

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 225-Spa.

- 5 MAR.



412323

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,6-DIAMINO-

DIHIDROPIRIDINAS.-

F.C. 3-4-75

Int. Cl.²: C07D // A61K

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

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento químico, peculiar, para la obtención de nuevas 2,6-diaminodihidropiridinas, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como medio coronario y antihipertensivo.

5.



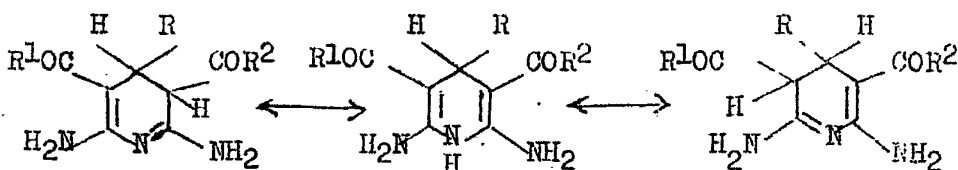
412323

Las 1,4-dihidropiridinas, que llevan en la posición 2 y 6 hidrógeno o grupos alquilo, y los procedimientos para su obtención ya son conocidos (véase Knoevenagel, Ber. 31, 743 (1898)).

5.

Se ha descubierto que se obtienen las nuevas 2,6-diamino-dihidropiridinas de la fórmula tautómera I (Ia = estructura 3,4-dihidro, Ib = estructura 1,4-dihidro, Ic = estructura 4,5-dihidro)

10.



15.

en la que R significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclico, o un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo arilo, alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbalcoxi o SO_n-alquilo

20.

(n = 0 - 2) o significa un resto naftilo, quinolilo, isquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R¹ y R² son iguales o diferentes y significan un resto alcoxi,

25.

que puede ser de cadena recta, ramificada o cíclico, saturado o insaturado y, en caso dado, estar interrumpido por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, o significar un grupo amino, en caso dado sustituido por 1 - 2 grupos alquilo, si se hacen reaccionar

30.

a) aldehidos de fórmula II

412323

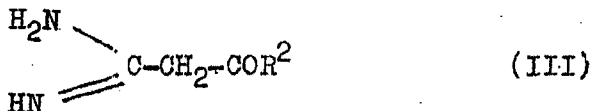


ROHO

(II)

en la que R tiene el significado arriba indicado, con amidinas de fórmula III

5.



en la que R² tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C, o

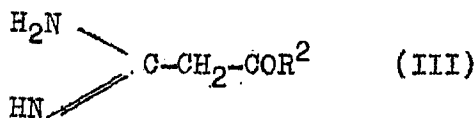
10.

b) derivados de ácido ilidencianoacético de fórmula IV



15.

en la que R y R¹ tienen los significados arriba indicados, con amidinas de fórmula III



20.

en la que R² tiene el significado arriba indicado, en presencia de un alcoholato alcalino y disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C.

Los nuevos 2,6-diamino-dihidropiridinas de fórmula I muestran unas propiedades dilatadoras de la coronaria y antihipertensivas fuertes y de larga duración.

25.

Es de considerar extraordinariamente sorprendente que, según la reacción de la presente invención, las nuevas 2,6-diamino-dihidropiridinas de fórmula I se formen en tan buenos rendimientos y en tan elevada pureza, ya que según el actual estado de la técnica hubiese sido de esperar que la reacción de las amidinas con los aldehidos (variante del pro-

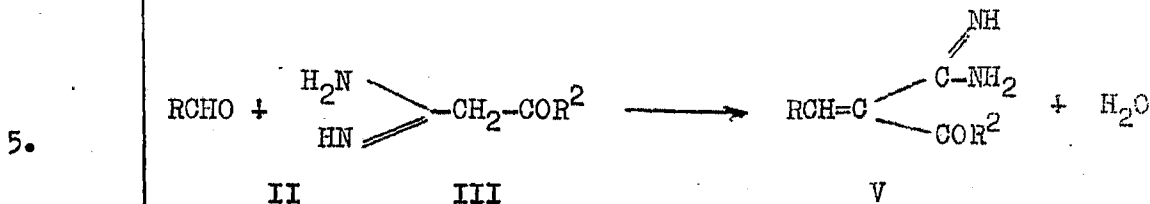
30.



