

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	449.521	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	2-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑮ PAIS
⑯ NUMERO		
27945/75	2-7-75	Gran Bretaña
51524/75	16-12-75	" "
13761/76	5-4-76	" "

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑲ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

⑳ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,4-DIhidropiridina"

㉑ SOLICITANTE (ES)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (FP/601-76/AT)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

㉒ INVENTOR (ES)

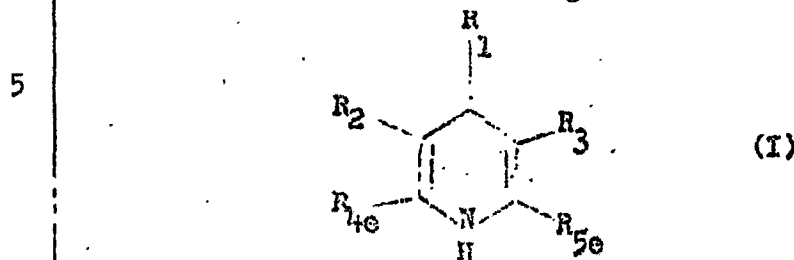
Yoshinari Sato

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE

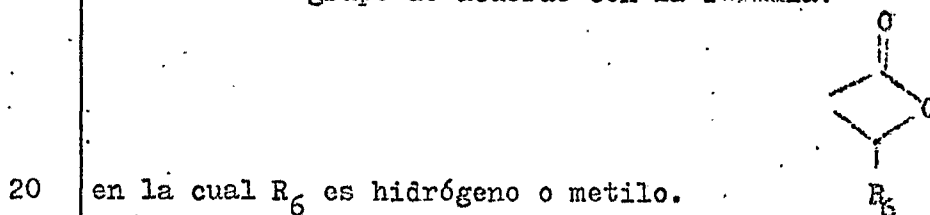
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-63.290)

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de la 1,4-dihidropiridina, de acuerdo con la fórmula general:



10 en la cual R_1 es fenilo que puede tener uno o más sustituyentes adecuados seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi y aliloxi, o tienilo, R_2 y R_3 son cada uno iguales o diferentes, carboxi esterificado y uno de R_{4e} y R_{5e} es hidrógeno, metilo o hidroxialquilo, con 1 ó 2 átomos de carbono y el otro es hidroxialquilo con 1 ó 2

15 átomos de carbono, o R_{4e} es metilo y R_5 y R_{5e} se combinan para formar un grupo de acuerdo con la fórmula:



Los términos usados en las definiciones de los símbolos de las fórmulas generales dadas en esta memoria y reivindicaciones se explican a continuación:

25 Halógeno o mitad halo es flúor, cloro, bromo o yodo.

Halometilo puede ser un mono-halometilo tal como clorometilo ó bromometilo; di-halometilo, tal como diclorometilo y tri-halometilo tal como trifluorometilo.

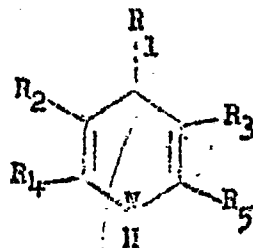
30 Carboxi esterificado para R_2 y R_3 puede ser alcoxi inferior-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,

1 propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo; halo-
alcoxi inferior-carbonilo tal como los halo-análogos de los
alcoxi inferior-carbonilos antes mencionados (por ejemplo,
2-bromoetoxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, 2 (ó 3)-cloro-
5 propoxycarbonilo, 2 (ó 3)- bromopropoxycarbonilo, 2,2-dicloro-
roetoxycarbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo); hidroxio-
alcoxi inferior-carbonilo tal como 2-hidroxietoxycarbonilo
ó 2 (ó 3)-hidroxipropoxycarbonilo; alcoxi inferior-alcoxi
inferior-carbonilo, tal como 2-metoxietoxycarbonilo, 2-eto-
10 xietoxycarbonilo ó 2 (ó 3)-metoxi (o etoxi) propoxycarboni-
lo; ariloxycarbonilo tal como fenoxi-carbonilo, tosiloxycar-
bonilo, xililoxycarbonilo o p-clorofenoxycarbonilo; ar(alco-
xi inferior)carbonilo tal como benciloxycarbonilo, p-bromo-
benciloxycarbonilo, o-metoxibenciloxycarbonilo o fenetilóxi-
15 carbonilo; ar(alcoxi inferior)-(alcoxi inferior)-carbonilo
tal como 2-(benciloxi)etoxycarbonilo o 2 (ó 3)-(benciloxi)
propoxycarbonilo; ariloxi(alcoxi inferior)-carbonilo tal co-
mo 2-(fenoxi)etoxycarbonilo ó 2(ó 3)-(fenoxi)-propoxycarbo-
nilo; N- ó N,N-(di)-aminosustituído(alcoxi inferior)alcoxi-
20 carbonilo tal como N- o N,N-(di)-alquilo inferior-amino-al-
coxi inferior-carbonilo (por ejemplo 1 (ó 2) \overline{N} -metil (o
N,N-dimetil)amino/etoxycarbonilo, o 1 (ó 2)- \overline{N} -etil (ó N,N-
dietil)amino/etoxycarbonilo, o 1(ó 2)-(N-metil-N-etilamino)-
etoxycarbonilo o N-alquilo inferior-N-ar(alquilo inferior)
25 amino (alcoxi inferior)carbonilo, (por ejemplo, 2-(N-metil-
N-bencil-amino)etoxycarbonilo) y lo similar, y además R₂ y
R₃ pueden ser iguales o diferentes.

