



(I P) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92859 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D211/90 A

C07D401/12 B

A61K031/44 -

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.01.12	(73) <i>Titular(es):</i> ADIR ET COMPAGNIE 22 RUE GARNIER F-92200 NEUILLY SUR SEINE FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.09.20 FR 89 12323	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.07.31	(72) <i>Inventor(es):</i> JEAN-LOUIS PEGLION FR BERNARD SERKIZ FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/95 1995.09.21	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE ISÓMEROS ÓPTICOS DE DERIVADOS DA 1,4-DIHI-DRO- PIRIDINA	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92.859

NOME: ADIR ET COMPAGNIE, francesa, com sede em 22
Rue Garnier, F-92201 Neuilly-sur-Seine, França

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE ISÓMEROS
ÓPTICOS DE DERIVADOS DA 1,4-DI-HIDRO-
-PIRIDINA"

INVENTORES: Jean-Louis Peglion
Bernard Serkiz

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do
artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de
Março de 1883.

França, em 20.09.1989, sob o Nº 89.12323

4.

ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A SEPARAÇÃO DE ISÓMEROS ÓPTICOS DE
DERIVADOS DA 1,4-DIHIIDRO-PIRIDINA"

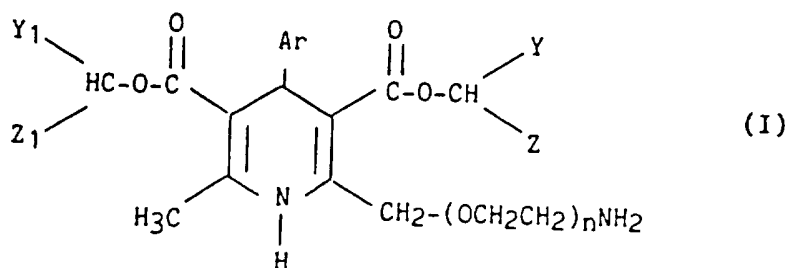
A presente invenção diz respeito a um novo processo para a separação de isómeros ópticos de derivados da 1,4-dihidro-piridina.

Certos derivados da 1,4-dihidro-piridina possuem propriedades farmacológicas muito interessantes e encontram as suas aplicações em terapêutica, particularmente como inibidores da penetração intracelular do cálcio. De acordo com a natureza dos substituintes em posição 2, 3, 5 e 6, estes compostos podem apresentar um centro quirálico na posição 4. Sabe-se igualmente que a configuração absoluta em torno do átomo de carbono na posição 4 pode influenciar a actividade farmacológica dos compostos. Conhecem-se já na literatura vários métodos para a separação de isómeros ópticos. Todavia, estes métodos, ou não são aplicáveis a todos os derivados da 1,4-dihidro-piridina e particularmente aos que comportam grupos eteróxidos na posição 2 [“Chem. Pharm. Bull.”, 1980, 23 (9), p. 2809-2812 e WO 88/07524] ou são demorados e com rendimentos pouco interessantes (Patente de invenção europeia Nº 125803) ou utilizam intermediários de reacção difíceis de manipular (“J. Med. Chem.,” 1986, 29,

4.

p. 1696-1702).

A presente invenção tem mais particularmente por objectivo um processo para a separação de isómeros ópticos de compostos de fórmula geral



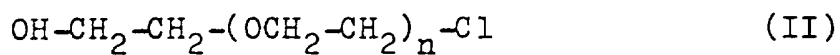
na qual:

- Ar representa um radical fenilo, comportando um a cinco substituintes iguais ou diferentes representando, cada um, um átomo de halogénio ou um radical alcoxi comportando 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio comportando 1 a 4 átomos de carbono, trihalogenometilo ou metilenodioxi,

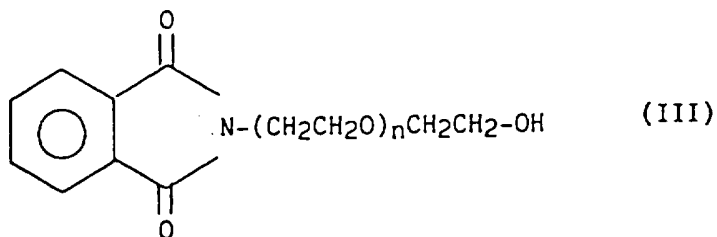
- Y, Z, Y₁ e Z₁ iguais ou diferentes representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada comportando 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, diciclopropil-metilo, 2,2-diciclopropil-etilo, 2,2-diciclopropil-etileno, 3,3-diciclopropil-propilo, 3,3-diciclopropil-1-propileno, alquileno de cadeia linear ou ramificada comportando 2 a 5 átomos de carbono ou fenilo eventualmente substituído por um radical nitro, e

- n representa um número igual a 1, 2 ou 3,

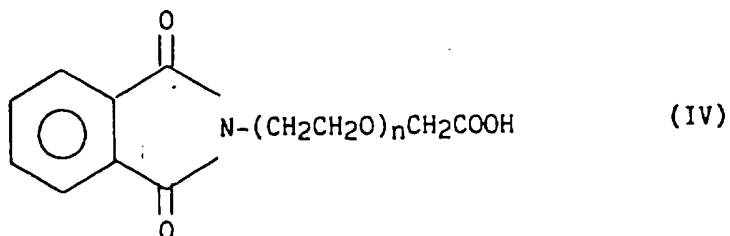
caracterizado pelo facto de se condensar um composto de fórmula geral



na qual n tem o significado definido antes, com uma ftalimida potássica, em dimetilformamida, a quente, para se obter um composto de fórmula geral

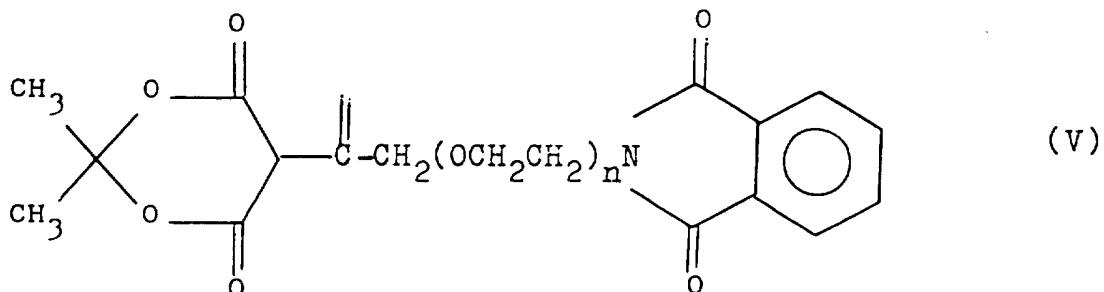


na qual n tem o significado definido antes, que se transforma com reagente de Jones em um composto de fórmula geral

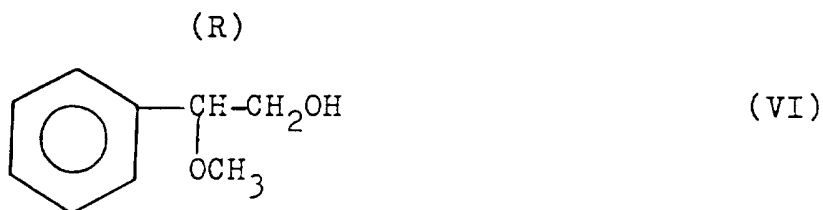


na qual n tem o significado definido antes, que se trata com carbonildiimidazol e ácido de Meldrum na

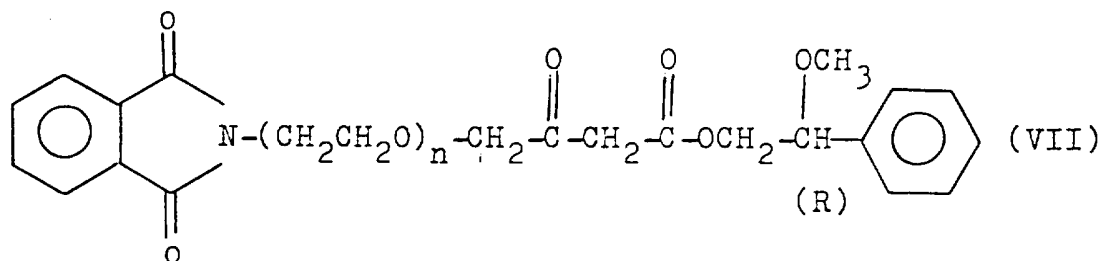
presença de piridina em cloreto de metileno, para se obter o composto de fórmula geral



na qual n tem o significado definido antes, o qual se faz reagir com (R) 2-fenil-2-metoxi-etanol, composto de fórmula

