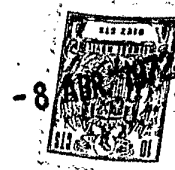


401616

PATENTE DE INVENCION

Le A. 13 577-Sp.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____



Memoria Descriptiva

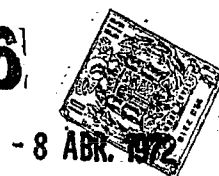
sobre: ..

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDIN-
DICARBOXILATOS ASIMETRICOS.

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,
República Federal Alemana.

Int. Cl. ² : C07D // A61K

El objeto de la presente invención es un nuevo
procedimiento químicamente peculiar para la obtención
de nuevos 1,4-dihidropiridindicarboxilatos asimétricos,
así como su empleo como medicamentos, especialmente como

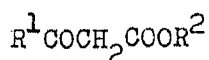


antihipertensivos y medios coronarios.

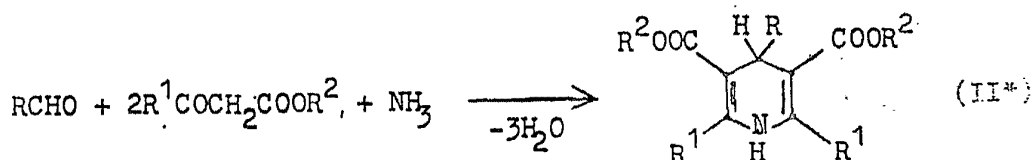
Ya se ha dado a conocer que la reacción de aldehidos de fórmula general



5. con β -cetocarboxilatos de fórmula general

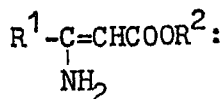


y amoníaco conduce a los derivados de 1,4-dihidropiridina simétricos de fórmula general (II*):

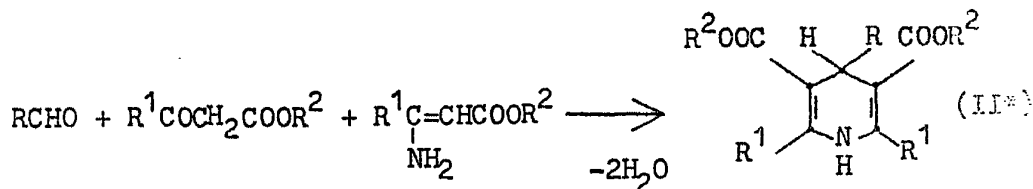


10. (Literatura: Kirchner, Ber. 25, 2786 (1892)).

Estos mismos derivados de 1,4-dihidropiridina se obtienen, en forma conocida por la literatura, al reaccionar aldehidos con β -cetocarboxilatos y enaminocarboxilatos de fórmula general



15.

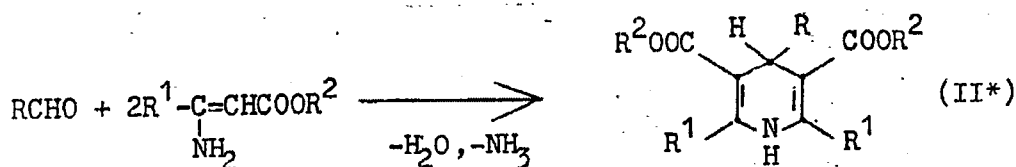




(Literatura: Fox, Lewis, Wenner, J. Org. Chem. 16 1259 (1951)).

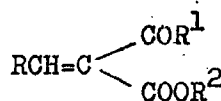
También es conocido que la reacción de aldehidos con enamino-carboxilatos conduce a derivados de dihidro-

5. piridina de fórmula general (II*):



(Literatura: Cook, Heilbron, Steger, J. Chem. Soc. /London/, 1943, 413).

