

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A I
	21 445.508	
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 08 181.6	26 de febrero de 1.975	Rep. Federal Alemana
	y 12 de julio de 1.975	

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINCARBOXILATOS DE ARALQUILO.

71 SOLICITANTE (ES)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

73 INVENTOR (ES)
Dr. Friedrich Bossert., Dr. Egbert Wehinger., Dr. Kurt Stoepel., Dr. Wulf Vater., Dr. Stanislav Kazda

73 TITULAR (ES)

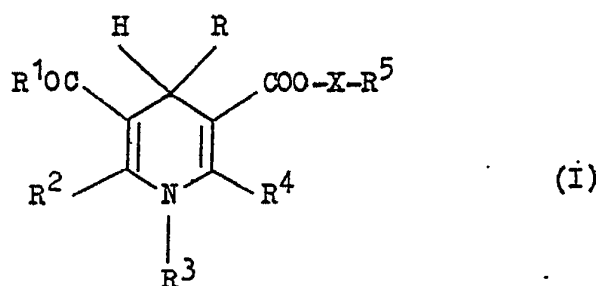
74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridincarboxilatos de aralquilo.

Ya es conocido que los 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilatos de dietilo se obtienen si ben
5 cilidenacetoacetato de etilo se hace reaccionar con β -amino-
-crotonato de etilo o acetoacetato de etilo y amoniaco (Knoev
nagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898). Asimismo es co-
necido que determinadas 1,4-dihidropiridinas presentan valio-
sas propiedades farmacológicas (F. Bossert, W, Vater, Die Na-
10 turwissenschaften 58, 578 (1971).

Se ha descubierto ahora que los nuevos 1,4-dihidro-
piridincarboxilatos de aralquilo de fórmula I

15



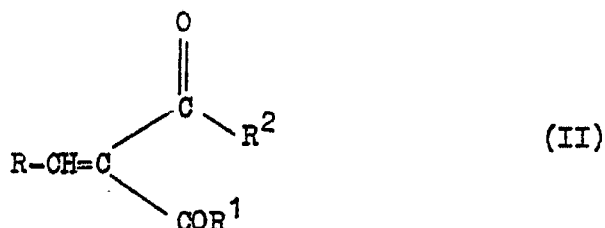
20

donde R significa un resto arilo, que en caso dado contiene
1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, al
quilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, trifluormetilo, tri-
fluormetoxi, hidroxilo, nitro, ciano, azido, amino, carbalcoxi,
25 carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), ó un res-
to quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, fu-
rilo ó pirrilo, en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi
ó halógeno, R^1 significa alquilo ó el grupo $-OR^6$, donde R^6 sig-
nifica un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificado o cí-
30 clico, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpi

do por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, ó en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo ó amino, llevando éste en caso dado dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde estos sustituyentes forman en caso dado con el nitrógeno de la amina un anillo de 5 a 7 miembros, R^2 y R^4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta o ramificada, R^3 significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que en caso dado está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena alquilo, X significa un grupo alquilenilo, que en caso dado está sustituido por alquilo y que en caso dado está enlazado con R^5 a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R^5 significa un resto arilo insustituido o sustituido que contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido ó SO_4 -alquilo ($n = 0$ a 2), tienen un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

Asimismo se ha descubierto que los nuevos 1,4-dihidropiridincarboxilatos de aralquilo de fórmula I se obtienen si

Compuestos iliden- β -dicarbonílicos de fórmula II



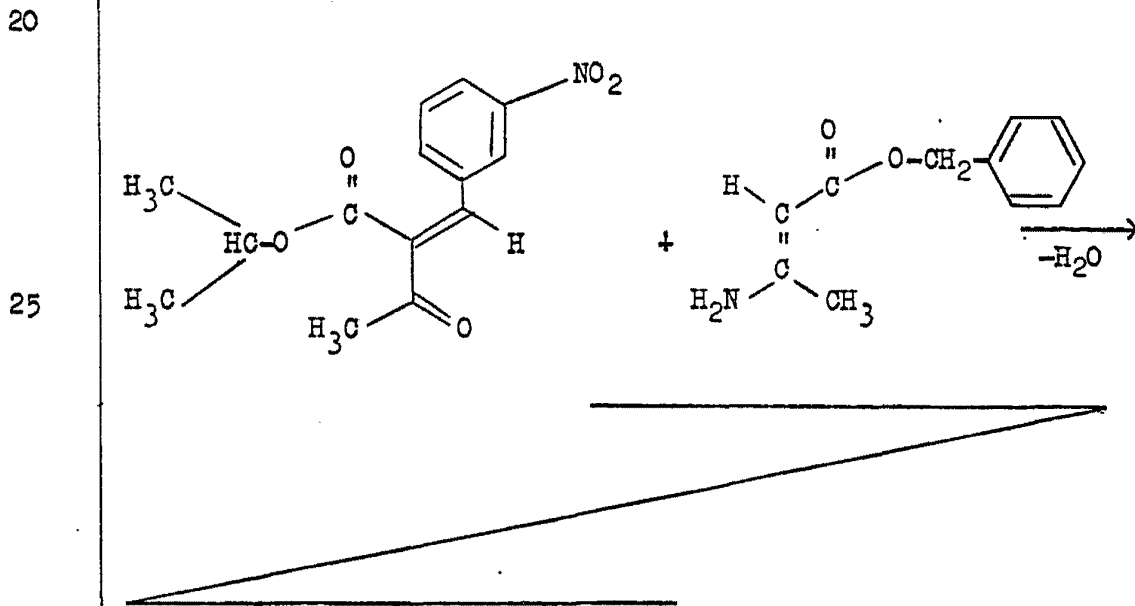
donde R, R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con enamino-carboxilatos de fórmula III



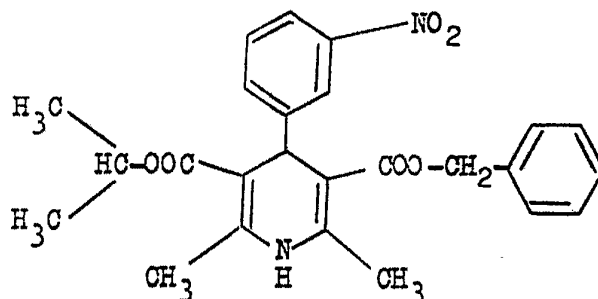
5 donde R³, R⁴, R⁵ y X tienen los significados arriba indicados, en agua o disolventes orgánicos inertes.

10 Sorprendentemente muestran los 1,4-dihidropiridin-carboxilatos de alquilo de la presente invención un efecto influenciador de los vasos, especialmente antihipertensivo considerablemente mayor que las 1,4-dihidropiridinas conocidas por el actual estado de la técnica, por lo que los compuestos de la presente invención representan un enriquecimiento de la farmacia.

15 Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención mediante los siguientes esquemas de fórmulas, donde como ejemplos se han seleccionado 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-isopropoxycarbonil-5-carboxilato de bencilo y 2,6-dimetil-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-etoxycarbonil-5-carboxilato de 4-clorobencilo:

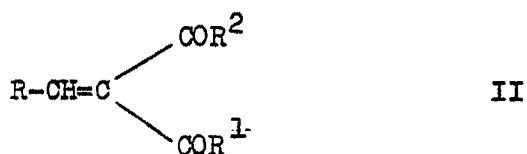


5



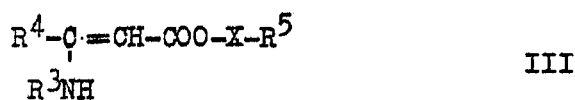
Según la variante del procedimiento A se hace reaccionar un compuesto iliden- β -dicarbonílico de fórmula II

10



con un enáminocarboxilato de fórmula III

15



20

25

30

En la fórmula II significa R preferentemente un resto fenilo o naftilo, especialmente un resto fenilo que puede llevar 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente fenilo, alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 8, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, alqueno o alquino con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó iodo, especialmente fluor, cloro o bromo, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxilo, nitro, ciano, azido, amino, monoalquilo y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por cada grupo alquilo, carbalcoxi, prefe

5 rentemente con 2 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo, donde n representa un número de 0 a 2, y el alquilo contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, ó un resto quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo ó pirrilo, en caso dado sustituidos por un grupo alquilo con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, un grupo alcoxi preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, ó por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, especialmente fluor
10 o cloro. Además, en la fórmula II R^1 tiene o bien el mismo significado como R^2 ó significa el grupo $-OR^6$, donde R^6 significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, con hasta 8 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2
15 átomos de oxígeno en la cadena o en el que 1 átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo ó amino, donde el grupo amino lleva en caso dado dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde estos sustituyentes forman en caso dado con el nitrógeno de la amina un anillo saturado o insaturado, de 5 a 7 miembros, heterocíclicos, que en caso dado puede contener además un átomo de oxígeno; R^2 significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono.