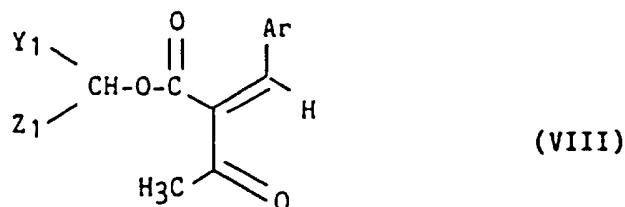


para se obter um β -cetoéster de fórmula geral



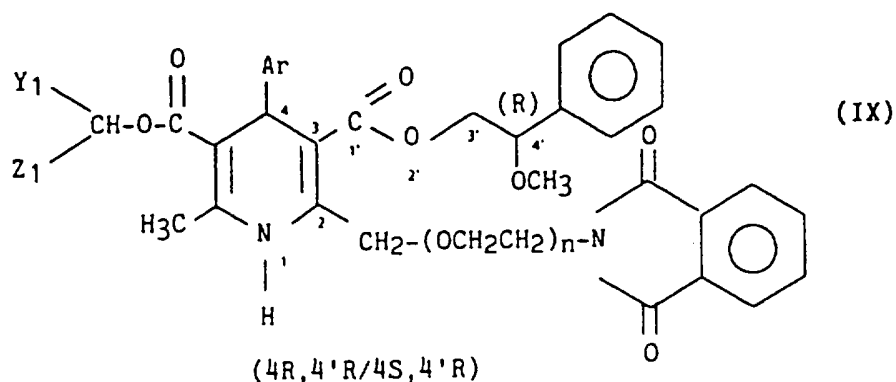
na qual n tem o significado definido antes, que se condensa na presença de formato de amônio em etanol,

com um benzilideno de fórmula geral



na qual Ar, Y₁ e Z₁ têm os significados definidos antes,

para se obter uma mistura de dois estereoisômeros de um composto de fórmula geral



na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

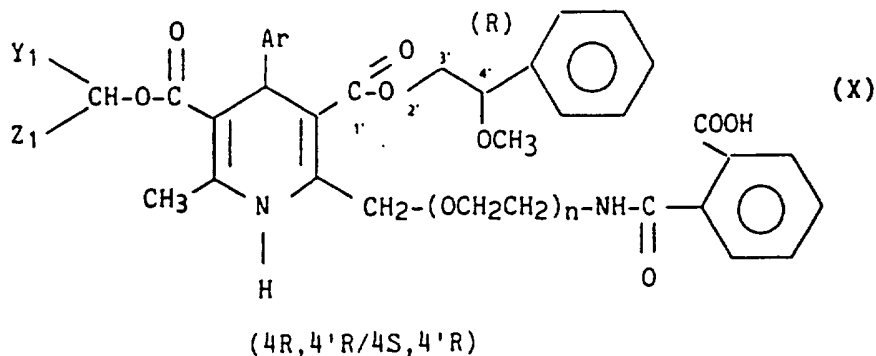
o qual em seguida:

ou

se submete à ação de uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, em solução em acetonitrilo para se obter uma mistura de estereoisômeros de um composto de fórmu

4.

la geral

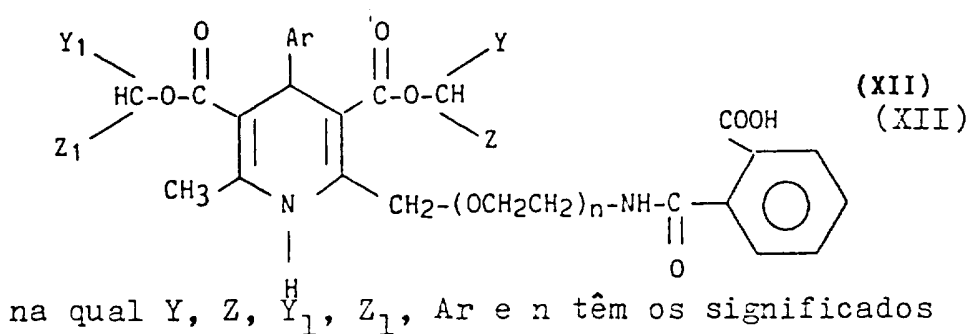


na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

que se separa mediante HPLC nos seus dois estereoisómeros e, em seguida, trata-se cada estereoisómero separadamente com uma mistura de glime e de um alcoolato de fórmula geral



na qual Y e Z têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura comportando um de dois estereoisómeros de um composto de fórmula geral



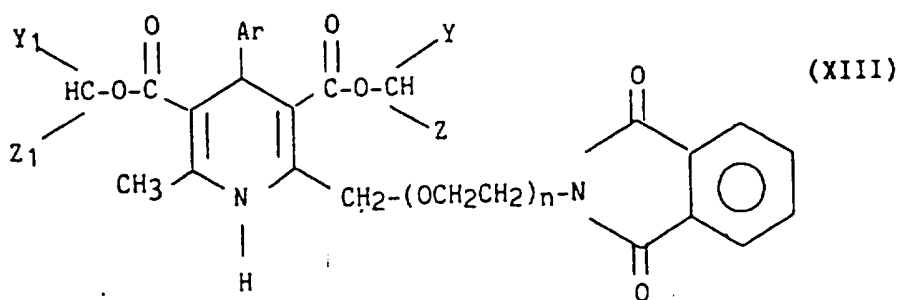
definidos antes,

assim como o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo,

ou

se separa o composto de fórmula geral IX nos seus dois estereoisómeros mediante cromatografia sobre coluna de sílica e se submete, em seguida, cada estereoisómero separadamente, à acção de um alcoolato de fórmula geral XI na presença de glime, em solução em etanol, para se obter uma mistura contendo um estereoisómero do composto de fórmula geral XII, e o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo,

mistura essa que se submete, em seguida, à acção de uma solução de carbonildiimidazol em um alcano halogenado à temperatura ambiente para se obter uma mistura contendo um estereoisómero do composto de fórmula geral



na qual Ar, Y, Z, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

e o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical

4

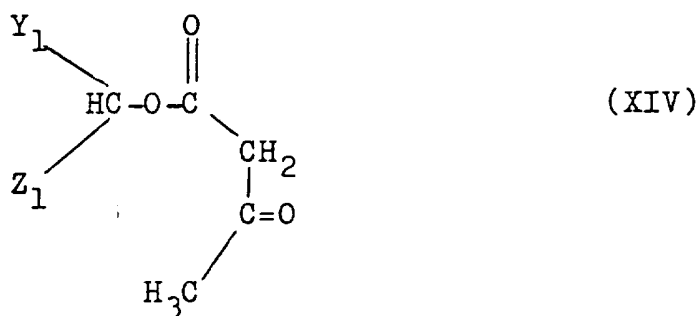
etoxicarbonilo, mistura essa que se separa, em seguida mediante HPLC para se obter um dos estereoisômeros do composto de fórmula geral XIII puro,

o qual se aquece, em seguida, a refluxo em etanol na presença do hidrato de hidrazina para se obter um dos estereoisômeros do composto de fórmula geral I,

que se pode, em seguida, salificar com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico para se obter os sais de adição correspondentes.

Obtém-se o (R) 2-fenil-2-metoxi-etanol, composto de fórmula VI, mediante redução do ácido correspondente, opticamente activo. Prepara-se este último composto de acordo com o processo descrito em "J. Chem. Soc.", 1962, p. 1519.

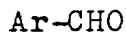
Os compostos de fórmula geral VIII podem preparar-se mediante condensação dos compostos de fórmula geral



na qual Y_1 e Z_1 têm os significados definidos antes,

4.

com um aldeído aromático de fórmula geral



(XV)

na qual Ar tem o significado definido antes,

Esta condensação realiza-se de acordo com o processo descrito em "Can. J. Chem.", 1967, 45, p. 1001.

Os exemplos seguintes, dados a título não limitativo, ilustram a presente invenção.

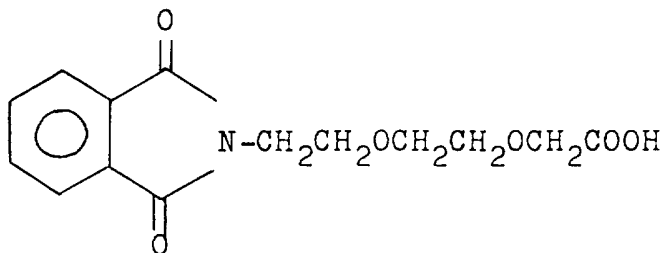
Os pontos de fusão indicados são medidos de acordo com a técnica micro-Köfler.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do protão (R.M.N.) foram registados a 200 MHz.

A configuração absoluta de alguns intermediários de síntese não é no momento conhecida. No caso em que os dois isómeros de um intermediário têm um poder rotatório negativo, chama-se isómero A ao composto que leva à obtenção do isómero dextrógiro de um composto de fórmula geral I.

EXEMPLO 1

Ácido 2-[2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-acético



ESTÁDIO A

2-[2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-etanol

Aquece-se até 95°C, durante 17 horas, 188 g de 2-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-etanol e 146 g de ftalimida potássica em 700 ml de dimetilformamida.

Dilui-se com cloreto de metileno, lava-se com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-se e evapora-se.

Destila-se em Kugelrohr P.E. 0,05 mmHg :
180 - 185°C.

Rendimento : 90%

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl₃): 4H (m) 7,5 a 8 ppm; 12H(m) 3,4 a 4 ppm; 1H (compacto permutável D₂O) 2,5 a 3 ppm.

