

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	461.257	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	1-8-1977	

6 MAR 1978

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(51) NUMERO		
27945/75	2-7-1975	Gran Bretaña
51524/75	16-12-1975	"
13761/76	5-4-1976	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	No. 449.521

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINA"

(71) SOLICITANTE (S)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(File 1484-4 Div. IV)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)
Yoshinari Sato

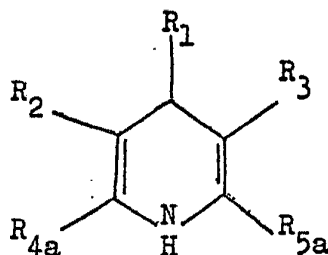
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
(P.-66.656)

Jga

1 La presente invención se refiere a un procedi-
 miento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropi-
 ridina de acuerdo con la fórmula general

5



(I)

10 en la cual R_1 es fenilo que puede tener uno o más susti-
 tuyentes apropiados seleccionados entre ha-
 lógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi
 y aliloxi o tienilo o furilo,

15 R_2 y R_3 son cada uno, iguales o diferentes,
 carboxi esterificado,

20 y uno entre R_{4a} y R_{5a} es hidrógeno, metilo o
 alcanilo con 1 ó 2 átomos de carbono, en
 el cual el grupo carbonilo está protegido
 con un grupo protector apropiado. Los ter-
 minos empleados en las definiciones de los
 símbolos de las fórmulas generales dadas
 en la presente memoria y reivindicaciones
 se explican a continuación:

25 Halógeno o mitad halo es flúor, cloro, bromo o
 yodo.-

Halometilo puede ser un mono-halo metilo tal co-
 mo clorometilo o bromometilo; di-halometilo tal como di-
 clorometilo; y tri-halometilo tal como trifluorometilo.-

30 Carboxi esterificado para R_2 y R_3 puede ser
 alcoxi inferior-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxi

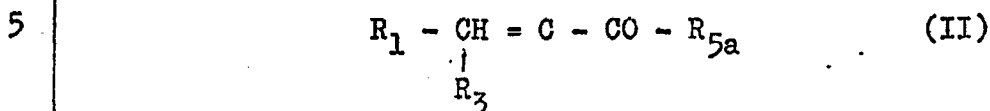
1 carbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicar-
bonilo; halo(alcoxi inferior)carbonilo tal como los halo-
-análogos de alcoxycarbonilo precedentemente mencionados
(por ejemplo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarboni-
5 lo, 2 (ó 3)-cloropropoxicarbonilo, 2 (ó 3)-bromopropoxi-
carbonilo, 2,2-dicloroetoxicarbonilo ó 2,2,2-tricloroeto-
xicarbonilo); hidroxialcoxi inferior carbonilo tal como
2-hidroxietoxicarbonilo ó 2(ó 3)-hidroxipropoxicarbonilo;
alcoxi inferior (alcoxi inferior)carbonilo tal como 2-me-
10 toxi etoxicarbonilo, 2-etoxietoxicarbonilo ó 2(ó 3)-meto-
xi(ó etoxi)propoxicarbonilo; ariloxicarbonilo tal como fe-
noxycarbonilo, toliiloxicarbonilo, xililoxicarbonilo ó p-
clorofenoxicarbonilo; ar(alcoxi inferior)-carbonilo tal
como benciloxicarbonilo, p-bromo enciloxicarbonilo, o-me-
15 toxi benciloxicarbonilo ó fenetiloxicarbonilo; ar(alcoxi
inferior)-(alcoxi inferior)carbonilo tal como 2-(bencilo-
xi)etoxicarbonilo ó 2(ó 3)-(benciloxi)propoxicarbonilo;
ariloxi(alcoxi inferior)carbonilo tal como 2-(fenoxi)-eto-
xicarbonilo ó 2(ó 3)-(fenoxi)propoxicarbonilo; N- ó N,N-
20 (di)- amino sustituido(alcoxi inferior)carbonilo tal co-
mo N- ó N,N-(di)alquilo inferior-alcoxi inferior-carboni-
lo (por ejemplo, 1-(ó 2)-[N-metil(o N,N-dimetil)amino]-7-
etoxicarbonilo, 1(ó 2)-[N-etil(ó N,N-dietil)amino]-7-eto-
xicarbonilo, ó 1(ó 2)-(N-metil-N-etilamino)etoxicarbonilo
25 ó N-alquilo inferior-N-ar(alquilo inferior)amino(alcoxi
inferior)carbonilo, (por ejemplo 2-(N-metil-N-bencilami-
no)etoxicarbonilo) y lo similar, y además R₂ y R₃ pueden
ser iguales o diferentes.

30 El grupo carbonilo protegido con un grupo pro-
tector apropiado significa un grupo dado protegiendo el

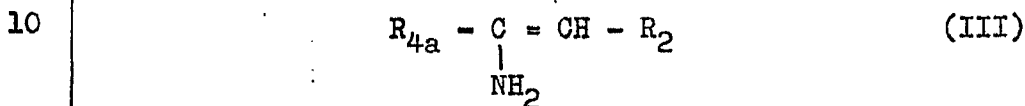
1 carbonilo con un grupo protector convencionalmente emplea
do para un carbonilo. Son ejemplos apropiados de tal gru-
po carbonilo protegido acetal, acetal cíclico, tioacetal,
tioacetal cíclico, monotioacetal cíclico o los tipos de
5 grupo acilal. Son ejemplos de estos alquilo inferiores
que contienen tal grupo carbonilo protegido gem-di(alcoxi
inferior)-(alquilo inferior) (por ejemplo, dimetoximetilo,
1,1-dimetoxietilo, dietoximetilo, dipropoximetilo, 2,2-di-
etoxietilo ó 2,2-dietoxipropilo); gem-alquileno inferior
10 -dioxo(alquilo inferior) (por ejemplo, 1,3-dioxolan-2-ilo,
2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 4-metil-1,3-dioxolan-2-ilo,
4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 2-metil-
1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, 2-metil-1,3-di-
oxolan-2-ilmetilo ó 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo); gem-di-
15 -(alquilo inferior)tio(alquilo inferior) (por ejemplo, di-
metiltiometilo, 1,1-dimetiltioetilo, dietiltiometilo ó
2,2-dietiltioetilo); gem-alquileno inferior-ditio(alquilo
inferior) (por ejemplo 1,3-ditiolan-2-ilo, 2-metil-1,3-
ditiolan-2-ilo, 4-metil-1,3-ditiolan-2-ilo, 4,5-dimetil-
20 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 2-metil-1,3-ditian-
2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilmetilo, 2-metil-1,3-ditiolan-2-
ilmetilo ó 3-(1,3-ditiolan-2-il)propilo); gem-di(alcanoilo
inferior)oxi(alquilo inferior) (por ejemplo diacetoximetri-
lo, 1,1-diacetoxietilo, dipropioniloximetilo ó 2,2-dipro-
25 pioniloxietilo); 1-oxa-3-tioheterocíclico-1-il)-(alquilo
inferior) por ejemplo 1,3-oxatiolan-2-ilo, 2-metil-1,3-
oxatiolan-2-ilo, 4-metil-1,3-oxatiolan-2-ilo, 4,5-dimetil-
1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxotian-2-ilo, 2-metil-1,3-oxo-
tian-2-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilmetilo, 2-metil-1,3-oxatio-
30 lan-2-ilmetilo ó 3-(1,3-oxatiolan-2-il)propilo).-

