



ESPAÑA

19 ES 11  
21  
22  
E 6 MAR. 1978  
DIPLOMA

NUMERO	461.256
FECHA DE PRESENTACION	1-Agosto-1.977

10 A1

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO		
27945/75	2-7-75	Gran Bretaña
51524/75	16-12-75	" "
13761/75	5-4-76	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,4 -DIHIDROPIRIDINA"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File 1484-3 Div. III)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-Chome Doshomachi, Migashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

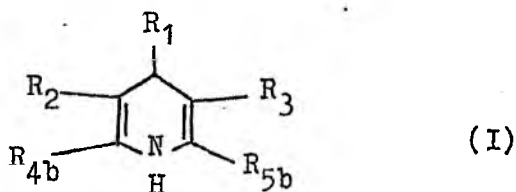
Yoshinari Sato

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.655)

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



10 en la cual  $R_1$  es fenilo que puede tener uno o más sustituyentes apropiados seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi y aliloxi, tienilo o furilo.

$R_2$  y  $R_3$  son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado y,

15 uno entre  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno, metilo o alnoilo con 1 ó 2 átomos de carbono y el otro es alcanóilo con 1 ó 2 átomos de carbono.

Los términos empleados en las definiciones de los símbolos de las fórmulas generales dadas en la presente memoria y reivindicaciones se explican a continuación:

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

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

25 Carboxi esterificado para  $R_2$  y  $R_3$  puede ser alcoxycarbonilo inferior tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo; halo-(alcoxi inferior)carbonilo tal como halo-análogos del alcoxi-carbonilo ya mencionado (por ejemplo, 2-bromoetoxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, 2 (ó 3)-cloropropoxycarbonilo, 2 (ó 3)-bromopropoxycarbonilo, 2,2-dicloroetoxycarbonilo,

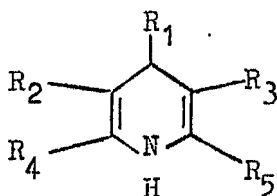
30

1 nilo o 2,2, 2-tricicloetoxicarbonilo); hidroxialcoxi inferior)carbonilo, tal como 2-hidroxi-  
2-<sup>o</sup>etoxicarbonilo o 2 (ó 3)-  
-hidroxipropoxicarbonilo; alcoxi inferior(alcoxi inferior)-  
carbonilo tal como 2-metoxicarbonilo, 2-<sup>o</sup>etoxicarbonilo  
5 carbonilo o 2(ó 3)-metoxi-(o <sup>o</sup>etoxi)propoxicarbonilo; ariloxi-  
carbonilo tal como fenoxi-carbonilo, toxiloxicarbonilo,  
xililoxicarbonilo o p-clorofenoxicarbonilo; ar(alcoxi infe-  
rior)carbonilo tal como benciloxicarbonilo, p-bromobencilo-  
xicarbonilo, c-metoxibenciloxicarbonilo o fenetiloxicarboni-  
10 nilo; ar(alcoxi inferior)-(alcoxi inferior)carbonilo, tal  
como 2-(benciloxi)etoxicarbonilo o 2 (ó 3)-(benciloxi)pro-  
poxicarbonilo; ariloxi(alcoxi inferior) carbonilo tal como  
2-(fenoxi)etoxicarbonilo o 2 (ó 3)-(fenoxi)propoxicarboni-  
15 lo; N- ó N,N-(di)-(alquilamino inferior)-(alcoxi inferior)-  
carbonilo (por ejemplo 1 (ó 2)- $\overline{N}$ -etilo(o N,N-diethyl)amino)  
etoxicarbonilo, o 1(ó 2)-N-metil-N-etilamino)etoxicarboni-  
lo o N-alquilo inferior-N-ar(alquilo inferior) amino(alco-  
xi inferior)carbonilo, (por ejemplo, 2-(N-metil-N-bencila-  
mino)etoxicarbonilo) y lo similar, y además R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden  
20 ser iguales o diferentes; un grupo carbonilo protegido, con  
grupo protector apropiado significa un grupo dado protegien-  
do al carbonilo con un grupo protector convencionalmente  
empleado para un carbonilo. Son ejemplos apropiados de tal  
grupo carbonilo protegido acetal, acetal cíclico, tioacet-  
25 tal, tioacetal cíclico, monotioacetal cíclico o tipos de  
grupo acilal. Son ejemplos de estos alquilo inferiores que  
contienen tal grupo carbonilo protegido gem-di(alcoxi infe-  
rior-(alquilo inferior) (por ejemplo, dimetoxi-metilo, 1,1-  
-dimetoxietilo, dietoximetilo, dipropoximetilo, 2,2-dieto-  
30 xietilo o 2,2-dietoxipropilo); gem-(alquileno inferior)dio-