ESTÁDIO B

Dissolvem-se 3 g do álcool obtido no estágio anterior em 150 ml de acetona. Adiciona-se o reagente de Jones mantendo a temperatura compreendida entre 20° e 25°C. Deixa-se em repouso durante uma hora à temperatura ambiente. Concentra-se, dilui-se em seguida com cloreto de metileno e lava-se com água. Seca-se e evapora-se o dissolvente para se obter o composto pretendido.

Ponto de fusão: 88 - 90°C

Rendimento : 90%

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl_3): 1H (compacto permutável) 8,8 a 9,5 ppm; 4H (m) 7,6 a 8,1 ppm; 2H (s) 4,1 ppm; 8H (m) 3,6 a 4 ppm.

EXEMPLO 2

(R) 2-fenil-2-metoxi-etanol

Reduzem-se 72 g de ácido (R) 2-fenil-2-metoxi-acético (preparado de acordo com o método descrito em "J. Chem. Soc.", 1962, p. 1519), com 16,5 g de hidreto de alumínio e lítio em 300 ml de tetrahidrofurano.

Hidrolisa-se e filtra-se os sais inorgânicos e destila-se em seguida, o óleo residual em Kugelrohr
P.E.₁₅mmHg : 105°C.

Rendimento : 76%.

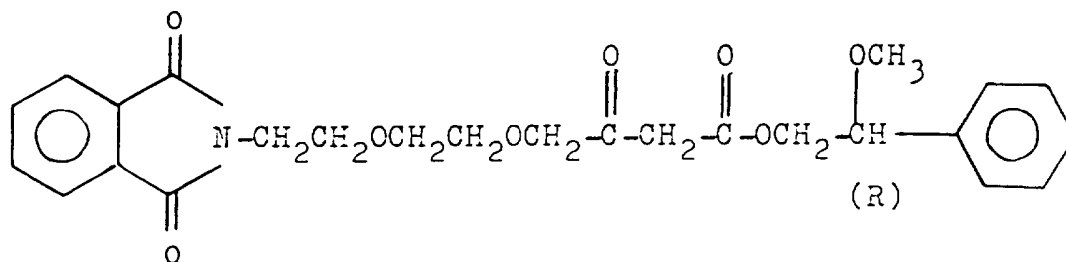
Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl_3): 5H(m) 7,35 ppm; 1H (d) 4,35 ppm; 2H(m) 3,65 ppm; 3H(s) 3,3 ppm; 1H (d permutável) 2,35 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em etanol:

λ (nm)	$[\alpha]_{24^\circ\text{C}}$
589	- 122°
578	- 127°
546	- 145°
436	- 249°
365	- 396°

EXEMPLO 3

Êster (R) 2-fenil-2-metoxi-etílico do ácido
5,8-dioxa-3-oxo-10-ftalimido-decanóico



A uma suspensão contendo 34,7 g do composto do exemplo 1 em 210 ml de cloreto de metileno, adiciona-se, de uma só vez, 20 g de carbonildiimidazol.

Agita-se até ao fim do desprendimento gasoso. Adiciona-se em seguida, gota a gota rápida, uma mistura constituída por 17,7 g de ácido de Meldrum e 9,2 g de piridina em 70 ml de cloreto de metileno. Agita-se sob atmosfera de azoto durante uma noite.

Despeja-se para uma ampola de decantação, lava-se com ácido sulfúrico N até pH ácido, depois de uma vez com água, seca-se e evapora-se o dissolvente.

Aquece-se o óleo resultante em banho-maria com 25 g do álcool obtido no exemplo 2, até que termine o desprendimento gasoso.

Submete-se o meio reaccional a uma cromatografia de coluna (cromatografia rápida) contendo 1,8 kg de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclohexano e

acetato de etilo (1:1 V/V) para se obter o composto pretendido.

Rendimento : 70%

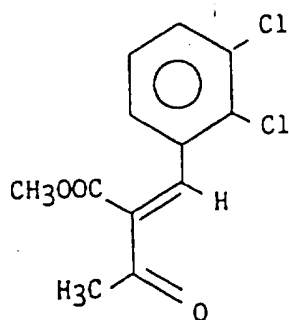
Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl_3) : 4H(m)7,6 a 8,1 ppm; 5H(s)7,35 ppm; 3H(m)4 a 4,6 ppm; 2H(s)4,1 ppm; 10H(m)3,5 a 4 ppm; 3H(s)3,3 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em etanol

λ (nm)	$[\alpha]_{21^\circ\text{C}}$
589	-35,1°
578	-36,5°
546	-41,4°
436	-69,8°
365	-107,2°

EXEMPLO 4

Éster metílico do ácido 2-(2,3-dicloro-benzilideno)-3-oxo-butanóico



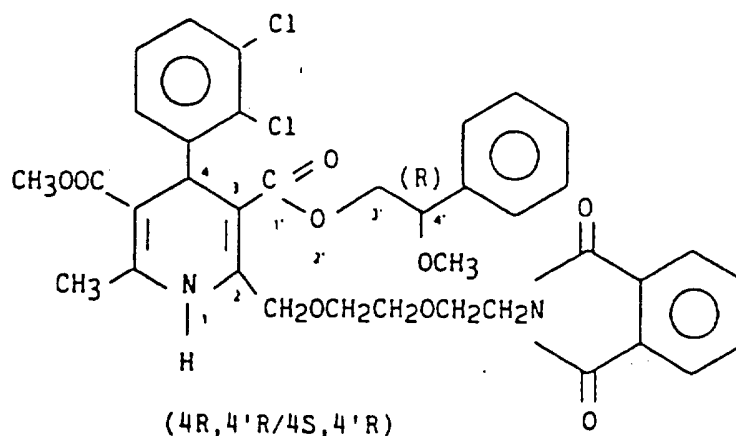
Aquece-se a refluxo sob agitação, durante 4 horas, uma mistura contendo 8,7 g de 2,3-dicloro-benzaldeído, 5,8 g de acetoacetato de metilo, 28 gotas de piridina e 38 gotas de ácido hexanóico em 280 ml de benzeno. Despeja-se em uma ampola, lava-se com uma solução a 10% de hidrogenocarbonato de sódio, depois com uma solução de ácido clorídrico N e finalmente com água. Seca-se e evapora-se. Lavam-se os cristais obtidos com éter isopropílico.

Rendimento: 65%

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente $CDCl_3$): 1H(2s)8 e 8,05 ppm; 3H(m)7,1 a 7,8 ppm; 3H(2s)3,9 e 3,75 ppm; 3H(2s)2,45 e 2,2 ppm.

EXEMPLO 5

(4R, 4 R/4S, 4 R) 4-(2,3-Dicloro-fenil)-5-metoxicarbonil-3-(2-metoxi-2-fenil-etoxicarbonil)-6-metil-2-{[2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-metil}-1,4-dihidro-piridina.



Agita-se sob atmosfera de azoto a 40°C durante 48 horas uma mistura contendo 22,2 g do composto descrito no Exemplo 4, 38 g do composto descrito no Exemplo 3 e 6,3 g de formato de amônio em 200 ml de etanol. Evapora-se o meio residual e purifica-se em uma coluna contendo 4 kg de sílica e utilizando como eluente uma mistura constituída por cloreto de metileno e acetato de etilo (9:1 V/V).

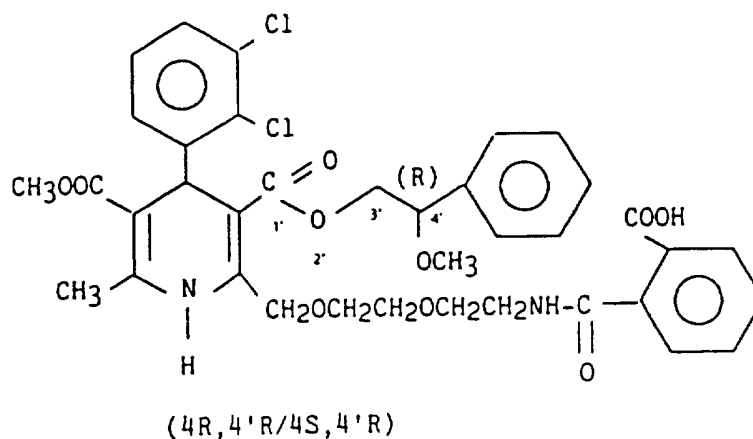
Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (Dissolvente CDCl₃): 2H(m)7,8 ppm; 2H(m)7,7 ppm; 7H(m)7,3 a 7,1 ppm; 1H(t)7,05 ppm; 1H (s)5,45 ppm; 2H(m)4,6 ppm; 11H(m)3,6 a 4,4 ppm; 3H (2s)3,6 ppm; 3H(2s)3,2 e 3,05 ppm; 3H(s)2,3 ppm; 1H(s) não permutável por D₂O 7,4 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio.

λ (nm)	$[\alpha]_{21^\circ\text{C}}$
589	- 13,3°
578	- 13,8°
546	- 15,1°

EXEMPLO 6

(4R,4'R/4S4'R) 2-{[2-[2-(2-carboxi-fenilcarboxamido)-etoxi]-etoxi]-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxicarbonil-3-(2-metoxi-2-fenil-etoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-piridina.