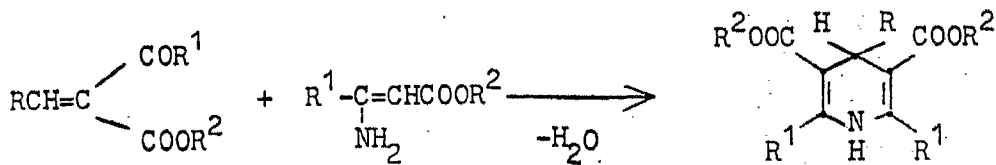
10. Otra variante dada a conocer por la literatura para la obtención de los compuestos de fórmula general (II*) consiste finalmente en hacer reaccionar los iliden-β-ceto-carboxilatos de fórmula general



con enamino-carboxilatos de estructura general



401616



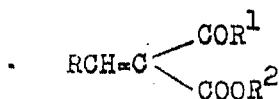
(II*)

(Literatura: Knoevenagel, Ber. 31, 743 (1898))

Hasta ahora no se han descrito en la literatura, sin embargo, los 1,4-dihidropiridindicarboxilatos asimétricos.

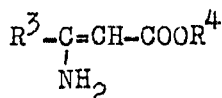
5.

Tomando como base los procedimientos conocidos mencionados es de suponer que la reacción de iliden-β-cetocarboxilatos de fórmula

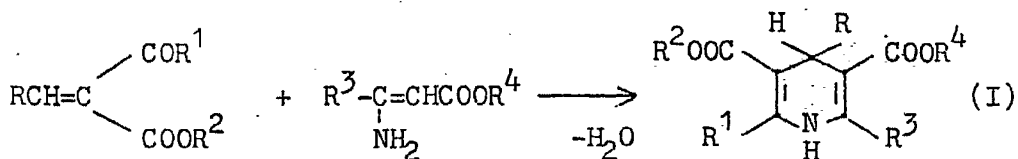


10.

con enamino-carboxilatos de fórmula



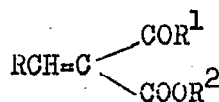
suministre compuestos de fórmula (I):



401616

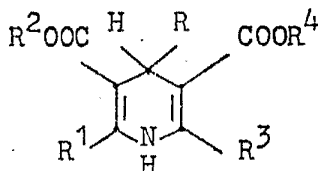


5. La desventaja de éste procedimiento de dos etapas consiste, sin embargo, en que los iliden- β -ceto-carboxilatos que se obtienen en la primera etapa por condensación de un β -cetocarboxilato con un aldehído, de fórmula general



son muy difíciles de aislar y frecuentemente solo con muy reducidos rendimientos en su forma pura.

10. Se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridinas asimétricas de fórmula (I)



15. en la que R significa un resto fenilo, que contiene 1 - 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, azido, trifluormetilo, carbalcoxi ó SO_n-alquilo (n = 0 -2) ó que significa un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo ó pirrilo, en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi ó halógeno, y

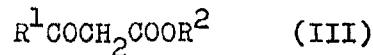
401616⁸



- R^1 y R^3 , que son iguales ó diferentes, significan hidrógeno, fenilo ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada y R^2 y R^4 que son diferentes entre sí y significan un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificado ó cíclico, saturado ó insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena y/ó sustituido por un grupo hidroxilo, se obtienen en una sola etapa de reacción y en excelentes rendimientos sí aldehidos de fórmula (II)



10. en la que R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con β -cetocarboxilatos de fórmula (III)



en la que R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, y enamino-carboxilatos de fórmula (IV)

15.
$$R^3-\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}=\text{CHCOOR}^4 \quad (IV)$$

en la que R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados, en presencia de agua ó de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 30 y 200°C.

20. Las 1,4-dihidropiridinas asimétricas de fórmula (I) tienen fuertes propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas.

