

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| (11) NUMERO                | (10) A1 |
| (21) 465.137               |         |
| (22) FECHA DE PRESENTACION |         |
| 16-12-77                   |         |

(19) ES (21) (22)

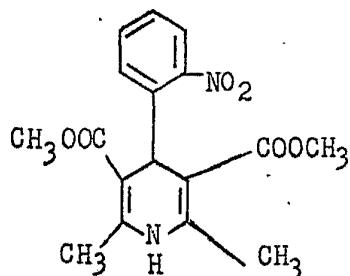
5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

|  |                                  |  |
|--|----------------------------------|--|
| (30) PRIORIDADES:  |                                  |  |
| (31) NUMERO  | (32) FECHA                       | (33) PAIS                              |
| 52720/76   | 17-12-76                         | Gran Bretaña.                          |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD   | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|  | C07D//A61K                       |  |
| (64) TITULO DE LA INVENCION  |                                  |  |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 6-HIDROXIALCOHIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA" |                                  |  |
| (71) SOLICITANTE (S)   |                                  |  |
| FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.  |                                  | File: 1768                             |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                                  |  |
| No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japon                                 |                                  |  |
| (72) INVENTOR (ES)   |                                  |  |
| Yoshinari Sato   |                                  |  |
| (73) TITULAR (ES)  |                                  |  |
|  |                                  |  |
| (74) REPRESENTANTE   |                                  |  |
| D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ   |                                  | (P.- 67.629)                           |

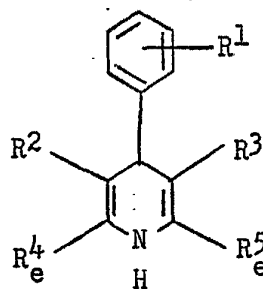
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de 6-hidroxi-1,4-dihidropiridina. Más particularmente, se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 6-hidroxi-1,4-dihidropiridina que tienen actividad vasodilatadora y anti-hipertensora.

Respecto a los estados de las técnicas en este campo, el compuesto siguiente es conocido por el público en la bibliografía.



(Patente de EE.UU. 3.485.847)

Los compuestos de 6-hidroxi-1,4-dihidropiridina de este invento pueden representarse por la fórmula:



(I-5)

en la que  $R^1$  es ciano, alcóxicarbonilo inferior o alcansulfamilo inferior,

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno carboxi esterificado y uno de  $R^4$  y  $R^5$  es alcohilo inferior y el otro es alcohilo

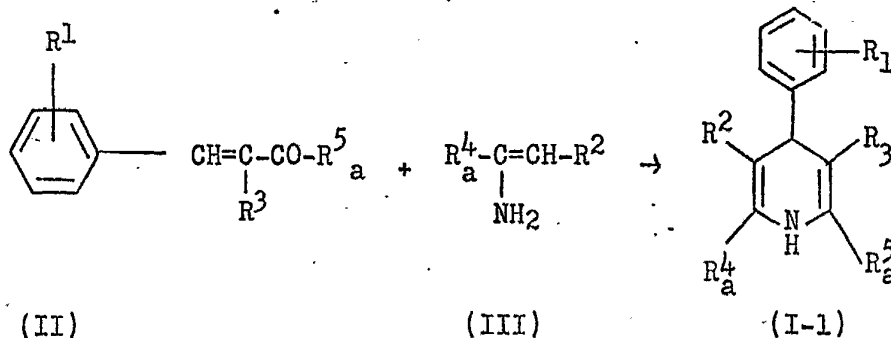
inferior que lleva hidroxilo.

Respecto al compuesto objeto de la fórmula (I-5) anterior, ha de entenderse que puede haber uno o más isómeros ópticos, que son debidos a la presencia de átomo(s) de carbono asimétrico(s) en la molécula del compuesto (I-5), y estos isómeros están también incluidos dentro del alcance del presente invento.

El compuesto de partida de este invento puede prepararse por los procedimientos según se ilustra en los esquemas siguientes.

