

412319



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 14 219-Spa.

COPY//A 14 2319

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos asimétricos.

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres asimétricos, N-sustituídos, de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos, útiles como medicamentos, especialmente como
5. medios coronarios y antihipertensivos.



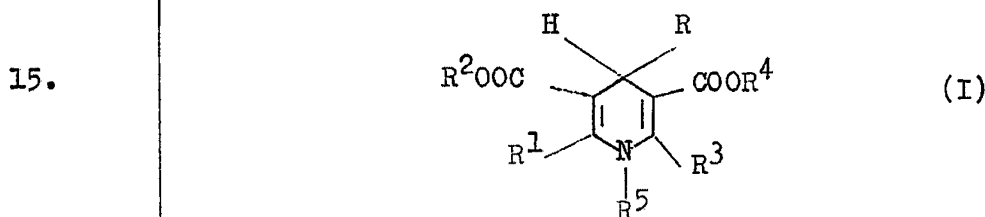
Ya es sabido que las 1,4-dihidropiridinas N-alquil-sustituidas se obtienen por reacci3n de 1,5-dicetonas con alquilaminas (Merz, Richter, Arch. Pharm. 275, 294 (1937).

5. Otra variante conocida consiste en la reacci3n de aldehidos con compuestos β -dicarbonilicos y aminohidrocloruros segun DOS 1.923.990.

10. Segun estos metodos se obtienen derivados simetricos de 1,4-dihidropiridina, mientras los esterases asimetricos de las 1,4-dihidropiridinas N-sustituidas hasta ahora ni se podian obtener ni eran conocidos.

Se ha descubierto ahora que los nuevos esterases asimetricos de acidos 1,4-dihidropiridincarboxilicos de formula

I



20. en la cual R significa un resto fenilo, que est3 sustituido por grupos nitro, grupos ciano o grupos azido o por grupos SO_n-alquilo (n = 0 - 2) y, en caso dado adicionalmente est3 sustituido por alquilo, alcoxi y/o hal3geno, siendo el n3mero total de los sustituyentes como m3ximo de tres, o resto naf

25. tilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o hal3geno y R¹ y R³ son iguales o diferentes, y significan hidr3geno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada y R² y R⁴ son diferentes entre si y significan un resto hidro-

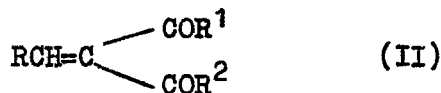
30. carburo de cadena recta o ramificada o c3clico, saturado o

insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno y/o sustituido por un grupo hidroxilo, y R⁵ significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un resto bencilo, tienen un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

5.

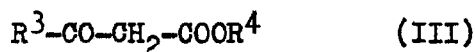
También se ha descubierto que los ésteres asimétricos N-sustituídos de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos de fórmula I se pueden obtener si ésteres de ácidos iliden-β-cetocarboxílicos de fórmula II

10.



en la que R, R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos de fórmula III

15.

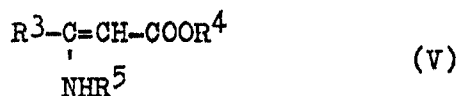


en la que R³ y R⁴ tienen el significado arriba indicado, y con aminas, o bien sus sales, de fórmula IV



20.

en la que R⁵ tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar el éster N-sustituído del ácido enamíno-carboxílico de fórmula V



que aquí se forma, y en la cual R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado arriba indicado.

25.

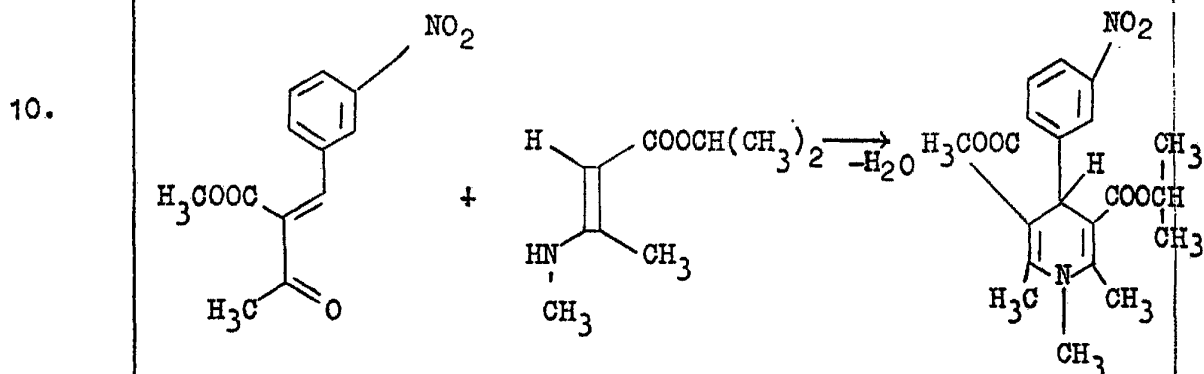
Sorprendentemente, las 1,4-dihidropiridinas asimétricas N-sustituídas de la presente invención, muestran un efecto dilatador de la coronaria considerablemente mayor que las 1,4-dihidropiridinas simétricas N-sustituídas conocidas por el actual estado de la técnica. Las sustancias de la pre

