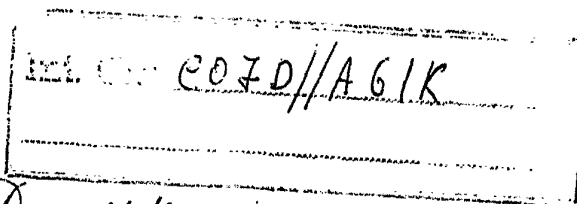




PATENTE DE INVENCION

Le A 14 221-Spa.

12320



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE
ACIDOS 2-AMINO-4,5-DIHIIDROPIRIDIN-3,5-DICAR-
BOXILICOS

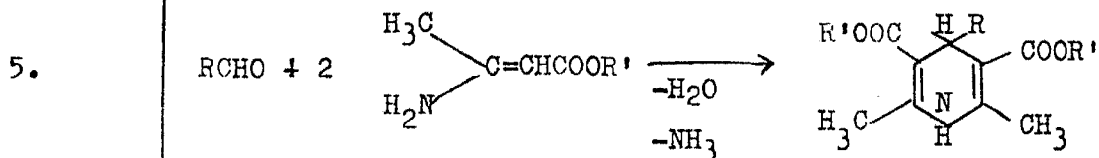
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento químicamente peculiar para la obtención de nuevos ésteres de ácido 2-amino-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, así como su empleo como medicamento, especialmente como antihipertensivo y medio coronario.

5.

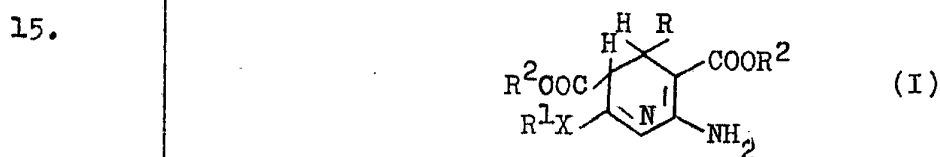


Ya es conocido que la reacción de aldehidos con ésteres de ácido aminocrotónico conduce a 1,4-dihidropiridinas:



(Literatura: Cook, Heilbron, Steger, J. Chem. Soc. [Londres] 1943, 413) donde R significa hidrógeno, alquilo, arilo y R' significa alquilo de bajo peso molecular.

Se ha descubierto que se obtienen los nuevos ésteres de ácido 2-amino-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico de fórmula general



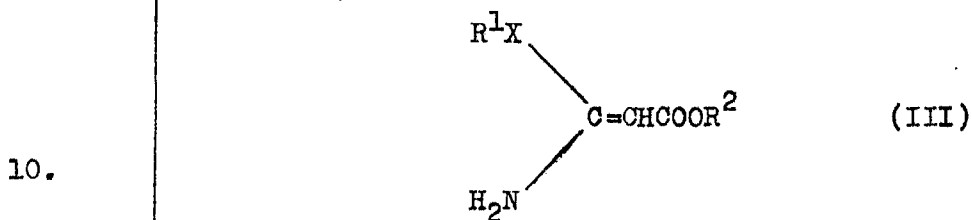
20. en la que R significa hidrógeno, un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, o un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyentes iguales o distintos del grupo alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, carbalcoxi o SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$) o significa un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirri-
 25. lo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R^1 y R^2 son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclico, que en caso dado esta interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos
 30. de oxígeno, y X significa oxígeno o azufre, si aldehidos -



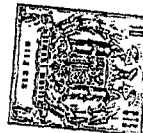
de fórmula II



5. en la que R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido 3-amino-acrílico sustituidos en la posición 3, de fórmula general III