Aquece-se a refluxo sob agitação durante 24 horas uma mistura contendo 16,5 g do composto do Exemplo 5, 100 ml de uma solução aquosa a 10% de hidrogenocarbonato de sódio e 230 ml de acetonitrilo. Evapora-se o dissolvente, retoma-se com água, acidifica-se com ácido clorídrico N e extrai-se para se obter o composto pretendido.

Rendimento: 87%

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente $CDCl_3$) : 1H(m)7,9 ppm; 3H(m)7,5 ppm; 7H(m)7,4 a 7,15 ppm; 1H(t)7,05 ppm; 1H(2s)5,45 ppm; 2H(m)4,8 ppm; 2H(m)4,4 a 4,1 ppm; 1H(m)3,9 ppm; 8H(m)3,8 a 3,5 ppm; 3H(2s)3,6 ppm; 3H(2s)3,2 e 3,05 ppm; 3H(s)2,3 ppm; 1H(t)6,55 ppm; 1H (sinal mascarado trocado pela D_2O) 7,45 ppm: 1H (sinal plano) 7 a 5 ppm trocado pela D_2O .

4.

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio

λ (nm)	$[\alpha]_{21}^{\circ}\text{C}$
589	- 14,2°
578	- 14,8°
546	- 16,3°

EXEMPLO 7

Separação dos dois isômeros da (4R4'R/4S4'R)
2-{[2-[2-(2-carboxi-fenilcarboxamido)-etoxi]-etoxi]-metil}-
-4-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxicarbonil-3-(2-metoxi-2-fenil-
etoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Dissolve-se o composto do Exemplo 6 em acetoni-
trilo e separa-se nos seus dois isômeros mediante HPLC pre-
parativa utilizando uma coluna Lichroprep RP 18 e como elu-
ente uma mistura de metanol e de fosfato dissódico 0,025 M
(55:45 V/V), débito 3 ml/minuto. Detecção a 350 nm.

Isômero A

Obtém-se o isômero A após cerca de 20 minu-
tos de eluição.

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio.

λ (nm)	$[\alpha]_{21^\circ\text{C}}$
589	- 19,3°
578	- 20,0°
546	- 21,9°

Isómero B

Obtém-se o isómero B de acordo com o processo descrito antes após cerca de 23 minutos de eluição.

EXEMPLO 8

Separação dos dois isômeros da (4R4'R/4S4'R)

4-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxicarbonil-3-(2-metoxi-2-fenil-
-etoxicarbonil)-6-metil-2- $\{2-(2\text{-ftalimido-etoxi})\text{-etoxi}\}$ -
-metil}-1,4-dihidro-piridina.

Isómero B

Submete-se o composto do exemplo 5 a uma cromatografia em coluna preparativa contendo 4 kg de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo (95:5 V/V). Isola-se o primeiro composto resultante da separação que é o menos polar.

Rendimento: 20%

Espectro de ressonância magnética nuclear do protão (Dissolvente CDCl_3): 2H(m)7,8 ppm; 2H(m)7,7 ppm; 7H(m)7,4 a 7,1 ppm; 1H(t)7,05 ppm; 1H(s)5,45 ppm; 2H(m)4,4 ppm; 11H (m) 4 a 3,7 ppm; 3H(s)3,6 ppm; 3H(s)3,05 ppm; 3H(s)2,3 ppm; 1H(s) 7,45 ppm (dificilmente permutável pela D_2O).

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio:

λ (nm)	$[\alpha]_{21^\circ\text{C}}$
589	- 9,0°
578	- 9,6°
546	- 10,4°

Isômero A

O segundo composto, o mais polar, resultante da separação indicada antes é o isômero A.

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio:

λ (nm)	$[\alpha]_{21^\circ\text{C}}$
589	- 19,1°
578	- 19,9°
546	- 22,0°

4.

EXEMPLO 9

Mistura de (-) 2-{[2-[2-(2-carboxi-fenil-carboxamido)-etoxi]-etoxi]-metil} -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina e do seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo.

* Primeiro processo.

Aquecem-se 3 g do isómero B do Exemplo 7 a refluxo com 30 ml de glime e 42,9 ml de uma solução etanólica de etanolato de sódio 0,26 M. Evapora-se, retoma-se com água, acidifica-se e extrai-se com acetato de etilo para se obter os compostos pretendidos.

* Segundo processo.

Aquecem-se a refluxo 3 g do isómero B, obtidos no Exemplo 8, com 30 ml de glime e 28,6 ml de uma solução etanólica de etanolato de sódio 0,26 M. Evapora-se, retoma-se com água, acidifica-se e extrai-se com acetato de etilo para se obter os compostos pretendidos.

Rendimento : 65%

EXEMPLO 10

Mistura de (+) 2-{[2-[2-(2-carboxi-fenil-carboxamido)-etoxi]-etoxi]-metil} -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina e do seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo.

Trata-se o isómero A do Exemplo 7 de acordo com o primeiro processo descrito no Exemplo 9 ou o isómero A obtido no Exemplo 8 de acordo com o segundo processo descrito no Exemplo 9 para se obter os compostos pretendidos.

EXEMPLO 11

Mistura de (-) 4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxi-carbonil-5-metoxycarbonil-6-metil-2-{ [2-[2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-7-metil } -1,4-dihidro-piridina e do seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxycarbonilo.

Dissolve-se 1,9 g da mistura obtida no Exemplo 9 em 30 ml de cloreto de metileno e adiciona-se, de uma vez, 0,9 g de carbonildiimidazol.

Deixa-se sob agitação durante uma noite.

Despeja-se o meio reaccional em uma ampola de decantação, lava-se com hidrogenocarbonato de sódio a 10% e em seguida com ácido clorídrico N e com água. Seca-se e evapora-se para se obter os compostos pretendidos.

Rendimento: 65%.

EXEMPLO 12

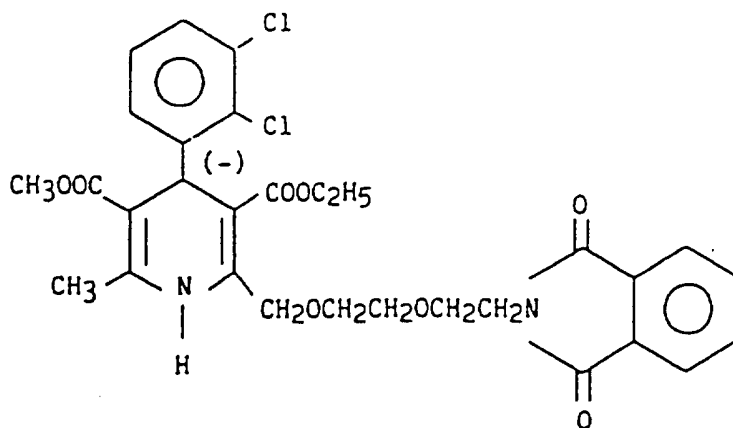
Mistura de (+) 4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxi-carbonil-5-metoxycarbonil-6-metil-2-{ [2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-7-metil } -1,4-dihidro-piridina e do seu homólogo, substituído na posição 5 por um radical etoxycarbonilo.

Dissolve-se 0,65 g da mistura obtida no exemplo 10 em 10 ml de cloreto de metileno e adiciona-se, de uma

vez, 0,3 g de carbonildiimidazol. Procede-se de acordo com o processo descrito no exemplo 11 para se obter os compostos pretendidos.

EXEMPLO 13

(-) 4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2- { [2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi] -metilo } -1,4-dihidro-piridina.



Separa-se a mistura obtida no exemplo 11 mediante HPLC preparativa utilizando uma coluna Lichroprep RP 18 com 50 cm de comprimento e como eluente uma mistura de etanol, água a TFA (500:500:1). O composto pretendido é isolado em primeiro lugar.

Rendimento: 30%.

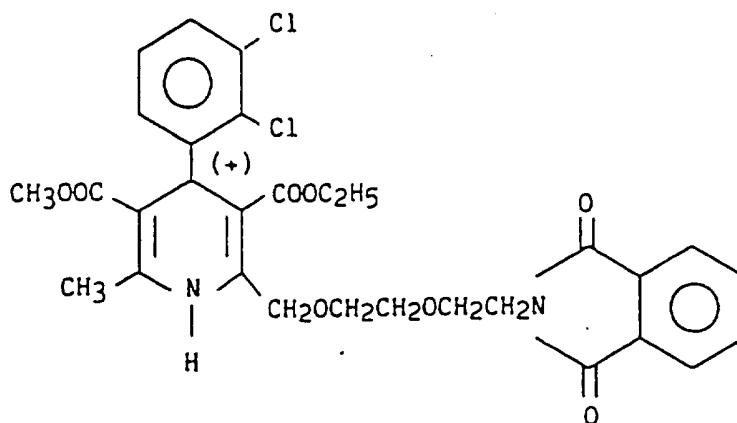
4.

Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{20^\circ\text{C}}$
589	-34,6°
578	-36,5°
546	-43,9°
436	-119,0°

EXEMPLO 14

(+) 4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2-{[2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-metil}-1,4-dihidro-piridina.



