



ESPAÑA

| | | |
|---------------------------------------|------------------------|---------|
| (10) ES | (11) NUMERO 428.185 | (10) A1 |
| (22) FECHA DE PRESENTACION 11.7.74 | | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------|
| (10) PROCELOMADEN (11) NUMERO P 23 35 466.7 | (32) FECHA 12 de julio de 1973 | (33) PAIS ALEMANIA |
|---|-----------------------------------|-----------------------|

| | | |
|--------------------------|---|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C 0 7 D | (52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|---|--|

| |
|--|
| (54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ALCOXIALQUILHIDROPIRIDINAS. |
|--|

| |
|--|
| (71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT |
|--|

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana. |
|---|

| |
|--|
| (72) INVENTOR (ES) Dr. Friedrich Bossert, Dr. Egbert Wehinger, Dr. Wulf Vater, Dr. Kurt Stoepel. |
|--|

| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|-------------------|

| |
|-----------------------------------|
| (74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO |
|-----------------------------------|

PATENTE DE INVENCION

Ref. Le A 15 052-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ALCOXI-
ALQUILHIDROPIRIDINAS.

=====

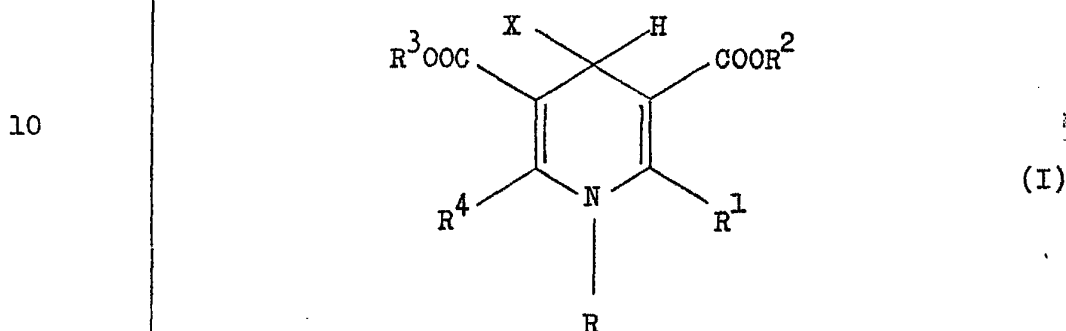
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, re-
sidente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal -
Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un
procedimiento para preparar nuevas 1,4-dihidropi-
ridinas, útiles como medicamentos, preferentemen-
te como medios influenciadores de los vasos, es-
pecialmente como medios coronarios.

Ya es conocido que determinadas 1,4-dihidropiridinas poseen interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften (1.971) año 58, Cuaderno 11, pág. 578).

5 Se ha descubierto que los nuevos ésteres de alcoxi alquildihidropiridinas, de fórmula



15 en la que R significa hidrógeno ó un resto alifático, saturado ó insaturado, R¹ significa alcoxi alquilo, R² y R³ son iguales ó diferentes y significan un resto hidrocarburo de cadena recta ó ramificada, saturado ó insaturado, ó cíclico, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo y/ó en caso dado interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, R⁴ significa hidrógeno, alquilo, alcoxi alquilo ó el resto $-(CH_2)_n-COOR^5$, donde R⁵ significa hidrógeno ó alquilo y n representa un número de 0 a 3, y X significa un resto arilo, que en caso dado está sustituido una a tres veces por nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, hidroxilo, aciloxi, carbalcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, $-S(O)_m$ -alquilo, donde m representa un número de 0 a 2, fenilo, trifluormetilo y/ó halógeno, pudiendo los sustituyentes en el resto arilo ser iguales ó diferentes, bencilo, estirilo,

20

25

30

cicloalquilo, cicloalqueno ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, difenilo, furilo ó pirri-
lo, en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi, dialquilami-
5 nitro ó halógeno, y sus sales, tienen un fuerte efecto dilatador de los vasos, especialmente un fuerte efecto coronario.

Así mismo se ha descubierto que se obtienen las al-
coxialquil-1,4-dihidropiridinas de fórmula I, si:

10 a) ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos, de fórmula



15 en la que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, con aminas de fórmula



20 en la que R tiene el significado arriba indicado, ó sus sales, en caso dado después de aislar las enaminas de fórmula



25 en la que R, R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, que se forman en caso dado de los ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos y de las aminas ó de las sales amínicas, se hacen reaccionar con derivados de ilideno de fórmula



5

en la que X, R³ y R⁴ tienen el significado arriba indicado;
ó

b) ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos de fórmula

10



en la que R³ y R⁴ tienen el significado arriba indicado, con
aminas de fórmula

15



en la que R tiene el significado arriba indicado, ó sus sa-
les, en caso dado después de aislar las enaminas de fórmula

20



25

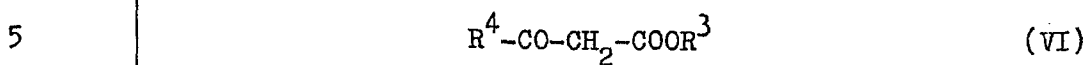
en la que R, R³ y R⁴ tienen el significado de arriba, que se
forman de los ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos y de las
aminas, ó de las sales amínicas, se hacen reaccionar con de-
rivados de ilideno de fórmula

30

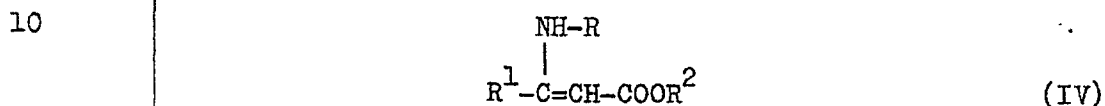


en la que R^1 , R^2 y X tienen el significado arriba indicado,
ó

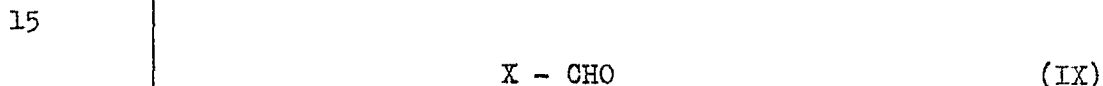
c) ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos de fórmula



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



en la que R, R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado y con aldehídos de fórmula

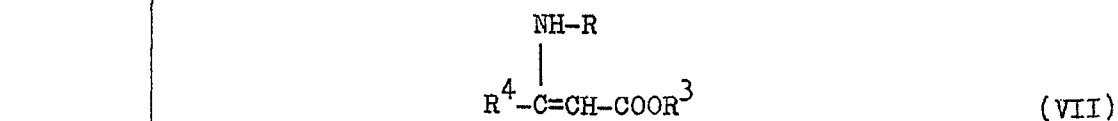


en la que X tiene el significado arriba indicado, ó

20 d) ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos de fórmula



25 en la que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con enaminas de fórmula



en la que R, R³ y R⁴ tienen el significado arriba indicado y con aldehídos de fórmula



5

en la que X tiene el significado arriba indicado, ó e) en el caso de ser R¹ idéntico a R⁴ y R² idéntico a R³, dos partes de éster de ácido β-cetocarboxílico de fórmula

10



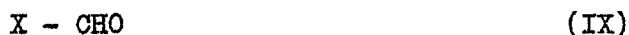
en la que R³ y R⁴ tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con una parte de una amina de fórmula

15



en la que R tiene el significado de arriba, ó sus sales, y con una parte de un aldehído de fórmula

20



25

en la que X tiene el significado arriba indicado y, en caso deseado, de los compuestos, obtenidos según las variantes de procedimiento a) a e), se prepara la sal con un ácido.

30

Sorprendentemente, las alcoxialquil-1,4-dihidropiridinas de la presente invención, muestran un efecto influenciador de los vasos muy fuerte, especialmente un efecto coronario. Los productos de la presente invención representan - por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

A) Empleando 3,4,5-trimetoxibenciliden-acetoacetato de metilo, γ -isopropoxi-acetoacetato de metilo y metilamina (ó bien ácido β -metilamino- γ -isopropoxi-crotónico - (IV)) como productos de partida, entonces se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante a) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5

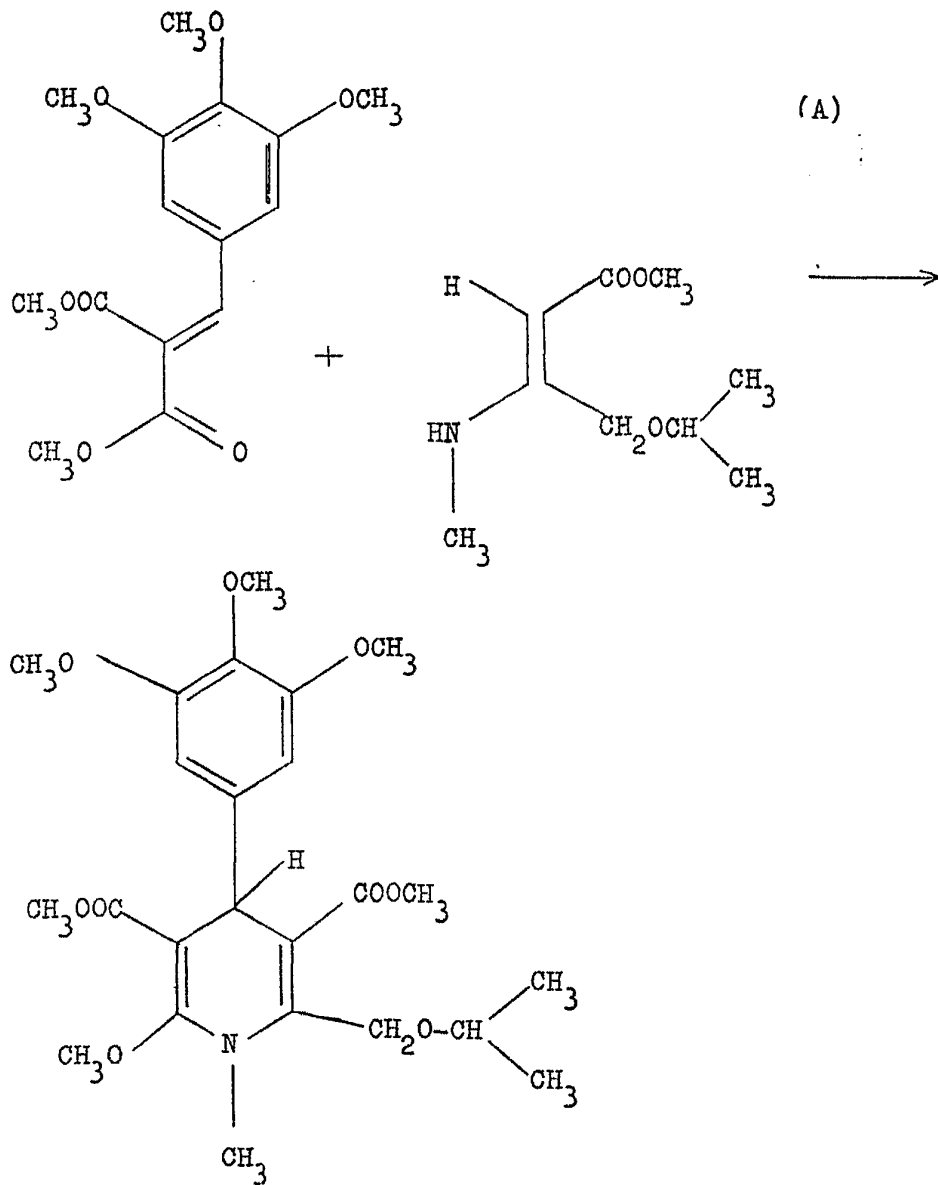
10

15

20

25

30



B) Empleando 3-clorobenciliden- γ -metoxi-acetato de etilo, acetondicarboxilato de dietilo y amoníaco (ó bien β -imino-glutarato de etilo (VII)) como componentes de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción -
de la variante b) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

