

417807



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A 14 544-Sp.

F.C. 30-6-75

Int. Cl.: C07D//A61K

417807

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de 2-alquilamino-
-dihidropiridinas.

=====

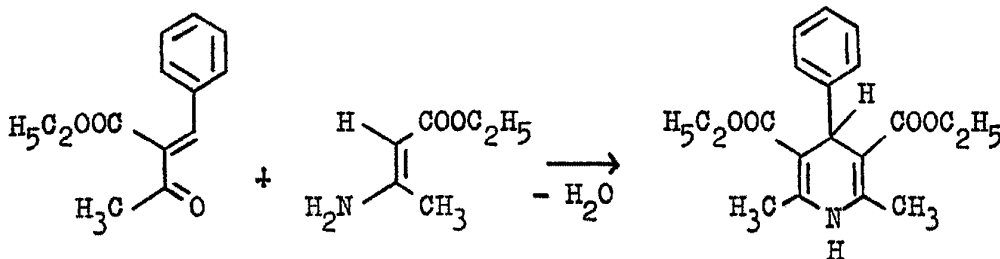
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un nuevo pro-
cedimiento, químicamente peculiar, para la obtención
de nuevas 2-alquilemino-4,5-dihidropiridinas, así como
a su empleo como medicamentos, especialmente como anti-
5. hipertensivos y agentes coronarios.



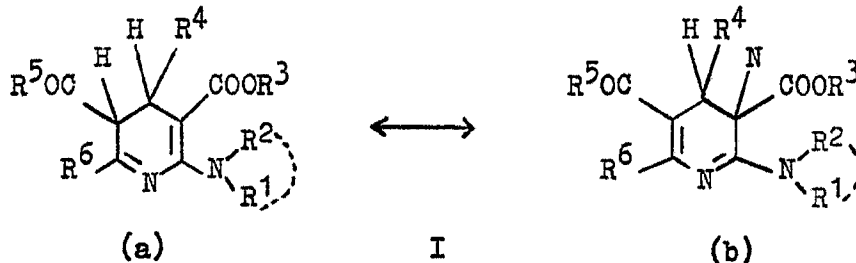
Ya es conocido que la reacción de bencilidenacetoacetato de etilo con aminocrotonato de etilo suministra 1,4-dihidropiridinas (Knoevenagel, Ber. 31, 743 (1898)):



5. Por el contrario, las dihidropiridinas aminosustituidas en la posición 2, con funciones carbonilo en la posición 3,5, hasta ahora no son conocidas.

Se ha descubierto ahora que las nuevas 2-alkilamino-dihidropiridinas de la fórmula tautómera I

((a) = estructura 4,5-dihidro (b) = estructura 3,4-dihidro)



10. en la que R^1 significa hidrógeno o un resto acilo, y R^2 significa un resto alquilo o un resto bencilo, ó R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 4 ó de 7 miembros, que en caso dado puede estar interrumpido por átomos de oxígeno o de azufre, ó grupos NH o bien N-alkilo, y R^3
15. significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, y R^4 significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, ó un resto arilo, que puede contener 1 a 3 sustituyen-

417807

- 3 -



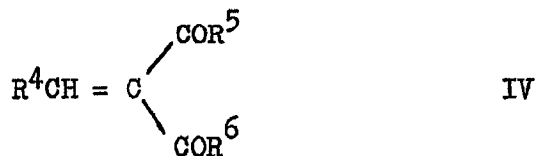
- tes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbalcoxi ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado
5. sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R^5 significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada ó un resto alcoxi, alquenoxi ó alquinox, de cadena recta o ramificada, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno, ó un grupo mono- o dialquilamino, y R^6 significa hidrógeno, alquilo o fenilo se pueden obtener si aldehidos de
10. fórmula II



en la que R^4 tiene el significado arriba indicado se hace reaccionar con compuestos β -dicarbonílicos de fórmula III

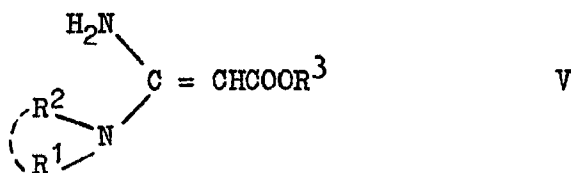


15. en la que R^5 y R^6 tienen el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar los compuestos dioxo α, β -insaturados que aquí se forman de fórmula IV



en la que R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado arriba indicado, con ésteres del ácido N-alquil-3,3-diaminoacrílico de fórmula

V

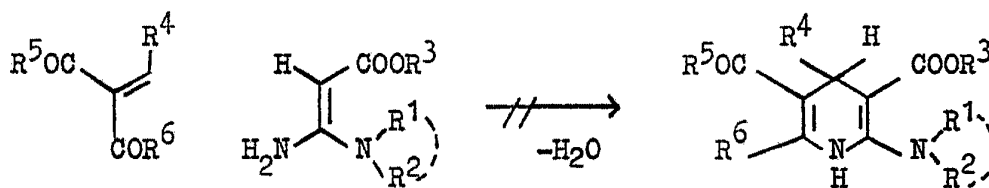




en la que R¹, R² y R³ tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.

