

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	468525	10	A1
		22	FECHA	4 ABR. 1978		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 27 15 182.2		5 de Abril de 1977		República Federal Alemana
	P 27 40 080.2		6 de Septiembre de 1977		República Federal Alemana

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 NUEVAS 2-ALQUILENAMIÑODIHI-DRO-PIRIDINAS

71 SOLICITANTE (ES)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Klaus Schlossmann,
Dr. Friedrich Bossert, Dr. Egbert Wehinger, Dr. Arend Heise, Dr. Stanislav Kazda, Dr. Kurt Stoepel, Dr. Robertson Towart, Dr. Wulf Vater.

73 TITULAR (ES)

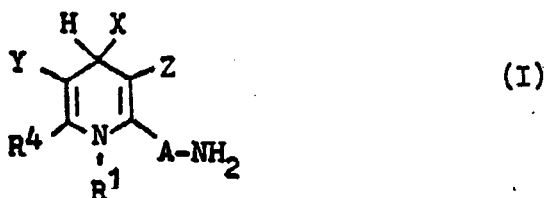
74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevas 2-
alquilenaminodihidropiridina, a procedimientos para su obtención así
como a su empleo como medicamentos, especialmente como agentes
influenciadores de la circulación.

5 Ya es conocido que el 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-
dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtiene si benciliden-
acetoacetato de etilo se hace reaccionar con β -amino-crotonato de
etilo ó acetoacetato de etilo y amoniaco (Knoevenagel, Ber. dtsh.
chem. Ges. 31, 743 (1898)). Asimismo es conocido que determinadas
10 1,4-dihidropiridinas muestran interesantes propiedades farmacológicas
(F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

La invención se refiere a nuevas 2-alquilen-
aminodihidropiridinas de fórmula:



- 15 donde R^1 significa hidrógeno, alquilo, alcoxi alquilo ó aralquilo,
donde los mencionados grupos alquilo y arilo están en caso
dado sustituidos,
- A significa un resto alquilen, de cadena recta ó ramificada,
Y y Z son iguales ó diferentes y significan
- 20 a) una agrupación $COOR^2$ ó COR^2 , donde R^2 significa alquilo,
alqueno, alquino, alcoxi alquilo, hidroxialquilo,
aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoaralquilo ó
aralquilo, pudiendo los restos alquilo y arilo mencionados,
estar en caso dado sustituidos, ó
- 25 b) un resto ciano ó
c) un resto $SO_{(n)}-R^3$, donde R^3 significa alquilo, alqueno,

alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilo
ó aralquilo, donde los mencionados restos alquilo y arilo
están en caso dado sustituidos,

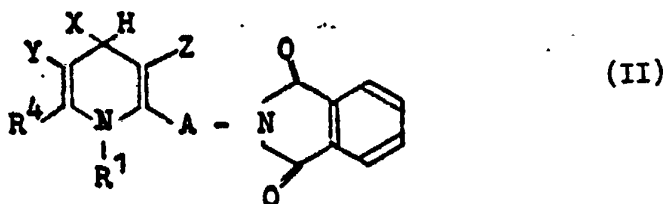
n representa 0, 1 ó 2,

5 R^4 significa hidrógeno ó alquilo, donde el resto alquilo puede
estar en caso dado sustituido ó interrumpido por oxígeno,
ó por el resto $A-NH_2$, donde A tiene el significado arriba
indicado y

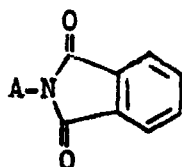
10 X significa un resto arilo, que en caso dado contiene uno a
tres sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo,
alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquinoxí, aciloxi,
halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxí, nitro,
ciano, azido, amino, alquilamino, acilamino, carba
15 carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo (n = 0 hasta 2) ó
un resto quinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo
ó pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alquilamino,
nitro ó halógeno ó por un resto aralquilo, cicloalquilo,
cicloalquenilo ó estirilo, en caso dado sustituido,

así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

20 Se ha descubierto que las nuevas 2-alkilen-
aminodihidropiridinas de fórmula I se obtienen sí 2-alkilen-ftali-
mido-1,4-dihidropiridinas de fórmula II



25 donde R^1 , R^4 , A, X, Y y Z tienen los significados arriba indicados
ó R^4 significa el resto



se transforman por hidrólisis ó hidrazinólisis bajo disociación del grupo ácido ftálico, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, en aminas primarias de fórmula I.