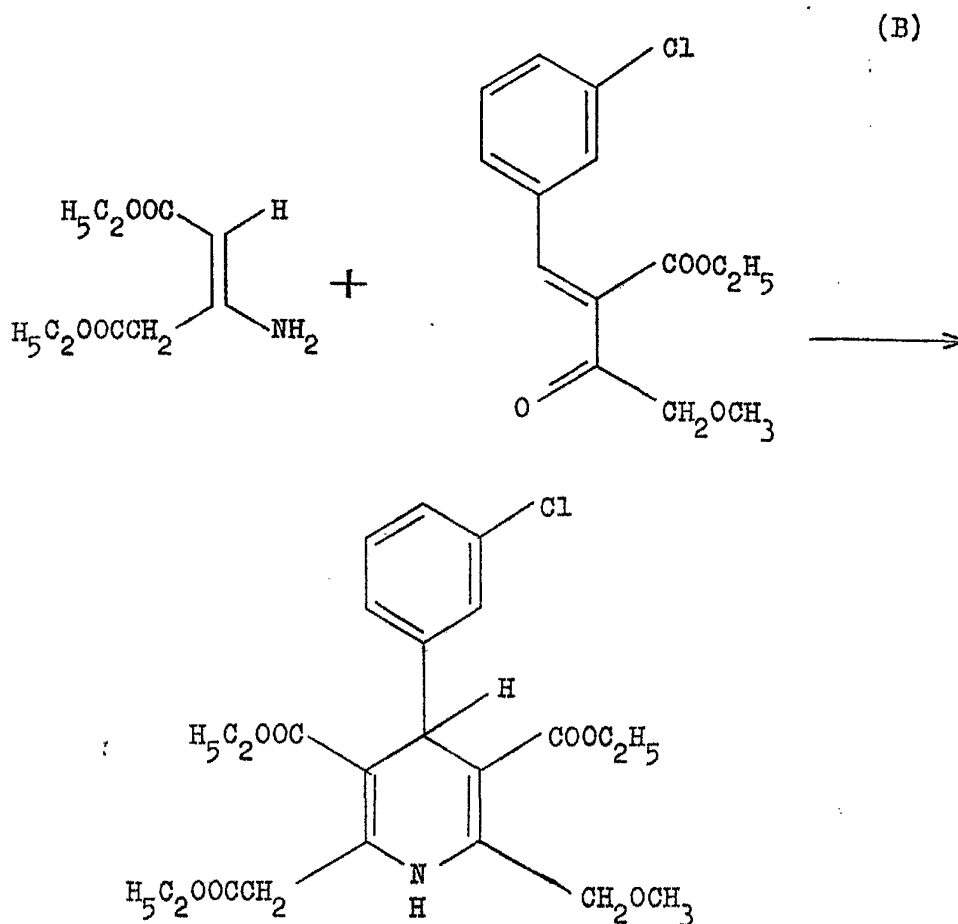
5

10

15

20

25



C) Empleando benzaldehído de 3-etil-sulfonilo; β -amino- γ -metoxicrotonato de propilo y propionilacetato de etilo como componentes de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante de procedimiento c) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

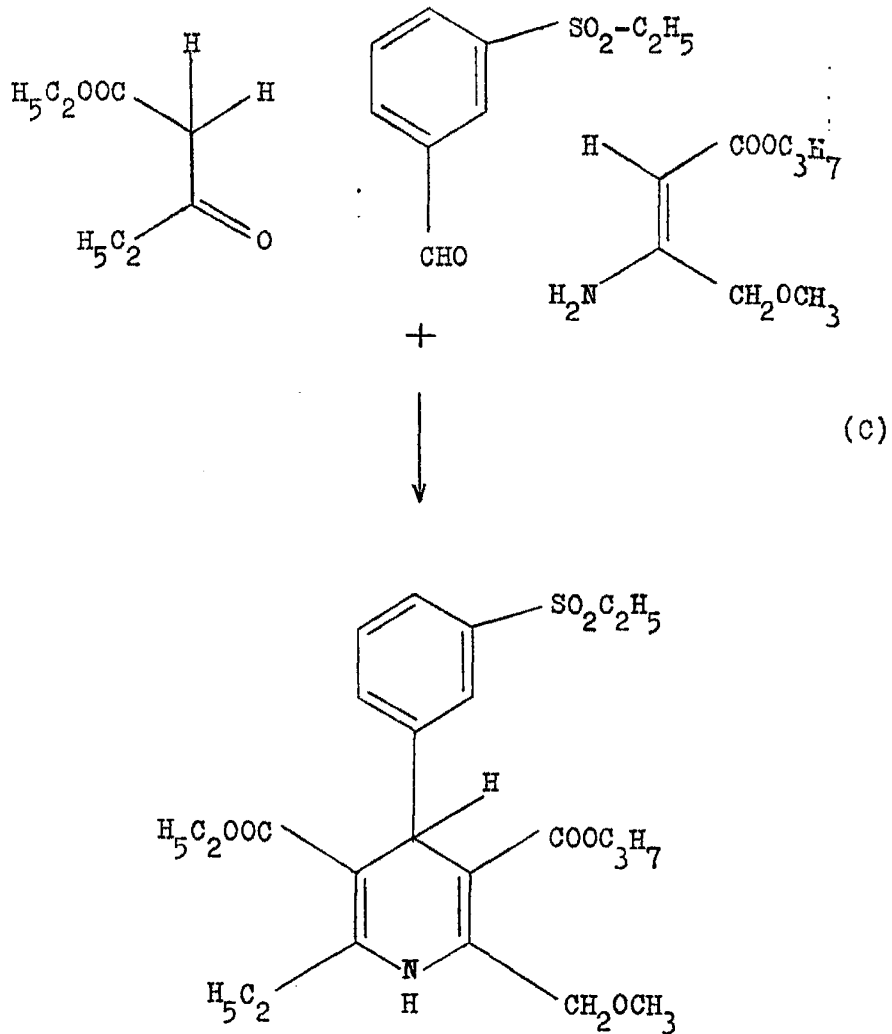
5

10

15

20

25



D) Empleando piridin-2-aldehído, γ -metoxiacetoacetato de metilo y β -amino- γ -crotonato de etilo como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante d) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

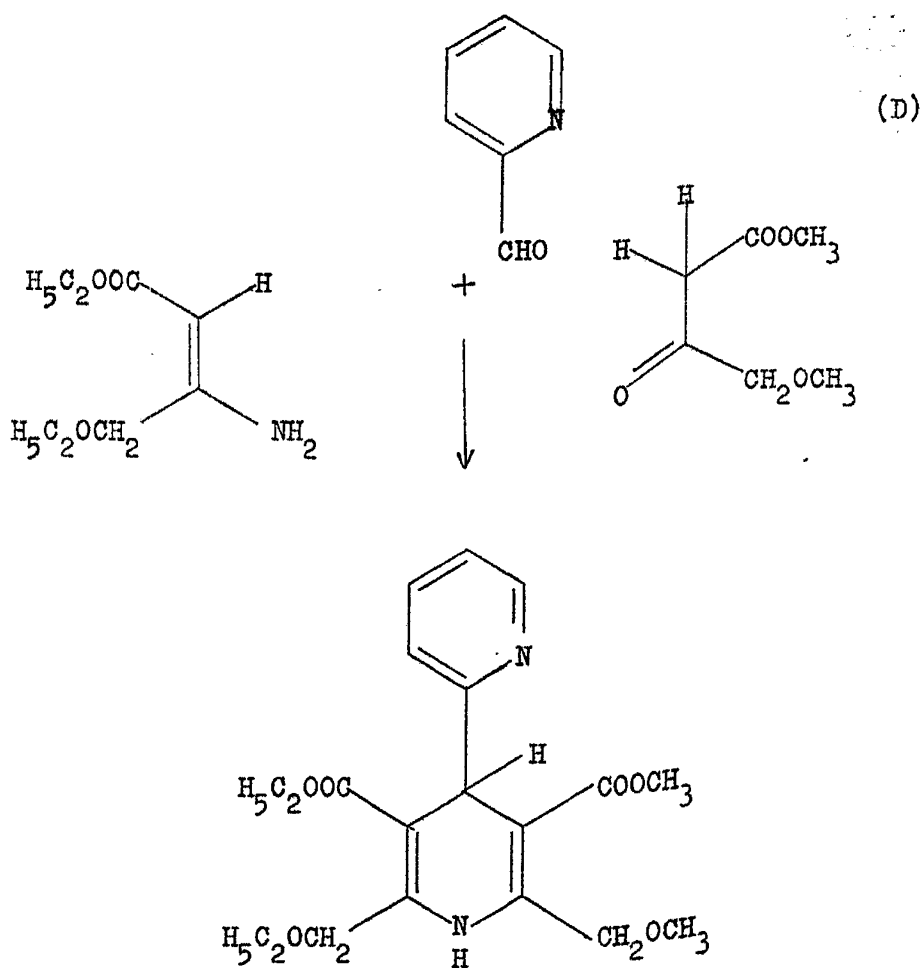
5

10

15

20

25



E) Empleando 3-nitro-benzaldehído, 2 partes de γ -metoxiacetoacetato de dietilo y amoníaco como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante e) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

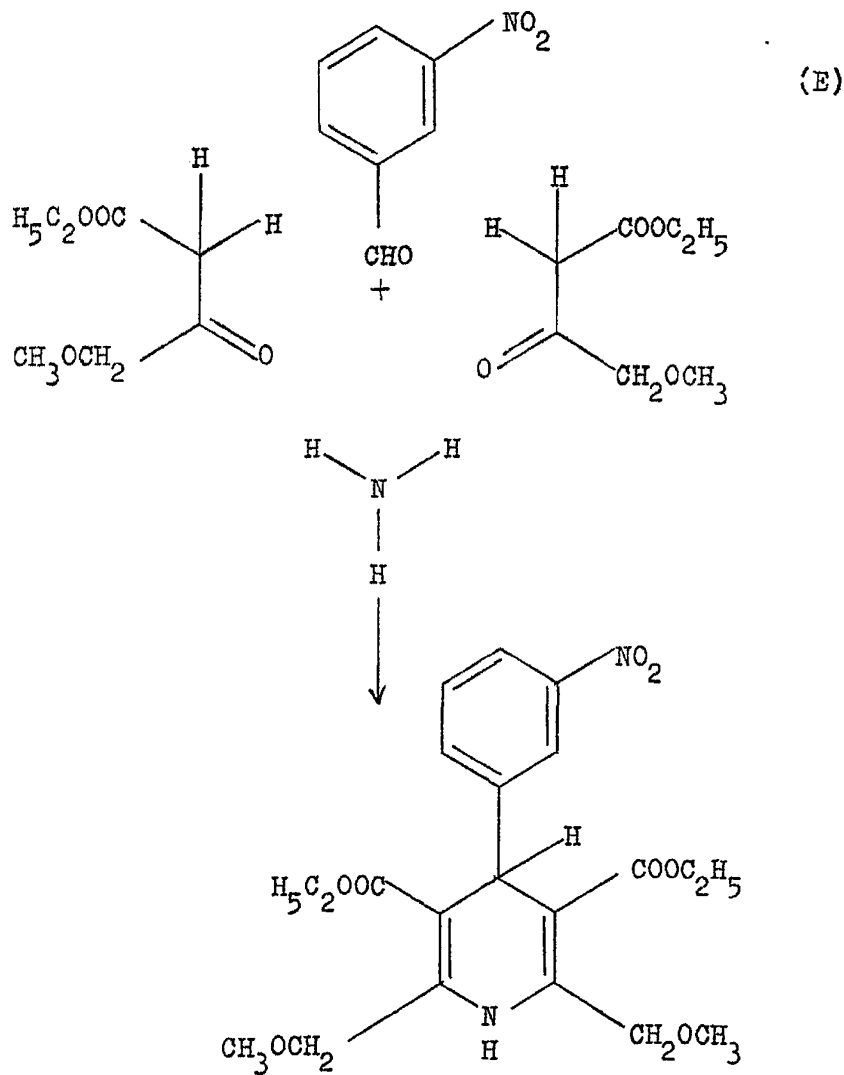
5

10

15

20

25



En las fórmulas I, III, IV y VII significa el resto R, saturado ó insaturado, alifático, preferentemente alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, ó alquenilo de cadena recta ó ramificada con 2 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, tal como etenilo, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3).

En las fórmulas significan los restos alcoxialquilo R^1 y R^4 preferentemente aquellos de fórmula -Y-O-Z, donde Y significa alquileo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, tal como metileno, etileno y n- e i-propileno, y Z significa alquilo con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i-, sec.- y terc.-butilo.

Los restos hidrocarburo R^2 y R^3 de cadena recta ó ramificada, saturados ó insaturados ó cíclicos, que en caso dado pueden estar sustituidos por 1 ó 2 grupos hidroxilo y/ó estar en caso dado interrumpidos por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, representan principalmente alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo.

Como alquilo significa R^2 y R^3 alquilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados metilo, n- e i-propilo, n-, i- y terc.-butilo.

Como alquenilo significan R^2 y R^3 alquenilo de cadena recta ó ramificada preferentemente con 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados, etilo, propinilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3).

Como alquinilo representan R^2 y R^3 alquinilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 2 a 6, especial

mente 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados etinilo, propinilo-(1), propinilo-(2) y butinilo-(3).

5 Como cicloalquilo representan R^2 y R^3 cicloalquilo mono-, bi- y tricíclico preferentemente con 3 a 10, especialmente 3, 5 ó 6 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2,2,1]-heptilo, biciclo[2,2,2]-octilo y adamantilo. Estos restos alquilo, alquenoilo, alquini-
10 lo y cicloalquilo R^2 y R^3 pueden estar sustituidos por 1 ó 2, preferentemente 1 grupo hidroxilo y/ó estar interrumpidos - por 1 ó 2, preferentemente 1 átomo de oxígeno.

