

443 521 3. A
COPIA

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 637-I-Sp.

Inventor: COAD//AGIK

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIHIDROPIRIDINPOLIESTERES.

=====

Solicitante:

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

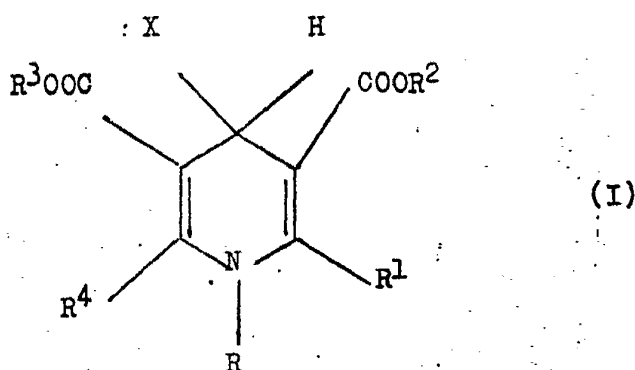
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos dihidropiridin-poliésteres, útiles como medicamentos, especialmente como agentes coronarios.

Ya es conocido que las 1,4-dihidropi-

ridinas poseen interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften (1971), año 58, cuardeno 11, pág. 578).

Se ha descubierto ahora que los nuevos poliésteres de dihidropiridina de fórmula I



15 en la que R significa hidrógeno o un resto alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, R¹ significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada, ó un resto (CH₂)_n-COOR⁵, donde R⁵ significa hidrógeno o alquilo y n representa un número de 0 a 3, R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, significan un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, ó cíclico, que en caso dado puede estar sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por 1 a 2 átomos de oxígeno, R⁴ significa un resto -(CH₂)_nCOOR⁵, donde R⁵ y n tienen los significados arriba indicados y X significa un resto arilo, que en caso dado puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, aciloxi, carbalcoxi, amino, acilamino, alquilaminas, dietilquilamino, SO_n-alquilo (n = 0 a 2), fenilo, trifluorometilo o halógeno, ó significa un resto bencilo, estirilo, cicloalquilo o cicloalqueno, o significa

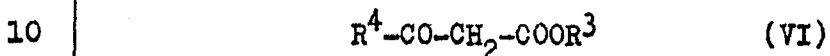
20

25

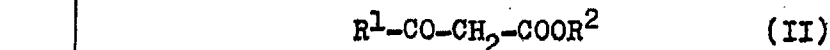
30

un resto naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo, furilo o pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitro o halógeno, como tales o en forma de sus sales, tienen un fuerte efecto coronario.

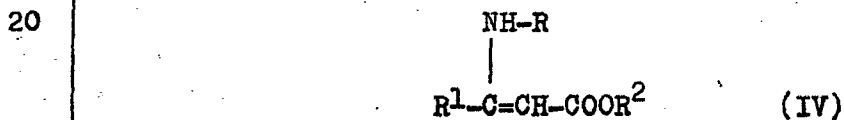
5 También se ha descubierto un procedimiento para preparar los dihidropiridin-poliésteres de fórmula I, caracterizado porque ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos elegidos entre los de fórmula VI y II:



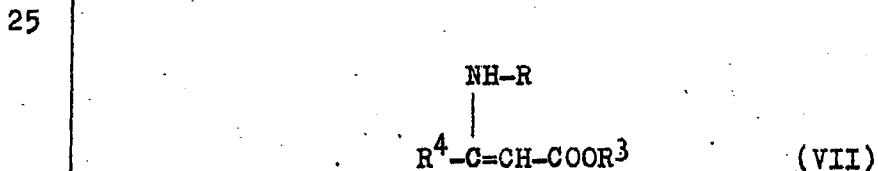
en la que R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado,



en la que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con enaminas elegidas entre las de fórmula IV y VII:



en la que R, R^1 , R^2 tienen el significado arriba indicado,



30 en la que R, R^3 y R^4 tienen el significado de arriba, y

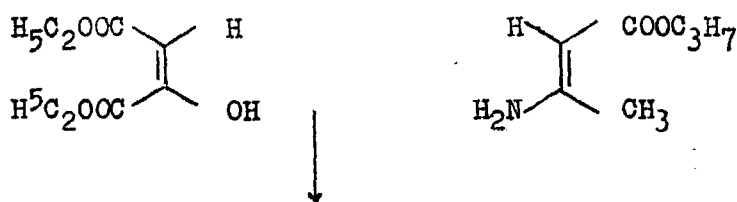
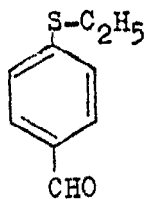
con aldehidos de fórmula IX



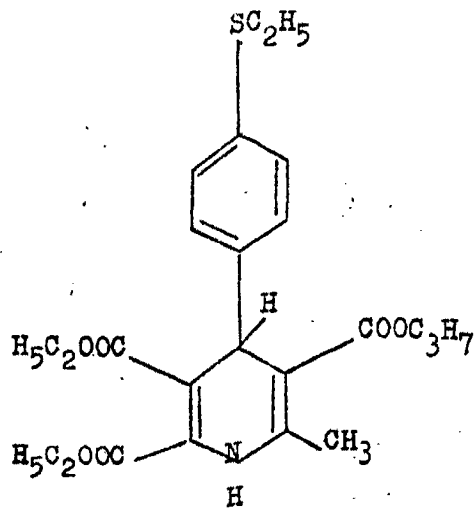
5 en la que X tiene el significado arriba indicado, en caso
dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a tem-
peraturas entre 20 y 150°C.

10 Sorprendentemente, los dihidropiridin-poliésteres
de la presente invención poseen un efecto coronario muy
fuerte. Por saponificación se pueden transformar fácilmente
en los ácidos mono- o dicarboxílicos asimismo eficaces y,
en forma de sal hidrosoluble, y que debido a sus grupos
éster o bien carboxilo reactivos son adecuados para la pre-
paración de ulteriores preparados farmacológicamente intere-
santes. Los productos de la presente invención representan,
15 por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

Empleando 4-etilmercaptobenzaldehido, exalaceta-
to de dietilo y β -aminocrotonato de propilo como componen-
tes de partida se puede representar el desarrollo de la rea-
cción mediante el siguiente esquema de fórmulas
20



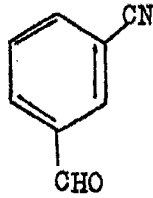
5



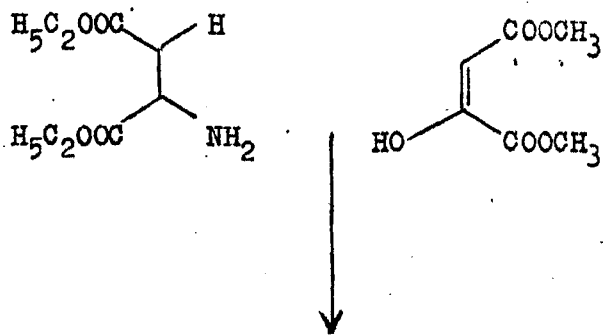
10

Empleando 3-cianbenzaldehido, iminosuccinato de etilo y oxalecetano de metilo como productos de partida, el desarrollo de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas

15



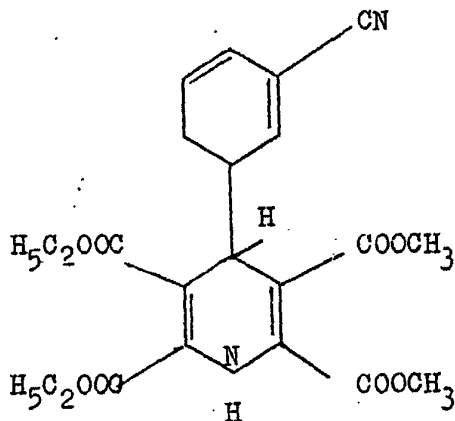
20



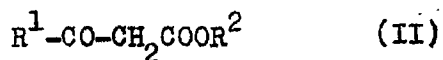
25

30

5
10
15



En la fórmula II



20
25

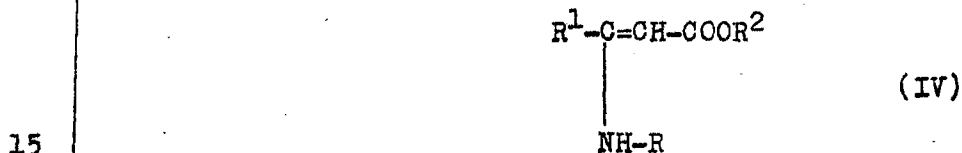
R^1 significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente con 1 - 2 átomos de carbono, o un resto $(CH_2)_n COOR^5$, donde R representa hidrógeno o un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y n significa 0 a 1, y R^2 preferentemente un resto alquilo o alquénilo con hasta 6 átomos de carbono, que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo y/o interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena.

30

Como ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos utilizables según la presente invención sean mencionados: formilacetato de etilo, formilacetato de butilo, acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, acetoacetato de propilo, acetoacetato de isopropilo, acetoacetato de butilo, acetoa-

5 cetato de t-butilo, acetoacetato de α - ó β -hidroxie-
tilo, acetoacetato de α - ó β -metoxietilo, acetoaceta-
to de α - ó β -etoxietilo, acetoacetato de α - ó
 β -n-propoxietilo, acetoacetato de alilo, acetoacetato
de propargilo, acetoacetato de ciclohexilo, propionilaceta-
to de etilo, butirilacetato de etilo, isobutirilacetato de
etilo, oxalacetato de dimetilo, oxalacetato de dietilo, oxa-
lacetato de isopropilo, acetondicarboxilato de dimetilo,
10 acetondicarboxilato de dietilo, acetondicarboxilato de di-
butilo, β -ceto adipinato de dietilo.

En la fórmula IV



R, R^1 y R^2 tienen preferentemente los significados prefe-
rentes ya indicados para la fórmula II.

20 Como compuestos anamin- β -ceto-carbonílicos ú-
tilizables según la presente invención sean mencionados:
 β -aminocrotonato de metilo, β -aminocrotonato de etilo,
 β -aminocrotonato de isopropilo, β -aminocrotonato de bu-
tilo β -aminocrotonato de α - ó β -metoxietilo, β -amino-
crotonato de β -etoxietilo, β -aminocrotonato de β -pro-
poxietilo, β -aminocrotonato de t-butilo, β -aminocrotona-
to de ciclohexilo, β -amino- β -etilacrilato de etilo, imi-
nosuccinato de dimetilo, iminosuccinato de dietilo, imi-
nosuccinato de dipropilo, iminosuccinato de dibutilo, β -i-
minoglutarato de dimetilo, β -iminoglutarato de dietilo,
25 β -imino adipato de dimetilo, β -imino adipato de diisopro-

30

pilo, β -metilaminocrotonato de metilo, β -etilaminocrotono de etilo, β -metiliminoglutarato de dietilo.

5. Como ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos (VI) así como los ésteres de ácidos enamino- β -cetocarboxílicos (VII), utilizables según la presente invención, sean mencionados:

Compuestos -dicarboxílicos:

10 oxalacetato de dimetilo, oxalacetato de dietilo, oxalacetato de isopropilo, acetondicarboxilato de dimetilo, acetondicarboxilato de dietilo, acetondicarboxilato de dibutilo, -cetoadipato de dietilo;

Diésteres de ácidos imino-dicarboxílicos:

15 iminosuccinato de dimetilo, iminosuccinato de dietilo, iminosuccinato de dipropilo, iminosuccinato de dibutilo, β -iminoglutarato de dimetilo, β -iminoglutarato de dietilo, β -imineadipato de dimetilo, β -imineadipato de diisopropilo, metiliminosuccinato de dietilo, β -isopropiliminoglutarato de dipropilo.

20 Como aldehidos (IX) a emplear según la presente invención sean mencionados:

Aldehidos:

25 benzaldehido, 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido, 2-isopropoxibenzaldehido, 3-butoxibenzaldehido, 3,4-dioximetilenbenzaldehido, 3,4,5-trimetoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cloro/bromo/fluorbenzaldehido, 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido, 2,4-dimetilbenzaldehido, 3,5-diisopropil-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido, 2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido, 2-nitro-6-bromobenzaldehido, 2-nitro-3-metoxi-6-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-nitro-4-metoxibenzaldehido, 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido, 2-,

30

3- ó 4-dimetilaminobenzaldehido, 4-dibutilaminobenzaldehido, 4-acetaminobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido, 2-nitro-4-cianobenzaldehido, 3-cloro-4-cianobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzaldehido, 2-metilmercapto-5-nitrobenzaldehido, 2-butilmercaptobenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilsulfinilbenzaldehido, 2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehido, benzaldehido-2-carboxilato de etilo, benzaldehido-3-carboxilato de isopropilo, benzaldehido-4-carboxilato de butilo, 3-nitrobenzaldehido-4-carboxilato de etilo, cinamonaldehido, hidrocinaomonaldehido, formilciclohexano, 1-formilciclohexeno-3, 1-formil-ciclohexino-1,3, 1-formilciclopenteno-3, α -, β - ó γ -piridinaldehido, 6-metilpiridin-2-aldehido, furan-2-aldehido, tiofen-2-aldehido y pirrol-2-aldehido, 2-, 3- ó 4-azidobenzaldehido, pirimidin-4-aldehido, 5-nitro-6-metilpiridin-2-aldehido, 1- ó 2-beftaldehido, 5-bromo-1-naftaldehido, quinolin-2-aldehido, 7-metoxi-quinolin-4-aldehido, isoquinolin-1-aldehido.

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, ó ácido acético, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetnitrilo y piridina.

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.

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los materiales participantes en la reacción en cada caso aproximadamente en cantidades molares.