401616-8 ABR 1952



Es de considerar considerablemente sorprendente que, según la reacción de la presente invención, las 1,4-dihidropiridinas asimétricas se obtengan con tan elevada pureza y en tan buenos rendimientos, ya que en consideración al actual estado de la técnica hubiese sido de esperar que en la reacción de la presente invención se formase una elevada proporción de 1,4-dihidropiridinas simétricas indeseada, una opinión que también está apoyada por la literatura. (Weissberger, "Chemistry of Heterocyclic Compounds",

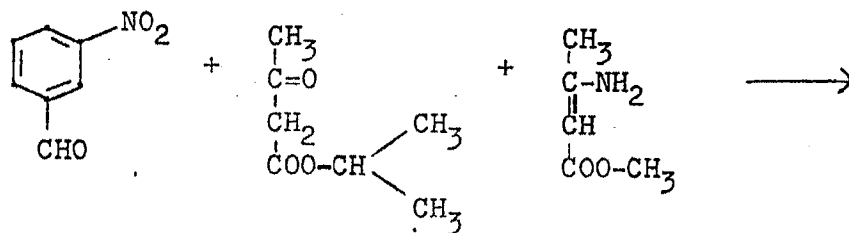
10. Pyridine and Derivatives, Part. I, p. 502).

Por lo tanto el procedimiento de la presente invención representa la superación de un prejuicio.

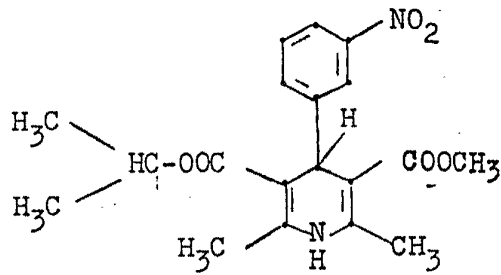
Una ventaja esencial del procedimiento consiste, además de los excelentes rendimientos y del alto grado de pureza del producto deseado, en que como procedimiento de una sola etapa se puede realizar con poco gasto técnico y con gran economía.

15. Empleando el 3-nitro-benzaldehido, el acetoacetato de isopropilo y el amino-crotonato de metilo como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas

20.



401616



En la fórmula (II) significa

- R preferentemente un resto fenilo, que puede estar sustituido por 1 - 3 sustituyentes iguales ó diferentes del
5. grupo alquilo ó alcoxi con 1 - 4, preferentemente 1 - 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, nitro, ciano, azido, carbalcoxi, preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono en el resto alcoxi ó SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$), ó un resto naftilo, quinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo, ó pirrilo pudiendo los restos naftilo, quinolilo e isoquinolilo estar sustituidos por halógeno, tal como fluor ó bromo, grupos alquilo y/ó alcoxi con 1 - 2 átomos de carbono, los restos piridilo, pirrilo, tenilo y furilo antes mencionados por un
 15. resto alquilo con 1 - 2 átomos de carbono y el resto pirimidilo adicionalmente por 1 - 2 grupos metoxi ó etoxi y R^1 y R^3 , que son iguales ó diferentes, hidrógeno ó un grupo alquilo de cadena recta ó ramificada, con 1 - 4 átomos
 20. de carbono ó fenilo y R^2 y R^4 que siempre han de ser diferentes entre sí, en



- 8 ABR. 1972

5. cada caso un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono, especialmente una cadena hidrocarburo alifática 1 - 3 átomos de carbono estando la cadena hidrocarburo interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno, preferentemente por 1 átomo de oxígeno y/ó sustituido por un grupo hidroxilo.

10. Los productos de partida utilizables según la presente invención ya son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos.

Como ejemplos sean mencionados:

Aldehidos:

15. Benzaldehido, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilbenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cloro-, bromo-, fluorbenzaldehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido, benzaldehido-2-carboxilato de etilo, benzaldehido-3-carboxilato de metilo, benzaldehido-4-carboxilato de butilo, 3-nitrobenzaldehido-4-carboxilato de etilo, α , β - ó γ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-



401616

aldehido, pirimidin-5-aldehido, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-aldehido, 2-, 3- ó 4-cianbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cianbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-azidobenzaldehido, 2-metilmercaptobenzaldehido, 4-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilsulfonilbenzaldehido, 2-metilsulfinilbenzaldehido, 1- ó 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, 2-etoxi-1-naftaldehido, 4-metil-1-naftaldehido, quinolin-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-aldehido, furan-2-aldehido, tiofen-2-aldehido y pirrol-2-aldehido.