1 El procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende

(1) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula:



en la cual R_1 , R_3 y R_{5a} tienen cada uno el significado dado precedentemente, con un compuesto amino de acuerdo con la fórmula:



en la cual R_2 y R_{4a} tienen cada uno el significado dado precedentemente,

(2) someter una mezcla de un compuesto aldehído de acuerdo con la fórmula:



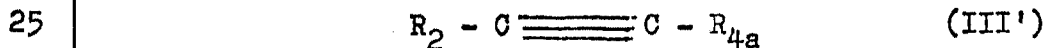
en la cual R_1 tiene el significado dado precedentemente, un éster de ácido beta-cetónico de acuerdo con la fórmula:



en la cual R_3 y R_{5a} tienen cada uno el significado dado precedentemente,

y un compuesto amino (III) a reacción, o

(3) hacer reaccionar un compuesto acetileno de acuerdo con la fórmula:



en la cual R_2 y R_{4a} tiene cada uno el significado dado precedentemente, con amoníaco o una sal de amonio y un compuesto (II).-

30 El compuesto de partida (II) usado en las reacciones (1) y (3), puede ser novedoso y es preparado ha-

1 — ciendo reaccionar el aldehído (II') con el éster de beta-
-cetoácido (II") de manera convencional, y la sal de amonio
usada en la reacción (3) incluye una sal de amonio --
5 inorgánica tal como cloruro de amonio o sulfato de amonio,
o una sal de amonio orgánica del como el acetato de amonio.-

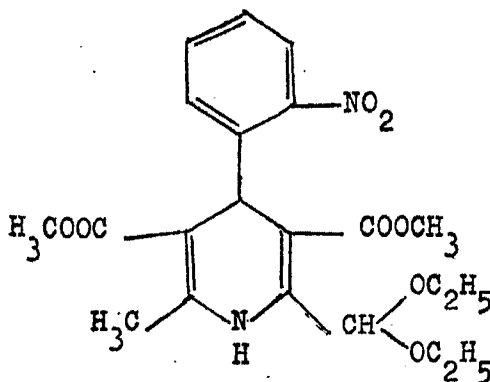
En las reacciones precedentes (1), (2) y (3), se pueden emplear los compuestos de partida (II), (II"), (III) y (III') en los cuales los símbolos R_{4a} y R_{5a} son
10 ocasionalmente intercambiados entre sí, aún cuando ambos símbolos no son los mismos grupos, y, en tal caso, se puede obtener sustancialmente el mismo compuesto objeto (I) no solamente cuando R_{4a} y R_{5a} son los mismos grupos, independientemente de que R_2 y R_3 sean los mismos grupos o
15 no, sino también cuando R_{4a} y R_{5a} no son los mismos grupos y R_2 y R_3 son los mismos grupos.-

Con respecto a las reacciones (1) y (2), el compuesto (II) puede incluir isómeros geométricos tales como isómeros cis-trans debido al doble enlace en su molécula.
20 Tales isómeros cis-trans pueden estar equilibrados y, por consiguiente, cada uno de, o una mezcla de, los isómeros de (II) puede ser aplicado como materiales de partida para proporcionar el mismo compuesto objeto (I).-

Las reacciones (1), (2) y (3), pueden ser llevadas a cabo a temperatura ambiente o bajo calentamiento suave o fuerte con o sin un solvente apropiado, tal como benceno, tolueno, xileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, metanol, propanol, butanol, agua u otros solventes convencionales.
25 Las reacciones generalmente se pueden promover en presen-
30

1 - cia de un agente tal como un ácido (por ejemplo, ácido --
acético), una base (por ejemplo piridina o picolina) ó en
una solución amortiguadora convencional. Estos agentes
pueden actuar como un promotor de reacción y también ser
5 usados como un solvente cuando están en estado líquido.
Las reacciones también se pueden acelerar por calentamien-
to. Las condiciones de reacción pueden variar de acuerdo
con la clase de reactivos a utilizar.-

10 La actividad farmacológica de las 1,4-dihidro-
piridinas de acuerdo con la fórmula (I) es demostrada por
procedimientos convencionales, es decir, administrando en-
dovenosamente las siguientes 1,4-dihidropiridinas de prue-
ba a perros anestesiados con penrobarbital y registrando
el flujo sanguíneo coronario. Los resultados de la prue-
15 ba se dan a continuación:



20 Tabla. Aumento de flujo sanguíneo coronario (%)

Los valores indican porcentajes en comparación
25 con el testigo (29,5 ± 5,5 ml/min.).-

Compuesto	Dosis, ug/kg		
	64	250	1000
A	35	393	1426

1 Los ejemplos siguientes se dan simplemente con el fin de ilustrar la síntesis de algunos compuestos específicos objeto de la presente invención, pero no de limitar la misma a ellos.-

5 Ejemplo 1

1) Una solución de 2-clorobenzaldehído (1,8543 g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (1,6477 g) y piperidina (1 ó 2 gotas) en benceno (30 ml) se calentó a reflujo con deshidratación azeotrópica durante 4,5 hs. Después de enfriar, la solución resultante se lavó con agua y se secó. Se eliminó el disolvente de la solución para dar un aceite anaranjado (2,7196 g) de 2-(2-clorobencilideno)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo. La mezcla del compuesto arriba obtenido y 3-amino-4,4-dietoxicrotonato de etilo (1,6580 g) se calentó con agitación a aproximadamente 100°C durante 1,5 hs. y a aproximadamente 120°C durante 8 hs. Después de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y se secó, y luego se separó el disolvente de la solución para dar un aceite anaranjado (4,21 g) de 2,6-bis(dietoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un eluyente (benceno:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto puro.-

