

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

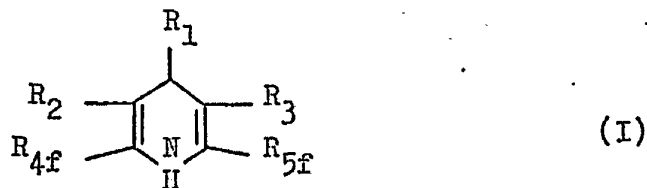
10 ES	11 21	NUMERO 461.255	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 1.8.77	

5 MAR. 1978  
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 27945/75 51524/75		32 FECHA 2.7.75 16.12.75	33 PAIS G. Bretaña "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 449.521	
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,4-DI-HIDRO PIRIDINA"			
71 SOLICITANTE (S) FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		(File 1484-2)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón			
72 INVENTOR (ES) Yoshinari Sato			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.654)	

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

5



en la cual  $R_1$  es fenilo que puede tener uno o más sustituyentes apropiados, seleccionados entre halógeno y nitro,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado, y uno entre

10

$R_4$  y  $R_5$  es metilo y el otro es acilo ( $C_2-10$ ) oximetilo.

15

Los términos usados en las definiciones de los símbolos de las fórmulas generales dadas en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones son explicados a continuación:

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

20

Acilo y mitad acilo tienen de 2 a 10 átomos de carbono y puede ser alcanóilo tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalóilo; alcanóilo sustituido, por ejemplo carboxi-alcanóilo, carboxi-alcanóilo esterificado tal como alcóxicarbo

25

nilalcanóilo, N- o N,N-disustituido-aminoalcanóilo tal como N- o N,N-dialquilamino-alcanóilo (por ejemplo, N-metil (o N,N-dimetil) amino-acetilo, 1(ó 2)- $\overline{N}$ -etilo (o N,N-dietil) amino/propinilo o 1(ó 2)- $\overline{N}$ -metil-N-etilamino/propionilo) o N-alkuil-N-araalkuilamino (alcanóilo inferior) (por

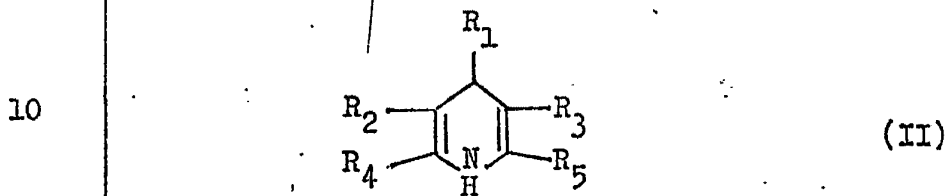
30

ejemplo 1- (ó 2)- $\overline{N}$ -metil-N-bencilamino/propionilo) o fe--

- 1 -niloxialcanoílo tal como fenoxiacetilo, toliloxiacetilo, -  
2(ó 3 ó 4)-clorofenoxiacetilo, 2- $\sqrt{2}$  (ó 3 ó 4)-clorofenoxi-  
-propionilo, 2 ó 3 ó 4 -nitrofenoxiacetilo ó 2(ó 3 ó 4)-me-  
toxifenoxiacetilo); aroílo tal como benzoílo, naftoílo o -  
5 toluoílo y lo similar.
- Carboxi esterificado para R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> puede ser alco-  
xicarbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, pro-  
poxicarbonilo, butoxicarbonilo, y-butoxicarbonilo; halo(al-  
coxi inferior)carbonilo, tal como los halo-análogos de los  
10 alcoxycarbonilo inferiores antes mencionados (por ejemplo,  
2-bromoetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2(ó 3)-cloro  
propoxicarbonilo, 2(ó 3)-bromopropoxicarbonilo, 2,2-dicloro-  
roetoxicarbonilo ó 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo); hidro- -  
xi(alcoxi inferior)carbonilo tal como 2-hidroxietoxicarboni-  
15 nilo ó 2(ó 3)-hidroxipropoxicarbonilo; alcoxi inferior(al-  
coxi inferior)carbonilo tal como 2-metoxietoxicarbonilo, -  
2-etoxietoxicarbonilo, ó 2(ó 3)-metoxi(o etoxi)propoxicar-  
bonilo; ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo, tolioxi  
carbonilo, xililoxicarbonilo, o p-clorofenoxicarbonilo; --  
20 ár(alcoxi inferior)carbonilo tal como benciloxicarbonilo,  
p-bromobenciloxicarbonilo, o-metoxibenciloxicarbonilo o fe-  
netiloxicarbonilo; ar-(alcoxi inferior)-(alcoxi inferior)  
carbonilo tal como 2-(benciloxi)etoxicarbonilo ó 2(ó 3)-ber-  
ciloxi)propoxicarbonilo; ariloxi-(alcoxi inferior)-carboni-  
25 lo tal como 2-(fenoxi)etoxicarbonilo ó 2(ó 3)-(fenoxi)-pro-  
poxicarbonilo; N- o N,N-(di)- amino sustituido (alcoxi in-  
ferior)carbonilo tal como N- o N,N-(di)-alquilo inferior)-  
(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo 1 (ó 2)-(N-metil(o  
N,N-dimetil)amino-etoxicarbonilo, 1(ó 2)- $\sqrt{N}$ -etil(o N,N-die-  
30 til(amino-etoxicarbonilo ó 1(ó 2)-(N-metil-N-etilamino)- -