10. β -cetocarboxilatos:

Formilacetato de etilo, formilacetato de butilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de C-butilo, acetoacetato de (α - ó β)-hidroxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-metoxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-etoxietilo, acetoacetato de (α - ó β)-propoxietilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de etilo, isobutirilacetato de etilo, benzoilacetato de etilo.

Enaminocarboxilatos:

β -aminocrotonato de metilo, β -aminocrotonato de etilo, β -aminocrotonato de propilo, β -aminocrotonato



401616

- de isopropilo, β -aminocrotonato de butilo, β -aminocrotonato de (α - δ β -)-metoxietilo, β -aminocrotonato de alilo, β -aminocrotonato de propargilo, β -aminocrotonato de ciclohexilo, β -etil- β -aminoacrilato de etilo,
5. β -aminocinamonato de etilo.

- Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter ó ácido acético glacial, piridina,
10. dimetilformamida, dimetilsulfóxido ó acetonitrilo.

- Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 250°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.
- 15.

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

- Para la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los productos participantes en la reacción en cada caso aproximadamente en cantidades molares.
- 20.

- Los nuevos compuestos son sustancias que se pueden emplear como medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de eficacia farmacológica.
- 25.



401616

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

5. 1) Los compuestos producen, en aplicación parenteral, oral y perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por el efecto simultaneo aliviador del corazón similar al del nitrito. Influencian ó bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.
10. 2) Se reduce la excitabilidad del sistema formador de impulsos conductor de estímulos en el corazón de manera que en dosis terapéuticas se obtiene una acción antifibrilatoria detectable.
15. 3) El tono de los músculos vasculares lisos se reduce considerablemente bajo los efectos del compuestos. Este efecto espasmolítico vascular se puede presentar en todo el sistema vascular ó manifestarse más ó menos aislado en zonas vasculares circunscritas (tal como por ejemplo, en el sistema nervioso central).
20. 4) Los compuestos bajan la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y por lo tanto

401616



se pueden emplear como agentes antihipertensivos.

- 5) Los compuestos poseen una fuerte acción espasmolítica muscular que se manifiesta en los músculos lisos del estómago, tracto intestinal, tracto urogenital y en el sistema respiratorio.

- Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes ó disolventes farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos. El compuesto de eficacia terapéutica deberá encontrarse, en cada caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para lograr el margen de dosificación indicado.

- Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con disolventes y/ó sustancias excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/ó dispersantes, empleándose, por ejemplo, en el caso de utilizar agua como diluyente, en caso dado, disolventes orgánicos como auxiliares de la solución.

Como agentes auxiliares sean mencionados por ejemplo:

401616



- Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes, (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol),
5. materiales de carga sólidos, tales como, por ejemplo, los minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), los minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso,
10. silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa); emulsionantes tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), dispersantes (por
15. ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfitación, celulosa metélica, fécula y vinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

- La aplicación se efectua en forma usual, preferentemente oral ó parenteralmente, especialmente perlingual ó intravenosamente. En el caso de la aplicación oral pueden contener las tabletas, naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico
- 20.
25. junto con diferentes aditivos, tales como féculas, pre-

401616



ferentemente fécula de patata, gelatinas y similares.

Para la formación de tabletas se pueden emplear además

lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril-

sulfato sódico y talco. En el caso de suspensiones acuosas

5. y/ó elixires, que están destinados a aplicación oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los adyuvantes arriba mencionados, con diferentes mejoradores del sabor ó colorantes.

10. En el caso de la aplicación parenteral pueden emplearse soluciones de las sustancias activas junto con materiales excipientes líquidos adecuados.

15. En general ha demostrado ser ventajoso administrar para aplicación intravenosa cantidades de unos 0,0001 a 1 mg/kg preferentemente unos 0,0005 a 0,1 mg/kg de peso del cuerpo por día, para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral asciende la dosificación a unos 0,005 a 10 mg/kg, preferentemente 0,05 a 5 mg/kg de peso del cuerpo por día.

20. Sin embargo pudiera ser en caso dado, necesario desviarse de las cantidades arriba mencionadas y esto en dependencia del peso del cuerpo del animal de ensayo ó bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y el comportamiento individual con respecto al medicamento, ó bien la clase de su formulación y el momento ó bien intervalo en el cual se efectua
- 25.