25 Espectro I.R. (Película):

ν (cm^{-1}) : 3430, 1695, 1610, 1487, 1472, 1368, 1273, 1200, 1093, 1059, 755

Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

ppm: 1,22 (18H, t, J=7Hz), 3,3 a 3,9 (8H, m), 4,08 (4H, q, J=7Hz), 5,55 (1H, s), 6,14

30

19117

1 (2H, s), 6,9 a 7,5 (4H, m), 7,90 (1H,
s ancho)

2) - (1) Una solución de 2-clorobenzaldehído (14,0570 g),
4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (21,8240 g) y piperidina
5 (1 ml) en benceno (100 ml) se calentó a reflujo con des-
hidratación azeotrópica durante 4 hs. La solución resul-
tante se lavó con agua, se secó y se concentró para dar
2-(2-clorobenciliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo,
producto aceitoso. La mezcla del compuesto obtenido arri-
10 ba y 3-aminocrotonato de etilo (12,92 g) se calentó en un
baño de aceite (aprox. 100°C) durante 8 hs. La mezcla de
reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con --
agua, se secó y luego se separó el disolvente para dar un
aceite bruto (52,4 g). El aceite se purificó por cromatografía
15 en columna sobre gel de sílice con un eluyente
(benceno:acetato de etilo = 20:1) para dar 2-metil-4-(2-
clorofenil)-5-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicar-
boxilato de dietilo, que se recristalizó en n-hexano para
dar los cristales puros (20,2445 g), p.f. 75 a 77°C.-

20 2) - (2) Una solución de 2-clorobenzaldehído --
(1,4057 g), acetato de etilo (1,3014) y piperidina (5 go-
tas) en benceno (10 ml) se calentó a reflujo con deshidra-
tación azeotrópica durante 5 hs. Después de enfriar, se
añadió benceno a la solución resultante, y la solución se
25 lavó con agua dos veces y se secó. Se separó el disolven-
te de la solución resultante para dar un aceite amarillen-
to de 2-(2-clorobenciliden)acetoacetato de etilo (2,7351
g). La mezcla del compuesto obtenido arriba y 3-amino-4,4-
-dietoxicrotonato de etilo (2,17 g) se calentó a aproxima-
30 damente 120°C con agitación durante 4 hs. Después de en-

1 - friar, el aceite resultante se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua y con solución acuosa saturada de
cloruro sódico sucesivamente, y se secó después. La so-
lución se concentró a presión reducida para dar un aceite
5 rojizo (4,5133 g). El producto se purificó por cromato-
grafía en columna sobre gel de sílice con un eluyente --
(benceno:acetato de etilo = 20:1) para dar un aceite ama-
rillento de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-dietoximetil-1,4-
dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (2,25 g). El
10 producto se cristalizó en n-hexano y los cristales se re-
cogieron por filtración, identificándose con la muestra
auténtica.-

3) Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (2,81 g),
4,4-dimetoxi-3-oxovalerato de metilo (3,81 g) y piperidi-
15 na (0,2 ml) en benceno (20 ml) se calentó a reflujo con
deshidratación azeotrópica durante 7,5 hs. Se añadió una
pequeña cantidad de benceno a la mezcla de reacción, y la
solución resultante se lavó con agua y se secó sobre sul-
fato magnésico. Se separó el disolvente de la solución
20 para dar un aceite rojizo (7,04 g) de 2-(2-clorobencili-
den)-4,4-dimetoxi-3-oxovalerato de metilo. La mezcla del
producto aceitoso (6,39 g) obtenido arriba y 3-aminocro-
tonato de metilo (2,33 g) se calentó a 132°C durante 3,5
horas, se dejó en reposo y se disolvió luego en acetato
25 de etilo. La solución resultante se lavó con agua y con
una solución acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre --
sulfato magnésico. El disolvente se separó de la solu-
ción a presión reducida para dar un aceite viscoso y par-
do (8,28 g). Se sometió este aceite a cromatografía en
30 columna sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla

1 de 20 partes de benceno y una parte de acetato de etilo en volumen) para dar una sustancia aceitosa (5,26 g).-

5 Esta sustancia se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico y el disolvente se separó a presión reducida para dar un polvo incoloro (1,0625 g). Este polvo se recrystalizó en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo para dar gránulos de color amarillo débil, de 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-1,1-dimetoxietil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 145 a 146°C.-

10 4) - (1) Una solución de 2-nitrobenzaldehido (9,0672 g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (13,0944 g) y piperidina (1 ml) en benceno (45 ml) se calentó a reflujo con deshidratación azeotrópica durante 3 hs. Se añadió agua a la solución resultante, y se extrajo la solución con éter dietílico. Se lavó el extracto tres veces con agua, se secó y se separó luego el disolvente a presión reducida para dar 2-(2-nitrobenciliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo. La mezcla del compuesto obtenido

15 arriba y 3-aminocrotonato de etilo (7,7496 g) se calentó en un baño de aceite (95 a 100°C) durante 8 hs. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico, y el extracto se lavó con agua y se secó. El disolvente se separó del extracto. El residuo se purificó por cromatografía

20 en columna sobre gel de sílice con un eluyente (benceno: acetato de etilo = 20:1) para dar 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, producto aceitoso (19,3 g). El producto se cristalizó en n-hexano y los cristales se recogieron por filtración y se recrystalizaron a continuación en una mezcla

25

30

1 de n-hexano y éter dietílico para dar el compuesto puro,
p.f. 80 a 81,5°C.-

Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

ppm: 1,16 (3H, t, J=7Hz), 1,18 (3H, t, J=7Hz),

5 1,25 (6H, t, J=7Hz), 2,37 (3H, s),

3,4 a 4,4 (8H, m), 5,92 (1H, s), 6,20 (1H,

s), 6,67 (1H, s ancho), 7,0 a 7,8 (4H, m)

4) - (2) una solución de 2-nitrobenzaldehido

(3,0224 g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (4,3650 g) y
10 piperidina (240 mg) en benceno (12 ml) se calentó a refluj-

jo con deshidratación azeotrópica durante 80 min. Se de-

jó en reposo la mezcla de reacción para que se enfriase,

y se añadió acetato de etilo a la misma. Se lavó la mez-

cla dos veces con agua, y se secó. Se separó el disolven-

15 te para dar un aceite amarillo-anaranjado (6,88 g). El

aceite se mantuvo en un frigorífico durante una noche pa-

ra dar cristales. Los cristales se recogieron por filtra-

ción para dar cristales de color amarillo débil (3,3690

g), los cuales se recrystalizaron en éter diisopropílico

20 para dar gránulos incoloros (2,2479 g) de 2-(2-nitrobenz-

iliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo, p.f. 66 a 67,5°C.