15 Alquilo R^4 y R^5 significa alquilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: metilo, - etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

El resto arilo X, en caso dado sustituido, significa arilo preferentemente con 6 ó 10, especialmente 6 átomos de carbono en la parte arilo. Como ejemplos sean mencionados fe-
20 nilo, en caso dado sustituido, ó naftilo.

25 El resto arilo X puede llevar uno ó varios, preferentemente 1 a 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes iguales ó distintos. Como sustituyentes sean mencionados: fenilo, alquilo, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo; alcoxi, - preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de car-
30 bono, tales como metoxi, etoxi, n- e i-propil- y n-, i- y - terc.-butiloxi; trifluormetilo, hidroxilo, halógeno, preferentemente fluor, cloro, bromo y iodo, especialmente cloro y - bromo; ciano; nitro; azido; amino; monoalquil y dialquilami

no preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por cada grupo alquilo, tal como metilamino, metil-etilamino, n- e i-propilamino y metil-n-butilamino; carbalcoxi, preferentemente con 2 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, tales como carbometoxi y carboetoxi; acilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, tal como acetilamino y propionilamino; aciloxi preferentemente con 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono, tales como acetiloxi y propioniloxi; S(O)_m-alquilo, donde m representa un número de 0 a 2 y el alquilo contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, metilsulfoxilo, etilsulfoxilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

Cicloalquilo X significa preferentemente cicloalquilo mono-, bi- y tricíclico preferentemente con 3 a 10, especialmente 3, 5 ó 6 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo-[2,2,1]-heptilo, biciclo-[2,2,2]-octilo y adamantilo.

Cicloalquenilo X significa preferentemente cicloalquenilo mono-, bi- y tricíclico preferentemente con 5 a 10, especialmente 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados cicloportenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Alquilo y alcoxi, como sustituyentes en el resto -naftilo, quinolilo, isoquinolilo, pirídilo, pirimidilo, difenilo, furilo ó pirrilo X significan alquilo de cadena recta ó ramificada y alcoxi, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y terc.butilo, -así como metoxi, etoxi, n- e i-propoxi y n-, i- y terc.buto-

xi.

El halógeno, como sustituyente del resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, difenilo, furilo y pirrilo X representa fluor, cloro, bromo e iodo, especialmente fluor y cloro.

El dialquilamino, como sustituyente del resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, difenilo, furilo ó pirrilo, X, contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 á 2 átomos de carbono por cada grupo alquilo. Como grupos alquilo sean mencionados, como ejemplo: metilo, etilo, n- e i-propilo y m-, i- y terc.butilo.

Con preferencia R significa hidrógeno, R^1 significa alcoxialquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alcoxi, R^2 y R^3 significan alquilo, con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo, R^4 significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo ó etilo, alcoxialquilo con 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo y 1 a 3, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alcoxi, carboxilo, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$ alquilo ó $-\text{COO-}$ alquilo, significando alquilo un resto alquilo con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono y X significa fenilo ó fenilo que está sustituido una ó dos veces, preferentemente una vez por alcoxi ó alquiltio con 1 ó 2, especialmente 1 átomos de carbono, cuano, nitro, hidroxilo, trifluormetilo, fluor, cloro, iodo, carboalcoxi con 1 a 4, preferentemente 2 ó 3, átomos de carbono y/ó alquilsulfonilo con 1 a 4, preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono, así como piridilo y 2-dimetilaminopirimidilo.

Las sales de los compuestos de fórmula I son todas las sales de adición de ácido no tóxicas, fisiológicamente -

compatibles. Como ácidos inorgánicos y orgánicos, que pueden formar tales sales con los compuestos de fórmula I, sean mencionados como ejemplo: hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico y bromhídrico, especialmente ácido clorhídrico, ácidos fosfóricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales, y ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico y ácido 1,5-naftalencarboxílico.

Las sales se obtienen según métodos en general usuales, por ejemplo, por disolución de la base en éter y mezcla de la solución con el ácido correspondiente.

Los ésteres de ácidos (3-cetocarboxílicos utilizables según la presente invención de fórmula II son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos (véase B. Johnsons y H. Chesnoff, J. A. C. S. 36, 1744 (1.914)).

Como ejemplos sean mencionados:

γ -metoxiacetoacetato de metilo,
 γ -metoxiacetoacetato de etilo,
 γ -metoxiacetoacetato de propilo,
 γ -metoxiacetoacetato de isopropilo,
 γ -metoxiacetoacetato de butilo,
 γ -etoxiacetoacetato de metilo,
 γ -etoxiacetoacetato de etilo,
 γ -etoxiacetoacetato de propilo,
 γ -propoxiacetoacetato de terc.butilo,
 γ -propoxiacetoacetato de etilo,
 γ -propoxiacetoacetato de isopropilo,
 γ -isopropoxiacetoacetato de metilo,

γ -isopropoxiacetoacetato de butilo,
 γ -butoxiacetoacetato de etilo,
 γ -butoxiacetoacetato de isobutilo,
 γ -isobutoxiacetoacetato de propilo,
5 γ -metoxipropionilacetato de metilo,
 γ -metoxipropionilacetato de etilo,
 γ -propoxipropionilacetato de propilo,
 δ -etoxipropionilacetato de etilo,
 δ -metoxi- γ -etilpropionilacetato de etilo.

10 Las aminas de fórmula III, utilizables según la presente invención, ya son conocidas.

Como ejemplos sean mencionadas: amoníaco, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, isopropilamina, isobutilamina, alilamina.

15 Los compuestos de enamin- β -cetocarbonilo de fórmula IV, utilizables según la presente invención, se pueden obtener según métodos en general conocidos de los correspondientes compuestos β -diceto (A. C. Cope, J. A. C. S. 67, - 1017 (1.945)).

20 Como ejemplos sean mencionados:

γ -metoxi- β -aminocrotonato de metilo,
 γ -etoxi- β -aminocrotonato de propilo,
 γ -isopropoxi- β -metilaminocrotonato de etilo,
 γ -butoxi- γ -metil- β -aminocrotonato de etilo.

25 Los ésteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos de fórmula V utilizables según la presente invención son en parte conocidos ó se pueden obtener según métodos en general conocidos (Org. Reactions XI, 204 y s. (1.967)).

Como ejemplos sean mencionados:

30 Esteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos:

- benciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo,
2'-nitrobenciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo,
3'-metoxibenciliden- γ -etoxiacetoacetato de metilo,
3',4'-dimetoxibenciliden- γ -propoxiacetoacetato de propi
5 lo,
2'-trifluormetilbenciliden- γ -metoxiacetoacetato de et
lo,
2-clorobenciliden- γ -etoxiacetoacetato de propilo,
3-mercaptobenciliden- γ -butoxiacetato de etilo,
10 bencilidenacetato de metilo,
2'-nitrobenciliden-acetoacetato de metilo,
3'-nitrobencilidenacetato de propargilo,
3'-nitrobencilidenacetato de alilo,
3'-nitrobencilidenacetato de β -etoxietilo,
15 4'-nitrobencilidenacetato de isopropilo,
3'-nitro-6'-clorobencilidenacetato de metilo,
2'-cianobencilidenpropionilacetato de etilo,
3'-cianobencilidenacetato de metilo,
3'-nitro-4'-clorobencilidenacetato de terc.butilo,
20 2'-nitro-4'-metoxibencilidenacetato de metilo,
2'-ciano-4'-metilbencilidenacetato de etilo,
2'-azidobencilidenacetato de etilo,
2'-metilmercaptobencilidenacetato de isopropilo,
2'-sulfinilmetilbencilidenacetato de etilo,
25 2-sulfonilmetilacetato de etilo,
2'-nitrobencilidenoxalacetato de dietilo,
2',4'-dioximetilenbencilidenoxalacetato de dimetilo,
3'-etoxi-benciliden- β -cetogluturato de dietilo,
(2'-etoxi-1'-naftiliden)-acetato de metilo,
30 (1'-isoquinolil)-metilidenacetato de metilo,

α -piridilmetilidenacetoacetato de metilo,
 α -piridilmetilidenacetoacetato de alilo,
 α -piridilmetilidenacetoacetato de ciclohexilo,
 β -piridilmetilidenacetoacetato de β -metoxietilo,
5 6-metil- α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo,
4',6'-dimetoxi-(5'-pirimidil)-metilidenacetoacetato de
etilo,
(2'-tenil)-metilidenacetoacetato de etilo,
(2'-fural)-metilidenacetoacetato de alilo,
10 (2'-pirril)-metilidenacetoacetato de metilo,
 α -piridilmetilidenpropionilacetato de metilo,
2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo,
2'-metoxibencilidenacetoacetato de propargilo,
2'-isopropoxibencilidenacetoacetato de etilo,
15 3'-butoxibencilidenacetoacetato de metilo,
3',4',5'-trimetoxibencilidenacetoacetato de alilo,
2'-metil-bencilidenpropionilacetato de metilo,
2'-metilbencilidenacetoacetato de β -propoxietilo,
3',4'-dimetoxi-5'-bromobencilidenacetoacetato de etilo,
20 2'-, 3'- ó 4'-cloro/bromo/fluor/iodobencilidenacetoaceta
to de etilo,
3'-clorobencilidenpropionilacetato de etilo,
2'-, 3'- ó 4'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de pro
pilo,
25 2'-carboetoxibencilidenacetoacetato de etilo,
4-carboxiisopropilbencilidenacetoacetato de isopropilo,
de ciclohexilo, y de ciclohexenilo.

Los ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos de fórmu
la VI así como los ésteres de ácidos enamino- β -cetocarboxí
licos de fórmula VII utilizables según la presente invención
30

son conocidos ó se pueden obtener según procedimientos en general conocidos (B. Johnson y H. Chesnoff, J. A. C. S. 36, - 1744 (1.914); Pohl, Schmidt, patente US 2.351.366; A. C. Cope, J. A. C. S. 67, 1017 (1.945)). Como ejemplos sean mencionados:

Los compuestos β -dicarbonílicos:

γ -metoxiacetoacetato de metilo,
 γ -metoxiacetoacetato de etilo,
 γ -metoxiacetoacetato de propilo,
 γ -metoxiacetoacetato de isopropilo,
 γ -metoxiacetoacetato de butilo,
 γ -etoxiacetoacetato de metilo,
 γ -etoxiacetoacetato de etilo,
 γ -etoxiacetoacetato de propilo,
 γ -propoxiacetoacetato de etilo,
 γ -propoxiacetoacetato de isopropilo,
 γ -propoxiacetoacetato de terc.butilo,
 γ -isopropoxiacetoacetato de metilo,
 γ -isopropoxiacetoacetato de butilo,
 γ -butoxiacetato de etilo,
 γ -butoxiacetato de isobutilo,
 γ -isobutoxiacetato de propilo,
 γ -metoxipropionilacetato de metilo,
 γ -metoxipropionilacetato de etilo,
 γ -propoxipropionilacetato de propilo,
 δ -etoxipropionilacetato de etilo,
 δ -metoxi- γ -etilpropionilacetato de etilo,
3,5-formilacetato de etilo,
formilacetato de butilo,
acetoacetato de metilo,

acetoacetato de etilo,
acetoacetato de propilo,
acetoacetato de isopropilo,
acetoacetato de butilo,
5 acetoacetato de terc.butilo,
acetoacetato de (α - ó (β)hidroxietilo,
acetoacetato de (α - ó (β)metoxietilo,
acetoacetato de (α - ó (β)etoxietilo,
acetoacetato de (α - ó (β)-n-propoxietilo,
10 acetoacetato de alilo,
acetoacetato de propargilo,
propionilacetato de etilo,
butirilacetato de etilo,
isobutirilacetato de etilo,
15 oxalacetato de dimetilo,
oxalacetato de dietilo,
oxalacetato de isopropilo,
acetondicarboxilato de dimetilo,
acetondicarboxilato de dietilo,
20 acetondicarboxilato de dibutilo,
 β -ceto adipinato de dietilo.

Esteres de ácidos enamincarboxílicos:

γ -metoxi- β -aminocrotonato de metilo,
 γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo,
25 γ -etoxi- β -aminocrotonato de propilo,
 γ -isopropoxi- β -metilaminocrotonato de etilo,
 γ -butoxi- γ -metil- β -aminocrotonato de etilo,
 β -aminocrotonato de metilo,
 β -aminocrotonato de etilo,
30 β -aminocrotonato de isopropilo,

- 5 β -aminocrotonato de butilo,
- β -aminocrotonato de (α - ó β)-metoxietilo,
- β -aminocrotonato de β -etoxietilo,
- β -aminocrotonato de β -propoxietilo,
- β -aminocrotonato de t-butilo,
- β -aminocrotonato de ciclohexilo,
- β -amino- β -etil-acrilato de etilo,
- iminosuccinato de dietilo,
- iminosuccinato de dimetilo,
- 10 iminosuccinato de dipropilo,
- iminosuccinato de dibutilo,
- β -iminoglutarato de dimetilo,
- β -iminoglutarato de dietilo,
- β -iminoadipato de dimetilo,
- 15 β -iminoadipato de diisopropilo,
- β -metilaminocrotonato de metilo,
- β -etilaminocrotonato de etilo,
- β -metilaminoglutarato de dietilo.