1 --etoxicarbonilo o N-alquilo inferior-N-ar(alquilo inferior)  
 --amino(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo, 2-(N-metil-  
 -N-bencilamino)etoxicarbonilo) y lo similar, y además  $R_2$  y  
 $R_3$  pueden ser iguales o diferentes.

5 El procedimiento de acuerdo con la presente in--  
 vención comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo  
 con la fórmula:



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen cada uno el significado defi-  
 nido precedentemente y uno entre  $R_4$  y  $R_5$  es alquilo infe--  
 15 rior, y el otro es hidroxialquilo inferior, con un agen-  
 te de acilación de acuerdo con la fórmula:



20 en la cual R es acilo, o su derivado reactivo, para dar el  
 compuesto (I).

Son ejemplos apropiados de acilo para R un alca-  
 noilo inferior que puede estar sustituido por carboxi, car-  
 boxi esterificado, N- o N,N-di-amino sustituido o ariloxi,  
 25 aroilo y lo similar.

El agente de acilación apropiado (III) comprende  
 ácido alcanoico inferior tal como ácido fórmico, ácido acé-  
 tico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, --  
 ácido isovalérico o ácido piválico; ácido carboxi(alcanoico  
 30 inferior es decir ácido carboxílico di- o poli-básico -

1 -tal como ácido malónico, ácido succínico, ácido adípico, -  
ácido glutárico, ácido pimérico o ácido subérico; ácido car-  
boxi(alcanoico inferior)esterificado, es decir un semiés-  
5 ter del ácido carboxílico di- o poli-básico precedente tal  
como un semiéster de alquilo inferior (por ejemplo metil-  
éster, etiléster o propiléster); ácido N- o N,N-di-susti-  
tuido-amino(alcanoico inferior) tal como ácido N- o N,N-di-  
-(alquilo inferior)amino(alcanoico inferior) (por ejemplo,  
ácido N-metil(o N,N-dimetil)amino-acético, ácido 1(ó 2)-  
10 -(N-etil(o N,N-dietil)aminopropiónico, o ácido alquil-N-  
-ar(alquilo inferior)amino(alcanoico inferior) (por ejem-  
plo, ácido 1-(ó 2)-N-metil-N-bencilamino)propiónico); áci-  
do ariloxi-(alcanoico inferior) tal como ácido fenoxiacéti-  
co; ácido toliloxiacético, ácido 2(ó 3 ó 4)-clorofenoxiacé-  
15 tico, ácido 2- $\bar{2}$ -(ó 3 ó 4)-clorofenoxi/propiónico, ácido 2  
(ó 3 ó 4)-nitrofenoxiacético o ácido 2(ó 3 ó 4)-metoxi-fé-  
noxiacético); y ácido carboxílico aromático tal como ácido  
benzoico, ácido naftoico, ácido toluico; y lo similar.

