



415749

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 260/I-Sp.

Fe 10-12-75

Clas. CIE. CO7D/A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIDROPI-  
RIDINAS.-

-----

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residen-  
te en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal  
Alemana.-

-----

La presente memoria se refiere a un procedi-  
miento para la obtención de nuevas 1,4-dihidropiridi-  
nas, utilizados especialmente como medio influenciador  
de la circulación.

5.

Ya es conocido que las 1,4-dihidropiridinas tie-

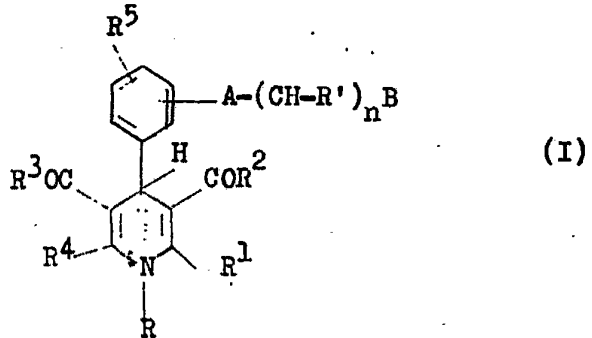
415749

- 2 -



nen interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften 1971, año 58, cuaderno 11, página 578).

Se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridinas de fórmula I



15. en la que R significa hidrógeno, un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado, y  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o ramificado, y  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, o un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada o cíclico, que en caso dado está sustituido por uno o dos grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre o NH y B significa un resto  $COOR''$ , donde  $R''$  significa un resto alquilo recto ramificado, o un resto N  $\begin{matrix} R''' \\ \diagdown \\ R'''' \end{matrix}$ , donde  $R'''$  y  $R''''$  significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado o en el que  $R'''$  y  $R''''$  junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso, está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH o N-alquilo, y  $R'$  significa hidrógeno, hidroxilo o alquilo y  $R^5$  significa hidrógeno o 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, alquilamino, amino, nitrilo o halógeno y n repre-

20.

25.

30.



5. senta 1 - 4 como tales o en forma de sus sales, tienen fuertes efectos influenciadores de la circulación.

El procedimiento de la invención para preparar las 1,4-dihidropiridinas de fórmula I, comprende reaccionar compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos de fórmula II



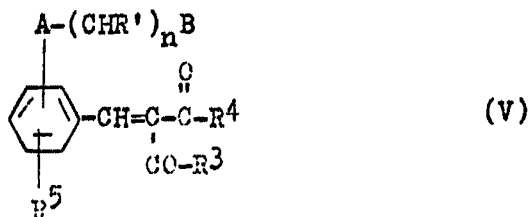
10. en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba indicado, con aminas, o sus sales, de fórmula III



15. en la que R tiene el significado arriba indicado, en caso, después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula IV:



20. en la que R,  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula V



25. en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^1$ , A, B y n tienen el significado arriba indicado.

30. El procedimiento de la invención se efectúa en ausencia o presencia de agua y/o disolventes orgánicos iner-

415749

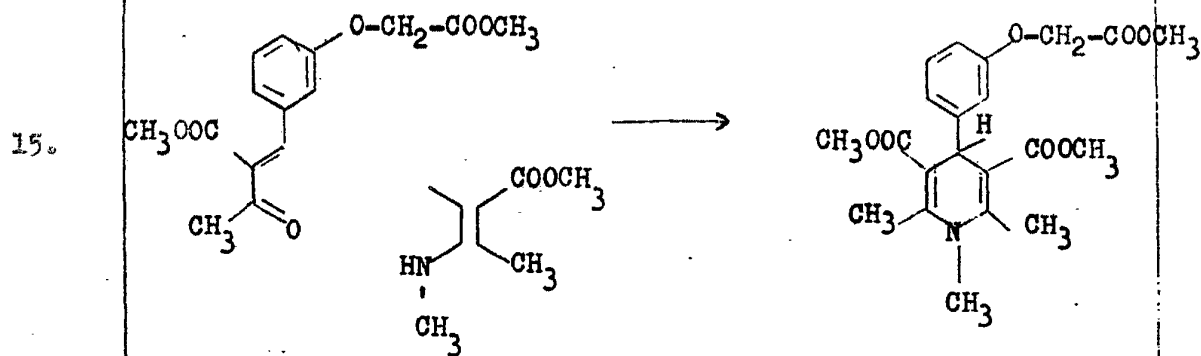
- 4 -



tes y a temperaturas entre 20 y 150°C.