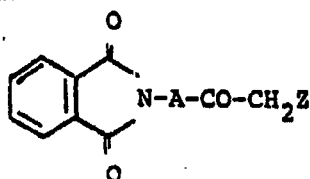
5 Mediante reacción de los compuestos amino así obtenidos, de fórmula I con ácidos orgánicos ó inorgánicos adecuados, según métodos en sí conocidos, se obtienen las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, asimismo utilizables según la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula a (I) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles muestran fuertes efectos farmacológicos. En especial se destacan por sus efectos sobre la circulación y se pueden emplear, por lo tanto, como agentes coronarios, medios antihiertensivos y medios para aumentar el riego

15 sanguíneo periférico. Debido a su nueva estructura, especialmente debido a la mejor solubilidad implicada por el grupo amino, de los compuestos de la presente invención y debido a sus múltiples formas de actuación representa el empleo de los compuestos de la presente invención un enriquecimiento de la farmacia.

20 Las ftalimido-1,4-dihidropiridinas, a emplear como productos de partida, no son hasta ahora conocidas, pero se pueden obtener (según la solicitud de patente P 2 658 183.9) haciendo reaccionar entre sí

ésteres β -cetocarboxílicos de fórmula



(III)

25

con enaminas de fórmula



y aldehidos de fórmula



5 donde los sustituyentes A, X, Y, Z, R¹ y R⁴ tienen los significados arriba indicados.

De especial interés son las 2-alquilenaminodihidropiridinas de fórmula (I) donde

- 10 R¹ significa hidrógeno, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metilo, alcoxi-alquilo con un total de 2 a 4 átomos de carbono, ó bencilo,
- A significa un resto alquilenos con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno ó isobutileno,
- 15 Y y Z son iguales ó diferentes y representan una agrupación COOR², donde R² significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metilo, etilo, propilo, isobutilo ó alcoxi-alquilo 2 - 6, especialmente 2 - 4 átomos de carbono ó un resto alquilaminoalquilo ó alquilaminobencilo, donde la
- 20 agrupación alquilo contiene en cada caso 1 - 4 átomos de carbono,
- R⁴ significa hidrógeno, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metilo ó etilo ó el resto A-NH₂, donde A tiene el significado arriba indicado y
- 25 X significa un resto fenilo que en caso dado está sustituido

por 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, amino, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metoxi y etoxi, ó alquilmerscapto con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente metilmerscapto ó está por un anillo naftilo, piridilo, tienilo, furilo ó quinolilo.

Como compuestos de la presente invención sean mencionados:

2-(β -aminoetil)-6-etil-4-(2-metoxi-4-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de propilo,

2,6-diaminometil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de terc.-butilo)-5-carboxilato de (β -etoxietilo),

2,6-(α -diaminopropil)-4- β -piridil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibencilo,

2-aminopropil-6-propil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de butilo)-5-carboxilato de isopropilo,

2-aminometil-6,1-metil-4-(3-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metoxipropilo,

2-aminometil-6-metil-4-(2-nitro-4-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo-5-acetil,

2,6-diaminometil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo.

Sí no se define expresamente otra cosa en la presente invención significa la expresión alquilo, en caso dado sustituido, alquilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplo sea mencionado metilo, en caso dado sustituido, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y terc.-butilo.

Como alqueno en caso dado sustituido está alqueno de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 2 a 6,

especialmente 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplo sean mencionados etenilo, en caso dado sustituido, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3).

5 Como alquinilo, en caso dado sustituido está el alquinilo de cadena recta ó ramificada, preferentemente con 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplo sean mencionados el etinilo, en caso dado sustituido, propinilo-(1), propinilo-(2) y butinilo-(3).