30.



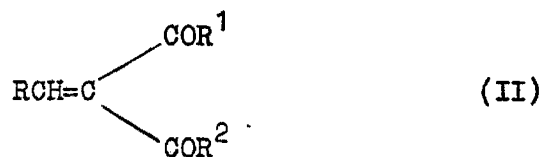
sente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

5. Empleando 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y N-metilaminocrotonato de propilo, o bién acetoacetato de isopropilo y metilamina como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas



15.

a) En la fórmula II



25.

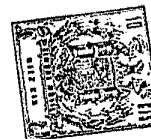
R significa preferentemente un resto fenilo que está sustituido por 1 a 2 grupos nitro, especialmente por un grupo nitro, por un grupo ciano o un grupo azido, o por un grupo SO_n -alquilo, donde n represente 0 ó 2, y los grupos alquilo contienen en cada caso 1 a 4 átomos de carbono, y que en caso dado está adicionalmente sustituido por alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 a 2 átomos de carbono y/o halógeno, especialmente cloro o bromo, ascendiendo el número total de los sustituyentes como

30.

412319



- máximo a 3, especialmente a 2, o está sustituido por un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, tenilo o furilo, en caso dado sustituido por alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, o por cloro o bromo, y R¹ significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y R² significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada, saturado o insaturado, con hasta 4 átomos de carbono, que, en caso dado, está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxilo.
5. Los ésteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos utilizables según la presente invención ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (Org. Reactions XV, 20 y s.(1967)).
10. Como ejemplos sean mencionados:
Esteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos:
15. 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropililo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de alilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de propargilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de ciclohexilo, 3'-nitrobencilidenpropionilacetato de etilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de etilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de propilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de β -n-propoxietilo, 4'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-cianobencilidenacetoacetato de metilo, 4'-cianobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-nitro-4'-
- 20.
- 25.
- 30.



- clorobencilidenacetoacetato de t-butilo, 3'-nitro-6'-clorobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-nitro-4'-metoxibencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitro-4'-metoxibencilidenacetoacetato de metilo, 2'-ciano-4'-metilbencilidenacetoacetato de etilo, 4'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de etilo, 2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-sulfinilmetilbencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-sulfonilmetilbencilidenacetoacetato de etilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, 2'-etoxi-(1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, 5'-bromo-(1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (2'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (8'-quinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (1'-eisoquinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (3'-isoquinolil)-metilidenacetoacetato de isopropilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de metilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de ciclohexilo, β -piridilmetilidenacetoacetato de β -etoxietilo, 6-metil- α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo, 4',6'-dimetoxi-(5'-pirimidil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-enil)-metilidenacetoacetato de etilo, 2'-furfurilidenacetoacetato de etilo, (2'-pirril)-metilidenacetoacetato de metilo, α -piridilmetilidenpropionilacetato de etilo.
- b) En la fórmula III



25. R^3 significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y R^4 significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada, saturado o insaturado, con hasta 4 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por 1
- 30.

412319



átomo de oxígeno en la cadena y/o sustituido por un grupo hidroxil.

5. Los ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos utilizables según la presente invención son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (Pohl, Schmidt, Patente US 2.351.366 (1940) ref. en C.A. 1944, 5224).

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres de ácidos β-cetocarboxílicos

10. Formilacetato de etilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de 6-butilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de (α-δ β-)metoxietilo, acetoacetato de (α-δ β-)propoxietilo, acetoacetato de (α-δ β-)hidroetilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de metilo, isobutirilacetato de etilo.

15. c) En la fórmula IV



20. R⁵ significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente con 1 a 3 átomos de carbono, o un resto bencilo.