Este producto es uno de los dos isómeros de 2-(2-nitroben-

ziliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo, y exhibe señal

a 5,23 ppm (protón metílico) y 8,31 ppm (protón olefíni-

25 co) en el espectro RMN (δ , CDCl_3). Se concentró el fil-

trado, y se obtuvo el aceite pardo resultante, que com-

prende los dos isómeros de 2-(2-nitrobenziliden)-4,4-di-

etoxiacetoacetato de etilo en la relación 1:1 y exhibe se-

ñales de 4,93 y 5,23 ppm (protón metílico) y de 8,17 y

30 8,31 ppm (protón olefínico) en el espectro RMN (δ , CDCl_3).

1 Una mezcla de los cristales obtenidos arriba --
(2,4497 g) y 3-aminocrotonato de etilo (1,3508 g) se calen-
tó a 75-82°C con agitación bajo presión ligeramente redu-
cida durante cuatro horas y se calentó ulteriormente a
5 105-108°C durante cinco horas. La mezcla de reacción se
enfrió y cristalizó. Los cristales resultantes se recr-
talizaron en una mezcla de éter diisopropílico y n-hexano
para dar cristales (0,5128 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-
-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de
10 dietilo, que se identificó con el producto del ej. 1- 4) -
(1) anterior.-

5) Una solución de 3-nitrobenzaldehído (2,27 g)
4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (3,28 g) y piperidina --
(0,2 ml) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con des-
15 hidratación azeotrópica durante 3 hs. La solución resul-
tante se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato
magnésico. Se separó el disolvente de la solución de re-
acción para dar 2-(3-nitrobenciliden)-4,4-dietoxiacetoace-
tato de etilo, producto aceitoso (6,0 g). La mezcla del
20 compuesto obtenido arriba y 3-aminocrotonato de etilo --
(1,94 g) se calentó a aproximadamente 95 a 100°C durante
7 hs. y luego a aproximadamente 120°C durante 1,5 hs. con
agitación. Después de enfriar, se extrajo el aceite re-
sultante con acetato de etilo y el extracto se lavó con
25 agua y se secó. Se separó el disolvente de la solución
resultante para dar un aceite (7,8 g). El producto se pu-
rificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
con un eluyente (benceno: acetato de etilo = 20:1) para
dar el producto puro 2-metil-4-(3-nitro-fenil)-6-dietoxi-
30 metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo --

1 (4,65 g).-

Espectro I.R. (Película)

ν (cm^{-1}) : 3400, 1690, 1615, 1530, 1480,
1350, 1280, 1200, 1090, 920, 765

5 Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

ppm: 1,23, 1,26 (12H, t, t, $J=7\text{Hz}$)

2,4 (3H, s), 3,5 a 3,86 (4H, m),

4,11 (4H, q, $J = 7\text{Hz}$)

5,16 (1H, s), 6,82 (1H, ancho),

10 7,25 a 8,16 (4H, m)

6) Una mezcla de 2-(2-trifluorometilbenciliden)-
-4,4-dietoxiacetato de etilo (7,48 g) y 3-aminocrotonato
de etilo (2,582 g) se calentó a 130°C durante 5 horas. La
mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo, y la
15 solución se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfa-
to magnésico y se concentró a presión reducida para dar
un aceite rojo (9,8 g). El aceite se sometió a cromato-
grafía en columna sobre gel de sílice con un eluyente --
(una mezcla de 20 partes de benceno y una parte de éter
dietílico en volumen) para dar una sustancia aceitosa. Es-
20 ta sustancia se convirtió en cristales los cuales se re-
cristalizaron en una mezcla de n-hexano y éter dietílico
para dar cristales de 2-metil-4-(2-trifluorometilfenil)-
-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de
25 dietilo, p.f. 82 a 83°C .-

7) Una solución de 2-metoxibenzaldehído (2,7228
g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (4,3648 g) y piperi-
dina (4 ó 5 gotas) en benceno (20 ml) se calentó a refluo-
jo con deshidratación azotrópica durante 3 hs. La solu-
30 ción resultante se lavó con agua y se secó. Se separó el

1 disolvente del extracto para dar 2-(2-metoxibenciliden)-
-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo, producto aceitoso. La
mezcla del compuesto obtenido arriba y 3-aminocrotonato
de etilo (2,5832 g) se calentó en un baño de aceite --
5 (aprox. 100°C) durante 7 hs. Después de enfriar, la mez-
cla de reacción se extrajo con éter dietílico, y el ex-
tracto se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato
magnésico. Se separó el disolvente para dar un aceite
rojo. El aceite se purificó por cromatografía en columna
10 sobre gel de sílice con un eluyente (benceno:acetato de
etilo = 20:1) para dar 2-metil-4-(2-metoxifenil)-6-dieto-
ximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo
(5,0779 g). El producto se recristalizó en n-hexano para
dar prismas amarillentos pálidos, p.f. 105 a 107°C.-

15 8) Una mezcla de 2-cloro-5-nitrobenzaldehido
(3,73 g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (4,365 g) y
piperidina (272,5 mg) en benceno (10 ml) se calentó a re-
flujo con deshidratación azeotrópica durante 1,5 hs. Se
añadió a la mezcla acetato de etilo, y la mezcla resultante
20 te se lavó tres veces con agua y luego con una solución
acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato magné-
sico. Se separó el disolvente a presión reducida para
dar un aceite pardo rojizo (7,87 g) de 2-(2-cloro-5-nitro
benciliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo. La mezcla
25 del aceite pardo rojizo así obtenido y 3-aminocrotonato
de etilo (3,48 g) se calentó con agitación a 105-107°C en
un baño de aceite durante 4,5 hs. La mezcla resultante
se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó
con agua tres veces y luego con una solución acuosa de
30 cloruro sódico, y se secó sobre sulfato magnésico. Des-