10 Como arilo, en caso dado sustituido, sean mencionados preferentemente el fenilo, en caso dado sustituido ó el naftilo.

15 Como aralquilo, en caso dado sustituido, está el aralquilo con preferentemente 6 ó 10, especialmente 6 átomos de carbono en la parte arilo, preferentemente 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono en la parte alquilo donde en caso dado la parte arilo y/ó la parte alquilo está sustituida. Como ejemplo sean mencionados el bencilo, en caso dado sustituido y fenetilo.

Como halógeno está preferentemente fluor, cloro, bromo y iodo, especialmente fluor y cloro.

20 Alquilamino está preferentemente por monoalquilamino ó dialquilamino, en cada caso con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo. Como ejemplo sean mencionados el monometilamino, N,N-dimetilamino, metil-etilamino, metil-bencilamino, n-butilamino. Los mencionados restos carbalcoxi contienen
25 preferentemente 2 a 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono. Como ejemplo sean mencionados el carbometoxi y carboetoxi.

Los mencionados sustituyentes alcoxialquilo contienen preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo y 1 a 3 átomos de carbono en la parte alcoxi. Como ejemplo sean
30 mencionados metoxietiló, etoximetilo, propoxietilo.

Las sales de los derivados de 1,4-dihidropiridina según la presente invención se obtienen según métodos en general conocidos, por ejemplo, por disolución de la base en éter y mezclado de la solución con ácidos adecuados.

5 Como ácidos inorgánicos y orgánicos que forman sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles con las dihidropiridinas de fórmula (I) sean mencionados como ejemplo: Los hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico y bromhídrico, especialmente el ácido clorhídrico, ácidos fosfóricos, ácido
10 sulfúrico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos, mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarboxílicos tales como el ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido 1,5-naftalendicarboxílico y ácido naftalendisulfónico.

15 Como diluyentes entran para la obtención en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, por ejemplo, los alquilalcoholes inferiores, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres,
20 por ejemplo, los dialquiléteres inferiores (preferentemente con 3 a 5 átomos de carbono), tales como el dietiléter ó los éteres de anillo, tales como tetrahidrofurano, dioxano, los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores (preferentemente con 2 a 5 átomos de carbono), tales como ácido acético, ácido propiónico, las dialquilformamidas
25 inferiores (preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono por grupos alquilo), tales como dimetilformamida, los alquilonitrilos inferiores (preferentemente 2 a 4 átomos de carbono), tales como acetónitrilo, sulfóxido dimetílico, las bases heteroaromáticas líquidas, tales como piridina, así como las mezclas de éstos disolventes,
30 inclusive el agua, entre sí.

Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y unos 150°C, preferentemente entre 50 y 100°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

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

Los nuevos compuestos se pueden utilizar como medicamentos, especialmente como sustancias activas influenciadores de los vasos y de la circulación.

Los compuestos de la presente invención tienen un espectro de eficacia farmacológico amplio y múltiple.

En detalle muestran los compuestos de la presente invención los siguientes efectos principales.

15 1. Los nuevos productos producen en administración parenteral, oral ó perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos coronarios.

Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultáneo aliviador del corazón similar al nitrito. Influencian ó bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

20 2. Los nuevos compuestos reducen la presión sanguínea en animales normotonos e hipertonos y se pueden, por lo tanto, emplear como medios antihipertensivos.

25 3. Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritación y conductor de excitación dentro del corazón resultando un efecto antivibratorio demostrable en dosis terapéuticas.

4. Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos

30

po manifestar más ó menos aislados en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

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

6. Los compuestos influyen el nivel de colessterina ó bien de lípido en la sangre.

Los nuevos compuestos son por lo tanto adecuados para prevenir, mejorar ó curar enfermedades en los cuales se desean especialmente los efectos arriba indicados.