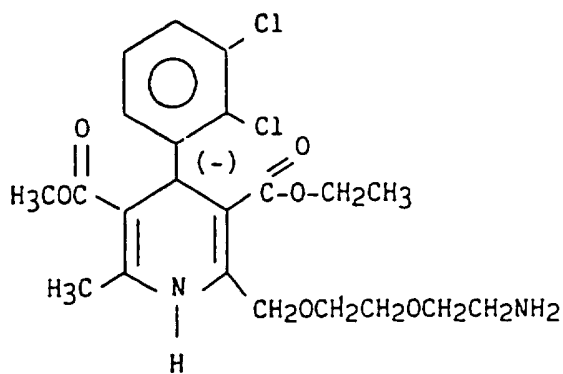
Obtém-se este composto de acordo com o processo descrito no exemplo 13, a partir da mistura do exemplo 12.

Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{20^{\circ}\text{C}}$
589	+ 27,8°
578	+ 30,2°
546	+ 37,4°
436	+ 123,5°

EXEMPLO 15

(-) 2-{[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.



Aquece-se a refluxo 1 g do composto preparado no exemplo 13 com 10 ml de etanol e 0,25 ml de hidrato de hidrazina durante 4 horas. Evapora-se o dissolvente, retoma-se com éter dietílico, lava-se com 5 ml de hidróxido de sódio normal e esgota-se a fase etérea com ácido clorídrico N.

4.

Alcaniliza-se, em seguida, as fases aquosas e extrai-se com éter etílico para se obter o composto pretendido.

Rendimento: 60%.

Ponto de fusão: 69 - 71°C

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl_3): 1H (m) 7,3 a 7,7 ppm permutável pela D_2O ; 3H (m) 7,6 a 6,9 ppm; 1H (s) 5,5 ppm; 2H (s) 4,8 ppm; 2H (q) 4 ppm; 4H (s) 3,7 ppm; 2H (m) 3,4 a 3,7 ppm; 3H (s) 3,6 ppm; 2H (t) 2,9 ppm; 3H (s) 2,3 ppm; 2H (m) permutáveis pela D_2O 1,4 a 1,8 ppm; 3H (t) 1,2 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio:

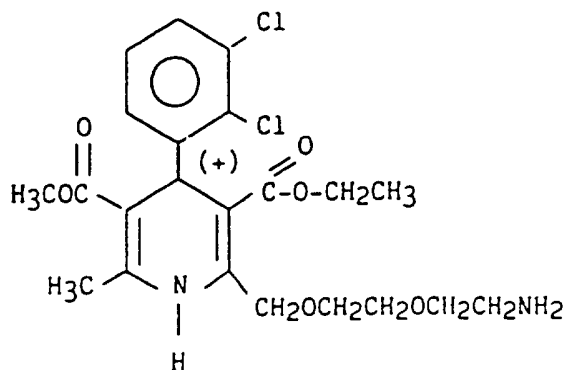
λ (nm)	$[\alpha]_{20,5^\circ\text{C}}$
589	- 36,5°
578	- 38,7°
546	- 46,8°
436	- 133,0°

EXEMPLO 16

(+) 2- /2-(2-amino-etoxi)-etoxi/ -metil -4-
-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxi-carbonil-6-

4.

-metil-1,4-dihidro-piridina.



Prepara-se este composto a partir da (+) 4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-2- [2-(2-ftalimido-etoxi)-etoxi]-metil -1,4-dihidro-piridina de acordo com o processo descrito no exemplo 15.

Ponto de fusão: 68 - 70°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl_3): 2H (m) 7,3 ppm; 1H (t) 7,1 ppm; 1H (s) 5,5 ppm; 2H (m, sist A B) 4,8 ppm; 2H (q) 4,05 ppm; 4H (m) 3,7 ppm; 3H (s) 3,65 ppm; 2H (t) 3,6 ppm; 2H (t) 2,9 ppm; 3H (s) 2,3 ppm; 3H (t) 1,2 ppm; [1H (s) 7,4 ppm; 2H (s) 1,65 ppm permutados com D_2O].

Poder rotatório em solução a 1% em clorofórmio:

λ (nm)	$[\alpha]_{20^\circ\text{C}}$
589	- 36,3°
578	- 38,9°
546	- 46,9°
436	- 134,0°

EXEMPLO 17

Fumarato da (-) 2- [2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-metil -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Obtém-se o fumarato da (-)-2- [2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-metil -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina após solubilização de 4,2 g do composto do exemplo 15 em 50 ml de uma solução etanólica de ácido fumárico 0,172M. Recristalização em acetonitrilo.

Rendimento: 92%.

Ponto de fusão: 115°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl₃) e DMSO-d₆): 2H (2 dd) 7,3 ppm; 1H (t) 7,1 ppm; 2H (s) 6,7 ppm; 1H (s) 5,45 ppm; 2H (m) 4,7 ppm; 2H (q) 4 ppm; 6H (m) 5,7 ppm; 3H (s) 3,6 ppm; 2H (m) 3,1 ppm; 3H (s) 2,3 ppm; 3H (t) 1,3 ppm; 1H (s permutado D₂O) 7,7 ppm; 4H (s permutado D₂O) 5,7 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{20,5^{\circ}\text{C}}$
589	- 33,1°
578	- 35,2°
546	- 43,0°
436	- 134,6°

EXEMPLO 18

Fumarato da (+) 2-{[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Dissolvem-se 5,45 g da base descrita no exemplo 16 e 1,3 g de ácido fumárico a quente em 100 ml de etanol.

Após evaporação, concretiza-se com 3 ml de acetato de etilo, seca-se e recristaliza-se com 80 ml de acetonitrilo.

Obtém-se deste modo 6,2 g do composto pretendido.

Ponto de fusão: 115°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear do próton (Dissolvente CDCl₃): 2H (2dd) 7,3 ppm; 1H (t) 7,1 ppm; 2H (s) 6,7 ppm; 1H (s) 5,45 ppm; 2H (m sist A B) 4,7 ppm; 2H (q) 4 ppm; 6H (m) 3,7 ppm; 3H (s) 3,6 ppm; 2H (m) 3,1 ppm; 3H (s) 2,3 ppm; 3H (t) 1,3 ppm; 1H (s) 7,7 ppm; 4H (s) 5,7 ppm.

Poder rotatório em solução a 1% em etanol:

λ (nm)	$[\alpha]_{20,5^\circ\text{C}}$
589	+ 32,9°
578	+ 35,2°
546	+ 43,2°
436	+ 135,4°

EXEMPLO 19

(+) Tartarato da (-) 2-{[2-(2-amino-etoxi)-
-etoxi]-7-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-me-
toxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Dissolve-se 0,2 g do composto do exemplo 15 em 3,1 ml de solução etanólica de ácido (+) tartárico 0,133 M. Após evaporação do dissolvente, obtém-se 0,24 g do sal pretendido.

Ponto de fusão: 150°C.

Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{21,5^{\circ}\text{C}}$
589	- 29,9°
578	- 32,5°
546	- 40,5°
436	- 133,9°

EXEMPLO 20

(-) Tartarato da (-)-2-{[2-(2-amino-etoxi)-
-etoxi]-7-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-me-
toxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Dissolve-se 0,3 g do composto do exemplo 15 em 4,6 ml de uma solução etanólica de ácido (-) tartárico 0,133 M. Obtém-se deste modo o sal pretendido após filtração.

Ponto de fusão: 161 - 166°C (sublimação).

Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{21,5^{\circ}\text{C}}$
589	- 32,9°
578	- 35,0°
546	- 42,8°
436	- 142,4°

EXEMPLO 21

Tartarato racémico da (-) 2-{[2-(2-amino-
-etoxi)-etoxi]-7-metil}-4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbo-
nil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina.

Dissolve-se 0,45 g do composto do exemplo 15 em 6,9 ml de uma solução etanólica de ácido tartárico racémico 0,133 M.

Obtém-se deste modo o sal pretendido após filtração.

Ponto de fusão: 160 - 170°C.