5 Los ácidos 1,4-dihidropiridin-mono- ó bien -dicarboxílicos (por ejemplo $R^5=H$) se obtienen por hidrólisis alcalina o ácida de los ésteres correspondientes.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas, adicionalmente a los compuestos descritos en los ejemplos en detalle los siguientes:

10 1,2-dimetil-4-(3'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de tripopilo,

1-metil-2-etil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de 3- β -etoxietilo y 5,6-dimetilo,

15 1-propil-4-(2'-nitro-5-tenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tricarboxilato de tetrastilo,

2-propil-4-(4-pirimidil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de 3-isopropilo y 5,6-dimetilo,

4-estiril-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetrapopilo,

20 2-isopropil-4-(4'-quinolil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de triisopropilo,

4-(2'-bromo-5-furil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetrabutilo,

25 2-etil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de 3-etilo y 5,6-dimetilo,

4-(naftil-1,')-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo,

4-(3'-nitro-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetrametilo,

30 2-metil-4-(3'-trifluorometildrnil)-1,4-dihidropiridin-3,5-

dicarboxilato de dietilo y 6-acetato de etilo,
1-metil-4-(3'-cianfenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetra-
carboxilato de tetrametilo,
5 4-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-
xilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo,
4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxila-
to de tetrapropargilo,
4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de
dimetilo y 2,6-diacetato de dimetilo,
10 2-metil-4-(2'-nitro-5'-trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,
5,6-tricarboxilato de 3-isopropile y 5,6-dietilo,

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables
como medicamentos que en forma de sales formadas con áci-
dos se disuelven bien en agua y no precisan de ningún faci-
litador de la disolución.
15

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

1.- Los compuestos producen en administración
20 parenteral, oral o perlingual una clara dilatación de los
vasos coronarios de larga duración. El efecto sobre los va-
sos coronarios se refuerza por un efecto similar al nitrilo
simultáneo aliviador del corazón. Influencian o bien
varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro
25 de energía.

2.- Se reduce la excitabilidad del sistema for-
mador de estímulos y conductor de excitación dentro del co-
razón de manera que se obtiene un efecto anti-fibrilatorio
30 demostrable en dosis terapéuticas.

3.- Se reduce considerablemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolíticos de los vasos puede presentarse en todo el sistema vascular o se puede manifestar mas o menos aislado en regiones vasculares circunscritas (tal como por ejemplo, en el sistema nervioso central).

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

5.- Los compuestos tienen unos efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se manifiestan claramente en la musculatura lisa del tracto-gastro-intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

6.- Los compuestos influyen 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, serosoles, 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 10 % en peso de la mezcla total, es decir, en mezclas que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

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.

5 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 ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol);
10 materiales 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
15 ejemplo, éster de ácido graso polioxietilénico, éster de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de deslignificación sulfítica, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).

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

25 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 decálcico junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula
30 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.

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

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa, cantidades desde 0,005 a 10 mg/kg, preferentemente desde 0,02 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg, preferentemente 1 a 30 mg/kg de peso corporal por día.

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 caso, puede ser suficiente emplear menos cantidad de la antes mencionada, 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 pre

visto el mismo margen de dosificación. Valena aquí en forma correspondiente las exposiciones de arriba.

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

T A B L A I

Ejemplo de obtención No. Claro aumento apreciable de la saturación de oxígeno en el seno coronario.

Dosis Duración del efecto

1 2 mg/kg i.v. 30 Minutos

2 3 mg/kg i.v. 20 minutos

3 5 mg/kg i.v. 20 minutos

5 1 mg/kg i.v. 45 minutos

6 5 mg/kg i.v. 10 minutos

9 5 mg/kg i.v. 30 minutos

11 3 mg/kg i.v. 20 minutos

12 0,1 mg/kg i.v. 30 minutos

Ejemplo de obtención No. Dosis mg/kg i.v. Aumento de la saturación de O₂ en tanto por % en O₂ Retorno al punto de partida después de minutos

16 5,0 38 20

19 0,5 34 >60

T A B L A I (continuación)

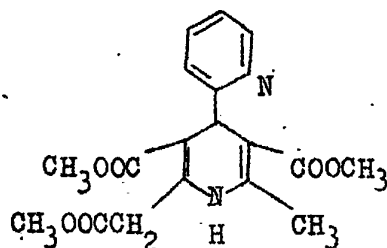
Ejemplo de obtención Nº.	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la saturación de O ₂ en tanto por % de O ₂ .	Retorno al punto de partida después de minutos.
20	5,0	35	20
23a	5,0	22	20
24	5,0	23	3
25	10,0	38	20
27	2,0	36	20
28	3,0	20	10

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

EJEMPLOS DE PREPARACION

Ejemplo 1.

2-metil-4-(β -piridil)-3,5-dicarboxilato de metilo y 6-acetato de metilo

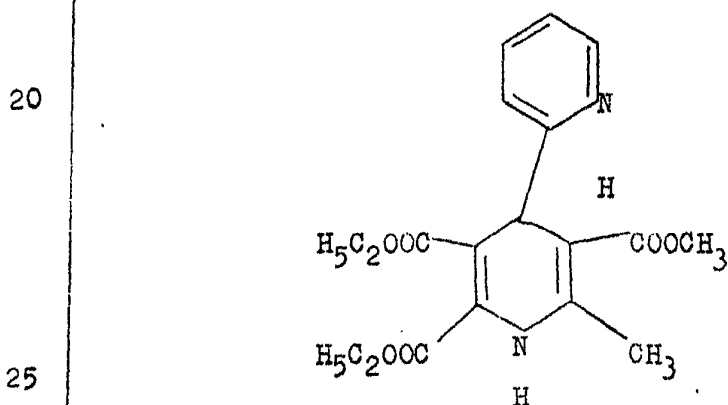


5 a) Después de calentar durante varias horas una solución de 10,5 cc de piridin-2-aldehído, 11,6 g de acetoacetato de metilo y 17,3 g de β -iminoglutarato de dimetilo en 50 cc de etanol bajo reflujo y ulterior enfriamiento, se obtienen cristales gris-claro de p.f. 165° (etanol). Rendimiento 60 %.

10 b) Después de calentar durante varias horas una solución de 10,5 cc de piridin-2-aldehído, 17,4 g de acetondicarboxilato de dimetilo y 11,6 g de β -aminocrotonato de metilo en 50 cc de etanol se obtienen, después de enfriar, cristales gris claro de p.f. 165°. Rendimiento 57 %.

