



CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 692 199 A5

⑤① Int. Cl.⁷: C 07 D 213/80
A 61 K 031/44
A 61 P 009/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 02364/97

②② Date de dépôt: 09.10.1997

②④ Brevet délivré le: 15.03.2002

④⑤ Fascicule du brevet
publiée le: 15.03.2002

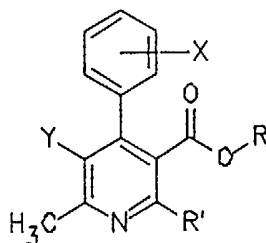
⑦③ Titulaire(s):
Cermol S.A., 1902 Evionnaz (CH)

⑦② Inventeur(s):
Sunkel, Carlos, Mateo Inurria 30,
E-28036 Madrid (ES)
Statkow, Pierre, 6, rue du Roveray,
CH-1207 Genève (CH)
Straumann, Danielle, 6, rue Pré-Borvey,
CH-1920 Martigny (CH)
Chatterjee, Shyam Sunder, Dr., Stettiner Strasse 1,
D-76139 Karlsruhe (DE)
Julio Alvarez-Builla Comez, c. Condado de Trevino 9,
28033 Madrid (ES)
José M. Minguez Ortega, c. Palestina 17,
28820 Coslada, Madrid (ES)
Fau de Casa-Juana Munoz, Miguel,
Torquemada, 17-4-2, E-28043 Madrid (ES)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA,
122, rue de Genève, Case postale 65,
1226 Thônex (Genève) (CH)

⑤④ Composés pyridiques et compositions pharmaceutiques contenant ces composés.

⑤⑦ La présente invention concerne de nouveaux esters doubles de pyridine de formule (I), leurs acides et sels pharmaceutiquement acceptables.



(I)

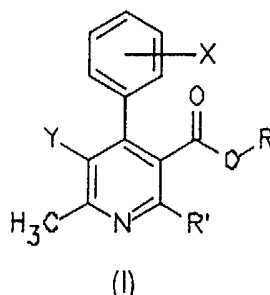
Ces composés peuvent être obtenus par oxydation des 1,4-dihydropyridines correspondantes, et sont utilisables comme agents cardioprotecteurs dans des compositions pharmaceutiques.



Description

La présente invention concerne de nouveaux composés pyridiques et leur procédé de préparation, ainsi que l'utilisation de ces composés pyridiques comme agents cardioprotecteurs et des compositions pharmaceutiques contenant ces composés.

Plus particulièrement, l'objet de la présente invention est constitué par les composés pyridiques de formule générale (I),



dans laquelle

– X représente H, NO₂, OH, CN, F, Br, Cl, CF₃, -NH-CO-CH₃, 2,3-Cl₂, 2,3-(OCH₃)₂, 4-Cl-3-NO₂ et 2-[CH=CH-COO-C(CH₃)₃], et le cycle fusionné 2, 1,3-oxadiazolique [2,3-(=N-O-N=)];

– Y représente un radical alcoxycarbonyl -R²OOC, où R² est H, un groupe alkyle inférieur, un groupe 2-méthoxyéthyle, un radical tétrahydrofurfuryle ou un radical 5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yle;

– R représente H, un groupe alkyle inférieur, un groupe 2-méthoxyéthyle, un groupe 2-(benzyl-méthyl-amino)éthyle, un radical tétrahydrofurfuryle, un radical 5-oxotétrahydrofurfuryle, un groupe [3-(4,4-diphényl)-1-pipéridinyl]propyle, un groupe (R)-1-benzyl-3-pipéridinyle, un groupe 2-(N-benzyl-N-phénylamino)éthyle, un groupe (S)-1-benzyl-3-pirrolidinyle, un groupe [2-(4-diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthyle, un groupe 3-phényl-2-propényle, un radical dialkyle inférieur-amino-alkyle inférieur, et un groupe 2-(N-morpholino)éthyle; et

– R' représente CH₃, CN ou -CH₂-O-(CH₂)₂-NH₂, ainsi que les isomères optiques correspondants et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

A titre d'exemples non limitatifs des composés de formule (I) selon la présente invention, on peut mentionner les composés suivants:

4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(3-Acétaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

2,6-Diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

4-(3-Cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(4-Chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(3-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(2-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

(S)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

(R)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

4-(2-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

2,6-Diméthyl-5-isopropoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-méthoxyéthyle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'isobutyle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

2,6-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle

4-(2-Cinamate de ter-butyle)-2,6-diméthyl-pyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-méthylbenzyl)éthyle

4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

Acide 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylique

Acide 2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylique

2-(2-Aminoéthoxy)méthyl-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

2,6-Diméthyl-5-(2-méthoxyéthoxycarbonil)-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 3-phényl-2-propényl-

le

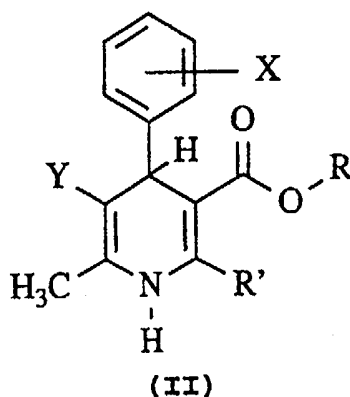
2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (dibromhydrate)

2,6-Diméthyl-4-phényl-pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 3-diméthylaminopropyle (dichlorhydrate)

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-morpholino)éthyle (dichlorhydrate)

Les composés de formule (I) pourront être d'une manière générale obtenus par oxydation de 1,4-dihydropyridines correspondantes de formule (II),



dans laquelle X, Y, R et R' sont tels que définis précédemment.

Les 1,4-dihydropyridines de formule (II) sont soit déjà connues, soit elles pourront être préparées par des procédés standards décrits dans la littérature.

Comme agents oxydants pour la préparation des composés de formule (I), on peut utiliser ceux habituellement employés dans les méthodes d'oxydation standards, tels que l'oxygène, $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$, NaNO_2/HCl , HNO_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ou $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Br}_2 + \text{NaOAc}$, CrO_3 , le soufre, KMnO_4 , le chloranile ou o-chloranile, la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), Pd/C , le chlochromate de pyridinium adsorbé sur du trioxyde d'alumine ($\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$), le dichromate de pyridinium, MnO_2 , etc.

Les sels pharmaceutiquement acceptables obtenus de l'addition des composés (I) avec des acides se préparent de manière conventionnelle, par le traitement d'une solution ou suspension de la base libre (I) avec un ou deux équivalents chimiques d'un acide organique ou inorganique pharmaceutiquement acceptable. A titre d'exemples, on peut mentionner les acides suivants: chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, citrique, oxalique, malonique, salicylique, malique, lactique, p-toluènesulfonique, gluconique, fumarique, succinique, ascorbique, maléique, méthanesulfonique et benzènesulfonique. Les sels obtenus par addition d'acides peuvent présenter des avantages en particulier grâce à quelques unes de leurs propriétés physiques telles que la haute solubilité dans des dissolvants polaires comme l'eau. Ceci peut faciliter l'obtention de formes galéniques qui exigent l'administration du produit dissous dans l'eau.

Les mélanges de diastéréoisomères ou énantiomères obtenus peuvent être séparés grâce aux différentes propriétés physico-chimiques des composés par l'intermédiaire de méthodes connues, comme par exemple par la recristallisation fractionnée et/ou la chromatographie, par les réactions d'inductions asymétriques ou par l'action de micro-organismes.

Les présents inventeurs ont mis en évidence le fait que les composés pyridiques de formule (I) selon la présente invention ont une activité cardioprotectrice et peuvent donc être utilisés comme agents cardioprotecteurs.

