

413809



PATENTE DE INVENCION

Le A 14 258-Sp  
\*\*\*\*\*

F.e. 28-4-75

Int. Cl.: 607 D // A 61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES BASICOS  
DE ACIDO 1,4-DIHIROPYRIDINCARBOXILICO

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente  
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana

La presente invención se refiere a nuevos ésteres  
básicos de 1,4-dihidropiridinas, a procedimientos para su  
obtención, así como a su empleo como medicamento, especial-  
mente como medio coronario.

5

Ya es sabido que las 1,4-dihidropiridinas poseen

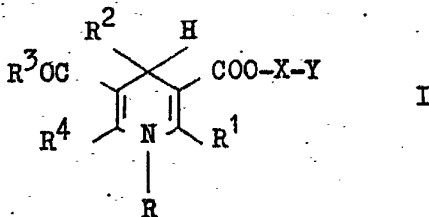
413809

- 2 -



valiosas propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften 1971, año 58, cuaderno 11, pág. 578).

Se ha descubierto ahora que los nuevos ésteres básicos del ácido 1,4-dihidropiridincarboxílico, de fórmula I



5

10

15

20

25

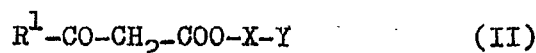
donde R significa hidrógeno o un resto alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, y X significa un resto alquileno de cadena recta o ramificada, y Y significa un resto  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo, ó un resto  $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{array}$ , donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  significan hidrógeno o un resto alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 - 7 miembros, que en caso dado contiene ulteriores heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o el grupo NH ó N-alquilo, y  $\text{R}^2$  significa un resto arilo, que en caso dado está sustituido por 1 - 3 sustituyentes del grupo nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, aciloxi, carbalcoxi, amino, acil amino, alquilamino, dialquilamino,  $\text{SO}_n$ -alquilo ( $n = 0 - 2$ ), fenilo, trifluormetilo y/o halógeno, ó bien un resto bencilo, estirilo, así como cicloalquilo, o bien cicloalqueno, ó bien un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitro o halógeno, y  $\text{R}^3$  significa un resto hidrocarburo, de cadena recta o ramificada, un resto alcoxi de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado ó cíclico, que en caso dado está sustituido por 1 - 2 grupos hidroxilo y/ o interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno, ó un



resto O-X'-Y', donde X' e Y' tienen el significado ya indicado para X e Y, como tales, o en forma de sus sales tienen un fuerte efecto dilatador de la coronaria.

También se ha descubierto que se obtienen las 1,4-dihidropiridinas de fórmula I si

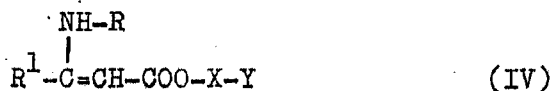
a) ésteres de ácido acílico graso de fórmula II



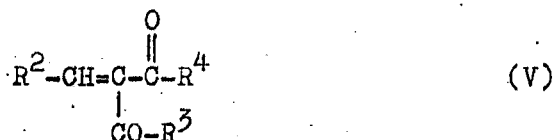
en la que R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III



o sus sales, donde R tiene el significado arriba indicado, en caso dado, después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula IV



en la que R, R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula V



en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

b) compuestos β-dicarbonílicos de fórmula VI



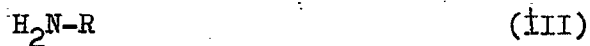
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se

413809

- 4 -



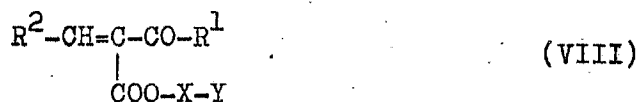
hacen reaccionar con aminas de fórmula III



o sus sales, donde R tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula

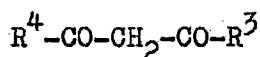


en la que R, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula

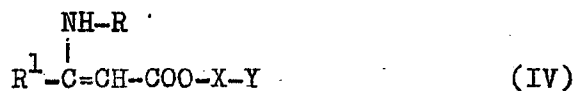


10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

c) compuestos β-dicarbonílicos de fórmula VI



15 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado y enaminas de fórmula IV



en la que R, R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX

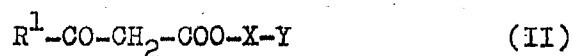


en la que R<sup>2</sup> tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperatu-



ras entre 20 y 150°C, 6

d) ésteres de ácido acílico graso de fórmula II



en la que R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado  
5 y una enamina de fórmula VII

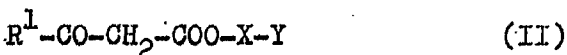


en la que R, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se  
hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX



10 en la que R<sup>2</sup> tiene el significado arriba indicado, en caso da-  
do en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperatu-  
ras entre 20 y 150°C, 6

e) dos moles de un éster de ácido acílico graso de fórmula II



15 en la que R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado y  
un mol de amina de fórmula III



o una sal de la misma, donde R tiene el significado arriba in-  
dicado, se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX



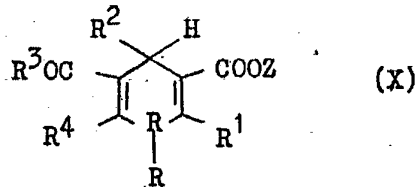
en la que R<sup>2</sup> tiene el significado arriba indicado, en caso da-  
do en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperatu-  
ras entre 20 y 150°C 6

413809

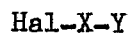
- 6 -



f) un derivado de 1,4-dihidropiridina de fórmula general X



en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado ya indicado más arriba y Z significa hidrógeno o un catión de metal alcalino o alcalino-térreo se hace reaccionar con compuestos de fórmula general XI

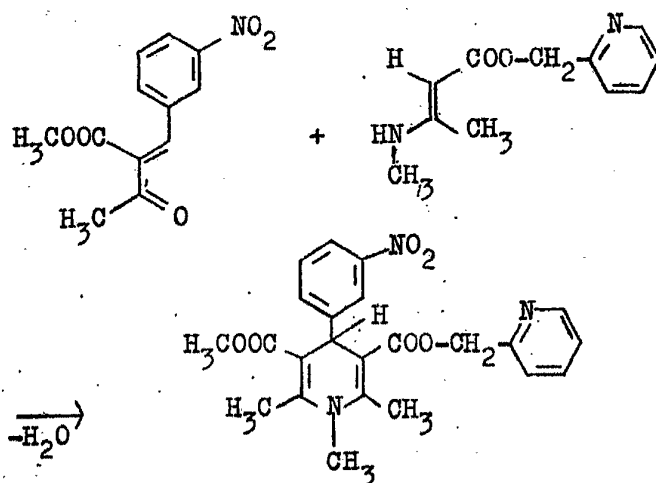
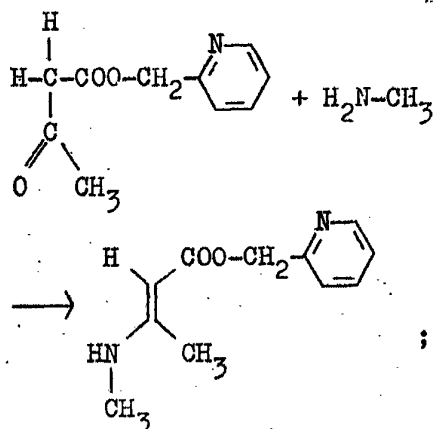


(XI)

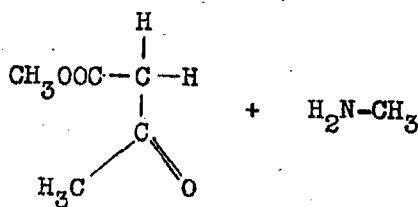
en la que X e Y tienen el significado arriba indicado y Hal representa cloro o bromo, como ácidos libres (Z = H) ó en forma de sus sales de metales alcalino-térreos (Z = catión metal), en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C.

Sorprendentemente los ésteres básicos según la presente invención de las 1,4-dihidropiridinas poseen, con igual fuerza de eficacia una solubilidad considerablemente mejor que las 1,4-dihidropiridinas conocidas por el actual estado de la técnica. Las sustancias según la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

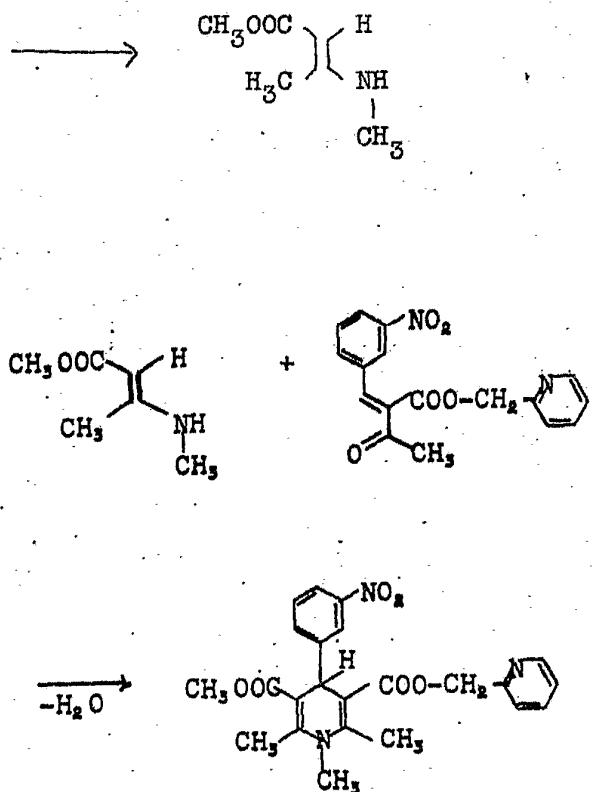
Empleando el 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y el acetoacetato de (α-piridil)-metilo y metilamina, o bien N-metilaminocrotonato de (α-piridil)-metilo como productos de partida, entonces el desarrollo de la reacción de la variante a) se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



5 Si se emplea 3'-nitrobencilidenacetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y acetoacetato de metilo y metilamina, o bien N-metilaminocrotonato de metilo como componentes de partida, entonces, para la variante b) vale el siguiente esquema de fórmulas:

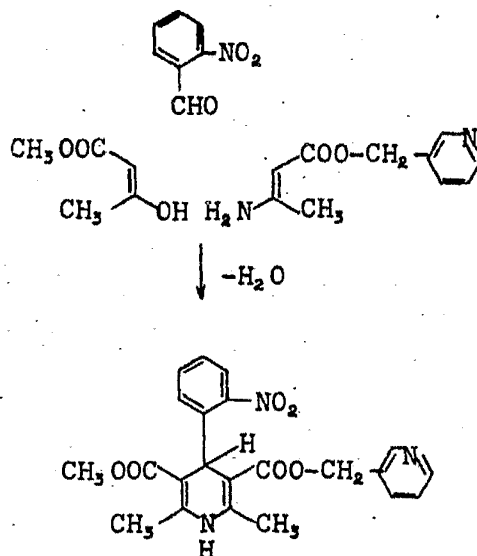


413809



Si se emplea 2-nitrobenzaldehido, acetoacetato de metilo y aminocrotonato de ( $\beta$ -piridil)-metilo, entonces el desarrollo de la reacción de la variante c) se realiza según el siguiente esquema de fórmulas :

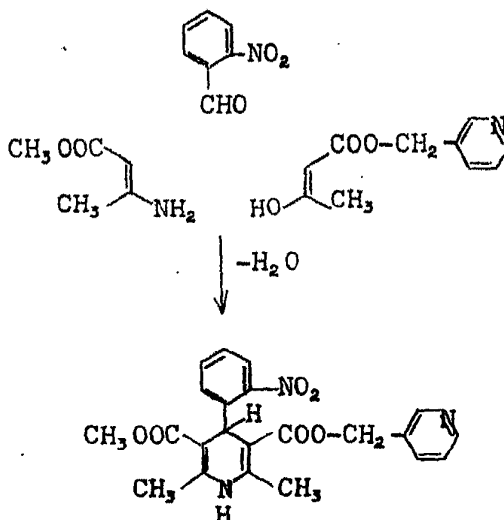
5





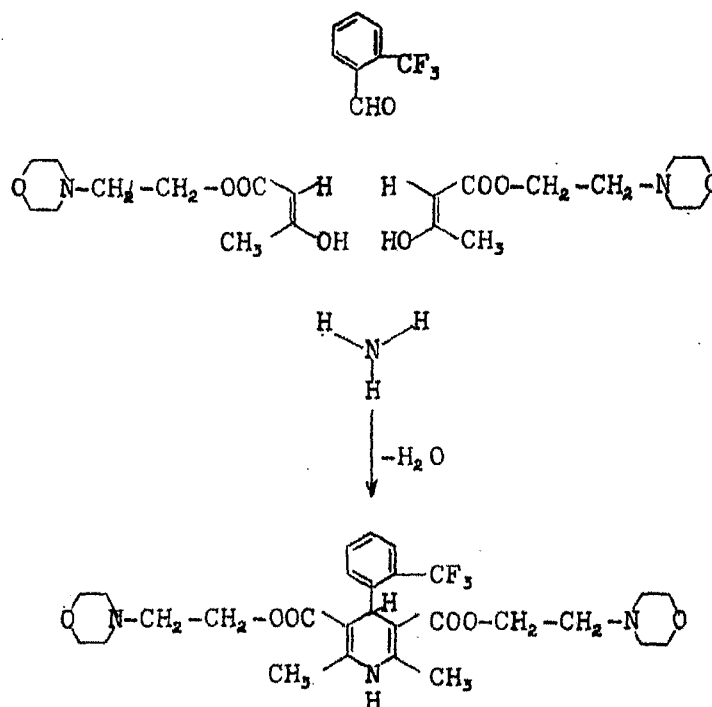
Empleando el 2-nitrobenzaldehido, el aminocrotonato de metilo y el acetoacetato de ( $\beta$ -piridil)-metilo, como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción de la variante d) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5



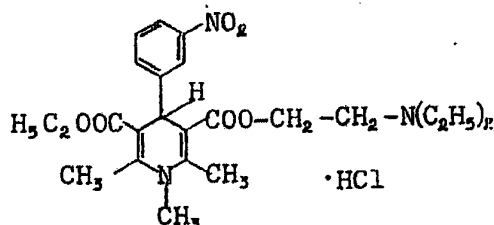
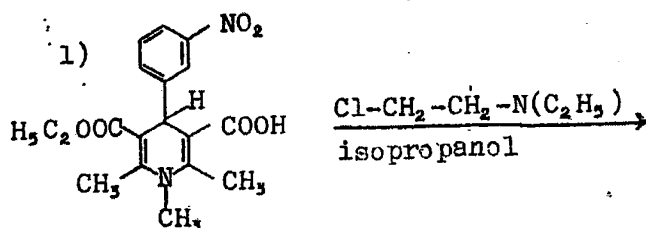
Empleando 2-trifluormetilbenzaldehido, acetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y amoniaco, o bien aminocrotonato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo entonces la reacción se desarrolla para la variante e) según el siguiente esquema de fórmulas:

10

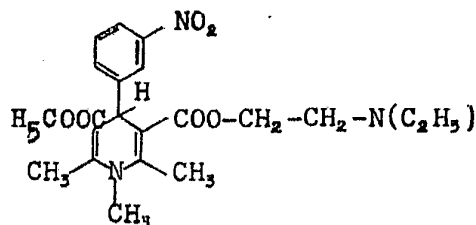
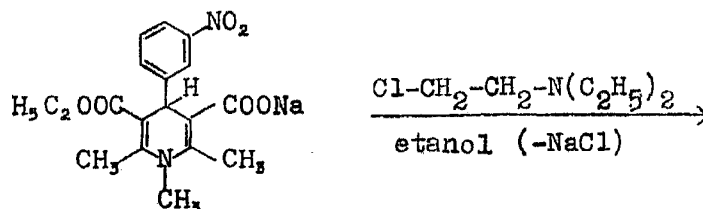




Empleando ácidos 1,4-dihidropiridin-monocarboxílicos como componentes de partida, la reacción de la variante f) se desarrolla según el siguiente esquema de fórmulas:



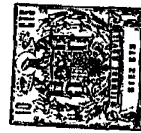
2)



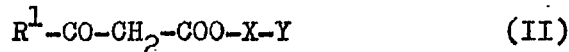
5

La obtención de los ácidos 1,4-dihidropiridin-monocarboxílicos empleados como productos de partida se logra mediante saponización alcalina de los diésteres del ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

413809



a) En la fórmula II



significa  $R^1$  preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 - 2 átomos de carbono, X significa preferentemente un resto alquileo de cadena recta o ramificada, de 1 - 4 átomos de carbono e Y significa preferentemente un resto  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo, ó un resto  $N \begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$ , donde  $R'$  y  $R''$  significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 - 4 átomos de carbono, o donde  $R'$  y  $R''$  junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener un ulterior heteroátomo, tal como O, S, ó el grupo NH- ó N-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Los ésteres de ácido  $\beta$ -ceticarboxílicos básicamente sustituidos, empleados según la presente invención, no eran hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener sin embargo según procedimientos conocidos, por ejemplo, de dicetenos y alcoholes básicamente sustituidos (C.A.: 50, 16668 h (1956).

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico básicamente sustituidos:

Acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo, acetoacetato de ( $\beta$ -piridil)-metilo, acetoacetato de ( $\gamma$ -piridil)-metilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo, acetoacetato de (N-morfolino)-isopropilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-piperidino)-etilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-piperidino)-isopropilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-tiomorfolino)-etilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-tiomorfolino)-isopropilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-pirrolidino)-etilo, acetoacetato de ( $\beta$ -N-N'-metilpiperazino)-etilo, propionilacetato de ( $\alpha$ -



piridil)-metilo, propionilacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo, butirilacetato de ( $\beta$ -piridil)-metilo, isobutilacetato de ( $\gamma$ -piridil)-metilo, acetoacetato de ( $\beta$ -dietilamino)-etilo, acetoacetato de ( $\gamma$ -dimetilamino)-propilo.

5

En la fórmula III



10

R significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo o alqueno de cadena recta o ramificada, con hasta 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 - 3 átomos de carbono.

Las aminas utilizables según la presente invención ya son conocidas.

Como ejemplos sean mencionadas:

Aminas:

15 Amoniaco, metilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, alilamina.

En la fórmula IV



20

tienen R, R<sup>1</sup>, X e Y el significado preferente ya indicado bajo las fórmulas II y III.

Los ésteres enamino-carboxílicos utilizables según la presente invención aún no son conocidos, pero se pueden obtener según métodos conocidos (A.C. Cope J.A.C.S. 67, 1017 (1945)) de los correspondientes ésteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico básicamente sustituidos correspondientes.

25

Como ejemplos sean mencionados:

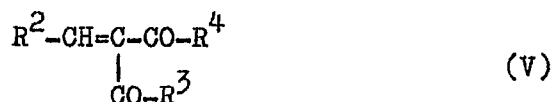
Esteres de ácido enamino-carboxílico básicamente sustituidos:



$\beta$ -aminocrotonato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo,  $\beta$ -aminocrotonato de ( $\gamma$ -piridil)-metilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo,  $\beta$ -N-etilaminocrotonato de (N,N'-metilpiperazino)-isopropilo,  $\beta$ -N-alilaminocrotonato de (N-tiomorfolino)-propilo.

5

En la fórmula V



significa  $R^2$ , preferentemente, un resto fenilo que puede estar sustituido por 1 - 2 grupos nitro, especialmente por un grupo nitro, por un grupo ciano p un grupo amino, por 1 - 2 grupos trifluormetilo, especialmente por un grupo trifluormetilo, por un grupo  $SO_n$ -alquilo, donde n significa 0 ó 2 y los grupos alquilo contienen 1 - 4 átomos de carbono, por 1 - 2 grupos alquilo, 1 - 3 grupos alcoxi, 1 - 2 grupos acetoxi, 1 - 2 grupos amino, 1 - 2 grupos acetilamino, 1 - 2 grupos alquil- o bien dialquilamino, en cada caso con 1 - 4, especialmente 1 - 2 átomos de carbono para los grupos alquilo o bien alcoxi, ó por cloro o bromo, ó por fenilo, siendo el numero total de sustituyentes como máximo de 3, ó bien un resto piridilo, pirimidilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, tenilo, pirrilo o furilo, en caso dado sustituido por un grupo alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente con 1 - 2 átomos de carbono, ó por un grupo nitro, o por halógeno, especialmente cloro o bromo, o bien un resto bencilo, estirilo así como cicloalquilo o bien cicloalquenilo, con 5 - 6 átomos de carbono y  $R^3$  significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con hasta 4 átomos de carbono, un resto alcoxi de cadena recta o ramificada, saturado o insatu-

10

15

20

25



rado ó cíclico, con hasta 6 átomos de carbono, que en caso da-  
do está sustituido por un grupo hidroxilo y/o interrumpido en  
la cadena por un átomo de oxígeno, ó un resto O-X'-Y', donde  
X' y Y' tienen el significado indicado para X e Y, y R<sup>4</sup> sig-  
nifica preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena  
5 recta o ramificada, con 1 - 4 átomos de carbono, especialmen-  
te un resto alquilo con 1 - 2 átomos de carbono.

