



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

474233

10 ES

11

211

22

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION

16.OCT.1978

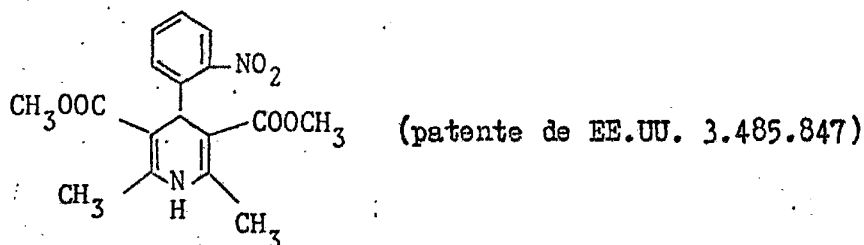
10 A1

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

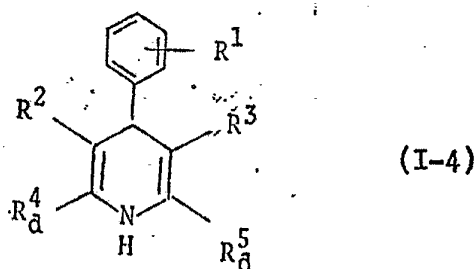
| | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------------|----------|--|--------------------------------------|-------------------------|--|--|
| 50 PRIORIDADES: 51 NUMERO | | | 52 FECHA | | | 53 PAIS | | |
| 52.720 | | | 17-12-76 | | | Gran Bretaña | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | | | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | | | |
| | | C07D/A61K | | | No 465.137 | | | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | | | | | | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1,4-DIHI ² DRO PIRIDINA". | | | | | | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | | | | | (File No. 1768-1-Div. I | | |
| FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. | | | | | | Div. I | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | | | | | | | |
| No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón. | | | | | | | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | | | | | | | |
| Yoshinari Sato | | | | | | | | |
| 73 TITULAR (ES) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 74 REPRESENTANTE | | | | | | | | |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | | | | | | (P.- 70.156) | | |

1 Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de compuestos de 1,4-dihidropiridina. Más
particularmente, se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos de 1,4-dihidropiridina
5 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.



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



en la que R¹ es ciano, alcoxicarbonilo inferior o alcanosulfamilo inferior,

25 R² y R³ son cada uno carboxi esterificado y uno de R_d⁴ y R_d⁵ es alcoholo inferior y el otro es ciano o alcoholo inferior que lleva ω-ciano.

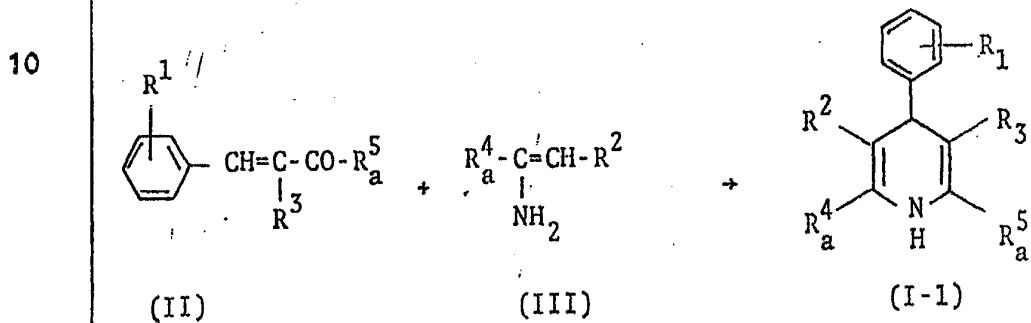
30 Respecto al compuesto objeto de la fórmula (I-4) anterior, ha de entenderse que puede haber uno o más isómeros ópticos, que son debidos a la presencia de átomo(s)

1 de carbono asimétrico(s) en la molécula del compuesto
(I-4), y estos isómeros están también incluidos dentro
del alcance del presente invento.