5. Las nuevas 2-alkilamino-4,5-dihidropiridinas de fórmula I muestran fuertes propiedades antihipertensivas y dilatadoras de los vasos coronarios de larga duración.

Es de considerar como extraordinariamente sorprendente que, según la reacción de la presente invención las nuevas 2-alkilaminodihidropiridinas de fórmula I se obtengan en tan buenos rendimientos y tan elevada pureza, ya que según el actual estado de la técnica hubiese sido de esperar la formación de 1,4-dihidropiridinas (vease Knoevenagel, Ber. 31, 743 (1898) y esquema de fórmulas):

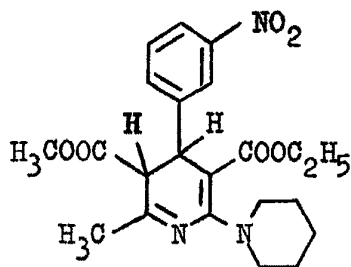
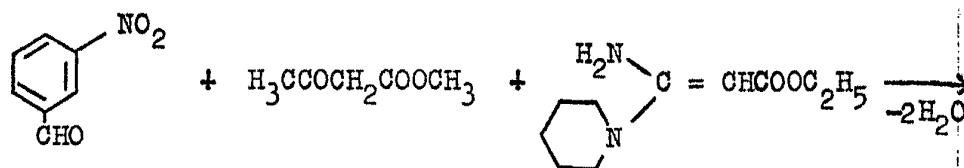


15. Con la reacción según la presente invención se obtienen, sin embargo, exclusivamente derivados de 4,5-dihidropiridinas (Ia) o bien su forma tautómera 3,4-dihidro (Ib).

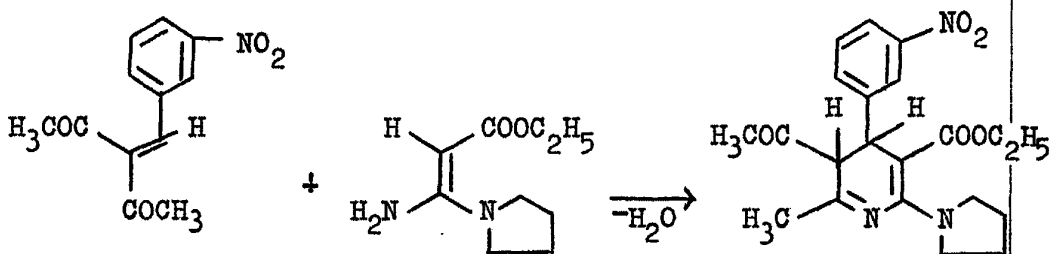
Una ventaja esencial del procedimiento de la presente invención consiste en que suministra grandes rendimientos y productos de alta pureza y como procedimiento de una sola etapa se puede realizar con reducidos gastos industriales y alta economía.

20. Empleando 3-nitrobenzaldehído, 3-amino-3-N-morfolinoacrilato de etilo y acetoacetato de metilo como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:

25.



Empleando 3-nitrobenzaldehído y 3-amino-3-N-pirrolidinoacrilato de etilo como productos de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



5.

En la fórmula II

R^4CHO

II

10.

significa R^4 preferentemente un resto hidrocarburo de cadena reactiva o ramificada, saturado o insaturado ó cíclico con hasta 6 átomos de carbono, ó un resto fenilo, que contiene 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, especialmente cloro o bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi ó SO_n -alquilo, donde n representa 0 ó 2, y el grupo alquilo contiene



- 1 a 4 átomos de carbono, ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo o furilo que, a su vez, están sustituido en caso dado por alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, o por halógeno, especialmente cloro o bromo.

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

10. Como ejemplos sean mencionados: Aldehidos: Benzaldehido, acetaldehido, isobutiraldehido, ciclopentanaldehido, ciclohexanaldehido, Δ^3 -ciclohexenaldehido, 2-, 3- ó 4-metilbenzaldehido, 2-isopropoxialdehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido, 2-nitro-6-bromo-benzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, benzaldehido-3-carboxilato de etilo, 2-piridinaldehido, 3-piridinaldehido, 4-piridinaldehido, pirimidin-5-aldehido, 4,6-dimetoxipirimidin-5-aldehido, 2-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilsulfonilbenzaldehido, 1- ó 2-naftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, 4-metil-1-naftaldehido, quinolin-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-aldehido, isoquinolin-1-, -3- ó -4-aldehido, furan-2-aldehido, 2-, 3- ó 4-azidobenzaldehido, tiofen-2-aldehido, pirril-2-aldehido.