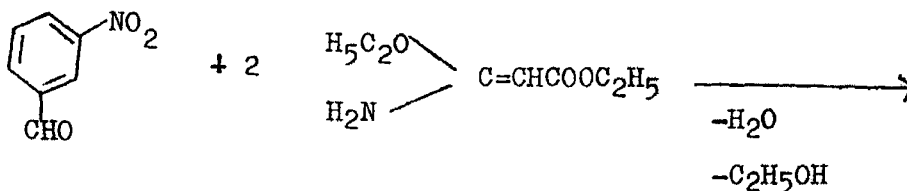


15. Es de considerar extremadamente sorprendente que, según la reacción de la presente invención, las nuevas 2-amino-4,5-dihidropiridinas I, en una sola etapa de reacción, se obtengan con tan elevada pureza y en tan buenos rendimientos, ya que por el actual estado de la técnica hubiese sido de esperar que, según el procedimiento conocido por la técnica, se formasen 2,6-bisalcoxi-1,4-dihidropiridinas y aquí las enaminas de fórmula III formalmente se interpretasen como iminoéteres, o bien como iminotioéteres, de ésteres de ácido cianacético (A.C. Cope, J.A.C-S. 67, 1017 (1945)).
20. Una ventaja esencial del procedimiento consiste, además de los excelentes rendimientos y la pureza de los productos, en que se puede realizar en un proceso de una sola etapa con reducido gasto técnico y con gran economía.
25. Empleando 3-nitrobenzaldehido y 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo como productos de partida, se puede represen-
- 30.

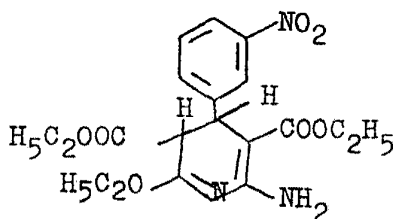


tar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

5.

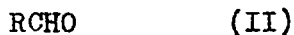


10.



15.

a) En la fórmula II



20.

R significa preferentemente hidrógeno, un resto hidrocarburo de cadena recta, o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, con hasta 6 átomos de carbono, un resto fenilo, que contiene 1 - 2 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, halógeno, especialmente cloro o bromo, nitro, ciano, -

25.

trifluormetilo, carbalcoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, o SO_n -alquilo, donde n representa 0 o 2, y el grupo alquilo contiene 1 - 4 átomos de carbono, o un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, te-

30.

nilo o furilo que, a su vez, están sustituidos, en caso dado,



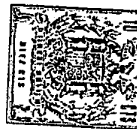
por alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente 1 - 2 átomos de carbono o halógenos, especialmente cloro o bromo.

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

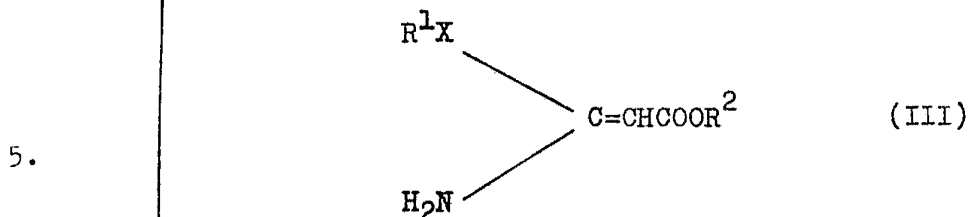
Como ejemplos sean mencionados:

Aldehidos

5. Formaldehido, acetaldehido, propionaldehido, isobutiroaldehido, ciclopentanaldehido, ciclohexanaldehido, -
10. acroleina, Δ 3-ciclohexanaldehido, benzaldehido, 2-, 3- o 4-metilbenzaldehido, 2-, 3-, 4-metoxibenzaldehido, 3,4-5-trimetoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 2-, 3- o 4-cloro-, bromo-, fluor-benzaldehido, 2,4- o 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4- o 2,3-dimetilbenzaldehido, 2-, 3- o 4-nitro-
15. benzaldehido, 2,6- o 3,5-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- o 4-trifluormetilbenzaldehido, benzaldehido-2-carboxilato de etilo, benzaldehido-3-carboxilato de metilo,
20. benzaldehido-4-carboxilato de butilo, 3-nitrobenzaldehido-4-carboxilato de etilo, α -, β - o γ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, pirimidin-5-aldehido, 4,6-dimetoxi-pirimidin-5-aldehido, 2-, 3- o 4-cianobenzaldehido,
25. 2-metilmercaptobenzaldehido, 4-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilsufonilbenzaldehido, 1- o 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, 2-etoxi-1-naftaldehido, 4-metil-1-naftaldehido, quinolin-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-aldehido, isoquinolin-1,3,4-aldehido, furan-2-aldehido, tiofen-2-aldehido y pirrol-2-aldehido.
- 30.



b) en la fórmula III



10.