1 xi-(alquilo inferior) (por ejemplo 1,3-dioxolan-2-ilo, 2-me  
 5 til-1,3-dioxolan-2-ilo, 4-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 4,5-di-  
 metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 2-metil-1,3-dio  
 xan-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-  
 10 ilmetilo o 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo); gem-di(alquilo in  
 ferior)tio-(alquilo inferior) (por ejemplo, dimetiltiometi  
 lo, 1,1-dimetiltioetilo, dietiltiometilo o 2,2-dietiltioeti  
 lo); gem-alquileno inferiorditio(alquilo inferior) (por  
 ejemplo 1,3-ditiolan-2-ilo, 2-metil-1,3-ditiolan-2-ilo, 4-  
 15 metil-1,3-ditiolan-2-ilo, 4,5-dimetil-1,3-ditiolan-2-ilo,  
 1,3-ditian-2-ilo, 2-metil-1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-  
 ilmetilo, 2-metil-1,3-ditiolan-2-ilmetilo o 3-(1,3-ditiolan  
 -2-il)propilo); y gem-di(alcanoilo inferior)-oxi(alquilo in  
 ferior) (por ejemplo, diacetoximetilo, 1,1-diacetoxietilo,  
 15 dipropioniloximetilo o 2,2-dipropioniloxietilo); 1-oxa-3-  
 tiheterocíclico -1-il(alquilo inferior) saturado de 5 ó 6  
 miembros (por ejemplo 1,3-oxatiolan-2-ilo, 2-metil-1,3-oxa-  
 tiolan-2-ilo, 4-metil-1,3-oxatiolan-2-ilo, 4,5-dimetil-1,3-  
 oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxotian-2-ilo, 2-metil-1,3-oxotian-2-  
 20 ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilmetilo, 2-metil-1,3-oxatiolan-2-ilme  
 tilo o 3-(1,3-oxatiolan-2-il)propilo).

El procedimiento de acuerdo con la presente inven  
 ción comprende la hidrolización de un compuesto de acuerdo  
 con la fórmula:

25



(II)

30

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen cada uno el significado dado

1 precedentemente y uno entre  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno, metilo o  
alcanofilo con 1 ó 2 átomos de carbono, en el cual el carbono  
5 es protegido con un grupo protector apropiado y el  
otro es dicho alcanofilo en el cual el carbono es protegido  
con un grupo protector apropiado para dar el compuesto  
(I).

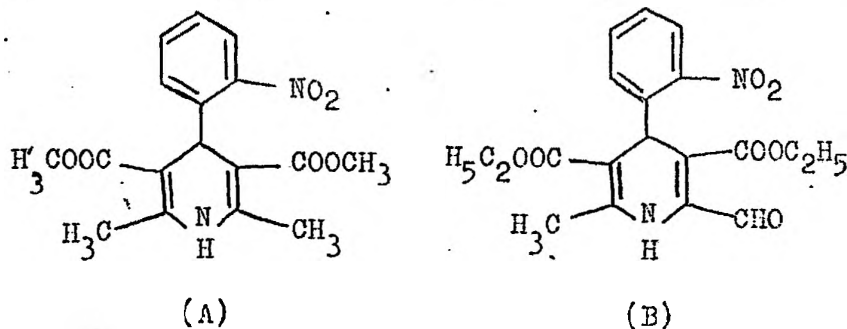
En este procedimiento el o los grupos protectores  
del grupo carbonilo sobre el grupo alquilo para  $R_4$  y/o  $R_5$   
del compuesto (II) es removido por hidrólisis.