Ainsi, un autre objet de la présente invention consiste en des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini précédemment, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être administrés seuls, mais en général ils se-

ront administrés en mélange avec un véhicule pharmaceutique sélectionné selon la voie d'administration et la pratique pharmaceutique standard.

Par exemple, ils peuvent être administrés par voie orale, soit sous forme de comprimés contenant des excipients tels que l'amidon ou le lactose ou en capsules, soit seuls soit mélangés avec des excipients, ou sous forme de sirops ou de suspensions contenant des agents colorants ou aromatisants. Ils peuvent aussi être injectés par voie parentérale, comme par exemple par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Lorsqu'il s'agit d'administration parentérale, ils seront employés de préférence sous forme d'une solution aqueuse stérile pouvant contenir d'autres solutés, comme par exemple un sel ou du glucose, destinés à rendre la solution isotonique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pourront contenir une quantité de l'un quelconque des composés de formule générale (I), de telle manière que le niveau de la dose administrée soit compris entre 0,01 et 20 mg/kg. La dose journalière de la substance active dépend du type d'administration. En général, on administrera oralement entre 5 et 1000 mg/jour.

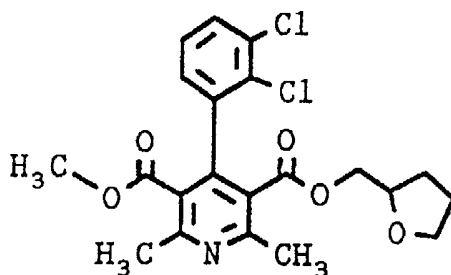
Alors que l'administration intramusculaire peut être appliquée en une seule dose ou divisée jusqu'à trois doses, l'administration intraveineuse peut inclure un goutte à goutte pour un dosage en continu. Il y aura nécessairement des variations qui dépendront du poids et des conditions du sujet à traiter, ainsi que de la voie choisie pour l'administration.

Ainsi, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent constituer de nouveaux médicaments pour la prévention ou le traitement des affections cardio-vasculaires, telles que affections de type cardio-myopathique, infarctus du myocarde, angines de poitrine, défaillances cardiaques, coronary vaso spasm, valvular heart disease, etc.

La présente invention sera maintenant illustrée en référence aux exemples suivants de préparation de composés selon la présente invention, ainsi que de tests de toxicité et d'activité pharmacologique.

Exemple 1

4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution constituée de 20 g (0.07 mol) de 2,3-dichlorobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 13.56 g (0.07 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 75 ml d'éthanol absolu est chauffée à reflux en agitant durant 8 heures, en la protégeant de la lumière. Le mélange de réaction est ensuite mis à refroidir à -10°C et le solide résultant est filtré. De cette manière on obtient un solide dont le point de fusion est de $172-3^{\circ}\text{C}$ (ETOH) avec un rendement de 79%.

B) 4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

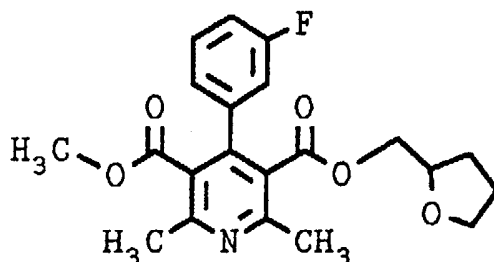
Sur une suspension constituée par 82 g (0.068 mol) de pyridinium chlorochromate trioxyde d'alumine dans 230 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 10 g (0.023 mol) de 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu tel qu'indiqué sous le point A) et l'on maintient le mélange résultant sous une forte agitation durant 7 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré, et après avoir lavé le liquide résultant avec de l'eau (3×250 ml) on le sèche sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant sous pression réduite, on obtient le produit désiré sous forme d'huile avec un rendement de 87%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5$

	%C	%H	%N
Calculée	57.55	4.83	3.20
Observée	57.32	5.05	3.08

Exemple 2

2,6-Diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 2,6-Diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution constituée par 25 g (0.11 mol) de 3-fluoro-benzylidèneacétoacétate de méthyle et 20.84 g (0.11 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 110 ml d'éthanol absolu est mise à chauffer à reflux en agitant durant 8 heures. Sur 60 ml on pratique une évaporation du solvant à pression réduite suivie d'un refroidissement à -10°C du mélange résultant. De cette manière on obtient, avec un rendement de 88%, un solide jaune clair fondant à $118-20^{\circ}\text{C}$ (EtOH).

B) 2,6-Diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

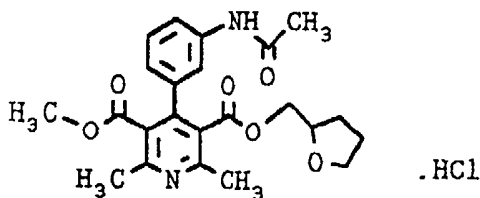
Après une dissolution obtenue par un chauffage à reflux de 8 g (0.021 mol) de 2,6-diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (obtenu comme indiqué au point A), dans 20 ml d'acide acétique, on ajoute peu à peu, sous agitation 2.06 g (0.21 mol) de CrO_3 . Une fois l'addition complète on maintient le chauffage à reflux sous agitation durant 1 heure. On refroidit ensuite le mélange de réaction à température ambiante et l'on ajoute sur 50 ml NH_4OH et de la glace. La solution résultante est ensuite extraite avec CHCl_3 (3×100 ml), les extraits organiques réunis, sont lavés avec de l'eau (250 ml) et sont séchés sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après la filtration du dessiccant et l'évaporation à pression réduite du dissolvant, on obtient une huile qui se cristallise dans 5 ml de n-pentane. De cette manière on obtient un solide blanchâtre de point de fusion: $66-8^{\circ}\text{C}$ (EtOH), avec un rendement de 65%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NFO}_5$

	%C	%H	%N
Calculée	65.11	5.72	3.62
Observée	65.23	5.95	3.45

Exemple 3

4-(3-Acétylaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)



A) 4-(3-Acétylaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 30 g (0.115 mol) de 3-acétylaminobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 21.27 g

(0.115 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 120 ml d'isopropanol est chauffée à reflux sous agitation durant 8 heures en la protégeant de la lumière. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu se cristallise dans de l'acétate d'éthyle. De cette manière on obtient un solide jaune pâle de point de fusion 158–60°C (AcOEt), avec un rendement de 76%.

B) 4-(3-Acétylaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

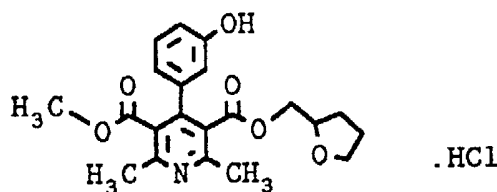
Un mélange de 12 g (0.03 mol) de 4-(3-acétylaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle tel qu'indiqué au point A) et 4.87 g (0.056 mol) de MnO_2 dans 60 ml de méthylisobutylcétone est chauffé à reflux sous forte agitation durant 24 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le solvant du liquide filtré est évaporé à pression réduite. On dissout ensuite le résidu obtenu dans 250 ml d'HCl 5%, on lave avec AcOEt (25 ml) et on ajuste le pH à 8 avec K_2CO_3 20%. Enfin la phase aqueuse est extraite avec CHCl_3 (3×100 ml) et les extraits organiques sont séchés sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient une huile jaune qui se transforme en un chlorhydrate par une dissolution dans l'éthanol et l'addition d'une solution d'éther saturée de chlorure d'hydrogène. De cette manière on obtient un solide quasi blanc de point de fusion 196–8°C (MeOH), avec un rendement de 59%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$

	%C	%H	%N
Calculée	59.67	5.88	6.05
Observée	59.56	6.12	5.92

Exemple 4

2,6-Diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)



A) 2,6-Diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 15 g (0.07 mol) de 3-hydroxybenzylidèneacétoacétate de méthyle et 12.62 g (0.07 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 70 ml d'éthanol absolu, est chauffée à reflux sous agitation pendant 8 heures en la protégeant de la lumière. Le solvant est ensuite évaporé à pression réduite et le résidu obtenu se cristallise dans 15 ml d'acétate d'éthyle. De cette manière on obtient un solide jaune clair dont le point de fusion est 170–2°C (AcOEt) avec un rendement de 82%.