5 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:



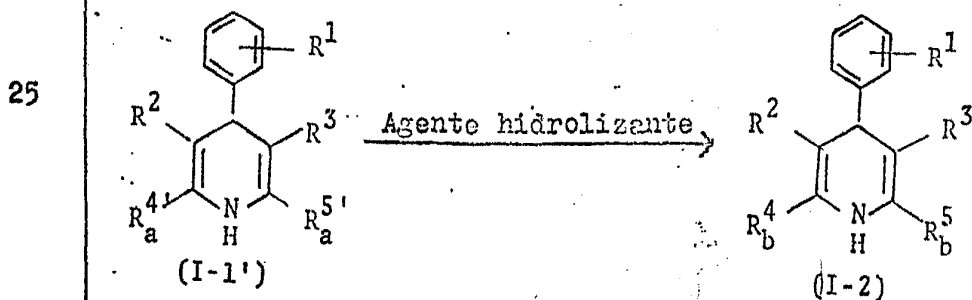
15

en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno como se han definido
antes, y uno de R_a^4 y R_a^5 es alcoholo inferior y el otro es
alcoholo inferior que lleva un sustituyente adecuado se-
leccionado de alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior y al-
coholendioxo inferior.

20

[II] Transformaciones de un grupo funcional:

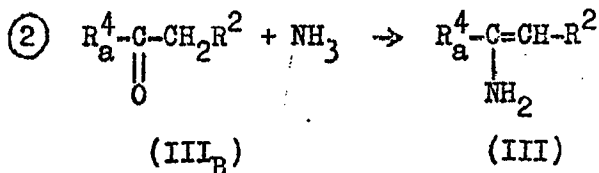
(2) Procedimiento 2:



30

11108

1 en la que R^2 y R^4_a son cada uno como se han definido antes.

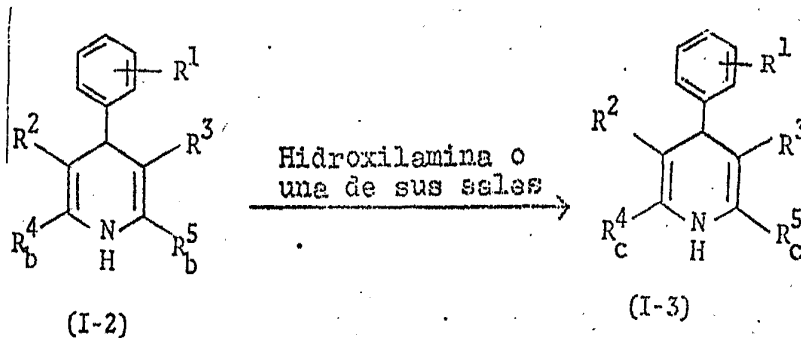


5

en la que R^2 y R^4_a son cada uno como se han definido antes.

El procedimiento del presente invento puede representarse por los esquemas de reacción siguientes:

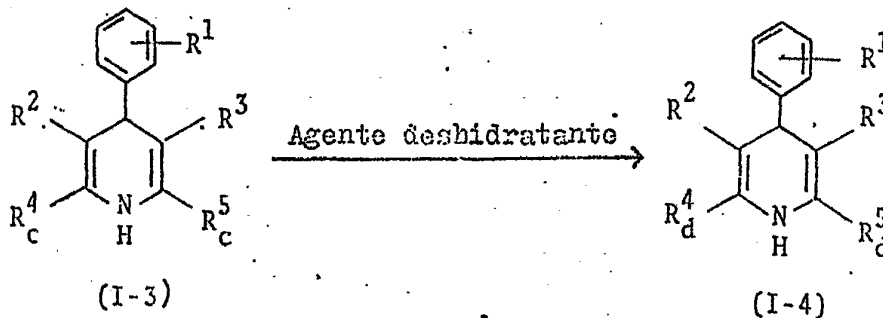
10



15

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4_b y R^5_b son cada uno como se han definido antes, y uno de R^4_c y R^5_c es alcoholo inferior y el otro es alcoholo inferior que lleva ω -hidroxiimino.