10 La hidrólisis puede ser llevada a cabo de manera  
convencional, y por ejemplo, la remoción de los grupos pro-  
tectores del tipo acetal y del tipo acetal cíclico es lle-  
vada a cabo preferiblemente mediante hidrólisis ácida, es  
decir en presencia de un ácido tal como un ácido inorgáni-  
15 co (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) o un  
ácido orgánico (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético,  
ácido trifluoroacético o ácido p-toluensulfónico); la remo-  
ción de los grupos protectores del tipo tioacetal, del tipo  
tioacetal cíclico y del tipo monotioacetal cíclico es lle-  
20 vada a cabo preferiblemente por hidrólisis en presencia de  
una sal metálica pesada tal como cloruro merúrico o cloru-  
ro de cobre; y la remoción del grupo protector del tipo  
acilal es llevada a cabo preferiblemente mediante la hidró-  
lisis ácida mencionada precedentemente o una hidrólisis bá-  
25 sica, es decir, en presencia de una base tal como una base  
inorgánica (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de  
potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio) o una  
base orgánica (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de  
sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, piridina o  
30 picolina). Estas reacciones de hidrólisis se pueden llevar

1 a cabo en un solvente convencional apropiado, tal como agua,  
 acetona, metiletilacetona, dioxano, etanol, metano, N,N-di-  
 metilformamida, N-metilmorfolina o dimetilsulfóxido, una  
 5 mezcla optativa con agua o una solución amortiguadora de  
 los mismos. La temperatura de la reacción no es restrictiva,  
 y la reacción generalmente se lleva a cabo bajo enfriamien-  
 to, a temperatura ambiente o bajo temperatura algo elevada.

La actividad farmacológica de las 1,4-dihidropiridin-  
 10 das de acuerdo con la fórmula (I) es demostrada mediante  
 procedimientos convencionales, es decir, administrando en-  
 dovenosamente las siguientes 1,4-dihidropiridinas de prue-  
 ba a perros anestesiados con pentobarbital y registrando  
 el flujo sanguíneo coronario. Los resultados de la prueba  
 son dados a continuación:

15



20

Tabla. Aumento del flujo sanguíneo coronario (%)

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

25

Dosis ug/kg

Compuesto	64	250	1000
A	169	118	muerte
B	190	174	155

30

El compuesto A es conocido con el nombre genérico  
 de "Nifedipino" y ya es comercializado como un vasodilata-

1 dor coronario.

Los siguientes ejemplos se dan simplemente con el fin de ilustrar la síntesis de la invención para dar algunos compuestos específicos, pero no de limitar esta a los mismos.

Ejemplo 1

1) A una solución de 2,6-bis(dietoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,7 g) en acetona (17 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (1,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3hs. Después de separar el disolvente, se extrajo el residuo con éter dietílico y el extracto se lavó con agua y se secó. Se separó el disolvente del extracto para dar 2,6-diformil-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,35 g). El producto se recrystalizó en éter dietílico para dar gránulos amarillentos puros, p.f. 85 a 86°C.

2) A una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (452 mg) en acetona (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (0,2 a 0,3 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Después de separar la acetona, el residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces y el extracto se lavó con agua y se secó. Se separó el disolvente del extracto para dar 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo. El producto se recrystalizó en una mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar el producto puro, p.f. 62 a 63°C.

3) A una solución de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-(1-dimetoxietil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de

LBG.