25 Los compuestos iliden- β -dicarbonílicos de fórmula II, empleados como productos de partida, o bien ya son conocidos por la literatura o bien se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase Org. Reactions XV, 204 y s. (1967)).

30 Como ejemplos sean mencionados:

Bencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-nitrobencilidenacetilacetona, bencilidenacetilacetona, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobencilidenacetoacetato de propargilo, 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'-cianbencilidenacetoacetato de metilo, 2'-cianbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-cianbencilidenpropionilacetato de etilo, 3'-cianbencilidenacetoacetato de metilo, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-metoxibencilidenacetilacetona, 2'-metoxibencilidenacetoacetato de etilo, 2'-metoxibenciliden- β -metoxietiléster, 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, 2'-ciclopropil-bencilidenacetoacetato de etilo, 2'-etinil-bencilidenacetoacetato de etilo, 2'-ciclopentil-bencilidenacetoacetato de etilo, 4'-ciclopentil-bencilidenacetoacetato de metilo, 5'-ciclohexilbencilidenacetoacetato de metilo, 4'-fenilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-, 3'- ó 4'-cloro/bromo/fluorbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-fluorbencilidenacetoacetato de metilo, 3'-clorobencilidenacetilacetona, 3'-clorobencilidenpropionilacetato de etilo, 3'-clorobenciliden-

denacetoacetato de etilo, 2'-clorobencilidenacetoacetato de
alilo, 2'-, 3'- ó 4'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de
propilo, 2'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de isopropilo,
3'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de metilo, 2'-trifluor-
5 metoxibencilidenacetoacetato de metilo, 4'-trifluormetoxiben-
cildenacetoacetato de etilo, 2'-carboetoxibencilidenacetoace-
tato de etilo, 3'-carbometoxibencilidenacetoacetato de metilo,
4'-carboisopropoxibencilidenacetoacetato de etilo, 4'-carboiso-
propoxibencilidenacetoacetato de alilo, 4'-aminobencilidena-
10 cetoacetato de etilo, 4'-n-butilaminobencilidenacetoacetato de
etilo, 4'-dimetilaminobencilidenacetoacetato de metilo, 4'-hi-
droxibencilidenacetoacetato de metilo, 4'-dimetilaminocarbo-
nilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-nitrobencilidenacetoace-
tato de β -(dimetilamino)-etilo, 2'-nitrobencilidenacetoacea-
15 to de β -(N-metilpiperatinil-1)-etilo, 2'-nitrobencilidena-
cetoacetato de β -(α -piridil)-etilo, 3'-nitro-4'-clorobencili-
denacetilacetona, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetoacetato de
terc.butilo, 3'-nitro-4'-clorobencilidenacetoacetato de metilo,
2'-nitro-4'-metilbencilidenacetoacetato de etilo, 2'-azidoben-
20 cildenacetoacetato de etilo, 3'-azidobencilidenacetilacetona,
2'-metilmercaptobencilidenacetoacetato de metilo, 2'-metilmer-
captobencilidenacetoacetato de isopropilo, 2'-sulfinilmetilben-
cildenacetoacetato de etilo, 2'-sulfonilmetilacetoacetato de
alilo, 4-sulfonilmetilacetoacetato de etilo, (1'-naftiliden)-
25 acetoacetato de metilo, (1'-naftiliden)-acetoacetato de etilo,
2'-naftiliden)-acetoacetato de etilo, (2'-quinolil)-metiliden-
acetoacetato de etilo, (3'-quinolil)-metilidenacetoacetato de
metilo, (4'-quinolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (8'-qui-
nolil)-metilidenacetoacetato de etilo, (1'-isoquinolil)-metil-
30 idenacetoacetato de metilo, (3'-isoquinolil)-metilidenacetoace

tato 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, 4',6'-dimetoxi-(5'-pirimidil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-tenil)-metilidenacetoacetato de etilo, (2'-furil)-metilidenacetoacetato de alilo, (2'-pirril)-metilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobencilidenpropionilacetato de etilo, α -piridilmetilidenpropionilacetato de metilo, α -piridilmetilidenacetilacetona.

En la fórmula III significan preferentemente R^3 hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con hasta 8 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, estando la cadena alquilo en caso dado interrumpida por un átomo de oxígeno, R^4 hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente por un resto alquilo con 1 a 2 átomos de carbono, X significa un grupo $-(CH_2)_n$ ($n = 1$ a 3), donde en caso dado un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo alquilo inferior y donde el grupo $-(CH_2)_n$, en caso dado sustituido, puede estar enlazado con R^5 a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R^5 , preferentemente, un resto fenilo o naftilo, insustituido o sustituido, especialmente, un resto fenilo que puede llevar 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, mencionados como sustituyentes alquilo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 8, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o iodo, espe-

cialmente fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo, trifluormeto-
xi, hidroxí, amino, monoalquil- y dialquilamino, preferente-
mente con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono por ca-
da grupo alquilo, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido ó
5 SO_n -alquilo, donde n representa un número entero de 0 a 2 y el
alquilo contiene preferentemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2
átomos de carbono.

Los enamínocarboxilatos de fórmula III, empleados
como sustancias de partida, ya son conocidos por la literatu-
10 ra o se pueden obtener según métodos conocidos por la litera-
tura (véase A.C.Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945)).

Como ejemplos sean mencionados:

β -aminocrotonato de bencilo, β -metilaminocrotonato de benci-
lo, β -etilaminocrotonato de bencilo, β -(2-metoxietilamino)-
15 -crotonato de bencilo, β -amino- β -etil-acrilato de bencilo,
 β -amino- β -isopropilacrilato de bencilo, β -aminocrotonato de
2-feniletilo, β -aminocrotonato de 1-fenilpropilo-2, β -amino-
crotonato de 2-fenilpropilo-1, β -aminocrotonato de 2-fenoxi-
etilo, β -aminocrotonato de 2-(naftiloxi-1)-etilo, β -aminocro-
20 tonato de 4-metilbencilo, β -aminocrotonato de 3-metilbencilo,
 β -aminocrotonato de 4-isopropilbencilo, β -aminocrotonato de
3,4-dimetilbencilo, β -aminocrotonato de 4-metoxibencilo, β -
aminocrotonato de 3-metoxibencilo, β -aminocrotonato de 3,4-di-
metoxibencilo, β -aminocrotonato de 3,4,5-trimetoxibencilo, β -
25 aminocrotonato de 4-n-butoxibencilo, β -aminocrotonato de 4-clo-
robencilo, β -aminocrotonato de 3-clorobencilo, β -aminocroto-
nato de 2-clorobencilo, β -aminocrotonato de 3,4-diclorobenci-
lo, β -aminocrotonato de 4-fluorbencilo, β -aminocrotonato de
4-bromobencilo, β -aminocrotonato de 4-bromo-3-clorobencilo,
30 β -aminocrotonato de 3,4,5-triclorobencilo, β -aminocrotonato

de 3-cloro-4-metil-bencilo, β -aminocrotonato de 3-cloro-4-metoxibencilo, β -aminocrotonato de 4-trifluormetilbencilo, β -aminocrotonato de 3-trifluormetilbencilo, β -aminocrotonato de 3-cloro-4-trifluormetilbencilo, β -aminocrotonato de 4-trifluor-
5 metoxibencilo, β -aminocrotonato de 4-hidroxibencilo, β -aminocrotonato de 4-aminobencilo, β -aminocrotonato de 4-n-butilaminobencilo, β -aminocrotonato de 4-dimetilaminobencilo, β -aminocrotonato de 4-nitrobencilo, β -aminocrotonato de 4-cianobencilo, β -aminocrotonato de 4-carbamoilbencilo, β -aminocrotonato de 4-sulfamoilbencilo, β -aminocrotonato de 3-cloro-4-sulfamoilbencilo, β -aminocrotonato de 4-metiltiobencilo, β -aminocrotonato de 4-metilsulfinilbencilo, β -aminocrotonato de 4-metilsulfonilbencilo.

Como diluyentes entran en consideración el agua y los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetónitrilo y piridina.

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

La reacción se puede realizar 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 hace reaccionar un mol del compuesto iliden- β -dicarbonílico de fórmula II con un mol de enamino-carboxilato de

fórmula III en un disolvente adecuado. El aislamiento y la purificación de las sustancias de la presente invención se efectúa preferentemente separando el disolvente por destilación en vacío y recristalizando el residuo, obtenido en caso
5 dado solo después de enfriamiento con hielo en forma cristalina, en un disolvente adecuado.