B) 2,6-Diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

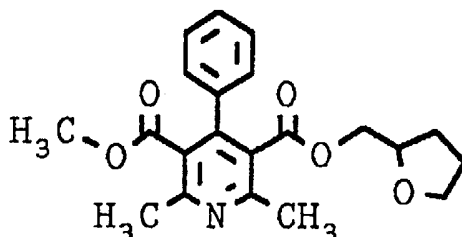
Un mélange de 10 g (0.026 mol) de 2,6-diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé indiqué en A) et 2.6 g (0.030 mol) de MnO_2 dans 50 ml de méthylisobutylcétone est chauffé à reflux sous forte agitation durant 14 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le solvant du liquide filtré est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans 15 ml de HCl 15%, la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et le pH est ajusté à 8 avec K_2CO_3 20%. Enfin la phase est extraite avec CHCl_3 (2×50 ml) et les extraits organiques sont séchés sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient une huile qui se cristallise dans 2 ml de méthanol qui finalement se transforme en son chlorhydrate correspondant grâce à une dissolution dans l'éthanol et l'addition d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène. De cette manière on obtient un solide jaunâtre de point de fusion 95–7°C (MeOH) avec un rendement de 64%.

Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{23}NO_6 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Calculée	59.79	5.73	3.32
Observée	59.64	5.66	3.23

Exemple 5

2,6-Diméthyl-4-phényl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 2,6-Diméthyl-4-phényl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 20 g (0.10 mol) de benzylidèneacétoacétate de méthyle et 18.14 g (0.10 mol) de 3-amino-crotonate de tétrahydrofurfuryle dans 100 ml de 2-propanol est chauffée à reflux sous agitation durant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé à pression réduite et le résidu obtenu se cristallise dans 15 ml de diisopropyléther. De cette manière on obtient un solide blanc de point de fusion 117–9°C (diisopropyléther) avec un rendement de 82%.

B) 2,6-Diméthyl-4-phényl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

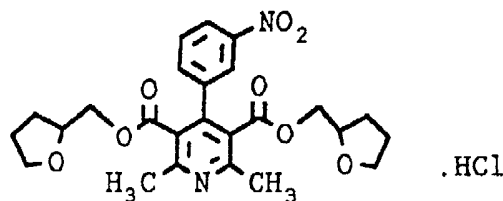
Un mélange de 8 g (0.022 mol) de 2,6-diméthyl-4-phényl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé indiqué sous le point A) et 2.15 g (0.025 mol) de MnO_2 dans 15 ml de méthylisobutylcétone est chauffé à reflux sous agitation durant 14 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le solvant du filtrat est évaporé à pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est ensuite dissous dans 15 ml de HCl 5%, lavé avec de l'acétate d'éthyle (20 ml) et le pH est ajusté à 8 avec K_2CO_3 20%. On extrait enfin la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2×50 ml) et les extraits organiques sont séchés sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite on obtient une huile qui se cristallise en diisopropyléther. De cette manière on obtient un solide blanc de point de fusion 45–7°C avec un rendement de 59%.

Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{23}NO_5$

	%C	%H	%N
Calculée	68.28	6.28	3.79
Observée	68.03	6.26	3.85

Exemple 6

2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)



A) 2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 15 g (0.05 mol) de 3-nitrobenzylidèneacétate de tétrahydrofurfuryle et 8.7 g (0.05 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 50 ml d'éthanol absolu, protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 8 heures. Le mélange de réaction est ensuite refroidi à -10°C . On obtient ainsi un solide jaune de point de fusion de $122-3^{\circ}\text{C}$ (AcOEt) avec un rendement de 80%.

B) 2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)

Un mélange de 8 g (0.016 mol) de 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit au point A) et 60 g (0.049 mol) pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine dans 160 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 6 heures. Le solide insoluble est ensuite séparé par filtration et le filtrat est lavé avec de l'eau (3×200 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient un produit sous forme d'huile qui se transforme dans le chlorhydrate correspondant au moyen d'une dissolution dans l'éthanol et de l'addition d'éther saturé de chlorure de hydrogène. De cette manière on obtient un solide blanc de point de fusion $75-7^{\circ}\text{C}$ (EtOH-éther) avec un rendement de 67%.

20 Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$

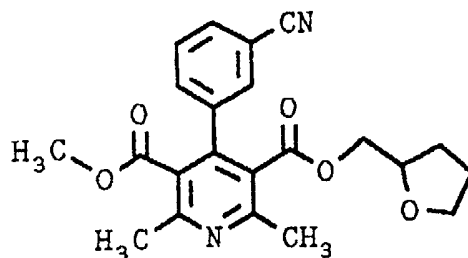
	%C	%H	%N
Calculée	57.64	5.61	5.38
25 Observée	57.75	5.65	5.27

Exemple 7

30 4-(3-Cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

35

40



45 A) 4-(3-Cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 30 g (0.13 mol) de 3-cyanobenzylidèneacétate de méthyle et 24.24 g (0.13 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 130 ml d'éthanol absolu protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 8 heures. Le mélange de la réaction est ensuite refroidi à -10°C . On obtient ainsi un solide jaune pâle de point de fusion $127-9^{\circ}\text{C}$ (EtOH) avec un rendement de 79%.

50

B) 4-(3-Cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

55 Un mélange de 10 g (0.025 mol) de 4-(3-cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé indiqué en A) et 91 g (0.076 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine dans 250 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 5 heures. Le solide insoluble est ensuite séparé par filtration, lavé avec de l'eau (3×150 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient le produit sous forme d'une huile qui est purifiée par chromatographie (colonne) en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 78%.

60

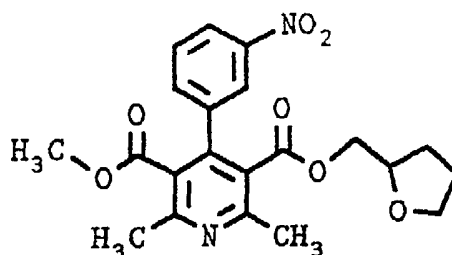
65

Analyse quantitative: calculée pour $C_{22}H_{22}N_2O_5$

	%C	%H	%N
5 Calculée	66.99	5.62	7.10
Observée	66.84	5.92	7.14

Exemple 8

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



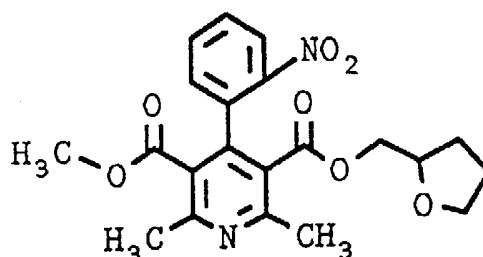
Un mélange de 15 g (0.036 mol) de 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle et 130 g (0.108 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine dans 360 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 8 heures. Le solide insoluble est filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×300 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'huile qui se purifie grâce à une chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 72%.

Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{22}N_2O_7$

	%C	%H	%N
35 Calculée	60.86	5.35	6.76
40 Observée	60.58	5.45	7.01

Exemple 9

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



Sur une solution de 30 g (0.07 mol) de 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle dans 72 ml d'acide acétique précédemment chauffé à ébullition on ajoute par petite portion et sous agitation 7.2 g (0.07 mol) de CrO_3 . Une fois l'addition complète on maintient le chauffage à reflux durant 1 heure. Le mélange de réaction est ensuite additionné petit à petit et sous agitation à une solution aqueuse de NH_4OH (150 ml) refroidi avec de la glace. L'huile résultante est extraite avec $CHCl_3$ (300 ml) et la solution chloroformique est séchée sur Na_2SO_4 .

anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite on obtient une huile qui se cristallise en acétate d'éthyle-éther et donne un solide blanc de point de fusion 69–70°C (EtOH) avec un rendement de 79%.

5 Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{22}N_2O_7$

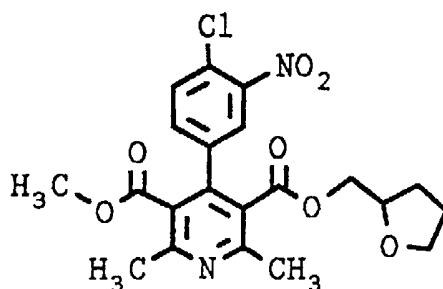
	%C	%H	%N
Calculée	60.86	5.35	6.76
10 Observée	60.63	5.26	6.52

Exemple 10

15 4-(4-Chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

20

25



30

A) 4-(4-Chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

35 Une solution de 20 g (0.07 mol) de 4-chloro-3-nitrobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 13.06 g (0.07 mol) de 3 aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 70 ml d'éthanol absolu protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 8 heures. Le solvant est ensuite évaporé à pression réduite et le résidu se cristallise en acétate d'éthyle. De cette manière on obtient un solide jaune de point de fusion 148–50°C (EtOH) avec un rendement de 85%.

40 B) 4-(4-chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

45 Un mélange de 9 g (0.020 mol) de 4-(4-chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit sous le point A) et 72 g (0.060 m) pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine dans 200 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 9 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec H_2O (3×200 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'huile qui se purifie grâce à une chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 69%.

50

Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{21}ClN_2O_7$

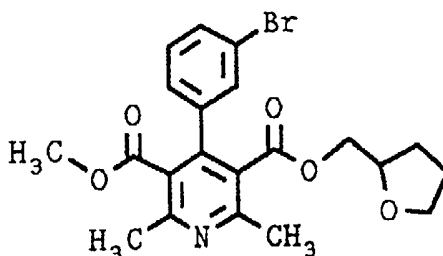
	%C	%H	%N
55 Calculée	56.19	4.72	6.24
Observée	56.17	4.78	6.59

60

65

Exemple 11

4-(3-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 4-(3-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 15 g (0.05 mol) de 3-bromobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 9.81 g (0.05 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 55 ml d'éthanol absolu, protégée de la lumière, est chauffée à reflux sous agitation durant 10 heures. Le mélange de réaction est ensuite refroidi à -10°C et l'on obtient un solide blanc de point de fusion $138-40^{\circ}\text{C}$ (EtOH) avec un rendement de 85%.

B) 4-(3-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

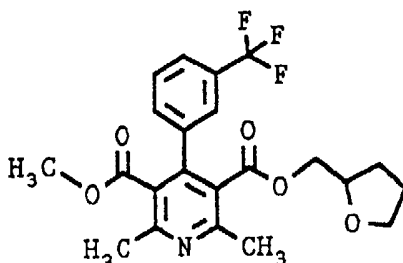
Un mélange de 10 g (0.022 mol) de 4-(3-bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit au point A) et 80 g (0.067 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 220 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 5 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×200 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé sous vide le filtrat on obtient le produit sous forme d'huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 74%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$

	%C	%H	%N
Calculée	56.26	4.95	3.12
Observée	56.62	4.88	3.38

Exemple 12

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 13.21 g (0.05 mol) de 3-trifluorométhylbenzylidèneacétoacétate de méthyle et 8.99 g (0.05 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 50 ml d'éthanol absolu protégée de la lu-

mière est chauffée à reflux sous agitation durant 10 heures. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu obtenu se cristallise dans 15 ml d'acétate d'éthyle. De cette manière on obtient un solide quasi blanc de point de fusion 108–10°C (EtOH), avec un rendement de 88%.

- 5 B) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Un mélange de 12 g (0.027 mol) de 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit au point A) et 98 g (0.082 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 270 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous agitation à température ambiante durant 6 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×300 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'une huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 65%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$

	%C	%H	%N
20 Calculée	60.41	5.07	3.20
Observée	60.02	5.01	3.51

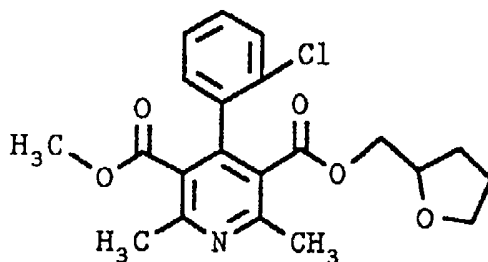
25 Exemple 13

4-(2-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

30

35

40



A) 4-(2-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

45 Une solution de 15 g (0.06 mol) de 2-chlorobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 11.64 g (0.06 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 65 ml d'éthanol absolu, protégée de la lumière est chauffée à reflux durant 18 heures. 30 ml de solvant sont ensuite évaporés à reflux et la solution résultante est refroidie à -10°C . De cette manière on obtient un solide jaune dont le point de fusion est 165–7°C (EtOH) avec un rendement de 86%.

50

B) 4-(2-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Un mélange de 8 g (0.02 mol) de 4-(2-chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit sous le point A9 et 71 g (0.059 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 200 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 5 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l'eau (3×250 ml). Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient un produit sous forme d'huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 66%.

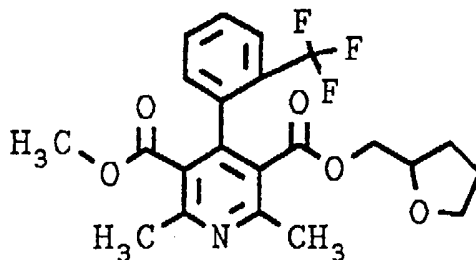
65

Analyse quantitative: calculée pour $C_{21}H_{22}ClNO_5$

	%C	%H	%N
Calculée	62.46	5.49	3.47
Observée	62.43	5.57	3.59

Exemple 14

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 90 ml (118.8 g; 0.68 mol) de 2-trifluorométhylbenzaldéhyde, 75 ml (79.23 g; 0.68 mol) de acétoacétate de méthyle et 126.38 g (0.68 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 700 ml de 2-propanolol, protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 10 heures.

On évapore ensuite à pression réduite 400 ml de solvant et la solution résultante est refroidie à -10°C . De cette manière on obtient un solide jaune de point de fusion $147-9^{\circ}\text{C}$ (MeOH) avec un rendement de 69%.

B) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

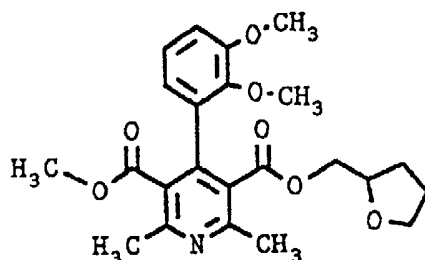
Un mélange de 7 g (0.016 mol) de 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit sous le point A) et 57.35 g (0.048 mol) de pyridinium chlorocromate absorbé sur trioxyde d'alumine dans 150 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 8 heures. Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec H_2O (3×150 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient le produit sous la forme d'une huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 69%.