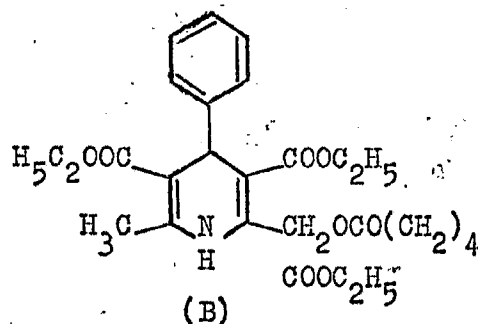
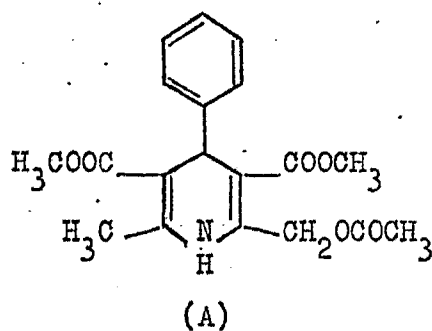
20 El derivado reactivo en el grupo carboxi del com-  
puesto (III) puede ser haluro de ácido tal como cloruro de  
ácido; anhídrido de ácido; amida activa; azida o éster - -  
reactivo tal como éster metílico, éster etílico, éster cia-  
nometílico, éster p-nitrofenílico o éster piranílico.

25 La reacción se puede llevar a cabo preferiblemen-  
te en presencia de una base tal como una base inorgánica -  
(por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bi-  
carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de -  
sodio o carbonato de potasio) o una base orgánica (por - -  
ejemplo, N-metilpiperidina, trietilamina, piridina, N-me-  
30 tilmorforina o N,N-dimetilanilina), y un solvente conven-

1 cional apropiado tal como piridina, éter, dioxano, aceto-  
 na, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, di-  
 metilformamida, benceno o agua. La temperatura de reacción  
 5 no es restrictiva, y la reacción generalmente es llevada a  
 cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo tem-  
 peratura algo elevada. Si es necesario, se puede usar un -  
 agente de condensación convencional tal como el oxiclórico  
 de fósforo, cloruro de tionilo, N,N'-d ciclohexilcarbodi-  
 imida, N-ciclohexil-N'-morforina, etilcarbodiimida, penta-  
 10 metilenceten-N-ciclohexilamina, alcoxiacetileno, sal de --  
 2-etil-7-hidroxi-isoxazolio, hidróxido de 2-etil-5-(m-sul-  
 fofenil)isoxazolio ó 6-cloro-1-tosiloxibenzotriazol.

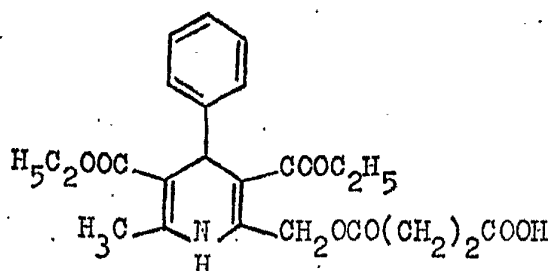
Se puede emplear una amplia variedad de formas -  
 farmacéuticas. Así, si se usa un portador sólido, la prepa-  
 15 ración puede formarse en tabletas, colocarse en una cápsu-  
 la de gelatina dura o en forma de trocisco o pastilla.

La actividad farmacológica de las 1,4-dihidropi-  
 ridinas de acuerdo con la fórmula (I) es demostrada por --  
 procedimientos convencionales, es decir, administrando en-  
 20 dovenosamente las siguientes 1,4-dihidropiridinas de prue-  
 ba a perros anestesiados con pentabarbital y registrando -  
 el flujo sanguíneo coronario. Los resultados de la prueba  
 se dan a continuación:



1

5



(C)

Tabla. Aumento del flujo sanguíneo coronario (%)

10

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

Dosis ug/kg

15

Compuesto	64	250	1000
A	525	872	151
B	160	545	210
C	75	164	806

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

20

El siguiente ejemplo se da simplemente con el fin de ilustrar la síntesis de los compuestos específicos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, pero no de limitar la misma a ellos:

Ejemplo

25

1) A una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (759,7 mg) en piridina seca se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (313,5 mg) en cloruro de metileno con enfriamiento y agitación. La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Después de eli-

30

1 -minar el disolvente, se añadió agua al residuo, y la mez--  
cla se acidificó débilmente con ácido clorhídrico diluido,  
y luego se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó  
5 con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua,  
por este orden, y se secó. El disolvente se separó del ex-  
tracto para dar un aceite viscoso (0,99 g). El aceite se  
dejó en reposo hasta que cristalizó y los cristales se la-  
varon con n-hexano y se recogieron por filtración para dar  
un producto bruto (0,6931 g) de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6  
10 -acetoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die-  
tilo. El producto bruto se recristalizó en una mezcla de -  
éter dietílico y n-hexano para dar el producto puro, p. f.  
98°C.