20



25

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4_c y R^5_c son cada uno como se han definido antes, y

uno de R^4_d y R^5_d es alcoholo inferior y el otro es ciano o alcoholo inferior que lleva ω -ciano.

30

Se realizará una explicación detallada para las

1 definiciones empleadas a lo largo de esta memoria y reivin-
dicaciones, y sus ejemplos adecuados se ilustrarán a conti-
nuación.

5 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 re-
presentado también por la fórmula: $-CO-O-$ alcoholo infe-
10 rior, en la que el grupo alcoholo inferior incluye un radi-
cal monovalente de alcanos inferiores de cadena lineal y ra-
mificada. El grupo alcoxicarbonilo inferior adecuado puede
ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, iso-
propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y simi-
15 lares.

"Alcanosulfamoilo inferior" para R^1 significa un
grupo amino que está sustituido por alcanosulfonilo infe-
rior, y el resto alcano inferior incluye el radical monova-
lente de alcanos inferiores de cadena lineal y ramificada.
20 El grupo alcanosulfamoilo inferior adecuado puede ser meta-
nosulfamoilo, etanosulfamoilo, propanosulfamoilo, isopropa-
nosulfamoilo, butanosulfamoilo, pentanosulfamoilo y simila-
res.

"Carboxi esterificado" para R^2 y R^3 puede incluir
25 un grupo alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido tal co-
mo los dados en la explicación de dicho grupo para R^1 , gru-
po haloalcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, 2-bromostoxi-
carbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2(ó 3)-cloropropoxicarbo-
nilo, 2(ó 3)-bromopropoxicarbonilo, 2,2-dicloroetoxicarboni-
30 lo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc.); hidroxialcoxi (in

1 ferior)-carbonilo (por ejemplo, 2-hidroxi-etoxicarbonilo,
 2(ó 3)-hidroxipropoxicarbonilo, etc.), alcoxi(inferior)-al-
 coxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, 2-metoxi-etoxicarboni-
 5 lo, 2-etoxi-etoxicarbonilo, 2(ó 3)metoxi(o etoxi)propoxicar-
 bonilo, etc.); ar-alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido o
 no sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-bromoben-
 ciloxicarbonilo, o-metoxibenciloxicarbonilo, fenetiloxicar-
 bonilo, etc.), ar-alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)-carboni-
 10 lo (por ejemplo, 2-benciloxi-etoxicarbonilo, 2(ó 3)-bencilo-
 xipropoxicarbonilo, etc.); ariloxi-alcoxi(inferior)-carboni-
 lo (por ejemplo, 2-fenoxi-etoxicarbonilo, 2(ó 3)-fenoxipropo-
 xicarbonilo, etc.); N- o N,N-(di)amino sustituido-alcoxi(in-
 ferior)-carbonilo tal como N- o N,N-(di)-alcohol(inferior)-
 -aminoalcoxi(inferior)carbonilo [por ejemplo, 1 (ó 2)- \overline{N} -me-
 15 til(o N,N-dimetil)amino]etoxicarbonilo, 3(ó 2)-(N,N-dimetil
 aminopropoxicarbonilo), 1 (ó 2)- \overline{N} -etil(o N,N-dietil)ami-
 no]etoxicarbonilo, o 1 (ó 2)-(N-metil-N-etilamino)-etoxicar-
 bonilo, etc.] o N-alcoholo inferior-N-ar-alcohol(inferior)-
 -aminoalcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, N-metil-N-ben-
 20 cilaminoetoxicarbonilo, etc.), ariloxicarbonilo sustituido
 o no sustituido (por ejemplo, fenoxicarbonilo, toliloxicarbo-
 nilo, xililoxicarbonilo, p-clorofenoxicarbonilo, etc.) y si-
 milares, y además ha de observarse que R^2 y R^3 pueden ser
 iguales o diferentes.