R^1 y R^2 significan, preferentemente, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena, o un resto alquilo cíclico con 4 - 6 átomos de carbono que, en caso dado contiene adicionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y X significa preferentemente oxígeno o azúfre.

15.

Los ésteres de ácido 3-amino-acrílico sustituidos en la posición 3, utilizables según la presente invención, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (Z.C. Cope J.A.C.S. 67 1017 (1945))

Esteres de ácido 3-amino-acrílico, sustituidos en la posición 3

20.

3-amino-3-metoxiacrilato de metilo, 3-amino-3-metoxiacrilato de etilo, 3-amino-3-metoxiacrilato de propilo, 3-amino-3-etoxiacrilato de metilo, 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo, 3-amino-3-etoxiacrilato de isopropilo, 3-amino-3-propoxiacrilato de etilo, 3-amino-3-isopropoxiacrilato de etilo, 3-amino-3-isopropoxiacrilato de n-propilo, 3-amino-3-etoxiacrilato de ciclohexilo, 3-amino-3-etoxiacrilato de β -metoxietilo, 3-amino-3-metilmercaptoacrilato de etilo, 3-amino-3-etilmercaptoacrilato de etilo, 3-amino-3-etilmercaptoacrilato de metilo.

30.

Como diluyentes entran en consideración el agua y



412320

5. todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como etanol, metanol, propanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, o ácido acético glacial, piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o 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.

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

15. En la realización del procedimiento de la presente invención, se emplean, por mol de aldehído, aproximadamente 2 moles de éster de ácido aminoalcoxiaacrílico o bien éster de ácido aminoalquilmercaptoacrílico.

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

25. 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. Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

30. 2) Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotónicos e hipertónicos y, por lo tanto,



se pueden emplear como agentes antihipertensivos.

5. 3) 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 anti-fibrilar demostrable.

10. 4) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce considerablemente bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede manifestar en todo el sistema o mas o menos aislado en zonas vasales circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

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

6) Los compuestos influyen el nivel de colestero-
lina o bien de lípidos de la sangre.

20. Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales - como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando sustancias excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberán estar -
25. presentes los compuestos terapéuticamente activos, 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 alcanzar el margen de dosificación indicado.

30. Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con disolventes y/o -



excipientes, 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 disolventes auxiliares.

5.

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 ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); sustan

10.

cias de vehículo sólidas, tales como, por ejemplo, los minerales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsio-

15.

nantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éster polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos 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).

20.

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

25.

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 dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gela

30.



tina y similares.

5. 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 estan destinados a administración oral, las sustancias activas se pueden mezclar con los excipientes arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor, o colorantes.

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

15. Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades de unos 0,05 a 10 mg/kg, preferentemente unos 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados efectivos y, en la aplicación oral la dosificación asciende a aproximadamente 1 a 100 mg/kg preferentemente a 5 a 50 mg/kg de peso corporal por día.

20. Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y esto 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 bien de la clase de su formulación y del momento o bien intervalo en la que se efectúa la administración.

25. Así, en algunos 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

30.



la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En el mismo sentido, valen también aquí las exposiciones de mas arriba.

5. El efecto coronario de algunos compuestos de la presente invención se indica como ejemplo en la tabla a continuación.

T A B L A I

Ejemplo	Claro aumento apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario
1	con 2 - 5 mg/kg i.v.
2	con 3 - 5 mg/kg i.v.
3	con 2 mg/kg i.v.

15.

El efecto coronario se determinó en perror bastardos narcotizados, cardiocatetrizados, mediante medición del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

20. El efecto sobre la presión sanguínea de algunos compuestos de la presente invención se aprecia en la tabla II. La dosis indicada en la 2ª 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	Disminución de la presión sanguínea Rata de alta presión mg/kg
3	a partir de 10,0
5	a partir de 1,0
10	a partir de 3,1

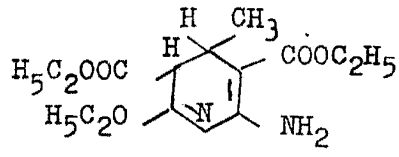
30.

476.120



EJEMPLO 1

5.

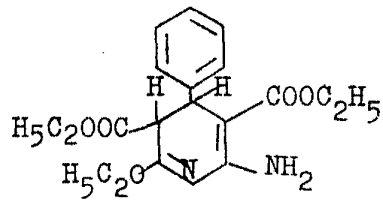


10.