401616

- 8



la administración. Así puede ser en algunos casos suficiente una cantidad inferior a la mínima arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior arriba mencionado. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente vale también aquí lo arriba expuesto.

10. Ejemplo 1

Después de calentar durante 8 horas una solución de 5,3 g de benzaldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 6,5 g de acetoacetato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 153° (etanol). Rendimiento 74 % de la teoría.

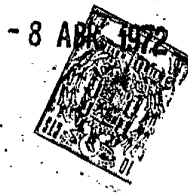
15.

Ejemplo 2

Después de hervir durante 6 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 158° (etanol). Rendimiento 75 % de la teoría.

20.

401616



Ejemplo 3

5. Después de calentar durante 10 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 7,0 g de acetoacetato de propargilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-propargilo, del p.f. 112 - 3° (éster de petróleo/éster acético). Rendimiento 68 % de la teoría.

Ejemplo 4

10. Hirviendo durante 10 horas una solución de 7,8 g de 3-nitrobenzaldehído, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo, 9,4 g de acetoacetato de β -propoxietilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5- β -propoxietilo, del p.f. 75° (éster de petróleo/éster acético).
15. Rendimiento 51 % de la teoría.

Ejemplo 5

20. Calentando durante 10 horas una solución de 6,0 g de 2-metilbenzaldehído, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 7,1 g de acetoacetato de alilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-alilo, del p.f. 105° (éster acético/éster de petróleo). Rendimiento 52 % de la teoría.



401616

Ejemplo 6

- Después de hervir durante 8 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluor-metilbenzaldehido, 5,8 g de acetato de metilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 117-8° (etanol/agua). Rendimiento 65 % de la teoría.
- 5.

Ejemplo 7

- Calentando durante 8 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluormetilbenzaldehido, 6,5 g de acetato de etilo y 7,2 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-isopropilo, del p.f. 106-7° (éster de petróleo/éster acético). Rendimiento 59 % de la teoría.
- 10.
- 15.

Ejemplo 8

- Hirviendo durante 6 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluormetilbenzaldehido, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 7,1 g de acetato de alilo en 50 cc de isopropanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato
- 20.



401616

de etilo y de 5-alilo, del p.f. 128° (etanol/agua). Rendimiento 57 % de la teoría.

Ejemplo 9

Después de calentar durante 10 horas 7,0 g de 5. 2-clorobenzaldehido, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 122-3° (etanol). Rendimiento 69 % de la teoría.

10. Ejemplo 10

Después de hervir durante 10 horas 7,6 g de 4-metilmercaptobenzaldehido, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-metilo 15. del p.f. 163° (etanol). Rendimiento 67 % de la teoría.

Ejemplo 11

Hirviendo durante 6 horas 5,3 g de piridin-20. 2-aldehido, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-piridil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-isopropilo, del p.f. 188° (etanol). Rendimiento 70 % de la teoría.

- 8. ABR. 1972

401616



Ejemplo 12

Después de hervir durante 12 horas 5,3 g de piridin-3-aldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de (etanol) se obtuvo el 2,6-dimetil-4- β -piridil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 191-2° (etanol). Rendimiento 72 % de la teoría.

Ejemplo 13

Después de calentar durante 10 horas 7,8 g de 1-naftaldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 6,5 g de acetoacetato de etilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(1'-naftil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 196-7° (éter de petróleo/éster acético). Rendimiento 48 % de la teoría.

Ejemplo 14

Hirviendo durante 8 horas 5,8 g de tiofen-2-aldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 7,2 g de acetoacetato de propilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-tenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-isopropilo, del p.f. 121-2° (etanol/agua). Rendimiento 53 % de la teoría.

401616



1972

Ejemplo 15

5. Después de hervir durante 10 horas 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 9,1 g de β -aminocrotonato de ciclohexilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-ciclohexilo, del p.f. 135° (éter de petróleo/éster acético). Rendimiento 43 % de la teoría.