1 dimetilo (409,9 mg) en acetona (5 ml) se añadió ácido clor-  
hídrico 6N (0,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente du-  
rante 17 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una  
5 solución acuosa saturada con bicarbonato sódico y el disol-  
vente se separó por destilación a presión reducida. Se aña-  
dió agua al residuo y se dejó la mezcla en reposo para dar  
cristales que se recogieron por filtración y se secaron pa-  
ra dar cristales (350,2 mg). Estos cristales se recristali-  
zaron en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo para dar  
10 gránulos amarillos de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-acetil-1,4-  
-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 161 a  
162°C.

4) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-  
dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die-  
15 tilo (1,1563 g) en acetona (10 ml) se añadió ácido clorhí-  
drico 6N (2,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente du-  
rante 30 min. Después de separar la acetona, se añadió agua  
al residuo y se neutralizó con solución acuosa de bicarbo-  
nato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtra-  
20 ción, se lavó con agua y se secó luego para dar un polvo  
amarillento de 2-metil-4-(2-nitrofenol)-6-formil-1,4-dihí-  
dropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (0,9407 g). El pro-  
ducto se recristalizó en una mezcla de etanol y n-hexano  
para dar el producto puro, p.f. 101 a 103°C.

25 5) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-  
dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de die-  
tilo (462,5 mg) en acetona (4 ml) se añadió ácido clorhí-  
rico 6N (0,4 ml) y se agitó a la temperatura ambiente duran-  
te una hora. Después de la reacción, se separó el disolven-  
te de la solución resultante. Se añadió agua al residuo, y  
30 se pulverizó el residuo. Se recogió el polvo por filtración,  
05097

1 se lavó con agua y se secó para dar 2-metil-4-(e-nitrofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (360 mg), p.f. 130 a 133°C.

5 6) A una solución de 2-metil-4-(2-trifluorometilfenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (5,2 g) en acetona (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 hs. Después de la separación de la acetona, se añadió agua al residuo y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con agua y se secó, y se separó el disolvente del mismo para dar un aceite rojizo (4,2 g) de 2-metil-4-(2-trifluorometilfenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo.

15 Espectro I.R. (Nujol):

1308, 1200, 1100, 1035, 950, 763

Espectro R.M.N (  $\delta$  :  $CDCl_3 + D_2O$

ppm : 1,2 (6H, t, J = Hz), 2,4 (3H, s),

3,92 a 4,38 (4H, m), 5,72 (1H, s),

20 7,06 (1H, s), 7,24 a 7,62 (4H, m)

25 7) A una solución de 2-metil-4-(2-metoxifenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (447,5 mg) en acetona (7,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (0,2 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se trató de un modo similar al ejemplo 2-4), para dar cristales amarillo-rojizos de 2-metil-4-(2-metoxifenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (373,2 mg). El producto se recrystalizó en una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar el producto puro, p.f. 111 a 112°C.

30

05097

1                   8) A una solución de 2-metil-4-(2-cloro-5-nitrofe-  
nil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato  
de dietilo (5,45 g) en acetona (54,5 ml) se añadió ácido  
clorhídrico 6N (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a la  
5                   temperatura ambiente durante 1,5 hs. Después de separar la  
acetona de la mezcla de reacción, se añadió agua al resi-  
duo y se dejó la mezcla en reposo durante 15 min. Los cris-  
tales precipitados se recogieron por filtración, se lava-  
ron con agua y se secaron para dar cristales (4,2 g). Los  
10                   cristales así obtenidos (500 mg) se recrystalizaron en una  
mezcla de n-hexano y acetato de etilo para dar cristales  
(347 mg) de 2-metil-4-(2-cloro-5-nitrofenil)-6-formil-1,4-  
dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 172 a  
173°C.