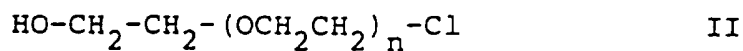
Poder rotatório em solução a 1% em DMSO:

λ (nm)	$[\alpha]_{21,5^{\circ}\text{C}}$
589	- 31,2°
578	- 33,5°
546	- 41,1°
436	- 135,9°

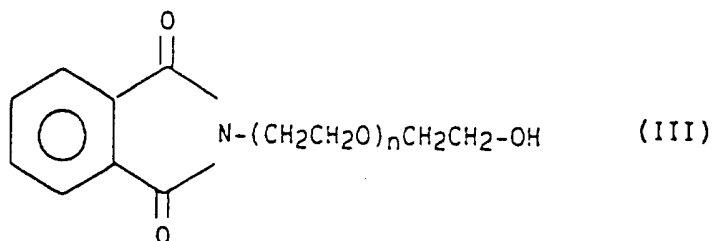
- Y, Z, Y₁ e Z₁ iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada comportando 1 a 4 átomos de carbono, um radical ciclopropilo, um radical diciticlopropilmetilo, um radical 2,2-diciticlopropil-etilo, um radical 2,2-diciticlopropil-etileno, um radical 3,3-diciticlopropil-propilo, um radical 3,3-diciticlopropil-1-propileno, um radical alquileno de cadeia linear ou ramificada comportando 2 a 5 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído por um radical nitro,

e

- n representa um número igual a 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de se condensar um composto de fórmula geral

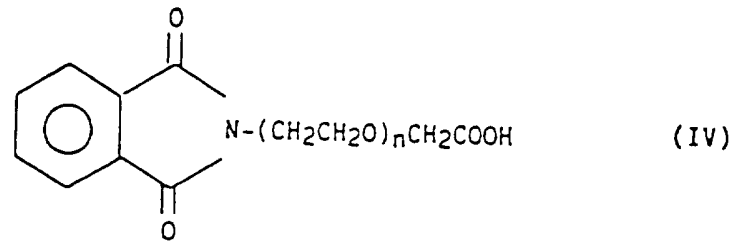


na qual n tem o significado definido antes, com ftalimida de potássio, em dimetilformamida a quente, para se obter um composto de fórmula geral

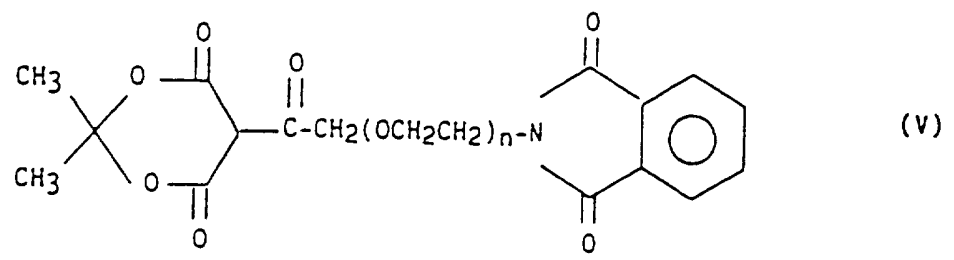


na qual n tem o significado definido antes,

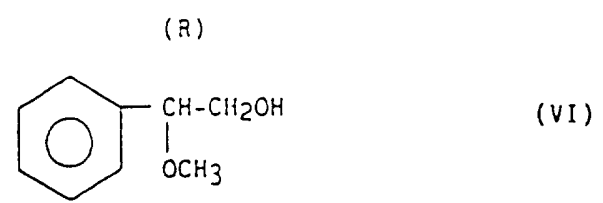
que se transforma com reagente de Jones em um composto de fórmula geral



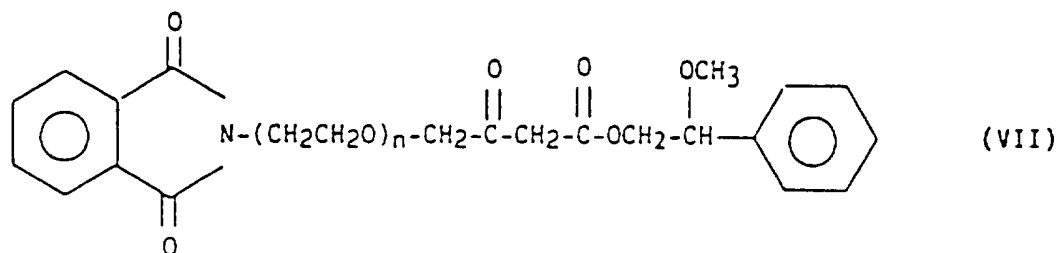
na qual n tem o significado definido antes, que se trata com carbonildiimidazol e ácido de Meldrum na presença de piridina em cloreto de metileno, para se obter um composto de fórmula geral



na qual n tem o significado definido antes, o qual se faz reagir em seguida com (R)2-fenil-2-metoxi-etanol, composto de fórmula



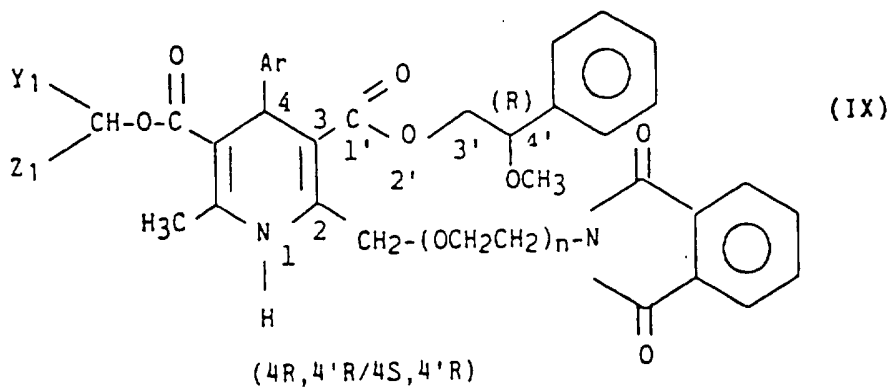
para se obter um β -cetoéster de fórmula geral



na qual n tem o significado definido antes,
que se condensa na presença de formato de amônio em etanol, com
um benzilideno de fórmula geral



na qual Ar, Y₁ e Z₁ têm os significados definidos
antes,
para se obter uma mistura de dois estereoisômeros de um composto
de fórmula geral

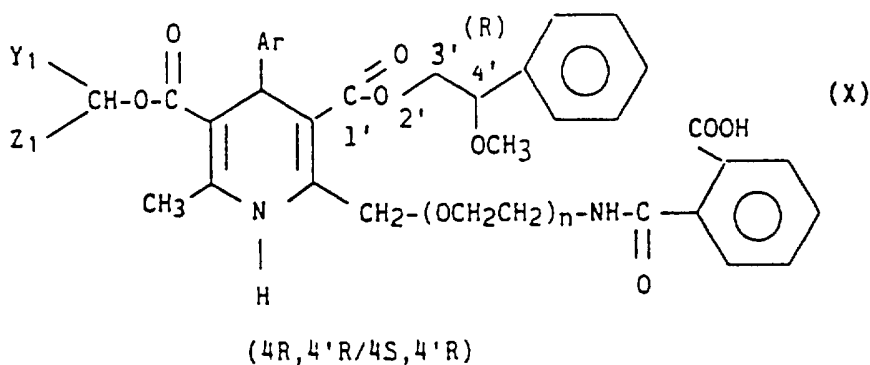


na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

o qual, em seguida:

ou,

se submete à acção de uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, em solução em acetonitrilo, para se obter uma mistura de estereoisômeros de um composto de fórmula geral

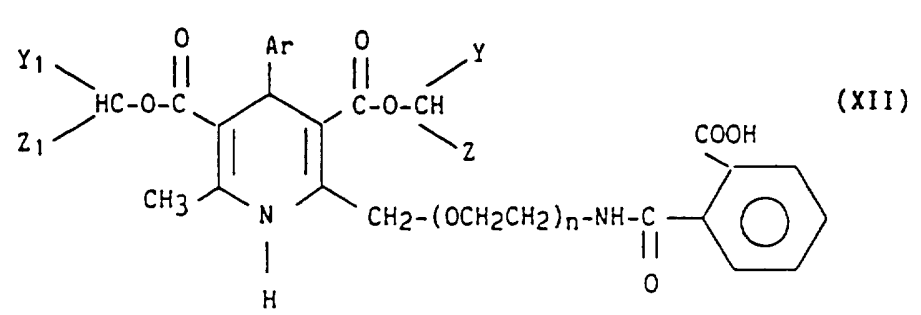


na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

que se separa mediante HPLC nos seus dois estereoisômeros e, em seguida, trata-se cada estereoisômero separadamente com uma mistura de glime e de um alcoolato de fórmula geral



na qual Y e Z têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura contendo um dos dois estereoisômeros de um composto de fórmula geral



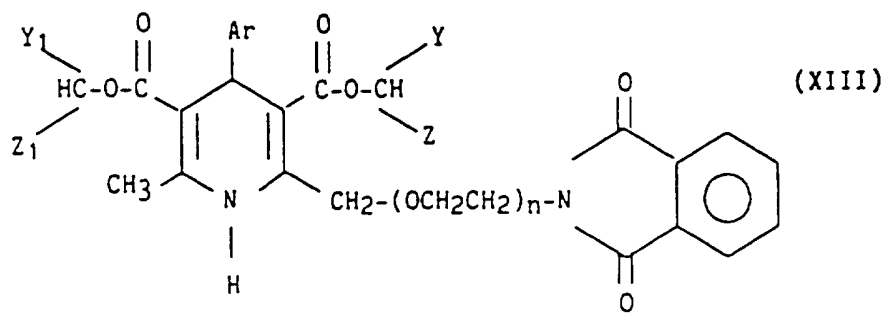
na qual Y, Z, Y₁, Z₁, Ar e n têm os significados definidos antes,

assim como o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo,

ou

se separa o composto de fórmula geral IX nos seus dois estereoisômeros mediante cromatografia em coluna de sílica e, em seguida submete-se cada estereoisômero, separadamente, à acção de um alcoolato de fórmula geral XI na presença de glime, em solução em etanol, para se obter uma mistura contendo um estereoisômero do composto de fórmula geral XII e o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo,

mistura essa que se submete, em seguida, à acção do carbonildiimidazol em solução em um alcano halogenado à temperatura ambiente para se obter uma mistura contendo um estereoisômero do composto de fórmula geral