Analyse quantitative: calculée pour $C_{22}H_{22}F_3NO_5$

	%C	%H	%N
Calculée	60.41	5.07	3.20
Observée	60.11	5.31	3.29

Exemple 15

2,6-Diméthyl-4-(2,3-diméthoxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle



Un mélange constitué par 11 g (0.025 mol) de 2,6-diméthyl-4(2,3-diméthoxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle et 92 g (0.076 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 250 ml de CH_2Cl_2 , est maintenu sous agitation à température ambiante durant 6 heures.

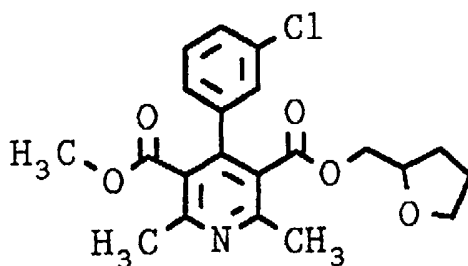
Le solide insoluble est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×300 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'une huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 79%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7$

	%C	%H	%N
Calculée	64.32	6.34	3.26
Observée	64.34	6.36	3.28

Exemple 16

4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle



A) 4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydro-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle

Une solution de 15 g (0.06 mol) de 3-chlorobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 11.64 g (0.06 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofuryle dans 65 ml d'éthanol absolu, protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 8 heures.

On refroidit ensuite le mélange de réaction à -10°C et l'on obtient un solide blanc de point de fusion $137-9^\circ\text{C}$ (MeOH) avec un rendement de 87%.

B) 4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle

Un mélange constitué par 8 g (0.02 mol) de 4-(3-chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofuryle obtenu selon le procédé décrit sous le point A) et

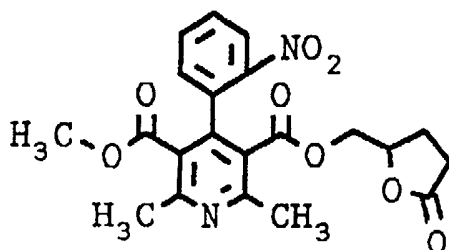
71 g (0.059 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 200 ml de CH_2Cl_2 , est maintenu sous forte agitation à température ambiante durant 8 heures. Le solide insoluble obtenu est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×250 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'une huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 70%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$

	%C	%H	%N
Calculée	62.46	5.49	3.47
Observée	62.40	5.68	3.30

Exemple 17

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate 5-oxotétrahydrofurfuryle



A) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de 5-oxotétrahydrofurfuryle

Une solution de 10 g (0.03 mol) de 2-nitrobenzylidèneacétoacétate de 5-oxotétrahydrofurfuryle et 3.5 g (0.03 mol) 3-aminocrotonate de méthyle dans 30 ml d'éthanol absolu, protégée de la lumière est chauffée à reflux sous agitation durant 10 heures.

Le solvant est ensuite évaporé à pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et le toluène:acétate d'éthyle (1:1) comme éluant. De cette manière on obtient un produit sous la forme d'une huile qui se cristallise dans diisopropyléther en donnant un solide jaune de point de fusion: $86-8^\circ\text{C}$ (diisopropyléther) avec un rendement de 68%.

B) 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 5-oxotétrahydrofurfuryle

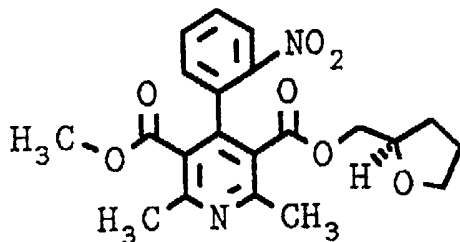
Sur une solution de 15 g (0.035 mol) 2,6-méthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de 5-oxotétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit sous le point A) dans 35 ml d'acide acétique chauffé à ébullition on ajoute 3.5 g (0.035 mol) de CrO_3 peu à peu et sous agitation. Une fois l'addition complète, le mélange de réaction est maintenu sous agitation et soumis à un chauffage à reflux durant une heure. On verse ensuite sur 375 ml de NH_4OH et glace et le mélange obtenu est laissé au repos à 5°C durant toute la nuit. De cette manière on obtient un solide de point de fusion $132-4^\circ\text{C}$ (MeOH), avec un rendement de 69%.

Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$

	%C	%H	%N
Calculée	58.88	4.71	6.54
Observée	59.04	4.84	6.59

Exemple 18

(S)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



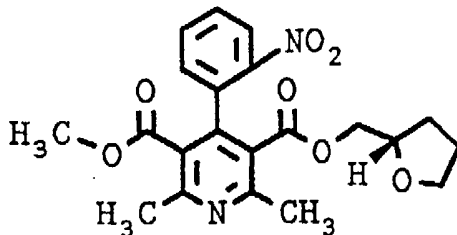
Sur une dissolution constituée par 1.183 g (2.84 mmol) de (R,S/SS)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle dans 4 ml d'acide acétique on additionne 588 mg (8.53 mmol) de nitrite sodique en petites portions sous agitation à température ambiante. Une fois l'addition complète, le mélange de réaction est maintenu sous agitation à 50°C pendant 90 minutes. On verse ensuite sur 20 ml de glace et d'eau et on neutralise d'abord avec NaOH 20% (jusqu'à pH = 5) puis avec NaHCO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient un produit sous forme d'huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane/acétate d'éthyle (1:1) comme éluant. De cette manière on obtient 879 mg de produit (rendement: 74%) à partir duquel on obtient le bromhydrate correspondant au moyen d'un traitement d'une solution éthanolique de la base libre avec Hbr 48%. On obtient alors un solide blanc de point de fusion: 121-4°C.

Spectrométrie de masse:

M/e: 384 (4); 368 (20); 331 (19); 315 (25); 284 (25); 270 (15); 267 (27); 253 (34); 236 (42); 235 (25); 209 (25); 180 (20); 153 (28); 152 (38); 140 (33); 139 (38); 128 (35); 127 (43); 126 (30); 114 (33); 102 (23); 101 (25); 85 (156); 84 (543); 77 (33); 76 (26); 71 (1000); 67 (35); 55 (38).

Exemple 19

(R)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



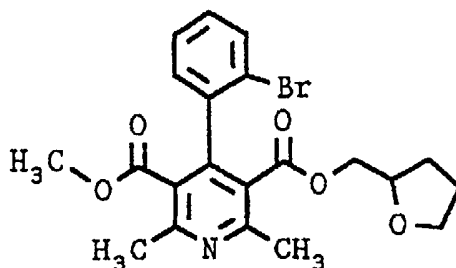
Sur une dissolution constituée par 0.89 g (2.13 mmol) de (R,R)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle dans 4 ml d'acide acétique précédemment chauffé à 60°C, on ajoute 442 mg (6.41 mmol) de nitrite sodique en petites portions et sous agitation. Une fois l'addition complète le mélange de réaction est maintenu sous agitation à 65°C pendant 90 minutes. On verse ensuite sur 20 ml de glace et eau et on neutralise d'abord avec NaOH 20% (jusqu'à pH = 5) puis avec NaHCO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite avec CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite, on obtient le produit sous forme d'huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane/acétate d'éthyle (6:4) comme éluant. De cette manière on obtient 334 mg de produit (rendement: 38%) à partir duquel on obtient le bromhydrate correspondant au moyen d'un traitement d'une solution éthanolique de la base libre avec Hbr 48%. On obtient alors un solide blanc de point de fusion: 114-16°C.

Spectrométrie de masse:

M/e: 383 (3); 368 (16); 331 (13); 315 (20); 284 (21); 270 (14); 253 (27); 236 (34); 235 (20); 209 (20); 180 (19); 153 (25); 152 (33); 140 (30); 139 (33); 128 (33); 127 (37); 126 (27); 102 (22); 101 (23); 85 (149); 84 (514); 77 (29); 76 (27); 71 (1000); 55 (46).