Ejemplo 16

10. Después de calentar durante 12 horas 6,5 g de 2-cianbenzaldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-isopropilo, del p.f. 152° (etanol). Rendimiento 51 % de la teoría.
- 15.

Ejemplo 17

20. Hirviendo durante 12 horas 6,5 g de 2-cianbenzaldehído, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 7,1 g de acetoacetato de alilo en 40 cc de isopropanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-alilo, del p.f. 148° (etanol). Rendimiento 42 % de la teoría.

401616



Ejemplo 18

5. Calentando durante 10 horas 6,8 g de 2-metoxi-benzaldehido, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-isopropilo, del p.f. 130° (etanol/agua). Rendimiento 61 % de la teoría.

Ejemplo 19

10. Después de hervir durante 10 horas 7,6 g de 2-nitrobenzaldehido, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-isopropilo, del p.f. 174° (etanol). Rendimiento 52 % de la teoría.

15. Ejemplo 20

20. Después de calentar durante 8 horas 7,6 g de 2-nitrobenzaldehido, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 7,2 g de acetoacetato de propilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-propilo, del p.f. 127-8° (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento 54 % de la teoría.

401616

-8



Ejemplo 21

- Hirviendo durante 10 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 7,2 g de acetoacetato de propilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 40 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-propilo y de 5-isopropilo, del p.f. 109-10° (etanol). Rendimiento 59 % de la teoría.

Ejemplo 22

- Después de hervir durante 8 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo y 7,1 g de acetoacetato de alilo en 50 cc de isopropanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y de 5-alilo, del p.f. 96-97° (isopropanol). Rendimiento 64 % de la teoría.

Ejemplo 23

- Calentando durante 6 horas una solución de 9,3 g de 3-nitro-6-clorobenzaldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 6,5 g de acetoacetato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo del p.f. 163-64° (etanol). Rendimiento 65 % de la teoría.

401616



Ejemplo 24

- Después de hervir durante 8 horas una solución de 6,0 g de 2-metilbenzaldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 7,0 g de β -aminocrotonato de propargilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-propargilo, del p.f. 129° (éter de petróleo/éster acético). Rendimiento 51 % de la teoría.

Ejemplo 25

10. Hirviendo durante 8 horas una solución de 6,2 g de 2-fluorbenzaldehído, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 7,1 g de acetoacetato de alilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-alilo, del p.f. 130° (etanol/agua). Rendimiento 60 % de la teoría.

Ejemplo 26

20. Después de calentar durante 10 horas una solución de 6,5 g de 3-cianbenzaldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 150° (isopropanol). Rendimiento 66 % de la teoría.



401616

Ejemplo 27

5. Después de calentar durante 10 horas una solución de 6,8 g de 2-metoxibenzaldehído, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 9,2 g de acetoacetato de β -propoxietilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-propoxietilo del p.f. 130° (éter de petróleo/éster acético). Rendimiento 43 % de la teoría.

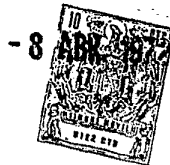
Ejemplo 28

10. Hirviendo durante 8 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de propilo en 50 cc de metanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5-propilo, del p.f. 132-3° (metanol). Rendimiento 65 % de la teoría.
- 15.

Ejemplo 29

20. Calentando durante 10 horas una solución de 5,3 g de benzaldehído, 7,1 g de acetoacetato de alilo y 7,1 g de β -aminocrotonato de isopropilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-alilo y de 5-isopropilo, del p.f. 117° (etanol). Rendimiento 62 % de la teoría.

401616



Ejemplo 30

Después de hervir durante 8 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehido, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 8,0 g de acetoacetato de β -metoxietilo en 50 cc de isopropanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y de 5- β -metoxietilo del p.f. 108° (éter de petróleo/éster acético). Rendimiento 49 % de la teoría.

Ejemplo 31

10. Calentando durante 8 horas una solución de 7,8 g de quinolin-4-aldehido, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo en 40 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(4'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 208° (etanol). Rendimiento 58 % de la teoría.