Hirviendo durante 8 horas una solución de 2,4 g de acetaldehído y 19 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 30 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-metil-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo de p.f. 64°C (éster de petróleo/éster acético). Rendimiento: 57 % de la teoría.

EJEMPLO 2

15.



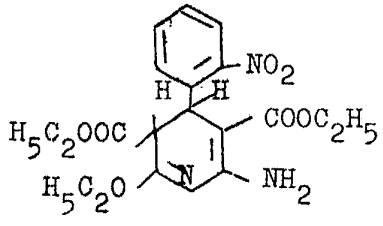
20.

Después de hervir durante 12 horas una solución de 5,3 g de benzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 30 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-fenil-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo de p.f. 119°C (isopropanol). Rendimiento 64 % de la teoría.

25.

EJEMPLO 3

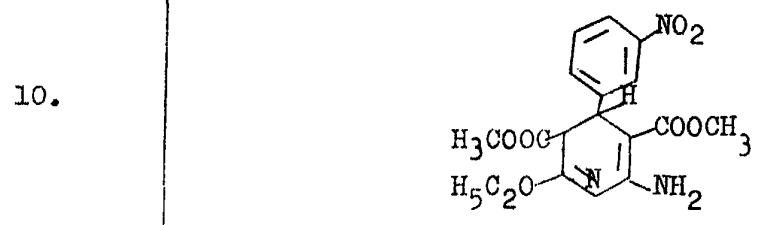
30.





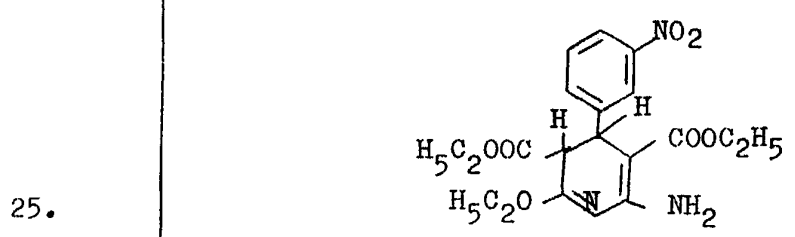
5. Calentando durante 8 horas una solución de 7,6 g de 2-nitrobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo de p.f. 133-4°C (isopropanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

EJEMPLO 4



15. Después de hervir durante 6 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído y 14,5 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de metilo en 40 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo de p.f. 163°C (isopropanol). Rendimiento: 71 % de la teoría.

EJEMPLO 5



30. Después de calentar durante 6 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de isopropanol se obtuvo el 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-

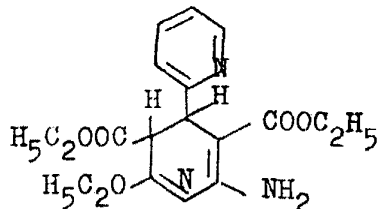


dicarboxilato de dietilo del p.f. 129°C (isopropanol).

Rendimiento: 68 % de la teoría.

EJEMPLO 6

5.



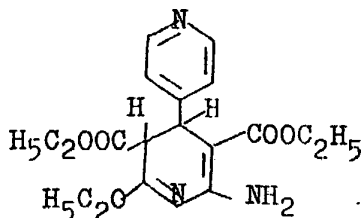
10.

Hirviendo durante 8 horas una solución de 5,4 g de piridin-2-aldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(2-piridil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 98°C (éster de petróleo/éster). Rendimiento: 55 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 7

20.



25.

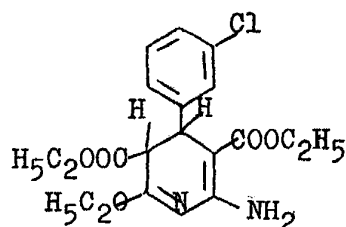
Después de calentar durante 12 horas una solución de 5,4 g de piridin-4-aldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(4-piridil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 111°C (éster de petróleo/éster acético). Rendimiento: 72 % de la teoría.

EJEMPLO 8

30.



5.

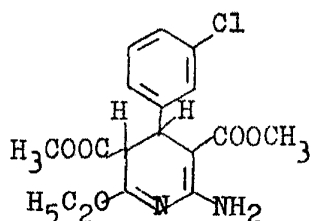


10.