Ejemplo 2

15 2-metil-4-(β -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de 3-metilo y 5,6-dietilo

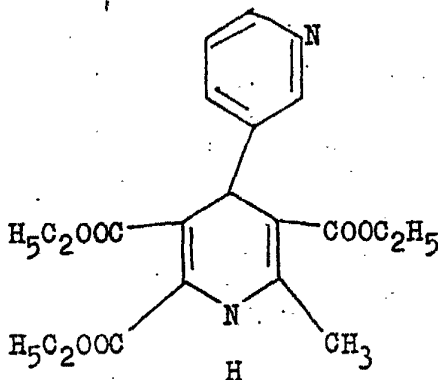


30 Se calientan durante varias horas al reflujo 10,5 cc de piridin-2-aldehído, 11,6 g de β -aminocrotonato de metilo y 19 g de oxalacetato de dietilo en 60 cc

de etanol, se enfria y se obtienen cristales amarillo claro de p.f. 142 - 143 ° (etanol). Rendimiento 62 %.

Ejemplo 3

2-metil-4-(β -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietile

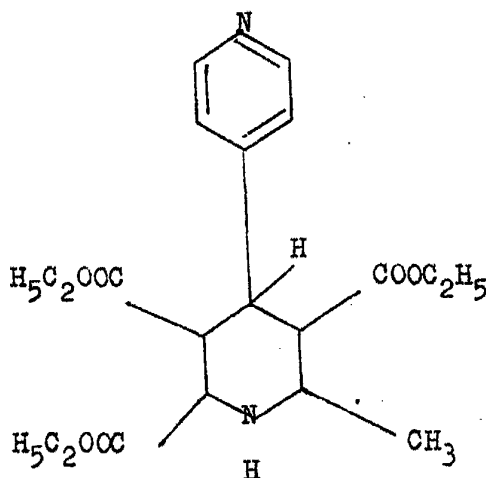


Se calientan durante la noche, hasta hervir, 10,5 cc de piridin-3-aldehido, 13 g de β -aminocrotonato de etile y 19,0 g de oxalacetato de dietile en 60 cc de etanol, se enfria y, después de separar por succión, se obtienen cristales amarillo claro del p.f. 127 - 129° (etanol). Rendimiento 75 %.

Ejemplo 4

2-metil-4-(γ -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietile

5



10

15

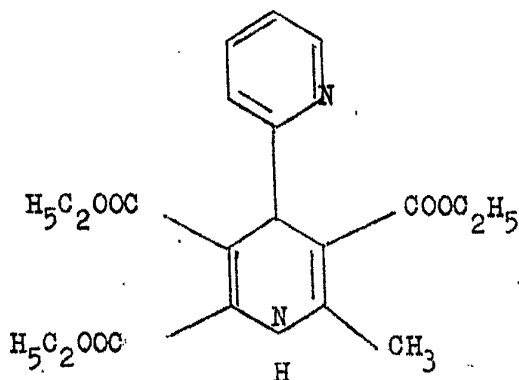
La solución de 10,5 cc de piridin-4-aldehído, 13 g de β -aminocrotonato de etilo y 19 g de oxlacetato de dietilo en 60 cc de etanol se calienta durante varias horas hasta hervir, a continuación se enfría y se separa por succión. Cristales naranja amarillentos, p.f. 135°. Rendimiento 50 %.

20

Ejemplo 5

2-metil-4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

25

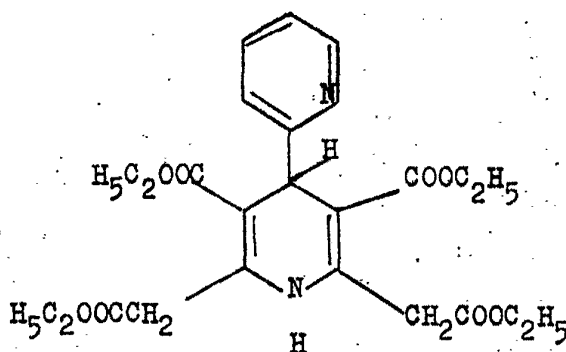


30

Después de calentar durante 8 horas bajo reflujo una solución de 10,5 cc de piridin-2-aldehído, 13 g de α -aminocrotonato de etilo y 19 g de oxalacetato de dietilo en 60 cc de etanol, se enfria y se separa por succión. Cristales amarillos de p.f. 138^o (etanol). Rendimiento 75 %.

Ejemplo 6

4-(α -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo

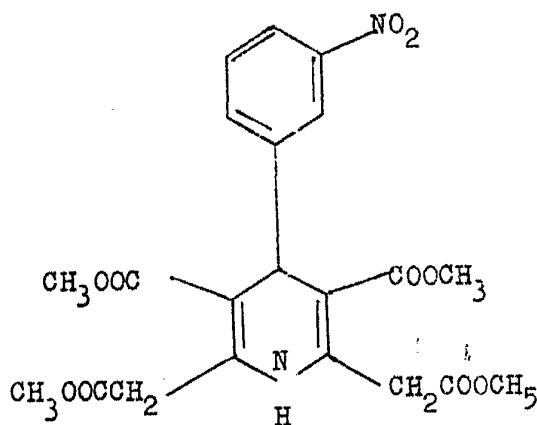


Después de calentar varias horas bajo reflujo una solución de 10,5 g de piridin-2-aldehído, 17,3 g de iminoglutarato de dietilo y 17,4 g de acetondicarboxilato de dietilo en 60 cc de etanol, se obtienen, después de enfriar, cristales beige de p.f. 134^o. Rendimiento 35 %.

Ejemplo 7

4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo y 1,6-diacetato de dimetilo.

5



10

15

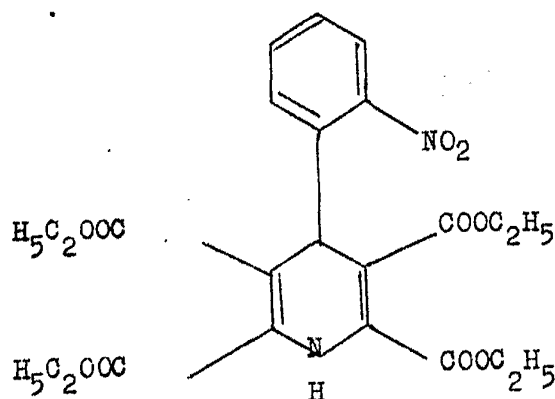
Después de calentar durante 6 horas bajo reflujo una solución de 15 g de 3-nitrobenzaldehído, 17,3 g de acetodicarboxilato de dimetilo e iminosuccinato de dimetilo en 60 cc de etanol, se evapora. Aceite.

Ejemplo 8

20

4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetraetilo

25

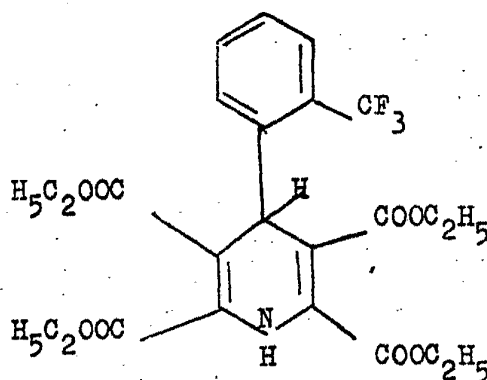


30

Una solución de 7,5 g de o-nitrobenzaldehído, 9,5 g de oxalacetato de dietilo y 9,4 g de iminosuccinato de dietilo en 30 cc de alcohol se calienta durante la noche bajo reflujo y a continuación se enfría. Se obtienen, después de separar por succión, cristales amarillo claro de p.f. 109^o (etanol). Rendimiento 58 %.