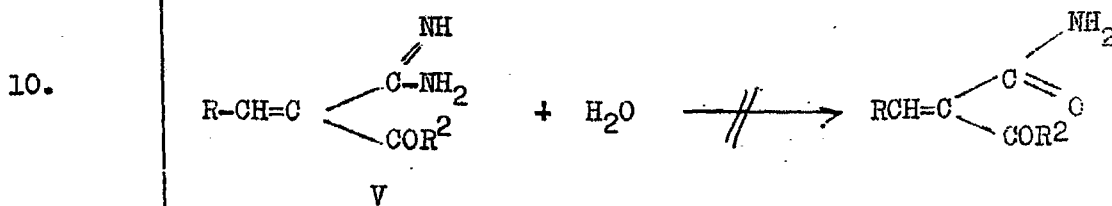
412323

cedimiento a) transcurriese de la manera siguiente:

a) Después de la primera etapa de reacción



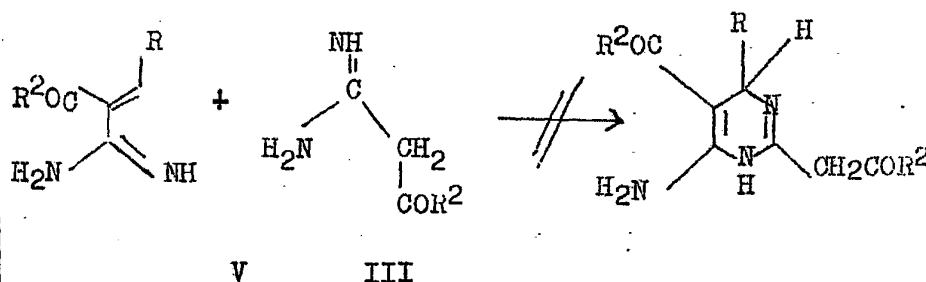
debieran seguir reaccionando las amidinas con H₂O inmediatamente en la segunda etapa de reacción a amidas según



Además, en la adición de una segunda molécula III a V se habría de esperar una adición al ceto α, β-insaturado (Lit.: E.F. DilverSmith, J.Org.Chem. 27, 4090 (1962)).

15.

20.

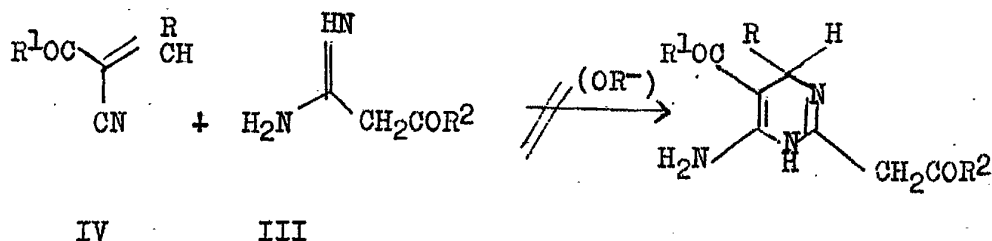


25.

La formación de las 5-amino-1,4-dihidropirimidinas, sin embargo, no se aprecia. b) Asimismo, según el actual estado de la técnica, hubiese sido de esperar que en la reacción de derivados de ácido ilidencianoacético (IV) con amidinas (III) (variante del procedimiento b)) se presentase una adición de la función amida al doble enlace del derivado de ácido ilidencianoacético según



5.



Tampoco en la variante del procedimiento b) se observa la formación de las 6-amino-1,4-dihidropirimidinas.