El alquilo inferior con 1 ó 2 átomos de carbono
sustituído con oxo incluye al alcanóilo inferior con 1 ó 2
30 átomos de carbono tal como el formilo o el acetilo, o for-

1 milmetilo.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la reducción de un compuesto de la fórmula:



(II)

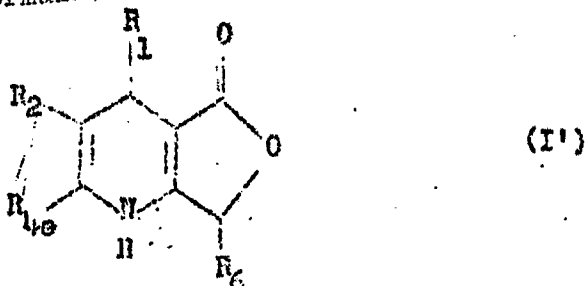
10 en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen cada uno el significado dado precedentemente, y uno entre R_4 y R_5 es hidrógeno, metilo o alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono sustituido con oxo y el otro es alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono sustituido con oxo, para dar el compuesto (I).

15 La reducción se puede llevar a cabo por una forma convencional para la reducción de oxo o imino a hidroxilo o amino, respectivamente, por ejemplo reducción con un agente tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o cianoborohidruro de potasio) o reducción catalítica para
 20 la cual el catalizador puede ser carbón sobre paladio, cloruro de paladio o carbón sobre rodio y lo similar en un solvente convencional apropiado. Son ejemplos de tales solventes el agua, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, y lo similar. La temperatura de reacción no es restrictiva.
 25 y la reacción generalmente es llevada a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura algo elevada. Y el método de reducción puede ser optativamente seleccionado de acuerdo con la clase del compuesto de partida (II).

30 De acuerdo con este procedimiento, la función oxo en el compuesto de partida (II) es transformada en la función

1 hidroxilo, en el compuesto resultante (I) y ulteriormente el
compuesto de la fórmula:

5

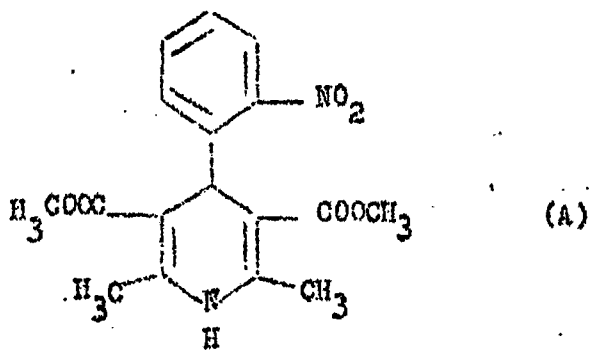


en el cual R_1 , R_2 , R_{4e} y R_6 tienen los significados dados
precedentemente, puede ser producido simultáneamente por vía
10 del compuesto (I) en el cual R_{5e} es hidroximetilo (cuando
 R_6 es hidrógeno), 1-hidroxietilo (cuando R_6 es metilo).

Estos casos también se hallan incluidos en el al-
cance de la presente invención.

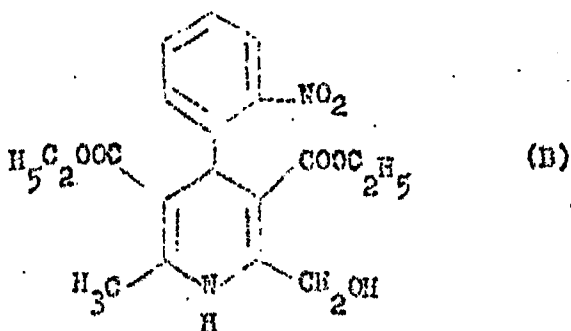
La actividad farmacológica de las 1,4-dihidropiri-
15 dinas de acuerdo con la fórmula (I) es demostrada por proce-
dimientos convencionales, es decir, administrando endovenosa-
mente las siguientes 1,4-dihidropiridinas a perros aneste-
siados con pentobarbital y registrando el flujo sanguíneo
coronario. Los resultados de la prueba se dan a continuación:

20

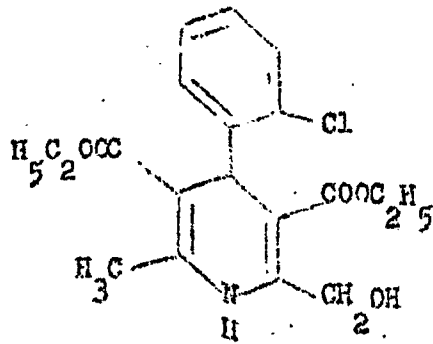


25

30



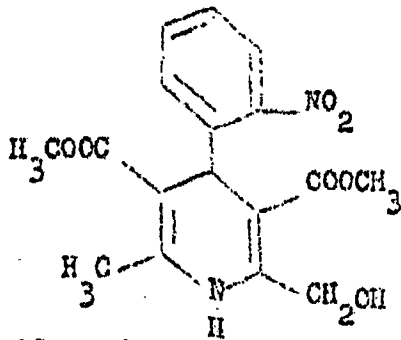
1



(C)

5

10



(D)

15

Tabla . Aumento de flujo sanguíneo coronario (%)

Los valores indican porcentajes comparados con el testigo (29,5 ± 5,5 ml/min).