[I] Construcción de la estructura fundamental:

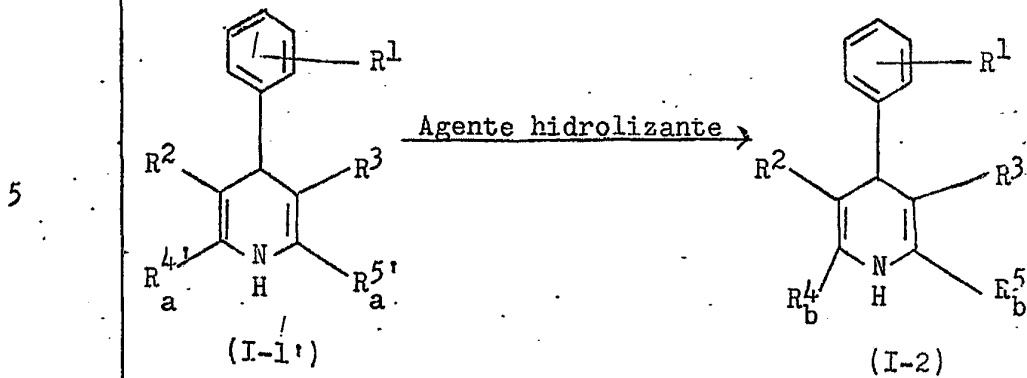
(1) Procedimiento 1:



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno como se han definido antes, y uno de  $R^4_a$  y  $R^5_a$  es alcohol inferior y el otro es alcohol inferior que lleva un sustituyente adecuado seleccionado de alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior y alcoholendioxo inferior.

[II] Transformaciones de un grupo funcional:

(2) Procedimiento 2:

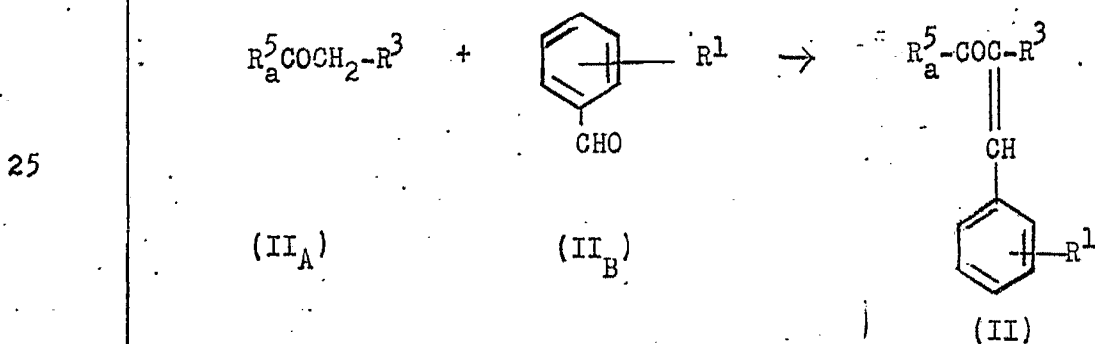


10 en las que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno como se han definido antes,

uno de  $R_a^{4'}$  y  $R_a^{5'}$  es alcoholo inferior y el otro es alcoholo inferior que lleva un sustituyente adecuado seleccionado de gem-di-alcoxi inferior, gem-di-alcanciloxi inferior y gem-alcoholendioxi inferior, y

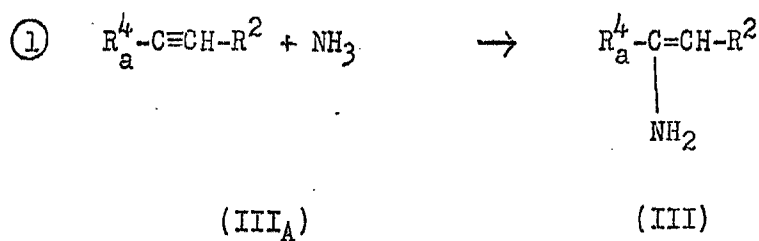
15 uno de  $R_b^4$  y  $R_b^5$  es alcoholo inferior y el otro es alcanilo inferior o alcoholo inferior que lleva alcanilo inferior.

El compuesto de partida (II) empleado en el procedimiento 1 puede prepararse haciendo reaccionar acetato sustituido en la posición 4 (II<sub>A</sub>) y un aldehido (II<sub>B</sub>) como se muestra en el esquema de reacción siguiente.