Los ésteres de iliden- $\beta$ -cetocarboxilato, utilizables según  
la presente invención, ya son conocidos o se pueden obtener se-  
gún métodos en si conocidos (Org. Reactions XV, 204 y s. (1967))  
10

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres de ácido iliden- $\beta$ -cetocarboxílico:

Bencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobencilidenacetoaceta-  
to de metilo, 2'-nitrobencilidenacetilacetona, bencilidenace-  
15 tilacetona, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-ni-  
trobencilidenacetoacetato de propargilo, 3'-nitrobenciliden-  
acetoacetato de alilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de  $\beta$ -  
metoxietilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de  $\beta$ -etoxietilo,  
3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-nitrobenci-  
20 lidenacetilacetona, 4'-nitrobencilidenacetilacetona, 4'-nitro-  
bencilidenacetoacetato de  $\beta$ -propoxietilo, 4'-nitrobenciliden-  
acetoacetato de n-propilo, 3'-nitro-6'-clorobencilidenacetoace-  
tato de metilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-  
cianobencilidenacetoacetato de etilo, 2'-cianobencilidenpro-  
25 pionilacetoacetato de etilo, 3'-cianobencilidenacetoacetato de  
metilo, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetilacetona, 3'-nitro-4'-  
clorobencilidenacetoacetato de t-butilo, 3'-nitro-4'-cloroben-  
cildenacetoacetato de metilo, 2'-nitro-4'-metoxibencilidenace-  
acetato de metilo, 2'-ciano-4'-metilbencilidenacetoacetato de  
30 etilo, 2'-azidobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-azidobenci-

413809

- 15 -



lidenacetilacetona, 2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-sulfinilmetilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-sulfonilmetilacetoacetato de alilo, 4-sulfonilmetilacetoacetato de etilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-etoxi-1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (2'-metoxi-1'-naftiliden)acetoacetato de etilo, 5'-bromo-(1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (2'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (3'-quinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (4'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (8'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (1'-isoquinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (3'-isoquinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, -piridilmetilidenacetoacetato de metilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenacetoacetato de etilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenacetoacetato de alilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenacetoacetato de ciclohexilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenacetoacetato de  $\beta$ -metoxietilo,  $\delta$ -piridilmetilidenacetoacetato de metilo, 6-metil- $\alpha$ -piridilmetilidenacetoacetato de etilo, 4',6'-dimetoxi-(5'-pirimidil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-tenil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-fural)-metilidenacetoacetato de alilo, (2'-pirril)-metilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobencilidenpropionilacetato de etilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenpropionilacetato de metilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenacetilacetona, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetilacetona, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de alilo, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de propargilo, 2'-metoxibenciliden- $\beta$ -metoxietilo, 2'-isopropoxibencilidenacetoacetato de etilo, 3'-butoxibencilidenacetoacetato de metilo, 3',4', 5'-trimetoxibencilidenacetoacetato de alilo, 2'-metilbencili-



denpropionilacetato de metilo, 2'-, 3'- ó 4'-metilbenciliden-  
 acetoacetato de etilo, 2'-metilbencilidenacetoacetato de  $\beta$ -me-  
 toxietilo, 2'-metilbencilidenacetoacetato de  $\beta$ -propoxietilo,  
 2'-metilbencilidenacetilacetona, 3',4'-dimetoxi-5'-bromobenci-  
 5 lidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-cloro/bromo/fluor-  
 bencilidenacetoacetato de etilo, 2'-fluorbencilidenacetoaceta-  
 to de metilo, 3'-clorobencilidenacetilacetona, 3'-clorobencilid-  
 denpropionilacetato de etilo, 3'-clorobencilidenacetoacetato  
 de etilo, 2'-clorobencilidenacetoacetato de alilo, 2'-, 3'- ó  
 10 4'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de propilo, 2'-trifluor-  
 metilbencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-trifluormetil-  
 bencilidenacetoacetato de metilo, 2'-carboetoxibencilidenace-  
 toacetato de etilo, 3'-carboximetilbencilidenacetoacetato de  
 metilo, 4-carboxiisopropilbencilidenacetoacetato de isopropi-  
 15 lo, 4'-carboximetilbencilidenacetoacetato de alilo.

b) En la fórmula VI



tienen  $R^3$  y  $R^4$  los significados ya indicados.

Los compuestos  $\beta$ -dicarboxílicos empleados según  
 20 la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener se-  
 gún procedimientos conocidos (Pohl, Schmidt, Patente US 2 351  
 366 (1940), ref. en C.A. 1944, 5224).

Como ejemplos sean mencionados, además de los com-  
 puestos ya mencionados más arriba:

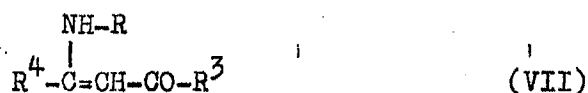
25 Compuestos  $\beta$ -dicarboxílicos:

Formilacetato de etilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato  
 de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo,  
 acetoacetato de butilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ )metoxietilo,  
 acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ )-propoxietilo, acetoacetato de ( $\alpha$ -



6  $\beta$ -hidroxietilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de metilo, isobutirilacetato de etilo, acetoacetato de furfurilo, acetato de tetrahidrofurfurilo, pentadiona-(2,4), heptadiona-(3,5), nonandiona-(4,6), 2,6-dimetil-heptadiona-(3,5).

En la fórmula VII



tienen R, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> el significado preferente ya mencionado más arriba.

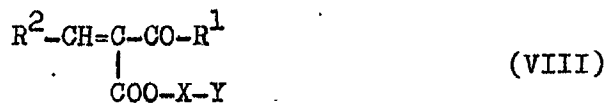
10 Los compuestos de  $\beta$ -enamino-carboxilo empleados según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos (A.C. Cope, J.A.C.S. 67, 1017 (1945) ).

Como ejemplos sean mencionados:

15 Compuestos enamino-ceto

$\beta$ -aminocrotonato de metilo,  $\beta$ -aminocrotonato de etilo,  $\beta$ -aminocrotonato de isopropilo,  $\beta$ -aminocrotonato de etilo,  $\beta$ -aminocrotonato de  $\beta$ -metoxietilo,  $\beta$ -aminocrotonato de  $\beta$ -metoxietilo,  $\beta$ -aminocrotonato de ciclohexilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de etilo,  $\beta$ -N-metilaminocrotonato de isopropilo,  $\beta$ -N-etilaminocrotonato de etilo,  $\beta$ -N-isopropilaminocrotonato de metilo,  $\beta$ -N-metilamino-crotonato de  $\beta$ -metoxietilo, 1-amino-buten-(1)-ona-(3), 2-amino-penten-(2)-ona-(4), 2-metil-amino-penten-(2)-ona-(4).

25 En la fórmula VIII



tienen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y el significado preferente más arriba indicado.



Los derivados de iliden empleados según la presente invención son conocidos o bien se pueden obtener según métodos conocidos (Org. Reactions XV, 204 y s. (1967)).

Como ejemplos sean mencionados, además de los compuestos ya mencionados más arriba:

Compuestos iliden- $\beta$ -ceto

Benciliden-acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo, 2'-nitrobencilidenacetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo, 2-trifluormetilbenciliden-acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N-metilpiperazino)-propilo, 2'-cianbencilidenacetoacetato de ( $\beta$ -dietilamino)-etilo,  $\alpha$ -piridilmetilidenpropionilacetato de ( $\beta$ -piridil)-metilo, 3'-clorobencilidenacetoacetato de ( $\beta$ -N-tiomorfolino)-etilo, 2'-sulfonilmetilbencilidenacetoacetato de ( $\gamma$ -piridil)-metilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo, (8'-quinolil)metiliden-acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo.

c) Los aldehidos (IX) utilizables según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (E. Mosettig, Org. Reactions, VIII, 218 y s. (1954)).

Como ejemplos sean mencionados:

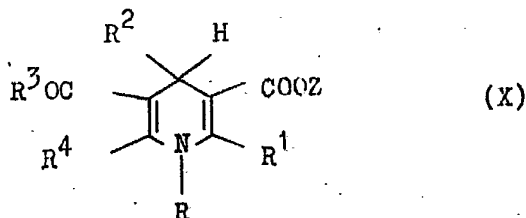
Aldehidos

Benzaldehido, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 3-butoxibenzaldehido, 3,4-dioximetilenbenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cloro/bromo/fluorbenzaldehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 3,5-diisopropil-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzaldehido, 4-dibutilaminobenzaldehido, 4-acetaminobenzaldehido,



2-, 3- 6 4-cianobenzaldehido, 2-nitro-4-cianobenzaldehido, 3-cloro-4-cianobenzaldehido, 2-, 3- 6 4-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilmercapto-5-nitrobenzaldehido, 2-butilmercaptobenzaldehido, 2-, 3- 6 4-metilsulfinilbenzaldehido, 2-, 3- 6 4-metilsulfonilbenzaldehido, benzaldehido-2-carboxilato de etilo, benzaldehido-3-carboxilato de isopropilo, benzaldehido-4-carboxilato de butilo, 3-nitrobenzaldehido-4-carboxilato de etilo, cinnamonaldehido, hidrocanamonaldehido, formilciclohexano, 1-formil-ciclohexeno-3, 1-formil-ciclohexin-1,3, 1-formil-ciclopenteno-3,  $\alpha$ -,  $\beta$ - 6  $\gamma$ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, 2-, 3- 6 4-azidobenzaldehido, pirimidin-4-aldehido, 5-nitro-6-metilpiridin-2-aldehido, 1- 6 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, quinolin-2-aldehido, 7-metoxi-quinolin-4-aldehido, isoquinolin-1-aldehido.

f) Los ácidos 1,4-dihidropiridin-monocarboxílicos empleados según la presente invención, de fórmula X



en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Z tienen los significados preferentes arriba indicados son aún desconocidos y se pueden obtener por hidrólisis alcalina de diésteres de ácido 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico.