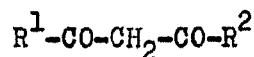
5. Sorprendentemente poseen las 1,4-dihidropiridinas de la presente invención una solubilidad considerablemente mejor que los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica y se destacan por un efecto de eficacia adicional simultáneamente existente. Representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

10. Empleando 3'-(metoxicarbonilmetoxi)-benciliden-acetoacetato de metilo, acetoacetato de metilo y metilamina o bien metilaminocrotonato de metilo como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción de la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



20.

En la fórmula II



25.

significa  $R^1$  preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 - 2 átomos de carbono,  $R^2$

30.

significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con hasta 4 átomos de carbono, un resto alcoxi saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, con has-



ta 8 átomos de carbono, que puede estar interrumpido por 1 - 2 grupos hidroxilo, preferentemente por un grupo hidroxilo y/o por 1 - 2 átomos de oxígeno, preferentemente un átomo de oxígeno en la cadena.

5. Los compuestos  $\beta$ -carbonílicos (II) empleados según la presente invención son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos. (Pohl, Schmidt, patente US 2 351 366).

Como ejemplos sean mencionados:

10. Compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos

- Acetilacetona, heptandion-3,5, formilacetato de etilo, formilacetato de butilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de t-butilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -)-hidroxiletilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -)-metoxietilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -)-etoxietilo, acetoacetato de ( $\alpha$ - ó  $\beta$ -)-n-propoxietilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, butirilacetato de etilo, isobutirilacetato de etilo.

20.

En la fórmula III



25. significa R preferentemente hidrógeno o un resto alquilo o alqueno de cadena recta o ramificada, con hasta 4 átomos de carbono, especialmente con hasta 3 átomos de carbono.

Las aminas (III) a emplear según la presente invención ya son conocidas.

30.

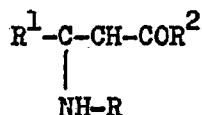
Como ejemplos sean mencionadas:

Aminas:

Amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, isopropilamina, isobutilamina, alilamina.

En la fórmula IV

5.



10. tienen R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> el significado ya indicado en las fórmulas II y III.

Los compuestos de enamino-β-ceto-carbonilo utilizables según la presente invención (IV) son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos de los correspondientes compuestos β-diceto (A.C.Cope, J.A.C.S. 67, 1017 (1945)).

15.

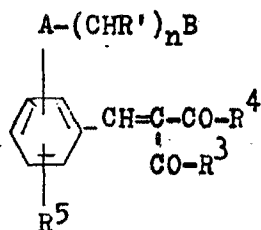
Como ejemplos sean mencionados:

2-amino-Δ<sup>2</sup>-2-pentenona-4, 3-amino-Δ<sup>3</sup>-3-heptenona-5, β-aminocrotonato de metilo, β-aminocrotonato de etilo, β-aminocrotonato de isopropilo, β-aminocrotonato de butilo, β-aminocrotonato de (α-δβ)-metoxi-etilo, β-aminocrotonato de β-propoxietilo, β-aminocrotonato de t-butilo, β-aminocrotonato de ciclohexilo, β-amino-β-etilacrilato de etilo.

20.

En la fórmula V

25.