A la presente invención pertenecen preparados farmacéuticos que, además de sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente apropiadas, contienen uno ó varios de los compuestos de fórmula (I) y/ó sus sales ó que constan de uno ó varios de los compuestos de la fórmula (I) y/ó sus sales, así como procedimientos para la producción de tales preparados.

Forman parte de la presente invención también preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados existen en forma de cuerpos individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción ó a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó una mitad, una tercera ó una cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que corresponde comunmente a una mitad, a una tercera ó cuarta parte de una dosis diaria.

farmacéuticamente apropiadas, se entienden diluyentes sólidos, semisólidos ó líquidos, sustancias de relleno ó aditamentos y agentes auxiliares de formulación de toda clase. Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas, tabletas, grageas, cápsulas, 5 píldoras; granulados, supositorios, soluciones y emulsiones, pastas, ungüentos, gels, cremas, lociones, polvos y líquidos pulverizables (sprays).

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa ó las sustancias ac- 10 tivas además de las usuales sustancias de vehículo, tales como (a) aditamentos y diluyentes, por ejemplo, almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gela- 15 tina, polivinilpirrolidona; (c) agentes retenedores de la humedad, por ejemplo, glicerina; (d) agentes rociadores, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio; (e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo, parafina; (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo, compuestos de 20 amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes, por ejemplo, alcohol cetílico, monoeste- arato de glicerina; (h) adsorbentes, por ejemplo, caolín y bentonita; (i) agentes lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio ó 25 de magnesio y polietilenglicoles sólidos, ó mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar provistas de usuales revestimientos ó en- 30 volturas que contienen eventualmente agentes deslustradores, y pueden estar compuestas de tal modo que ceden la sustancia activa ó las sus-

tancias activas tan solo ó preferentemente en una determinada parte del intestino, eventualmente en forma retardada, empleándose como masas embutidoras, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

5 La sustancia activa ó las sustancias activas pueden ser elaboradas con una ó varias de las sustancias de vehículo arriba indicadas también en forma microencapsulada.

10 Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa ó de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo solubles ó insolubles en agua, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, manteca de cacao, ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo, alcoholes de C_{14} con ácidos grasos de C_{16}), ó mezclas de éstas sustancias.

15 Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa ó de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particularmente aceite de semillas de 20 algodón, aceite de maní, aceite de gérmenes de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, formal de glicerina, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán ó mezclas de éstas sustancias.

25 Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones pueden presentarse también en estado estéril e isotónico con la sangre.

30 Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa ó de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por

ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxi-
etilensorbita y de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina,
metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto ó
mezclas de éstas sustancias.

5 Las citadas preparaciones formuladas pueden con-
tener también colorantes, sustancias de conservación, así como
aditivos mejoradores de olor y de sabor, por ejemplo, aceite de
menta, aceite de eucaliptus y agentes edulcorantes, por ejemplo,
sacarina.

10 Los compuestos terapéuticamente eficaces deben
estar presentes en las precitadas preparaciones farmacéuticas
preferentemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %,
preferentemente de 0,5 a 95 % en peso aproximadamente de la mezcla
total.

15 Las precitadas preparaciones farmacéuticas,
además de los compuestos de la fórmula (I) y/ó de sus sales, pueden
contener también otras sustancias activas farmacéuticas.

La obtención de los precitados preparados far-
macéuticos es efectuada en forma usual según métodos conocidos,
20 por ejemplo, mezclándose la sustancia activa ó las sustancias ac-
tivas con la sustancia ó sustancias de vehículo.

A la presente invención pertenece también el
empleo de los compuestos de la fórmula (I) y/ó de sus sales, así
como de preparados farmacéuticos que contienen uno ó varios compues-
25 tos de la fórmula (I) y/ó de sus sales, en la medicina humana y
veterinaria al objeto de prevenir, mejorar y/ó curar las enferme-
dades arriba indicadas.