Ejemplo 32

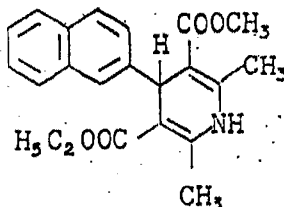
20. Después de calentar durante 10 horas una solución de 5,3 g de benzaldehido, 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo y 9,6 g de benzoilacetato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2-metil-4,6-difenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 152-3° (etanol). Rendimiento 56 % de la teoría.

401616



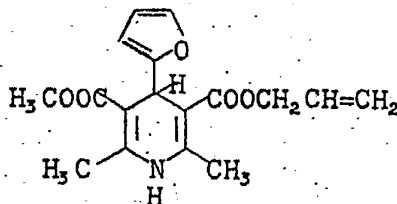
Ejemplo 33

- Después de calentar durante 10 horas una solución de 7,8 g de 2-naftaldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 5,8 g de aminocrotonato de metilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-naftil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 140-2° (etanol). Rendimiento 61 % de la teoría.



Ejemplo 34

- Después de hervir durante 8 horas una solución de 4,8 g de furan-2-aldehído, 7,1 g de acetoacetato de alquilo y 5,8 g de aminocrotonato de metilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-fúril)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-alilo y de 5-metilo, del p.f. 134-35° C (etanol). Rendimiento 67 % de la teoría.

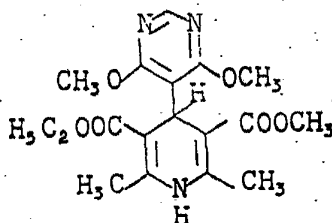


401616



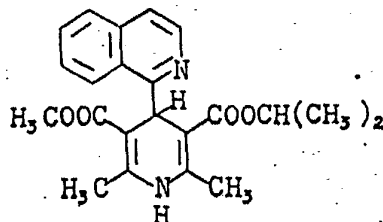
Ejemplo 35

Después de calentar durante 10 horas una solución de 8,4 g de 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 6,5 g de aminocrotonato de etilo en 80 cc de isopropanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(4', 6'-dimetoxipirimidil-5)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 245°C (etanol). Rendimiento 62 % de la teoría.



10. Ejemplo 36

Hirviendo durante 8 horas una solución de 7,8 g de isoquinolin-1-aldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 7,2 g de aminocrotonato de isopropilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(1'-isoquinolil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y de 5-metilo, del p.f. 204°C (etanol). Rendimiento 71 % de la teoría.

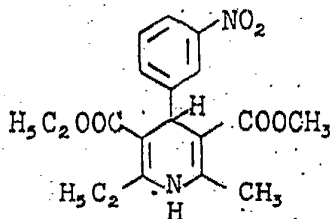


401616



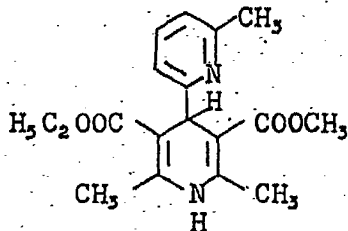
Ejemplo 37

Hirviendo durante 6 horas una solución de 7,5 g de 3-nitrobenzaldehído, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 7,2 g de β -etil- β -aminoacrilato de etilo en 60 cc de etanol se obtuvo el 2-metil-6-etil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 123° (éster acético). Rendimiento 48 % de la teoría.



10. Ejemplo 38

Después de calentar durante 8 horas una solución de 6,1 g de 6-metilpiridin-2-aldehído, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 5,8 g de aminocrotonato de metilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(6'-metilpiridin-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo y de 5-etilo, del p.f. 162° (etanol/agua). Rendimiento 52 % de la teoría.