20

Dosis µg/kg		64	250	1000
Compuesto				
A		169	118	muerto
B		214	168	175
C		171	195	179
D		833	>1107	>2007

25

El compuesto A es conocido con el nombre genérico de "Nifedipine" y ya se comercializa como vasodilatador coronario.

30

Los ejemplos siguientes se dan simplemente con el

1 fin de ilustrar la síntesis de algunos compuestos obtenidos
de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO 1

5 1) A una solución de 2,6-diformil-4-(2-clorofenil)-
1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (272,7 mg)
en etanol al 99% (7 ml), se añadió borohidruro sódico (52,7
mg) con agitación a aproximadamente 5°C, y la mezcla resul-
tante se agitó adicionalmente a 5°C durante 10 minutos. La
solución resultante se neutralizó con ácido clorhídrico di-
10 luido y se expulsó el etanol a la temperatura ambiente a
presión reducida. Se añadió agua al residuo, y los precipi-
tados se recogieron por filtración, después de lo cual se
secaron para dar cristales brutos de color amarillo pálido
(261,0 mg) de 2,6-dihidroximetil-4-(2-clorofenil)-1,4-dini-
15 dropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo. Los cristales
brutos se recrystalizaron en una mezcla de etanol y éter
dietílico para dar agujas puras de color amarillo pálido,
p.f. 190 a 191°C.

20 2) A una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-
formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,5
g) en etanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (155 mg)
con agitación y esta mezcla se agitó luego a la temperatura
ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se acidifi-
có con ácido clorhídrico diluido, y se expulsó el disolven-
25 te. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo dos
veces con acetato de etilo. Después que el extracto se lavó
con agua y se secó, se expulsó el disolvente del extracto a
presión reducida para dar un aceite rojo (1,3525 g). El acei-
te se disolvió en éter dietílico y se dejó en reposo a la
30 temperatura ambiente. Después que el producto insoluble se

1 separó por filtración, se dejó en reposo el filtrado. Los
cristales que precipitaron lentamente se recogieron por fil-
tración y se recrystalizaron en una mezcla de éter dietíli-
co y n-hexano para dar cristales puros (92,0 mg) de 2-metil-
5 4-(2-clorofenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-di-
carboxilato de dietilo, p.f. 143°C. El producto insoluble
obtenido arriba se recogió por filtración y se recrystalizó
en acetato de etilo para dar prismas incoloros (241,5 mg)
de 2-metil-4-(2-clorofenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofurano-
10 (3,4-b)piridina-3-carboxilato de etilo, p.f. 211 a 212°C.

3) A una mezcla de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-ace-
til-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (450
mg) en metanol (15 ml) se añadió gradualmente borohidruro
sódico (46,8 mg) bajo enfriamiento con hielo, y con agita-
15 ción. La mezcla se agitó ulteriormente durante 35 minutos,
enfriando con hielo. La solución se neutralizó con ácido
clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo, y se expulsó el
disolvente por destilación a presión reducida a una tempera-
tura inferior a 30°C en un baño de agua. Se añadió agua al
20 residuo, y una pequeña cantidad de una solución acuosa de
bicarbonato sódico para ajustar el medio a pH 7 a 8. La mez-
cla resultante se dejó en reposo para dar un polvo blanco,
que se recogió por filtración y se secó para dar un polvo
(395,0 mg). Se añadió a este polvo éter dietílico (20 ml) y
25 la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos a la
temperatura ambiente. Un polvo blanco insoluble se recogió
por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado y
los líquidos de lavados se combinaron y el disolvente se des-
tiló a temperatura relativamente baja para dar cristales bru-
30 tos (100,5 mg) de 2-metil-4-(2-cloro-fenil)-6-(1-hidroxi-

1 etil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.
f. 145 a 147°C.

El polvo blanco insoluble obtenido arriba se reco-
gió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar un
5 polvo blanco bruto (264,2 mg) de 2-metil-4-(2-cloro-fenil)-
5-oxo-7-metil-1,4,5,7-tetrahidrofurano(3,4-b)piridina-3-car-
boxilato de metilo, p.f. 228 a 233°C.

4) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-
formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo
10 (2,0881 g) con etanol (20 ml) se añadió gradualmente borohi-
druro sódico (0,1892 g) con agitación, y la mezcla resultant-
te se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante
una hora. La solución se acidificó con ácido clorhídrico di-
luido y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min-
15 tos. Después de filtrar la solución resultante, se concentró
el filtrado a presión reducida y se extrajo con acetato de
etilo. El extracto se lavó con agua y se secó, y luego se
separó el disolvente para dar un aceite anaranjado (1,8596
g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropi-
20 ridina-3,5-dicarboxilato de dietilo. Después de disolver el
producto bruto en etanol, se filtró la solución. Se concen-
tró el filtrado a presión reducida, y se dejó el residuo
aceitoso en reposo durante 3 días. Los cristales así obteni-
dos se recrystalizaron en éter para dar un producto puro,
25 p.f. 112 a 113°C.

El producto insoluble obtenido por filtración de
la solución resultante en lo que antecede, se recrystalizó
en etanol para dar escamas de color amarillo pálido (455,1
mg) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofu-
30 ro(3,4-b)piridina-3-carboxilato de etilo, p.f. 220 a 222°C.

1 El producto se recristalizó luego en acetato de etilo para dar un producto puro, p.f. 221 a 223°C.

5) A una solución suspendida de 2-metil-4-(3-nitro-
fenil)-6-formil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato de
5 dietilo (233 mg) en etanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (22,7 mg) a 0-5°C con agitación y esta mezcla se agitó luego a aproximadamente 5°C durante una hora y 10 minutos. Después de la reacción, la mezcla se ajustó a pH 4 a 5 con ácido clorhídrico 0,1N, y luego se separó el disolvente a
10 presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó el extracto con agua, y se secó sobre sulfato magnético. Se concentró el extracto a presión reducida, y se cristalizó el residuo por tratamiento con una mezcla de éter dietílico y n-hexano. Los cristales precipitados se recogieron
15 por filtración, se secaron y se recristalizaron en una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar cristales de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (152 mg), p.f. 141 a 142,5°C.

6) A una solución de 2-metil-4-(2-trifluorometilfenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,0 g) en etanol (20 ml) se añadió gradualmente borohidruro sódico (92 mg) con agitación y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 25 minutos. La mezcla resultante se ajustó con ácido clorhídrico
20 0,1N a pH 4 a 5. Se expulsó el etanol a presión reducida sin calentar excesivamente, y se añadió agua al residuo para dar cristales. Los cristales se recogieron por filtración para dar cristales brutos (1,2 g). Estos se recristalizaron en una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar cristales
25 puros de 2-metil-4-(2-trifluorometilfenil)-6-hidroximetil-
30

1 1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 147
a 148,5°C.

7) A una solución de 2-metil-4-(2-metoxifenil)-6-
formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo
5 (1,1320 g) en etanol (30 ml) se añadió gradualmente borohi-
druro sódico (114 mg) con agitación, y la mezcla resultante
se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante una
hora. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídri-
co diluído. Después de separar el etanol de la mezcla, se
10 añadió agua al residuo hasta que se produjo solidificación.
Se recogió el sólido por filtración, se secó y se lavó con
éter dietílico. Los líquidos de lavados de éter dietílico se
concentraron al volumen de aproximadamente 10 ml y se deja-
ron a la temperatura ambiente para dar gránulos amarillos-
15 tos pálidos (372,5 mg) de 2-metil-4-(2-metoxifenil)-6-hidro-
ximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo,
p.f. 125 a 126°C.

Por otra parte, el sólido obtenido arriba, que se
recogió por filtración y se lavó con éter dietílico, se aña-
20 dió a una solución mixta de ácido p-toluenosulfónico (canti-
dad catalítica) en etanol (5 ml) y la mezcla se calentó a
reflujo durante una hora. Después de la eliminación del eta-
nol, el residuo se pulverizó con éter dietílico y se recogió
por filtración. El polvo se recristalizó en una mezcla de
25 acetona y acetato de etilo para dar gránulos incoloros
(114,8 mg) de 2-metil-4-(2-metoxifenil)-5-oxo-1,4,5,7-tetra-
hidrofuro(3,4-b)piridina-3-carboxilato de etilo, p.f. 219 a
220°C.

8) A una suspensión de 2-metil-4-(3-hidroxifenil)-
30 6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo

1 (600 mg) en etanol (15 ml), se añadió borohidruro sódico
(63,5 mg) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agi-
tó adicionalmente una hora. La mezcla resultante se ajustó
con ácido clorhídrico 0,1 N a pH 3 a 4 enfriando con hielo.
5 El etanol se separó por destilación a presión reducida, y el
residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se la-
vó con agua dos veces y con una solución acuosa de cloruro
sódico por este orden, se secó sobre sulfato magnésico y se
concentró luego a presión reducida para dar cristales (600
10 mg). Estos se recrystalizaron en una mezcla de acetato de
etilo y éter dietílico para dar cristales puros (350 mg),
de 2-metil-4-(3-hidroxifenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiri-
dina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 161,5 a 163°C.