20 Los ésteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos de fórmula VIII, utilizables según la presente invención, sin embargo, no son aún conocidos. Se pueden obtener, como ya se ha mencionado para los compuestos de fórmula V, según métodos en sí conocidos. Como ejemplos sean mencionados:

- 25 Esteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos:
- benciliden- γ -etoxi-acetoacetato de metilo,
 - 2'-nitrobenciliden- γ -propoxi-acetoacetato de metilo,
 - 3'-nitrobenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de metilo,
 - 3'-nitrobencilidenacetoacetato de propilo,
 - 4'-nitrobenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de isopropilo.
 - 4'-nitrobenciliden- γ -propoxi-acetoacetato de isopropilo.

de metilo,

2'-cianobenciliden- γ -n-butoxiacetato de metilo,

2'-cianobenciliden- σ -etoxipropionilacetato de etilo,

5 2'-nitro-4'-metoxibenciliden- γ -propoxi-acetoacetato de metilo,

2'-azidobenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de etilo,

2'-metilmercaptobenciliden- γ -etoxi-acetoacetato de metilo,

10 3'-metilmercaptobenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de isopropilo,

2'-sulfinilmetilbencilidenacetato de etilo,

2'-sulfonilmetil- γ -metoxiacetato de etilo,

(2'-etoxi-1'-naftiliden)- γ -metoxiacetato de metilo,

15 (1'-isoquinolil)-metiliden- γ -etoxi-acetoacetato de metilo,

α -piridilmetiliden- γ -propoxi-acetoacetato de etilo,

4',6'-dimetoxi-(5'-pirimidil)-metiliden- γ -metoxi-acetato de etilo,

(2'-tenil)- γ -metoxi-metilidenacetato de etilo,

20 (2'-fural)- γ -etoxi-metilidenacetato de butilo,

2'-, 3'- ó 4'-metoxibenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de etilo,

2'-isopropoximetiliden- γ -isopropoxiacetato de etilo,

25 3'-butoxibenciliden- γ -metoxiacetato de metilo,

3',4',5'-trimetoxibenciliden- γ -propoxiacetato de propilo,

2'-metilbenciliden- σ -metoxi-propionilacetato de metilo,

30 2'-, 3'- ó 4'-trifluormetilbenciliden- γ -metoxi-acetato de propilo,

2'-trifluormetilbenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de isopropilo,

3'-trifluormetil-benciliden- γ -etoxi-acetoacetato de metilo,

5

2'-carboetoxibenciliden- γ -metoxi-acetoacetato de etilo,

3'-carboximetilbenciliden- γ -etoxi-acetoacetato de metilo,

4-carboxiisopropil-benciliden- γ -propoxiacetoacetato de isopropilo,

10

Los aldehídos de fórmula IX utilizables según la presente invención ya son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos (E. Mosettig, Org. Reactions, VIII, - 218 y s. (1.954)).

Como ejemplos sean mencionados:

15

Aldehídos:

benzaldehído,

2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehído,

2-isopropoxibenzaldehído,

3-butoxibenzaldehído,

20

3,4-dioximetilenbenzaldehído,

3,4,5-trimetoxibenzaldehído,

2-, 3- ó 4-cloro/bromo/iodo/fluorbenzaldehído,

2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehído,

2,4-dimetilbenzaldehído,

25

3.5-diisopropil-4-metoxibenzaldehído,

2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehído,

2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehído,

2-nitro-6-bromobenzaldehído,

2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehído,

30

2-nitro-4-clorobenzaldehído,

2-nitro-4-metoxibenzaldehído,
2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehído,
2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzaldehído,
4-dibutilaminobenzaldehído,
5 4-acetaminobenzaldehído,
2-, 3- ó 4-cianobenzaldehído,
2-nitro-4-cianobenzaldehído,
3-cloro-4-cianobenzaldehído,
2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzaldehído,
10 2-metilmercapto-5-nitrobenzaldehído,
2-butilmercaptobenzaldehído,
2-, 3- ó 4-metilsulfinilbenzaldehído,
2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehído,
benzaldehído-2-carboxilato de etilo,
15 benzaldehído-3-carboxilato de isopropilo,
benzaldehído-4-carboxilato de butilo,
3-nitrobenzaldehído-4-carboxilato de etilo,
cinamonaldehído,
hidrocinamonaldehído,
20 formilciclohexano,
1-formilciclohexeno-3,
1-formilciclohexeno-1,3,
1-formil-ciclopenteno-3,
 α -, β - ó γ -piridinaldehído,
25 6-metilpiridin-2-aldehído,
furan-2-aldehído,
tiofen-2-aldehído,
pirrol-2-aldehído,
N-metilpirrol-2-aldehído,
30 2-, 3- ó 4-azidobenzaldehído,

pirimidin-4-aldehído,
5-nitro-6-metilpiridin-2-aldehído,
1- ó 2-naftalaldehído,
5-bromo-1-naftalaldehído,
5
quinolin-2-aldehído,
7-metoxi-quinolin-4-aldehído,
isoquinolin-1-aldehído.

10 Como diluyentes entran en consideración, en las va-
riantes de procedimiento a) a e), el agua y todos los disol-
ventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferen-
temente los alcoholes, por ejemplo, los alcoholes alquílicos
inferiores, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, ta-
les como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, por ejem-
plo, los dialquiléteres inferiores (preferentemente 3 a 5 -
15 átomos de carbono), tales como dietiléter ó éteres de anillo
tales como tetrahidrofurano, dioxano, los ácidos carboxíli-
cos alifáticos inferiores (preferentemente 2 a 5 átomos de -
carbono), tales como ácido acético, ácido propiónico, las -
dialquilformamidas inferiores (preferentemente 1 ó 2 átomos
20 de carbono por cada grupo alquilo), tales como dimetilforma-
mida, los alquilnitrilos inferiores (preferentemente 2 a 4 -
átomos de carbono), tales como acetonitrilo, sulfóxido dime-
tílico, bases heteroaromáticas líquidas, tales como piridina,
así como las mezclas de estos disolventes, incluyendo el agua
25 entre sí.

Las temperaturas de reacción pueden variar en las
variantes de procedimiento a) a e) dentro de un amplio mar-
gen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y unos 150°C, -
preferentemente entre 50 y 100°C, especialmente a la tempera-
30 tura de ebullición del disolvente empleado.

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

En la realización de las variantes de procedimiento a) a e) de la presente invención se emplean los productos de partida que participan en la reacción preferentemente, en caso dado, en cantidades aproximadamente molares. La amina empleada ó bien su sal se agrega convenientemente en un exceso de 1 a 2 moles. Las proporciones molares se pueden variar entre un amplio margen sin que por ello se inflencie desventajosamente el resultado.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas, - adicionalmente a los compuestos descritos en los ejemplos, - en detalle:

1-metil-2,6-dimetoximetil-4-(3',5'-dioxi-4'-iodofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

2-propil-6-propoximetil-4-(2'-metilsulfenilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de propilo y -5-carboxilato de isopropilo,

1-isopropilo-2,6-dimetoximetil-4-(3-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo,

2,6-dimetoximetil-4-(3-carboxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1-bencil-2,6-dipropoximetil-4-(3'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y -5-carboxilato de propilo,

1,2-dibutil-6-butoxietyl-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

2,6-dietoxietyl-4-(isoquinolil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y -5-carboxilato de isobutilo,

2,6-dimetoximetil-4-(5'-[4,6-dimetoxi]-pirimidil)-1,4-

dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-etil-2-metoxietil-6-propil-4-(2'-[5'-nitrofuril]-)-
1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de β -(etoxietilo),

5

2,6-dibutoximetil-4-(2'-N-propilpirril)-1,4-dihidropiri-
din-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

2,6-dimetoximetil-4-(3'-nitro-4'-oxi-fenil)-1,4-dihidro-
piridin-3-carboxilato de metilo y -5-carboxilato de isopropi-
lo,

10

2-metoximetil-6-isopropoxietil-4-(2'-[4'-bromotienil]-
-)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y -5-carboxila-
to de propilo.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medi-
camentos, especialmente como sustancias activas influenciado-
ras de los vasos y de la circulación.

15

Los compuestos de la presente invención muestran,
en detalle, los siguientes efectos principales:

1) Los nuevos compuestos producen en administra-
ción parenteral, oral ó perlingual una clara dilatación de -
los vasos coronarios de larga duración.

20

Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza
por un efecto simultáneo aliviador cardíaco similar al nitrí-
to. Influencian ó bien varían el metabolismo cardíaco en el
sentido de un ahorro de energía.

25

2) Los nuevos compuestos reducen la presión sangui-
nea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo -
tanto, se pueden emplear como medios antihipertensivos.

30

3) Se reduce la excitabilidad del sistema formador
de irritación y conductor de excitación dentro del corazón
obteniéndose en dosis terapéuticas un efecto antifibrilato-
rio demostrable.

5 4) Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema vascular ó manifestarse, mas ó menos aislado, en zonas de vasos circunscritas (por ejemplo, en el sistema nervioso central).

10 5) Los compuestos tienen fuertes efectos muscular-espasmolíticos lo que se aprecia claramente en la musculatura lisa del estómago, tracto intestinal, tracto urogenital y sistema respiratorio.

6) Los compuestos influyen en el nivel de colesteroles ó bien de lípidos en la sangre.

15 Los nuevos compuestos son por lo tanto adecuados para prevenir, mejorar ó curar enfermedades en las cuales se desean especialmente los efectos arriba mencionados.

20 La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados contienen uno ó varios compuestos de fórmula I y/ó de sus sales y que se componen de uno ó varios compuestos de fórmula I y/ó de sus sales, así como a los procedimientos para la obtención de estos preparados.

25 A la presente invención pertenecen también los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de unidades individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas cuyo contenido en sustancia activa corresponde a una fracción ó a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la

30

cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde al total de una dosis diaria, a media ó un tercio ó un cuarto de dicha dosis diaria.

5 Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéutica
mente adecuados se entienden los diluyentes, materiales de -
carga y agentes auxiliares de formulación sólidos, semisólidos ó líquidos de cualquier clase.

10 Como preparados farmacéuticos preferentes sean men
cionadas las tabletas, grageas, cáptulas, píldoras, granula
dos, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones.

15 Las tabletas, grageas, cápsulas y píldoras pueden
contener la ó las sustancias activas junto con los excipien
tes usuales, tales como a) agentes de carga ó alargadores, -
por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, mani
20 ta y ácido silícico, b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa
carboximetílica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona,
c) agentes humectantes, por ejemplo, glicerina, d) agentes -
de aspersion, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio y
bicarbonato sódico, e) facilitadores de la disolución, por -
ejemplo, parafina y f) aceleradores de la resorcpción, por -
ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, g) agentes de re
25 ticulación, por ejemplo, alcohol acetílico, monoestearato de
glicerina, h) agentes de absorción, por ejemplo, caolina y -
bentonita e i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de
calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos ó mezclas
de los productos mencionados bajo a) - i).

30 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granula
dos se pueden dotar de los revestimientos y recubrimientos -
usuales, en caso dado conteniendo agentes opacificantes y es
tar también compuestos de manera que cedan la ó las sustan-

cias activas sólo ó preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, pudiéndose emplear como masas de encamado por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

5 La ó las sustancias activas se pueden presentar en caso dado con uno ó varios de los excipientes mencionados - también en forma microencapsulada.

10 Los supositorios pueden contener además de la ó - las sustancias activas las sustancias excipientes usuales hidrosolubles ó hidrosolubles, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, y ésteres superiores (por ejemplo, alcohol C₁₄ con ácido graso C₁₆) ó mezclas de estas sustancias.

15 Las soluciones y emulsiones pueden contener además de la ó las sustancias activas los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la disolución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 20 dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla - de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, - aceite de aoliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano ó las mezclas de estas sustancias.

25 Para la aplicación parenteral son adecuadas las soluciones y emulsiones también en forma estéril e isotónica.

30 Las suspensiones pueden contener además de la ó - las sustancias activas los excipientes usuales, tales como - diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, pro

pilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes - isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y -sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de alu minio, agar-agar y traganta ó mezclas de estas sustancias.

5 Las mencionadas formas de formulización pueden con tener además también colorantes, agentes de conservación, ta les como aditivos mejoradores del sabor y del olor, por ejem plo, aceite de menta, aceite de eucaliptos y edulcorantes, - por ejemplo, sacarina.