15                   9) A una solución de 2-metil-4-(2-tienil)-6-dieto-  
ximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo  
(424 mg) en acetona (15 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N  
(0,2 ml) y esta solución se agitó a la temperatura ambien-  
te durante una hora. La solución resultante se concentró y  
20                   el residuo se extrajo con éter dietílico. El extracto se  
lavó con agua y se secó, y luego se separó el disolvente  
para dar un aceite amarillento de 2-metil-4-(2-tienil)-6-  
formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo,  
que cristalizó pronto, El producto se recrystalizó en una  
mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar el producto  
25                   puro (247,7 mg), p.f. 67 a 68,5°C.

30                   10) A una solución de 2-metil-4-(2-furil)-6-die-  
toximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo  
(6,6 g) en acetona (66 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N  
(6,6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una hora

1 y tres cuartos a la temperatura ambiente. Después de sepa-  
rar la acetona de la mezcla de reacción, se extrajo el re-  
siduo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua,  
se secó y se concentró. El aceite resultante (6,2 g) se so-  
5 metió a cromatografía en columna sobre gel de sílice con un  
eluyente (una mezcla de 20 partes de cloroformo y una par-  
te de acetato de etilo en volumen). El concentrado (aceite,  
2,4 g) de la fracción del producto eluido que exhibió una  
sola mancha en la cromatografía de capa delgada dio crista-  
10 les (1,79 g) y el concentrado (700 mg) de la fracción del  
eluyente que exhibió varias manchas en la cromatografía de  
capa delgada dio cristales (410 mg). Estos cristales se  
combinaron entre sí y se recrystalizaron en n-hexano para  
dar agujas (400 mg) de 2-metil-4-(2-furil)-6-formil-1,4-di-  
15 hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 78 a 79.5°C.

11) A partir de una mezcla de 2-metil-4-(2-nitro-  
-fenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-  
3-carboxilato de 2-etoxietilo (1,9 g) en acetona (19 ml) y  
ácido clorhídrico 6N (1,9 ml), se obtuvieron, por aplica-  
20 ción de una manera esencialmente similar a la del ejemplo  
2-(1), cristales de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbo-  
nil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-etoxie-  
tilo, p.f. 107 a 108°C (recrystalizado en éter diisopropilo).

12) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-  
25 5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carbo-  
xilato de 2-hidroxietilo (2,5 g) en acetona (30 ml) se aña-  
dió ácido clorhídrico 6N (1 ml) y se trató de una manera  
sustancialmente similar a las del ejemplo 2-(6), para dar  
un aceite viscoso (2,10 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-  
30 etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de

1 2-hidroxietilo.

Espectro R.M.N. ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):

ppm : 6,07 (1H, s), 10,43 (1H, s)

5 13) De una manera sustancialmente similar a la del ejemplo 2-(6), se trató una mezcla de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de bencilo (1,5 g) en acetona (15 ml) y ácido clorhídrico 6N (1,5 ml) para dar un aceite pardo rojizo que se cristalizó y se lavó con n-hexano para dar cristales (1,30 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de bencilo.

10 Espectro I.R. (Nujol)

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1699, 1673, 1608, 1530, 1490,  
1380, 1355, 1220, 1110, 1030, 835,  
15 795

Espectro R.M.N. ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

ppm : 1,21 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,38 (3H, s),  
4 a 4,4 (2H, m), 5,07 (2H, s),  
6,01 (1H, s), 6,9 (1H, s ancho),  
20 7,25 a 7,8 (9H, m), 10,33 (1H, s)

25 14) A partir de una mezcla de un aceite (2,5 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-benciloxietilo en acetona (25 ml) y ácido clorhídrico 6N (2 ml) se obtuvo un aceite rojizo (2,05 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-benciloxietilo, de un modo sustancialmente similar al del ejemplo 2-(6).

30 Espectro I.R. (película)

( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3380, 1695, 1532, 1485, 1277, 1210,  
05097 1100, 1040, 860, 750,

1

Espectro R.M.N. ( $\int$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

ppm : 2,40 (3H, s), 4,48 (2H, s)

6,08 (1H, s), 10,40 (1H, s)

5

15) A partir de una mezcla de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo (1,24 g) en acetona (12 ml) y ácido clorhídrico 6N (1,2 ml se obtuvo un aceite (1,1 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo de un modo sustancialmente similar al del ejemplo 2(6).