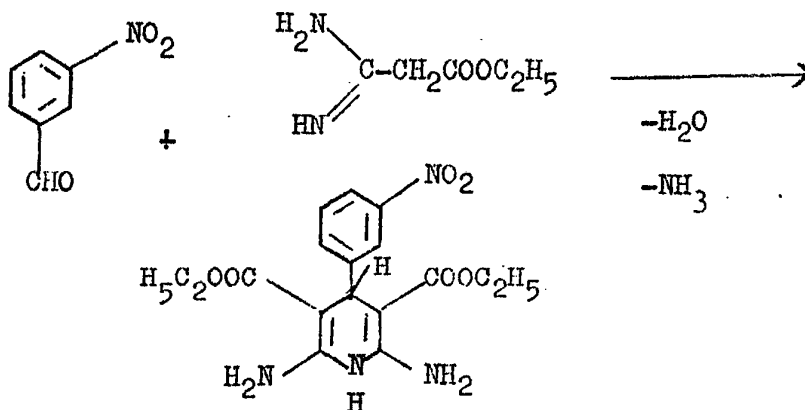
10.

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

15.

Empleando 3-nitrobenzaldehído y amidinoacetato de etilo como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante del procedimiento a) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

20.



25.

Empleando 2-nitro-benciliden-cianacetato de etilo y amidinoacetato de isopropilo como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción de la variante del procedimiento b) mediante el siguiente esque-

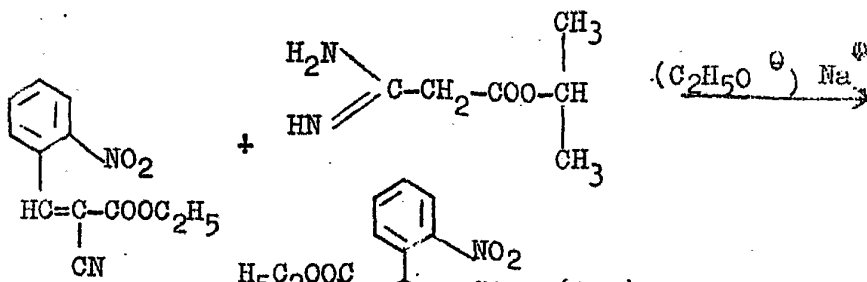
30.

412323



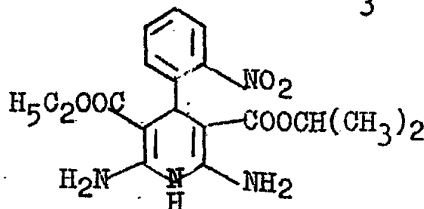
ma de fórmulas:

5.



10.

a) En la fórmula II



RCHO

(II)

15.

R significa, preferentemente, un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, con hasta 6 átomos de carbono, un resto fenilo, que puede llevar 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, trifluormetilo, carbalcoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el

20.

grupo alcoxi o SO_n-alquilo (n = 0 ó 2) componiéndose el grupo alquilo de 1 - 4 átomos de carbono, o significa un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo, que, a su vez, en caso dado, están sustituidos por alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de

25.

carbono, especialmente 1 - 2 átomos de carbono o halógeno, especialmente cloro o bromo.

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

30.

Como ejemplos sean mencionados:

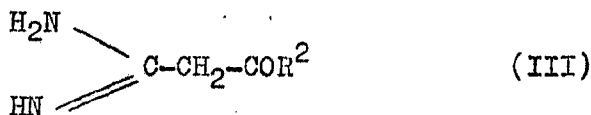


412323

Aldehidos

- Formaldehido, acetaldehido, propionaldehido, isobutiroaldehido, ciclopentanaldehido, ciclohexanaldehido, acroleina, Δ -3-ciclohexanaldehido, benzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cloro-, fluor- o bromobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4- ó 2,3-dimetilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,6- ó 3,5-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, 2-, 3-, ó 4-azidobenzaldehido, α -, β - ó γ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, pirimidin-5-aldehido, 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehido, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido, 2-metilsulfonilbenzaldehido, 1- ó 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, 2-etoxi-1-naftaldehido, 4-metil-1-naftaldehido, quinolin-2-, 3-, 4- 5-, 6-, 7- y 8-aldehido, isoquinolin-2-, 3- ó 4-aldehido, furan-2-aldehido, tiofen-2-aldehido y pirrol-2-aldehido.

b) En la fórmula III



25. R^2 significa preferentemente un resto alcoxi de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cíclico, con hasta 6 átomos de carbono, que, en caso dado, está interrumpido en la cadena por 1 átomos de oxígeno o un grupo amino, que, en caso dado, está sustituido por 1 ó 2 grupos alquilo con 1 - 4 átomos de carbono.
- 30.