Además de las sustancias activas mencionadas bajo los ejemplos de obtención sean indicadas las siguientes sustancias activas de la presente invención:

- 10 2,6-dimetil-4-(2-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(3-isopropilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
15 2,6-dimetil-4-(2-ciclopropilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-etinilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
20 2,6-dimetil-4-(3-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
25 2,6-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(4-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
30 2,6-dimetil-4-(2-trifluormetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-me-

- toxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3-etoxicarbo-
nil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(3-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3-isopropoxicar-
5 bonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(3-azidofenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbo-
nil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(4-dimetilaminofenil)-1,4-dihidropiridin-3-meto-
xicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
10 2,6-dimetil-4-(3-sulfamoilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxi-
carbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-
etoxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-metilmercaptofenil)-1,4-dihidropiridin-3-me-
15 toxicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-metilsulfinilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-eto-
xicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(2-metilsulfonilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-eto-
xicarbonil-5-carboxilato de bencilo,
20 2,6-dimetil-4-(2-metilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-isopropoxi-
carbonil-5-carboxilato de 4-metoxibencilo,
2,6-dimetil-4-(2-ciclopropilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-etoxi-
carbonil-5-carboxilato de 4-metilbencilo,
2,6-dimetil-4-(2-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-(β -metoxi-
25 etil)-carbonil-5-carboxilato de 4-clorobencilo,
2,6-dimetil-4-(3-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridin-3-me-
toxicarbonil-5-carboxilato de 3,4-diclorobencilo,
2,6-dimetil-4-(2-trifluormetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-me-
toxicarbonil-5-carboxilato de 2-feniletilo,
30 2,6-dimetil-4-(2-trifluormetoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-me-

toxicarbonil-5-carboxilato de 2-fenoxietilo,
2,6-dimetil-4-(2-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbo-
nil-5-carboxilato de 2-feniléter,
2,6-dimetil-4-(2-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbo-
5 nil-5-carboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo,
2,6-dimetil-4-(isoquinolil)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbo-
nil-5-carboxilato de bencilo,
2,6-dimetil-4-(quinolil-2)-1,4-dihidropiridin-3-metoxicarbo-
nil-5-carboxilato de 2-feniléter,

10 De especial interés son los compuestos según la pre-
sente invención de fórmula I donde:

R significa un resto fenilo, que en caso dado está sustituido
por un sustituyente del grupo nitro, ciano, trifluormetilo
ó halógeno, o por un resto piridilo,

15 R¹ significa alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 4 átomos
de carbono, o por el grupo -OR⁶, donde R⁶ significa alcoxi-
alquilo con hasta 4 átomos de carbono, ó cicloalquilo con 5
ó 6 átomos de carbono,

20 R² y R⁴ son iguales o diferentes y significan alquilo con 1 ó
2 átomos de carbono,

R³ significa hidrógeno o alquilo inferior,

X significa una cadena alquileno en caso dado ramificada,
con 1 a 4 átomos de carbono, que en caso dado está enlazada
con R⁵ a través de un átomo de oxígeno, y

25 R⁵ significa un resto fenilo, que en caso dado está sustituido
por 1, 2 ó 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo
alquilo, alcoxi con en cada caso 1 a 4 átomos de carbono,
halógeno, trifluormetilo y nitro.

30 Los nuevos compuestos son sustancias utilizables co-
mo medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de efi-

caxia farmacológica.

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

- 5 1) Los compuestos producen, en administración parenteral, oral y perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultáneo similar el del nitrito aliviador del corazón.
Influencian o bien varían el metabolismo cardiaco en el
10 sentido de un ahorro de energía.
- 2) Se reduce la excitabilidad del sistema formador de estímulos y conductor de excitación dentro del corazón, por lo que resulta un efecto antifibrilante demostrable en dosis terapéuticas.
- 15 3) Bajo los efectos de los compuestos se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema vascular o manifestarse en zonas vasculares circunscritas más o menos aisladas (tales como, por ejemplo en el
20 sistema nervioso central).
- 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea en animales normotónicos e hipertónicos y se pueden emplear, por lo tanto, como medio antihipertensivo,
- 25 5) Los compuestos tienen fuertes efectos muscular-espasmolíticos, y esto en la musculatura lisa del estómago, tracto intestinal, tracto urogenital y en el sistema respiratorio.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, grágeas, granulados, aerosoles,
30 jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando exci

5 pientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, o di-
solventes. Aquí deberá presentarse el compuesto activo en ca-
da caso en una concentración de un 0,5 a 90 % en peso de la
mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes pa-
ra alcanzar el margen de dosificación indicado.

10 Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante
combinación de las sustancias activas con disolventes y/o mate-
riales de carga, en caso dado empleando emulsionantes y/o agen-
tes de dispersión, pudiéndose emplear, en el caso de utilizar
agua como diluyente, en caso dado, disolventes orgánicos como
agentes auxiliares de la disolución.

Como agentes auxiliares sean mencionados, en forma
de ejemplo:

15 agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas
(por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por
ejemplo, aceite de cacahueta/sésamo), alcoholes, (por ejemplo,
alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilen-
glicol, toluetilenglicol), materiales de carga sólidos, tales
20 como, por ejemplo, minerales 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 sucrosa), agentes de
emulsión, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos
(por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter po-
25 lioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfo-
natos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, deslivi-
viaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpi-
rrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio,
talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).

30 La aplicación se efectúa en la forma usual, preferen

temente por vía oral o parenteral, especialmente perlingual ó intravenosamente. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, adecuados para aplicaciones orales, se pueden mezclar las sustancias activas además de con los adyuvantes arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de aplicación parenteral, se pueden utilizar las soluciones de las sustancias activas empleando materiales excipiente líquidos adecuados.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación intravenosa cantidades desde unos 0,0001 a 1 mg/kg, preferentemente unos 0,0005 hasta 0,1 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la aplicación oral asciende la dosificación a unos 0,005 hasta 10 mg/kg, preferentemente 0,05 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado pudiera ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la vía de aplicación, pero también en base de la clase de animal y de su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien a la clase de formulación y el momento o bien o bien intervalo de la administración. Así, en algunos casos pueden ser suficientes cantidades inferiores a la cantidad mínima antes menciona-

da, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior más arriba indicado. En el caso de una aplicación de cantidades mayores pudiera ser recomendable repartir esta en varias dosis de administración individual durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma similar vale también aquí lo más arriba expuesto.

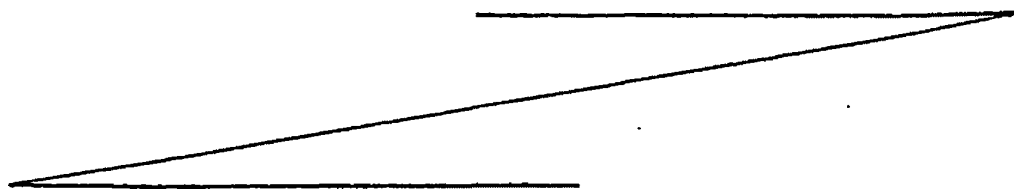
El efecto antihipertensivo sea mostrado en los ejemplos siguientes:

Ejemplo N°	Dosis límite eficaz en la presión sanguínea en ratas de alta presión mg/kg p.o.
1	0,3
2	1,0
4	1,0
5	1,0
16	3,1
17	10,0
18	3,1
20	10,0
23	10,0
24	1,0
25	0,3

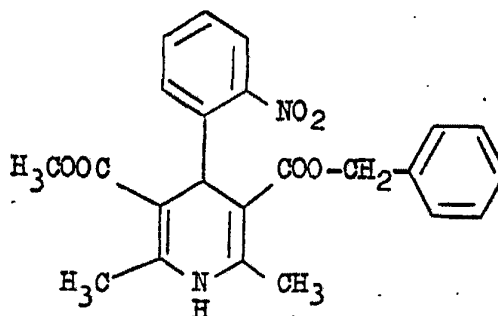
Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

25 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo



5



10

18,7 g (75 mmoles) de 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo se calientan junto con 14,3 g (75 mmoles) de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol durante 10 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se mezcla con 50 cc de una mezcla 2:1 de éter/éter de petróleo. El producto cristaliza después de breve tiempo, se separa por succión y se recristaliza en etanol.

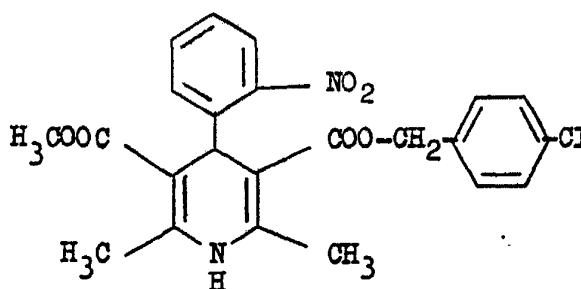
15

Punto de fusión: 136°C

Rendimiento: 22,2 g (70 %).