Como ejemplos sean mencionados:

Ácidos 1,4-dihidropiridin-monocarboxílicos

Acido 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo-5-carboxílico, ácido 2,6-dimetil-4-(3'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilado de metilo-5-



carboxílico, ácido 2,6-dimetil-4-(3'-clorofenil)-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropil-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de furfurilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de propargilo-5-carboxílico, ácido 1-metil-2,6-dietil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(1'-naf-  
10 til)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trietil-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de butilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-piridil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo-5-carboxílico, ácido 1,2,6-trimetil-4-(4'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo-5-carboxílico.

Como disolventes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como el etanol, metanol, isopropanol, éteres, tales como dioxano, dietiléter,  
20 ó el ácido acético glacial, la dimetilformamida, el sulfóxido dimetílico, el acetonitrilo y la piridina.

Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La reacción se puede efectuar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente  
30 invención se emplean los participantes en la reacción en cada



caso en cantidades molares. La amina empleada, ó bien su sal, se agrega convenientemente en un exceso de 1 - 2 moles.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

- 5 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -dimetilamino)-propilo y 5-metilo, 2,6-dimetil-4-(2'-metilsulfinilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(N,N'-metilpiperazino)-etilo y 5-butilo, 2,6-dietil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato
- 10 de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo, 2-metil-6-etil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N-morfolino)-propilo y 5-isopropilo, 2,6-isopropil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -piridil)-metilo y 5-etilo, 1,2,6-trimetil-4-(2'-4'-dinitrofenil)-1,4-
- 15 dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -piridil)-metilo y 5-metilo, 1-metil-2,6-dietil-4-(2'-4'-ditrifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -piridil)-metilo, 1,2,6-trietil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -tiomorfolino)-etilo y 5-etilo,
- 20 1-isopropil-2,6-dietil-4-(3'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-pirrolidin)-etilo, 1-butil-2,6-dimetil-4-(3'-4'-5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(2'-( $\alpha$ -piridil)-etil) y 5-etilo, 2,6-dimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazina)-propilo y 5-metilo, 2,6-dietil-4-(4'-carboetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 1,5-terc.butilo, 2,6-dimetil-4-(5'-nitro- $\alpha$ -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-etilo, 2,6-dietil-4-(4'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de
- 30



3-( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y 5-etilo.

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos que, en forma de sales formadas con ácidos se disuelven bien en agua y no precisan de ningún facilitador de la disolución.

En detalle se pudieron demostrar en experimentos con animales los siguientes efectos principales:

1. Los compuestos producen en administración parenteral, oral o perlingüal una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. El efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto similar al nitrilo simultáneo aliviador del corazón. Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

2. Se reduce la excitabilidad del sistema formador de estímulos y conductor de excitación dentro del corazón de manera que se obtiene un efecto anti-fibrilatorio demostrable en dosis terapéuticas.

3. Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo el sistema vascular o se puede manifestar más o menos aislado en regiones vasculares circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

4. Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.

5. Los compuestos tienen unos efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se manifiestan claramente en la musculatura lisa del tracto gastro-intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.



6. Los compuestos influncian el nivel de colessterina o bien de lípidos en la sangre.

Los nuevos compuestos se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados y soluciones empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

La aplicación se efectua en la forma usual, preferentemente por via oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosamente.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa, cantidades de unos 0,01 a 10 mg/kg, preferentemente 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y, en aplicación oral asciende la dosificación a unos 1 - 100 mg/kg, preferentemente 5 - 50 mg/kg de peso corporal por día.

Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. Sin embargo, en caso da do, pudiera ser necesario varias las cantidades indicadas y es to en dependencia del peso corporal o bien de la clase de vía de aplicación, pero también a base de la compatibilidad individual con el medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo en el cual se efectua la administración.

A continuación se menciona como ejemplo el efecto coronario de algunos ejemplos de la presente invención:



T a b l a I

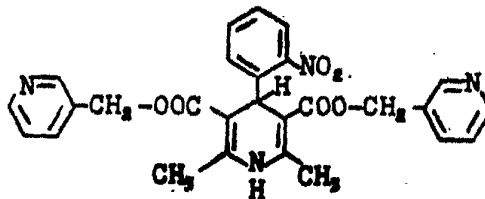
Ejemplo de obtención	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la saturación de O <sub>2</sub> en % de O <sub>2</sub>	Retorno al valor inicial después de min.
1.	0,05	24	20
2	0,5	34	30
2a	0,1	32	20
3	0,5	46	60
4	0,5	26	30
6	0,5	32	60
8	0,5	27	45
15	0,01	28	30
16	0,05	33	60
17	0,02	26	30
24	0,5	24	30
25	0,3	20	30
27	0,1	20	60
29	0,5	26	>20
30	0,02	27	60
31	0,5	26	60
32	0,2	29	>120
33	0,5	24	45
37	0,5	23	20
43	0,3	24	30

Ejemplos de obtenciónEjemplo 1

2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -piridil)-metilo.

413809

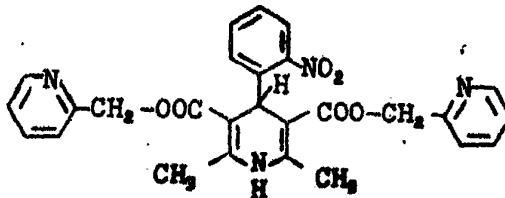
- 25 -



Se calienta la solución de 7,5 g de 2-nitrobenzal-  
 dehído, 20 g de acetoacetato de metil- $\beta$ -piridilo (p.eb.<sub>0,5</sub>  
 146 - 150°) y 5 cc de amoniaco en 30 cc de metanol durante 3  
 5 horas hasta hervir, se evapora y después de recoger en aceto-  
 na se precipita como sal HCl. Rendimiento: 80 %. En isopropa-  
 nol y poco metanol se obtienen cristales del p.f. 170 - 172°C.

#### Ejemplo 2

2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicar-  
 10 boxilato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo.



Después de calentar durante 3 horas una solución de 7,5 g de  
 o-nitrobenzaldehído, 20 g de acetoacetato de metil- $\alpha$ -piridilo  
 (p.eb.<sub>0,4</sub> 138 - 140°) y 10 cc de amoniaco en 30 cc de metanol  
 15 se concentra por evaporación, se recoge en acetona y con áci-  
 do clorhídrico etérico se precipita la sal del HCl. Rendimien-  
 to: 90 %.

Después de recrystalizar en alcohol se obtienen  
 cristales amarillo canario del p.f. 206 - 208°C.

20

En igual forma se obtuvo de

a) 7,5 g de m-nitrobenzaldehído, 20 g de acetoacetato de metil-

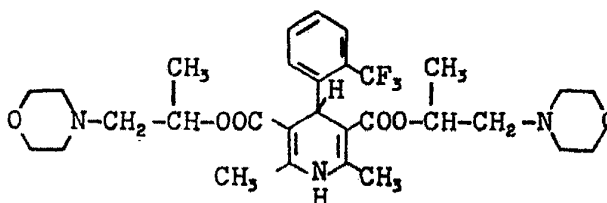


413809

- 5 a)  $\alpha$ -piridilo y 10 cc de amoniaco en 30 cc de metanol el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\alpha$ -piridil)-metilo como clorohidrato en cristales amarillos del p.f. 152 - 155°C; rendimiento: 88 %, y de
- 5 b) 7,5 g de m-nitrobenzaldehido, 20 g de acetoacetato de metil- $\beta$ -piridilo y 10 cc de amoniaco en 30 cc de metanol el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -piridil)-metilo como clorohidrato en cristales amarillos del p.f. 202 - 204°C. Rendimiento: 85 %.

10 Ejemplo 3

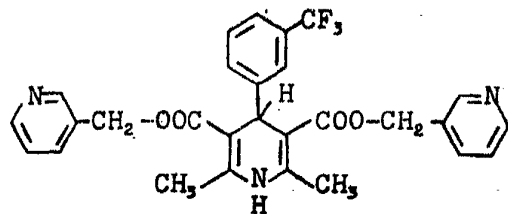
2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo.



- 15 Después de calentar varias horas una solución de 8,7 g de o-trifluormetilbenzaldehido, 23 g de acetoacetato de  $\beta$ -morfolino-isopropilo (p.eb. 0,4 126°) y 5 cc de amoniaco en 500 cc de etanol se concentra por evaporación en vacío, se recoge en acetona-éter y con ácido clorhídrico etérico se obtiene la sal clorhídrica. Rendimiento: 70 %.
- 20 Cristales amarillo claro en alcohol-acetona del p.f. 220°C.

Ejemplo 4

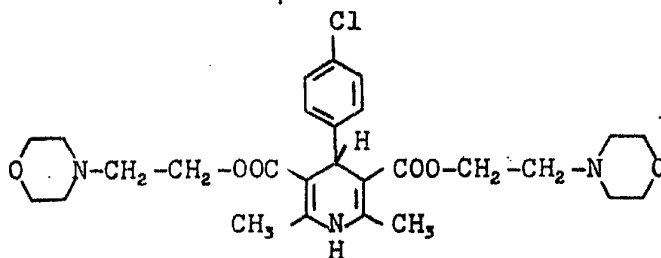
2,6-dimetil-4-(3'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -piridil)-metilo.



Después de calentar durante varias horas 10 g de 3-trifluorometil-benzaldehído y 25 g de acetoacetato de metil- $\beta$ -piridilo (p.eb.<sub>0,1</sub> 110-112°) y 6 cc de amoniaco en 60 cc de alcohol se obtienen cristales blancos del p.f. 198°C. Rendimiento: 55 %.

#### Ejemplo 5

2,6-dimetil-4-(4'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-etilo.