Las aminas utilizables según la presente invención ya son conocidas.

25. Como ejemplos sean mencionadas:

Aminas

Metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, bencilamina.

30. d) Los ésteres N-sustituidos de ácidos enamino-carboxílicos, utilizables según la presente invención, ya son



conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (A.C. Cope, J.A-C.S. 67, 1017 (1945)).

Como ejemplos sean mencionados:

Esteres N-sustituídos de ácidos enamino-carboxílicos

5. -N-metilaminocrotonato de metilo, β -N-metilaminocrotonato de etilo, β -N-metilaminocrotonato de isopropilo, β -N-etilaminocrotonato de etilo, β -N-isopropilaminocrotonato de metilo, β -N-metilaminocrotonato de β -metoxietilo, β -N-metilaminocrotonato de ciclohexilo, β -N-metilamino- β -etilacrilato de etilo, β -N-bencilaminocrotonato de etilo.

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

15. Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 200 °C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

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

25. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los productos participantes en la reacción, en cada caso, en cantidades molares. La amina o bien su sal empleada se agrega convenientemente en un exceso de 1 - 2 moles.

30. Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:



- éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
- éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
5. éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- éster 5-alfílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- éster 5- β -metoxietílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
10. éster 4-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
- éster 5-ciclohexílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
15. éster 5-isopropílico de 1,6-dimetil-2-etil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
- éster 5-alfílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
20. éster 4-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- éster 5-metílico de 1,6-dimetil-2-etil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
25. éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(2'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,
- éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- éster 5- β -metoxietílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo,
- 30.



éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(fúril-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,

éster 5-isopropílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(fúril-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo,

5. Los nuevos compuestos de la presente invención son sustancias que se pueden emplear como medicamentos. Tienen un amplio y múltiples espectros de eficacia farmacológica. En detalle se pudieron demostrar, en experimentos con animales, los siguientes efectos principales:

10. 1) Los productos producen en aplicación parenteral e oral, preferentemente perlingüal una clara dilatación, de larga duración, de los vasos coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza simultáneamente por efecto aliviador del corazón similar al nitrito. Los compuestos son, en su efecto, superiores a los ésteres de ácido dihidropiridindicarboxílicos simétricos N-sustituídos conocidos. In

15. fluencian o bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

20. 2) Se reduce la excitación del sistema formador de estímulos y conductor de excitaciones dentro del corazón, de manera que en dosis terapéuticas resulta un efecto antifibrilar demostrable.

3) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce considerablemente bajo los efectos de los compuestos.

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

30. 5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente muscular-espasmolíticos que se evidencian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y siste-



ma respiratorio.

6) Los compuestos influncian el nivel de colestero-
rina o bién de lípidos de la sangre.

5. Las nuevas sustancias activas se pueden transformar
en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como ta-
bletas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, aerosoles,
jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando sus-
tancias excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farma-
céuticamente adecuados. Aquí deberán estar presentes los com-
puestos terapéuticamente activos, en cada caso, en una concen-
tración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla
total, es decir, en cantidades que sean suficientes para al-
canzar el margen de dosificación indicado.

15. Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, median-
te mezcla de las sustancias activas con disolventes y/o exci-
pientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de
dispersión, pudiéndose, por ejemplo, en el caso de utilizar
agua, emplearse en caso dado disolventes orgánicos como disol-
ventes auxiliares.

20. Como excipientes sean mencionados, por ejemplo:
Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas
(por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales
(por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes
(por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejem-
plo, propilenglicol, polietilenglicol); sustancias de vehícu-
lo sólidas, tales como, por ejemplo, los minerales moltura-
dos (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minera-
les sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico alta-
mente disperso), azúcar, (por ejemplo, azúcar de caña, lacto-
sa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no



ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquil-sulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfitación, metilcelulosa, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).

5. La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal o intravenosamente.

10. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas, naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato bicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para preparar las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, las sustancias activas se pueden mezclar con los excipientes arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor, o colorantes.

15. En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas utilizando excipientes líquidos adecuados.

20. Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades de unos 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente unos 0,002 a 1 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados efectivos y, en la aplicación oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,05 a



50 mg/kg preferentemente a 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día.

- Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y ésto en dependencia de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento, o bién de la clase de su formulación y del momento o bién intervalo en la que se efectúa la administración. Así, en pocos casos, pudiera ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima indicada anteriormente, mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad máxima indicada. En el caso de aplicación de grandes cantidades puede ser recomendable repartir ésta en varias administraciones individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En el mismo sentido valen, también aquí, las exposiciones de más arriba.