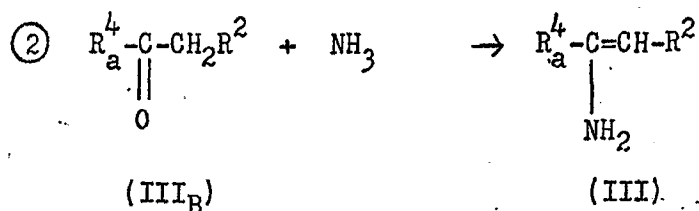


30 en las que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R_a^{5'}$  son cada uno como se han definido antes.

El otro compuesto de partida (III) empleado en el procedimiento 1 puede prepararse a partir de un compuesto acetilénico (III<sub>A</sub>) y amonio o una de sus sales, o a partir de un compuesto de acetoacetato sustituido en la posición 4 (III<sub>B</sub>) y amonio o una de sus sales como se muestra en el esquema de reacción siguiente.

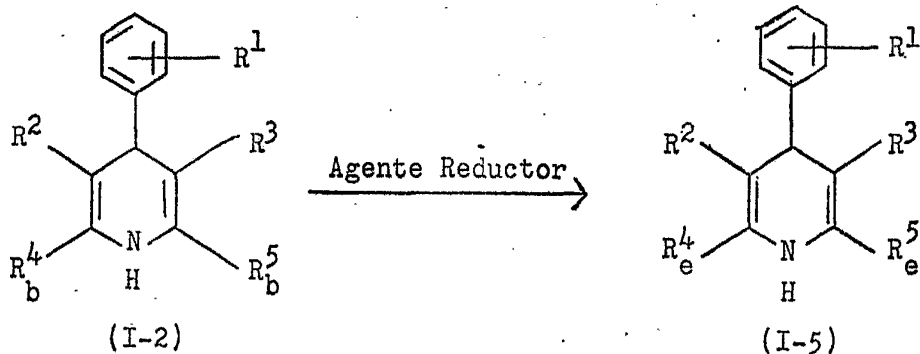


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup><sub>a</sub> son cada uno como se han definido antes.



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup><sub>a</sub> son cada uno como se han definido antes.

El procedimiento de este invento puede representarse por los esquemas de reacción siguientes.



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup><sub>b</sub> y R<sup>5</sup><sub>b</sub> son cada uno como se han definido antes, y

uno de  $R_e^4$  y  $R_e^5$  es alcohol inferior y el otro es alcohol inferior que lleva hidroxilo.

Se realizará una explicación detallada para las definiciones empleadas a lo largo de esta memoria y reivindicaciones, y sus ejemplos adecuados se ilustrarán a continuación.

El término "inferior" empleado junto con todos los restos alcano se intenta que signifique de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alcoxicarbonilo inferior" para  $R^1$  puede estar representado también por la fórmula:  $-CO-O-$  alcohol inferior, en la que el grupo alcohol inferior incluye un radical monovalente de alcanos inferiores de cadena lineal y ramificada. El grupo alcoxicarbonilo inferior adecuado puede ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y similares.

"Alcanosulfamoilo inferior" para  $R^1$  significa un grupo amino que está sustituido por alcanosulfonilo inferior, y el resto alcano inferior incluye el radical monovalente de alcanos inferiores de cadena lineal y ramificada. El grupo alcanosulfamoilo inferior adecuado puede ser metanosulfamoilo, etanosulfamoilo, propanosulfamoilo, isopropanosulfamoilo, butanosulfamoilo, pentanosulfamoilo y similares.

"Carboxi esterificado" para  $R^2$  y  $R^3$  puede incluir un grupo alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido tal como los dados en la explicación de dicho grupo para  $R^1$ , grupo haloalcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, 2-bro

moetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2(ó 3)-cloropro-  
 poxicarbonilo, 2(ó 3)-bromopropoxicarbonilo, 2,2-dicloroeto-  
 xicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc); hidroxi-al-  
 coxi(inferior-carbonilo (por ejemplo, 2-hidroxietoxicarbo-  
 5 nilo, 2(ó 3)-hidroxipropoxicarbonilo, etc), alcoxi(inferior  
 -alcoxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, 2-metoxietoxicar-  
 bonilo, 2-etoxietoxicarbonilo, 2(ó 3)metoxi(o etoxi)propoxi-  
 carbonilo, etc); ar-alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido  
 o no sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-bromo-  
 10 benciloxicarbonilo, o-metoxibenciloxicarbonilo, fenetiloxi-  
 carbonilo, etc), ar-alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)-car-  
 bonilo (por ejemplo, 2-benciloxietoxicarbonilo, 2(ó 3)-ben-  
 ciloxipropoxicarbonilo, etc); ariloxi-alcoxi(inferior)-car-  
 bonilo (por ejemplo, 2-fenoxietoxicarbonilo, 2(ó 3)-fenoxi-  
 15 propoxicarbonilo, etc); N- o N,N-(di)amino sustituido-alco-  
 xi(inferior)-carbonilo tal como N- o N,N-(di)-alcohol(infe-  
 rior)-aminoalcoxi(inferior)carbonilo [por ejemplo, 1(ó 2)-  
 -[N-metil(o N,N-dimetil)amino]etoxicarbonilo, 3(ó 2)-(N,N-  
 -dimetilaminopropoxicarbonilo), 1(ó 2)-[N-etil(ó N,N-die-  
 20 til)amino]etoxicarbonilo, o 1(ó 2)-(N-metil-N-etilamino)-  
 -etoxicarbonilo, etc] o N-alcoholo inferior-N-ar-alcohol-  
 (inferior)-aminoalcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo,  
 N-metil-N-bencilaminoetoxicarbonilo, etc), ariloxicarbonilo  
 sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo,  
 25 toliloxicarbonilo, xililoxicarbonilo, p-clorofenoxicarboni-  
 lo, etc) y similares, y además ha de observarse que  $R^2$  y  $R^3$   
 pueden ser iguales o diferentes.

"Alcoholo inferior" para  $R_b^4$ ,  $R_e^4$ ,  $R_b^5$  y  $R_e^5$  puede in-  
 cluir un radical monovalente de alcanos inferiores de cade-  
 na lineal y ramificada, y un grupo alcoholo inferior ade-

cuado puede ser preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, más preferiblemente los del grupo alcohol de  $C_1-C_4$  y más preferiblemente metilo.

"Alcanoilo inferior" para  $R_b^4$  y  $R_b^5$  puede incluir formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares, entre los cuales el más preferido es formilo.

"Alcohol inferior que lleva hidroxilo" para  $R_e^4$  y  $R_e^5$  puede incluir hidroxilo-alcohol inferior, preferiblemente 1-(ó 2- ó 3-)-hidroxilo-alcohol inferior tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 1-hidroxio-2-metilpropilo, 1-hidroxipentilo, 1-hidroxio-3-metilbutilo, 1-hidroxio-2,2-dimetilpropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, y similares, más preferiblemente el grupo 1-hidroxilo-alcohol inferior y más preferiblemente hidroximetilo.

"Alcohol inferior que lleva alcanoilo inferior" para  $R_b^4$  y  $R_b^5$  significa alternativamente un alcohol inferior sustituido con oxo en su posición opcional, y puede incluir un alcanoil (inferior)-alcohol inferior tal como formilmetilo, acetonoilo, 2-formiletilo, 3-formilpropilo, butirilmétilo y similares.

A continuación se explicará con detalle un procedimiento para la preparación de compuestos de 6-hidroxilo alcohol-1,4-dihidropiridina (I-5).

Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I-5) reduciendo el compuesto oxo (I-2).

La reducción puede llevarse a cabo de forma convencional que puede aplicarse por reducción de una función oxo aldehídica o cetónica a hidroxilo. Particularmente, la reducción se realiza reduciendo el compuesto (I-2) de forma convencional empleando un agente reductor tal como un borohidruro de metal alcalino (por ejemplo borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, etc) o por reducción catalítica para la que el catalizador preferido puede ser carbono sobre paladio, cloruro de paladio o carbono sobre rodio y similares. La reducción se lleva a cabo generalmente en un disolvente convencional tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc, y similares. La temperatura de reacción no está restringida, y la reacción se lleva a cabo generalmente bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura algo elevada. Y, el método de reducción puede seleccionarse opcionalmente de acuerdo con la clase del compuesto oxo (I-2).