25. En la fórmula III



significa R^5 preferentemente un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono ó un resto alcoxi, alquenoxi o alquinoxí de cadena recta o ramificado ó cíclico

417807

- 7 -



5. con hasta 6 átomos de carbono que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por 1 átomo de oxígeno, o un grupo dialquilamino y R^6 significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono o fenilo.
- Los compuestos β -dicarbonílicos, a emplear según la presente invención, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos (Pohl, Schmidt, patente US 2 351 366 (1940) ref. in (A. 1944, 5224)).
10. Como ejemplos sean mencionados:
- Compuestos β -dicarbonílicos:
15. Acetilacetona, heptano-3,5-diona, formilacetato de etilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de butilo, acetoacetato de α - ó β -metoxietilo, acetoacetato de α - ó β -etoxietilo, acetoacetato de α - ó β -propoxietilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilacetato de etilo, propionilacetato de isopropilo, butirilacetato de etilo, isobutililacetato de etilo.
20. Los compuestos de dioxo α, β -insaturados (IV), a emplear según la presente invención, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos (Org. Reactions XV 204 y s. (1967)).
25. Como ejemplos sean mencionados: bencilidenacetato de metilo, etilidenacetato de metilo, isopropilidenacetato de metilo, 2'-nitrobenciliden acetato de metilo, 2'-nitrobencilidenacetilacetona, 2'-azidobencilidenacetato de etilo, 3'-nitrobencilidenacetato de propargilo,
- 30.



- 3'-nitrobencilidenacetoacetato de alilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de β -etoxietilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-nitrobencilidenacetilacetona, 4'-nitrobencilidenacetilacetona, 4'-nitrobencilidenacetoacetato de β -propoxietilo, 4'-nitrobencilidenacetoacetato de n-propilo, 3'-nitro-6'-clorobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianobencilidenpropionilacetato de etilo, 3'-cianobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetilacetona, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitro-4'-metoxibencilidenacetoacetato de metilo, 2'-ciano-4'-metilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-ciano-4'-metilbencilidenacetoacetato de metilo, 2'-azidobencilidenacetoacetato de etilo, 3'-azidobencilidenacetilacetona, 2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-sulfonilmetilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-sulfonilmetilbencilidenmetilacetato de alilo, 4-sulfonilmetilbencilidenacetoacetato de etilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-etoxi-1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-metoxi-1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, 5'-bromo-(1'-naftiliden)-acetoacetato de metilo, (2'-quinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (3'-quinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (4'-quinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (8'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (1'-isoquinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, (3'-isoquinolil)-metilidenacetoacetato de metilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de metilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de



- etilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de alilo, α -piridilmetilidenacetoacetato de ciclohexilo, β -piridilmetilidenacetoacetato de β -metoxietilo, γ -piridilmetilidenacetoacetato de metilo, 6-metil- α -piridilmetilidenacetoacetato de etilo,
5. 4',6'-dimetoxi(5'-pirimidil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-tenil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-fúril)-metilidenacetoacetato de alilo, (2'-pirril)-metilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobencilidenpropionilacetato de etilo, α -piridilmetilidenpropionilacetato de etilo, α -piridilmetilidenpropionilacetato de metilo, α -piridilmetilidenacetona, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetilacetona, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de alilo, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de propargilo, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de propargilo, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 2'-isopropoxibencilidenacetoacetato de etilo, 3'-butoxibencilidenacetoacetato de metilo, 3',4',5'-trimetoxibencilidenacetoacetato de alilo, 2'-metilbencilidenpropionilacetato de metilo, 2'-, 3'- ó 4'-metilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-metilbencilidenacetoacetato de β -metoxietilo, 2'-metilbencilidenacetoacetato de β -propoxietilo, 2'-metilbencilidenacetilacetona, 3',4'-dimetoxi-5'-bromobencilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-cloro/bromo/fluor-bencilidenacetoacetato de etilo, 2'-fluor-bencilidenacetoacetato de metilo, 3'-clorobencilidenacetilacetona, 3'-clorobencilidenpropionilacetato de etilo, 3'-clorobencilidenacetoacetato de etilo, 2'-clorobencilidenacetoacetato de alilo, 2'-, 3'- ó 4'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de metilo, 2'-carboetoxibencilidenacetoacetato de etilo, 3'-carboximetilbencilidenacetoacetato de metilo, 4'-carboisopropil-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