Ejemplo 9

4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxato de etilo



Se calienta durante la noche, hasta hervir, la solución de 8,7 g de 2-trifluorometilbenzaldehído, 9,4 g de iminosuccinato de dietilo y 9,5 g de oxalacetato de etilo en 30 cc de etanol, se enfría, se separa por succión y se lava ulteriormente con alcohol. Cristales amarillos de p.f. 118^o (etanol). Rendimiento 55 %

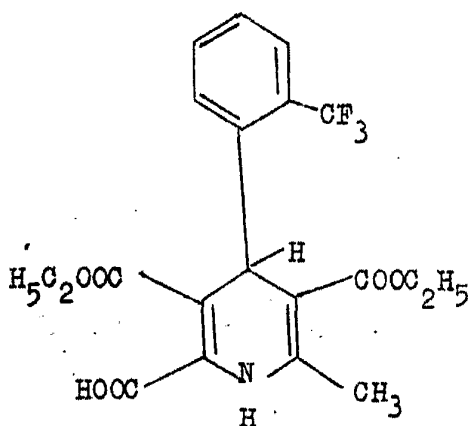
Ejemplo 10

4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-2-metil-3,5-dicarboxilato de dietilo y 6-ácido carboxílico

5

10

15



20

25

Se calienta 17,4 g de 2-trifluorometilbenzaldehido, 13 g de β -aminocrotonato de etilo y 19 g de oxalacetato de dietilo durante 6-8 horas en 50 cc de alcohol hasta hervir, se mezcla con una solución de 2,3 g de sodio en 300 cc de alcohol y se calienta durante otras 5-8 horas bajo reflujo. A continuación se evapora en vacío, se recoge en agua caliente (carbón animal) y después se separa por succión y se precipita con ácido sulfúrico diluido.

En éter se obtienen cristales amarillos de p.f. 138-140°. Rendimiento 55 %

Ejemplo 11

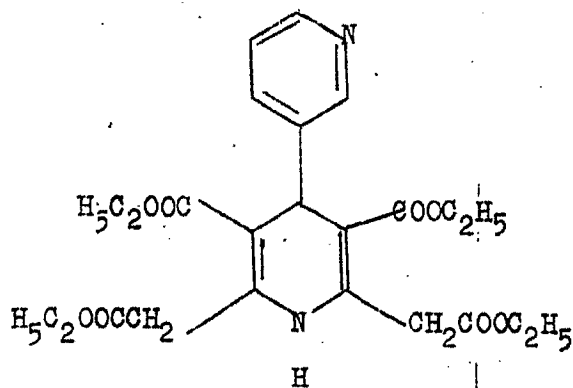
30

4-(β -piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbo-

xilato de dietilo y 2,6-diacetato de dietilo

5

10



15

Se calienta la solución de 5,2 cc de piridin-3-aldehído, 10 g de β -iminoglutarato de dietilo y 10 g de acetondicarboxilato de dietilo en 40 cc de etanol durante varias horas hasta hervir, y después de enfriar durante largo tiempo se separan por succión los cristales obtenidos. Cristales beige claro de p.f. 129 - 130° (benceno-ligroina). Rendimiento 60 %.

20

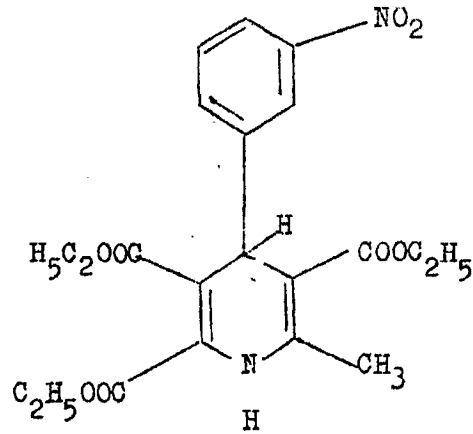
Ejemplo 12

25

2-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo.

30

5



10

15 g de 3-nitrobenzaldehído, 13 g de β -aminocrotonato de etilo y 19 g de oxalacetato de dietilo, se calientan, durante la noche, en 60 cc de etanol hasta hervir. Los cristales amarillo verdoso, obtenidos después de enfriar en un rendimiento del 62 %, funden a 123 $^{\circ}$.

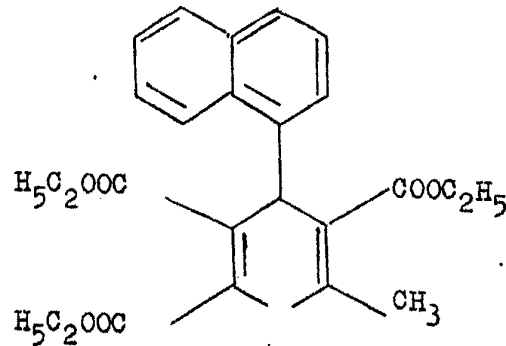
15

Ejemplo 13

20

2-metil-4-(α -naftil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo.

25

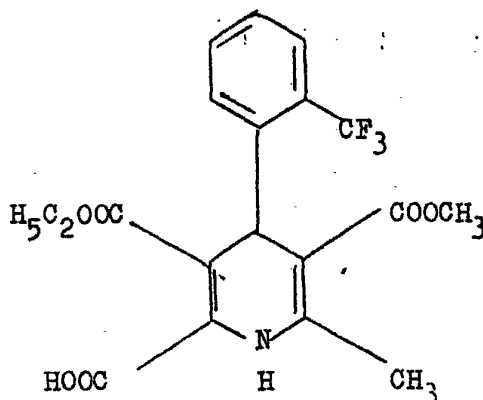


30

Después de calentar durante 6-8 horas bajo reflujo una solución de 15,6 g de 1-naftaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol, se obtienen, después de enfriar, cristales amarillo claro de p.f. 112° (etanol). Rendimiento 65 %.