De acuerdo con el presente invento, el producto de reacción puede separarse y aislarse de la mezcla de reacción y purificarse por métodos comúnmente empleados para este fin, por ejemplo, extracción con disolvente adecuado, cromatografía, precipitación, recristalización y similares.

El compuesto (I-5) así obtenido incluye frecuentemente al menos un par de isómeros ópticos debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico en la posición cuarta del núcleo de 1,4-dihidropiridina y puede existir en forma de cada isómero óptico o una mezcla racémica. El compuesto racémico puede resolverse en cada isómero óptico

por un método convencional por resolución racémica, tal como una resolución química de las sales del diastereoisómero con un ácido convencional ópticamente activo (por ejemplo ácido tartárico o ácido alcanforsulfónico, etc).

5 En cuanto a la utilidad del compuesto (I-5) así preparado de acuerdo con el procedimiento como se ha mencionado antes, ha de observarse que el compuesto (I-5) posee actividad vasodilatadora y es útil para tratamiento terapéutico en hipertensión y enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia coronaria, angina de pecho o infarto de miocardio.

10 Con fines terapéuticos, los compuestos de 6-hidroxiálcohol-1,4-dihidropiridina (I-5) se administran en dosis diaria oral de 0,1 a 500 mg, preferiblemente 1 a 50 mg.

15 Las composiciones de este invento comprenden, como ingrediente activo, los compuestos de 6-hidroxiálcohol-1,4-dihidropiridina (I-5) en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente alrededor de 0,1 mg a aproximadamente 250 mg por unidad de dosificación para uso oral y parenteral.

20 Los expertos en la técnica reconocerán que al determinar la cantidad del ingrediente activo en la forma de unidad de dosificación, deben considerarse la actividad del ingrediente así como el tamaño del animal enfermo. Con fines de administración de esta composición farmacéutica, los ingredientes activos pueden ponerse generalmente en forma de tableta, gránulo, polvo, cápsula, supositorio, suspensión, solución y similares. Un excipiente o diluyente farmacéutico incluye sustancias farmacéuticamente

30

10108

5                   - aceptables no tóxicas, sólidas o líquidas. Ejemplos de excipientes o diluyentes sólidos o líquidos son lactosa, estearato de magnesio, tierra de pipa, sacarosa, almidón de maíz, talco, ácido esteárico, gelatina, agar, pectina, acacia, aceite de cacahuete, aceite de oliva o aceite de sésamo, manteca de cacao u otros convencionales. De modo similar el excipiente o diluyente puede incluir un material retardador del tiempo tal como monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, una cera y similares.

10                   Pueden emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se emplea un excipiente sólido, la preparación puede estar en forma de tabletas, colocada en una cápsula de gelatina dura o en forma de una pastilla o trocisco.

15                   Con el fin de mostrar la utilidad del compuesto (I-5), los ensayos farmacéuticos se realizaron en los compuestos representados como sigue.

Los resultados de ensayos se dan a continuación.

20                   La actividad farmacológica de los compuestos de 6-hidroxiálcohol-1,4-dihidropiridina de la fórmula (I-5) se demuestra por procedimientos típicos, es decir, administrando de forma intravenosa los compuestos de 1,4-dihidropiridina a perros anestesiados con pentobarbital y registrando el flujo de la sangre coronaria.

25                   Compuesto A: 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-dicarboxilato de dimetilo.

Compuesto B: 2-metil-4-(2-cianofenil)-6-hidroximetil-3,5-dicarboxilato de dimetilo.

30                   Tabla.           Aumento del flujo sanguíneo coronario (%)

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

| 5 | Dosis µg/Kg | 64  | 250 | 1000   |
|---|-------------|-----|-----|--------|
|   | Compuesto   |     |     |        |
|   | A           | 169 | 118 | muerto |
|   | B           | 181 | 172 | 153    |

10 El compuesto A el conocido con el nombre genérico "Nifedipina" y comercializado como un vaso dilatador coronario.

Los ejemplos siguientes se dan simplemente con el fin de ilustrar la síntesis de algunos compuestos objeto específicos del presente invento, pero no limitándose con ello el invento.