Exemple 20

4-(2-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle



A) 4-(2-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Une solution de 15 g (0.05 mol) de 2-bromobenzylidèneacétoacétate de méthyle et 9.81 g (0.05 mol) de 3-aminocrotonate de tétrahydrofurfuryle dans 55 ml d'éthanol, protégée de la lumière est chauffée à reflux pendant 10 heures. Le mélange de réaction est ensuite refroidi à -10°C et l'on obtient un solide jaune de point de fusion $170-2^{\circ}\text{C}$ (EtOH) avec un rendement de 85%.

B) 4-(2-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle

Un mélange constitué par 10 g (0.022 mol) de 4-(2-bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle obtenu selon le procédé décrit en A) et 80 g (0.067 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxyde d'alumine, dans 220 ml de CH_2Cl_2 est maintenu sous forte agitation à température ambiante pendant 6 heures.

Le solide insoluble obtenu est ensuite filtré et le filtrat est lavé avec de l' H_2O (3×150 ml) et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré le dessiccant et évaporé le solvant à pression réduite on obtient le produit sous forme d'une huile qui se purifie par chromatographie en colonne en employant le Silicagel comme phase stationnaire et n-hexane:acétate d'éthyle (8:2) comme éluant. Le rendement obtenu est de 66%.

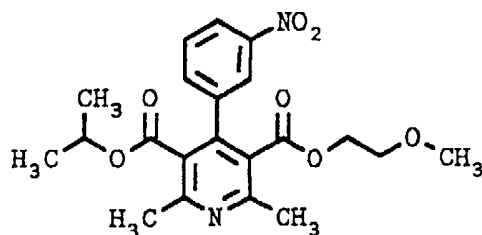
Analyse quantitative: calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$

	%C	%H	%N
Calculée	56.26	4.95	3.12
Observée	56.21	5.17	3.08

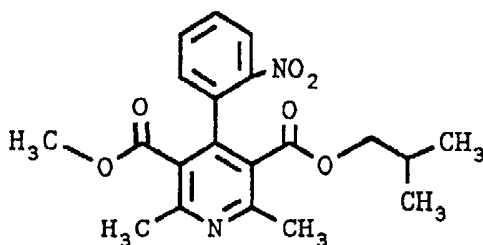
Les composés des exemples ci-après 21 à 31 ont été obtenus au moyen de méthodes connues déjà décrites dans la littérature.

Exemple 21

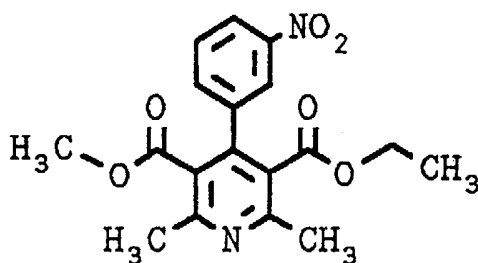
2,6-Diméthyl-5-isopropoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-méthoxyéthyle

Exemple 22

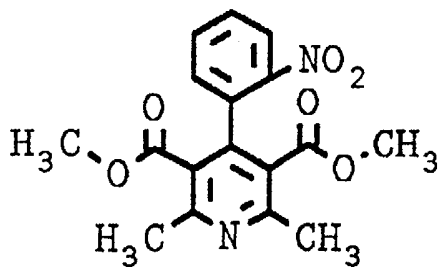
2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'isobutyle

Exemple 23

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

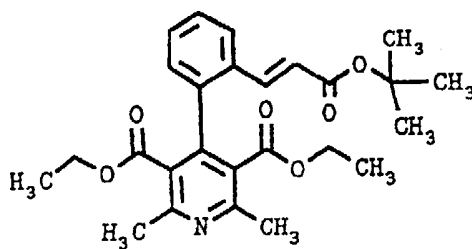
Exemple 24

2,6-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle

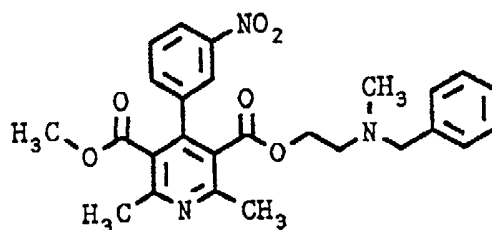


Exemple 25

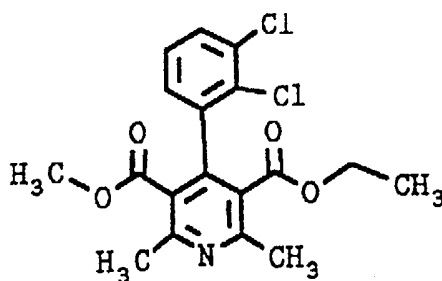
4-(2-Cinamate de ter-butyle)-2,6-diméthyl-pyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle

Exemple 26

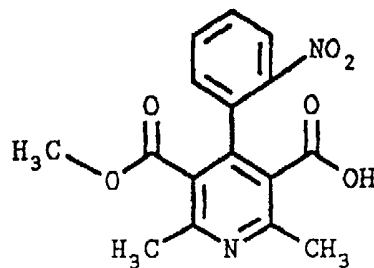
2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-méthylbenzyl)éthyle

Exemple 27

4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

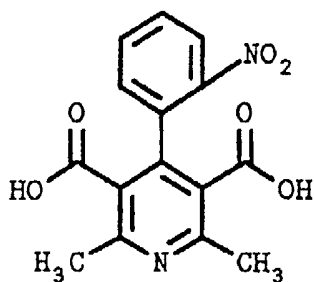
Exemple 28

Acide 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylique

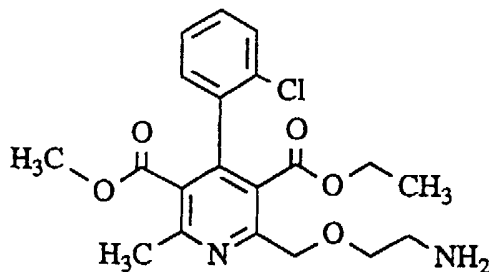


Exemple 29

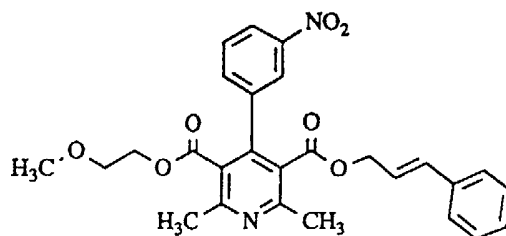
Acide 2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylique

Exemple 30

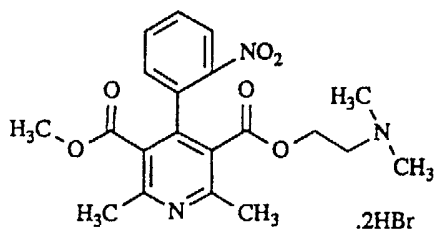
2-(2-Aminoéthoxy)méthyl-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle

Exemple 31

2,6-Diméthyl-5-(2-méthoxyéthoxycarbonyl)-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 3-phényl-2-propènyle

Exemple 32

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (dibromhydrate)



A) Obtention du chlorure d'acide

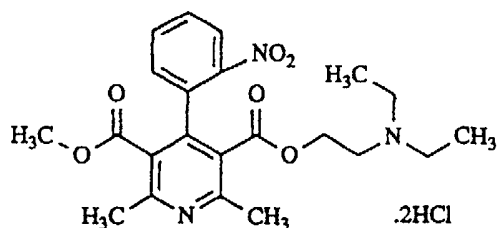
Sur un mélange constitué par 2.5 g (7.5 mmol) de 2,6- d'acide diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitro-
phényl)-pyridine-3-carboxylique et 0.7 g (3.8 mmol) de chlorure de cyanuryle, dans 20 ml d'acétone an-
hydre en atmosphère d'argon, on additionne 1.1 ml de triéthylamine. Le mélange résultant est maintenu
sous agitation à température ambiante pendant 7 heures. On évapore ensuite le dissolvant à pression
réduite et le chlorure d'acide obtenu est purifié par chromatographie au Silicagel en employant n-hexa-
ne/acétate d'éthyle (1:1) comme éluant.