Después de hervir durante 8 horas una solución de 7,1 g de 3-clorobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 40 cc de isopropanol se obtuvo el 2-amino-4-(3'-clorofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 121°C. Rendimiento: 76 % de la teoría.

EJEMPLO 9

15.



20.

Después de calentar durante 6 horas una solución de 7,1 g de 3-clorobenzaldehído y 14,5 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de metilo en 50 cc de isopropanol se obtuvo el 2-amino-4-(3'-clorofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo del p.f. 158°C (isopropanol). Rendimiento: 78 % de la teoría.

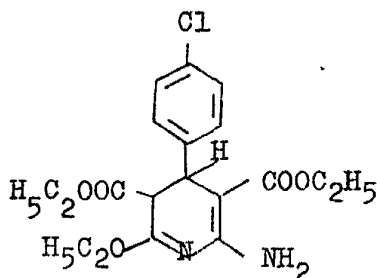
25.

EJEMPLO 10

472520



5.



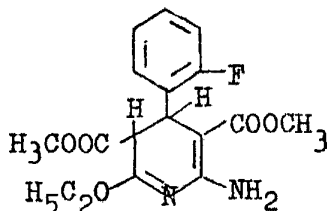
10.

Hirviendo durante 8 horas una solución de 7,1 g de 4-clorobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(4'-clorofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de etilo del p.f. 130-132°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 56 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 11

20.



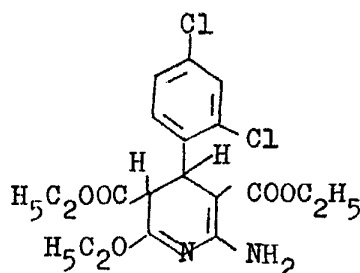
25.

Calentando durante 8 horas una solución de 6,3 g de 2-fluorbenzaldehído y 14,5 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de metilo en 50 cc de isopropanol, se obtuvo el 2-amino-4-(2'-flourfenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo del p.f. 180°C (isopropanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

EJEMPLO 12



5.



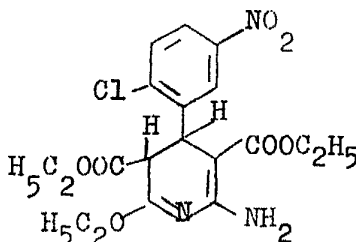
10.

Después de hervir durante 6 horas una solución de 8,8 g de 2,4-diclorobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol, se obtuvo el 2-amino-4-(2',4'-diclorofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 98°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 68 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 13

20.



25.

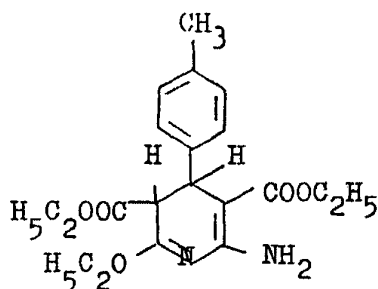
Después de calentar durante 6 horas una solución de 9,3 g de 3-nitro-6-clorobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de isopropanol, se obtuvo el 2-amino-4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 136-137°C (isopropanol). Rendimiento: 65 % de la teoría.

EJEMPLO 14



412323

5.



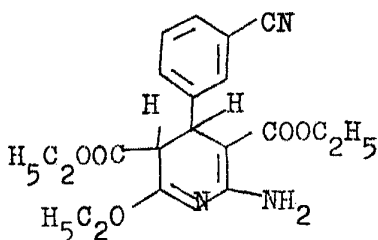
10.

Después de calentar durante 6 horas una solución de 6 g de 4-metilbenzaldehido y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol se obtuvo el 2-amino-4-(4'-metilfenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 119°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 47 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 15

20.



25.

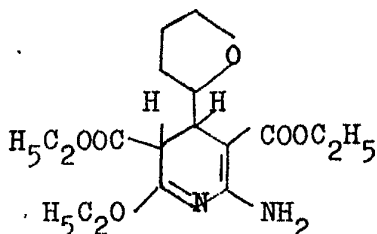
Hirviendo durante 8 horas una solución de 6,5 g de 3-cianobenzaldehido y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-4-(3'-cianofenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 159°C (isopropanol). Rendimiento: 73 % de la teoría.

EJEMPLO 16



49202

5.