10 Se calientan 14 g de 4-clorobenzaldehído, 43 g de acetoacetato de  $\beta$ -morfolinoetilo (p.eb.<sub>0,5</sub> 128 - 130°) y 10 cc de amoniaco en 100 cc de metanol, durante 5 horas, se separa por filtración y se concentra por evaporación en vacío. Después de recibir en éter se precipita con ácido clorhídrico eterico.

15 De alcohol se obtienen cristales del p.f. 178 - 180°C. Rendimiento: 76 %.

En igual forma se obtiene con 17 g de 2,4-diclorobenzaldehído, 43 g de acetoacetato de  $\beta$ -morfolinoetilo y 10 cc de amoniaco en 100 cc de metanol el 2,6-dimetil-4-(2'-4'-diclorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-etilo como clorohidrato en forma de cristales ama-

20

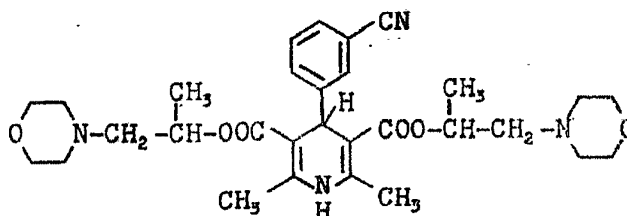


rillo-verdoso del p.f. 169 - 171°C. Rendimiento: 66 %.

### Ejemplo 6

2,6-dimetil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-(β-N-morfolino)-isopropilo

5

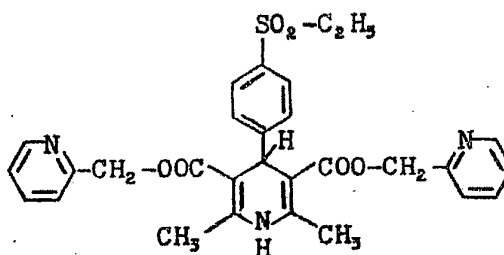


10

Después de hervir durante 8 horas una solución de 6,5 g de cianobenzaldehído, 23 g de acetoacetato de 2-morfolino-isopropilo y 6 cc de amoníaco se evapora en vacío, se recoge en acetona-éter y se precipita como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillos del p.f. 156°C. Rendimiento 90 %.

### Ejemplo 7

2,6-dimetil-4-(4'-etilsulfonilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-(α-piridil)-metilo



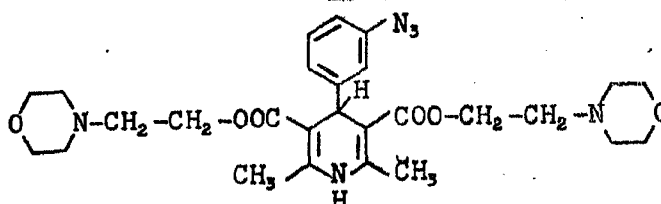
15

10 g de 4-etilsulfonilbenzaldehído se calientan bajo reflujo durante 8 horas con 5 cc de amoníaco concentrado y 19,5 g de acetoacetato de (α-piridil)-metilo en 40 cc de alcohol. Se concentra por evaporación en vacío y después de agregar éter se obtienen cristales que, después de recrystalizar en alcohol funden a 138°. Rendimiento: 73 %.

20

Ejemplo 8

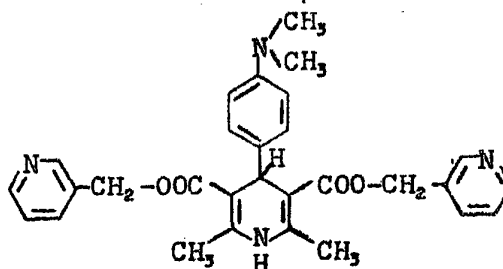
2,6-dimetil-4-(3'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-(β-N-morfolino)-etilo



- 5 Se calientan 7,4 g de 2-azidobenzaldehído, 23 g de acetoacetato de 2-morfolinoetilo y 6 cc de amoníaco en 30 cc de alcohol durante la noche hasta hervir y después de precipitar con ácido clorhídrico etérico se obtiene la sal clorhídrica del p.f. 183°C. (En alcohol/beige claro). Rendimiento: 69 %.

10 Ejemplo 9

2,6-dimetil-4-(4'-dimetilaminofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-(β-piridil)-metilo



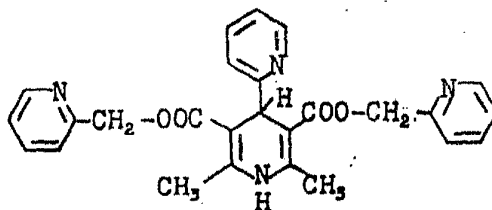
- 15 Después de calentar durante 3 horas 7,5 g de 4-dimetil-amino-benzaldehído, 20 g de acetoacetato de metil-β-piridilo y 5 cc de amoníaco en 30 cc de metanol se obtienen, después de concentrar por evaporación cristales del p.f. 166 - 168°C. Rendimiento: 43 %

Ejemplo 10

- 20 2,6-dimetil-4-(α-piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-



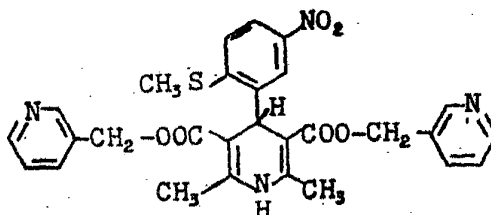
dicarboxilato de di-( $\alpha$ -piridil)-metilo.



5 La solución de 5,3 g de piridin-2-aldehído, 20 g de acetoaceta  
to de metil- $\alpha$ -piridilo y 6 cc de amoniaco en 100 cc de alco-  
hol se calienta durante 7 horas hasta hervir y, después de eva-  
porar se obtienen en alcohol cristales beige del p.f. 146 -  
148°C. Rendimiento: 39 %.

Ejemplo 11

10 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-6'-metilmercaptofenil)-1,4-  
dihidro-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -piridil)-metilo.



15 10 g de 3-nitro-6-metilmercaptobenzaldehído (p.f. 163°C), 20  
g de acetoacetato de metil- $\beta$ -piridilo y 6 cc de amoniaco en  
80 cc de alcohol se calientan durante varias horas hasta her-  
vir, después de agregar carbón se filtra en caliente, se con-  
centra por evaporación y el residuo se recrystaliza en 200 cc  
de acetona. Cristales amarillos del p.f. 182 - 184°C. Rendi-  
miento: 52 %.

Ejemplo 12

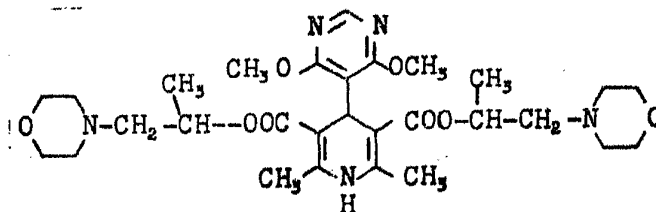
20 2,6-dimetil-4-(4',6'-dimetoxi-5-pirimidil)-1,4-di-

413809

- 31 -



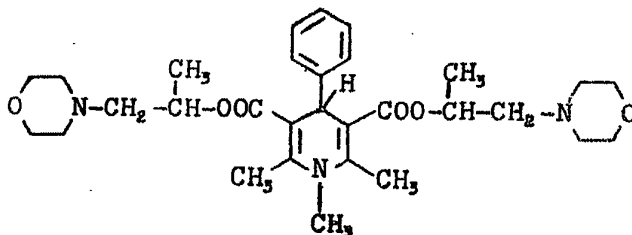
hidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo.



5 Se calientan 8,4 g de 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-aldehído, 23 g de acetoacetato de  $\beta$ -morfolinoisopropilo y 5 cc de amoníaco en 30 cc de metanol durante varias horas hasta hervir, se evapora y después de recibir en acetona se precipita con ácido clorhídrico etérico. De alcohol se obtienen cristales beige del p.f. 216 - 218°C. Rendimiento: 47 %.

10 Ejemplo 13

1,2,6-trimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo

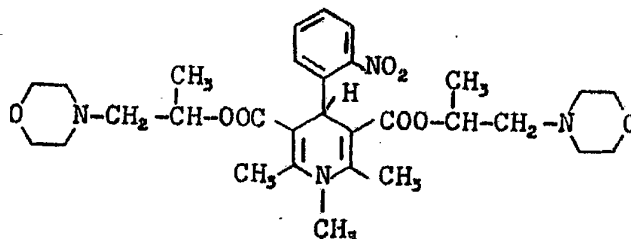


15 Se calientan 5 g de benzaldehído, 23 g de acetoacetato de 2-morfolino-isopropilo y 4 g de clorohidrato de metilamina en 25 cc de piridina durante 6 horas a unos 90°C, se vierte en agua de hielo, se recoge en éter y, después de lavar con agua y secar sobre sulfato de sodio, se obtiene con ácido clorhídrico etérico la sal clorhídrica en forma de cristales amarillos del p.f. 159°C. Rendimiento: 75 %.

20

Ejemplo 14

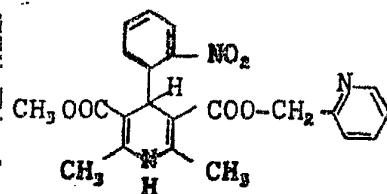
1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo.



- 5 Se calientan 7,5 g de 2-nitrobenzaldehido, 23 g de acetoaceta-  
to de  $\beta$ -morfolino-isopropilo y 4 g de clorohidrato de metil-  
amina en 40 cc de piridina durante 3 horas a 90°C, se vierte  
en agua de hielo, se recoge en éter, después de lavar con agua  
se seca sobre sulfato de sodio y se precipita con ácido clor-  
10 hídrico etérico. Se obtienen cristales amarillos del p.f. 168  
- 170°C. Rendimiento: 61 %.

Ejemplo 15

2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo

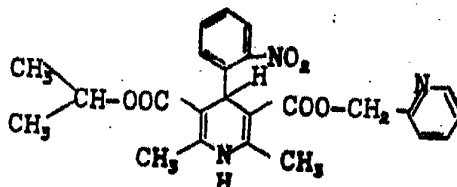


15

- La solución de 7,5 g de o-nitrobenzaldehido, 9,7 g de aceto-  
acetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo, 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de  
metilo en 40 cc de alcohol se calienta durante varias horas  
hasta hervir y se separa por succión. Se obtienen cristales  
20 amarillos (alcohol) del p.f. 196°C. Rendimiento: 65 %.