25 "Alcoholo inferior" para R_b^4 , R_c^4 , R_d^4 , R_b^5 , R_c^5 y R_d^5
 puede incluir un radical monovalente de alcanos inferiores
 de cadena lineal y ramificada, y un grupo alcoholo inferior
 adecuado puede ser preferiblemente metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopenti-
 30 lo, hexilo, heptilo, octilo y similares, más preferiblemen-

1 te los del grupo alcohol de C_1-C_4 y más preferiblemente metilo.

"Alcohol inferior que lleva ω -ciano" para R_d^4 y R_a^5 puede incluir cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 5 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo y similares, más preferiblemente ω -ciano-alcohol (C_1-C_4) y más preferiblemente cianometilo.

"Alcohol inferior que lleva ω -formilo" para R_b^4 y R_b^5 puede incluir ω -formilo-alcohol inferior tal como formilmetilo, 2-formiletilo, 3-formilpropilo y similares. 10

"Alcohol inferior que lleva ω -hidroxiimino" para R_c^4 y R_c^5 puede incluir ω -hidroxiimino-alcohol inferior tal como hidroxiiminometilo, 2-hidroxiiminoetilo, 3-hidroxiiminopropilo, 4-hidroxiiminobutilo, 5-hidroxiiminopentilo, 6-hidroxiiminohexilo y similares, más preferiblemente ω -hidroxiimino-alcohol inferior (C_1-C_4), y más preferiblemente hidroxiiminometilo. 15

A continuación se explicará con detalle un procedimiento para la preparación de compuestos de 1,4-dihidropiridina (I-4). 20

Este procedimiento se refiere a un método para preparar el compuesto (I-4) haciendo reaccionar el compuesto (I-2) con hidroxilamina o una sal de la misma (primera etapa) y haciendo reaccionar luego el compuesto resultante (I-3) con un agente deshidratante (segunda etapa). 25

La primera etapa se refiere a un método para preparar un compuesto (I-3) haciendo reaccionar el compuesto (I-2) con hidroxilamina o una de sus sales.

De acuerdo con esta etapa, el grupo oxo (=O) en R_b^4 o R_b^5 del compuesto de partida (I-2) se transforma en 30

1 -el grupo hidroxilímico (=N-OH).

El compuesto oxo (I-2) puede obtenerse por el procedimiento 2 anterior.

5 La sal preferida de hidroxilamina puede ser una sal con un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, etc.).

10 La reacción se lleva a cabo de forma usual, por ejemplo, en presencia de un catalizador tal como un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de boro, tetracloruro de silicio o tetracloruro de titanio); en un estado básico realizado empleando la hidroxilamina libre; o una solución tampón convencional ácida o básica y generalmente en un disolvente convencional adecuado tal como agua, dioxano, etanol, metanol o dimetilformamida o una de sus mezclas opcionales.

15 La temperatura de reacción no está restringida, y la reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo temperatura algo elevada.

20 La segunda etapa se refiere a un método para preparar un compuesto (I-4) haciendo reaccionar el compuesto (I-3) con un agente deshidratante.

25 Ejemplos adecuados del agente deshidratante incluyen, compuestos orgánicos o inorgánicos convencionales tales como un ácido inorgánico (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.), un anhídrido de ácido orgánico (por ejemplo anhídrido acético, anhídrido

30

11108

1 benzoico, anhídrido ftálico, etc.), un haluro de ácido orgá
nico (por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de benzilo,
cloruro de tricloroacetilo, cloruro de mesilo, cloruro de
tosilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de fenilo,
5 etc.); un compuesto halogenado inorgánico (por ejemplo clo-
ruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fós-
foro, tribromuro de fósforo, cloruro estánnico, tetracloru-
ro de titanio, etc.); una carbodiimida (por ejemplo N,N'-di-
ciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbo-
10 diimida, etc.), N,N-carbonildiimidazol; pentametilenceten-
-N-ciclohexilimina; etoxiacetileno; sal de 2-etil-7-hidro-
xiisoxazolio; otro compuesto de fósforo (por ejemplo pentó-
xido de fósforo, éster etílico del ácido polifosfórico, tri-
etilfosfato o fenilfosfato) y similares o sus mezclas. Cuan-
15 do se emplea un ácido como agente deshidratante, la reacción
puede realizarse también en presencia de su sal tal como
sal de metal alcalino (por ejemplo sal de sodio o sal de po-
tasio), o similares.