Ejemplo 2

20

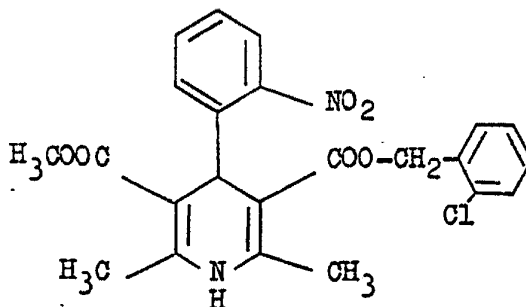


25

30 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento durante 10 horas de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de

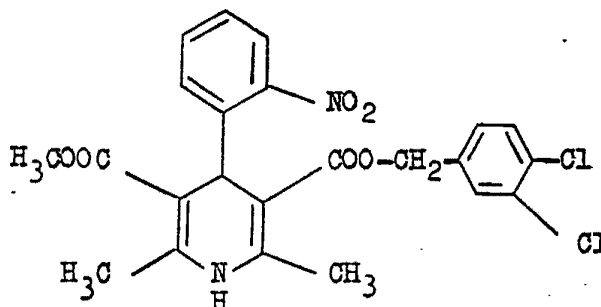
4-clorobencilo del p.f. 129°C (etanol). Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 3



10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene también por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β-aminocrotonato de 2-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonyl-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-clorobencilo del p.f. 147°C (etanol). Rendimiento: 55 % de la teoría.

Ejemplo 4



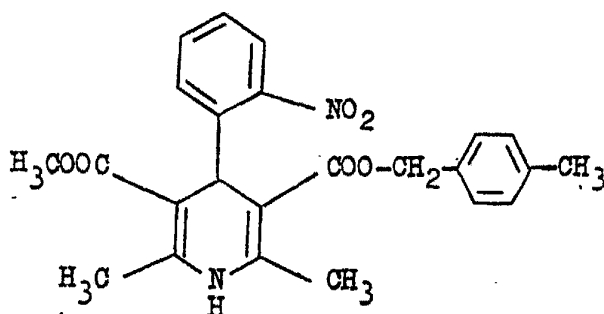
25 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β-aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo en 120 cc de n-propanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonyl-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4-diclorobencilo del p.f. 137°C (etanol). Rendimiento: 75 % de

30

la teoría.

Ejemplo 5

5



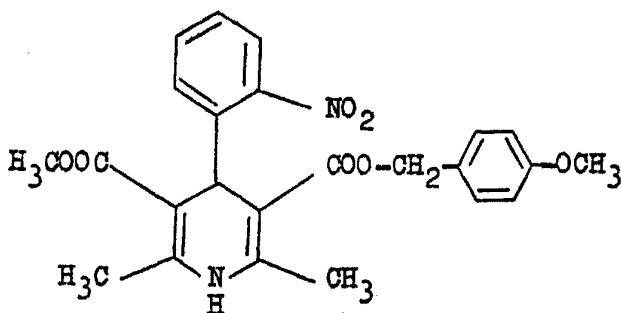
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento durante 5 horas de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobenzidienacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metilbencilo en 120 cc de dimetilformamida el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metilbencilo del p.f. 125°C (etanol).

15

Ejemplo 6

20

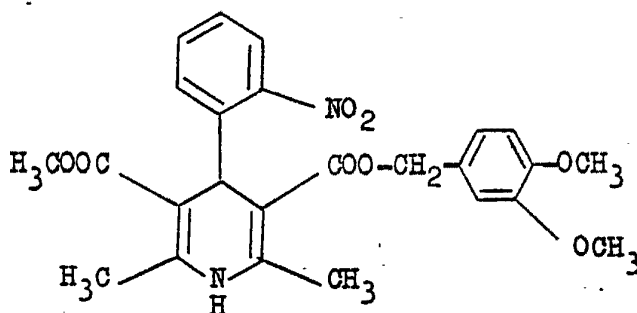


25

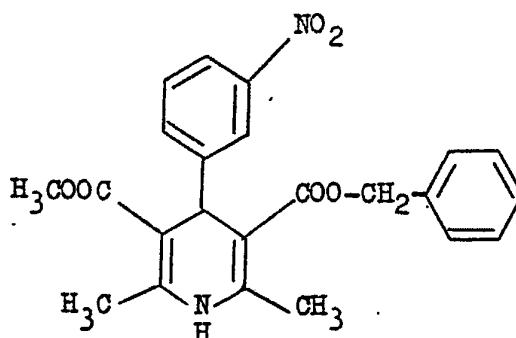
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento durante 7 horas de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobenzidienacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metoxibencilo en 120 cc de n-butanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metoxibencilo del p.f. 152°C (etanol). Rendimiento: 75

30

% de la teoría.

Ejemplo 7

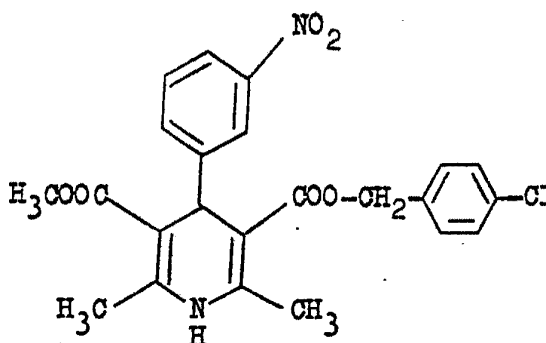
10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento durante 5 horas de una solución de 75 mmoles de 2'-nitroben-
cilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotona-
to de 3,4-dimetoxibencilo en 120 cc de glicolmonometiléter el
2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropi-
ridin-5-carboxilato de 3,4-dimetoxibencilo del p.f. 149°C (me-
15 tanol). Rendimiento: 77 % de la teoría.

Ejemplo 8

25 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento durante 10 horas de una solución de 75 mmoles de 3'-nitroben-
cilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotona-
to de bencilo en 120 cc de piridina el 2,6-dimetil-3-metoxi-
carbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato
de bencilo del p.f. 133°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la
30 teoría.

Ejemplo 9

5



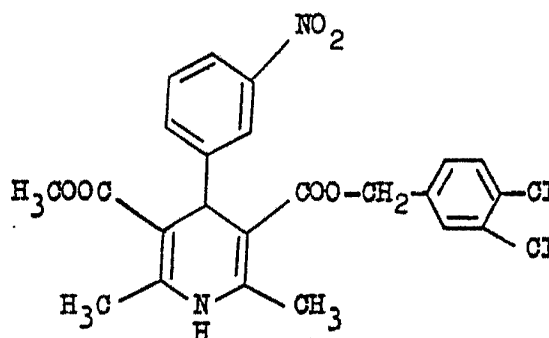
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-clorobencilo del p.f. 169°C (etanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

15

Ejemplo 10

20

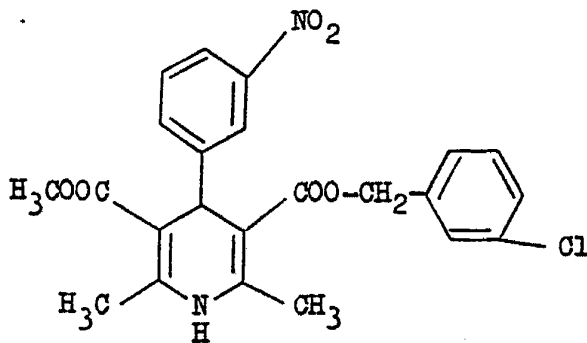


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4-diclorobencilo del p.f. 149°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

Ejemplo 11

5



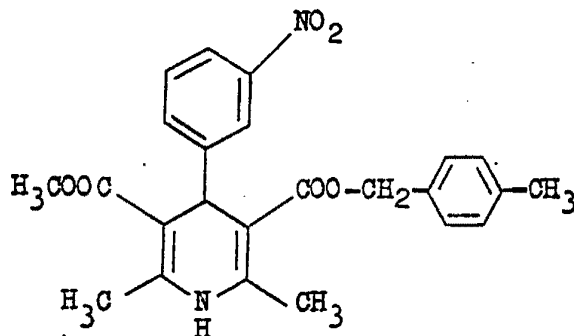
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3-clorobencilo en 120 cc de piridina el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3-clorobencilo del p.f. 142°C (etanol). Rendimiento: 70 % de la teoría.