Ejemplo 14

2-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-carboxilato de etilo y 6-ácido carboxílico

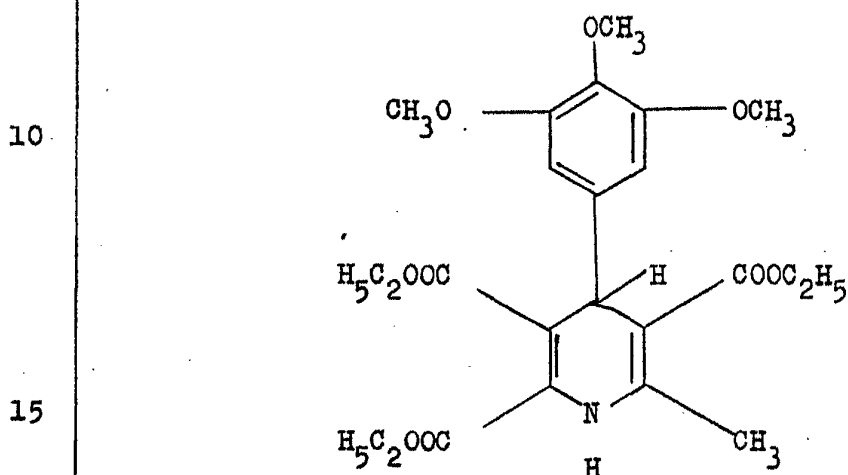


Se calientan 17,4 g de 2-trifluormetilbenzaldehído, 11,5 g de β -aminocrotonato de metilo y 19,0 g de oxalacetato de dietilo en 40 cc de etanol durante la noche hasta hervir, se mezcla con una solución de 2,3 g de sodio en 250 cc de etanol y se calienta durante otras 5-8 horas bajo reflujo. Después de elaborar se obtienen cristales amari

llo claro de p.f. 164^o (éster). Rendimiento 50 %.

Ejemplo 15

5 2-metil-4-(3',4',5'-trimetoxifenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo



20 Se calientan 11,8 g de 2,4,5-trimetoxibenzaldehí-
do, 14 g de oxalacetato de dietilo y 7,8 g de β -aminocro-
tonato de etilo en 30 cc de etanol durante la noche hasta
hervir y se obtienen cristales amarillo claro de p.f. 134^o.
Rendimiento 40 %.

25

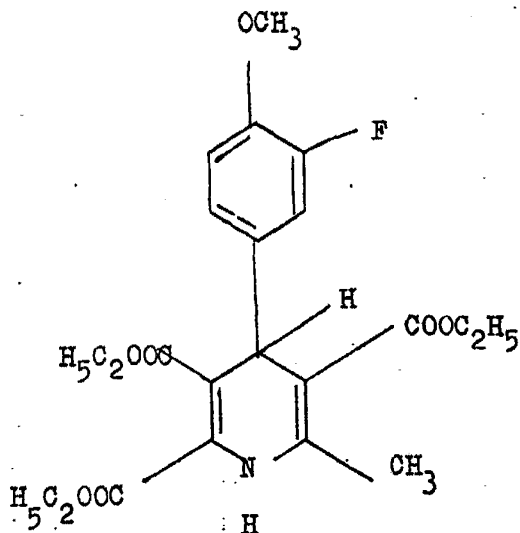
Ejemplo 16

30 2-metil-4-(3'-fluor-4'-metoxifenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

30

5

10



15

Después de calentar durante varias horas bajo reflujo una solución de 17 g de 3-fluor-4-metoxibenzaldehído, 20,9 g de oxalacetato de dietilo y 14,3 g de β -amino crotonato de etilo en 80 cc de etanol se evapora en vacío y el producto de reacción se obtiene como un aceite amarillo claro.

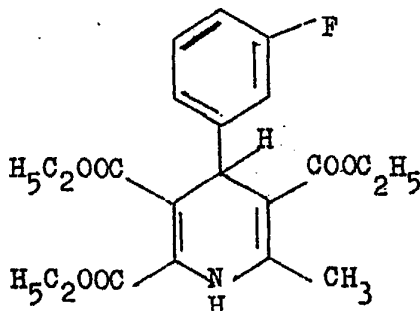
20

Ejemplo 17

2-metil-4-(3'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

25

30



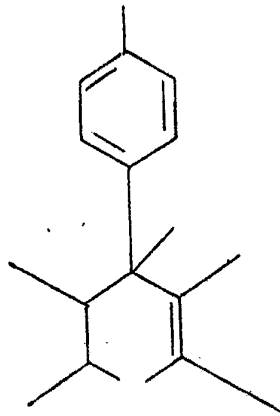
Se calientan 6,2, g de 3-fluorbenzaldehido, 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo y 9,5 g de oxalacetato de dietilo en 40 cc de etanol durante la noche hasta hervir, se evapora en vacio y se obtiene un aceite amarillo claro.

5

Ejemplo 18

2-metil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-trietiléster

10



15

20

La solución de 302 g de 4-nitrobenzaldehido, 38 g de oxalacetato de dietilo y 26 g de β -aminocrotonato de etilo en 80 cc de etanol, se calienta durante la noche hasta hervir y a continuación se evapora en vacio. Aceite amarillo claro.

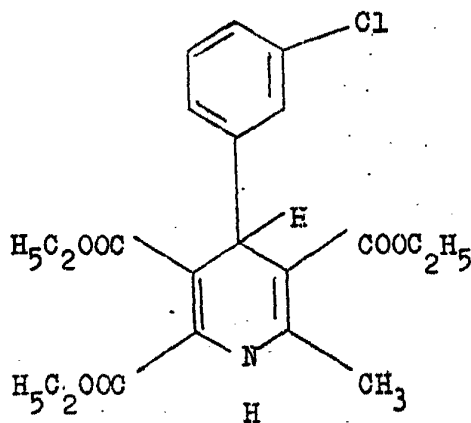
25

Ejemplo 19

2-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato

30

5



10

15

Se calientan 14 g de 3-clorobenzaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo, en 60 cc de etanol, durante varias horas hasta hervir y a continuación se evapora en vacío. Aceite (naranja)

20

a) En igual forma, a partir de 14 g de 2-clorobenzaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo en 60 cc de etanol, se obtiene el 2-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo.

Ejemplo 20

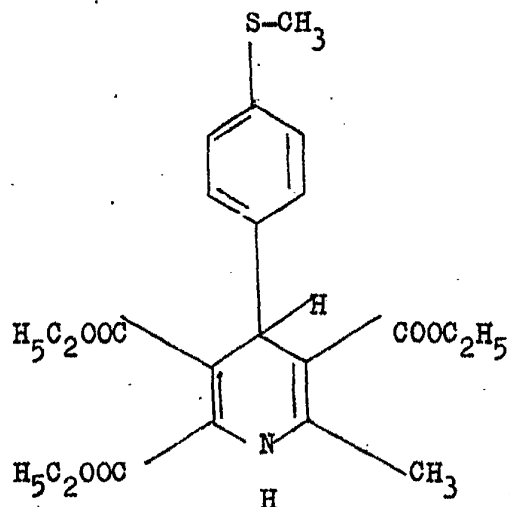
25

2-metil-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

30

5

10



15

La solución de 7,6 g de 4-metilmercaptobenzaldehido, 9,5 g de oxalacetato de dietilo y 6,5 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol, se calienta durante la noche hasta hervir y se evapora en vacío. Aceite (naranja).

20

a) En igual forma, a partir de 7,6 g de 4-metilmercaptobenzaldehido, 9,5 g de oxalacetato de dietilo y 5,8 g de β -aminocrotonato de metilo, se obtiene el 2-metil-4-(4'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5,6-dicarboxilato de dietilo.