10 Los compuestos terapéuticamente activos deberán en contrarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, prefe rentemente de un 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

15 Los preparados farmacéuticos arriba mencionados - pueden contener, además de los compuestos de fórmula I y/ó - de sus sales, también otras sustancias farmacéuticamente ac tivas.

20 La obtención de los preparados farmacéuticamente - activos arriba mencionados se efectúa de la forma usual se- gún métodos conocidos, por ejemplo, por mezcla de la ó las - sustancias activas con el ó los excipientes.

25 La presente invención comprende asimismo el empleo de los compuestos de fórmula I y/ó de sus sales así como de los preparados farmacéuticos que contienen uno ó varios com puestos de fórmula I y/ó de sus sales, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/ó curar las enfermeda des arriba mencionadas.

30 Las sustancias activas ó los preparados farmacéuti camente activos se pueden aplicar preferentemente por vía - oral, parenteral y/ó rectal con preferencia por vía oral y - parenteral, especialmente perlingual e intravenosamente.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar la ó las sustancias activas en aplicación parenteral (intravenosa) en cantidades de unos 0,005 a unos 10, preferentemente de unos 0,02 a 5 mg/kg de peso corporal cada 24 horas y en aplicación oral en cantidades de unos 0,1 a unos 50, - preferentemente 1 a 30 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias administraciones individuales para lograr los resultados deseados. Una dosis individual contiene la ó las sustancias activas preferentemente en unos 0,1 a unos 10, especialmente 0,2 a 5 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, pudiera ser necesario desviarse de las - dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y del peso corporal del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento así como del período ó bien intervalo dentro del cual se efectúa la administración. Así, en - algunos casos pudiera ser suficiente una cantidad inferior a la arriba mencionada mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite de cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria en cada caso y la forma de aplicación de las sustancias activas se puede determinar fácilmente por cualquier especialista a base de sus conocimientos específicos.

El efecto coronario de algunos compuestos característicos de la presente invención se puede demostrar mediante los resultados de los ensayos contenidos en la Tabla I.

TABLA I.

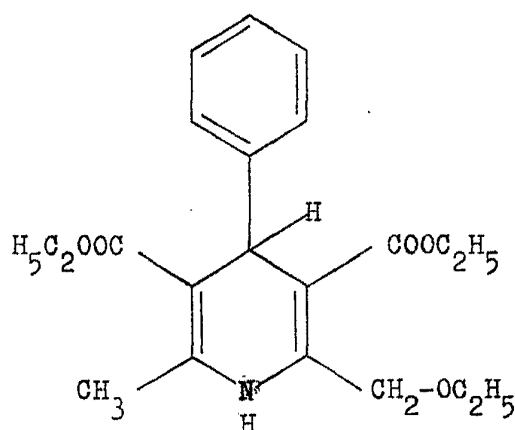
| Compuesto del ejemplo nº | Aumento claramente apreciable de la saturación de oxígeno en el seno co- ronario. | Dosis (mg/kg - i.v.) | Duración del efecto (min.) |
|-----------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|
| 5 | | 1 | 20 |
| | | 2 | 120 |
| | | 3 | 45 |
| | | 4 | 180 |
| 10 | | 7 | 45 |
| | | 8 | 60 |
| | | 10 | 150 |
| | | 12 | 30 |
| | | 13 | 45 |
| 15 | | 14 | 45 |
| | | 15 | 20 |
| | | 17 | 20 |

i.v. = intravenosa

20 El efecto coronario se determinó según los métodos en general usuales, conocidos por la literatura, en perros - bastardos narcotizados, catetizados en el corazón, mediante medición del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

25 La obtención de los nuevos compuestos se explica a base de los ejemplos a continuación.

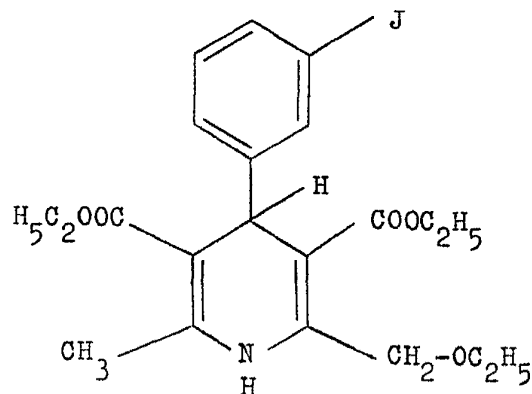
Ejemplo 1.



15 Después de calentar una solución de 10,6 g. de benzaldehído, 17,4 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 13 g. de β -aminocrotonato de etilo en 80 cc. de etanol durante varias horas, se obtiene el 2-etoximetil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en un rendimiento del 65 % de la teoría y en forma de cristales amarillos del punto de fusión 112°C.

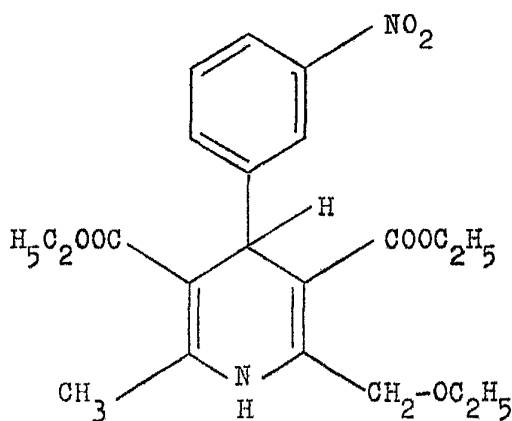
20

Ejemplo 2.



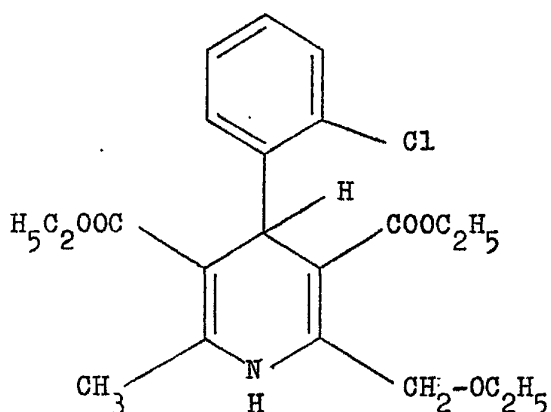
Una solución de 5,8 g. de 3-iodobenzaldehído, 4,4 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 3,3 g. de β -aminocrotonato de etilo en 30 cc. de etanol se calienta hasta hervir durante la noche y después se enfría. Después de enfriar, se obtiene 2-etoximetil-6-metil-4-(3'-iodofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en un rendimiento del 60 % de la teoría y en forma de cristales amarillos claros que funden a 124°C.

Ejemplo 3.



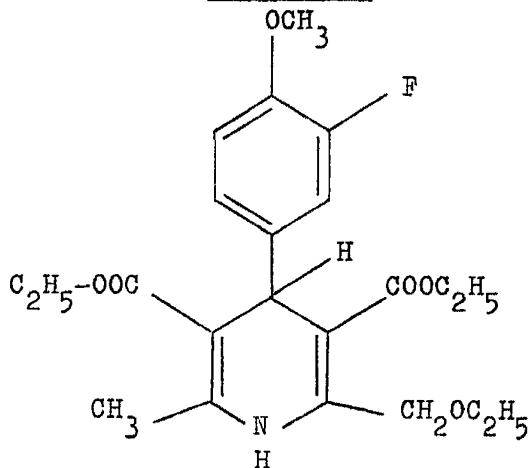
15 g. de 3-nitrobenzaldehído, 18 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 13 g. de β -aminocrotonato de etilo se calientan en 60 cc. de etanol durante unas 5 horas, la mezcla se enfría y el producto se separa por filtración y se enjuaga con etanol frío. Se obtiene el 2-etoximetil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales amarillo claro del punto de fusión 120 - 122°C en un rendimiento del 70 % de la teoría.

Ejemplo 4.



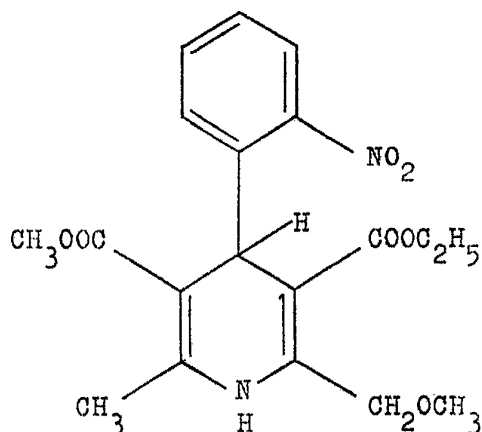
15 Después de calentar una solución de 14 g. de 2-cloro
benzaldehído, 17,4 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y
13 g. de β -aminocrotonato de etilo en 80 cc. de etanol bajo
reflujo durante varias horas, se obtiene después de enfriar
el 2-etoximetil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-
20 3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales amarillo
claro del punto de fusión 115°C en un rendimiento de un 55 %
de la teoría.

Ejemplo 5.



15,4 g. de 3-fluor-4-metoxibenzaldehído, 17,4 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 13 g. de β -aminocrotonato de etilo en 80 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante la noche, la mezcla se enfría y después de filtrar y lavar con etanol frío se obtiene el 2-etoximetil-6-metil-4-(3'-fluor-4'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en un rendimiento del 35 % de la teoría y en forma de cristales blancos del punto de fusión 120°C.

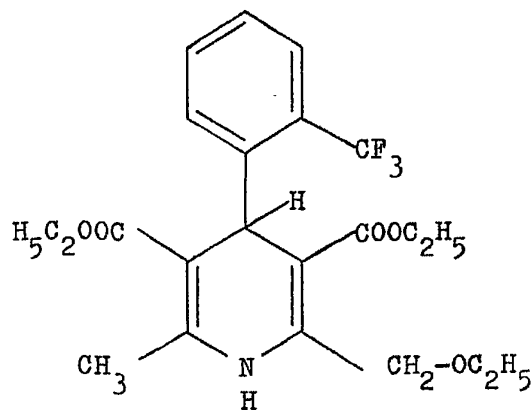
Ejemplo 6.



Después de calentar una solución de 6,2 g. de 2-nitrobenzaldehído, 6,6 g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 4,8 g. de β -aminocrotonato de metilo en etanol bajo reflujo durante 6 a 8 horas, la mezcla se enfría y el producto se separa por filtración y se lava con un poco de etanol frío. El 2-metoxi-metil-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-carboxilato de etilo y -3,5-dicarboxilato de metilo se obtiene en forma de cristales ligeramente amarillos del pun-

to de fusión 143 - 145°C. Rendimiento: 45 % de la teoría.

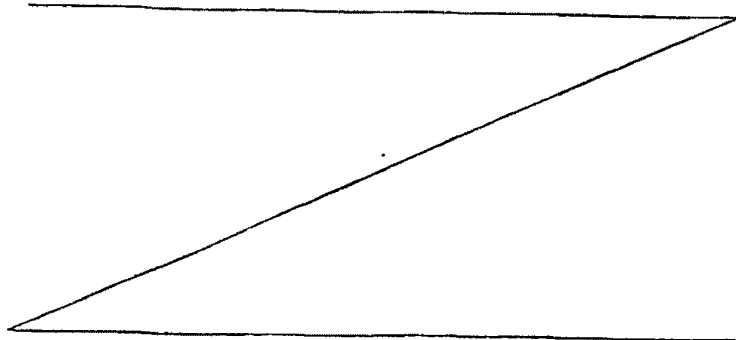
Ejemplo 7.



15

7,4 g. de 2-trifluormetilbenzaldehído, 17,4 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 13 g. de β -aminocrotonato de etilo en 80 cc. de etanol se calientan bajo reflujo durante la noche, la mezcla se enfría y se obtiene el 2-etoximetil-6-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales blanco-amarillo del punto de fusión 112°C, en un rendimiento del 55 % de la teoría.

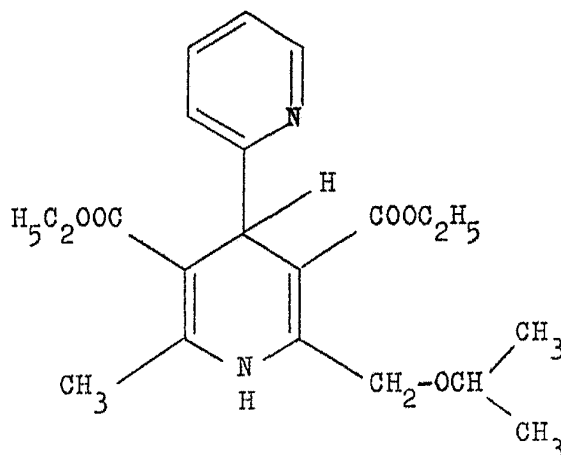
20



Ejemplo 8.