1 — pués de separar el disolvente del extracto, el residuo
obtenido (10,87 g) se sometió a cromatografía en columna
sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 20 par-
tes de cloroformo y una parte de acetato de etilo en vo-
5 lúmen). Las fracciones se analizaron por cromatografía
en capa delgada y se obtuvieron cristales (6,02 g) por
separación del disolvente de la fracción que contenía la
sustancia deseada. Los cristales se recrystalizaron en
una mezcla de éter dietílico y n-hexano para dar crista-
10 les de 2-metil-4-(2-cloro-5-nitro-fenil)-6-dietoximetil-
1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p. f.
117 a 118°C.-

9) Una solución de tiofeno-2-carbaldehído - -
(2,2430 g), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (4,3648 g)
15 y piperidina (4 gotas) en benceno (28 ml) se calentó a
reflujo con deshidratación azeotrópica durante 4,5 hs.
Después de enfriar, se añadió éter dietílico a la solu-
ción resultante, y la solución se lavó con agua y se se-
có. El disolvente se separó de la mezcla de reacción pa-
20 ra dar 2-(2-tieniliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo,
producto aceitoso. La mezcla del compuesto obtenido arri-
ba y 3-amino-crotonato de etilo (2,6 g) se calentó en un
baño de aceite (aproximadamente 100°C) durante 7,5 hs. La
mezcla resultante se disolvió en éter dietílico, se lavó
25 con agua, y se secó. Se separó el disolvente para dar un
aceite pardo (9,0 g). El aceite se purificó por cromato-
grafía en columna sobre gel de sílice con un eluyente --
(benceno:acetato de etilo = 20:1) para dar 2-metil-4-(2-
tienil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxi-
30 lato de dietilo. El producto se recrystalizó en n-hexano

1 para dar cristales amarillentos (2,2856 g) p.f. 77 a 77,5
20C.-

5 10) A una mezcla de 2-furaldehido (2,88 g) y
4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (6,55 g) en benceno (15
ml) se añadió una cuarta porción de piperidina (408 mg)
con un intervalo de 15 min. a reflujo, con deshidratación
azeotrópica. La mezcla así obtenida se calentó a reflujo
durante otros 30 min. Se añadió acetato de etilo a la
mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con
10 agua tres veces y luego con una solución acuosa de cloru-
ro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. Se separó
el disolvente para dar un aceite pardo rojizo (9,47 g) de
2-(2-furfuriliden)-4,4-dietoxiacetoacetato de etilo. Des-
pués la mezcla del aceite obtenido arriba y 3-aminocroto-
15 nato de etilo, se calentó a 105°C con agitación durante
7 hs. La mezcla resultante se extrajo con acetato de eti-
lo, y el extracto se lavó con agua y con una solución acu-
sa de cloruro sódico, y se secó luego sobre sulfato mag-
nésico. Después de la eliminación del disolvente, el acei-
20 te resultante se purificó por cromatografía en columna so-
bre gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 20 partes
de cloroformo y una parte de acetato de etilo en volumen)
y se cristalizó en n-hexano (3 ml). Los cristales obteni-
dos se lavaron con n-hexano para dar 7,05 g de cristales.
25 Los cristales resultantes (500 mg) se recrystalizaron en
n-hexano para dar cristales (450 mg) de 2-metil-4-(2-furil)
-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de
dietilo, p.f. 59 a 60°C.-

30 11) Una mezcla de 2-nitrobenzaldehido (3,02 g)
acetoacetato de 2-etoxietilo (3,48 g) y piperidina (272,5

1 -mg) en benceno (10 ml) se calentó a reflujo con deshidra-
 tación azeotrópica durante 1,5 hs. La mezcla se lavó con
 agua tres veces y con una solución acuosa de cloruro sódico,
 5 se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Al
 aceite resultante de 2-(2-nitrobenciliden) acetoacetato de
 2-etoxietilo se añadió 3-amino-4,4-dietoxicrotonato de etilo
 (4,77 g) y la mezcla se calentó a 110°C con agitación
 durante 5 hs. La mezcla de reacción se extrajo con acetato
 10 de etilo y el extracto se lavó con agua tres veces y se
 secó sobre sulfato magnésico. Después de separar el disol-
 vente, el aceite pardo resultante se purificó por cromato-
 grafía en columna con un eluyente (una mezcla de diez par-
 tes de benceno y una parte de acetato de etilo en volumen)
 para dar un aceite (3,18 g) de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-
 15 -5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-car-
 boxilato de 2-etoxietilo.-

Espectro I.R. (película)

ν (cm⁻¹) : 3420, 1730, 1695, 1658,
 1610, 1530, 1480, 1355,
 20 1275, 1210, 1100, 860,
 830, 785, 752, 715

Espectro R.M.N. (δ, CDCl₃)

ppm : 1 a 1,37 (12H, m)
 2,37 (3H, s)
 25 3,28 a 4,3 (12H, m)
 5,93 (1H, s)
 6,2 (1H, s)
 6,78 (1H, m)
 7,23 a 7,83 (4H, m)

30 12) Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (4,536 g),

1 --acetoacetato de 2-cloroetilo (4,94 g) y piperidina (110
mg) en benceno (18 ml) y ácido acético (360 mg) se calen-
tó a reflujo durante una hora con deshidratación azeotró-
pica. La mezcla de reacción se lavó con agua y se secó.
5 Se separó el disolvente por destilación para dar un aceite
rojizo, 2-(2-nitrobenciliden)acetoacetato de 2-cloroetilo,
y el aceite así obtenido se trató con 3-amino-4,4-dietoxi-
crotonato de etilo (7,1 g) para dar gránulos amarillos de
2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-
10 -1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-cloroetilo, p.f.
82 a 84°C (recristalizados en éter diisopropílico).-

13) Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (3,023 g)
acetoacetato de bencilo (3,802 g) y piperidina (272,5 mg)
en benceno (10 ml), se trató de una manera sustancialmen-
15 te similar a la del ejemplo 1-11) para dar un aceite pardo
(6,94 g) de 2-(2-nitrobenciliden)acetoacetato de bencilo,
que se trató ulteriormente con 3-amino-4,4-dietoxicrotona-
to de etilo (4,34 g) para dar un aceite pardo oscuro (10,3
g). Este aceite se purificó por cromatografía en columna
20 sobre gel de sílice, y el aceite resultante (3,0 g) se --
cristalizó para dar cristales (1,65 g) de 2-metil-4-(2-ni-
trofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiri-
dina-3-carboxilato de bencilo, p.f. 103 a 103,5°C (recris-
talizado en una mezcla de éter diisopropílico y n-hexano).-