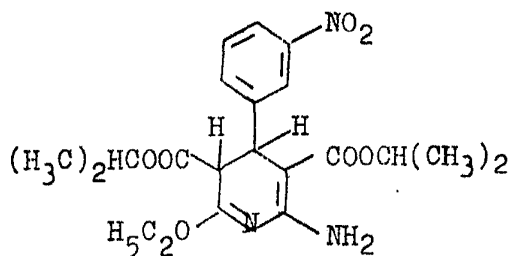


10.

Después de calentar durante 8 horas una solución de 4,8 g de furan-2-aldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de alcohol, se obtuvo el 2-amino-4-(2'-furyl)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 110°C (isopropanol). Rendimiento: 62 % de la teoría.

EJEMPLO 17

15.



20.

Calentando durante 8 horas una solución de 6,1 g de 3-nitrobenzaldehído y 13,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de isopropilo en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-6-etoxi-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de diisopropilo del p.f. 130°C (éter/éter de petróleo). Rendimiento: 45 % de la teoría.

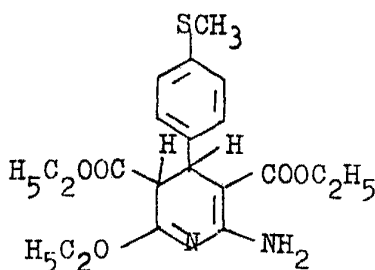
25.

EJEMPLO 18



4278

5.



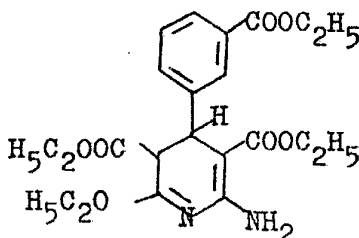
10.

Calentando durante 8 horas una solución de 7,6 g de 4-metilmercaptobenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-6-etoxi-4-(4'-mercaptofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 132°C (isopropanol). Rendimiento: 52 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 19

20.



25.

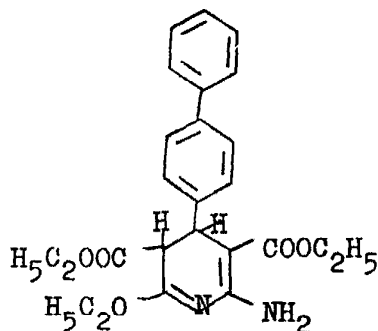
Después de calentar durante 8 horas una solución de 8,9 g de 3-etoxicarbonilbenzaldehído en 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(3'-etoxicarbonilfenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 87°C (isopropanol). Rendimiento: 56 % de la teoría.

EJEMPLO 20



471320

5.



10.

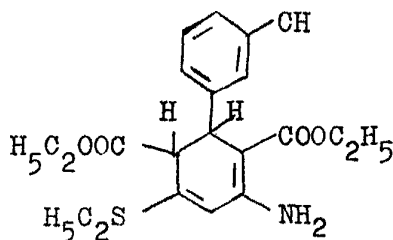
Después de hervir durante 8 horas una solución de 9,1 g de bifenil-4-aldehído y 1,5 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 50 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(4'-bifenilil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 145°C (isopropanol). Rendimiento: 48

15.

% de la teoría.

EJEMPLO 21

20.



25.

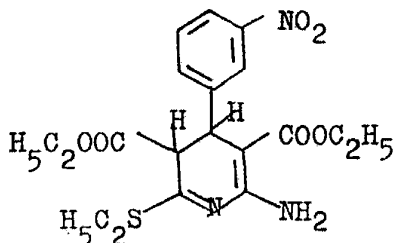
Después de hervir durante 5 horas una solución de 6,5 g de 3-cianobenzaldehído y 17,5 g de 3-amino-3-etilmercaptoacrilato de etilo en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(3'-cianofenil)-6-etilmercapto-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 153°C (isopropanol). Rendimiento: 38 % de la teoría.

EJEMPLO 22



4912020

5.

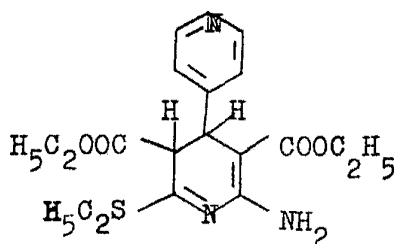


10.