5

10



15

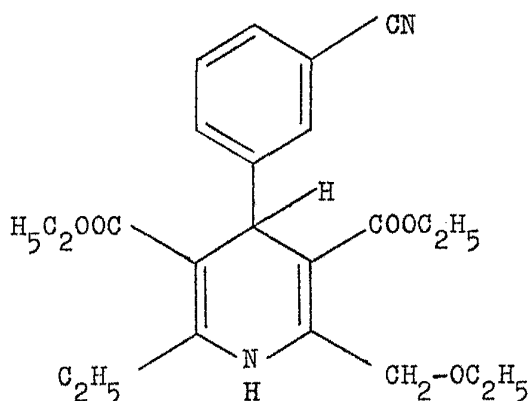
Una solución de 10,4 cc. de piridin-2-aldehído, 19 g. de γ -isopropoxiacetoacetato de etilo (punto de ebullición 106 - 108°C/12 mm.) y 13 g. de β -aminocrotonato de etilo en 60 cc. de etanol se mantiene hirviendo durante 6 - 8 horas y después se enfría obteniéndose el 2-isopropoximetil-6-metil-4- α -piridil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo en forma de cristales amarillo claro del punto de fusión - 184°C en un rendimiento del 35 % de la teoría.

20

Ejemplo 9.

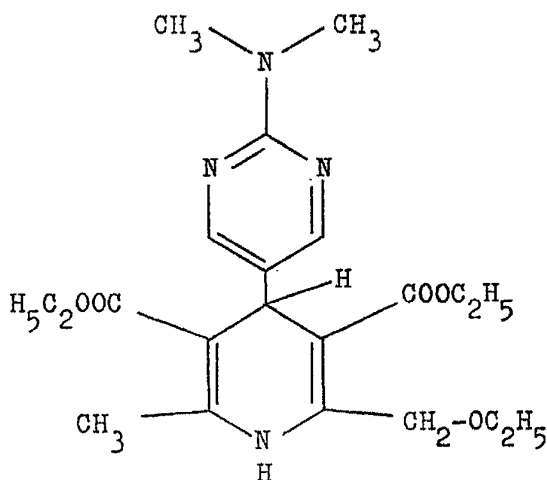
25

30



6,5 g. de 3-cianobenzaldehído, 8,7 g. de γ -etoxi
acetoacetato de etilo y 7,2 g. de β -amino- β -etilacrilato
de etilo en 80 cc. de etanol se calientan durante la noche -
bajo reflujo, la mezcla se enfría y después de filtrar y la-
var con etanol frío se obtiene 2-etoximetil-6-etil-4-(3'-cia-
nofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en
forma de cristales amarillo claro del punto de fusión 125°C
y en un rendimiento del 42 % de la teoría.

Ejemplo 10.

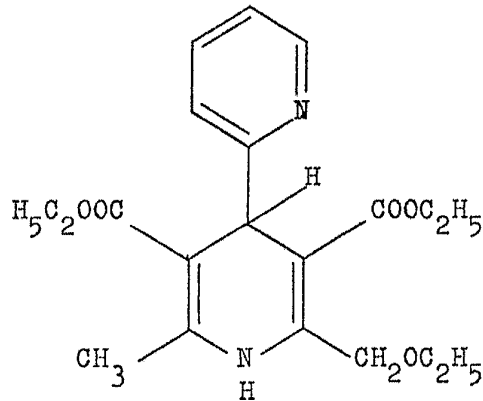


7,5 g. de 2-dimetilaminopirimidin-5-aldehído, 8,7
g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 6,5 g. de β -aminocro-
tonato de etilo en 40 cc. de etanol se calientan hasta her-
vir durante la noche y después de enfriar y filtrar se obtie-
ne el 2-etoxi-metil-6-metil-4-(2'-dimetilaminopirimidil)-1,4-
dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cris-
tales beige claro del punto de fusión 124°C y en un rendi-
miento del 40 % de la teoría.

Ejemplo 11.

5

10



15

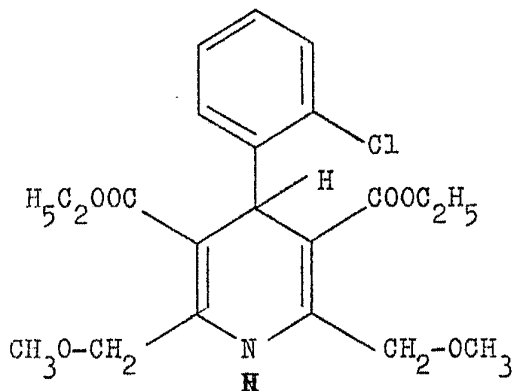
7,5 g. de piridin-2-aldehído, 15 g. de γ -etoxiace
toacetato de etilo y 9,1 g. de β -aminocrotonato de etilo en
60 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante 5 - 6 ho-
ras y después de enfriar y filtrar se obtiene el 2-etoximetil-
-6-metil-4-(2-piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato -
de dietilo en forma de cristales amarillo claro del punto de
fusión 135°C y en un rendimiento del 35 % de la teoría.

20

Ejemplo 12.

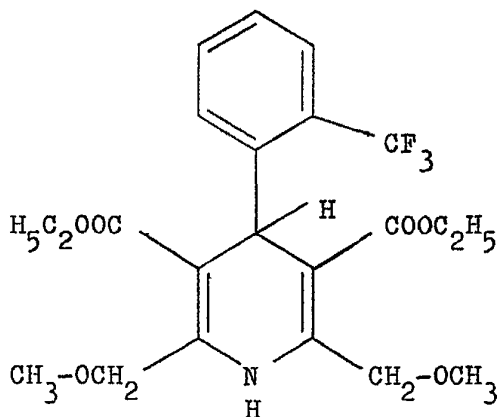
25

30



Una solución de 14 g. de 2-clorobenzaldehído, 32 g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 10 cc. de amoníaco acuoso concentrado en 60 cc. de etanol se calienta hasta hervir durante la noche y después de filtrar se obtiene el 2,6-dimetoximetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo en forma de cristales ligeramente amarillos - del punto de fusión 133 - 134°C y en un rendimiento del 55 % de la teoría.

Ejemplo 13.

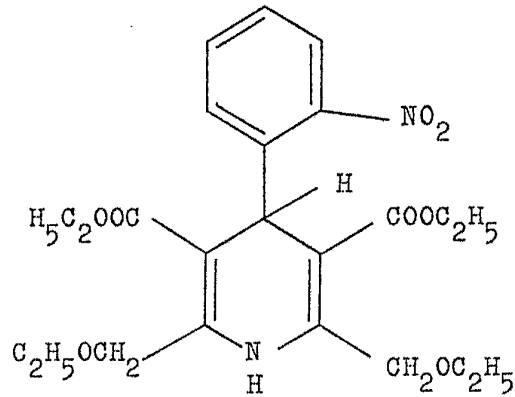


8,7 g. de 2-trifluormetilbenzaldehído, 16 g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 5 cc. de amoníaco acuoso concentrado en 30 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante la noche, la mezcla se enfría y se obtiene el 2,6-dimetoximetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales marrón claro del punto de fusión 133 - 134°C y en un rendimiento del 60 % de la teoría.

Ejemplo 14.

5

10



15

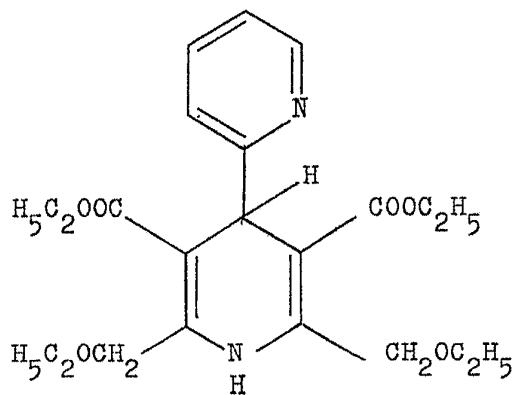
Una solución de 15 g. de 2-nitrobenzaldehído, 35 g. de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 11 cc. de amoníaco acuoso concentrado en 80 cc. de etanol se calienta hasta hervir durante la noche y después se enfría. Después de filtrar se obtiene el 2,6-(diethoximetil)-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales amarillos del punto de fusión 138 - 140 y en un rendimiento del - 50 % de la teoría.

20

Ejemplo 15.

25

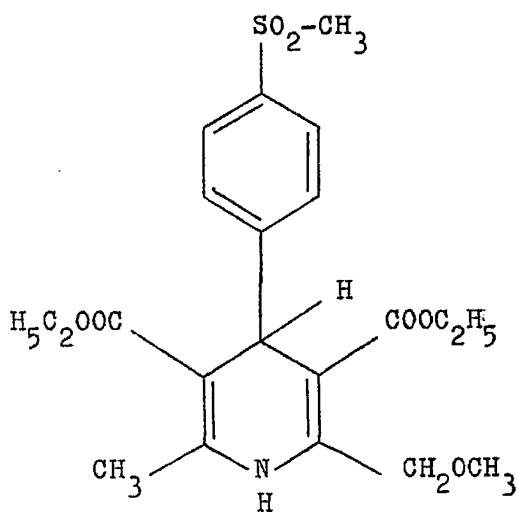
30



5,2 cc. de piridin-2-aldehído, 17,4 g. de γ -etoxi
acetoacetato de etilo y 5 cc. de amoníaco acuoso concentrado
en 40 cc. de etanol se calientan durante la noche hasta her-
vir, la mezcla se enfría, el producto se separa por succión,
5 los cristales obtenidos (p.f. 110°C) se disuelven en éter y
la sal HCl se precipita con cloruro de hidrógeno etérico. El
hidrocloruro del 2,6-(dietoximetil)-4- α -piridil-1,4-dihidro
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo obtenido funde a 168 -
- 170°C. Rendimiento: 45 % de la teoría.

10

Ejemplo 16.



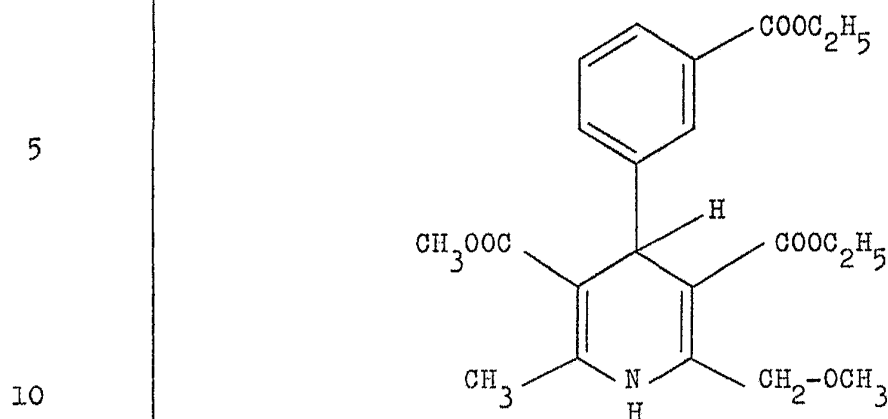
20

Una solución de 9,2 g. de 4-metilsulfonilbenzaldehí
do, 8 g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 6,5 g. de β -ami
nocrotonato de etilo en 40 cc. de etanol se calienta hasta -
25 hervir y, después de enfriar, se obtiene el 2-metoximetil-6-
metil-4-(4'-metilsulfonilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicar
boxilato de dietilo en forma de cristales amarillos del p.f.
156 - 158°C.

30

Rendimiento: 65 % de la teoría.

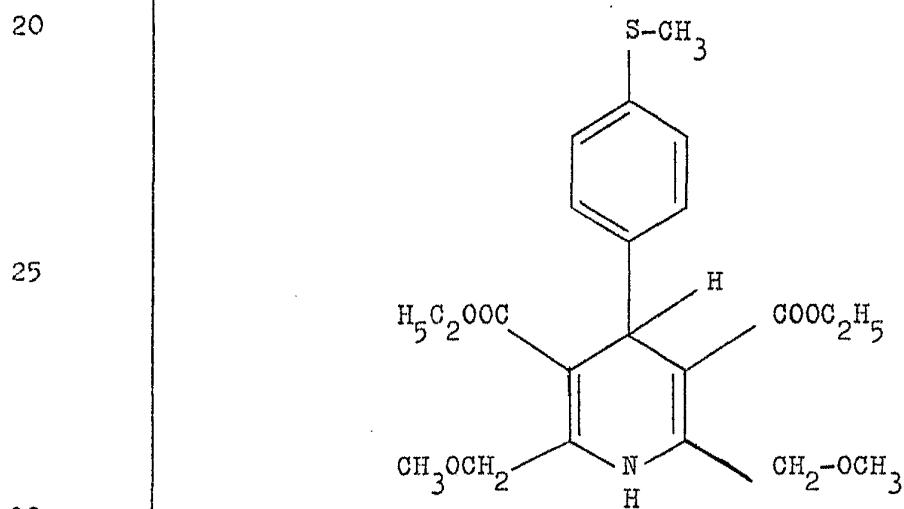
Ejemplo 17.