15

Ejemplo 12

20

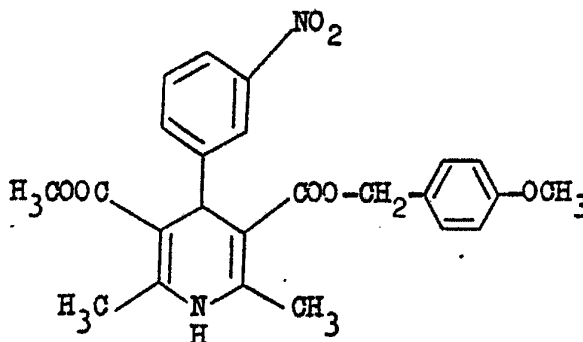


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metilbencilo del p.f. 112°C (etanol). Rendimiento: 65 % de la teoría.

Ejemplo 13

5



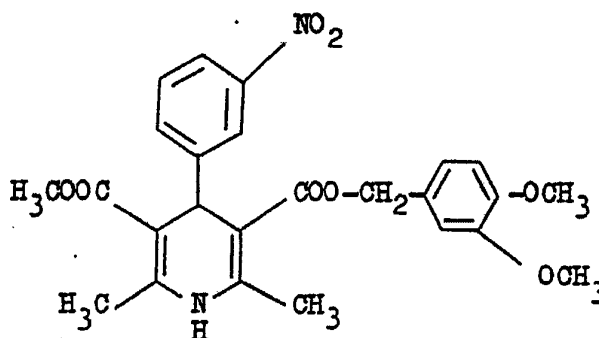
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metoxibencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metoxibencilo del p.f. 136°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

15

Ejemplo 14

20

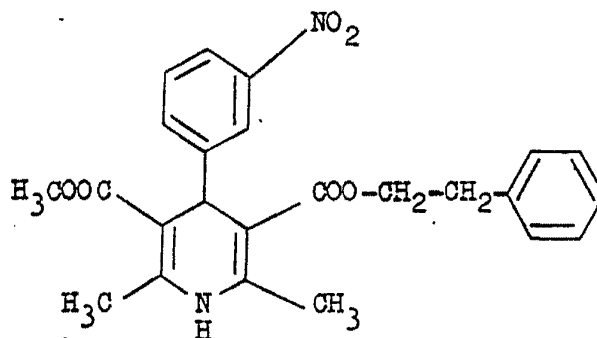


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4-dimetoxibencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4-dimetoxibencilo del p.f. 129°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

Ejemplo 15

5



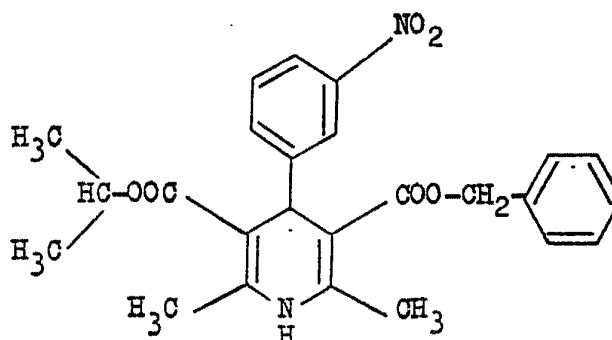
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 2-feniletilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-feniletilo del p.f. 122^o C (etanol). Rendimiento: 74 % de la teoría.

15

Ejemplo 16

20

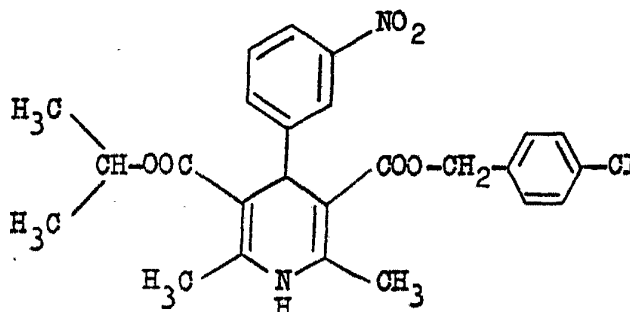


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de isopropanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 121^o C (etanol). Rendimiento: 71 % de la teoría.

Ejemplo 17

5



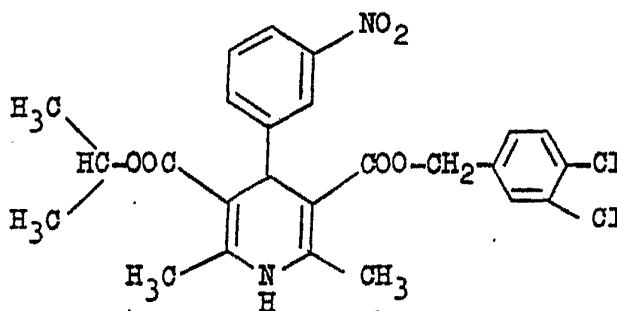
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-clorobencilo en 120 cc de isopropanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-clorobencilo del p.f. 137°C (etanol). Rendimiento: 78 % de la teoría.

15

Ejemplo 18

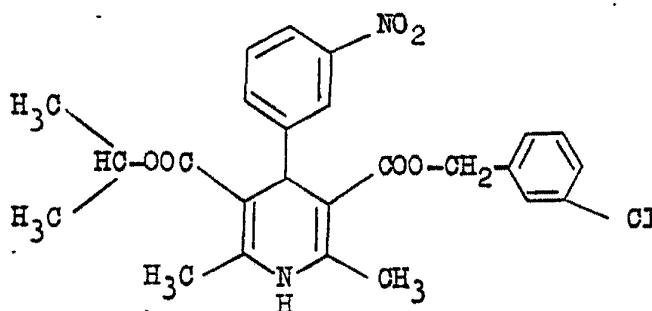
20



25

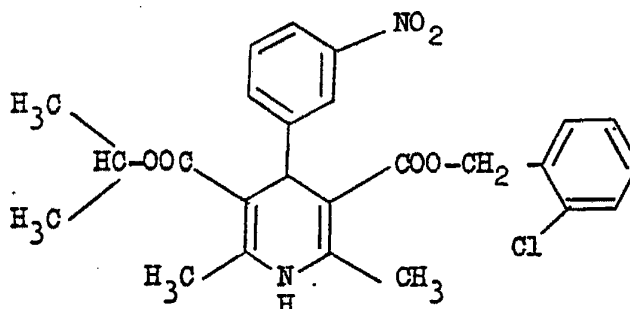
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo en 120 cc de isopropanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4-diclorobencilo del p.f. 155°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

30

Ejemplo 19

10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3-clorobencilo en 120 cc de isopropanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3-clorobencilo del p.f. 104°C (etanol). Rendimiento: 69 % de la teoría.

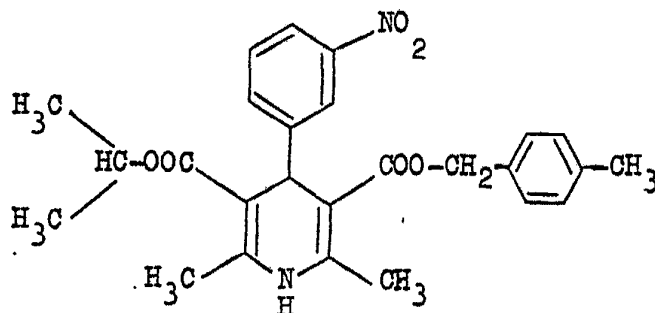
15

Ejemplo 20

25 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 2-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-clorobencilo del p.f. 103°C (etanol). Rendimiento: 73 % de la teoría.

Ejemplo 21

5



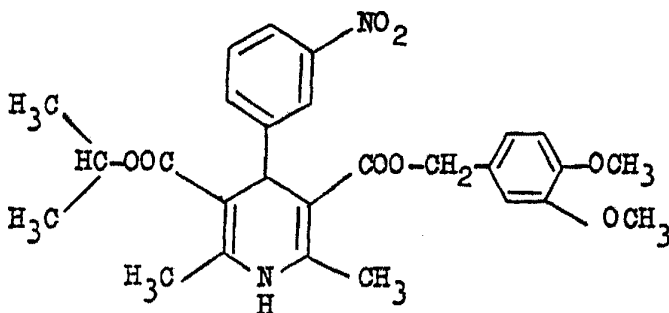
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenaceoacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metilbencilo del p.f. 106°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

15

Ejemplo 22

20



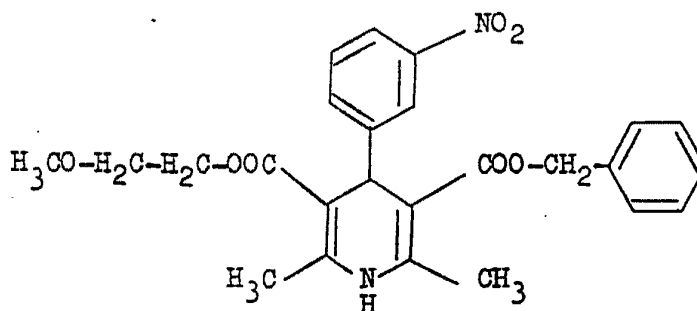
25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4-dimetoxibencilo en 120 cc de isopropanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4-dimetoxibencilo del p.f. 154°C (etanol). Rendimiento: 77 % de la teoría.