10

Espectro I.R. (película):

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1700, 1640, 1600, 1530, 1480,

1350, 1240, 1200, 1100, 860, 785,

755, 692

15

Espectro R.M.N. ( $\int$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

ppm : 1,2 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,4 (3H, s),

3,98 a 4,46 (6H, m), 6,03 (1H, s)

6,71 a 7,76 (9H, m), 10,4 (1H, s)

20

16) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-etoxietilo (5,85 g) en acetona (60 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces y se lavó el extracto con una solución acuosa de cloruro sódico, secándose después. Se separó el disolvente por destilación para dar un aceite rojizo (5,7 g), que se convirtió en cristales. Estos cristales se pulverizaron con una mezcla de n-hexano y éter dietílico,

25

30

1 y el polvo resultante (4,81 g) se recogió por filtración.  
El polvo (1,81 g) se recristalizó en una mezcla de éter  
dietílico y acetato de etilo para dar gránulos amarillo-  
-anaranjados (1,2 g) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxi-  
5 carbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-  
etoxietilo, p.f. 100 a 101°C.

17) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-  
etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-  
lato de 2-(N-metil-N-bencilamino)-etilo (7,25 g) en aceto-  
10 na (70 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (7 ml) y la mez-  
cla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante  
3 horas. Se expulsó el disolvente por destilación a presión  
reducida. Se añadió agua al residuo, con lo que se obtuvo  
una sustancia aceitosa. La mezcla acuosa se ajustó a un me-  
15 dio alcalino por adición de polvo de bicarbonato sódico, y  
se extrajo luego con acetato de etilo. El extracto se lavó  
con agua y se secó, y el disolvente se expulsó por destila-  
ción a presión reducida para dar un aceite rojizo (5,8 g)  
de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-  
20 dihidropiridina-3-carboxilato de 2-(N-metil-N-bencilamino)-  
etilo.

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

ppm : 1,29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,21 (3H, s)  
2,45 (3H, s), 2,63 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
25 3,51 (2H, s), 3,95 a 4,42 (2H, t),  
3,95 a 4,42 (2H, q), 5,28 (2H, s),  
7,08 (1H, s), 7,28 a 8,12 (4H, m),  
10,54 (1H, s)

Espectro I.R. (película)

30 ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3350, 1735, 1700, 1690, 1635, 1600,  
05097 1525, 1480, 1350, 1279, 1215, 1100,

1

1030, 735

5

10

18) A una mezcla de un aceite pardo (2,46 g) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-(N,N-dietilamino)-etilo en acetona (24,6 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (2,46 ml) y esta mezcla se agitó durante dos horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se expulsó la acetona por destilación. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, se secó, y se concentró para dar un aceite (1,81 g) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-(N,N-dietilamino)etilo.

15

Espectro R.M.N. ( $\mathcal{J}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :

ppm : 2,03 (3H, s), 5,3 (1H, s), 10,47 (1H, s).

20

25

30

19) A una mezcla de 2-metil-4-(3-hidroximetil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,16 g) en acetona (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (1 ml) y esta mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 hs. Se expulsó el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se pulverizó éste. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. Se expulsó el disolvente por destilación a presión reducida, y se trató el residuo con éter dietílico para dar cristales (0,8 g). Los cristales (200 mg) se recrystalizaron en una mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar cristales puros (130 mg) de 2-metil-4-(3-hidroxifenil)-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.f. 141,5 a 142,5°C.