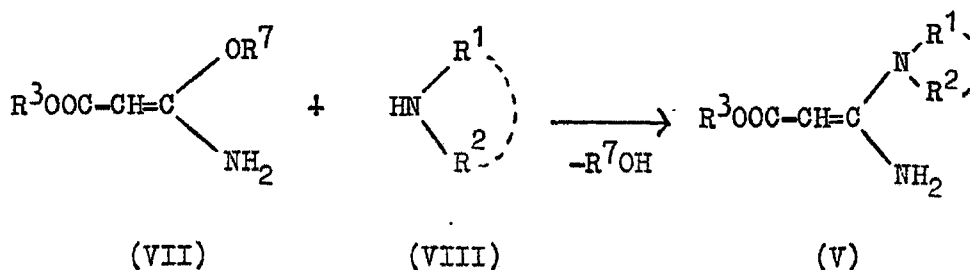


bencilidenacetoacetato de isopropilo, 4'-carboximetilbencilo denacetoacetato de metilo.

En la fórmula V



5. R^1 significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, R^2 significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono o un resto bencilo, R^3 significa preferentemente un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono ó R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno significan preferentemente miembros de un anillo con 4 a 6 átomos de carbono, que adicionalmente puede estar interrumpido por átomos de oxígeno o de azufre ó grupos N-alquilo.
10. Los ésteres del ácido N-alquil-3,3-diaminoacrílico de fórmula V, empleados como producto de partida, no son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener por reacción de iminoéteres de éster cianacético de fórmula VII con aminas de fórmula VIII:



417807

- 11 -



Los iminoéteres de los cianacetatos VII son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (A.C. Cope, J.A.C. S. 67, 1017 (1945)).

Como ejemplos sean mencionados:

5. Esteres de ácido N-alkuil-3,3-diaminoacrílico

- 3-metilamino-3-aminoacrilato de etilo, 3-dimetilamino-3-aminoacrilato de metilo, 3-dimetilamino-3-aminoacrilato de etilo, 3-dimetilamino-3-aminoacrilato de butilo, 3-bencilamino-3-aminoacrilato de isopropilo, 3-isopropilamino-3-aminoacrilato de etilo, 3-etilmetilamino-3-aminoacrilato de metilo, 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo, 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de propilo, 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de isopropilo, 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo, 3-N,N-metilpiperazino-3-aminoacrilato de etilo, 3-N-morfolino-3-aminoacrilato de etilo, 3-N-tiamorfolino-3-aminoacrilato de metilo, 3-N-perhidroazepino-3-aminoacrilato de etilo, 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo.

20. Los ésteres de ácido N-alkuil-3,3-diaminoacrílico (V) se pueden emplear bien en forma libre o bien en forma de sus sales (por ejemplo, como hidroháluros). De las sales se liberan estos con agentes básicos (por ejemplo, alcoholatos alcalinos).

25. Como diluyentes se pueden emplear todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter o el ácido acético glacial, la piridina, la dimetilformamida, el sulfóxido dimetílico o el acetonitrilo.

30. La temperatura de reacción se puede variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 250°C,



preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias que participan en la reacción, en cada caso, en cantidades molares.

10. Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de eficacia farmacológica.

En detalle se pudieron demostrar, en experimentos con animales, los siguientes defectos principales.

15. 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral o perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto aliviador del corazón simultaneo, similar al nitrito.

20. Influencian, o bien varían, el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

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

25. 3) Se reduce la excitabilidad de los sistemas formadores de irritación y conductores de excitación dentro del corazón resultando en dosis terapéuticas un efecto antifibrilatorio demostrable.

30. 4) El tono de la musculatura lisa de los vasos se reduce fuertemente bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos puede presentarse en todo



el sistema de vasos o manifestarse más o menos aislado en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

5. 5) Los compuestos tienen efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se aprecian en la musculatura lisa del estómago, el tracto intestinal, el tracto urogenital y el sistema respiratorio.

6) Los compuestos influyen en el nivel de colesteroína o bien de lípidos de la sangre.

10. Los nuevos compuestos se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, gráneas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando materiales de carga o disolventes, inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. El compuesto terapéuticamente eficaz se empleará, en cada caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el nivel de dosificación indicado.

20. Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, mediante mezclado de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias excipientes, en caso dado utilizando emulsionantes y/o dispersantes, empleándose, por ejemplo, en el caso de utilizar agua como diluyente, en caso dado, disolventes orgánicos, como disolventes auxiliares.

25. Como adyuvantes sean mencionados, por ejemplo; agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (fracciones de petróleo crudo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, po



- lietilenglicol), excipientes sólidos, 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 y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, deslixiviaciones sulfúricas, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico, laurilsulfato sódico).