30

Ejemplo 23

5



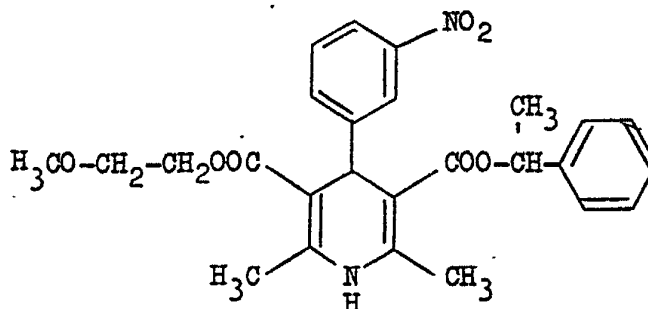
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de 2-metoxietilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-(2-metoxietiloxi)-carbonyl-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 152°C (etanol). Rendimiento: 79 % de la teoría.

15

Ejemplo 24

20



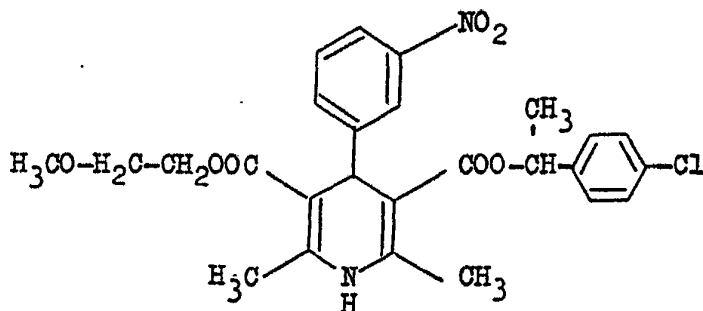
25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de 2-metoxietilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 1-feniletilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-(2-metoxietiloxi)-carbonyl-4-(3'-nitroetil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 1-feniletilo del p.f. 122°C (etanol). Rendimiento: 68 % de la teoría.

30

Ejemplo 25

5



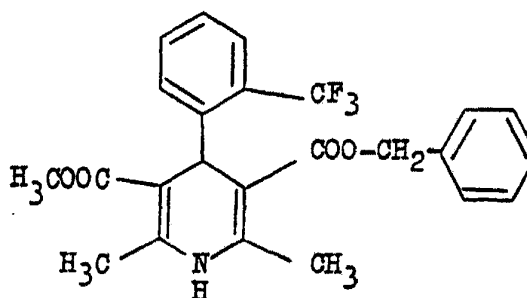
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de 2-metoxietilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 1-(4-clorofenil)-etilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-(2-metoxietiloxi)-carbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 1-(4-clorofenil)-etilo del p.f. 106°C (etanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

15

Ejemplo 26

20

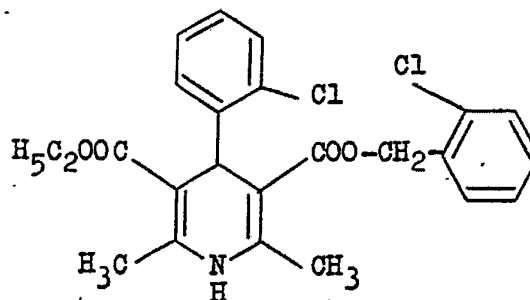


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-trifluorometilbencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 136°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

Ejemplo 27

5



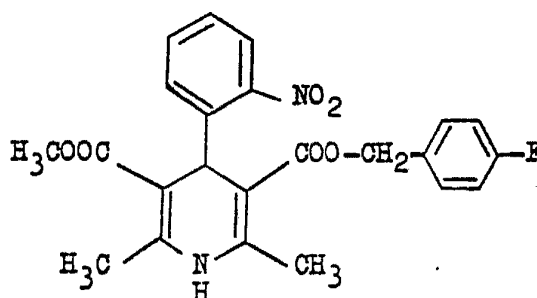
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-clorobencilidenacetoacetato de etilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 2-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-clorobencilo del p.f. 120°C (etanol). Rendimiento: 63 % de la teoría.

15

Ejemplo 28

20

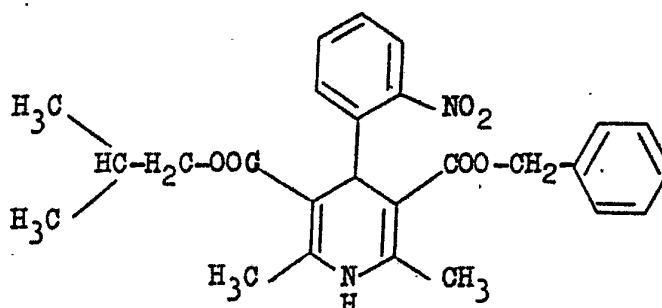


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-fluorbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-fluorbencilo del p.f. 117°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

Ejemplo 29

5



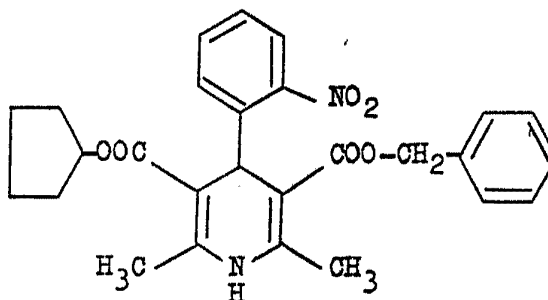
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de isobutilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-isobutiloxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 154°C (etanol). Rendimiento: 71 % de la teoría.

15

Ejemplo 30

20

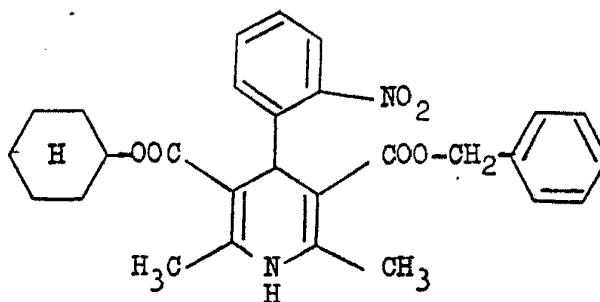


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de ciclopentilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-ciclopentiloxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 111°C (etanol). Rendimiento: 73 % de la teoría.

Ejemplo 31

5



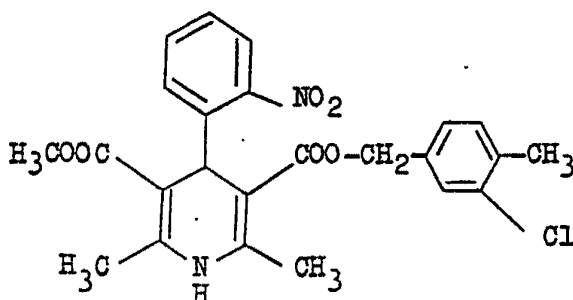
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de ciclohexilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-ciclohexiloxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 134°C (etanol), Rendimiento: 68 % de la teoría.

15

Ejemplo 32

20

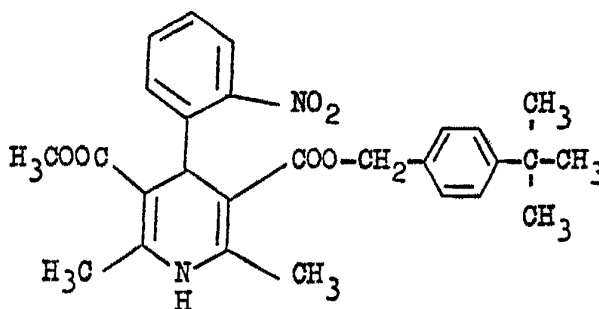


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3-cloro-4-metilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3-cloro-4-metilbencilo del p.f. 132°C (etanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

Ejemplo 33

5



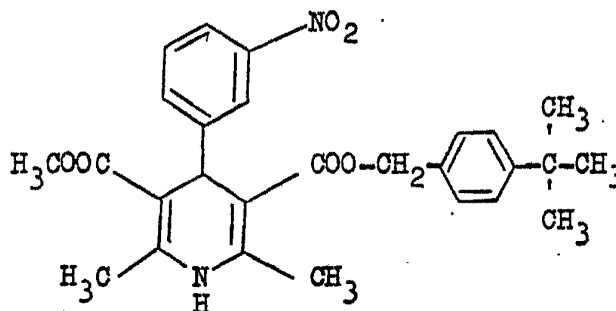
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-terc.butilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-terc.butilbencilo del p.f. 146°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

15

Ejemplo 34

20

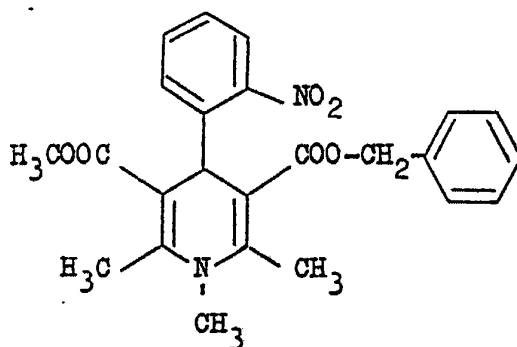


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-terc.butilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-terc.butilbencilo del p.f. 161°C (etanol). Rendimiento: 78 % de la teoría.