Ejemplo 16

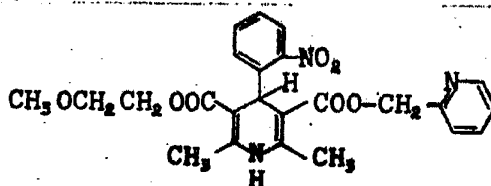
2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-isopropilo



- 5 Se calientan 7,5 g de o-nitrobenzaldehido, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 7,2 g de  $\beta$ -aminocrotonato de isopropilo en 40 cc de alcohol durante la noche hasta hervir y, después de enfriar, separar por succión y lavar ulteriormente con alcohol y éter se obtienen cristales amarillo ocre
- 10 del p.f. 175°C. Rendimiento: 70 %.

Ejemplo 17

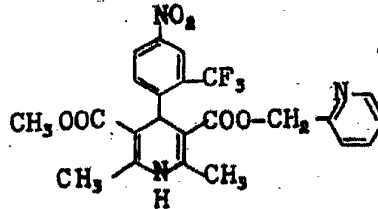
2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo



- 15 Después de calentar durante varias horas una solución de 7,5 g de 2-nitrobenzaldehido, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 8 g de  $\beta$ -aminocrotonato de  $\beta$ -metoxietilo en 40 cc de alcohol se obtienen cristales amarillos del p.f. 123°C. Rendimiento: 55 %.

Ejemplo 18

2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetil-4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo

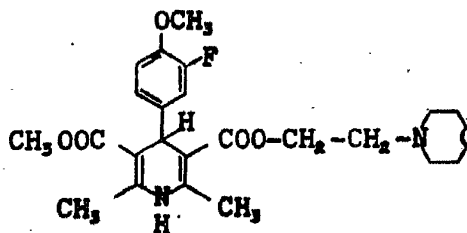


Después de calentar durante varias horas una solución de 11 g de 2-trifluormetil-4-nitrobenzaldehído, 9,7 g de acetoacetato de metil- $\alpha$ -piridilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se obtienen (bajo enfriamiento), cristales amarillos del p.f. 155°C. Rendimiento: 55 %.

10

Ejemplo 19

2,6-dimetil-4-(3'-fluor-4'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -morfolino)-etilo y 5-metilo.



Después de calentar durante varias horas una solución de 7,7 g de 3-fluor-4-metoxibenzaldehído, 11 g de acetoacetato de  $\beta$ -morfolinoetilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se evapora en vacío, el residuo se recoge en éter y se precipita con ácido clorhídrico etérico.

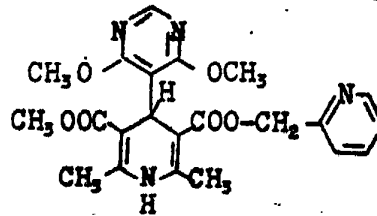
20

De la sal ácido clorhídrica amarilla se obtiene el

compuesto libre en forma de cristales blancos del p.f. 105° (benceno/éter de petróleo). Rendimiento: 75 % (Sal clorhídrica).

Ejemplo 20

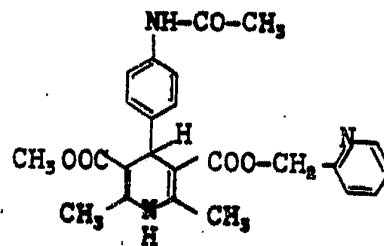
5                    2,6-dimetil-4-(4',6'-dimetoxi-5-pirimidil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(α-piridil)-metilo y 5-metilo.



10                    Se calienta la solución de 5 g de 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído, 5,9 g de acetoacetato de α-piridil-metilo y 3,6 g de β-aminocrotonato de metilo en 30 cc de alcohol durante 8 horas hasta hervir y, a través de la sal clorhídrica (cristales amarillo claro) se obtiene el compuesto libre en forma de cristales blancos del p.f. 57 - 58°C. Rendimiento: 84 %.

15                    Ejemplo 21

                      2,6-dimetil-4-(4'-acetaminofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(α-piridil)-metilo y 3-metilo



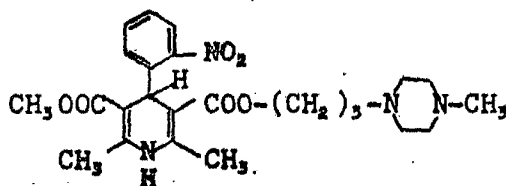
20                    8,2 g de 4-acetaminobenzaldehído, 9,7 g de acetoacetato de (α-piridil)-metilo y 6 g de β-aminocrotonato de metilo en



40 cc de alcohol se calientan durante 4 - 6 horas hasta hervir, se concentra por evaporación y después de agregar éter y enfriar se obtienen cristales amarillos del p.f. 199°C. Rendimiento: 75 %.

5 Ejemplo 22

2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N-N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.



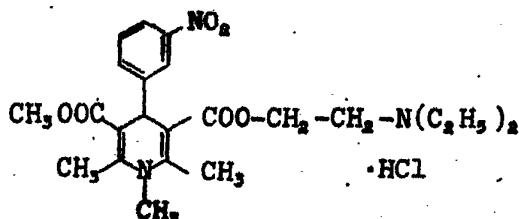
10 Después de calentar durante varias horas una solución de 7,5 g de o-nitrobenzaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N-N'-metilpiperazino)-n-propilo (p.eb. 140°C/1 mm) y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se concentra por evaporación, se recoge en éter, se precipita con ácido clorhídrico  
15 etérico y se recristaliza en alcohol. Se obtienen cristales amarillo claro del p.f. 240°C. Rendimiento: 75 %.

Ejemplo 23

1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -dietilamino)-etilo y 5-metilo.

413809

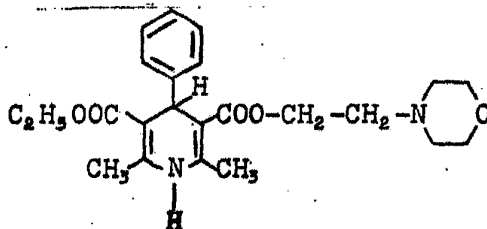
- 37 -



Se calientan 11 g de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo-5-carboxílico (p.f. 166°) y 7 cc de dietil-(2-cloroetil)-amina en 200 cc de alcohol propílico durante la noche, se separa por succión y se obtiene el producto de reacción como clorhidrato en cristales del p.f. 178 - 180°C (beige claro). Rendimiento 65 %.

#### Ejemplo 24

2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(β-N-morfolino)-etilo y 5-etilo



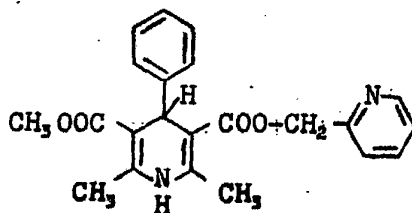
Después de calentar durante varias horas una solución de 5 cc de benzaldehido, 11 g de acetoacetato de (β-N-morfolino)-etilo y 6 g de β-aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se concentra por evaporación y después de recibir en éter se precipita la sal clorhídrica en forma de cristales amarillos. Rendimiento: 80 %. El compuesto libre se obtiene el forma de cristales blancos del p.f. 112°C (benceno-éter de petróleo).

#### Ejemplo 25

2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-



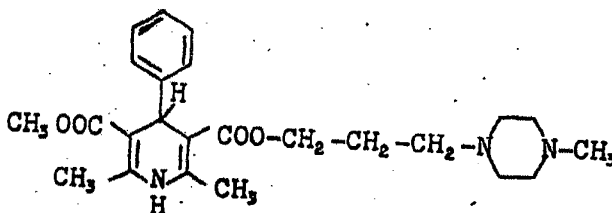
xilato de 3-( $\alpha$ -piridilo)-metilo y 5-metilo.



5 Se calientan 5 cc de benzaldehído, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 6 g de ( $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol durante varias horas hasta hervir, se concentra por evaporación y se precipita como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillo claro en un rendimiento del 85 %.

Ejemplo 26

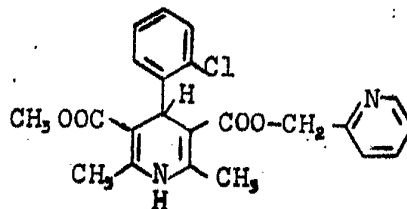
10 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N-N'-metilpiperazino)-n-propilo y 5-carboxilato de metilo



15 Se obtienen, después de calentar durante varias horas una solución de 5 cc de benzaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N-N'-metilpiperazino)-n-propilo y 6 g de ( $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol, bajo reflujo, unos cristales amarillos como sal clorhídrica. Rendimiento 90 %.

Ejemplo 27

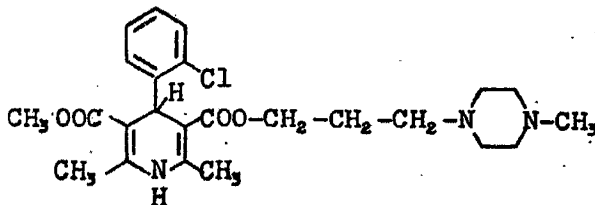
20 2,6-dimetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.



5 Se calientan 7 g de 2-clorobenzaldehído, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol durante 4 - 6 horas hasta hervir, se concentra por evaporación, se recoge en éter y con ácido clorhídrico etérico se precipita la sal clorhídrica en forma de cristales amarillos. Rendimiento: 85 %.

Ejemplo 28

10 2,6-dimetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-metilo y 5-metilo.



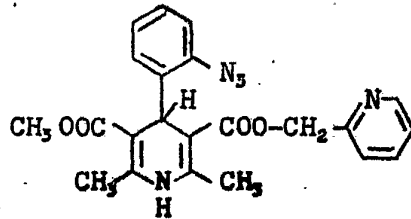
15 Se calientan 7 g de 2-clorobenzaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-metilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo durante la noche en 60 cc de alcohol hasta hervir, finalmente se concentra por evaporación, se recoge en éter y se precipita como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillos en un rendimiento del 75 %.

Ejemplo 29

20 2,6-dimetil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-



3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.