30. significa A preferentemente oxígeno, azufre o NH y NH y B significa preferentemente un resto COOR", donde R" representa un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente



- con 1 - 2 átomos de carbono, o significa un resto N<sup>R'''</sup>, donde R'' u R''' significan hidrógeno, o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o en donde R'' y R''' juntos con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso está además interrumpido por heteroátomo tal como O, S, NH-, N-alquilo (1 - 4 átomos de carbono) y R' significa preferentemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo, y n representa 1 - 4, y R significa preferentemente hidrógeno, alquilo o alquenoilo con hasta 4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan preferentemente un resto hidrocarburo con hasta 4 átomos de carbono o un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificado o cíclico, con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está sustituido por 1 - 2 grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por un átomo de oxígeno, y R<sup>5</sup> significa preferentemente hidrógeno o uno a dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, nitrilo, dialquilamino, amino o halógeno, tal como fluor, bromo o cloro, conteniendo los mencionados restos alquilo y alcoxi en cada caso 1 - 4 átomos de carbono.

20. Los compuestos de iliden-carbonilo (V) utilizables según la presente invención no son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener según procedimientos conocidos (Org. Reactions XV, 204 y sig. (1967)).

Como ejemplos sean mencionados:

25. Compuestos de iliden-β-carbonilo:

- 4-(β-dietilaminoetoxi)-bencilidenacetoacetato de metilo, 3-(β-dietilamonoetilamino)-bencilidenacetoacetato de isopropilo, 2-(metoxicarbonilmetoxi)-benciliden-acetilacetona, 3-(propoxicarbonilmetoxi)-bencilidenacetoacetato de alilo, 3-(γ-isopropilamino-β-hidroxi-n-propoxi)-bencilidenetiléster,

415749

- 8 -



4-(etoxicarbonil-dimetilmetoxi)-benciliden-acetoacetato de  $\beta$ -etoxietilo.

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

10. Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

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

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

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

25. 2,6-dimetil-4- $\sqrt{3}$ '-nitro-4'-( $\gamma$ -isopropilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

2,6-dietil-4- $\sqrt{3}$ ',5'-dimetoxi-4'-( $\gamma$ -terc.butilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-carboxilato de propilo,

30. 1-butil-2,6-dimetil-4- $\sqrt{3}$ '-nitro-6-( $\beta$ -dietilaminoetil-1-mercpto)-fenil $\sqrt{7}$ -1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato



de difurfurilo,

1,2,6-trimetil-4- $\alpha$ '-bromo-5'-( $\gamma$ -propilamino-but-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargilo,

5. 2,6-dimetil-4- $\alpha$ '-metil-4'-(sec.butoxi-carbonil-metoxi)-fenil-3,5-diaceto-1,4-dihidropiridina,

1,2-dimetil-6-etil-4- $\alpha$ '-cloro-6'-( $\beta$ -isopropilamino)-hidroxi-et-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo

10. 2,6-dimetil-4- $\alpha$ '-isopropoxi-4'-( $\gamma$ -etilamino- $\beta$ -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear como medicamentos. Tienen un espectro de eficacia amplio y múltiple farmacológico.

15.

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

1. - Los compuestos producen en aplicación parenteral y oral, preferentemente perlingual, una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultáneo aliviador del corazón similar al del nitrito. Influencian o bien modifican el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.
20. 2. - Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitación dentro del corazón con lo que se presenta un efecto antifibrilar claramente demostrable en dosis terapéuticas.
25. 3. - Los compuestos poseen propiedades  $\beta$ -bloqueadoras.
30. 4. - Se reduce grandemente el tono de la musculatura lisa de

los vasos bajo los efectos de los compuestos.

5. - Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotonos e hipertonos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.
5. 6. - Los compuestos tienen efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se aprecian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y sistema respiratorio.
10. 7. - Los compuestos influyen en el nivel de colesteroles o bien de lípidos de la sangre.

Los nuevos compuestos se pueden transformar en formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Deberán emplearse los compuestos terapéuticamente activos en una concentración de unos 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en mezclas que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

20. Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante dilución de las sustancias activas con soluciones y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión pudiéndose, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

25. Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo:  
agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/aceite de sésamo), alcoholes (por

30.



- ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); materiales de carga sólidos, tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa, glucosa); emulsionantes, tales como los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de ácido graso polioxietilénico, éter de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de deslixiviación sulfítica, celulosa metálica, fécula 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 perlingual o intravenosamente.
10. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo pueden emplearse simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados para administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes.
15. En el caso de aplicación parenteral se pueden em-
- 20.
- 25.
- 30.

415749

- 12 -

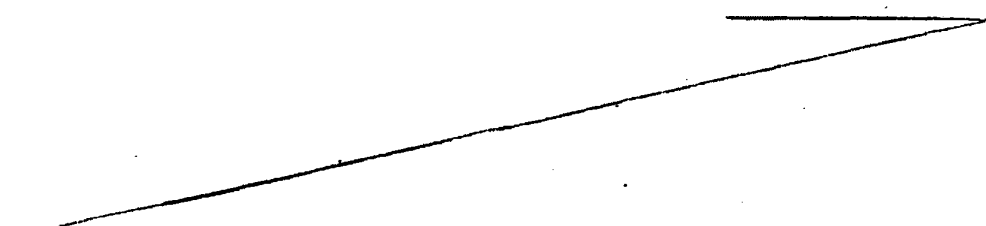


plear soluciones de las sustancias activas utilizando vehiculos líquidos adecuados.

5. Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa, cantidades desde 0,01 a 10 mg/kg, preferentemente desde 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 1 a 100 mg/kg, preferentemente 5 a 50 mg/kg de peso corporal por día.

10. Sin embargo puede ser, en caso dado, necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento o bien la clase de su formulación y del momento, o bien de los intervalos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente emplear menos cantidad de la antes mencionadas, mientras en otros se ha de sobrepasar el límite arriba indicado. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartirla en varias dosis individuales en el transcurso del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. Valen aquí en forma correspondiente las exposiciones de arriba.

25. A continuación se menciona como ejemplo, el efecto coronario de algunos de los compuestos de la presente invención:





T a b l a 1

Ejemplo de obtención nº	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la saturación de O <sub>2</sub> en % de O <sub>2</sub>	Retorno al punto de partida después de min.
5. 1	1,0	24	30
2a	3,0	30	3
5	5,0	33	20
6	5,0	30	3
14	1,0	31	20
10. 17	5,0	22	>120
17a	5,0	25	> 30
18	5,0	34	>120
18a	5,0	22	45
19	0,1	22	45
15. 19a	0,1	15	> 60
19b	0,2	24	45
20	0,5	22	10

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

Ejemplo 1

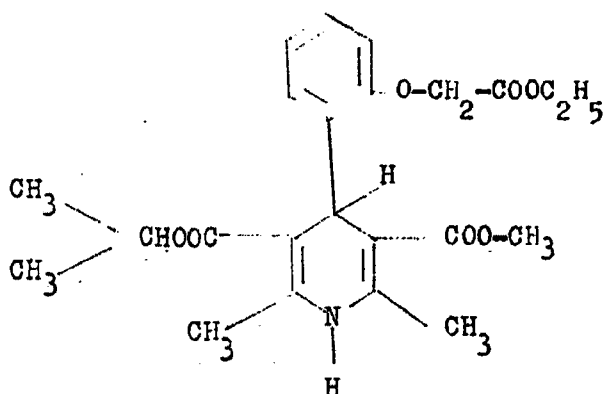
25. 2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonilmetoxi-fenilo)-1,4--dihidropiridin-3-ácido orgánico-metiléster-5-ácido orgánico--isopropiléster.

415749

- 14 -



5.



10.

a) Se calienta, durante 12 horas, 18,2 g de 2'-(etoxycarbonilmetoxi)-2-bencilideno-ácido acetilacético-isopropiléster y 6 g. de beta-amino-ácido crotonico-metiléster a 100°C.

15.