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un
20 disolvente convencional tal como éter dietílico, dimetilfor-
mamida, piridina, ácido acético, ácido fórmico, benceno, te-
tracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, te-
trahidrofurano, dioxano, y similares, y se lleva a cabo ge-
neralmente a temperatura ambiente o con calentamiento, y la
25 temperatura de reacción no está restringida a lo anterior.

Esta etapa de deshidratación puede realizarse tam-
bién sucesivamente a la etapa de condensación anterior sin
ningún aislamiento del compuesto de oxima (I-3). Este caso
está también incluido en el alcance de este invento.

30 De acuerdo con el presente invento, el producto

1 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.

5 El compuesto (I-4) 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.).

10

15 En cuanto a la utilidad del compuesto (I-4) así preparado de acuerdo con el procedimiento como se ha mencionado antes, ha de observarse que el compuesto (I-4) 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.

20

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

25 Las composiciones de este invento comprenden, como ingrediente activo, los compuestos de 1,4-dihidropiridina (I-4) 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.

30

1 Los expertos en la técnica reconocerán que al de-
terminar la cantidad del ingrediente activo en la forma de
unidad de dosificación, deben considerarse la actividad del
5 ingrediente así como el tamaño del animal enfermo. Con fi-
nes de administración de esta composición farmacéutica, los
ingredientes activos pueden ponerse generalmente en forma
de tableta, gránulo, polvo, cápsula, supositorio, suspen-
sión, solución y similares. Un excipiente o diluyente farma-
10 céutico incluye sustancias farmacéuticamente aceptables no
tóxicas, sólidas o líquidas. Ejemplos de excipientes o dilu-
yentes sólidos o líquidos son lactosa, estearato de magne-
sio, tierra de pipa, sacarosa, almidón de maíz, talco, áci-
do esteárico, gelatina, agar, pectina, acacia, aceite de ca-
cahuete, aceite de oliva o aceite de sésamo, manteca de ca-
15 cao u otros convencionales. De modo similar el excipiente o
diluyente puede incluir un material retardador del tiempo
tal como monoestearato de glicerilo, diestearato de gliceri-
lo, una cera y similares.

20 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.

25 Con el fin de mostrar la utilidad del compuesto
(I-4), los ensayos farmacéuticos se realizaron en los com-
puestos representados como sigue.

Los resultados de ensayos se dan a continuación.

La actividad farmacológica de los compuestos de
1,4-dihidropiridina de la fórmula (I-4) se demuestra por
30 procedimientos típicos, es decir, administrando de forma in-
11108

1 -travenosa los compuestos de 1,4-dihidropiridina a perros anestesiados con pentobarbital y registrando el flujo de la sangre coronaria.

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

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

Tabla. Aumento del flujo sanguíneo coronario (%).

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

| Compuesto | Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}$ | | |
|-----------|-------------------------------|-----|--------|
| | 64 | 250 | 1000 |
| A | 169 | 118 | muerto |
| B | 173 | 159 | 156 |

15

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

20

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

Ejemplo 1

25

1) Una mezcla de 2-metil-4-(2-cianofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (2,4 g), clorhidrato de hidroxilamina (539,3 mg) y acetato de sodio (752,3 mg) en ácido acético (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 55 minutos para formar 2-metil-4-(2-cianofenil)-6-hidroxiiminometil-1,4-dihidropiridin-3,5-di-

30

11108

1 -carboxilato de dimetilo. A la mezcla de la reacción se añadió anhídrido acético (2,375 g), y la mezcla se calentó a 110°C durante 4 horas con agitación. La mezcla de reacción se concentró y trató con agua (30 ml). La solución ácida resultante se ajustó a pH 7,5 a 8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se mantuvo durante una noche en un refrigerador para recristalización. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con pequeñas porciones de metanol frío dando cristales de 2-metil-4-(2-cianofenil)-6-ciano-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (1,71 g). Se recogió más cosecha (0,9 g) de las aguas madres. Los cristales reunidos (2,61 g) se recristalizaron en metanol dando cristales puros (1,2 g), p. de f. 166-166,5°C.