412323

Las amidinas a empesas según la presente invención ya son conocidas o se pueden obtener según métodos conocidos (Lit.: S.M. Mc. Elvain. B.E. Tate J.A.C.S- 73, 2760 (1951)).

Como ejemplos sean mencionados:

5.

Amidinas

Amidinoacetato de metilo, amidinoacetato de etilo, amidinoacetato de n-propilo, amidinoacetato de isopropilo, amidinoacetato de β-metoxietilo, amidinoacetato de β-n-propoxietilo, amidinoacetato de propargilo, amidinoacetato de ciclohexilo, amidinoacetoamida, amidinoaceto-N,N-dimetilamida.

10.

c) En la fórmula IV



15.

R¹ tiene preferentemente el mismo significado que el sustituyente R² en la fórmula III.

Los derivados de ácido ilidencianacético, utilizables según la presente invención, son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos (Lit.: M.S. Newman, H.R. Flanagan, J.Org. Chem. 23, 797 (1958)).

20.

Como ejemplos sean mencionados:

Derivados de ácido ilidencianacético

Bencilidencianacetato de metilo, bencilidencianacetato de etilo, bencilidencianacetato de propargilo, bencilidencianacetato de β-metoxietilo, 1-naftilidencianacetato de etilo, 2-metoxibencilidencianacetato de etilo, 2-metil-bencilidencianacetato de etilo, 2-nitrobencilidencianacetato de isopropilo, 2-trifluormetilbencilidencianacetato de etilo, 2-cianbencilodencianacetato de metilo, 2-clorobencilidencianacetato de propilo, 4-metilmercaptobencilidencianacetato

30.



412323

de etilo, α -piridilmetilidencianacetato de etilo, 2-furfurilidencianacetato de etilo.

5. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc.butanol; los éteres tales como dioxano, dietiléter o piridina, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o acetonitrilo.

10. Las diaminas (III) se puede emplear en forma libre o en forma de sus sales (por ejemplo, hidroháluros). De sus sales se liberan in situ con medios básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).

15. 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.

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

20. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplea en cada caso por un mol de aldehído aproximadamente 1 a 2 moles de amidina. (En la variante del procedimiento a) preferentemente 2 moles y en la variante del procedimiento b) preferentemente 1 mol).

25. 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:

30. 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.

5.

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

10.

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 antifibrilar demostrable.

15.

4) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce considerablemente bajo los efectos de los compuestos. Este efecto vaso-espasmolítico se puede presentar en todo el sistema de los vasos o manifestarse más o menos aislado en zonas de vaso circunscritos (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

20.

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.

25.

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

30.

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 presentes los com-

412323



puestos 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.

5. 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 emplear agua, emplearse en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como excipientes sean mencionados, por ejemplo:

10. 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); sustancias 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 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).

20. La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal o
- 30.

412323



intravenosamente.

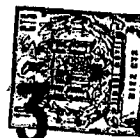
5. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas, naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares, Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para preparar las tabletas. En el caso de
10. 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 0,01 a 20 mg/kg, preferentemente unos 0,05 a 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados efectivos y, en la aplicación oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,5 a 50 mg/kg, preferentemente a 1 a 20 mg/kg de peso corporal por día.

25. 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.
30. Así, en pocos casos, pudiera ser suficiente una cantidad infe-

412323



5. rior 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.

10. 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.

Tabla I

15.

Ejemplo Nr.	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la saturación de O ₂ en ... % de O ₂	Retroceso al valor inicial después de ...horas
Ejemplo 2	0,3	26	2
Ejemplo 3	0,2	26	2

20.

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

25.

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.