25 14) De una manera esencialmente similar a la --
del ejemplo 1-11) arriba indicada, se obtuvieron los com-
puestos siguientes:

A partir de una mezcla de 2-nitrobenzaldehído
(3,02 g) acetoacetato de 2-benciloxietilo (4,72 g), pipe-
ridina (272,5 mg) en benceno (10,8 ml) se obtuvo 2-(2-ni-
30

1 trobenziliden) acetoacetato de 2-benciloxietilo, que se
trató ulteriormente con 3-amino-4,4-dietoxicrotonato de
etilo para dar un aceite (4,80 g) de 2-metil-4-(2-nitro-
5 fenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridi-
na-3-carboxilato de 2-benciloxietilo.-

Espectro I.R. (película)

ν (cm^{-1}) : 3400, 1700, 1650, 1610, 1530, 1480
1355, 1273, 1205, 1090, 1055, 750,
700

10 Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

ppm : 1,1 a 1,3 (9H, m),
2,32 (3H, s),
3,45 a 4,32 (10H, m)
4,46 (2H, s),
15 5,94 (1H, s),
6,2 (1H, s)
6,82 (1H, s)
7,16 a 7,74 (9H, m)

15) De una manera esencialmente similar a la
20 del ejemplo 1-11), dado en lo que antecede, se obtuvieron
los compuestos siguientes:

A partir de una mezcla de 2-nitrobenzaldehido
(3,02 g) acetoacetato de 2-fenoxietilo (4,44 g) y piperi-
dina (272,5 mg) en benceno (10,8 ml) se obtuvo un aceite
25 (8,0 g) de 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato de 2-fenoxi-
etilo. El aceite así obtenido se trató con 3-amino-4,4-
-dietoxicrotonato de etilo (4,34 g) para dar un aceite de
2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-
-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-fenoxietilo.-

30 Espectro I.R. (película)

1) (cm^{-1}): 3410, 1700, 1682, 1535, 1480, 1356,
1277, 1250, 1210, 1100, 1060, 755,
695

Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

5 ppm: 1,13 (3H, t, J = 7Hz)
1,23 (6H, t, J = 7Hz)
2,33 (3H, s),
3,41 a 4,47 (10H, m)
5,91 (1H, s)
10 6,17 (1H, s)
6,71 a 7,71 (9H, m)

16) Una mezcla de 3-nitrobenzaldehído (4,54 g) acetoacetato de 2-etoxietilo (5,23 g) y piperidina (85,2 mg) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con deshidratación azeotrópica durante 3 hs. La mezcla resultante se lavó con agua, con una solución acuosa saturada con cloruro sódico y agua sucesivamente, se secó y se concentró para dar un aceite de 2-(3-nitrobenciliden)acetoacetato de 2-etoxietilo. A este producto aceitoso se añadió 3-amino-4,4-dietoxicrotonato de etilo (6,5 g). La mezcla se calentó a 110°C durante aprox. 3 hs. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua, secándose después. Se separó el disolvente de la mezcla para dar un aceite (15,58 g). Se sometió este aceite a cromatografía en columna sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 10 partes de benceno y una parte de acetato de etilo en volumen) para dar una sustancia aceitosa (8,09 g). Esta sustancia aceitosa (0,93 g) se trató con una mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar cristales, los cuales se recrystalizaron ulteriormente.

1 te en una mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar
gránulos amarillos (565,2 mg) de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-
-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-car
boxilato de 2-etoxietilo, p.f. 99 a 100°C.-

5 17) Una mezcla de 2-(3-nitrobenciliden)-aceto
acetato de 2-cloroetilo (16 g) y 3-amino-4,4-dietoxicro-
tonato de etilo (10,85 g) se calentó a 100°C durante 3
hs. y se dejó en reposo durante una noche a la temperatu-
ra ambiente. Los cristales formados se recogieron por
10 filtración para dar cristales amarillos (7,02 g) y luego
se sometió el filtrado a cromatografía en columna sobre
gel de sílice con un eluyente (una mezcla de 20 partes de
benceno y una parte de acetato de etilo en volumen) para
dar un aceite (7,4 g). El aceite se dejó en reposo para
15 dar cristales (3,6 g) y se reunieron éstos con los cris-
tales obtenidos antes (7,02 g). Estos cristales se re-
cristalizaron en una mezcla de n-hexano y éter dietílico
para dar 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-6-dieto
ximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-cloroetilo
20 p.f. 96 a 97°C.-

18) Una mezcla de 2-(3-hidroxibenciliden)-ace-
toacetato de etilo (2,1 g) y 3-amino-4,4-dietoxicrotonato
de etilo (1,95 g) en alcohol n-propílico (1,5 ml) se ca-
lentó a 105°C durante 4,5 hs. Después de separar el di-
25 solvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se
añadió el residuo acetato de etilo. La solución resultan-
te se lavó dos veces con agua y con una solución acuosa
de cloruro sódico sucesivamente, y se secó luego sobre --
sulfato magnésico. Se separó el disolvente de la solución
30 para dar un aceite rojo (4,2 g). Se sometió el aceite a

- 1 cromatografía en columna sobre gel de sílice con un elu-
yente (una mezcla de 10 partes de benceno y una parte de
éter dietílico en volumen) para dar una sustancia aceito-
sa, que se cristalizó en n-hexano para dar cristales (1,5
5 g). Estos cristales (280 mg) se recrystalizaron en una
mezcla de n-hexano y éter dietílico para dar cristales de
2-metil-4-(3-hidroxifenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiri-
dina-3,5-dicarboxilato de dietilo (106,2 mg), p.f. 107 -
108°C.-
- 10 19) Una solución de 2-clorobenzaldehido (351,4
mg), 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (545,6 mg) y 3-ami-
nocrotonato de etilo (322,9 mg) en n-propanol (2ml) se ca-
lentó a reflujo durante 10 hs. La solución resultante se
concentró y el residuo se disolvió en éter, y se lavó lue-
15 go dos veces con agua. Después de secar el extracto so-
bre sulfato magnésico, se separó el disolvente del extrac-
to para dar un aceite anaranjado (1,1765). El aceite se
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
con un eluyente (benceno:acetato de etilo = 20:1) para --
20 dar 2-metil-4-(2-clorofenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropi-
ridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, aceitoso (374,6 mg).
El producto se disolvió en n-hexano y se dejó en reposo
en un frigorífico, y los cristales precipitados se reco-
gieron por filtración y se lavaron con n-hexano para dar
25 cristales puros, p.f. 75 a 77°C.-
- 30 20) Una mezcla de etil-2-(2-clorobenciliden)-
-4,4-dietoxiacetoacetato (2,42 g), acetato amónico (1 g)
y propionato de metilo (1 ml) en ácido acético (1 ml) se
calentó a reflujo durante unos minutos. La mezcla de re-
acción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato só-