Las sustancias activas y los preparados far-
macéuticos se pueden aplicar preferentemente por vía oral, parenteral
30 y/ó rectal, preferentemente por vía oral y parenteral, en especial

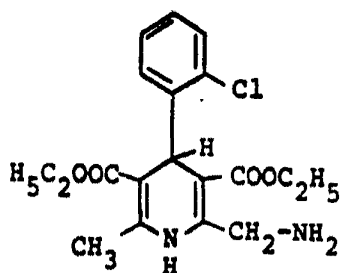
por vía perlingual e intravenosamente.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar la ó las sustancias activas, en aplicación parenteral (intravenosa) en cantidades de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50, preferentemente 0,1 hasta 5 mg/kg de peso corporal por 24 horas y en aplicación oral en cantidades de 0,1 hasta 100, preferentemente 1 hasta 30 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias dosis individuales para lograr los resultados deseados. Una dosis individual contiene en la ó las sustancias activas preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,005 hasta 50, especialmente 0,5 hasta 20 mg/kg de peso corporal. Sin embargo pudiera ser necesario apartarse de las dosificaciones mencionadas, y ésto en dependencia de la clase y del peso corporal del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del periodo ó bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en ciertos casos puede ser suficiente administrar menos que la cantidad de sustancia activa arriba indicada, mientras que, en otros casos, debe excederse la cantidad de sustancia activa arriba indicada. La determinación de la dosis óptima requerida en cada caso y la vía de administración de las sustancias activas puede ser hecha facilmente por los expertos en base a sus conocimientos en la especialidad.

25 Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

2-aminometil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo.



14 g de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2-clorofenil)-
 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se calientan bajo
 adición de 5 cc de hidrato de hidrazina en 150 cc de etanol durante
 5 2 - 3 horas hasta hervir, se separa por succión en caliente y nue-
 vamente después de enfriar, y se concentra en vacío.

De éter, cristales amarillos del p.f. 140°C, rendimiento 65 %.

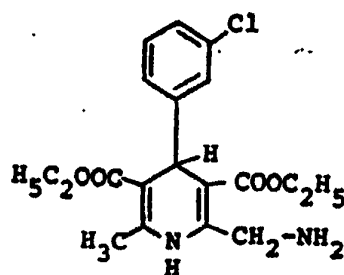
En igual forma se obtienen los siguientes com-
 puestos:

10

Ejemplo 2

2-aminometil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-
 dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

15



P.f. 140 - 142°C (éter), rendimiento: 70 %.

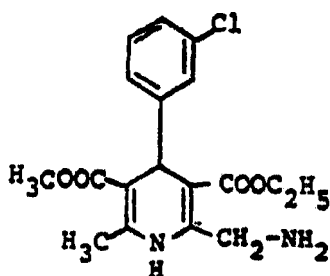
Hirviendo durante 3 horas 22 g de 2-ftalimido-

metil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 11 g de hidrato de hidrazina en 250 cc de etanol.

Ejemplo 3

5

2-aminometil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo



10

de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo y 22 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

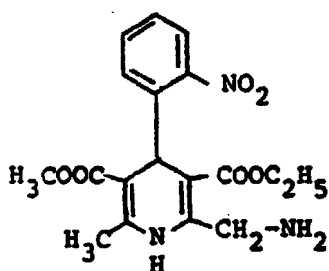
Cristales amarillo claro (éter) del p.f. 128 - 130°C

Rendimiento: 60 %.

15

Ejemplo 4

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



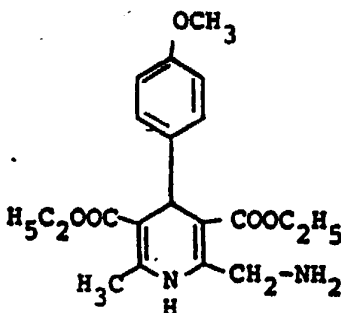
de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo y 22 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

Cristales amarillo claro del p.f. 134 - 136°C

5 Rendimiento: 40 %.

Ejemplo 5

10 2-aminometil-6-metil-4-(4'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



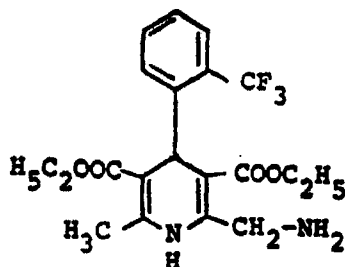
de 0,2 Moles de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-metoxifenil)-3,5-dicarboxilato de dietilo-1,4-dihidropiridin y 22 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

15 Cristales amarillo claro (éter) del p.f. 78 - 80°C

Rendimiento: 65 %.