Ejemplo 35

5



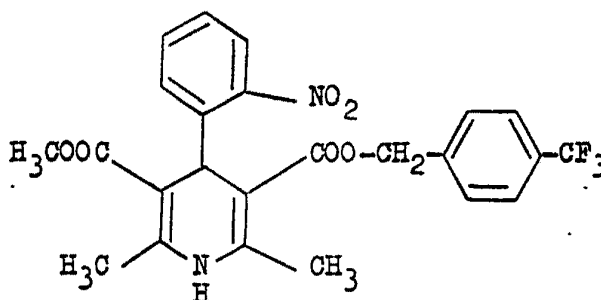
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -metilaminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 1,2,6-trimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 182° C (etanol/dimetilformamida). Rendimiento: 67 % de la teoría.

15

Ejemplo 36

20

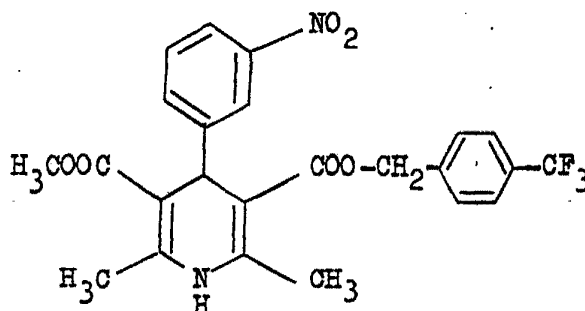


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-trifluorometilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-trifluorometilbencilo del p.f. 130° C (etanol). Rendimiento: 72 % de la teoría.

Ejemplo 37

5



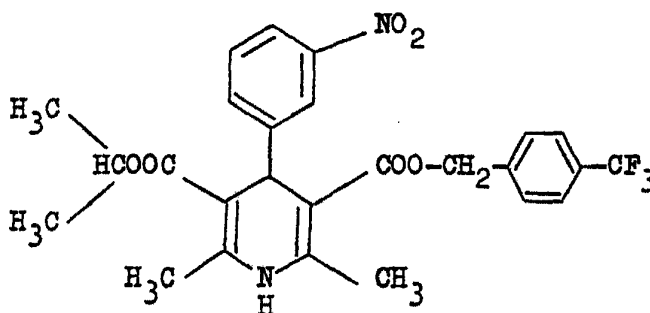
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-trifluormetilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-trifluormetilbencilo del p.f. 163°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

15

Ejemplo 38

20



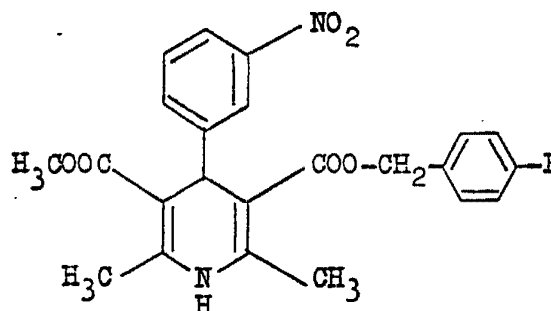
25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-trifluormetilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-trifluormetilbencilo del p.f. 139°C (etanol). Rendimiento: 76 % de la teoría.

30

Ejemplo 39

5



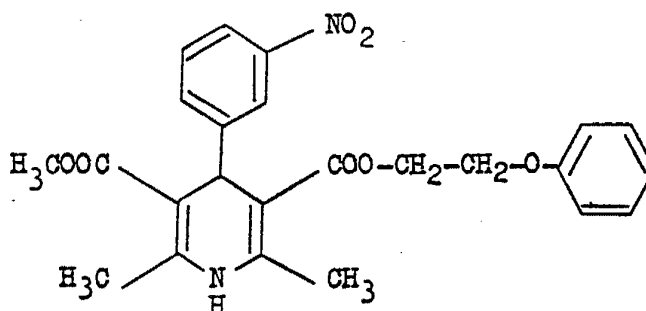
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-fluorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridín-5-carboxilato de 4-fluorobencilo del p.f. 168°C (etanol). Rendimiento: 74 % de la teoría.

15

Ejemplo 40

20

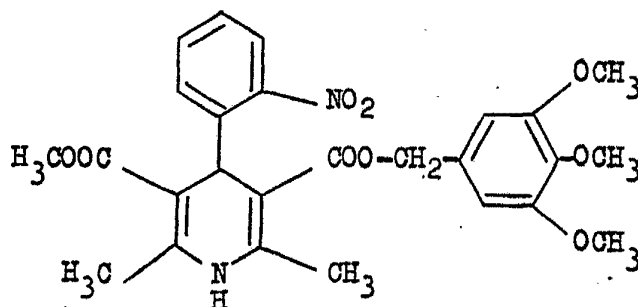


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 2-fenoxietilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridín-5-carboxilato de 2-fenoxietilo del p.f. 130°C (etanol). Rendimiento: 70 % de la teoría.

Ejemplo 41

5



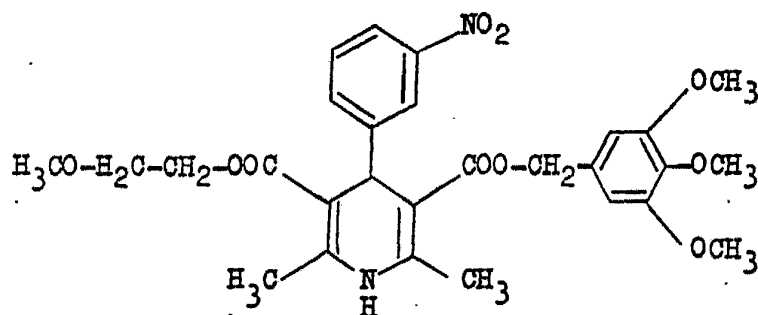
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4,5-trimetoxibencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonyl-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo del p.f. 125°C (etanol). Rendimiento: 78% de la teoría.

15

Ejemplo 42

20



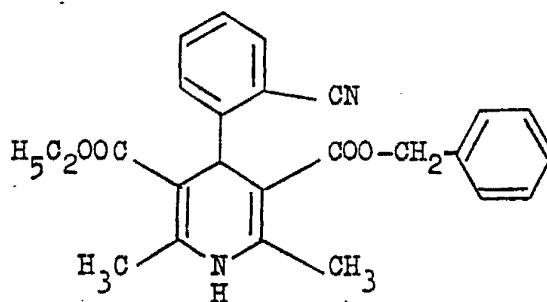
25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de 2-metoxietilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 3,4,5-trimetoxibencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-(2-metoxietiloxi)-carbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo del p.f. 106°C (etanol). Rendimiento: 71 % de la teoría.

30

Ejemplo 43

5



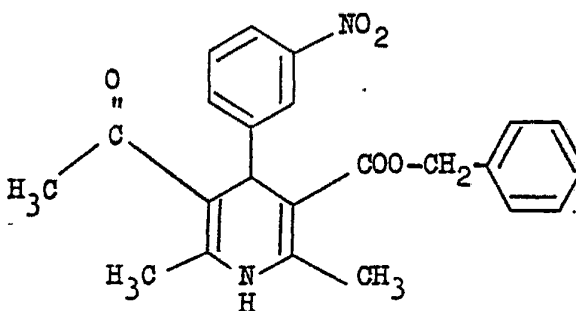
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-cianobencilidenacetoacetato de etilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-etoxicarbonil-4-(2'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 136°C (etanol). Rendimiento: 65 % de la teoría.