- El efecto coronario de los ejemplos siguientes se comparó con el efecto de la persatina que aumenta la saturación de oxígeno en el seno coronario, en una dosis de 0,3 mg/kg i.v., en promedio en un 23,02 %, con 0,4 mg/kg i.v. en un 34,02 %, retroceso al valor inicial después de 1 - 2 horas.

T A B L A I

Ejemplo	Dosis mg/kg i.v.	Aumento del O ₂ saturación en un ... O ₂ %	Retorno al estado inicial después de ... horas
Ejemplo 2	0,01	31	3,5
Ejemplo 5	0,05	39	4

- El efecto coronario se determinó en perros bastardos narcotizados, cardiocatetrizados, mediante medición del



aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

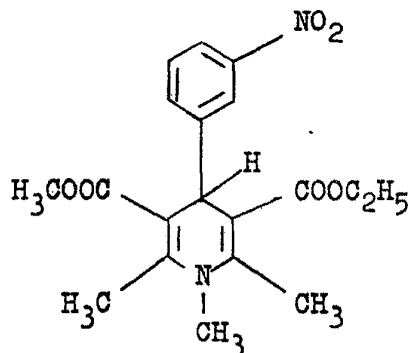
El efecto sobre la presión sanguínea y la toxicidad de algunos compuestos de la presente invención se aprecia en la tabla II. La dosis indicada en la 3ª columna se refiere a una disminución de la presión sanguínea en la rata de alta presión de 15 mm Hg como mínimo.

T A B L A II

Ejemplo de obtención	Toxicidad ratón mg/kg	Disminución presión sanguínea. Rata alta presión mg/kg
1	3000	a partir de 0,3
2	3000	a partir de 1,0
5	-	a partir de 0,3

15. Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

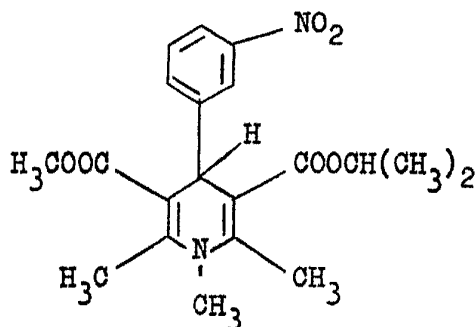


25. Hirviendo durante 8 horas una solución de 24,9 g de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y 14,3 g de N-metilaminocrotonato de etilo en 150 cc de ácido acético glacial, se obtuvo el éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 100°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento:

30. 49 % de la teoría.

Ejemplo 2

5.



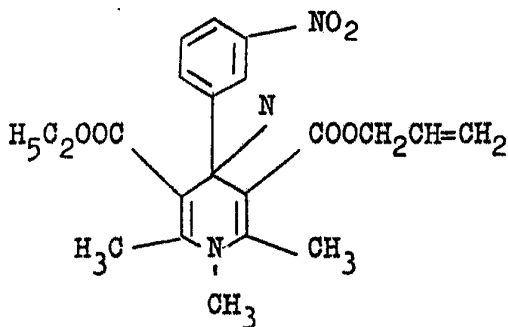
10.

Después de calentar durante 4 horas una solución de 24,9 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 14,4 g de acetoacetato de isopropilo y 7,0 g de hidrocloreuro metilamónico en 150 cc de piridina, se obtuvo el éster 5-isopropílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 108-109°C (alcohol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

15.

Ejemplo 3

20.



25.

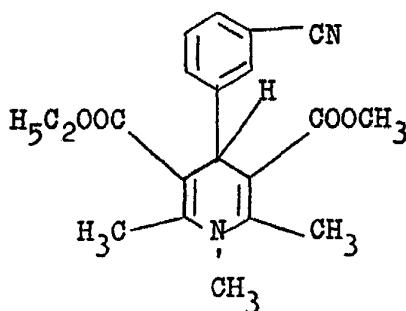
Después de hervir durante 6 horas una solución de 26,3 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de etilo y 14,2 g de acetoacetato de alilo y 7,0 g de hidrocloreuro metilamónico en 200 cc de piridina se obtuvo el éster 5-alílico de 1,2,6-trimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-2,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 65°C (éter/éter de petróleo).

30.

Rendimiento: 38 % de la teoría.

Ejemplo 4

5.