- La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosamente. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato de sodio, carbonato cálcico 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 fabricación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires que están destinados a aplicación oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los adyuvantes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes. En el caso de aplicaciones parenterales se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales y excipientes líquidos adecuados.

- Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar,

417807

- 15 -



- en aplicación intravenosa, cantidades desde unos 0,01 a 50 mg/kg preferentemente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en aplicación oral ascendiendo la dosificación aproximadamente a 0,05 a 100 mg/kg, preferentemente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día.
5. Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas y ésto en dependencia del peso corporal de animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y su comportamiento individual con relación al medicamento, o bien de la clase de su formulación y el momento o bien intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se ha de sobrepasar el límite máximo mencionado. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartir éstas en dosis individuales durante el día.
10. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente vale aquí lo arriba expuesto.
15. El efecto coronario se representa en forma ejemplar en la tabla I.
- 20.

T A B L A I

Ejemplo de obtención N°	Aumento claramente apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario	
	Dosis	Duración del efecto
Ejemplo 1	3 mg/kg i. v.	10 minutos
Ejemplo 2	5 mg/kg i. v.	>240 minutos
Ejemplo 8	3 mg/kg i. v.	20 minutos
Ejemplo 13	2 mg/kg i. v.	>240 minutos



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

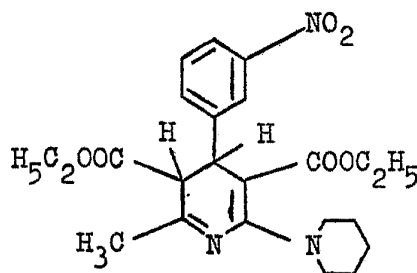
5. El efecto de la presión sanguínea de algunos compuestos según la presente invención se aprecia en la tabla II.

La dosis indicada en la columna 3 se refiere a una disminución de la presión sanguínea en la rata de alta tensión de como mínimo 15 mm Hg.

T A B L A II

Ejemplo de obtención Nº	Toxicidad en el ratón mg/kg per os	Disminución de la presión sanguínea rata de alta presión mg/kg per os
2	> 3000	a partir de 3,0
4	> 3000	a partir de 3,0
8	> 3000	a partir de 3,0
9	> 3000	a partir de 1,0
11	2000	a partir de 31,5
12	> 3000	a partir de 10,0
13	> 3000	a partir de 0,1

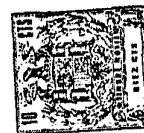
Ejemplo 1:



10.

Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,2 g de 3-nitrobencilidenacetoacetato de etilo y 9,9 g de 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el

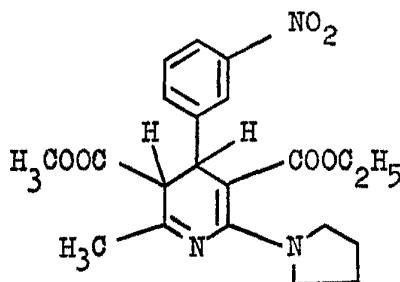
417807



- 17 -

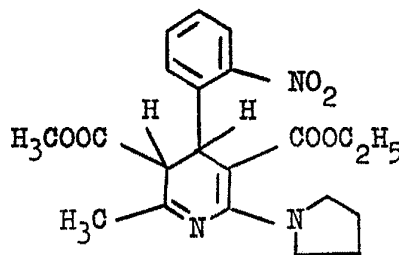
2-piperidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 80°C (éter). Rendimiento: 68 % de la teoría.

Ejemplo 2

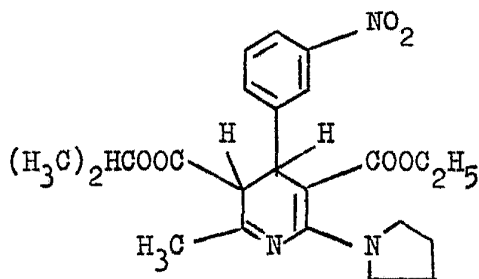


5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo del p.f. 103°C (isopropanol/éter). Rendimiento: 74 % de la teoría.

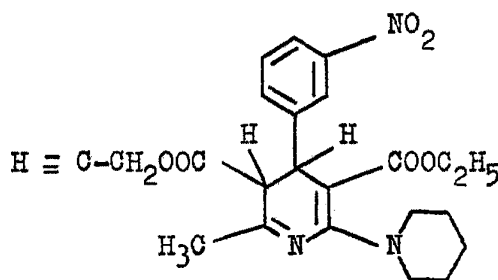
Ejemplo 3



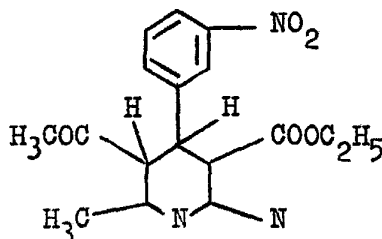
15. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo del p.f. 132°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 53 % de la teoría.