0509%

1                    20) A una mezcla de un aceite amarillo (360 mg)  
de 4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-di-  
hidropiridina-3-carboxilato de metilo en acetona (10 ml)  
se añadió ácido clorhídrico 6N (0,3 ml) y la mezcla resul-  
5                    tante se agitó durante 1,5 horas, a la temperatura ambien-  
te, y se separó la acetona. Se añadió agua al residuo y se  
extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa de acetato  
de etilo se lavó con agua, se secó y se concentró. El acei-  
te anaranjado resultante (0,26 g) se cristalizó y los cris-  
10                    tales se lavaron con n-hexano para dar un polvo anaranjado-  
-amarillento (80,7 mg) de 4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-  
6-formil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo.

Espectro I.R. (Nujol):

( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300, 1690, 1675, 1491, 1442, 1376,  
15                    1303, 1221, 1186, 1090, 1060, 831,  
757

Espectro R.M.N. ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

ppm : 1,0 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,68 (3H, s),  
4,18 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5,56 (1H, s),  
20                    7 a 7,6 (6H, m), 10,44 (1H, s)

### Ejemplo 2

25                    A una solución de 2-metil-4-(2-aliloxifenil)-6-di-  
etoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dieti-  
lo (1,5 g) en acetona (15 ml) se añadió ácido clorhídrico  
6N (15 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó  
ulteriormente durante una hora y cuarenta y cinco minutos  
a la temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente, y la  
30                    adición de agua al residuo dió como resultado una suspen-

1 sión amarillenta con precipitación de un aceite, que se  
solidificó inmediatamente. Después de dejar en reposo du-  
rante aproximadamente 10 minutos, los sólidos precipitados  
se recogieron por filtración y se lavaron con agua y seca-  
5 ron. Los cristales brutos así obtenidos se recrystalizaron  
en una mezcla de éter diisopropílico y acetona para dar  
gránulos amarillos-anaranjados de 2-metil-4-(2-aliloxifenil)-  
-6-formil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo,  
p.f. 129 a 131°C.

10 Ejemplo 3

1) Una mezcla de una solución de 10,68 gr de 2-me-  
til-4-(2-nitrofenil)-6-dimetoximetil-1,4-dihidropiridina-  
15 3,5-dicarboxilato de dimetilo en 100 ml de acetona y 10 ml  
de ácido clorhídrico 6N fue agitada a 25°C durante 3 hs. La  
que fue neutralizada con solución acuosa de bicarbonato de  
sodio y acetona y fue extraída por destilación bajo presión  
reducida. Los precipitados oleosos amarillo-rojizos resul-  
20 tantes fueron solidificados, y se trituraron finamente, se  
recolectaron por filtración, se lavaron con agua y se seca-  
ron por aire durante la noche para dar cristales en bruto  
de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-  
-dicarboxilato de dimotilo (9,33 gr).

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)

2,41 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,71 (3H, s),  
5,88 (1H, s), 7,10 (1H, s ancha), 7,2 a  
7,9 (4H, m), 10,43 (1H, s)

2) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-  
30 metoxicarbonil-6-dimetoximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-carbo-

1 xilato de isopropilo (10,5 gr) en 105 ml de acetona se le  
agregó ácido clorhídrico 6N (15,5 ml) y la mezcla fue agi-  
tada a 25°C durante 2 horas. Después de la remoción de ace-  
tona, la solución resultante fue diluida con agua (50 ml),  
5 se hizo alcalina con solución acuosa de bicarbonato de so-  
dio saturada, y luego fue extraída con acetato de etilo.  
El extracto de acetato de etilo fue lavado por dos veces  
con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada  
sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad bajo  
10 presión reducida. El residuo amarillo rojizo oleoso (11,08  
gr) fue triturado con una mezcla de éter dietílico y n-he-  
xano para dar polvo cristalino amarillento de 2-metil-4-(2-  
nitrofenil) 5-5metoxicarbonil-6-formil-1,4-dihidropiridin-  
3-carboxilato de isopropilo (8,94 gr).