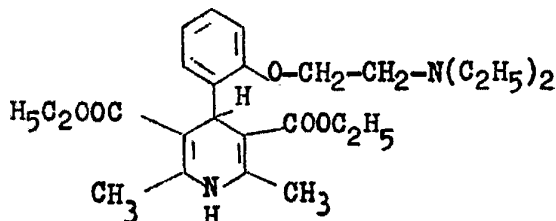
b) Se calienta, durante 12 horas, 17 g de 2'-(etoxycarbonilmetoxi)-bencilideno-ácido acetilacéticometiléster y de 7,5 g de beta-amino-ácido crotonico-isopropiléster a 100°C.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 a) y b), y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden obtener los siguientes compuestos:

20.

2,6-dimetil-4-[2-(β-dietilaminoetoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

25.

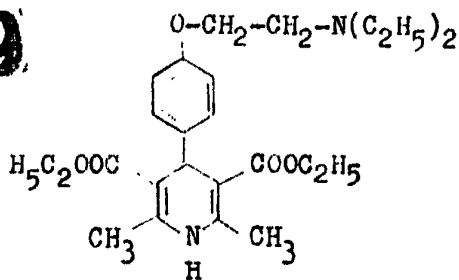


2,6-dimetil-4-[4-(β-dietilaminoetoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

30.

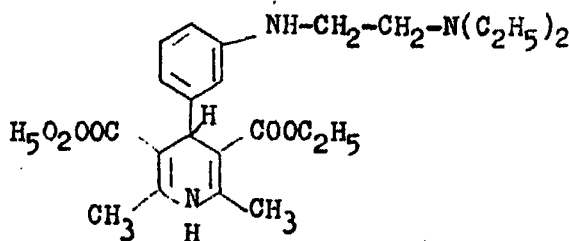
415749

- 15 -



5.

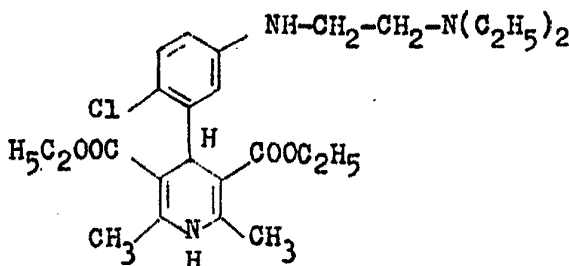
2,6-dimetil-4- $\overline{\text{[3'-(}\beta\text{-diethylamino-6-clorofenil}]}$ -1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



10.

15.

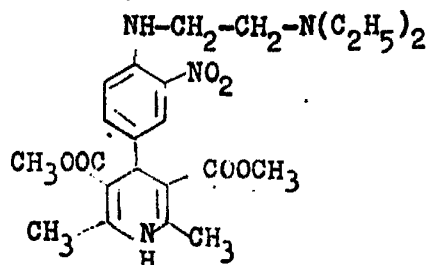
2,6-dimetil-4-(3'-nitro-4'-(β-diethylaminoetilamino)-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo



20.

25.

2,6-dimetil-4- $\overline{\text{[3-(}\gamma\text{-isopropilamino-}\beta\text{-hidroxi-n-propoxi)-fenil}]}$ -1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



30.

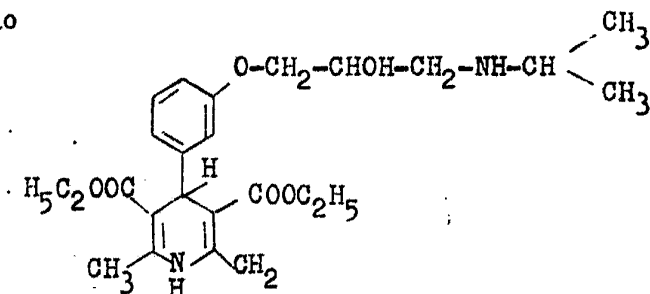
415749

- 16 -



1,2,6-trimetil-4-[4-( $\gamma$ -isopropilamino- $\beta$ -k...  
n-propoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-  
metilo

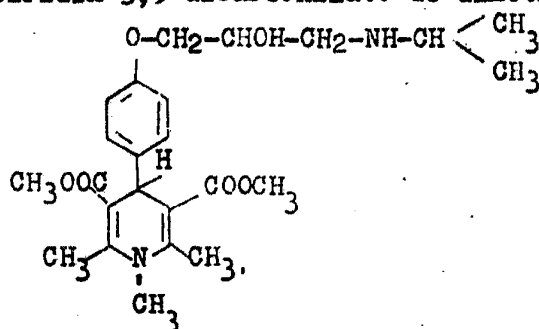
5.