2) Una solución mixta de 2-metil-4-(2-clorofe- -  
15 nil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato  
de dietilo (0,3798 g), piridina (0,791 g) y anhídrido suc-  
cínico (0,1501 g) en dioxano (5 ml) se calentó a reflujo -  
durante 4,5 hs. La solución resultante se concentró, se --  
acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con -  
20 éter dietílico. El extracto se lavó con ácido clorhídrico  
diluido y con agua, por este orden. El extracto de éter --  
dietílico se extrajo por retroceso con una solución acuosa  
saturada de bicarbonato sódico, y la solución acuosa se la  
vó con éter dietílico. La solución acuosa se acidificó con  
25 ácido clorhídrico diluido para precipitar cristales. Los -  
cristales se recogieron por filtración, se lavaron con - -  
agua y se secaron luego para dar 2-metil-4-(2-clorofenil)-  
-6-(3-carboxipropionil)oximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-di  
carboxilato de dietilo (419,3 mg) p. f. 130 a 131°C.

30 3) A una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-

1 -hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die  
tilo (0,7050 g) en piridina (15 ml) se añadió gota a gota  
una solución de 5-cloroformilpentanoato de etilo (0,7706 -  
5 se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 hs. Después  
de separar la piridina, se añadió agua al residuo, y la --  
mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El ex- -  
tracto se lavó con ácido clorhídrico diluido, con una solu  
ción acuosa de bicarbonato sódico y con agua por este or--  
10 den, y se secó luego. Se separó el disolvente del extracto  
para dar un aceite amarillo (1,0996 g). El aceite se pulve  
rizó y se recristalizó en una solución mixta de éter dietí  
lico y n-Hexano para dar escamas incoloras (0,7311 g) de -  
2-metil-4-(2-clorofenil)-6-(5-etoxi-carbonilvaleril)oxime-  
15 til-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p. -  
f. 91 a 92°C.

4) A una mezcla de 3-(N-metil-N-bencilamino)pro-  
pionato sódico (2,0 g) en éter dietílico (40 ml) se añadió  
cloruro de tionilo (10 ml) con agitación y enfriando con -  
20 hielo. La mezcla resultante se agitó a la temperatura am--  
biente durante 3 hs., se calentó a reflujo durante 2 hs. y  
se concentró a presión reducida para dar un sólido que con  
tenía cloruro de 3-(N-metil-N-bencilamino)propionilo. Se -  
añadió una suspensión del sólido así obtenido en cloruro de  
25 metileno (5 ml) a una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-  
-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de -  
dietilo (0,76 g) en piridina (5 ml), con agitación y en- -  
friamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante una hora  
enfriando con hielo y se concentró a presión reducida, añá  
30 diéndose luego agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo

1 con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, se -  
secó y se concentró a presión reducida para dar un aceite  
pardo (1,55 g). Se sometió el aceite a cromatografía en co-  
5 lumna sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 2  
partes de benceno y una parte de acetato de etilo en volu-  
men) para dar una sustancia aceitosa. Se dejó que la sus-  
tancia aceitosa permaneciera en reposo durante una noche -  
para dar cristales. Estos cristales se lavaron con n-hexa-  
no y se recrystalizaron en una mezcla de éter dietílico y  
10 n-hexano para dar cristales puros de 2-metil-4-(2-clorofe-  
nil)-6-(3-N-metil-N-bencilamino)propioniloxi)-metil-1,4-di-  
hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p. f. 86 a - -  
87°C.