9) A una solución de 2-metil-4-(2-tienil)-6-formil-
15 1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (940,68 mg)
en etanol al 99% (30 ml) se añadió gradualmente borohidruro
sódico (113,5 mg) con agitación, y la mezcla se agitó ulte-
riormente a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después
de eliminar el etanol, se extrajo el residuo con acetato de
20 etilo y se lavó el extracto dos veces con agua y se secó se-
guidamente. Se separó el disolvente del extracto para dar
un aceite amarillo pálido. El aceite se pulverizó con n-hexa-
no. El polvo se disolvió en acetato de etilo. Después de re-
coger por filtración el producto insoluble, se añadió el fil-
25 trado n-hexano y la mezcla se dejó en reposo en un refrige-
rador. Los cristales formados se recogieron por filtración
para dar gránulos de color amarillo pálido (857,2 mg) de 2-
metil-4-(2-tienil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-
dicarboxilato de dietilo, p.f. 125 a 126°C.

30 El producto insoluble obtenido arriba se recogió

1 por filtración para dar un polvo (33,3 mg) de 2-metil-4-(2-tienil)5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrofuro(3,4-b)piridina-3-carboxilato de etilo, p.f. 232°C.

5 10) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-hidroxi-etilo (2,0 g) en etanol (40 ml), se añadió en porciones muy pequeñas borohidruro sódico (113,5 mg) a 5°C con agitación. La mezcla se agitó ulteriormente a 5°C durante 30 minutos, y se acidificó débilmente con ácido acético al 50%.

10 Después de separar el etanol, se añadió agua al residuo, y la mezcla se hizo ligeramente alcalina con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se dejó en reposo y se filtró luego, con lo que se volvió transparente. El precipitado (1,58 g) se recogió por filtración y se recristalizó en una mezcla

15 de etanol y éter diisopropílico para dar gránulos anaranjados amarillentos (0,99 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-5-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-hidroxi-etilo, p.f. 167 a 169°C.

20 11) A una solución suspendida de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-fenil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de bencilo (1,2 g) en etanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (60,6 mg) bajo enfriamiento con hielo y agitación, y se agitó adicionalmente durante una hora a 0°C y otra hora más a 3°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción,

25 y la mezcla resultante se ajustó a pH 6 a 7 con ácido clorhídrico 2N, después de lo cual se expulsó el disolvente por destilación. Se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó. Después de eliminar el disolvente, el aceite resultante (1,3 g) se purificó por cromatografía

30 en columna sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla

1 de diez partes de benceno y una parte de acetato de etilo en
volumen) para dar un aceite que se cristalizó inmediatamente.
Los cristales resultantes se recrystalizaron en una mezcla
de éter dietílico y n-hexano, y se disolvieron en benceno.
5 La solución bencénica se sometió a un procedimiento azeo-
trópico cinco veces para dar cristales puros de 2-metil-4-
(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-1,4-dihidropi-
ridina-3-carboxilato de bencilo, p.f. 51 a 57°C.

12) A una suspensión de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-
10 etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de
2-etoxietilo (1,13 g) en etanol (15 ml) se añadió borohidru-
ro sódico (80 mg) con agitación y enfriamiento con hielo, y
esta mezcla se agitó ulteriormente durante una hora a la mis-
ma temperatura. La mezcla de reacción se ajustó con ácido
15 clorhídrico diluido a pH 6 enfriando con hielo, y luego se
destiló el disolvente. Se añadió agua al residuo, y la mez-
cla acuosa se extrajo con éter dietílico. El extracto se la-
vó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. La elimina-
ción del disolvente dió un aceite, que se cristalizó por tra-
20 tamiento con n-hexano. Se recrystalizaron estos cristales
en una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar crista-
les puros (900 mg) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbo-
nil-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-
etoxietilo, p.f. 99 a 100°C.

25 13) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-
etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de
2-(N-metil-N-bencilamino)etilo (1,5 g) en etanol (15 ml) se
añadió borohidruo sódico (112 mg) con agitación y enfria-
miento con hielo, y esta mezcla se agitó adicionalmente du-
30 rante 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reac-

1 ción se ajustó con ácido clorhídrico 0,1N a pH 6 a 7 enfriar-
do con hielo, y se concentró a presión reducida. Se añadie-
ron al residuo acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se
lavó ulteriormente dos veces con acetato de etilo. El extrac-
5 to obtenido arriba y los lavados se combinaron, se lavaron
con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentra-
ron a presión reducida para dar un aceite (1,48 g) de 2-me-
til-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-1,4-dihí-
dropiridina-3-carboxilato de 2-(N-metil-N-bencilamino)etilo.

10 Espectro I.R. (película):

$\nu(\text{cm}^{-1})$: 3390, 1730, 1680, 1650, 1600, 1520,
1460, 1345, 1200, 1100, 1025, 900,
780, 740, 700

Espectro R.M.N. (δ : $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

15 ppm : 1,2 (3H, t, J = 7Hz), 2,2 (3H, s),
2,38 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 6Hz),
3,53 (2H, s), 3,97 a 4,26 (4H, m),
5,14 (1H, s), 7,28 a 8,15 (10H, m)

El aceite así obtenido se disolvió en éter dietí-
20 lico, y se añadió ácido clorhídrico etanólico al 21% (225
mg) a la solución. Una sustancia aceitosa que precipitó se
lavó con éter dietílico varias veces por decantación y se
pulverizó para dar un polvo (540 mg) de 2-metil-4-(3-nitro-
fenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-
25 3-carboxilato de 2-(N-metil-N-bencilamino)etilo en forma de
clorhidrato que comenzó a descomponerse a 89°C volviéndose
pardo.