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>)  
0,97 (3H, d, J=6Hz), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 2,43  
(3H, s), 3,70 (3H, s), 4,97 (1H, hept., J=6Hz),  
6,00 (1H, s), 6,95 (1H, s ancha), 7,2 a 7,9  
(4H, m), 10,38 (1H, s)

20 3) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-  
dimetoximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dime-  
tilo (7,5 gr) en acetona (75 ml) se agregó 7,5 ml de ácido  
clorhídrico 6N y la mezcla fue agitada a temperatura am-  
biente durante 6 horas. Los precipitados que fueron separa-  
25 dos durante el curso de la reacción fueron recolectados  
por filtración para dar cristales amarillentos de 2-metil-  
4-(3-nitrofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxi-  
lato de dimetilo (2,26 gr) y el filtrado fue ajustado has-  
ta pH 7,5 a 8 con una solución acuosa de bicarbonato de so-  
30 dio, y la acetona fue extraída por destilación bajo pre-

1 sión reducida para dar recolecciones adicionales de cristales amarillo-anaranjados (3,84 gr) del mismo producto, (rendimiento total, 6,1 gr). Una pequeña porción de la primera recolección fue recrystalizada a partir de metanol para  
5 dar cristales puros, p.f. 157 a 157,5°C.

R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ )

2,48 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,3  
(1H, s), 7,13 a 8,17 (5H, m), 10,5 (1H, s)

10 4) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxietilo (6,0 gr) en acetona (60 ml) fue agregada a 6 ml de ácido clorhídrico 6N y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 hs. La mezcla de  
15 reacción fue ajustada a pH 7,5 a 8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo por destilación la acetona bajo presión reducida. La solución resultante fue diluida con agua (150 ml) para separar los precipitados oleo-  
20 sos que fueron extraídos por dos veces con acetato de etilo (100 ml) y 10 ml), respectivamente. La capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida para dar 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-7-formil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxietilo oleoso (5,02 gr).

25 R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ )

1,25 (3H, s, J=7Hz), 2,41 (3H, s), 4,5 (4H, s),  
3,5 a 4,4 (6H, m), 5,29 (1H, s), 7,3 a 8,15  
(10H, m), 10,45 (1H, s).

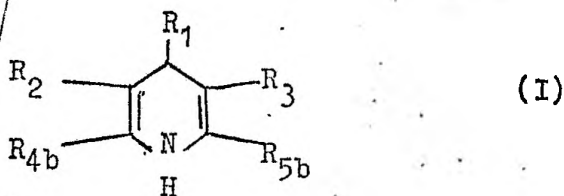
30

05097  
LEG.

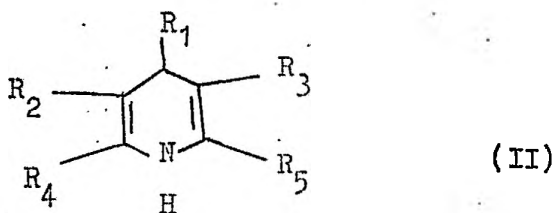
REIVINDICACIONES

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:

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



en la cual  $R_1$  es fenilo, que puede tener uno o más sustituyentes apropiados seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi y aliloxi, o tienilo o furilo,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado, y uno entre  $R_{4b}$  y  $R_{5b}$  es hidrógeno, metilo o alcanilo con 1 ó 2 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de acuerdo con la fórmula:



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen cada uno el significado dado

1   precedentemente y uno entre R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno; metilo o  
 alcianoilo con 1 ó 2 átomos de carbono en el cual el carbo-  
 nilo así formado es protegido con un grupo protector apro-  
 5   piado y el otro es alcianoilo con 1 ó 2 átomos de carbono  
 en el cual el carbonilo es protegido con un grupo protec-  
 tor apropiado.


2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS  
 DE 1,4-dihidropiridina".

10   Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
 cede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 10. SET. 1977  
 P.A.

15

**Alberto de Elizaburu**  
 For Podes 

20

25

30  
 05097  
 LBG.