Ejemplo 4

5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,9 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-propilo del p.f. 105°C (isopropanol/éter). Rendimiento: 64 % de la teoría.

Ejemplo 5

10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,6 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de propargilo y 9,9 g de 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-piperidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-propargilo del p.f. 121°C (isopropanol). Rendimiento: 77 % de la teoría.

15. Ejemplo 6

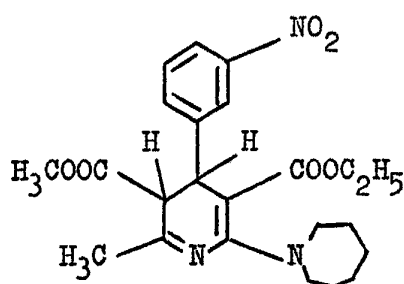
417807

- 19 -



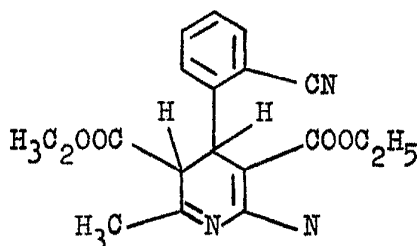
5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 7,6 g de 3-nitrobenzaldehído, 5,0 g de acetilacetona y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 50 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-acetil-4,5-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 130°C (isopropanol/éter). Rendimiento: 44 % de la teoría.

Ejemplo 7



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 3'-nitrobenzilidenacetato de metilo y 10,6 g de 3-N-perhidroacepino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-perhidroazepino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo del p.f. 111°C (éter). Rendimiento: 76 % de la teoría.

Ejemplo 8

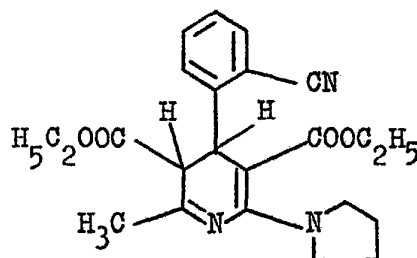


15. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,2 g de 2'-cianobencilidenacetato de etilo y 9,9 g de 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-piperidino-6-metil-4-(2'-cianfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-



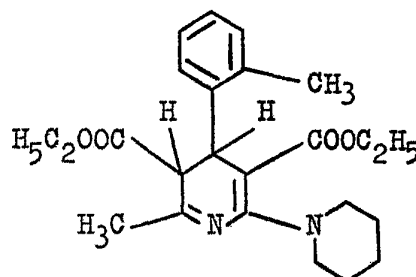
dicarboxilato de dietilo del p.f. 103°C (isopropanol). Rendimiento: 50 % de la teoría.

Ejemplo 9



5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,2 g de 2'-cianobencilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(2'-cianofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 115°C (isopropanol). Rendimiento: 67 % de la teoría.

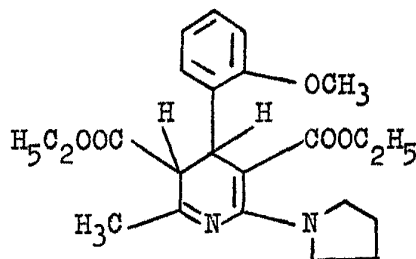
10. Ejemplo 10



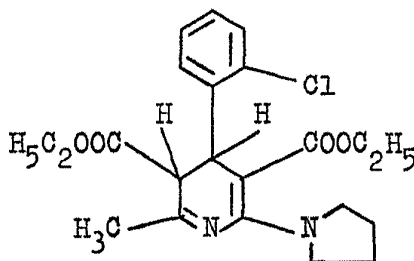
15. Hirviendo durante 2 horas una solución de 11,6 g de 2'-metilbencilidenacetoacetato de etilo y 9,9 g de 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-piperidino-6-metil-4-(2'-metilfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 60°C (éter/éter de petróleo). Rendimiento: 47 % de la teoría.

417807

- 21 -

Ejemplo 11

5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,4 g de 2'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(2'-metoxifenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 74°C (éter). Rendimiento: 61 % de la teoría.

Ejemplo 12

10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,6 g de 2'-clorobencilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(2'-clorofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 81°C (éter/éter de petróleo). Rendimiento: 53 % de la teoría.