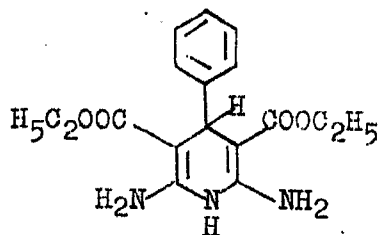


Tabla II

Ejemplo Nr.	Disminución de la presión sanguínea Rata de alta presión mg/kg
5. 2	a partir de 1,0
3	a partir de 1,0
4	a partir de 0,3
5	a partir de 10,0
10. 6	a partir de 10,0

Ejemplos de obtenciónEjemplo 1

15.



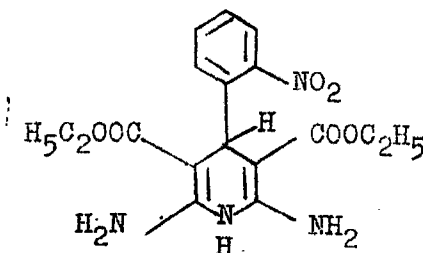
20.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 5,3 g de benzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 139°C (isopropanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

25.

Ejemplo 2

30.



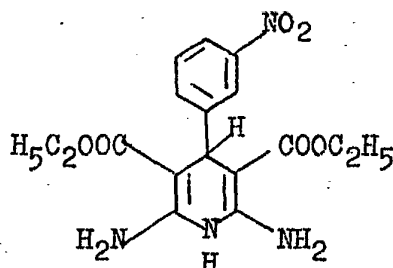


412323

5. Después de hervir durante 2 horas una solución de 7,6 g de 2-nitro-benzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 142°C (etanol). Rendimiento: 56% de la teoría.

Ejemplo 3

10.

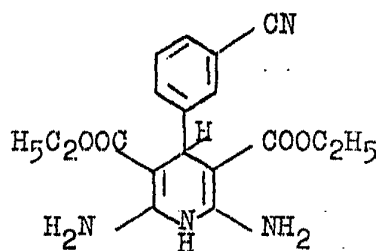


15.

- Después de hervir durante 2 horas una solución de 15,1 g de 3-nitro-benzaldehído y 26,0 g de amidino-acetato de etilo en 250 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 175 - 176°C (etanol). Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 4

20.



25.

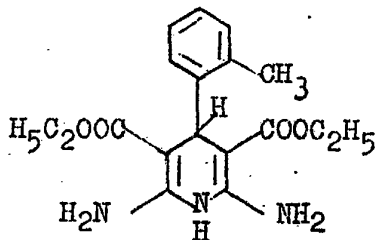
- Después de hervir durante 1 hora una solución de 6,5 g de 3-cianbenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(3'-cianofenilo)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 176°C (isopropanol). Rendimiento: 55 % de la teoría.

412323



Ejemplo 5

5.

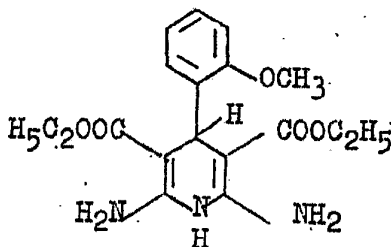


10.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 6,0 g de 2-metilbenzaldehido y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 158°C (etanol). Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 6

15.



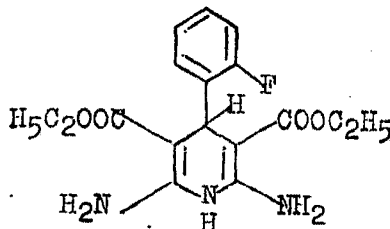
20.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 6,8 g de 2-metoxibenzaldehido y 13,0 de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 147°C (etanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

25.

Ejemplo 7

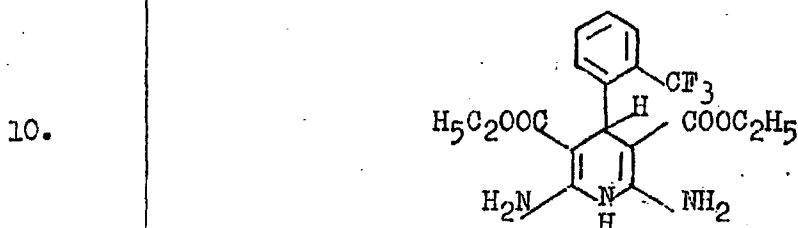
30.





