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 100-101°C (etanol). Rendimiento: 47 % de la teoría.

Ejemplo No.	Productos de partida	Producto de reacción	P.F. [°]	Rendimiento
2	3-Nitrobenzaldehido acetoacetato de etilo 3-N-metilaminocrotonato de metilo	éster 5-metílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo	100°	46 %
3	3-Nitrobenzaldehido acetoacetato de isopropilo 3-N-metilaminocrotonato de metilo	éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo	108°-109°	44 %
4	3-Nitrobenzaldehido acetoacetato de alilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-alílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo	65°	39 %
5	2-Cianobenzaldehido acetoacetato de metilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo	175°	48 %
6	2-Cianobenzaldehido acetoacetato de alilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-alílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo	103°-104°	38 %
7	3-Nitro-6-clorobenzaldehido Acetoacetato de metilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-metílico de 1,2,6-trimetil-4-(6'-cloro-3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo	164°	49 %
8	Furan-2-aldehido acetoacetato de metilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(fural-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo	103°	48 %

Ejemplo No.	Productos de partida	Producto de reacción	P.F. [°C]	Rendimiento
9	Tiofen-2-aldehído acetoacetato de metilo 3-N-metilaminocrotonato de etilo	éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(fenil-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo	113°	51 %
10	3-Nitrobenzaldehído acetoacetato de metilo 3-N-bencilaminocrotonato de etilo	éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 5-etilo	107°	56 %
11	Tiofen-2-aldehído acetoacetato de metilo 3-N-bencilaminocrotonato de etilo	éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(fenil-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo	113°	47 %

- N O T A -

15.

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

20.

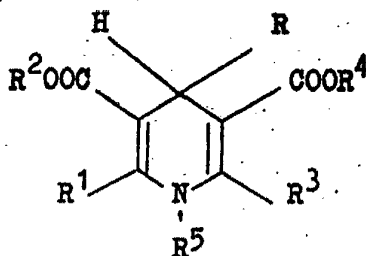
invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 6 de marzo de 1972, bajo el número P 22 10 672.5; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS 1,4-DI-HIDROPIRIDINCARBOXILICOS ASIMETRICOS; caracterizándose por lo siguiente:

25.

30.

1ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de

ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos asimétricos, de fórmula



5.

10.

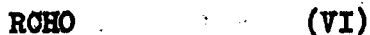
15.

20.

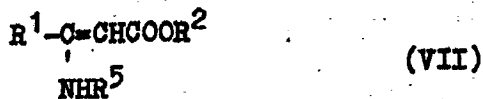
25.

30.

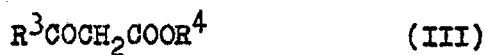
en la cual R significa un resto fenilo, que está sustituido por grupos nitro, grupos ciano o grupos azido o por grupos  $SO_n$ -alquilo ( $n = 0 - 2$ ) y, en caso dado adicionalmente está sustituido por alquilo, alcoxi y/o halógeno, siendo el número total de los sustituyentes como máximo de tres, o resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno y  $R^1$  y  $R^3$  son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada y  $R^2$  y  $R^4$  son diferentes entre sí y significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclico, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno y/o sustituido por un grupo hidroxilo, y  $R^5$  significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un resto bencilo, caracterizado porque aldehidos de fórmula VI



en la que R tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con ésteres de ácido enamino-carboxílico de fórmula general VII



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado arriba indicado y ésteres de ácidos β-acetocarboxílicos de fórmula III



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, en agua o disolventes orgánicos inertes.

5.

2ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos 1,4-dihidropiridincarboxílicos asimétricos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid 16 JUL. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEDOS Y ROBET  
P. p. Firmado: L. Gasto Fernández