Espectro I.R. (Nujol):

30 $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3300, 2600, 1680, 1525, 1375, 1350,
1200, 1095, 740, 700.

1 14) A una mezcla de polvo (329 mg) de 4-(2-cloro-
fenil)-5-etoxicarbonil-6-fenil-1,4-dihidropiridina-3-carbo-
xilato de metilo en etanol (10 ml) se añadió borohidru-
ro sódico (25,11 mg) enfriando con hielo. Después de agitar ulte-
5 riormente durante 50 minutos, la mezcla se ajustó a pH 4 a
5 con ácido clorhídrico diluido. Después de separar el etanol,
se añadió agua al residuo, que se extrajo con acetato de etil-
lo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó,
y los cristales residuales (aproximadamente 280 mg) se disol-
10 vieron en una mezcla de éter dietílico y n-hexano y se man-
tuvieron en un refrigerador para dar cristales puros (184
mg) de 4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroxi-
metil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo, p.f. 187-188°C.

EJEMPLO 2

15 A una solución de 2-metil-4-(2-aliloxifenil)-6-for-
mil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (4,80
g) en etanol (100 ml) se añadió gradualmente a 4°C borohidru-
ro sódico (445,2 mg) y la mezcla resultante se agitó a 4°C
durante 1,5 horas enfriando con hielo. La mezcla de reacción
20 se acidificó con ácido acético al 50% y se eliminó el etanol.
Se añadió agua al residuo, y la mezcla acuosa se agitó duran-
te 10 minutos. El polvo se recogió por filtración y se lavó
con agua para dar cristales brutos (4,49 g), que se recrista-
lizaron en metanol, para dar cristales amarillos de 2-metil-
25 4-(2-aliloxifenil)-6-hidroxi-
metil-1,4-dihidropiridina, 3,5-
dicarboxilato de dietilo, p.f. 124 a 126°C.

EJEMPLO 3

1) Una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-for-
mil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (3,60
30 g) en metanol (72 ml) fue enfriada a 0°C, y se agregó boro-

1 hidruro de sodio (0,2271 g) poco a poco a la misma bajo en-
friamiento mientras se agitaba. La mezcla fue agitada a la
misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción
5 fue ajustada hasta pH de 6 aproximadamente con ácido acético
al 50% y se destiló para extraer el metanol bajo presión re-
ducida por debajo de los 30°C. La solución residual fue di-
luida con agua (100 ml) y extraída con acetato de etilo. El
extracto fue lavado con agua, y secado sobre sulfato de mag-
10 nesio y luego evaporado hasta sequedad. El aceite residual
(3,70 g) fue cristalizado por trituración con éter diisopro-
pílico para dar cristales en bruto (2,74 g) que fueron recris-
talizados primero a partir de metanol (8 ml) y luego a par-
tir de acetato de etilo (10 ml) para dar cristales puros de
2-metil-4-(2-nitro fenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-
15 3,5-dicarboxilato de dimetilo (770 mg); p.f. 164,5 a 165°C.
Se combinó todos los licores madres de las recristalizaciones
precedentes y se concentraron. El residuo cristalino fue re-
colectado por filtración y lavado con metanol (5 ml) para dar
cristales adicionales (1,72 g) que fueron recristalizados a
20 partir de acetato de etilo para dar una muestra pura adicio-
nal del mismo producto obtenido precedentemente (840 mg),
p.f. 164,5 a 165°C. Rendimiento total, 1,61 g.

R.M.N. δ ppm (CDCl_3)

2,33 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,76 (2H, s),
25 5,75 (1H, s), 7,25 a 7,75 (4H, m).

2) Una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-me-
toxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de
isopropilo (3,88 gramos) en metanol (70 ml) fue enfriada por
debajo de -3°C, y se le agregó poco a poco borohidruro de so-
30 dio (0,2082 gramos) a la misma con agitación. Después de agi-

1 tar 30 minutos más a -2°C , la mezcla fue acidificada con ácido acético al 50%, y se extrajo el metanol bajo presión reducida. La mezcla resultante fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, una
5 solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y agua en ese orden, secada sobre sulfato de magnesio y evaporado hasta sequedad bajo presión reducida para dar un aceite viscoso rojizo (4,37 g), que fue triturado con una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar un polvo cristalino amarillento
10 to (3,75 g). La recrystalización a partir de metanol (10 ml) dió gránulos amarillentos de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-metoxi-carbonil-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo (2,38 g), p.f. 135 a 137°C , que fueron recrystalizados ulteriormente a partir de acetato de etilo (5
15 ml) para dar una muestra pura (1,08) P.f. 136,5 a 138°C .