15

Después de calentar una solución de 8,9 g. de 3-carboetoxibenzaldehído, 8 g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 6 g. de β -aminocrotonato de metilo en 30 cc. de etanol durante varias horas se obtiene el 2-metoximetil-6-metil-4-(3'-carboetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y -5-carboxilato de etilo en forma de cristales amarillos claro del p.f. 108 - 110°C, rendimiento 60 % de la teoría.

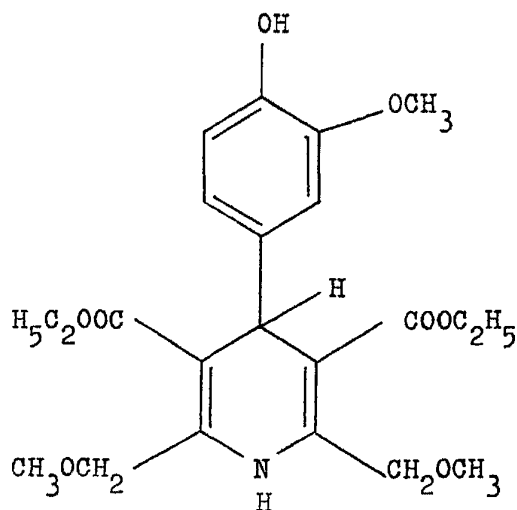
Ejemplo 18.



7,6 g. de 4-metilmercaptobenzaldehído, 16 g. de β -metoxiacetoacetato de etilo y 6 cc. de amoníaco acuoso concentrado en 30 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante 6 - 8 horas y se obtiene el 2,6-dimetoximetil-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales boige del punto de fusión 136 - 138°C. Rendimiento: 50 % de la teoría.

a) El mismo compuesto, del punto de fusión 137 - 138°C, se obtiene si 7,6 g. de 4-metilmercaptobenzaldehído y 16 g. de β -amino- γ -metoxicrotonato de etilo en 40 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante la noche.

Ejemplo 19.



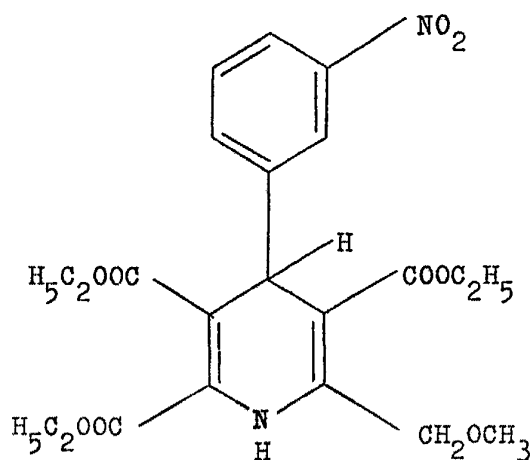
7,6 g. de 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído, 16 g. de γ -metoximetilacetoacetato de etilo y 12 cc. de amoníaco acuoso concentrado en 30 cc. de etanol se calientan hasta hervir durante la noche y después de enfriar se obtiene el 2,6-dime

toximetil-4-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales ligeramente amarillos del punto de ebullición 140 - 142°C en un rendimiento del 40 % de la teoría.

5

Ejemplo 20.

10



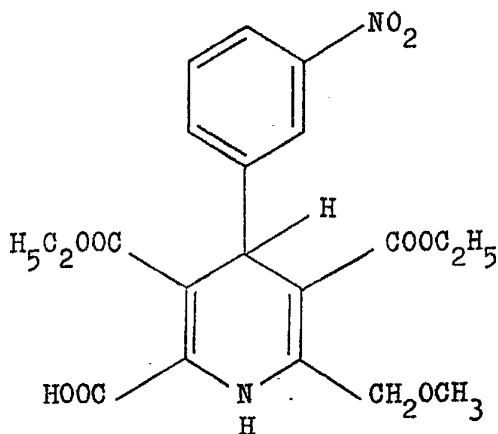
15

20

25

Después de calentar una solución de 15,1 g. de 3-nitrobenzaldehído, 16 g. de β -amino- γ -metoxicrotonato de etilo y 19 g. de oxalacetato de dietilo en 60 cc. de etanol bajo reflujo durante 12 horas, la mezcla se evapora en vacío y se obtiene el 2-metoximetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo en un rendimiento casi cuantitativo en forma de un aceite amarillo ($n_D^{50} = 1,5353$).

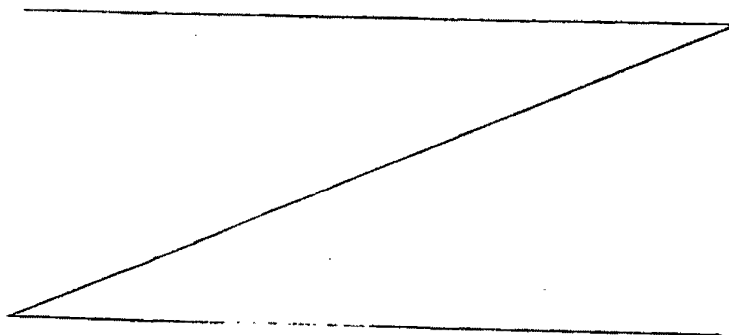
Ejemplo 21.



15

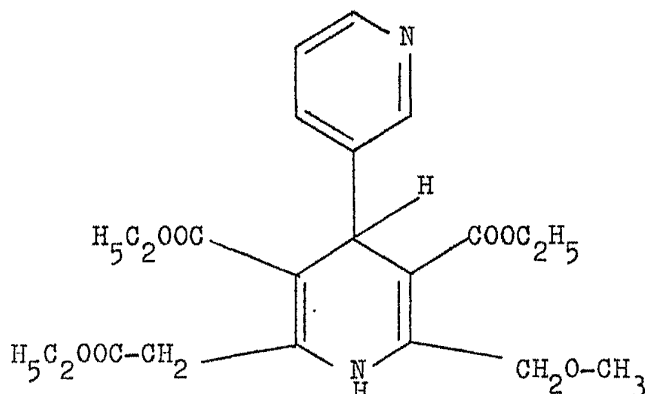
Después de agregar a una solución 1,15 g. de sodio en 25 cc. de etanol, 23 g. del triéster obtenido según el ejemplo 20, se calienta en un total de 200 cc. de etanol hasta hervir durante la noche, la mezcla se concentra en vacío, el residuo se recoge en agua y después de filtrar el producto se precipita con ácido sulfúrico diluido. Se obtiene el ácido 2-metoximetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y -6-carboxílico en forma de cristales amarillos del punto de fusión 146°C en un rendimiento del 50 % de la teoría.

20



Ejemplo 22.

5



10

Una solución de 10,2 cc. de piridin-3-aldehído, 16

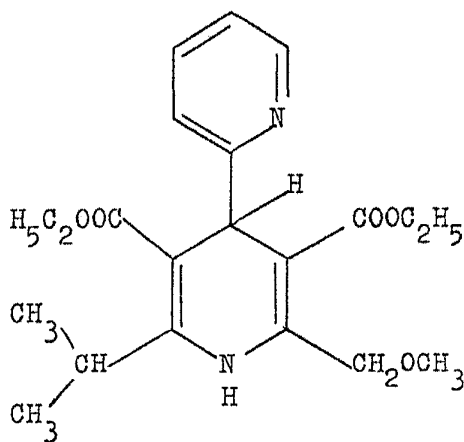
15

g. de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 20 g. de β -iminoglu tarato de etilo en 40 cc. de etanol se calienta hasta hervir durante la noche y después se enfría. Se obtienen después de enfriar el 2-metoximetil-4-(β -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y -6-acetato de etilo en forma de cristales amarillo claro del punto de fusión 104 - 106°C en un rendimiento del 65 % de la teoría.

20

Ejemplo 23.

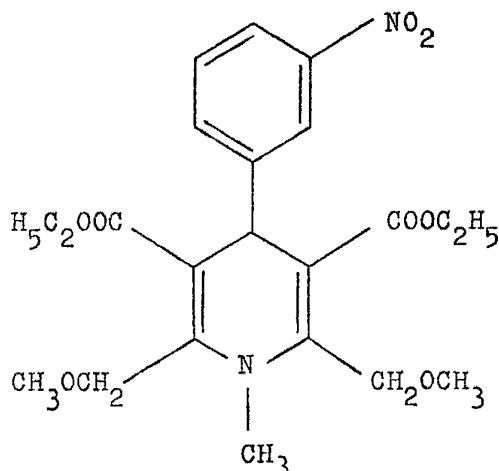
25



30

Una solución de 5,2 cc. de piridin-2-aldehído. 8 g. de isobutiroil-acetato de etilo y 8 g. de β -amino- γ -metoxi crotonato de etilo (p. eb. 112 - 116 $^{\circ}$ /10 mm.) en 40 cc. de etanol se calienta hasta hervir durante la noche y se concentra, el residuo se recoge en éter y se precipita el 2-metoximetil-6-isopropil-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, como hidrocioruro con ácido clorhídrico etérico. Se obtienen cristales amarillo claro del p.f. 198 - 200 $^{\circ}$ C. Rendimiento: 60 %.

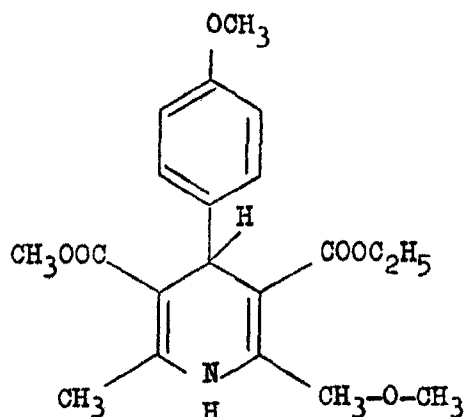
Ejemplo 24.



7,5 g. de 3-nitrobenzaldehído, 16 g. de γ -metoxi acetoacetato de etilo y 5 g. de clorohidrato metilamínico en 40 cc. de piridina se calientan a 90 - 100 $^{\circ}$ C durante 5 - 6 horas, la mezcla se concentra en vacío, el residuo se recoge en éter, la solución etética se lava con ácido clorhídrico - diluído y con agua, se seca y se evapora.

El 1-metil-2,6-dimetoximetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtiene como aceite marrón en un rendimiento del 90 %.

Ejemplo 25.



5

10

15

6,8 g de 4-metoxibenzaldehído, 8 g de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 6 g de β -aminocrotonato de metilo se calientan en 40 cc de etanol durante la noche hasta hervir, se enfría y, después de separar por succión se obtiene el 2-metoximetil-6-metil-4-(4'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo en cristales amarillo claro del p.f. 168°C (etanol). Rendimiento: 45 %.

El mismo compuesto del p.f. 168°C se obtiene según las variantes del procedimiento (a), (b) y (c) por

20

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 4-metoxibenciliden-acetoacetato de metilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo,

6 horas a 90 - 100°C, 6

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

25

Rendimiento: 55 %.

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 4-metoxibenciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de metilo,

6 horas a 90 - 100°C, 6

30

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

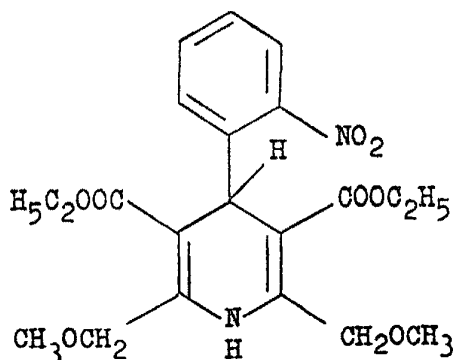
Rendimiento: 40 %.

(c) Calentamiento durante 20 horas de 0,1 moles de 4-metoxi-benzaldehido, 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de metilo en 100 cc de etanol bajo reflujo.

5

Rendimiento: 50 %.

Ejemplo 26.



(e) La solución de 7,5 g de 2-nitrobenzaldehido, 16 g de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 6 cc de amoniaco concentrado se calienta en 50 cc de etanol durante la noche hasta hervir y a continuación se enfría. Después de separar por succión y lavar con éter se obtiene el 2,6-dimetoximetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en forma de cristales amarillos del p.f. 151-152°C (etanol).

20

25

Rendimiento: 55 %.

El mismo compuesto del p.f. 152°C se obtiene según las variantes (b) y (d) por

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 2-nitrobenziliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -amino-

30

crotonato de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 a 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo,

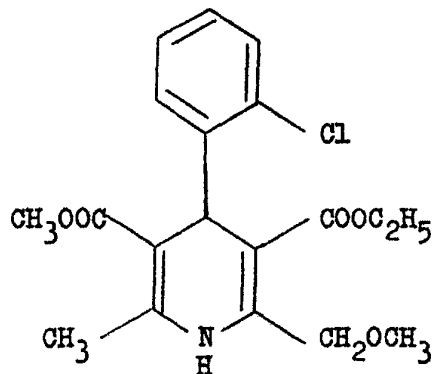
Rendimiento: 40 %.