Ejemplo 1

15 1) A una solución fría de 2-metil-4-(2-ciano-  
fenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de  
20 dimetilo (2,3 g) en metanol (46 ml) a -5°C se añadió en  
porciones borohidruro de sodio (140,7 mg) durante 10 minu-  
tos durante los cuales la temperatura se mantuvo desde -4  
a -5°C con agitación. La mezcla se agitó durante 15 minutos  
25 más a -6°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20  
ml) y se acidificó hasta aproximadamente pH 5 con ácido  
acético al 50%, y a continuación se condensó a presión re-  
ducida separando el producto cristalino. Después de añadir  
agua (30 ml), se recogieron los cristales por filtración,  
se lavaron completamente con agua y se secaron. Los cris-  
30 tales así obtenidos (2,05 g) se recrystalizaron en metanol

(15 ml) dando cristales puros de 2-metil-4-(2-cianofenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,67 g), p. de f. 177 a 178°C.

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

5                    2,4 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,8 (2H, ancho s), 3,52 (1H, m), 5,35 (1H, s), 7,1 a 7,63 (4H, m).

2) A una solución de 2-metil-4-(2-metoxycarbonilfenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,2 g) en etanol (15 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio (62,3 g) a 0°C durante 30 minutos con agitación. La mezcla se agitó durante 20 minutos más a 0°C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido acético al 50% y se separó por destilación el etanol a presión reducida. La solución residual se agitó con una mezcla de agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, con solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El aceite residual (1,0 g) se trituró en éter dietílico (2 ml) dando cristales brutos. Cualesquiera recristalización de los cristales brutos dieron como resultado una purificación insuficiente. El producto recuperado (0,9 g) se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (27 g) y se eluyó con una mezcla de benceno y acetato de etilo. (7:1, v/v) dando aceite purificado de 2-metil-4-(2-metoxycarbonilfenil)-6-hidroximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (800 mg), que se cristalizó y recristalizó en una mezcla de éter dietílico y n-hexano dando cristales puros (500 mg), de p. de f. 106 a 108°C.

30

10108

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

1,05 (3H, t, J=7Hz), 1,1 (3H, t, J=7Hz), 2,25  
(3H, s), 3,90 (3H, s), 3,85 a 4,13 (2H, m), 4,71  
(2H, ancho s), 5,98 (1H, s), 7 a 7,6 (5H, m).

5 3) A una suspensión fría (-2°C) de 2-metil-4-(2-N-metilsulfamoilfenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (350 mg) en metanol (7 ml) se añadió una porción de un tercio cada una de borohidruro de sodio (17,85 mg) durante 2 minutos con agitación. Se continuó la agitación durante una hora y 40 minutos más desde -5 a -4°C durante la cual, la mezcla de reacción se diluyó dos veces con metanol; es decir, con 3 ml, después de 30 minutos y con 4 ml después de una hora; y una pequeña porción de borohidruro de sodio (9 mg) se añadió a la mezcla de reacción después de una hora y 20 minutos. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó enfriar durante 1 hora para formar precipitados cristalinos. Los cristales resultantes (260 mg) se recogieron por filtración y se recrystalizaron en metanol (3 ml) dando 2-metil-4-(2-N-metilsulfamoilfenil)-6-hidroxi-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p. de f. 210 a 212°C.

R.M.N.  $\delta$  ppm (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 2,39 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,59 (6H, s),  
4,66 (2H, ancho d, J=5Hz), 5,03 (1H, s),  
5,59 (1H, ancho t, J=5Hz), 7,3-7,78 (5H, m),  
7,34 (1H, s), 8,6 (1H, ancho s).

#### Ejemplo 2

30 (1) A una solución de éster isopropílico del ácido 4-(2-cianofenil)-6-formil-5-metoxicarbonil-2-metil-

-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (3,2 g) en etanol (65 ml) se le añadieron gota a gota borohidruro de sodio (0,33 g) en un período de 10 minutos con enfriamiento a 0°C con agitación, y la agitación se continuó durante 1 hora a la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se acidificó ligeramente con una solución acuosa de ácido acético al 50% bajo enfriamiento a 0°C, el etanol se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto reunido se lavó con agua, una solución acuosa de cloruro sódico y se secó luego. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para dar un aceite amarillento viscoso (3,75 g), que se pulverizó con una mezcla de éter etílico y hexano. Este polvo (3,19 g) se recristalizó en éter isopropílico que contenía una pequeña cantidad de metanol para dar cristales de color amarillo claro de éster isopropílico de ácido 4-(2-cianofenil)-6-hidroximetil-5-metoxicarbonil-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (1,97 g), p. de f. 135-137°C.