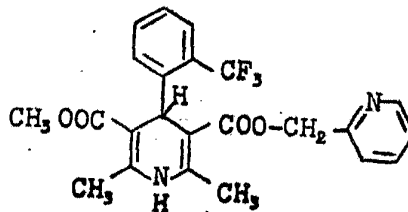


5 Una solución de 7,4 g de 2-azidobenzaldéhid, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se calienta durante unas 6 horas hasta hervir, se concentra por evaporación, se mezcla con éter y a continuación con ácido clorhídrico etérico. Se obtienen cristales amarillo ocre en un rendimiento del 75 %.

Ejemplo 30

10

2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.



15 Después de calentar durante varias horas una solución de 8,7 g de 2-trifluormetilbenzaldehid, 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo y 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo en 40 cc de alcohol se concentra por evaporación y se recoge en éter y el producto de reacción se precipita como sal clorhídrica en forma de cristales amarillos. Rendimiento 75 %.

Ejemplo 31

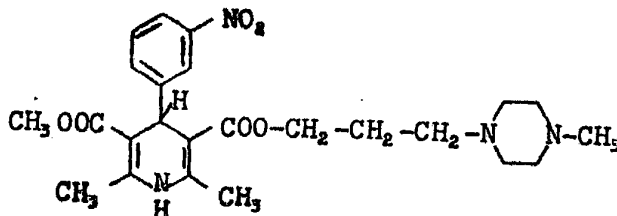
20

2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidro-



Ejemplo 33

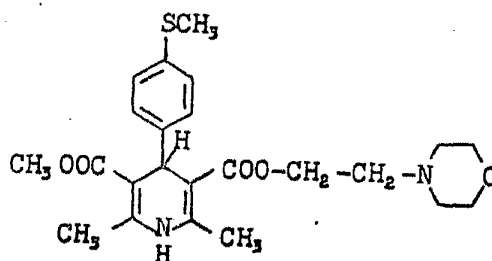
2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-n-propilo y 5-metilo.



- 5 Después de calentar durante 6 horas una solución de 7,5 g de 3-nitrobenzaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-n-propilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se concentra por evaporación, se recoge en éter y se precipita como sal clorhídrica en forma de cristales amarillo ocre. Rendimiento 65 %.
- 10

Ejemplo 34

2,6-dimetil-4-(4'-mercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y 5-metilo.



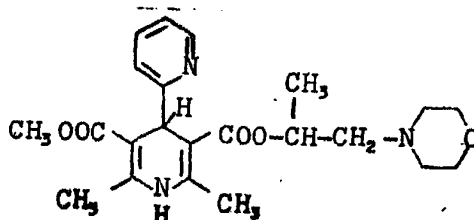
- 15 Después de calentar durante varias horas una solución de 7,6 g de 4-mercaptobenzaldehído, 10,8 g de acetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol se concentra por evaporación, se recoge en éter y con ácido clorhídrico etérico se precipita la sal clorhídrica.
- 20 Se obtienen cristales amarillo claro. Rendimiento: 85 %.

413809

- 43 -

Ejemplo 35

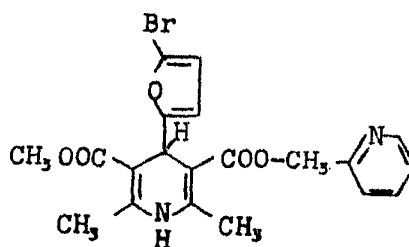
2,6-dimetil-4-( $\alpha$ -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo y 5-metilo.



- 5 Después de calentar durante varias horas una solución de 10,5 cc de  $\alpha$ -piridin-aldehído, 23 g de acetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-isopropilo y 13 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 80 cc de alcohol hasta hervir, se concentra por evaporación, se recoge en éter y se precipita con ácido clorhídrico etérico.
- 10 Se obtienen cristales amarillo ocre. Rendimiento: 90 %.

Ejemplo 36

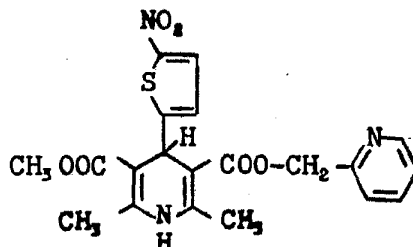
2,6-dimetil-4-(2'-bromo-5'-fúril)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.



- 15 8,8 g de 5-bromofurfúrol, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo se calientan en 40 cc de alcohol durante la noche hasta hervir. Después de elaborar y precipitar se obtiene la sal clorhídrica en cristales amarillo claro. Rendimiento 70 %.

Ejemplo 37

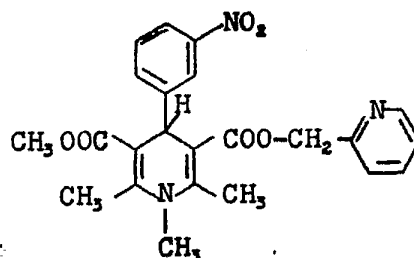
2,6-dimetil-4-(2'-nitro-5-tenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.



- 5 7,9 g de 5-nitrotienilaldehido, 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 6 g de ( $\beta$ -aminocrotonato de metilo se calientan durante 10 horas en 40 cc de alcohol hasta hervir. La sal clorhídrica se obtiene en forma de cristales amarillo ocre. Rendimiento: 75 %.

10 Ejemplo 38

1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\alpha$ -piridil)-metilo y 5-metilo.



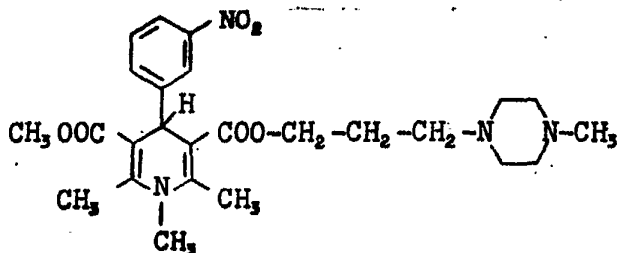
- 15 Se calientan 13 g de 3'-nitrofenilbencilidenacetoacetato de metilo (p.f. 105°C), 9,7 g de acetoacetato de ( $\alpha$ -piridil)-metilo y 4 g de clorohidrato de metilamina en 40 cc de piridina durante 2 - 3 horas a unos 90°C, se agrega a agua, se eteriza y después de lavar y secar se precipita con ácido clorhídrico etérico. Se obtienen cristales amarillo ocre. Rendimiento:
- 20 76 %.



Ejemplo 39

1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-n-propilo y 5-metilo.

5



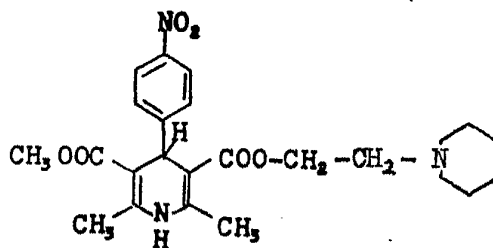
12,5 g de 3-nitrofenilbencilidenacetoacetato de metilo, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-n-propilo, 4 g de clorohidrato de metilamina se calientan en 40 cc de piridina durante 5 horas a unos 90°C, A continuación se vierte en agua/hielo, se separa por decantación, el residuo se recoge en éter y después de lavar y secar se separa del disolvente por destilación. En éter/éter de petróleo se obtienen cristales amarillos del p.f. 131°C. Rendimiento: 27 %.

10

Ejemplo 40

2,6-dimetil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y 5-metilo.

15



Después de calentar durante varias horas una solución de 15 g de 4-nitrobenzaldehído, 11 g de acetoacetato de ( $\beta$ -N-morfolino)-etilo y 6 g de aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol bajo reflujo se obtiene la sal clorhídrica como cristales ama-

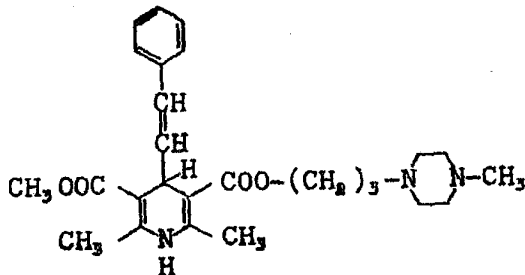
20



rillo claro. Rendimiento: 75 %.

Ejemplo 41

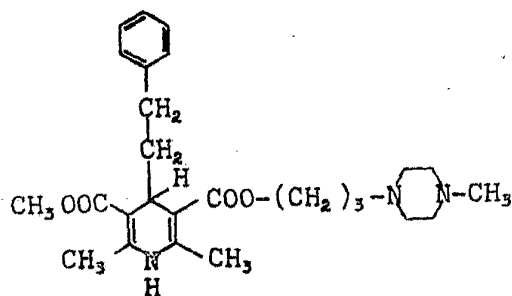
2,6-dimetil-4-estiril-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.



10 6,6 g de aldehído cinamónico, 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo y 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo en 40 cc de etanol se calientan durante la noche hasta hervir y después de concentrar se precipita de la solución eté-  
rica la sal clorhídrica. Se obtienen cristales naranja. Rendimiento: 70 %.

Ejemplo 42

15 2,6-dimetil-4-( $\beta$ -feniletíl)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.



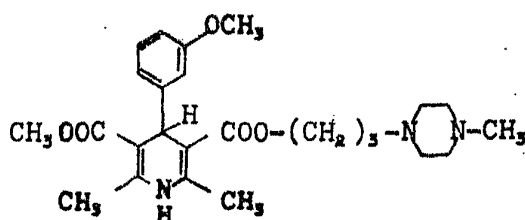
20 La solución de 6,7 g de hidrocinaomonaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 6 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de etanol se calienta durante 5 -  
6 horas hasta hervir y después de concentrar el producto de



reacción se precipita la sal ácido clorhídrico en forma de cristales amarillos. Rendimiento: 55 %.

Ejemplo 43

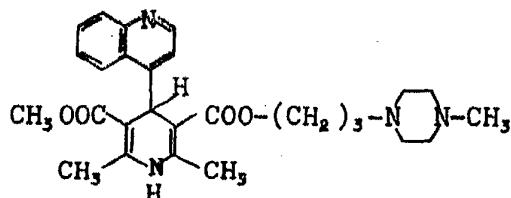
5 2,6-dimetil-4-(3'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.



10 La solución de 6,8 g de 3-metoxibenzaldehído, 5,8 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo y 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo en 40 cc de etanol se calienta durante la noche hasta hervir, se evapora y el producto de reacción se precipita, después de agregar éter, como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillo claro. Rendimiento: 45 %.