15 5) A una mezcla de 2-metil-4-(-nitrofenil)-6-hi-  
droximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dieti-  
lo (2,35 g) en piridina (30 ml) se añadió gota a gota una  
solución de cloruro de acetilo (942 mg) en cloruro de me-  
tileno (5 ml) con agitación y enfriamiento con hielo duran-  
te un período de 7 minutos. Se agitó adicionalmente la mez-  
20 cla durante 70 minutos a la temperatura ambiente. Se sepa-  
ró la piridina por destilación a presión reducida y se añá-  
dió acetato de etilo al residuo. La mezcla resultante se -  
lavó dos veces con agua, se ajustó a pH 4 con ácido clorhí-  
drico y luego con una solución acuosa de cloruro sódico, -  
25 se secó y se concentró a presión reducida para dar una sus-  
tancia aceitosa. Esta sustancia aceitosa se cristalizó por  
tratamiento con una mezcla de éter dietílico y una canti-  
dad pequeña de n-hexano, y se recogieron cristales brutos  
(2,5 g), los cuales se lavaron con n-hexano, y los crista-  
30 les así obtenidos se recrystalizaron en éter dietílico pa-

1 ra dar cristales puros (1,78 g) de 2-metil-4-(2-nitrofe- -  
nil)-6-acetoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato  
de dietilo, p. f. 89 a 90°C.

5 6) a una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-  
-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die  
tilo (1,95 g) en piridina seca (25 ml) se añadió gota a go  
ta una solución de cloruro de acetilo (785 mg) en cloruro  
de metileno (5 ml) enfriando con hielo y agitando durante  
10 durante 50 minutos a la temperatura ambiente. Después de -  
eliminar el disolvente, se disolvió el residuo en acetato  
de etilo. El extracto se lavó con agua cinco veces y con -  
una solución acuosa de cloruro sódico por este orden, y se  
15 secó sobre sulfato magnésico. Se separó el disolvente del  
extracto para dar un aceite rojo (2,47 g). Se cristalizó -  
el aceite por tratamiento con éter dietílico, y los crista  
les se lavaron con n-hexano y se recogieron por filtración  
para dar cristales puros (2 g). Estos cristales se disol-  
vieron en éter dietílico y la mezcla se filtró sobre gel -  
20 de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida, y  
el residuo cristalino se recrystalizó en una mezcla de - -  
éter dietílico y n-hexano para dar cristales puros (1,45 -  
g) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-acetoximetil-1,4-dihidro  
piridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p. f. 133 a 135°C.

25 7) A una mezcla de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5- -  
-etoxicarbonil-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3-carbo  
xilato de 2-(N-metil-N-bencilamino)etilo (630 mg) en piri  
dina (10 ml) se añadió una solución de cloruro de acetilo  
(146 mg) en cloruro de metileno (3 ml) con agitación y en  
30 friamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó ulte--

1 riormente a 50-60°C durante 2 hs. Después de eliminar la -  
piridina, se añadieron al residuo agua y acetato de etilo,  
y la capa acuosa se ajustó a pH 4. Se separó la capa orgá-  
nica, y se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró a  
5 presión reducida para dar una sustancia aceitosa (800 mg).  
Esta sustancia se sometió a cromatografía en columna sobre  
gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 2 partes de -  
benceno y 1 parte de acetato de etilo en volumen) para dar  
un aceite (620 mg) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicar-  
10 bonil-6-acetoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de  
2-(N-metil-N-bencilamino)etilo.

Espectro I.R. (película):

( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3370, 1747, 1690, 1650, 16,15 1530, -  
1480, 1350, 1210, 1100, 1045, 740, -  
15 700

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

ppm : 1,18 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,18 (6H, s),  
2,36 (3H, s), 2,6 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3,5 (2H, s), 4,06 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ),  
20 4,15 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,13 (1H, s),  
5,31 (2H, s), 6,7 (1H, m),  
7,23 a 8,08 (9H, m).

El aceite así obtenido (580 mg) se disolvió en -  
éter dietílico, y a la solución resultante se añadió en --  
25 porciones muy pequeñas una solución en éter dietílico de -  
ácido maleico para dar un precipitado de aceite. Este acei-  
te se lavó con éter dietílico dos veces por decantación y  
se pulverizó con n-hexano para dar un polvo (405 mg) de -  
2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-acetoximetil-  
30 -1,4-dihidropiridina-3-carbonato de 2-(N-metil-N-bencilami

1 no)etilo en forma de maleato, p. f. 58 a 65°C.

8) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-  
-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die-  
tilo (1,95 g) en piridina (25 ml) se añadió gota a gota --  
5 una solución de cloruro de benzoilo (2,0 g) en cloruro de  
metileno (5 ml) durante 5 minutos de 5 a 6°C, con agita- -  
ción. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. a la -  
misma temperatura y luego a la temperatura ambiente duran-  
te 2 hs., después de lo cual se agitó a 50°C durante una -  
10 hora y media. Una vez terminada la reacción, se destiló la  
piridina y se añadieron al residuo acetato de etilo y agua.  
Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con ácido -  
clorhídrico diluido dos veces y luego con solución acuosa  
de bicarbonato sódico, y se secó sobre sulfato magnésico.  
15 Se separó el disolvente, y se cristalizó pronto el residuo  
por tratamiento con éter dietílico, después de lo cual se  
recogió por filtración. Estos cristales brutos se lavaron  
con una mezcla de éter dietílico y una pequeña cantidad de  
acetato de etilo para dar cristales, los cuales se recris-  
20 talizaron en acetato de etilo (25 ml) para dar polvos de -  
2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-benzoiloximetil-1,4-dihidropiri-  
dina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p. f. 156 a 157°C.

9) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-  
-hidroximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die-  
25 tilo (1,95 g) en piridina (25 ml) se añadió gota a gota en  
el transcurso de 5 minutos una solución de cloruro de p-clo-  
rofenoxiacetilo (3,07 g) en cloruro de metileno con agita-  
ción y enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agi-  
tó a la temperatura ambiente durante una noche, enfriando  
30 con agua a 20°C. Después de separar la piridina, se añadió

1 agua al residuo. La sustancia aceitosa precipitada se ex--  
trajo con acetato de etilo. El extracto se ajustó a pH 4 a  
5 con ácido clorhídrico diluido, se lavó tres veces con --  
agua y luego con una solución acuosa de bicarbonato sódi--  
5 co, y se secó sobre sulfato magnésico. Se destiló el disol  
vente, y se sometió el aceite residual (4,75 g) a cromato-  
grafía en columna sobre gel de sílice utilizando un eluyen  
te (benceno: acetato de etilo = 10:1) para dar un aceite -  
(2,65 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-(4-clorofenoxi)ace-  
10 toximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo  
(P. de f. 86 - 88°C, recristalizado de una mezcla de eta--  
nol-isopropiléter).

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

15 ppm: 1,13 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,2 (3H, s), 4,03 a  
4,08 (4H, q)  $J=7\text{Hz}$ , 4,72 (2H, s), 5,43  
(2H, s), 5,88 (1H, s), 6,53 (1H, s ancho)  
6,76 a 7,83 (8H, m).

20

25

30

1

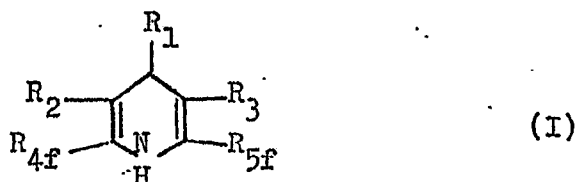
REIVINDICACIONES

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

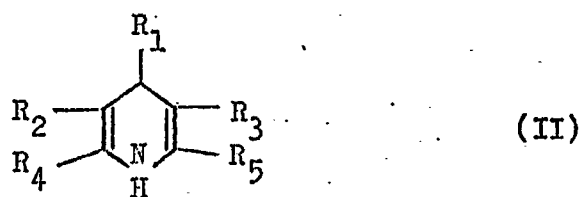
1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina de acuerdo con la fórmula:



15

en la cual  $R_1$  es fenilo que puede tener uno o más sustituyentes apropiados seleccionados entre halógeno y nitro,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado, y uno entre  $R_{4f}$  y  $R_{5f}$  es metilo y el otro es acilo --  
 ( $C_{2-10}$ )oxialquilo, caracterizado porque comprende hacer --  
 reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula:

20



25

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 alquilo inferior y el otro es hidroximetilo, con un agente de acilación de --  
 acuerdo con la fórmula:

30



(III)

en la cual R es acilo con 2. a 10 átomos de carbono, o su derivado reactivo.

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

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

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

Madrid, 10. SET. 1977

P.A.

Alberto de Eizabur  
Por Poder



F. C. M.