10.

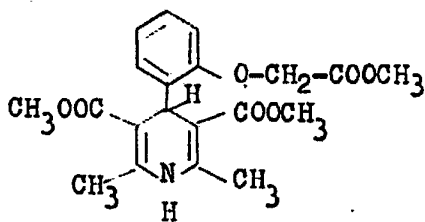
2,6-dimetil-4-(2'-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,4-  
dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

15.



20.

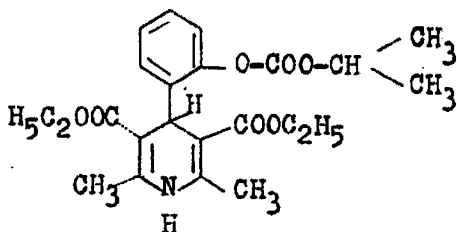
2,6-dimetil-4-(2'-isopropoxycarbonilmetoxi-fenil)-  
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



25.

2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonil-metoxi-fenil)-1,4-  
dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

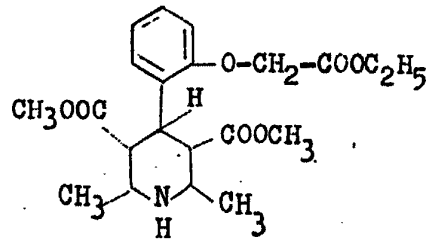
30.





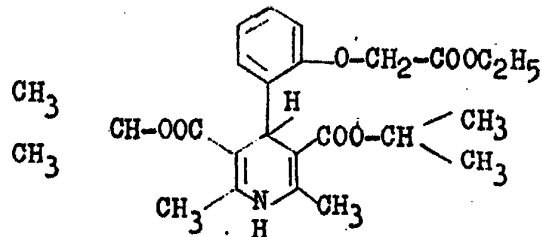
2,6-dimetil-4-(2-etoxicarbonil-metoxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-isopropilo

5.



2,6-dimetil-4-(3'-etoxicarbonil-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

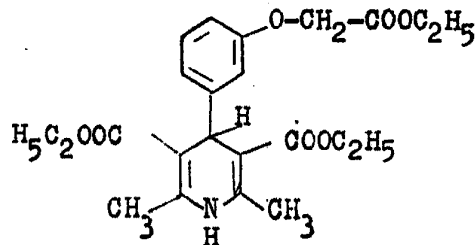
10.



15.

2,6-dimetil-4-(4'-etoxicarbonil-prop-2-oxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

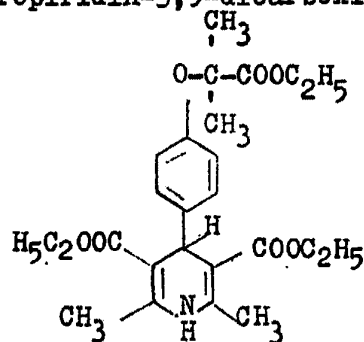
20.



25.

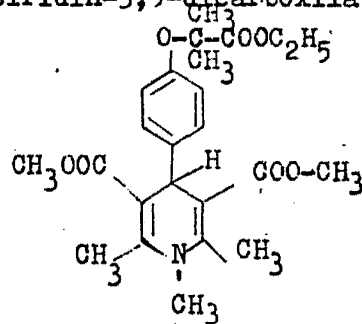
1,2,6-trimetil-4-(3'-metoxi-4'-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

30.