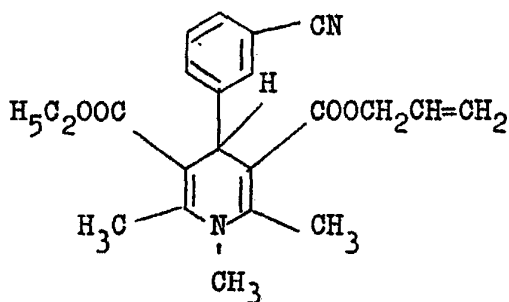
10.

Después de hervir durante 4 horas una solución de 24,3 g de 2'-cianobencilidenacetoacetato de etilo, 11,6 g de acetoacetato de metilo y 7,0 g de hidrocloreuro metilamínico en 100 cc de piridina se obtuvo el éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 175° (etanol). Rendimiento: 61 % de la teoría.

15.

Ejemplo 5

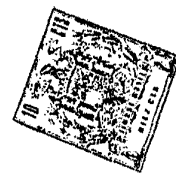
20.



25.

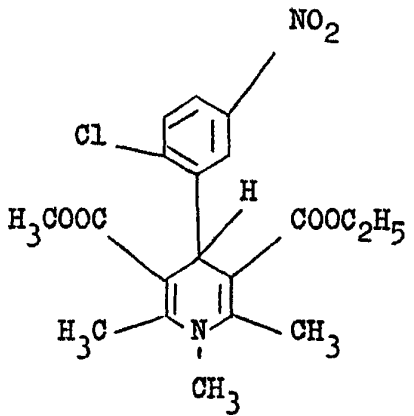
Después de hervir durante 2 horas una solución de 12,2 g de 2'-cianobencilidenacetoacetato de etilo, 7,2 g de acetoacetato de alilo y 4 g de hidrocloreuro metilamínico en 80 cc de piridina se obtuvo el éster 5-alfílico de 1,2,6-trimetil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 103 - 104°C (éster acético/éster de petróleo). Rendimiento: 46 % de la teoría.

30.



Ejemplo 6

5.



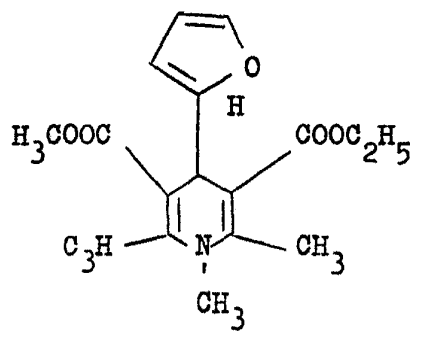
10.

Calentando durante 4 horas una solución de 14,2 g de 6'-cloro-3'-nitrobencilidenacetato de metilo, 6,5 g de acetoacetato de etilo y 4 g de hidrocioruro metilamínico en 100 cc de piridina se obtuvo el éster 5-metílico de 1,2,6-trimetil-4-(6'-cloro-3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 164°C. Rendimiento: 57 % de la teoría.

15.

Ejemplo 7

20.



25.

Después de hervir durante 5 horas una solución de 10,4 g de 2'-furfurilidenacetato de etilo, 5,8 g de acetoacetato de metilo y 4 g de hidrocioruro metilamínico en 100 cc de piridina se obtuvo el éster 5-etílico de 1,2,6-tri

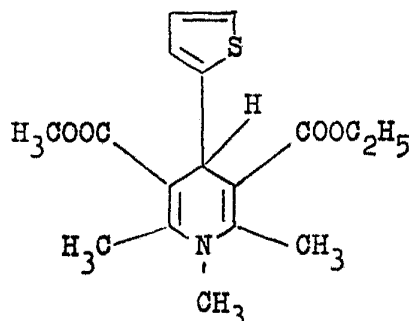
30.



metil-4-(fural-2')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 103°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 61 % de la teoría.

Ejemplo 8

5.

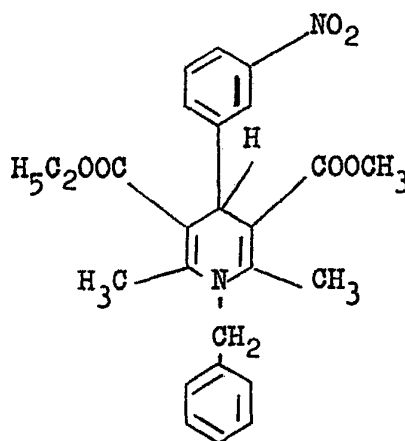


Después de calentar durante 6 horas una solución de 2,2 g de (2'-teniliden)-acetoacetato de etilo, 11,6 g de acetoacetato de metilo y 7,0 g de hidrocloreuro metilamínico en 150 cc de piridina se obtuvo el éster 5-etílico de 1,2,6-trimetil-4-(2-tenil)-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 113°C (éster). Rendimiento: 59 % de la teoría.