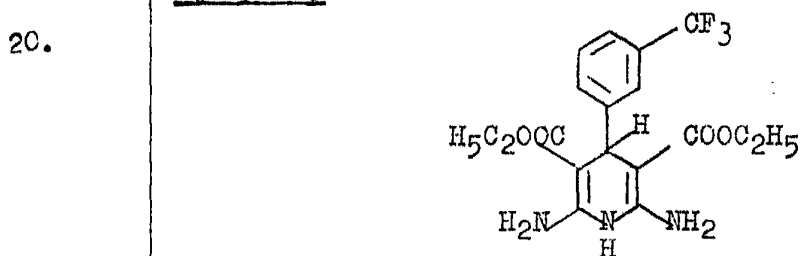
5. Después de hervir durante 1 hora una solución de 6,2 g de 2-fluorbenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 128 - 130°C (etanol). Rendimiento: 49 % de la teoría.

Ejemplo 8



15. Después de hervir durante 2 horas una solución de 8,7 g de 2-trifluorometilbenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 191°C (etanol). Rendimiento: 70 % de la teoría.

Ejemplo 9



25. Calentando durante 1 hora una solución de 8,7 g de 3-trifluorometilbenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(3'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 170°C (isopropanol). Rendimiento: 56 % de la

30.

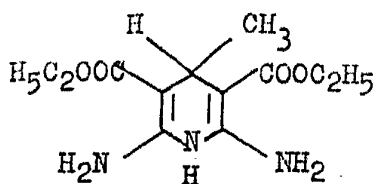


412323

teoría.

Ejemplo 10

5.

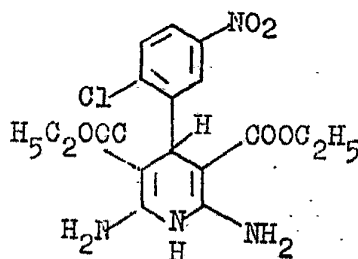


10.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 5,0 g de acetaldehído y 26,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 136°C (éster acético/éster de petróleo). Rendimiento: 61 % de la teoría.

Ejemplo 11

15.



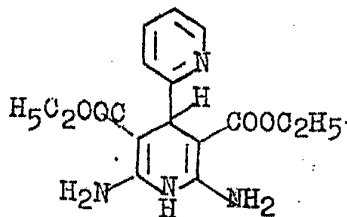
20.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 9,3 g de 3-nitro-6-cloro-benzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(3'-nitro-6-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 130°C (etanol). Rendimiento: 48 % de la teoría.

25.

Ejemplo 12

30.



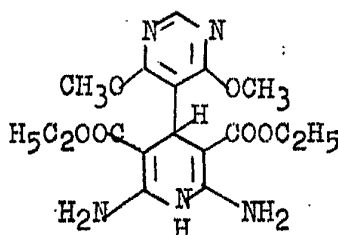


412323

Calentando durante 2 horas una solución de 5,4 g de α -piridinaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 180°C (etanol). Rendimiento: 74 % de la teoría.

5.

Ejemplo 13



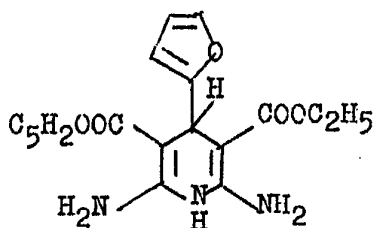
10.

Después de calentar durante 2 horas una solución de 8,4 g de 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(4',6'-dimetoxipirimidil-5')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 219°C (etanol). Rendimiento: 56 % de la teoría.

15.

20.

Ejemplo 14



25.

Hirviendo durante 2 horas una solución de 4,8 g de furan-2-aldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(fural-2')-1,4-dihid-

30.

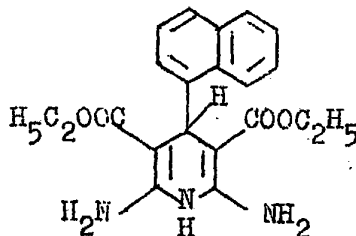


412323

dropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 147 - 148°C (etanol). Rendimiento: 74 % de la teoría.