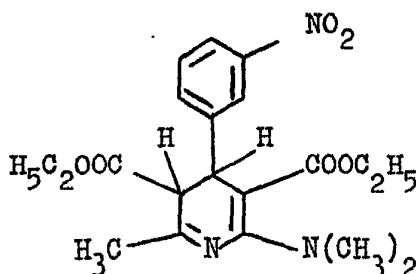
417807

- 23 -



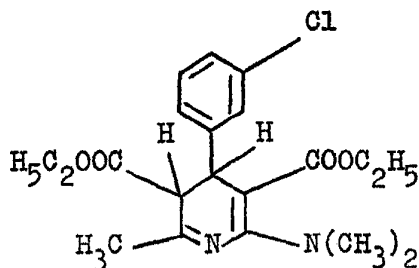
5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,2 g de 4'-metilmercaptobencilidenacetato de etilo y 9,9 g de 3-N-piperidino-3-aminoacrilato de etilo en 80 cc de etanol se obtuvo el 2-piperidino-6-metil-4-(4'-metilmercaptofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 100 °C (isopropanol/éter de petróleo). Rendimiento: 54 % de la teoría.

Ejemplo 16



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,2 g de 3'-nitrobencilidenacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 76°C (éster acético/éter de petróleo). Rendimiento: 76 % de la teoría.
- 15.

Ejemplo 17

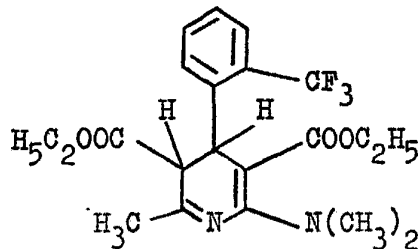


Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,6 g de 3'-clorobencilidenacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-



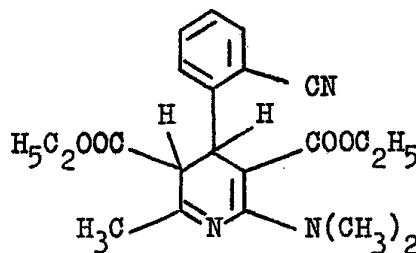
N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(3'-clorofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 79°C (isopropanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

5.

Ejemplo 18

Hirviendo durante 2 horas una solución de 14,3 g de 2'-trifluorometilbencilidenacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(2'-trifluorometilfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 87°C (isopropanol). Rendimiento: 62 % de la teoría.

10.

Ejemplo 19

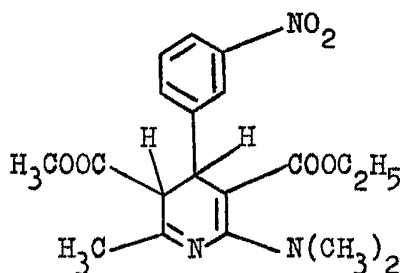
Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,2 g de 2'-cianobencilidenacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(2'-cianofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 129°C (isopropanol). Rendimiento 56 % de la teoría.

15.



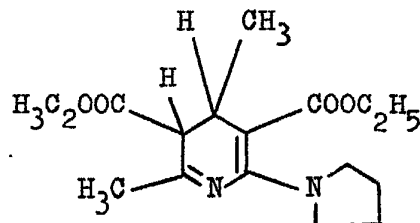
Ejemplo 20

417807



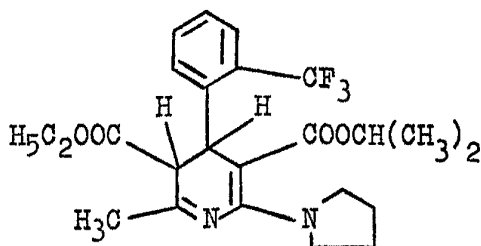
5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo del p.f. 95°C (isopropanol). Rendimiento: 54 % de la teoría.

Ejemplo 21



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 7,8 g de etilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol y destilación del residuo se obtuvo el 2-pirrolidino-4,6-dimetil-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.eb. 1,5 = 199-204°C. Rendimiento: 42 % de la teoría.

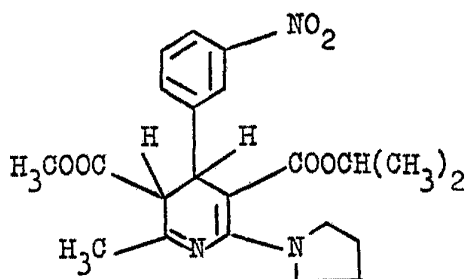
15. Ejemplo 22





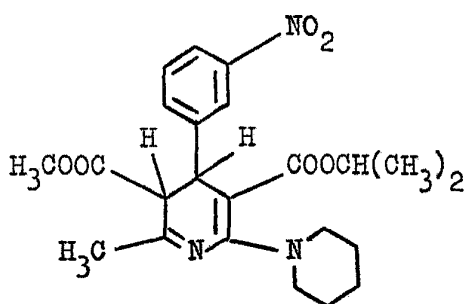
5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 14,3 g de 2-trifluormetilbencilidenacetoacetato de etilo y 9,9 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de isopropilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y 5-etilo del p.f. 102°C (etanol). Rendimiento: 55 % de la teoría.