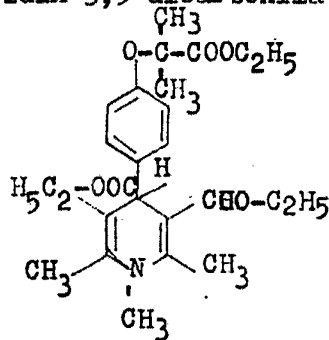




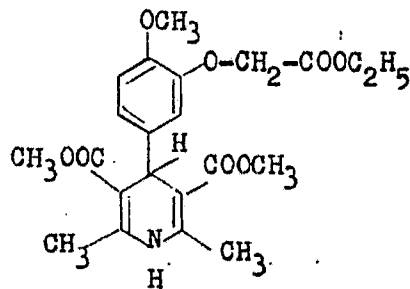
5. 1,2,6-trimetil-4-(4'-etoxycarbonil-prop-2-oxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo



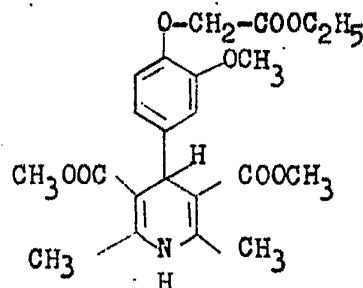
10. 1,2,6-trimetil-4-(4'-etoxycarbonil-prop-2-oxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



15. 2,6-dimetil-4-(3'-etoxycarbonil-metoxi-4'-metoxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo



20. 2,6-dimetil-4-(3'-metoxi-4'-etoxycarbonil-metoxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

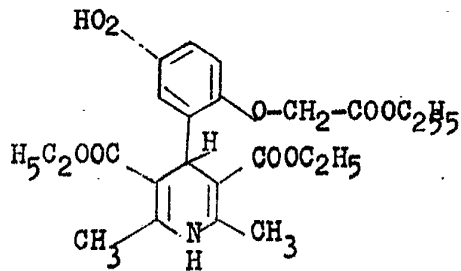


30.



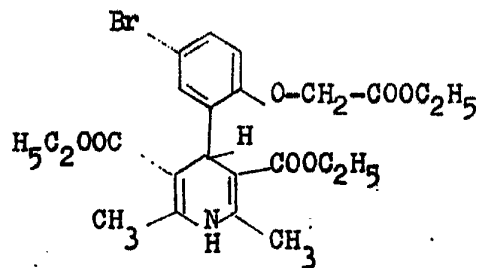
2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonil-metoxi-5'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

5.



2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonilmetoxi-5'-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

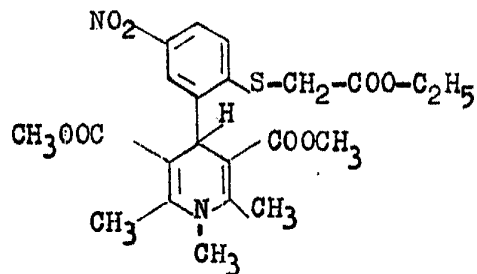
10.



15.

1,2,6-trimetil-4-(2'-(etoxicarbonil-metilmercapto)-5'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboximato de dimetilo

20.



25.

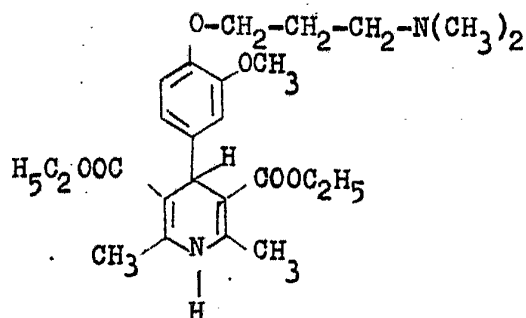
2,6-dimetil-4-(3'-metoxi-4'-(beta-dimetilamino-propoxi)-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

415749

- 20 -

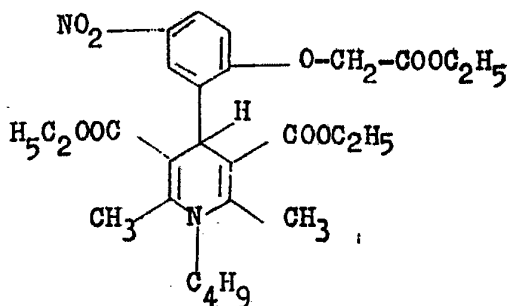


5.