Después de calentar durante 6 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído y 17,5 g de 3-amino-3-etilmercaptoacrilato de etilo en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-etilmercapto-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 187°C (isopropanol). Rendimiento: 44 % de la teoría.

EJEMPLO 23

15.



20.

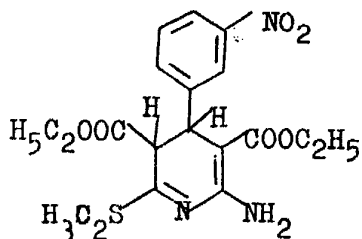
Después de hervir durante 5 horas una solución de 5,3 g de piridin-4-aldehído y 17,5 g de 3-amino-3-etilmercaptoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-amino-4-(4'-piridil)-6-etilmercapto-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 156°C. Rendimiento: 47 % de la teoría.

25.

EJEMPLO 24



5.



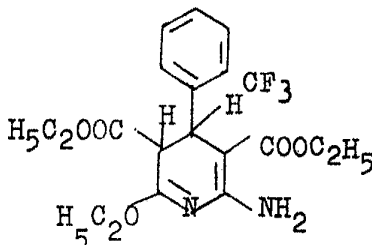
10.

Después de hervir durante 5 horas una solución de 15,1 g de 3-amino-3-metilmercaptoacrilato de etilo y 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-metilmercapto-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 144°C (isopropanol). Rendimiento: 39 % de la teoría.

15.

EJEMPLO 25

20.



25.

Calentando durante 8 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluormetilbenzaldehído y 15,9 g de 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo en 100 cc de etanol, se obtuvo el 2-amino-4-(2'-trifluormetilfenil)-6-etoxi-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 116°C (éster). Rendimiento: 51 % de la teoría.

N O T A

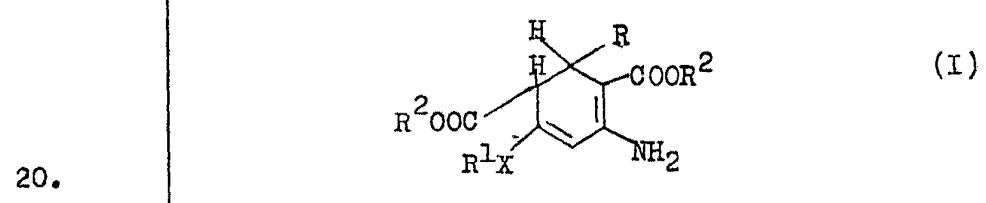
30.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe



5. hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
 das 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 pre-
 sentada en Alemania, con los números P 22 10 650.9 de 6 de
 marzo de 1972, y P 22 60 860.2 de 13 de diciembre de 1972,
 acogándose 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 Pa-
 10. tente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDI-
 MIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS 2-AMINO-4,5-
 DIHIDROPIRIDIN-3,5-DICARBOXILICOS", caracterizándose por lo
 siguiente:

15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de
 ácidos 2-amino-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos, de for-
 mula general



25. en la que R significa hidrógeno, un resto hidrocarburo satu-
 rado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclico, o
 un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyen-
 tes iguales o distintos del grupo alquilo, arilo, alcoxi, ha-
 lógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, carbalcoxi o SO_n-alquilo
 (n = 0 - 2) o significa un resto naftilo, quinolilo, isoquino-
 lilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en ca-
 so dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R¹ y R²
 30. son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo

412320



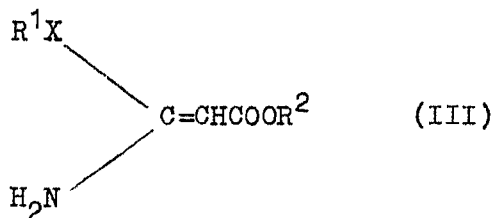
de cadena recta, ramificada o cíclico, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 - 2 átomos de oxígeno, y X - significa oxígeno o azufre, caracterizado porque aldehídos - de fórmula

5.



se hacen reaccionar con ésteres de ácido 3-amino-acrílico, - sustituidos en la posición 3, de fórmula general

10.



en la que R¹, R² y X tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca racterizado porque como disolvente se emplea preferentemente un alcohol alquílico inferior, tal como el metanol.

20.

3ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos 2-amino-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 1957
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmado: L. Gasta Fernández