Ejemplo 44

15 2,6-dimetil-4-(4'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.



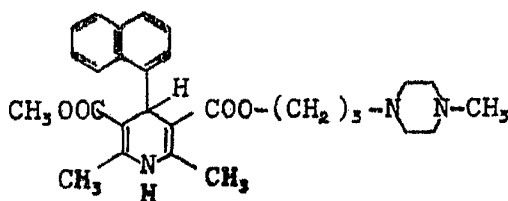
20 Después de calentar durante 8 horas una solución de 7,9 g de quinolin-4-aldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpi-



perazino)-propilo y 5,8 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de etanol bajo reflujo se evapora, se recoge en éter y se precipita con ácido clorhídrico etérico. Se obtienen cristales amarillos. Rendimiento: 65 %.

5 Ejemplo 45

2,6-dimetil-4-( $\alpha$ -naftil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5-metilo.

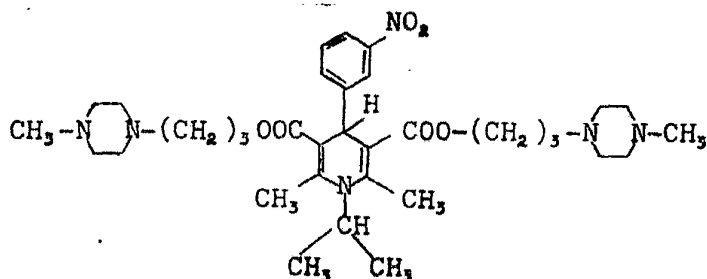


10 Se calientan 8 g de  $\alpha$ -naftaldehído, 12 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo y 5,8 g de  $\beta$ -aminocrotonato de metilo en 40 cc de alcohol durante varias horas hasta hervir, se evapora, se recoge en éter y se precipita el producto de reacción como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillo claro. Rendimiento: 60 %.

15

Ejemplo 46

1-isopropil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo.



20

413809

- 49 -



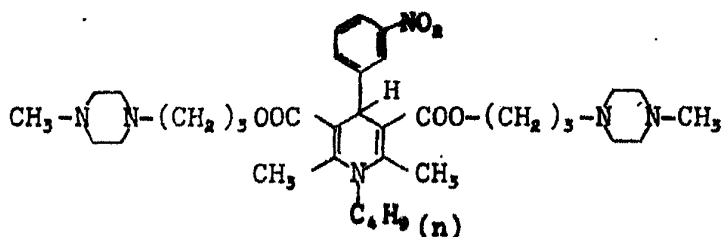
Se calienta la solución de 7,5 g de 3-nitrobenzaldehido, 3 g de isopropilamina, 24,5 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo durante la noche en 40 cc de etanol hasta hervir, a continuación se evapora y después de agregar éter se precipita como sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillos.

5 Rendimiento: 60 %.

Ejemplo 47

1-n-butil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo.

10



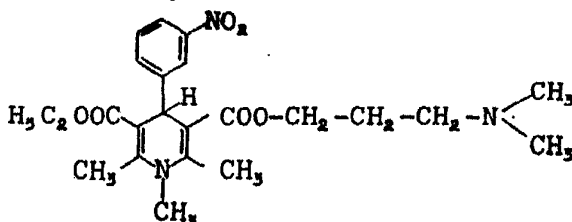
Se calienta la solución de 7,5 g de 3-nitrobenzaldehido, 4 g de n-butilamina y 24,2 g de acetoacetato de ( $\gamma$ -N,N'-metilpiperazino)-propilo en 40 cc de etanol durante la noche bajo enfriamiento al reflujo, se evapora y de la solución etérica se precipita la sal clorhídrica. Se obtienen cristales amarillos.

15 Rendimiento: 65 %.

Ejemplo 48

1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-( $\gamma$ -dimetilamino)-propilo y 5-etilo.

20



413809

- 50 -

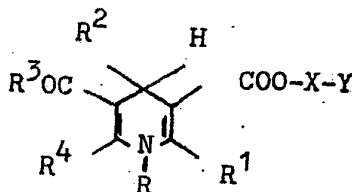


Se calientan 18 g de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo-5-carboxílico (p.f. 167°) en 180 cc de etanol hasta hervir, se agrega primeramente la solución de 1,15 g de sodio en 50 cc de etanol y a continuación 7,5 g de cloruro  $\gamma$ -dimetilaminopropílico (embudo goteador) y se mantiene hirviendo durante varias horas. Después de evaporar se recoge en éter, el éter se evapora y el producto de reacción amarillo (rendimiento 95 %) se recristaliza en ligroina. Se obtienen cristales blancos del p.f. 103°C.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania bajo el número P 22 18 644.3 en fecha 18 de abril de 1972, acogiendo, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES BASICOS DE ACIDO 1,4-DIHI-DROPIRIDINCARBOXILICO, caracterizandose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres básicos de ácido 1,4-dihidropiridincarboxílico de fórmula I



me



en la que R significa hidrógeno o un resto alifático, de cade-  
 na recta o ramificada, saturado o insaturado, y  $R^1$  y  $R^4$  son  
 iguales o diferentes y significan hidrógeno ó un resto alquilo  
 de cadena recta o ramificada, y X significa un resto alquileno  
 de cadena recta o ramificada, e Y significa un resto  $\alpha$ -,  $\beta$ -  
 5 ó  $\gamma$ -piridilo, ó un resto  $N \begin{matrix} \swarrow R' \\ \searrow R'' \end{matrix}$ , donde R' y R'' significan hi-  
 drógeno o un resto alquilo, ó junto con el átomo de nitrógeno  
 forman un anillo de 5 - 7 miembros, que en caso dado contiene  
 ulteriores heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o el gru-  
 10 po NH ó N-alquilo, y  $R^2$  significa un resto arilo, que en caso  
 dado está sustituido por 1 - 3 sustituyentes del grupo nitro,  
 ciano, azido, alquilo, alcoxi, aciloxi, carbalcoxi, amino, acil-  
 amino, alquilamino, dialquilamino,  $SO_n$ -alquilo (n = 0 - 2), fe-  
 nilo, trifluormetilo y/o halógeno, o bien un resto bencilo,  
 15 estirilo, así como cicloalquilo, o bien cicloalquenilo, o bién  
 un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimi-  
 dilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por al-  
 quilo, alcoxi, nitro o halógeno, y  $R^3$  significa un resto hidro-  
 carburo, de cadena recta o ramificada, un resto alcoxi de ca-  
 20 dena recta o ramificada, saturado o insaturado ó cíclico, que  
 en caso dado está sustituido por 1 - 2 grupos hidroxilo y/o  
 interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno ó un  
 resto O-X'-Y', donde X' e Y' tienen el significado ya indica-  
 do para X e Y, caracterizado porque ésteres de ácido acílico  
 25 graso de fórmula II



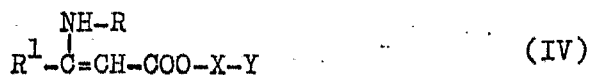
en la que  $R^1$ , X e Y tienen el significado arriba indicado, se  
 hacen reaccionar con aminas de fórmula III



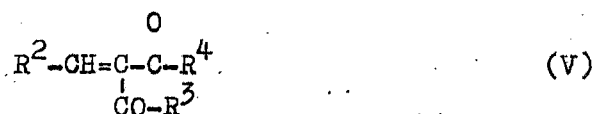
mE



o sus sales, donde R tiene el significado arriba indicado, en caso dado, después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula IV



5 en la que R, R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula V



en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes a 10 temperaturas entre 20 y 150°C, ó

compuestos β-dicarbonílicos de fórmula VI



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III

15  $\text{H}_2\text{N-R} \quad (\text{III})$

o sus sales, donde R tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula



20 en la que R, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula

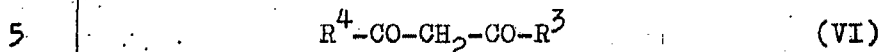


ME

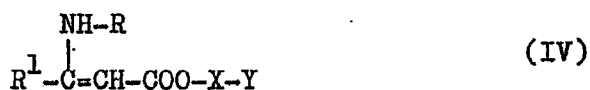


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos de fórmula VI



donde  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado arriba indicado y enaminas de fórmula IV

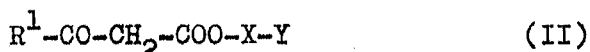


en la que R,  $R^1$ , X e Y tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX



en la que  $R^2$  tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

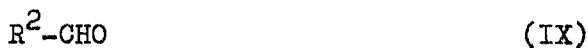
ésteres de ácido acílico graso de fórmula II



en la que  $R^1$ , X e Y tienen el significado arriba indicado y una enamina de fórmula VII



en la que R,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX



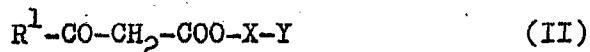
en la que  $R^2$  tiene el significado arriba indicado, en caso da-

anE



do en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

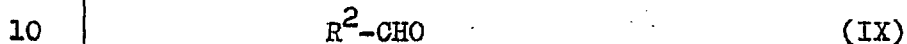
dos moles de un éster de ácido acílico graso de fórmula II



5 en la que R<sup>1</sup>, X e Y tienen el significado arriba indicado y un mol de amina de fórmula III



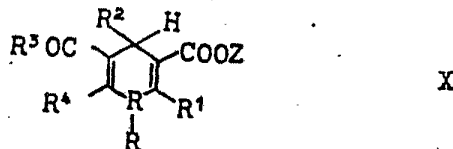
o una sal de la misma, donde R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aldehidos de fórmula IX



en la que R<sup>2</sup> tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, ó

un derivado de 1,4-dihidropiridina de fórmula general X

15



en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado ya indicado mas arriba y Z significa hidrógeno ó un catión de metal alcalino o alcalino-térreo, se hace reaccionar con compuestos de fórmula general XI



en la que X e Y tienen el significado arriba indicado y Hal representa cloro o bromo, como ácidos libres (Z = H) ó en forma de sus sales de metales alcalino-térreos (Z = catión metal),

*mE*

413809

- 55 -

17



en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C.

2.- Procedimiento para la obtención de ésteres básicos de ácido 1,4-dihidropiridincarboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 55 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ABR. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MORA  
p. p. Firmados L. Gota Forcadada

AG