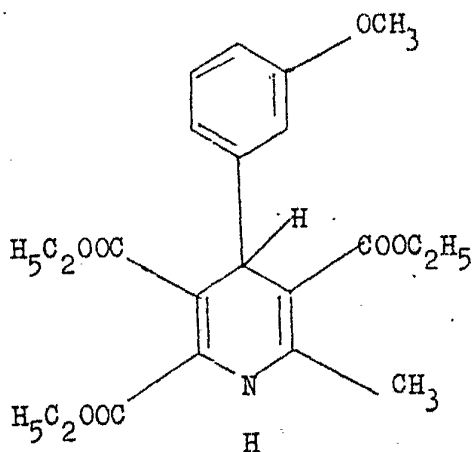
25

Ejemplo 21

2-metil-4-(3'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

30

5



10

15

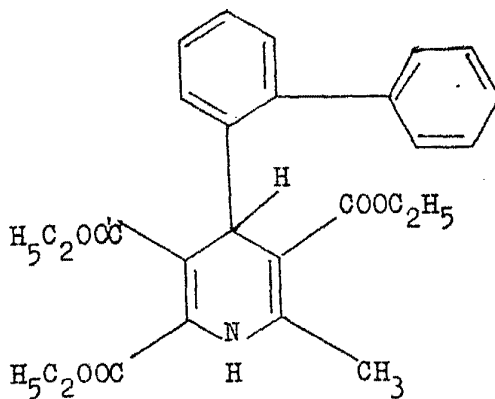
Se calientan 27,2 g de 3-metóxibenzaldehido, 38 g de oxalacetato de dietilo y 26 g de β -aminocrotonato de etilo en 120 cc de etanol durante la noche hasta hervir y se evapora en vacío. Aceite (naranja).

Ejemplo 22

20

2-metil-4-(2'- α -bifénil)-1,4-dihidropiridin-3, 5,6-tricarboxilato de trietilo

25



30

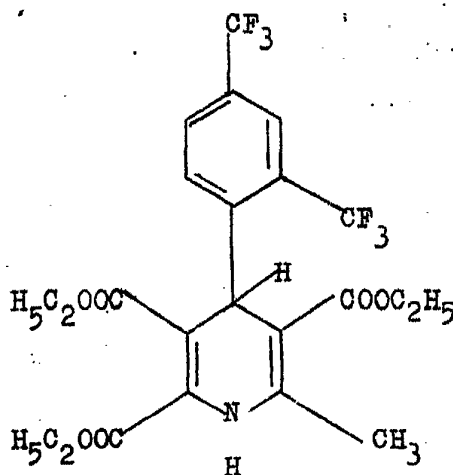
Se calientan 19,2 g de difenil-2-aldehido (95%, p.eb. 112-115^o/0,3), 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo en 60 cc de etanol durante la noche hasta hervir y se evapora en vacio. Aceite (amarillo naranja).

5

Ejemplo 23

2-metil-4-(2',4'-ditrifuormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

10



15

20

Se calientan 27 g de 2,4-di-(trifluormetil)-benzaldehido, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo durante la noche en 60 cc de etanol hasta hervir y a continuación se evapora en vacio. Aceite amarillo claro,

25

a) En igual forma, a partir de 25,5 g de 2,5-di-(trifluormetil)-benzaldehido, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g

30

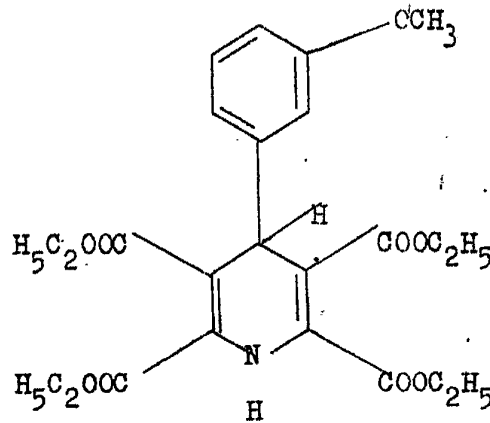
de β -aminocrotonato de etilo, en 60 cc de etanol, se obtiene el 2-metil-4-(2',5'-ditrifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

5

Ejemplo 24

4-(3'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetraetilo

10



15

20

Se calientan 13,6 g de 3-metoxibenzaldehido, 19 g de oxalacetato de dietilo y 18,8 g de iminosuccinato de dietilo en 50 cc de etanol durante varias horas hasta hervir y después de evaporar se obtiene un aceite amarillo

25

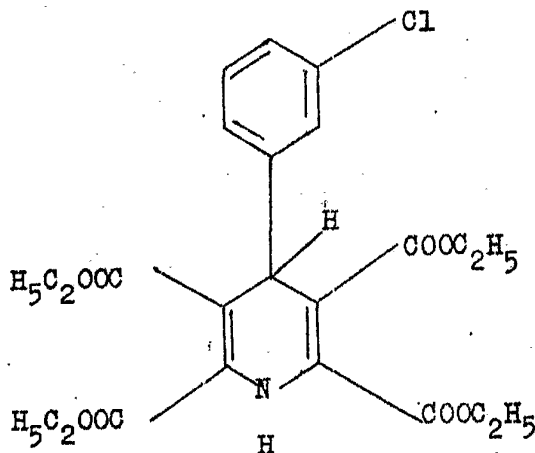
Ejemplo 25

4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-2,3,5,6-tetracarboxilato de tetraetilo

30

5

10



15

Se calientan 14,1 g de 3-clorobenzaldehido, 19 g de oxalacetato de dietilo y 18,8 g iminosuccinato de dietilo en 60 cc de etanol durante la noche hasta hervir y a continuación se evapora en vacío. Aceite amarillo.

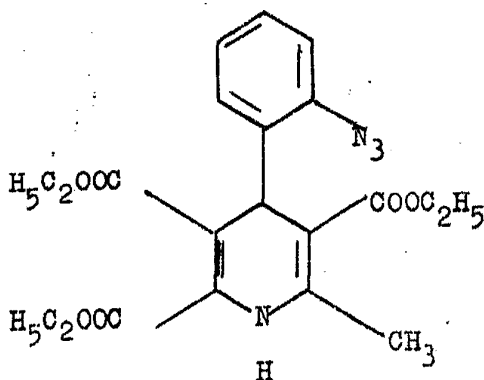
Ejemplo 26

20

2-metil-4-(2'-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo

25

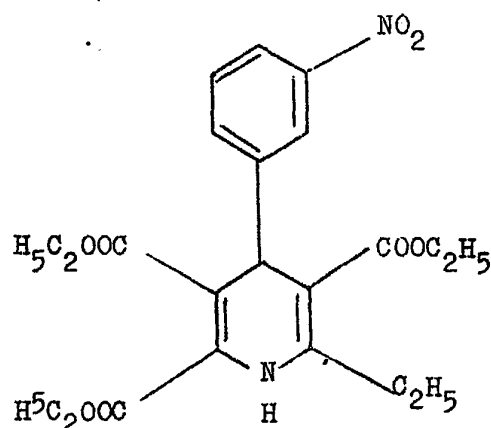
30



La solución de 14,7 g de 2-azidobenzaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo se hierve en 40 cc de etanol durante la noche hasta hervir y se evapora en vacío. Aceite marrón amarillento.