15.

Ejemplo 9

20.



Después de calentar durante 6 horas una solución de 24,9 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 1,30 g de acetoacetato de etilo y 15,0 g de hidrocloreuro bencilamónico en 200 cc de piridina se obtuvo el éster 5-etílico de 1-

30.

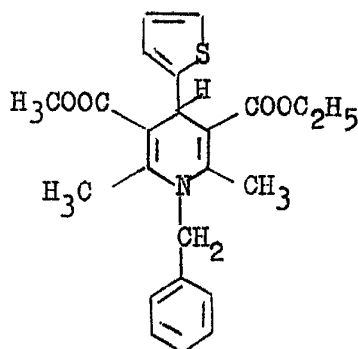


412319

bencil-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 107°C (éster). Rendimiento: 62 % de la teoría.

Ejemplo 10

5.



10.

Después de hervir durante 6 horas una solución de 22,2 g de (2'-teniliden)-acetoacetato de etilo, 11,6 g de acetoacetato de metilo y 15,0 g de hidrocioruro bencilamínico en 150 cc de piridina se obtuvo el éster 5-etílico de 1-bencil-2,6-dimetil-4-(2'-tenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-metilo del p.f. 113°C (éster). Rendimiento: 49 % de la teoría.

15.

N O T A

20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo 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 fecha 6 de Marzo de 1972, bajo el número P 22 10 672.5; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en

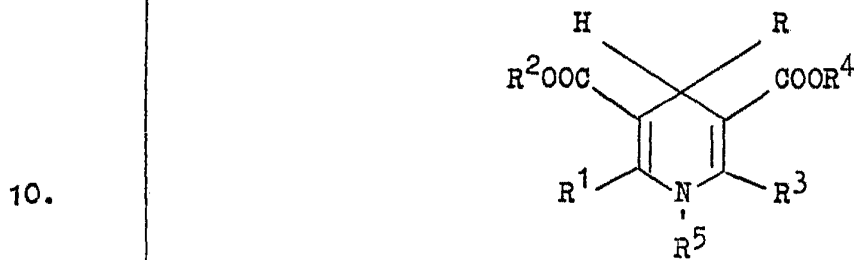
25.

30.



España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS 1,4-DIHIROPYRIDINDICARBOXILICOS ASIMETRICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos asimétricos, de fórmula

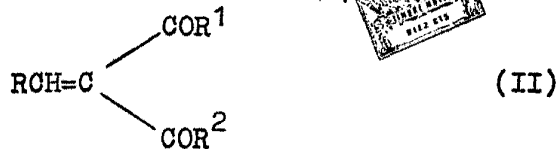


15. en la cual R significa un resto fenilo, que está sustituido por grupos nitro, grupos ciano o grupos azido o por grupos SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$) y, en caso dado adicionalmente está sustituido por alquilo, alcoxi y/o halógeno, siendo el número total de los sustituyentes como máximo de tres, o resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, al
20. coxi o halógeno y R^1 y R^3 son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada y R^2 y R^4 son diferentes entre sí y significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclico, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido en la ca
25. dena por 1 - 2 átomos de oxígeno y/o sustituido por un grupo hidroxilo, y R^5 significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, o un resto bencilo, caracterizado porque se hacen reaccionar ésteres de ácidos iliden- β -cetocarboxílicos de fórmula II

30.

1207

412319-21-



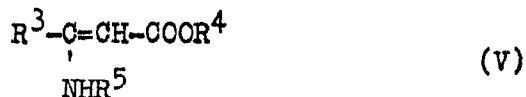
5. en la que R, R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, con ésteres de ácidos β-cetocarboxílicos de fórmula II



10. en la que R³ y R⁴ tienen el significado arriba indicado y con aminas, o bién sus sales, de fórmula IV



15. en la que R⁵ tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar el éster N-sustituido del ácido enaminocarboxílico de fórmula V



20. que aquí se forma, y en la cual R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado arriba indicado.

2ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos 1,4-dihidropiridindicarboxílicos asimétricos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

1925
F. K. ...