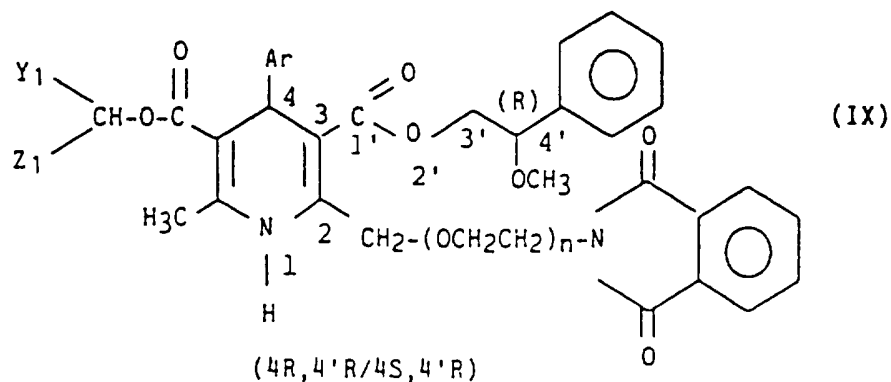
na qual Ar, Y, Z, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

e o seu h mologo substituido na posicao 5 por um radical etoxi-carbonilo, mistura essa que se separa, em seguida, mediante HPLC para se obter um dos estereois meros do composto de fórmula geral XIII puro,

o qual se aquece, em seguida, a refluxo em etanol na presenca de hidrato de hidrazina para se obter um dos estereois meros do composto de fórmula geral I,

que se pode, em seguida, salificar com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico para se obter os sais de adi o correspondentes.

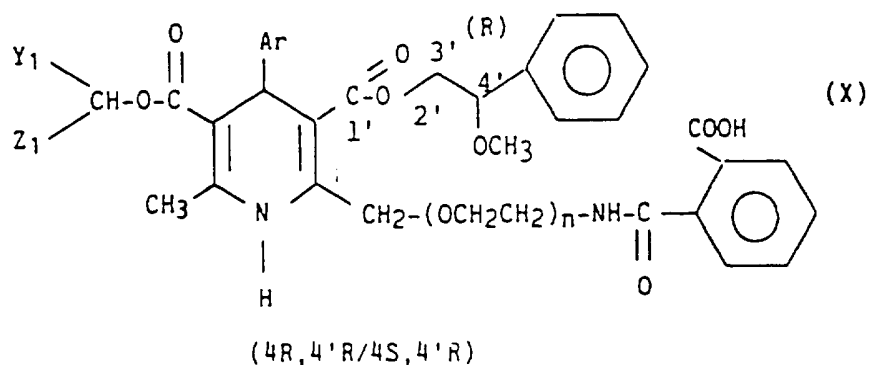
2.- Processo para a prepara o de compostos de fórmula geral IX sob a forma rac mica ou de estereois mero puro



na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

caracterizado pelo facto de se condensar um β-cetoéster de fórmula geral (VII), na presença de formato de amónio no seio de etanol, com um benzilideno de fórmula geral (VIII).

3.- Processo para a preparação de estereoisómeros puros de um composto de fórmula geral

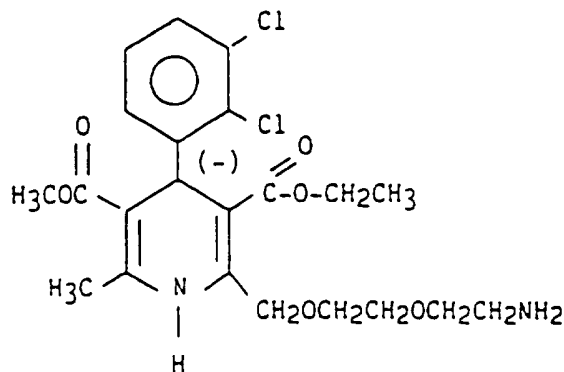


na qual Ar, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula

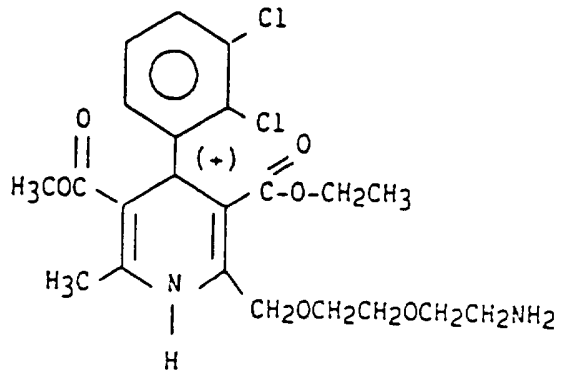
mula geral (IX) com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio no seio de uma solução de acetonitrilo e de se separar a mistura resultante mediante HPLC nos estereoisómeros pretendidos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (-) 2- { [2-(2-amino-etoxi)-etoxi] -metil } -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina, composto de fórmula



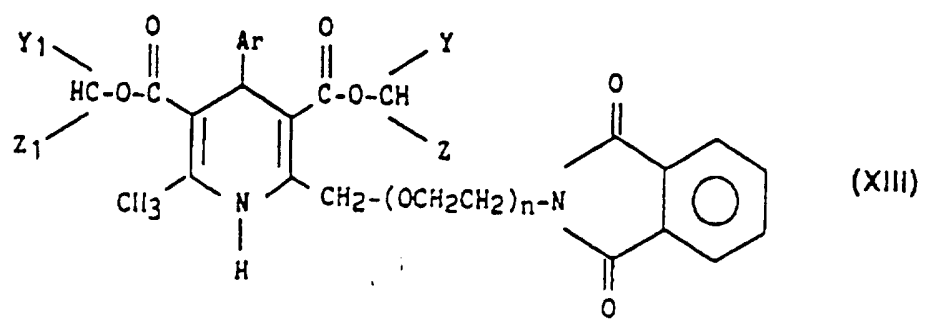
caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (+) 2- { [2-(2-amino-etoxi)-etoxi] -metil } -4-(2,3-dicloro-fenil)-3-etoxicarbonil-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridina, composto de fórmula

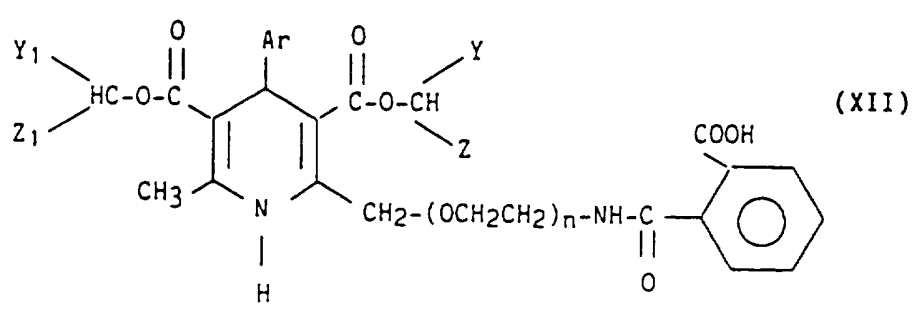


caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual Ar, Y, Z, Y₁, Z₁ e n têm os significados definidos antes,
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



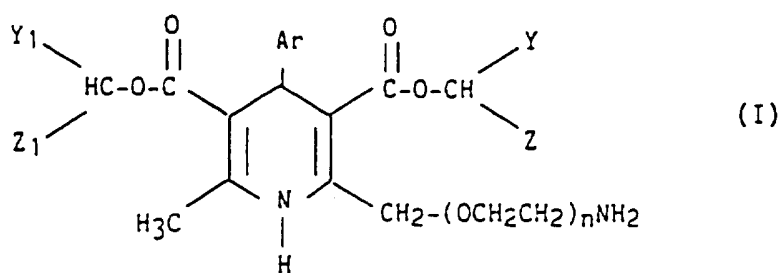
na qual Y, Z, Y_1, Z_1, Ar e n têm os significados definidos antes,
com carbonildiimidazol em solução no seio de um alcano halogenado tal como o cloreto de metileno à temperatura ambiente,

Lisboa, 12 de Janeiro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

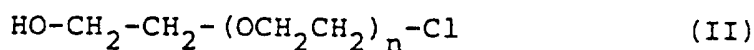
R E S U M O

"Processo para a separação de isómeros ópticos de derivados da 1,4-dihidro-piridina"

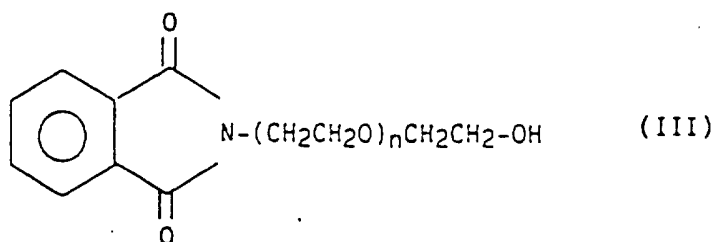
Descreve-se um processo para a separação de isómeros ópticos de compostos de fórmula geral