Ejemplo 15

5.



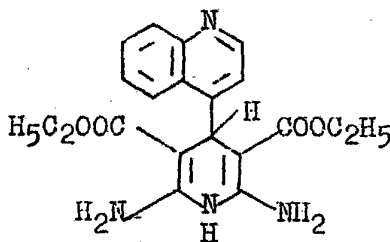
10.

Después de hervir durante 2 horas una solución de 7,8 g de 1-naftaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(naftil-1')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 162 - 163°C (etanol). Rendimiento: 52 % de la teoría.

15.

Ejemplo 16

20.

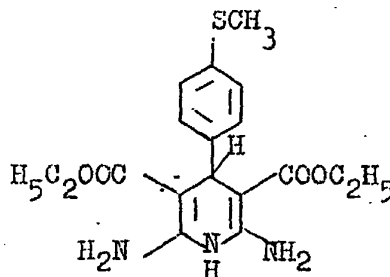


25.

Calentando durante 2 horas una solución de 7,8 g de quinolin-4-aldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 200 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(quinolil-4')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 145°C (etanol). Rendimiento: 58 % de la teoría.

Ejemplo 17

30.

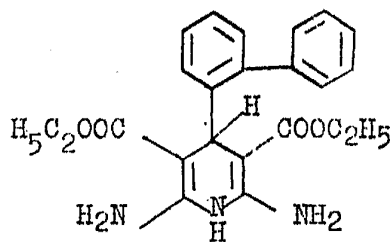




5. Calentando durante 2 horas una solución de 7,6 g de 4-metilmercaptobenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 200 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 127°C (isopropanol). Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 18

10.

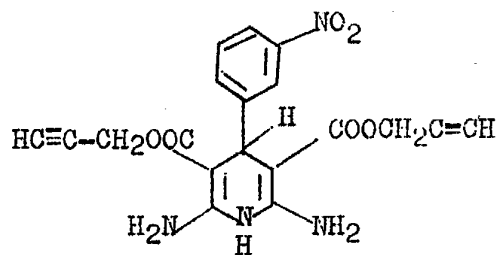


15.

Calentando durante 2 horas una solución de 9,1 g de difenil-2-aldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 200 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-difenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 215°C (etanol). Rendimiento: 33 % de la teoría.

Ejemplo 19

20.



25.

Calentando durante 2 horas una solución de 7,6 g de nitrobenzaldehído y 14,0 g de amidinoacetato de propargilo en 200 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de propargilo del p.f. 170°C (etanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

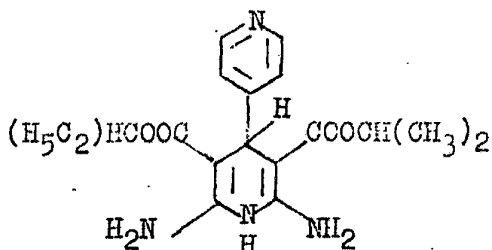
30.



412323

Ejemplo 20

5.

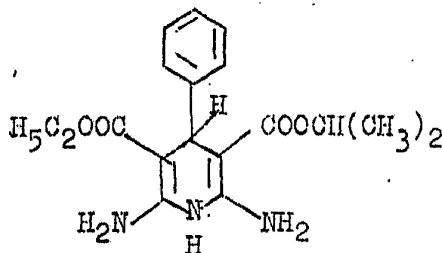


10.

Después de calentar durante 2 horas una solución de 5,4 g de piridin-4-aldehído y 14,4 g de amidinoacetato de isopropilo en 200 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(piridil-4')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de diisopropilo del p.f. 263°C (etanol). Rendimiento: 76 % de la teoría.

Ejemplo 21 (procedimiento 2)

15.



20.

25.

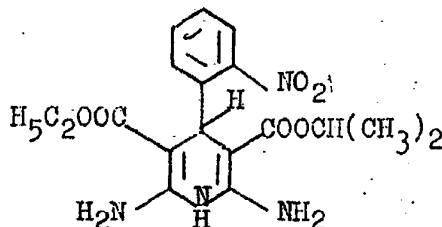
Calentando durante 4 horas una solución de 10,1 g de bencilidencianacetato de etilo y 7,2 g de amidinoacetato de isopropilo y 0,6 g de metilato sódico en 150 cc de etanol, se obtuvo el éster 5-isopropílico de 2,6-diamino-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo del p.f. 170°C. Rendimiento: 54 % de la teoría.