Ejemplo 23



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 9,9 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de isopropilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y 5-metilo del p.f. 140°C (etanol). Rendimiento: 64 % de la teoría.

15. Ejemplo 24



- Hirviendo durante 2 horas una solución de 12,5 g de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 10,6 g de 3-N-pi-

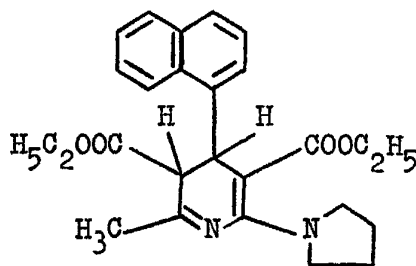
417807

- 27 -



peridino-3-aminoacrilato de isopropilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-piperidino-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y 5-metilo del p.f. 112^oC (etanol). Rendimiento: 59 % de la teoría.

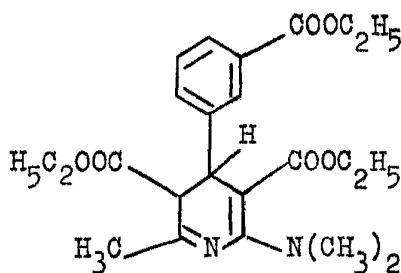
5. Ejemplo 25



Hirviendo durante 2 horas una solución de 13,4 g de 1'-naftilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-(1)-naftil -4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 121^oC (etanol). Rendimiento: 52 % de la teoría.

10.

Ejemplo 26



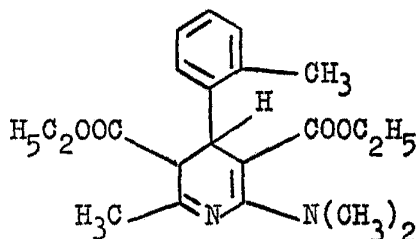
Hirviendo durante 2 horas una solución de 14,5 g de 3'-etoxicarbonylbencilidenacetoacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(3'-etoxicarbonylbenzilfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo.

15.



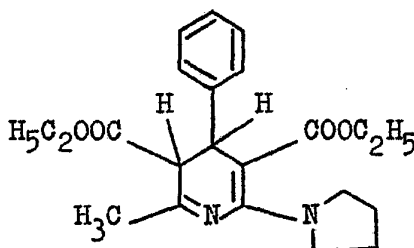
Aceite. Rendimiento 42 % de la teoría.

Ejemplo 27



5. Hirviendo durante 2 horas una solución de 11,6 g de 2'-metilbencilidenacetoacetato de etilo y 8,2 g de 3-amino-3-N,N-dimetilaminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol se obtuvo el 2-N,N-dimetilamino-6-metil-4-(2'-metilfenil)-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 88°C (isopropanol). Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 28



10. Hirviendo durante 2 horas una solución de 10,9 g de bencilidenacetoacetato de etilo y 9,2 g de 3-N-pirrolidino-3-aminoacrilato de etilo en 100 cc de etanol y destilación del residuo se obtuvo el 2-pirrolidino-6-metil-4-fenil-4,5-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f. 57°C (ligroina). Rendimiento 47 % de la teoría.
- 15.



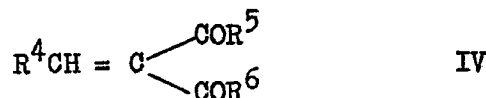
- o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, o un resto arilo, que puede contener 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, azido, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, carbalcoxi ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), ó un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi o halógeno, y R^5 significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada ó un resto alcoxi, alquenoxi ó alquinoxio, de cadena recta o ramificada, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno, ó un grupo mono- o dialquilamino, y R^6 significa hidrógeno, alquilo o fenilo, caracterizado porque aldehidos de fórmula



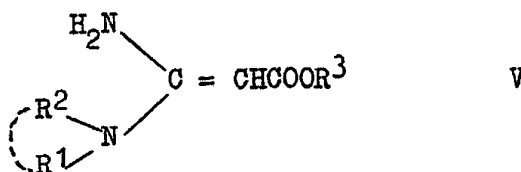
- en la que R^4 tiene el significado arriba indicado se hacen reaccionar con compuestos β -dicarbonílicos de fórmula III



en la que R^5 y R^6 tienen el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar los compuestos dioxo α, β -insaturados que aquí se forman de fórmula IV



- en la que R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado arriba indicado, con ésteres del ácido N-alquil-3,3-diaminoacrílico de fórmula V



417807

- 31 -



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 200°C.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se emplea preferentemente un alcohol alquílico inferior, tal como metanol.

3ª.- Procedimiento para la obtención de 2-alquilamino-dihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 31 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y RIVERA
p. p. Firmados L. Gascó Escudé