- 5 (d) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 2-nitrobenzaldehido, 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de γ -metoxiacetoacetato de etilo en 100 cc de etanol bajo reflujo, Rendimiento: 55 %.

10

Ejemplo 27.

15



20

- (d) La solución de 7 g de 2-clorobenzaldehido, 8 g de γ -metoxi-acetoacetato de etilo y 6 g de β -aminocrotonato de metilo se calienta durante la noche en 40 cc de etanol hasta hervir y después de enfriar y separar por succión se obtiene el 2-metoximetil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo en forma de cristales amarillos del p.f. 184°C (etanol).

25

Rendimiento: 30 %.

30

El mismo compuesto del p.f. 184°C se obtiene según las variantes del procedimiento (a), (b) y (c) por

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 2-clorobenciliden-acetoacetato de metilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 a 25 horas en 100 cc de etanol hasta hervir.

Rendimiento: 50 %.

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 2-clorobenciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de metilo,

6 horas a 90-100°C, ó

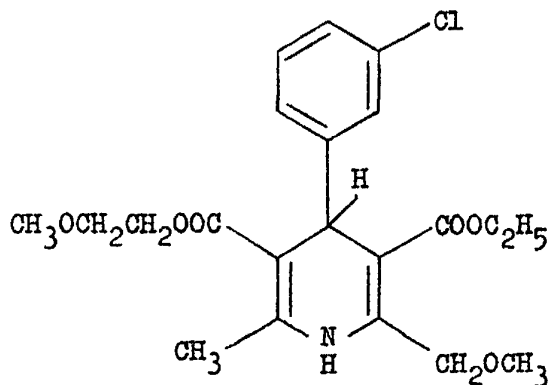
20 a 25 horas en 100 cc de metanol bajo reflujo.

Rendimiento: 25 %.

(c) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 2-clorobenzaldehído, 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de metilo en 100 cc de metanol bajo reflujo.

Rendimiento: 45 %.

Ejemplo 28.



(d) Se calienta la solución de 7 g de 3-clorobenzaldehído, 8 g de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 8 g de β -aminocrotonato de β -metoxietilo durante la noche en 30 cc de etanol

hasta hervir y, después de enfriar y separar por succión se obtiene el 2-metoximetil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de β -metoxietilo en cristales amarillos del p.f. 116-118°C (etanol).

5

Rendimiento: 35 %.

El mismo compuesto del p.f. 118°C se obtiene según las variantes (a), (b) y (c) por

10

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 3-clorobenciliden-acetoacetato de β -metoxietilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 a 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 35 %.

15

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 3-clorobenciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de β -metoxietilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 a 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

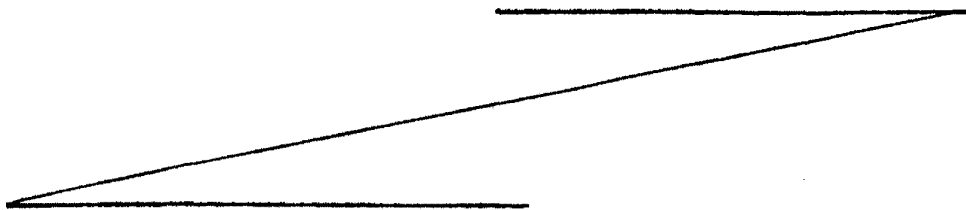
20

Rendimiento: 30 %.

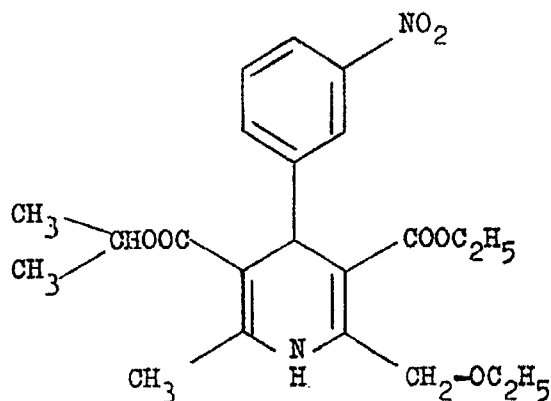
(c) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 3-clorobenzaldehído, 0,1 moles de metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de β -metoxietilo en 100 cc de etanol bajo reflujo.

25

Rendimiento: 45 %.



Ejemplo 29.



(d) La solución de 15 g de 3-nitrobenzaldehído, 17,4 g de γ -etoxiacetato de etilo y 14,4 g de β -aminocrotonato de propilo (p.eb. 102°C/10 mm) se calienta en 80 cc de etanol durante la noche hasta hervir. Después de enfriar y separar por succión se obtiene el 2-etoximetil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de isopropilo en cristales amarillos del p.f. 128-130°C.

Rendimiento: 50 %.

El mismo compuesto del p.f. 130°C se obtiene según las variantes del procedimiento (a), (b) y (c) por

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenciliden-acetoacetato de isopropilo y 0,1 moles de γ -etoxi- β -aminocrotonato de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 40 %.

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenciliden- γ -etoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de isopropilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 a 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 30 %.

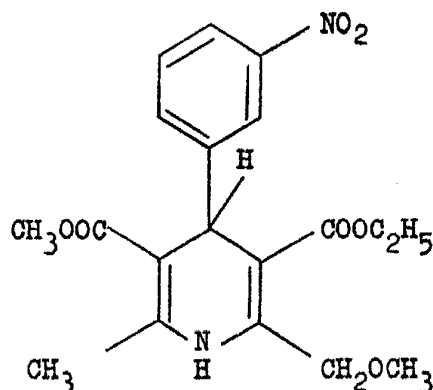
5

(c) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 3-nitrobenzaldehído, 0,1 moles de γ -etoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de isopropilo en 80 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 50 %.

Ejemplo 30.

10



15

20

(d) Se calientan 18,3 g de 3-nitrobenzaldehído, 19,5 g de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 16,1 g de β -aminocrotonato de metilo en 100 cc de etanol durante la noche hasta hervir, se enfría, y, después de separar por succión se obtiene el 2-metoximetil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo en cristales amarillos del p.f. 158-160°C (etanol).
Rendimiento: 60 %.

25

El mismo compuesto del p.f. 160°C se obtiene según las variantes de procedimiento (a), (b) y (c) por

30

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenziliden-acetoacetato de metilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato

de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 65 %.

5 (b) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenziliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de metilo,

6 horas a 90-100°C, ó

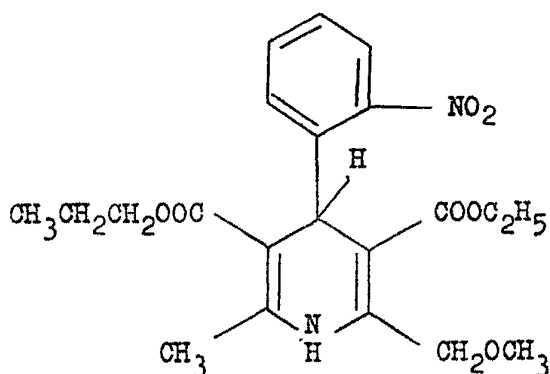
20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

10 Rendimiento: 45 %.

(c) Calentamiento de una solución de 0,1 moles de 3-nitrobenzaldehído, 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de metilo en 80 cc de etanol bajo reflujo.

15 Rendimiento: 65 %.

Ejemplo 31.



25

(d) La solución de 6,9 g de 2-nitrobenzaldehído, 7,2 g de γ -metoxiacetoacetato de etilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de propilo en 40 cc de etanol se calienta durante la noche hasta hervir. Se enfría, se separa por succión y, en un rendimiento del 45 %, se obtiene el 2-metoximetil-6-me

30

til-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de propilo en cristales amarillos del p.f. 106-108°C (etanol),

Rendimiento: 50 %.

5

El mismo compuesto del p.f. 108°C se obtiene según las variantes de procedimiento (a), (b) y (c) por

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 2-nitrobenciliden-acetoacetato de propilo y 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo,

10

6 horas a 90-100°C, ó

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 40 %.

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 2-nitrobenciliden- γ -metoxiacetoacetato de etilo y β -aminocrotonato de propilo,

15

6 horas a 90-100°C, ó

20 hasta 25 horas en 100 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 30 %.

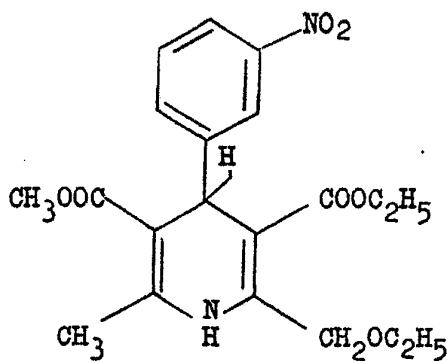
(c) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 2-nitrobenzaldehído, 0,1 moles de γ -metoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de propilo en 100 cc de etanol bajo reflujo.

20

Rendimiento: 50 %.

Ejemplo 32.

25



30

(d) 30 g de 3-nitrobenzaldehído, 34,8 g de γ -etoxiacetoacetato de etilo y 23,2 g de β -aminocrotonato de metilo se calientan en 150 cc de etanol durante la noche hasta hervir y se obtiene, después de enfriar y separar por succión, el 2-etoximetil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo en forma de cristales beige del p.f. 118-120°C.
Rendimiento: 80 %.

5

El mismo compuesto del p.f. 120°C se obtiene según las variantes del procedimiento (a), (b) y (c) por

10

(a) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenciliden-acetoacetato de metilo y 0,1 moles de γ -etoxi- β -aminocrotonato de etilo,

6 horas a 90-100°C, ó

15

20 hasta 25 horas en 80 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 70 %.

(b) Calentamiento de 0,1 moles de 3-nitrobenciliden- γ -etoxiacetoacetato de etilo y 0,1 moles de β -aminocrotonato de metilo,

20

6 horas a 90-100°C, ó

20 hasta 25 horas en 80 cc de etanol bajo reflujo.

Rendimiento: 60 %.

(c) Calentamiento durante 20 horas de una solución de 0,1 moles de 3-nitrobenzaldehído, 0,1 moles de γ -etoxi- β -aminocrotonato de etilo y 0,1 moles de acetoacetato de metilo en 100 cc de metanol bajo reflujo.

25

Rendimiento: 80 %.

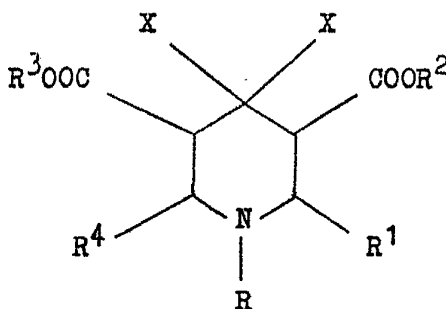
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

30

susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

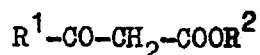
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de alcoxialquilhidropiridinas, de fórmula

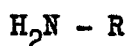


en la que R significa hidrógeno ó un resto alifático, saturado o insaturado, R¹ significa alcoxialquilo, R² y R³ son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo y/ó en caso dado interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, R⁴ significa hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo ó el resto $-(CH_2)_n-COOR^5$, donde R⁵ significa hidrógeno o alquilo y n representa un número de 0 a 3, y X significa un resto arilo, que en caso dado está sustituido una a tres veces por nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, hidroxilo, aciloxi, carbalcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, S(O)_m-alquilo, donde m representa un número de 0 a 2, fenilo, trifluorometilo y/ó halógeno, pudiendo los sustituyentes en el resto arilo ser iguales ó diferentes, bencilo, estirilo, cicloalquilo, cicloalquenilo ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, difenilo, furilo ó pirrilo, en caso

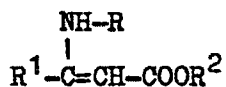
5 dado sustituidos por alquilo, alooxi, dialquilamino, nitro, ó halógeno y sus sales, caracterizado porque ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos, de fórmula



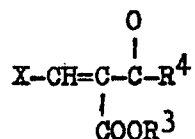
en la que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado. junto con aminas de fórmula



10 en la que R tiene el significado arriba indicado, ó sus sales, en caso dado después de aislar las enaminas de fórmula



15 en la que R, R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, que se forman en caso dado a partir de los ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos y de las aminas ó de las sales amínicas, se hacen reaccionar con derivados de ilideno de fórmula



20 en la que X, R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a temperaturas
25 entre 20 y 150°C, con preferencia entre 50 y 100°C.

2ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de alcoxilalquilhidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 64 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 31 MAYO 1976

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

BOBENZ AGENA Y MOER
c. p. Fernando L. Ozeta Fernández