1 dico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa
de acetato de etilo se lavó con agua y luego con una solu-
ción acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se con-
centró ulteriormente. El aceite rojo resultante se disol-
5 vió en éter dietílico y se separaron por filtración los
cristales que se formaron. Se concentró el filtrado para
dar un aceite pardo (2,57 g). Se purificó este aceite por
cromatografía en columna sobre gel de sílice con un elu-
yente (una mezcla de diez partes de benceno y una parte
10 de acetato de etilo en volumen). La fracción que contenía
la sustancia designada se concentró para dar un aceite --
amarillo (1,03 g) de 4-(2-clorofenil)-5-etoxicarbonil-6-
-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de meti-
lo.-

15 Espectro I.R. (película):

ν (cm^{-1}): 3350, 1700, 1590, 760

Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3):

ppm: 5,45 (1H, s), 6,20 (1H, s)

20 21) Análogamente, se obtuvieron los compuestos
siguientes:

(1) 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-
-6-dietoximetil-1,4-dihidro-piridina-3-carboxilato de 2-
-(N-bencil-N-metilamino)etilo.-

Espectro I.R. (película)

25 ν (cm^{-1}): 3400, 1700, 1691, 1610, 1523, 1475,
1350, 1275, 1197, 1092, 1055, 755,
698

Espectro R.M.N. (δ : CDCl_3 + D_2O)

ppm : 1,21 (9H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,21 (3H, s),
30 2,36 (3H, s), 2,63 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

1 3,5 (2H, s), 3,65 (2H, q, J=7Hz),
 3,66 (2H, q, J=7Hz), 4,1 (2H, q)
 4,18 (2H, t, J=6Hz), 5,18 (1H, s)
 6,2 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,16 a 8,16
 5 (4H, m).-

(2) 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-
 -6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-
 -(N-N-dietilamino) etilo (Un aceite pardo).-

10 (3) 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-
 -6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-hi
 droxi etilo, p.f. 98 a 100°C.-

(4) 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-
 -6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-hi
 droxi etilo.-

15 Espectro I.R. (película):

ν (cm⁻¹): 3530, 3410, 3360 (inflexión),
 1706 (inflexión), 1697, 1690
 (inflexión), 1532, 1480, 1356, 1275,
 1208, 1108, 1105, 868, 832, 785

20 Espectro R.M.N. (δ, CDCl₃)

ppm : 1,8 a 1,45 (9H, m), 2,39 (3H, s)
 2,2 a 2,73 (2H, ancho)
 3,4 a 4,5 (10H, m)

25 (5) 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-etilendioxime-
 til-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo, p.
 f. 152 a 153,5°C.-

Ejemplo 2

30 A una mezcla de 2-etiloxibenzaldehido (8,11 g)
 y 4,4-dietoxiacetoacetato de etilo (12,00 g) en benceno
 (aprox. 31 ml) se añadió ácido acético (0,36 g) y a la --

1 mezcla resultante se añadió una tercera porción de piperi-
dina (0,51 g) en benceno (aprox. 4 ml) con un intervalo
de 20 min. Después de calentar a reflujo durante 2,5 hs.,
la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió
5 a la misma benceno (50 ml). La mezcla resultante, se la-
vó tres veces con agua y se secó sobre sulfato magnésico.
Eliminando el disolvente, se obtuvo un aceite rojo, y a
este aceite se añadió 3-aminocrotonato de etilo (8,56 g).
La mezcla resultante se calentó moderadamente a 55-60°C
10 durante 6,5 hs. con agitación, y ulteriormente durante 2
hs. a 72-75°C y finalmente durante 2,5 hs. a 105-107°C.
La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en colum-
na sobre gel de sílice con un eluyente para dar un aceite
(19,38 g) a partir del producto de elución. El aceite
15 (3,0 g) se purificó ulteriormente por cromatografía en co-
lumna sobre gel de sílice con un eluyente (benceno:aceta-
to de etilo = 20:1) para dar un aceite (1,77 g) de 2-metil-
-4-(2-aliloxifenil)-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridina-3,
5-dicarboxilato de dietilo.-

20 Espectro I.R. (líquido) :

ν (cm^{-1}): 3430, 1695, 1650, 1618, 1490, 1371,
1280, 1095, 930, 760

Espectro R.M.N. (δ , CDCl_3)

ppm: 1,0 a 1,5 (12H, m), 2,28 (3M, s),
25 3,4 a 4,3 (8H, m), 5,35 (1H, s), 6,17 (1M,
s) aprox. 4,5, aprox. 5 a 5,6, aprox. 5,7
a 6,4 (5H, m), 6,5 a 7,4 (5H, m).-

Ejemplo 3

1) Una mezcla de una solución de 10,68 gr. de
30 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-dimetoximetil-1,4-dihidro-piri-

1 din-3,5-dicarboxilato de dimetilo en 100 ml de acetona y
10 ml de ácido clorhídrico 6N fué agitada a 25°C durante
3 hs., la que fué neutralizada con solución acuosa de bi-
5 carbonato de sodio y acetona y fué extraída por destila-
ción bajo presión reducida. Los precipitados oleosos ama-
rillo rojizos resultantes, fueron solidificados, y se tri-
turraron finamente, se recolectaron por filtración, se la-
varon con agua y se secaron por aire durante la noche pa-
ra dar cristales en bruto de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-6-
10 -formil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo
(9,33 gr.)

R.M.N. δ ppm (CDCl_3)

2,41 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,88 (1H,
s) 7,10 (1H, s ancha), 7,2 a 7,9 (4H, m), 10,43
15 (1H, s)

2) A una solución de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-
-5-metoxycarbonil-6-dimetoximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-
-carboxilato de isopropilo (10,5 gr.) en 105 ml de aceto-
na se le agregó ácido clorhídrico 6-N (1,5 ml) y la mez-
20 cla fué agitada a 25°C durante 2 hs. Después de la remo-
ción de acetona, la solución resultante fué diluída con
agua (50 ml), se hizo alcalina con solución acuosa de bi-
carbonato de sodio saturada, y luego fué extraída con ace-
tato de etilo. El extracto de acetato de etilo fué lava-
25 do por dos veces con solución acuosa saturada de cloruro
de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada --
hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo amarillo
rojizo oleoso (11,08 g.) fué triturado con una mezcla de
éter dietílico y n-hexano para dar polvo cristalino amari-
30 llento de 2-metil-4-(2-nitrofenil)-5-metoxycarbonil-6-for-

1 mil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo (8,94 gr.)