B) Obtention de 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (dibromhydrate)

Sur un mélange constitué par 0.16 g (1.8 mmol) de N-diméthylaminoéthanol et 0.20 ml de triéthylami-
ne dans 8 ml de CH_2Cl_2 anhydre, précédemment refroidi à 0°C et en atmosphère d'argon, on addition-
ne 0.5 g (1.5 mmol) de chlorure d'acide obtenu comme indiqué dans l'étape antérieure A dissous dans
4 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange de réaction est maintenu sous agitation durant toute la nuit à température
ambiante. On lave avec H_2O et on sèche sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré le dessiccatif et éva-
poré le dissolvant à pression réduite on obtient 0.42 g de produit sous forme d'huile qui est enfin trans-
formé dans le dibromhydrate correspondant. On obtient ainsi un solide de point de fusion: $85-88^\circ\text{C}$
avec un rendement de 73%.

Exemple 33

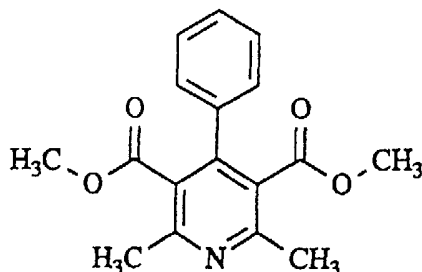
2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diéthylaminoéthyle (dichlor-
hydrate)



Sur un mélange constitué par 0.37 g (3.1 mmol) de N-diéthylaminoéthanol et 0.29 g (2.86 mmol) de
triéthylamine dans 10 ml de CH_2Cl_2 anhydre précédemment refroidi à 0°C et en atmosphère de nitro-
gène, on additionne 1 g (2.86 mmol) de chlorure d'acide (obtenu selon le procédé décrit en A de
l'exemple 32) dissous dans 8 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange de réaction est maintenu sous agitation à
température ambiante durant 15 heures. On lave ensuite avec H_2O et on sèche sur Na_2SO_4 anhydre.
Après avoir filtré le dessiccatif et évaporé le dissolvant à pression réduite, le résidu obtenu est purifié
par chromatographie au Silicagel en employant AcOEt comme éluant. On obtient ainsi 0.87 g de produit
sous forme d'huile, à partir de laquelle on forme le dichlorhydrate. De cette manière on obtient un soli-
de blanc de point de fusion: $166-7^\circ\text{C}$ avec un rendement de 71%.

Exemple 34

2,6-Diméthyl-4-phényl-pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle



Sur une suspension constituée par 119 g (0.1 mol) de pyridinium chlorochromate adsorbé sur trioxy-
de d'alumine dans 330 ml de CH_2Cl_2 anhydre, on additionne peu à peu sous agitation 10 g (0.033 mol)

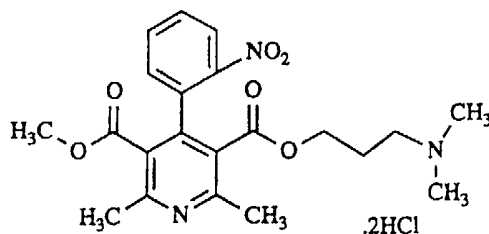
de 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle. Le mélange résultant est maintenu sous agitation durant 8 heures. On filtre ensuite le reste insoluble, on lave avec CH_2Cl_2 , le liquide filtré est lavé avec H_2O (3×500 ml) et on sèche sur Na_2SO_4 anhydre. Enfin après avoir filtré et desséché le solvant à pression réduite on obtient un solide qui se purifie par recristallisation dans MeOH. De cette manière on obtient un solide blanc de point de fusion: $133-5^\circ\text{C}$, avec un rendement de 75%.

Microanalyse: calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

	%C	%H	%N
Calculée	68.22	5.72	4.68
Observée	68.09	5.63	4.64

Exemple 35

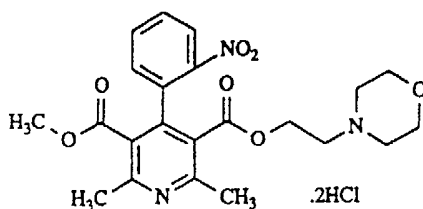
2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 3-diméthylaminopropyle (dichlorhydrate)



Sur un mélange constitué par 0.146 g (1.4 mmol) de 3-diméthylamino-1-propanol et 0.13g (1.29 mmol) de Triéthylamine dans 6 ml de CH_2Cl_2 anhydre, précédemment refroidi à 0°C et en atmosphère de nitrogène, on additionne 0.45 g (1.29 mmol) de chlorure d'acide (obtenu selon le procédé décrit dans l'étape A de l'exemple 32) dissous dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange de réaction est maintenu sous agitation à température ambiante durant 15 heures et est ensuite lavé avec H_2O et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré et desséché le dessiccant et évaporé le dissolvant à pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur Silicagel en employant l'acétone comme éluant. Ainsi on obtient 0.4 g de produit sous forme d'une huile, à partir de laquelle on forme le dichlorhydrate. De cette manière on arrive à un solide blanc de point de fusion: $164-6^\circ\text{C}$ avec un rendement de 75%.

Exemple 36

2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-morpholino)éthyle (dichlorhydrate)



Sur un mélange constitué par 0.21 g (1.57 mmol) de N-(2-hydroxyéthyl)morpholine et 0.15 g de triéthylamine dans 5 ml de CH_2Cl_2 anhydre, précédemment refroidi à 0°C et en atmosphère d'argon, on additionne 0.5 g (1.43 mmol) de chlorure d'acide (obtenu selon le procédé décrit dans l'étape A de l'exemple 32) dissous dans 4 ml de CH_2Cl_2 anhydre. Le mélange de réaction est maintenu sous agitation à température ambiante durant 12 heures et est ensuite lavé avec H_2O et séché sur Na_2SO_4 anhydre. Après avoir filtré le dessiccant et évaporé le dissolvant à pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur Silicagel en utilisant AcOEt comme éluant. Ainsi on obtient 0.32 g de pro-

duit sous forme d'une huile, à partir de laquelle on forme le dichlorhydrate. De cette manière on obtient un solide blanc de point de fusion: 96–8°C avec un rendement de 51%.

Exemple 37

Tests pharmacologiques et de toxicité

Certains composés de formule (I) selon la présente invention ont été soumis à des tests pharmacologiques destinés à mettre en évidence leur effet cardioprotecteur in vitro et in vivo, ainsi que leur effet hémodynamique et leur toxicité.

Les méthodes de tests utilisées étaient les suivantes:

– Effet cardioprotecteur in vitro

Les myocytes ventriculaires isolés de cobaye ont été obtenus selon la méthode décrite par Power et al. (J. Physiol., 1980, 102: 131) et modifiée par Levi et al. (J. Physiol., 1990 425: 9P). L'hypercontraction cellulaire et la mort ont été obtenues soit par incubation sous atmosphère d'azote soit par incubation avec la vératridine qui provoque d'importantes modifications de l'hémostase ionique des cardiomyocytes (Hiroko Hashizume et al., European Journal of Pharmacology, 1974, 271: 1–8).

Les résultats exprimés en pourcentage de cellules protégées vis-à-vis de l'hypercontraction i.e. le maintien de la morphologie en bâtonnet par rapport aux cellules traitées par le véhicule sont rapportés dans les Tableaux I et II ci-après.