R.M.N. δ ppm (CDCl₃)

2,4 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,42 (1H, s), 7,2 a 7,62 (4H, m), 7,9 (1H, s).

2) Una mezcla de 2-metil-4-(2-metoxicarbonilfenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (2,6 g), clorhidrato de hidroxilamina (495 mg) y acetato de sodio (691 mg) en ácido acético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora formando 2-metil-4-(2-metoxicarbonilfenil)-6-hidroxiiminometil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo. A la mezcla de reacción se añadió anhídrido acético (2,18 g) y la mezcla se calentó a 110°C durante 3,5 horas con agitación. Se separó por destilación un ácido acético a presión reducida a partir de la

1 mezcla de reacción y el residuo resultante se ajustó a pH 8
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extra-
jo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo
se lavaron con agua, con solución acuosa saturada de cloru-
5 ro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y a conti-
nuación se evaporaron hasta sequedad. El aceite resultante
(2,88 g) se cromatografió sobre una columna de gel de síli-
ce (72 g), y se eluyó con una mezcla de benceno y acetato
de etilo (10:1, v/v) dando un aceite (1,6 g) que se trituró
10 con éter diisopropílico (3 ml) dando polvo cristalino (1,3
g). La recristalización en una mezcla (20 ml) de éter diiso-
propílico y etanol (15:1, v/v) dio cristales puros de 2-me-
til-4-(2-metoxicarbonilfenil)-6-ciano-1,4-dihidropiridin-
-3,5-dicarboxilato de dietilo (1,03 g), p. de f. 126 a
15 127°C.

R.M.N. δ ppm (CDCl₃)

1,15 (3H, t, J=7Hz), 1,24 (3H, t, J=7Hz), 2,33
(3H, s), 3,98 (3H, s), 3,90 a 4,38 (4H, q, J=7Hz),
6,22 (1H, s), 7,2 a 7,88 (4H, m).

20

Ejemplo 2

25

(1) A una solución de éster isopropílico del áci-
do 4-(2-cianofenil)-6-formil-5-metoxicarbonil-2-metil-1,4-
-dihidropiridin-3-carboxílico (3,90 g) en ácido acético (20
ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,88 g) y
acetato de sodio (1,30 g), y la mezcla se agitó durante 1
hora a temperatura ambiente.

30

A la mezcla de reacción se le añadió anhídrido
acético (3,97 g) con agitación, y la agitación se continuó
durante una hora a la temperatura ambiente y durante 4 horas
más a 95-100°C. Después de que la mezcla de reacción se de-

11108

1 -jó reposar a temperatura ambiente, el ácido acético se sepa
ró por destilación bajo presión reducida. El residuo resul-
tante se diluyó con agua, se neutralizó con una solución
acuosa de bicarbonato sódico y luego se extrajo dos veces
5 con acetato de etilo. Después, el extracto reunido se lavó
dos veces con agua y se secó, el disolvente se separó por
destilación bajo presión reducida para dar un aceite, que
se dejó reposar durante una noche y se pulverizó con una pe-
queña cantidad de éter etílico. El polvo se lavó con éter
10 isopropílico y se recristalizó en metanol para dar crista-
les amarillento-naranja de éster isopropílico del ácido
6-ciano-4-(2-cianofenil)-5-metoxicarbonil-2-metil-1,4-dihid-
ropiridin-3-carboxílico (1,99 g), p. de f. 198-200°C.

15 Los compuestos siguientes (2) - (6) se obtuvieron
de modo similar al del ejemplo 2-(1).

(2) Ester isopropílico del ácido 6-ciano-5-metoxi-
carbonil-4-(2-metoxicarbonilfenil)-2-metil-1,4-dihidropiri-
din-3-carboxílico, p. de f. 121,5 - 123°C.