15

Ejemplo 44

20

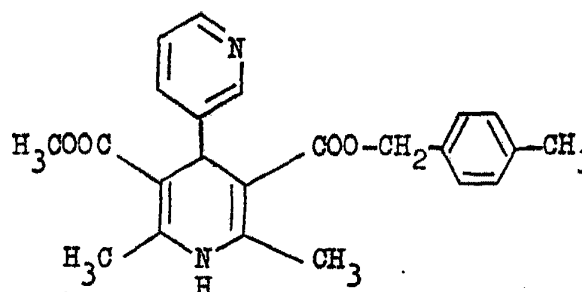


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetilacetona y 75 mmoles de β -aminocrotonato de bencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-acetil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo del p.f. 152°C (etanol). Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 45

5



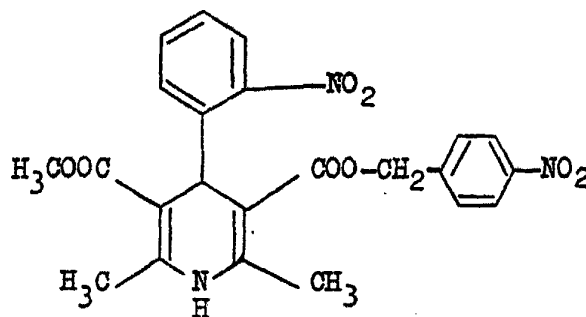
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de piridil-3-metilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-metilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-piridil-3)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-metilbencilo del p, f. 175°C (etanol). Rendimiento: 65 % de la teoría.

15

Ejemplo 46

20

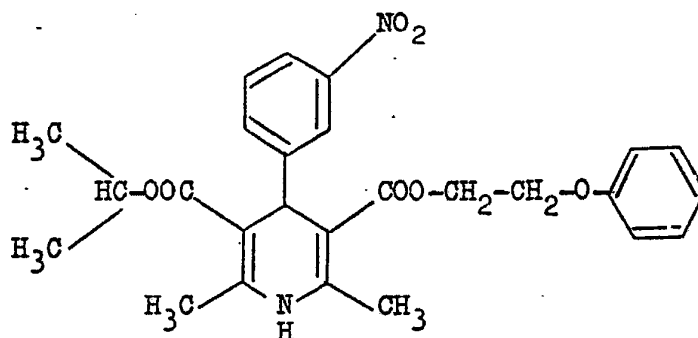


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 4-nitrobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-nitrobencilo del p.f. 156°C (etanol). Rendimiento: 75 % de la teoría.

Ejemplo 47

5



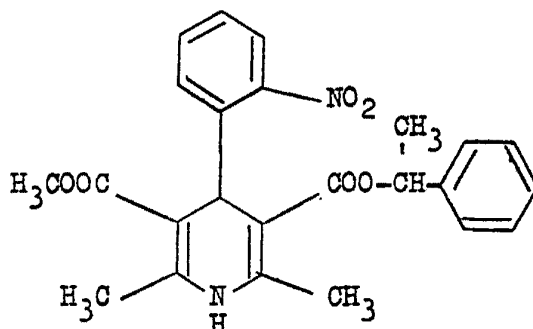
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 3'-nitrobencilidenacetato de isopropilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de 2-fenoxi etilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-isopropoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 2-fenoxi etilo del p.f. 110°C (etanol). Rendimiento: 70 % de la teoría.

15

Ejemplo 48

20

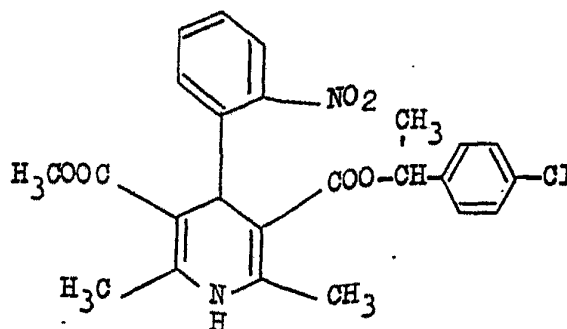


25

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de α -metilbencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxycarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de α -metilbencilo del p.f. 154°C (etanol). Rendimiento: 60 % de la teoría.

Ejemplo 49

5



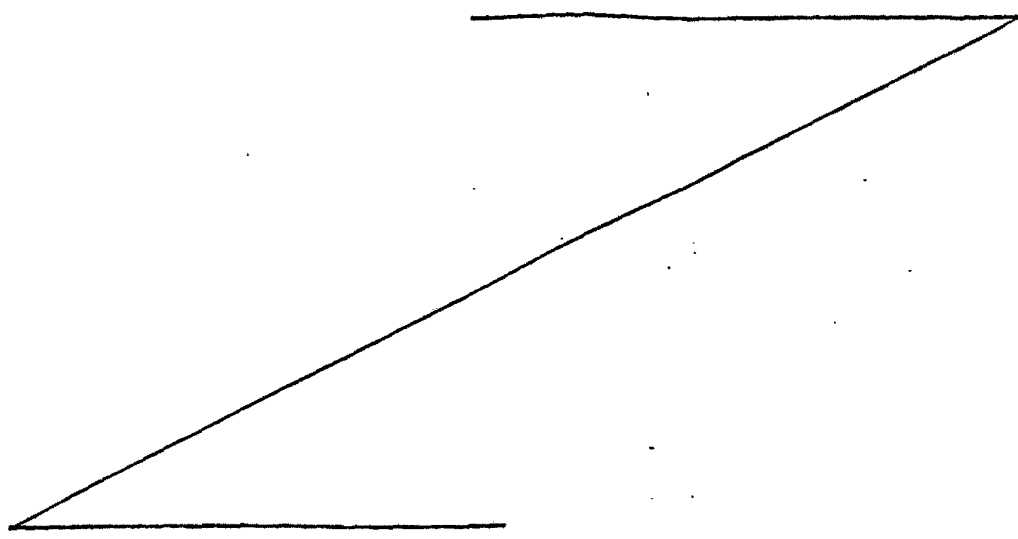
10

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por calentamiento de una solución de 75 mmoles de 2'-nitrobencilidenacetato de metilo y 75 mmoles de β -aminocrotonato de α -metil-4-clorobencilo en 120 cc de etanol el 2,6-dimetil-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de α -metil-4-clorobencilo del p.f. 206°C (etanol). Rendimiento: 56 % de la teoría.

15

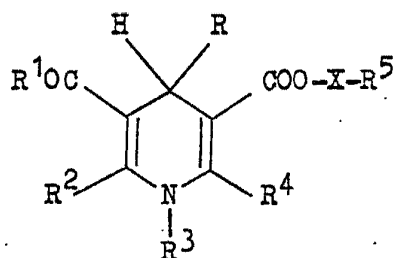
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

20



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridincarboxilatos de aralquilo de fórmula I



10 donde R significa un resto arilo, que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxil, nitro, ciano, azido, amino, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo ($n = 0$ a 2), ó un resto

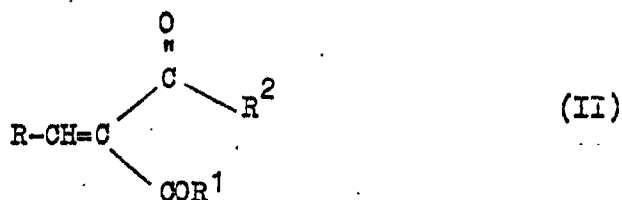
15 quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo ó pirrilo, en caso dado sustituidos por alquilo, alcoxi ó halógeno, R^1 significa alquilo ó el grupo $-\text{OR}^6$, donde R^6 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, ó en el que un

20 átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxil ó amino, llevando éste en caso dado dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde estos sustituyentes forman en caso dado con el nitrógeno de la amina un anillo de 5 a 7 miembros, R^2 y R^4 son iguales o

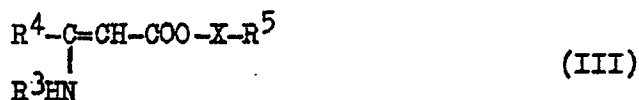
25 diferentes y significan hidrógeno, ó un resto alquilo de cadena recta o ramificada, R^3 significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que en caso dado está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena alquilo, X significa un grupo alquilenol, que en caso dado está sustituido

30

por alquilo y que en caso dado está enlazado con R⁵ a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R⁵ significa un resto arilo insustituido o sustituido que contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidróxi, amino, áalquilamino, nitro, ciano, carbonamido, sulfonamido ó SO₄-alquilo (n = 0 a 2), caracterizado porque compuestos iliden-β-di carbonílicos de fórmula II :



donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados se hacen reaccionar con enamino-carboxilatos de fórmula III



donde R³, R⁴, R⁵ y X tienen los significados arriba indicados, en agua o disolventes orgánicos inertes.

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

Esta Memoria consta de 45 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 1 JUN. 1977

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

RECORDED & INDEXED
by Mercedes J. Suarez