1-n-butyl-2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonil-metoxi-5'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

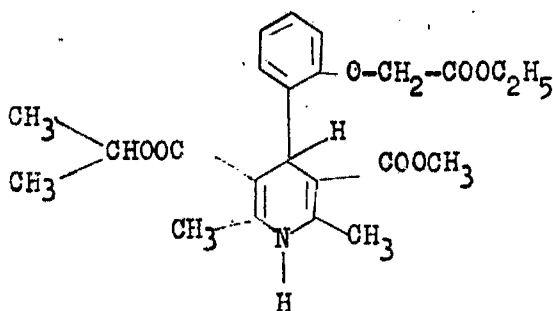
10.



15.

2,6-dimetil-4-(2'-etoxicarbonilmetoxi-3'-metoxifenilo)-1,4-dihidropiridin-3-ácido orgánico-metiléster-5-ácido orgánico-isopropilo

20.



25.

#### NOTA

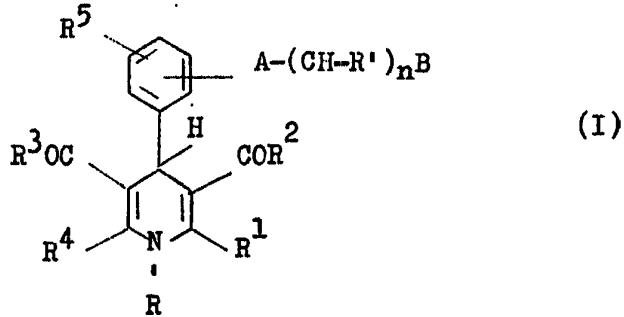
30.

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 alte-



5. ren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 10 de Junio de 1.972, bajo el número P 22 28 363.2; 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 España, sobre: PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS, caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas, de fórmula I:



20. en la que R significa hidrógeno, o un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado y R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o ramificado, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, o un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada o cíclico, que en caso dado está sustituido por uno o dos grupos hidroxilo y/o

25. interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre o NH y B significa un resto COOR", donde R" significa un resto alquilo recto o ramificado, o un resto N  $\begin{matrix} \diagup R'' \\ \diagdown R''' \end{matrix}$ , donde R" y R"' significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado, o en el que

30. R" y R"' junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo

*ME*

415749

- 22 -



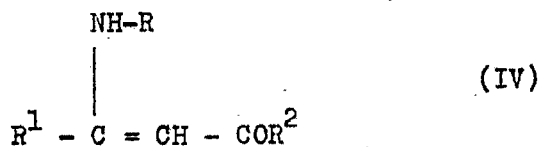
heterocíclico, que en caso dado está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH o N-alquilo, y R<sup>1</sup> significa hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R<sup>5</sup> significa hidrógeno ó 1 a 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, amino, nitrilo o halógeno y n representa 1 - 4, caracterizado porque compuestos β-dicarbonílicos de fórmula II:



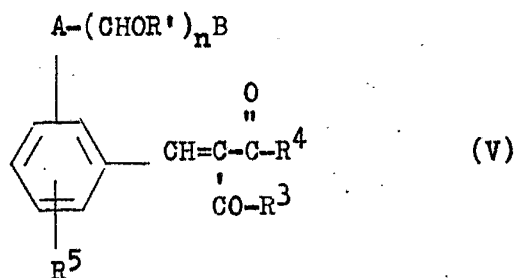
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con aminas, o sus sales, de fórmula III:



en la que R tiene el significado arriba indicado, en caso dado, después de aislar las enaminas que aquí se forman de fórmula IV:



en la que R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado arriba indicado, con derivados de ilideno de fórmula V:



ME

415749

- 23 -

- 7



en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R', A, B y n tienen el significado que se ha indicado, en ausencia o presencia de agua y/o disolventes orgánicos inertes y a temperaturas entre 20 y 150°C.

5.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

7 OCT. 1975

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GONZALEZ ARCEO Y CAÑA  
p. p. Firmado: L. GONZALEZ ARCEO

MG