R.M.N. 6 ppm (CDCl_3)

0,96 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,22 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,38

(3H, s), 3,53 (3H, s), 4,70 (2H, s), 4,94 (1H, hept.,

$J = 6\text{Hz}$), 5,83 (1H, s), aprox. 7,8 a 8,0 (5H, m)

20 3) A una mezcla fría de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxietilo (1,8 g) en etanol (36 ml) se le agregó borohidruro de sodio (75,5 mg) por debajo de los -3°C y la mezcla resultante fue agitada entre -3 y -5°C durante 40 minutos.
25 La mezcla de reacción fue ajustada a pH 5 a 6 con ácido acético al 50% y el etanol fue extraído por destilación bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua (100 ml) para separar la masa cristalina, que fue pulverizada y recolectada por filtración. Los cristales (1,57 g) fueron recrystalizados a partir de una mezcla de éter dietílico y n-hexa-
30

- 1 no. Los cristales obtenidos (910 mg) no estaban suficiente-
mente puros para analizarlos, entonces se los combinó nueva-
mente con el filtrado y se purificaron por medio de cromato-
grafía en columna sobre columna de gel de sílice y se eluye-
5 ron con una mezcla de benceno y acetato de etilo (10:1, v/v)
para dar un aceite (1 gramo), que fue cristalizado y recrís-
talizado a partir de una mezcla de éter diisopropílico y eta-
nol para dar cristales puros de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-
etoxicarbonil-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-carboxila-
10 to de 2-benciloxietilo (530 mg), p.f. 96 a 97°C.
- R.M.N. 6 ppm (CDCl₃)
1,10 (3H, t, J=7Hz), 2,30 (3H, s), 4,47 (2H, s),
3,50-4,33 (6H, m), 4,83 (2H, d, J=5Hz),
7,05-7,75 (9H, m)
- 15 4) A una suspensión fría de 2-metil-4-(3-nitro-fe-
nil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dime-
tilo (3,84 gramos) en metanol (76 ml) se le agregó en porcic-
nes borohidruro de sodio (221,8 mg) a -7°C durante 7 minutos
con agitación. Se continuó agitando durante 5,5 horas más du-
20 rante cuyo curso se agregó una porción adicional (40 mg) de
borohidruro de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla re-
sultante fue diluida con agua (50 ml), ajustada a pH 5 a 6
con ácido acético acuoso al 50%, y una pequeña cantidad de
sustancia insoluble fue extraída por filtración. El filtrado
25 fue evaporado y la mezcla residual de sólidos y aceites fue
lavada con éter diisopropílico (10 ml) para dar un producto
sólido (2,7 g). Este producto sólido fue recrystalizado una
vez a partir de una mezcla (20 ml) de metanol y éter diisopro-
pílico (rendimiento 1,78 g) y luego se recrystalizó a partir
30 de metanol (6 ml) para dar cristales puros de 2-metil-4-(3-

1 nitrofenil)-6-(hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,48 g), p.f. 145 a 146°C. Se recuperó una recolección adicional a partir del licor madre de la primera recristalización haciendo evaporar el solvente y triturando con metanol, en forma de un polvo cristalino (330 mg).

R.M.N. δ ppm (CDCl₃)