R.M.N. δ ppm (CDCl_3)

5 0,97 (3H, d, J=6Hz), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 2,43 (3H, s),
3,70 (3N, s), 4,97 (1H, hept., J=6Hz), 6,00 (1H, s),
6,95 (1H, s ancha), 7,2 a 7,9 (4H, m), 10,38 (1H, s)

3) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-
-6-dimetoximetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de
10 dimetilo (7,5 gr.) en acetona (75 ml) se agregó 7,5 ml de
ácido clorhídrico 6N y la mezcla fué agitada a temperatu-
ra ambiente durante 6 hs. Los precipitados que fueron se-
parados durante el curso de la reacción, fueron recolec-
tados por filtración para dar cristales amarillentos de
15 2-metil-4-(3-nitrofenil)-6-formil-1,4-dihidropiridin-3,5-
-dicarboxilato de dimetilo (2,26 gr.) y el filtrado fué
ajustado hasta pH 7,5 a 8 con una solución acuosa de bi-
carbonato de sodio, y la acetona fué extraída por destila-
ción bajo presión reducida para dar recolecciones adicio-
nales de cristales amarillo-anaranjados (3,84 gr.) del --
20 mismo producto. (rendimiento total, 6,1 gr.). Una peque-
ña porción de la primera recolección fué recristalizada
a partir de metanol para dar cristales puros, p.f. 157-
157,5°C.-

R.M.N. δ ppm (CDCl_3)

25 2,48 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,3 (1H, s),
7,13 a 8,17 (5H, m), 10,5 (1H, s)

4) A una solución de 2-metil-4-(3-nitrofenil)-
-5-etoxicarbonil-6-dietoximetil-1,4-dihidropiridin-3-car-
boxilato de 2-benciloxi-etilo (6,0 gr.) en acetona (60 ml)
30 fué agregada a 6 ml de ácido clorhídrico 6N y la mezcla

1 — fué agitada a temperatura ambiente durante 2 hs. La mezcla de reacción fué ajustada a pH 7,5 a 8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo por destilación la acetona bajo presión reducida. La solución resultante fué diluída con agua (150 ml) para separar los precipitados oleosos que fueron extraídos por dos veces con acetato de etilo (100 ml y 50 ml, respectivamente. La capa orgánica fué lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida para dar 2-metil-4-(3-nitrofenil)-5-etoxicarbonil-7-formil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-benciloxietilo oleoso (5,82 gr.).-

R.M.N. δ ppm (CDCl_3)

15 1,25 (3H, s, J=7Hz), 2,41 (3H, s), 4,5 (4H, s), 3,5 a 4,4 (6H, m), 5,29 (1H, s), 7,3 a 8,15 (10H, m), 13,45 (1H, s).-

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

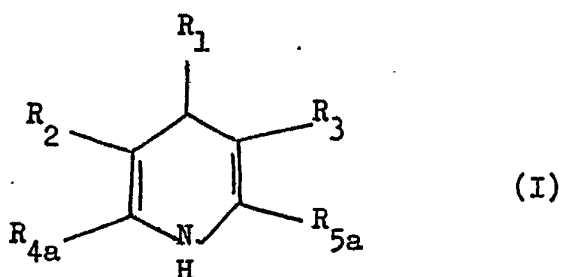
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridina de acuerdo con la fórmula:

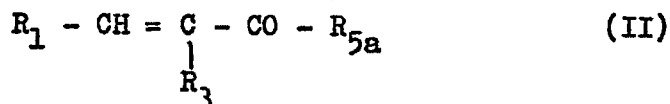
15



20

en la cual R_1 es arilo que puede tener uno o más sustituyentes apropiados seleccionados entre halógeno, nitro, hidroxilo, halometilo, metoxi y aliloxi o tienilo o furilo, R_2 y R_3 son cada uno, iguales o diferentes, carboxi esterificado, y uno entre R_{4a} y R_{5a} es hidrógeno, metilo o alcanóilo con 1 ó 2 átomos de carbono, en el cual el carbonilo es protegido con un grupo protector apropiado y el otro es alcanóilo con 1 ó 2 átomos de carbono, en el cual el carbonilo es protegido con un grupo protector apropiado, caracterizado porque comprende (1) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula:

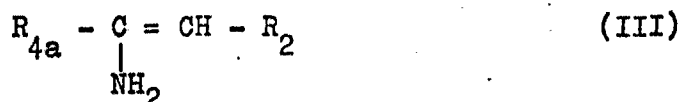
25



30

en la cual R_1 , R_3 y R_{5a} tienen cada uno el significado

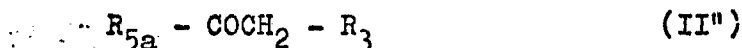
1 dado precedentemente, con un compuesto amino de acuerdo con la fórmula:



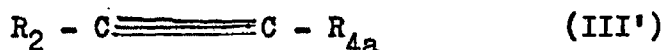
5 en la cual R_2 y R_4 tienen cada uno el significado dado precedentemente, (2) someter una mezcla de un compuesto aldehído de acuerdo con la fórmula:



10 en la cual R_1 tiene el significado dado precedentemente, un éster del ácido beta-catónico de acuerdo con la fórmula:



15 en la cual R_3 y R_{5a} tienen cada uno el significado dado precedentemente, y un compuesto amino (III) a reacción, ó (3) hacer reaccionar un compuesto acetileno de acuerdo con la fórmula:



20 en la cual R_2 y R_{4a} tienen cada uno el significado dado precedentemente, con amoníaco o una sal de amonio y un compuesto (II).-

2a.- " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,4-DIHIDROPIRIDINA ".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

25

30

tecede y para los fines que se han especificado.

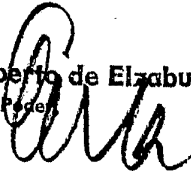
Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26. NOV. 1977

5

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Pádel



10

15

20

25

JAC

30

19117