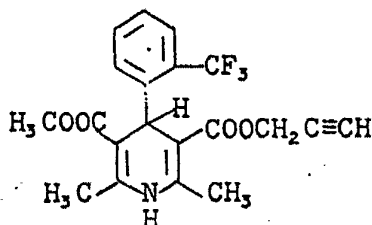




401616

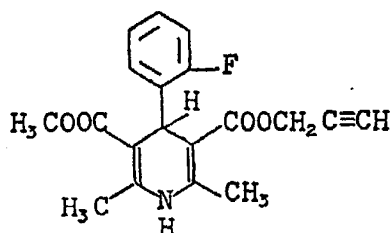
Ejemplo 39

5. Calentando durante 8 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluormetilbenzaldehído, 7,0 g de acetoacetato de propargilo y 5,8 g de aminocrotonato de metilo en 60 cc de alcohol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-propargilo y de 5-metilo del p.f. 111°C (dietiléter). Rendimiento 57 % de la teoría.



10. Ejemplo 40

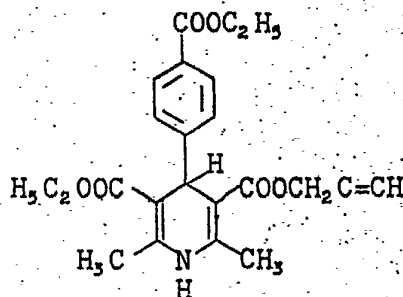
15. Después de hervir durante 8 horas una solución de 6,2 g de 2-fluorbenzaldehído, 7,0 g de acetoacetato de propargilo y 5,8 g de β-aminocrotonato de metilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-propargilo y de 5-metilo, del p.f. 142°C (etanol). Rendimiento 73 % de la teoría.



401616-8
8/1972

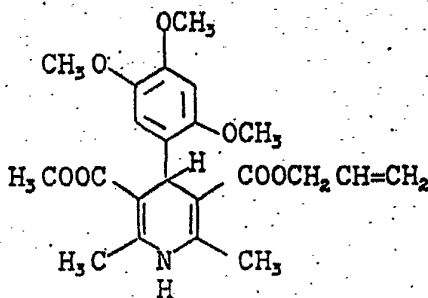
Ejemplo 41

Calentando durante 10 horas una solución de 8,9 g de 4-carboxietilbenzaldehído, 7,0 g de acetoacetato de propargilo y 6,5 g de aminocrotonato de etilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(4'-carboetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-propargilo y de 5-etilo, del p.f. 110°C (etanol/agua). Rendimiento 55 % de la teoría.



10. Ejemplo 42

Después de calentar durante 10 horas una solución de 9,8 g de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído, 7,1 g de acetoacetato de alilo y 5,8 g de aminocrotonato de metilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2,6-dimetil-4-(2',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-alilo y de 5-metilo, del p.f. 98°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento 50 % de la teoría.



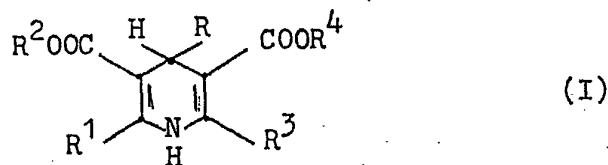


401616

NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 21 17 573,5 de 10 de abril de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDICARBOXILATOS ASIMETRICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropirididicarboxilatos asimétricos, de fórmula general:



- en la que R significa un resto fenilo, que contiene 1 - 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, azido, trifluormetilo, carbalcoxi ó SO_n-alquilo (n = 0 - 2) o que significa un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidi-

401616



- 33 -

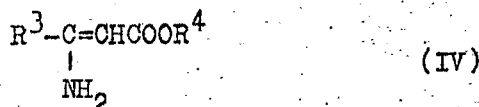
- lo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi o halógeno, y R^1 y R^3 que son iguales o diferentes significan hidrógeno, fenilo o un resto alquilo de cadena recta o ramificada y R^2 y R^4 que son diferentes entre sí y significan un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxilo, caracterizado porque, caracterizado porque
5. aldehidos de fórmula (II)
- 10.



en la que R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con β -cetocarboxilatos de fórmula (III)



15. en la que R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y enamino-carboxilatos de fórmula (IV)



20. en la que R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados, en presencia de agua o de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 30 y 200°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa aproximadamente a la temperatura de ebullición del disolvente.



3.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridincarboxilatos asimétricos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 8 ABR. 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
C/ La Granja de San Isidro, 10