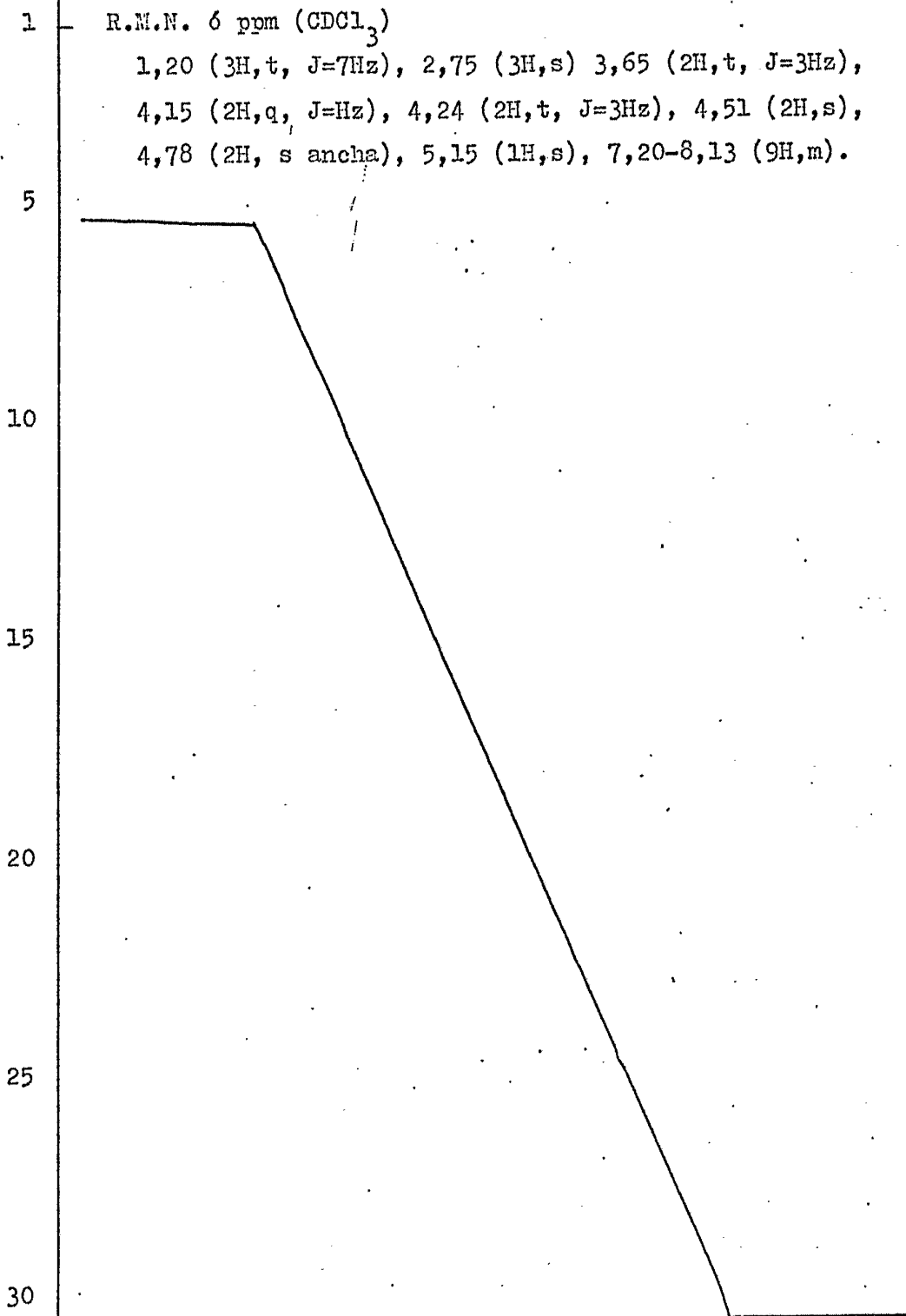
2,40 (3H, s), 3,65 (6H, s), 4,81 (2H, d, J = 5Hz)

5,11 (1H, s), 7,25-8,12 (6H, m)

5) A una mezcla fría de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxietilo (2,0 g) en etanol (40 ml) se le agregó en porciones 84,1 g de borohidruro de sodio a -5°C durante 3 minutos, con agitación. Después de 35 minutos, se agregaron 8,4 mg adicionales de borohidruro de sodio y la mezcla fue agitada durante 10 minutos adicionales a -2°C. La mezcla de reacción fue ajustada a pH 5 a 6 con ácido acético acuoso al 50% y se extrajo el etanol por destilación bajo presión reducida. La mezcla residual fue diluída con agua (100 ml) y extraída con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio, y evaporado hasta sequedad bajo presión reducida para dar un aceite que fue cristalizado manteniéndolo en un refrigerador durante la noche. Los cristales fueron lavados con n-hexano para dar cristales (1,6 gramos) que fueron recristalizados a partir de una mezcla (12 ml) de éter diisopropílico y etanol (1:1, v/v) para dar cristales puros de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dihidroximetil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxi-etilo (860 mg), p.f. 114,5 a 115,5°C. Se recuperó una segunda recolección a partir del licor madre de manera acostumbrada para rendir 220 mg, p.f. 112 a 114°C.

P- 63.290

Hoja n.ºm. 20



1

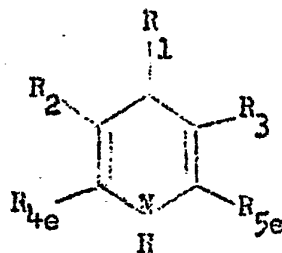
- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina de acuerdo con la fórmula:

15



(I)

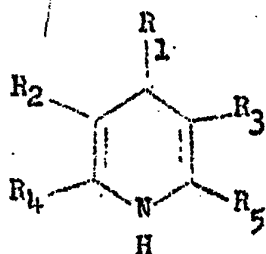
en la cual R_1 es fenilo que puede tener uno o más sustituyentes apropiados seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi inferior y aliloxi, o tienilo; R_2 y R_3 son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado, y uno entre R_{4e} y R_{5e} es hidrógeno, metilo o hidroxialquilo con 1 ó 2 átomos de carbono y el otro es hidroxialquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, o R_{4e} es metilo y R_3 y R_{5e} son combinados para formar un grupo de acuerdo con la fórmula:

30



en la cual R_6 es hidrógeno ó metilo, caracterizado porque comprende reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula:

10



(II)

15

en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen cada uno el significado dado precedentemente, y uno entre R_4 y R_5 es hidrógeno, metilo ó alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono sustituido con oxo y el otro es alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono sustituido con oxo.

20

2ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

30

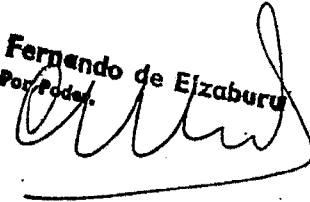
1 - Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.AGO.1977

5

P.A..

Fernando de Eizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30