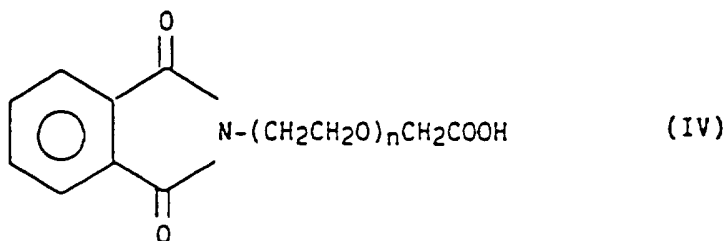
caracterizado pelo facto de se condensar um composto de fórmula geral



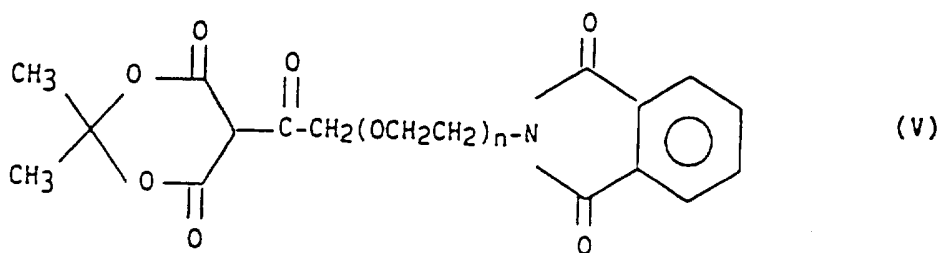
com ftalimida de potássio, no seio de dimetilformamida a quente, para se obter um composto de fórmula geral.



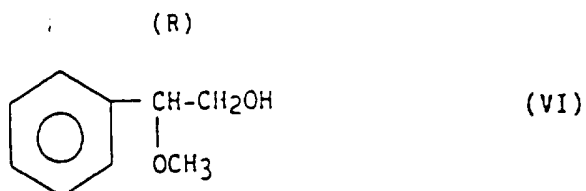
que se transforma com reagente de Jones em um composto de fórmula geral



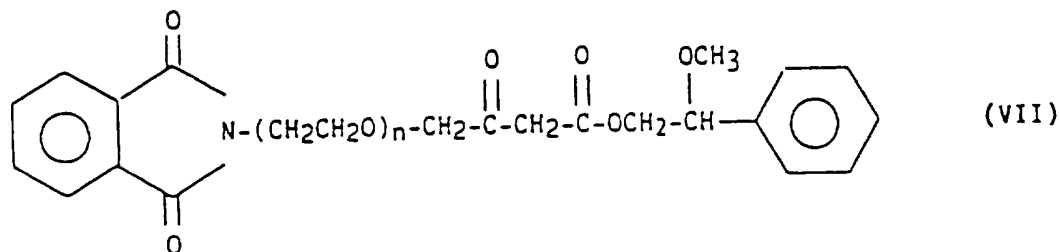
que se trata com carbonildiimidazol e ácido de Meldrum na presença de piridina em cloreto de metileno, para se obter um composto de fórmula geral



o qual se faz em seguida reagir com (R) 2-fenil-2-metoxi-etanol, composto de fórmula



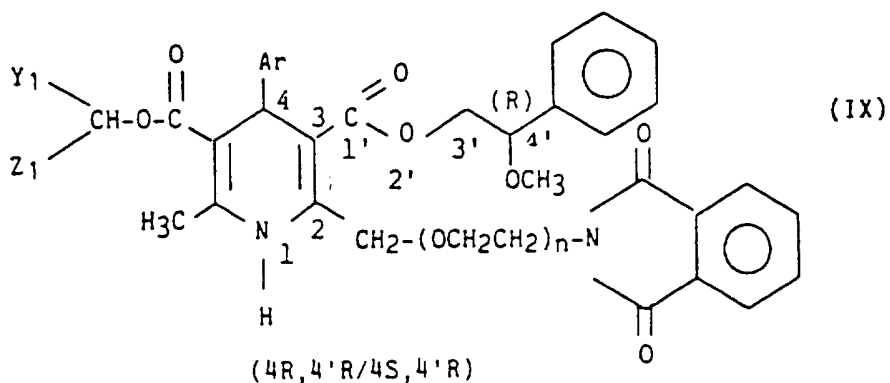
para se obter um β -cetoéster de fórmula geral



que se condensa na presença de formato de amônio em etanol, com um benzilideno de fórmula geral



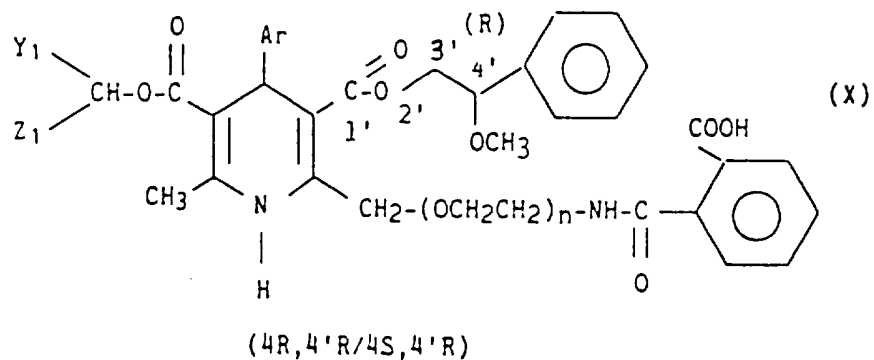
para se obter uma mistura de dois estereoisômeros de um composto de fórmula geral



o qual, em seguida:

- ou,

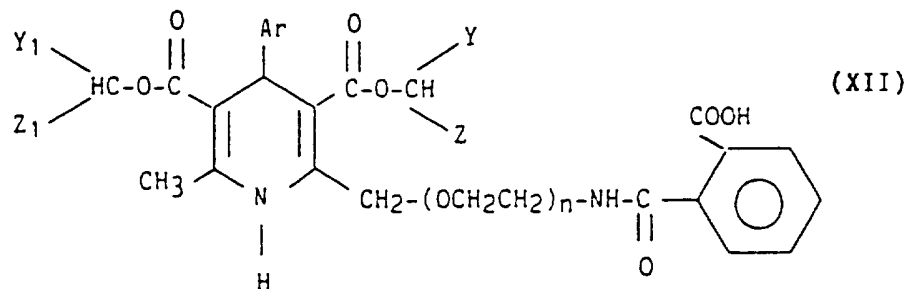
se submete a uma reacção com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, em solução em acetonitrilo, para se obter uma mistura de estereoisômeros de um composto de fórmula geral



que se separa mediante HPLC nos seus dois estereoisômeros e, em seguida, trata-se cada estereoisômero separadamente com uma mistura de glime e de um alcoolato de fórmula geral



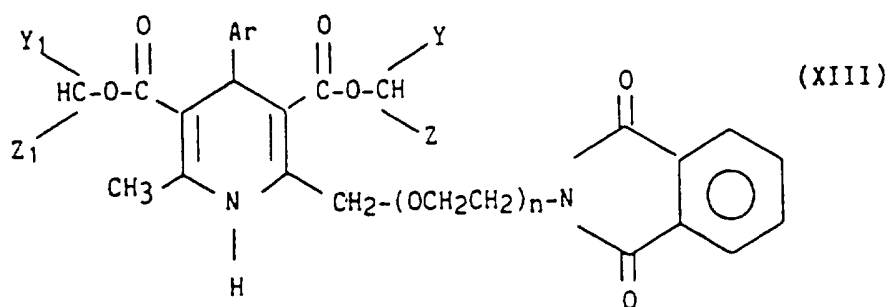
para se obter uma mistura contendo um dos dois estereoisômeros de um composto de fórmula geral



assim como o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo,

ou,

se separa o composto de fórmula geral IX nos seus dois estereoisômeros mediante cromatografia em coluna de sílica e, em seguida, submeter cada estereoisômero, separadamente, à acção de um alcoolato de fórmula geral XI na presença de glime, em solução em etanol, para se obter uma mistura contendo um estereoisômero do composto de fórmula geral XII, e o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo, mistura essa que se submete, em seguida, à acção de carbonildiimidazol em solução em um alcano halogenado à temperatura ambiente para se obter uma mistura contendo um estereoisômero do composto de fórmula geral



e o seu homólogo substituído na posição 5 por um radical etoxicarbonilo, mistura essa que se separa, em seguida, mediante HPLC para se obter um dos estereoisômeros do composto de fórmula geral

XIII puro, o qual se aquece, em seguida, a refluxo em etanol na presença de hidrato de hidrazina para se obter um dos estereoisómeros do composto de fórmula geral I, que se pode, em seguida, salificar com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico para se obter os sais de adição correspondentes.

Os compostos separados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis em terapêutica.

Lisboa, 12 de Janeiro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