20 (3) Clorhidrato del éster 2-(N-bencil-N-metilami-
no)etílico del ácido 6-ciano-4-(2-ciano-fenil)-5-etoxicarbo-
nil-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, p. de f. 230°C
(con descomposición).

25 (4) Ester 2-etoxietílico del ácido 6-ciano-4-(2-
-cianofenil)-5-etoxicarbonil-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-
-carboxílico, p. de f. 135-136°C.

(5) Ester 2-fenoxietílico del ácido 6-ciano-4-(2-
-cianofenil)-5-etoxicarbonil-2-metil-1,4-dihidropiridin-3-
-carboxílico, p. de f. 170,5-172°C.

(6) Ester 2-benciloxietílico del ácido 6-ciano-4-
-(2-cianofenil)-5-etoxicarbonil-2-metil-1,4-dihidropiridin-

1 -3-carboxílico, p. de f. 132-133^{gr}.

5

10

15

20

25

11108

1

REIVINDICACIONES

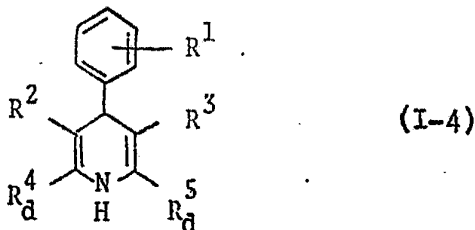
5

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

1.ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de 1,4-dihidropiridina de la fórmula:

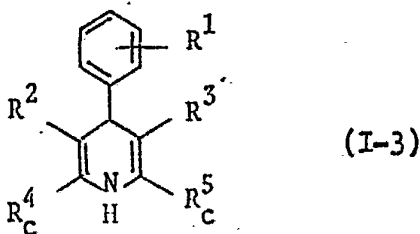
15



20

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

25



30

en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno como se han definido antes, y uno de R_c^4 y R_c^5 es alcoholo inferior y el otro es

1 alcoholo inferior que lleva ω -hidroximino, con un agente
deshidratante.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
en el que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno como se han definido en
5 la reivindicación 1^a, uno de R_c^4 y R_c^5 es alcoholo inferior y
el otro es hidroximinometilo, y uno de R_d^4 y R_d^5 es alcoholo
inferior y el otro es ciano.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a,
en el que R^1 es 2-ciano, 2-alcoxi inferior-carbonilo o 2-al-
10 cano 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, ariloxi-alco-
15 xi(inferior)-carbonilo, N- o N,N-(di)amino sustituido-alco-
xi(inferior)-carbonilo, o ariloxi-carbonilo sustituido o no
sustituido, R^3 es alcoxi inferior-carbonilo, R_c^4 y R_d^4 son
cada uno alcoholo inferior, R_c^5 es hidroximinometilo y R_d^5
es ciano.

4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 3^a,
en el que R^1 , R^3 , R_c^4 , R_d^4 , R_c^5 y R_d^5 son cada uno como se han
definido en la reivindicación 3^a, y R^2 es alcoxi inferior-
20 carbonilo, alcoxi inferior-alcoxi(inferior)-carbonilo, aril-
oxi-alcoxi(inferior)-carbonilo, ar-alcoxi(inferior)-alco-
xi(inferior)-carbonilo o N-alcoholo inferior-N-ar-alcoholo-
25 amino(inferior)-alcoxi(inferior)-carbonilo.

5^a.- Un procedimiento para preparar compuestos de
1,4-dihidropiridina.

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

1

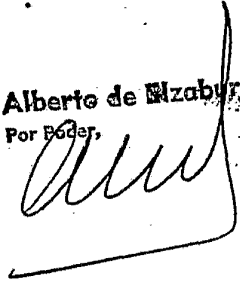
Esta memoria consta de DIECINUEVE hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 01 MAY 1979

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

26049

VAL