Ejemplo 22 (procedimiento 2)

412323

5.

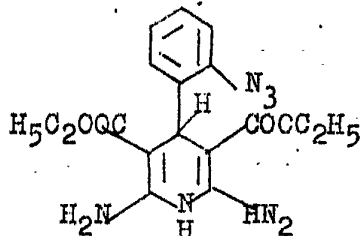


10.

Calentando durante 4 horas una solución de 12,3 g de 2-nitrobenzilidencianoacetato de etilo, 7,2 g de amidinacetato de isopropilo y 0,6 g de etilato de sodio en 150 cc de etanol, se obtuvo el éster 5-etílico de 2,6-diamino-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo del p.f. 110°C. Rendimiento: 54 % de la teoría.

Ejemplo 23

15.



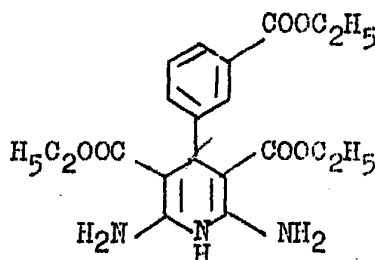
20.

Después de calentar durante 2 horas una solución de 7,3 g de 2-azidobenzaldehído y 13,0 g de amidinoacetato de etilo en 150 cc de etanol, se obtuvo el 2,6-diamino-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 250°C (etanol). Rendimiento: 46 % de la teoría.

25.

Ejemplo 24

30.



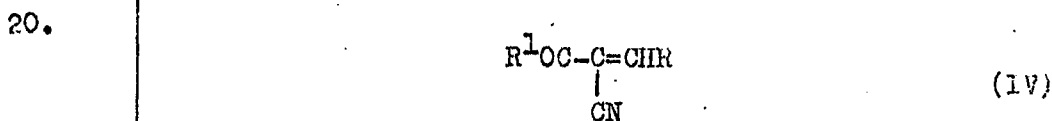
412323



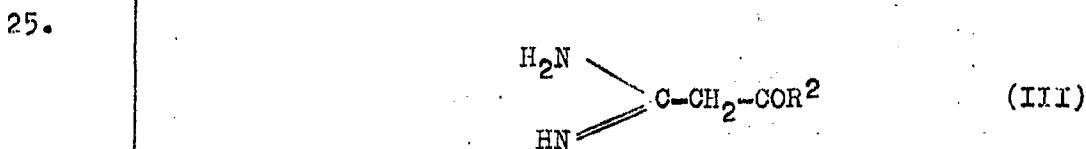
- en la que R significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclico, o un resto arilo, que en caso dado contiene 1 - 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo arilo, alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbaloxi ó SO_n -alquilo ($n = 0 - 2$) o significa un resto naftilo, quinolino, isoquinolino, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R^1 y R^2 son iguales o diferentes y significan un resto alcoxi, que puede ser de cadena recta, ramificada o cíclico, saturado o insaturado y, en caso dado, estar interrumpido por 1 - 2 átomos de oxígeno en la cadena, o significar un grupo amino, en caso dado sustituido por 1 - 2 grupos alquilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto elegido entre
5. a) aldehidos de fórmula II
- 10.
- 15.



en la que R tiene el significado arriba indicado, y b) derivados de ácido hidrocianácido de fórmula IV



en la que R y R^1 tienen los significados arriba indicados, con amidinas de fórmula III



- en la que R^2 tiene el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 200°C, y en presencia también de un alcoholato alcalino en
- 30.

Handwritten signature or initials at the bottom left of the page.



412323

el caso de la reacción de los compuestos de fórmula IV.

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

5.

3.- Procedimiento para la obtención de 2,6-diaminodihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, - 5 MAR. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT. -

L. GOMEZ ACEBO Y MOJER
Ingeniero de la Industria Química