– Effet cardioprotecteur in vivo

L'arrêt cardiaque et les arythmies ont été provoqués par la méthode de l'occlusion coronaire et reperfusion chez des rats anesthésiés selon une méthode de Seyle et al. (Angiology, 1960, 11, 398–407) modifiée selon Krzeminski T. («Proceedings of 7th Freiburg Focus of Biomeasurements», Strasbourg, 16–19 sept. 1991), Cardiovascular and Respiratory in vivo Studies, Biomesstechnik, Verlag March GmbH, Allemagne) et en accord avec les conventions de LAMBETH (Walker M.J.A. et al., Cardiovasc Re., 1988, 22, 447–455).

Les produits ont été administrés oralement (un jour et une heure avant l'expérience).

Les résultats exprimés en pourcentage de protection vis-à-vis de la mortalité et des arythmies (fibrillations ventriculaires) sont rapportés dans le Tableau III ci-après.

Tableau I: Pourcentage de cellules protégées vis-à-vis de l'hypercontraction obtenue sous azote

Composés (30 nM) selon les exemples	% Protection
9	80
21	63
22	50
23	60
24	50
28	58

Tableau II: Pourcentage de cellules protégées vis-à-vis de l'hypercontraction obtenue avec la vératridine

Composés (1 µm) selon les exemples	% Protection
9	57
21	37,5
22	41,3
23	37,5
24	34
28	64

Tableau III: Effet protecteur in vivo

	Composés (2 x 20 mg/kg) selon les exemples	% Protection vis-à-vis de la mort	% Protection vis-à-vis des fibrillations ventriculaires
5	9	100	100
	21	100	50
	22	100	75
10	23	100	37,5
	24	100	50
	28	85,7	73,4

– Effet hémodynamique

Les composés selon l'invention les plus actifs ont été étudiés quant à leur éventuel effet hémodynamique.

L'effet de l'administration par voie iv de différents dosages (30, 100, 300 et 1000 mcg/kg) a été étudié chez le rat anesthésié sur les paramètres suivants: pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque, temps d'éjection, pression systolique ventriculaire gauche, pression télédiastolique, dP/dt max et dP/dt min., index de contractilité et temps de relaxation.

Ces différents paramètres hémodynamiques mesurés ou calculés n'ont pas été influencés de manière significative par l'introduction par voie intraveineuse ou orale chez le rat anesthésié des doses étudiées des composés selon l'invention les plus actifs.

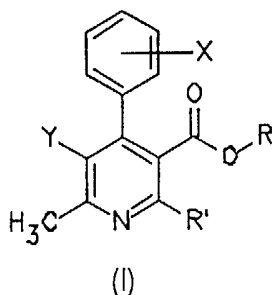
– Toxicité

Il a été démontré que pour les composés selon l'invention les plus actifs pharmacologiquement, la limite LD₅₀ était supérieure à 2000 mg/kg chez le rat.

En conclusion, les composés pyridiques de formule (I) selon l'invention sont capables de protéger les cardiomyocytes vis-à-vis des dommages causés par des modifications ioniques, et ainsi capables de protéger les animaux traités (rats) de la mort et des arythmies. En conséquence, ils sont potentiellement cardioprotecteurs dans différents cas de maladies cardiaques. De plus, ils n'ont pas montré aux doses thérapeutiques une activité hémodynamique néfaste.

Revendications

1. Composés pyridiques de formule générale (I)



dans laquelle

– X représente H, NO₂, OH, CN, F, Br, Cl, CF₃, -NH-CO-CH₃, 2,3-Cl₂, 2,3(OCH₃)₂, 4-Cl₃-NO₂ et 2-[CH=CH-COO-C(CH₃)₃], et le cycle fusionné 2, 1,3-oxadiazolique [2,3-(=N-O-N=)];

– Y représente un radical alcoxycarbonyle -R²OOO-, où R² est H, un groupe alkyle inférieur, un groupe 2-méthoxyéthyle, un radical tétrahydrofurfuryle ou un radical 5,5-diméthyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yle;

– R représente H, un groupe alkyle inférieur, un groupe 2-méthoxyéthyle, un groupe 2-(benzyl-méthyl-amino)éthyle, un radical tétrahydrofurfuryle, un radical 5-oxotétrahydrofurfuryle, un groupe [3-(4,4-diphényl)-1-pipéridinyl]propyle, un groupe (R)-1-benzyl-3-pipéridinyle, un groupe 2-(N-benzyl-N-phénylami-

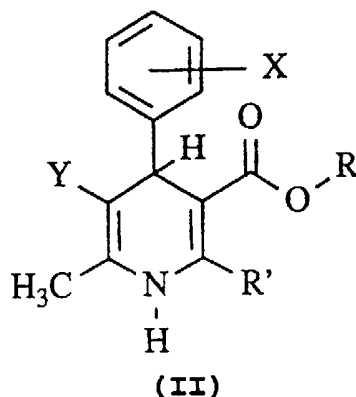
no)éthyle, un groupe (S)-1-benzyl-3-pirrolidinyle, un groupe [2-(4-diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthyle, un groupe 3-phényl-2-propényle, un radical dialkyle inférieur-amino-alkyle inférieur, et un groupe 2-(N-morpholino)éthyle; et

– R' représente CH₃, CN ou -CH₂-O-(CH₂)₂-NH₂, ainsi que les isomères optiques correspondants et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2. Composés de formule (I) suivants selon la revendication 1:

4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-4-(3-fluorophényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(3-Acétaminophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)
 2,6-Diméthyl-4-(3-hydroxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)
 2,6-Diméthyl-4-phényl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de tétrahydrofurfuryle (chlorhydrate)
 4-(3-Cyanophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(4-Chloro-3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(3-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(2-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-trifluorométhylphényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-4-(2,3-diméthoxyphényl)-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 5-oxotétrahydrofurfuryle
 (S)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 (R)-2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 4-(2-Bromophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate de tétrahydrofurfuryle
 2,6-Diméthyl-5-isopropoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-méthoxyéthyle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'isobutyle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate d'éthyle
 2,6-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle
 4-(2-Cinamate de ter-butyle)-2,6-diméthyl-pyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-méthylbenzyl)éthyle
 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle
 Acide 2,6-diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylique
 Acide 2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3,5-dicarboxylique
 2-(2-Aminoéthoxy)méthyl-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine-3-carboxylate d'éthyle
 2,6-Diméthyl-5-(2-méthoxyéthoxycarbonil)-4-(3-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate
 de 3-phényl-2-propényle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diméthylaminoéthyle (dibromhydrate)
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-diéthylaminoéthyle (dichlorhydrate)
 2,6-Diméthyl-4-phényl-pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate
 de 3-diméthylaminopropyle (dichlorhydrate)
 2,6-Diméthyl-5-méthoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-pyridine-3-carboxylate de 2-(N-morpholino)éthyle (dichlorhydrate)

3. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on oxyde une 1,4-dihydropyridine de formule (II)



dans laquelle X, Y, R et R' sont comme définis dans la revendication 1.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que l'oxydation est effectuée au moyen d'un agent oxydant choisi parmi l'oxygène, $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$, NaNO_2/HCl , HNO_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ou $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Br}_2 + \text{NaOAc}$, CrO_3 , le soufre, KMnO_4 , le chloranile ou O-chloranile, la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), Pd/C , le chlorchromate de pyridinium adsorbé sur du trioxyde d'alumine ($\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$), le dichromate de pyridinium et MnO_2 .

5. Agents cardioprotecteurs de formule (I) selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé pyridique de formule (I) selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, dans laquelle la quantité de composé de formule (I) est telle que la dose à administrer soit comprise entre 0,01 et 20 mg/kg.