Ejemplo 27

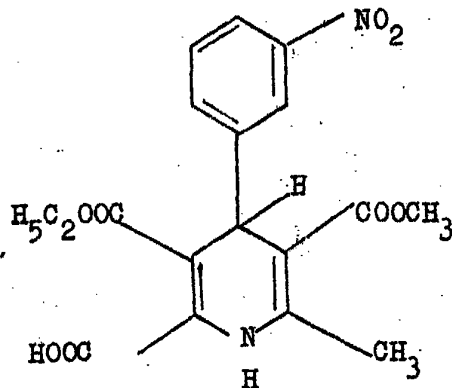
2-etil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5,6-tricarboxilato de trietilo



Se calientan 75 g de 3-nitrobenzaldehído, 9,5 g de oxalacetato de dietil y 7,2 g de β -etil- β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol durante varias horas hasta hervir y después de enfriar, separar por succión y lavar (éter/éter de petróleo) se obtienen en un rendimiento del 68 % cristales amarillos de p.f. 153°.

Ejemplo 28

2-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-carboxilato de etilo y 6-ácido carboxílico



Se calientan 15 g de 3-nitrobenzaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 11,5 g de β -aminocrotonato de metilo en 50 cc de etanol, durante 8 horas bajo reflujo hasta hervir y a continuación, después de agregar una solución de 2,3 g de sodio en 100 cc de etanol, durante la noche hasta hervir, se evapora en vacío, se recoge en agua y se precipitan con ácido cristales marrón amarillo de p.f. 99 - 100°. Rendimiento 50 %.

a) De igual manera, partir de 18,6 g de 3-nitro-6-clorobenzaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 15 g de β -aminocrotonato de etilo, en 80 cc de etanol, y ulterior saponificación, se obtiene el 2-metil-4-(3'-nitrofenil-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 6-ácido carboxílico de p.f. 176 - 178°C en forma de cristales.

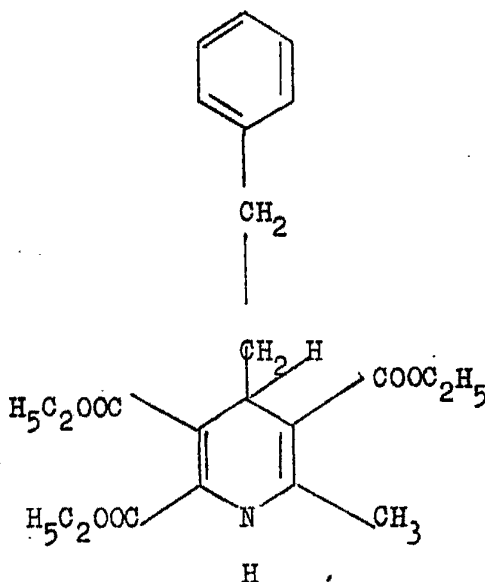
les amarillos y en un rendimiento del 50 %.

Ejemplo 29

5 2-metil-4-(β -feniletíl)-1,4-dihidropiridin-3,
5,6-tricarboxilato de trietilo

10

15



20

Se calientan 13,4 g de hidrocinaomonaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo en 40 cc de etanol durante varias horas hasta hervir y a continuación se evapora en vacío. Aceite (naranja amarillo).

25

a) En igual forma, a partir de 13,2 g de cinamonaldehído, 19 g de oxalacetato de dietilo y 13 g de β -aminocrotonato de etilo, en 40 cc de etanol, se obtiene el 2-metil-4-estiril-1,4-dihidropiridin-2,5,6-tricarboxilato de trietilo como aceite.

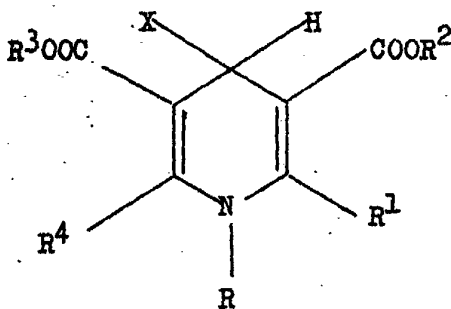
30

- N O T A -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das, son susceptibles de modificaciones de detalle en quan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace cons-
tar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente,
presentada en Alemania con fecha 30 de septiembre de 1.972,
10 bajo el número P 22 48 150.1, 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
15 DE DIHIDROPIRIDIN-POLIESTERES; caracterizándose por lo si-
guiente:

18.- Procedimiento para la obtención de dihidro-
piridin-poliésteres de fórmula I

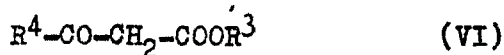
20



25

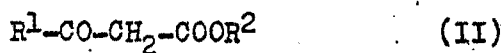
en la que R significa hidrógeno o un resto alifático, de
cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, R¹ signi-
fica un resto alquilo de cadena recta o ramificada, ó un
resto (CH₂)_n-COOR⁵, donde R⁵ significa hidrógeno o alquilo
30 y n representa un número de 0 a 3, R² y R³, que pueden ser

iguales o diferentes, significan un resto hidrocarburo de
cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, ó cícli-
co, que en caso dado puede estar sustituido por 1 a 2 gru-
pos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por 1 a 2 áto-
5 mos de oxígeno, R^4 significa un resto $-(CH_2)_nCOOR^5$, donde
 R^5 y n tienen los significados arriba indicados y X signi-
fica un resto arilo, que en caso dado puede estar sustitui-
do por 1 a 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del gru-
po nitro, ciano, azido, alquilo, alcoxi, aciloxi, carbalco-
10 xi, amino, acilamino, alquilaminas, dialquilamino, SO_n -al-
quilo ($n = 0$ a 2), fenilo, trifluormetilo o halógeno, ó
significa un resto bencilo, estirilo, cicloalquilo o cialo-
alquénilo, o significa un resto naftilo, quinolilo, isoqui-
nolilo, piridilo, pirimidilo, fenilo, furilo o pirrilo, en
15 case dado sustituido por alquilo, alcoxi, nitro o halógeno,
caracterizado porque ésteres de ácidos β -cetocarboxílicos
elegidos entre los de fórmula VI y II



20

en la que R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado,



25

en la que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado,
se hacen reaccionar con enaminas elegidas entre las de fó-
mula IV y VII:



30

en la que R, R¹, R² tienen el significado arriba indicado,



(VII)

5



en la que R, R³ y R⁴ tienen el significado de arriba, y con aldehidos de fórmula IX

10



(IX)

en la que X tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C.

15

2a.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIHIDRO-PIRIDIN-POLIESTERES, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 41 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

16 DIC. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Y MODELO
p. p. Firmado: L. García Fernández