Se obtuvieron los compuestos siguientes

(2) - (5) de modo similar al del Ejemplo 2-(1).

(2) Ester isopropílico del ácido 6-hidroximetil-5-metoxicarbonil-4-(2-metoxicarbonilfenil)-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, p. de f. 144 - 145°C.

(3) Ester 2-etoxietílico del ácido 4-(2-cianofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, p. de f. 127,5 - 128,5°C.

(4) Ester 2-fenoxietílico del ácido 4-(2-cianofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-2-metil-1,4-di-

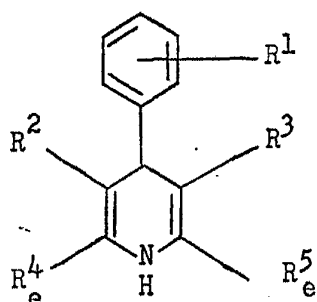
hidropiridin-3-carboxílico, p. de f. 116 - 117°C.

(5) Ester 2-benciloxietílico del ácido  
4-(2-cianofenil)-5-etoxicarbonil-6-hidroximetil-2-metil-  
-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, p. de f. 109 - 110°C.

## - 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 preparar compuestos de 6-hidroxi alcohol-1,4-dihidropiridina de la fórmula

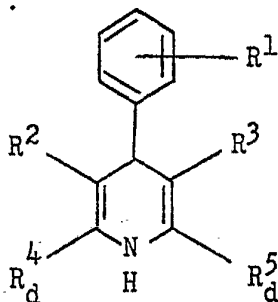


(I-5)

15

en la que  $R^1$  es ciano, alcoxicarbonilo inferior o alcanosulfamilo inferior,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno carboxi esterificado y uno de  $R_e^4$  y  $R_e^5$  es alcoholo inferior y el otro es alcoholo inferior que lleva hidroxilo, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



(I-2)

25

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno como se han definido antes, y uno de  $R_b^4$  y  $R_b^5$  es alcoholo inferior y el otro es alcanilo inferior o alcoholo inferior que lleva al

30

canoilo inferior, con un agente reductor.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno como se han definido en la reivindicación 1ª, uno de  $R_b^4$  y  $R_b^5$  es alcohol inferior y el otro es alcanoil inferior, y uno de  $R_e^4$  y  $R_e^5$  es alcohol inferior y el otro es l-hidroxi-alcohol inferior.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que  $R^1$  es 2-ciano, 2-alcoxi inferior-carbonilo o 2-alcano inferior-sulfamilo,  $R^2$  es alcoxi inferior-carbonilo, halo-alcoxi(inferior)-carbonilo, hidroxialcoxi(inferior)-carbonilo, alcoxi inferior-alcoxi(inferior)-carbonilo, ar-alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido o no sustituido, ar-alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)-carbonilo, ariloxialcoxi(inferior)-carbonilo, N- o N,N-(di)amino sustituido-alcoxi(inferior)-carbonilo o ariloxialcoxi(inferior)-carbonilo sustituido o no sustituido,  $R^3$  es alcoxi inferior-carbonilo,  $R_b^4$  y  $R_e^4$  son cada uno alcohol inferior,  $R_b^5$  es alcanoil inferior y  $R_e^5$  es l-hidroxi-alcohol inferior.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R_b^4$ ,  $R_e^4$ ,  $R_b^5$  y  $R_e^5$  son cada uno como se han definido en la reivindicación 3ª, y  $R^2$  es alcoxi inferior-carbonilo, alcoxi inferior-alcoxi(inferior)-carbonilo, ariloxialcoxi(inferior)-carbonilo o ar-alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)-carbonilo.

5ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de 6-hidroxi-alcohol-1,4-dihidropiridina.

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

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

Madrid, 16. OCT. 1978

P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
Por Poder,