Ejemplo 6

20 2-aminometil-6-metil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

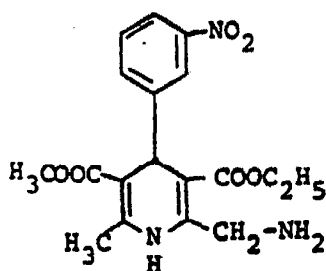


de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 22 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

- 5 Cristales amarillo claro del p.f. 136 - 138°C (éter)
Rendimiento: 50 %.

Ejemplo 7

- 10 2-aminometil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

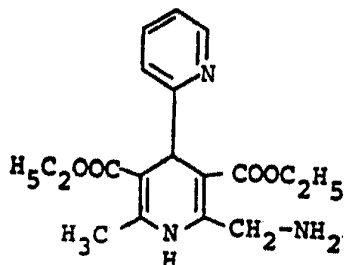


- de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(3'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de dietilo-5-carboxilato de metilo y
15 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.
Cristales amarillo claro del p.f. 137 - 138°C (éter)
Rendimiento: 40 %.

Ejemplo 8

2-aminometil-6-metil-4-(α -piridil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

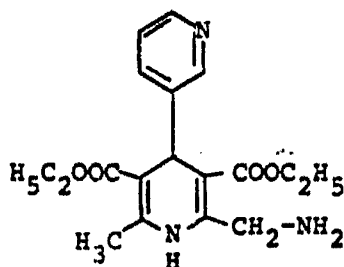
5



de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(α -piridil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina
en 500 cc de etanol.

10 Ejemplo 9

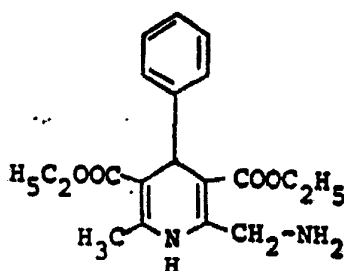
2-aminometil-6-metil-4-(β -piridil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



15 de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(β -piridil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 22 cc de hidrato de hidrazina
en 500 cc de etanol.

Ejemplo 10

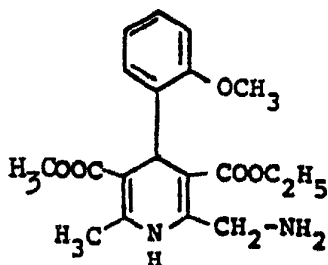
2-aminometil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

10 Ejemplo 11

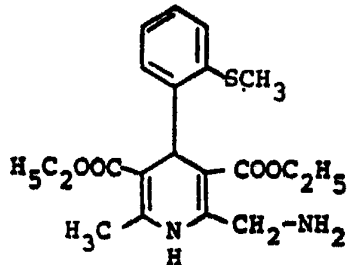
2-aminometil-6-metil-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de metilo)-5-carboxilato de etilo



de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

Ejemplo 12

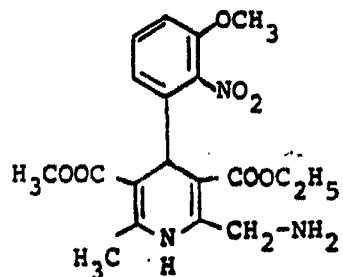
2-aminometil-6-metil-4-(2'-metilmercaptofenil)-
1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-metilmercaptofenil)-1,4-dihidro-
piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina
en 500 cc de etanol.

10 Ejemplo 13

2-aminometil-6-metil-4-(2'-nitro-3'-metoxifenil)-
1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo

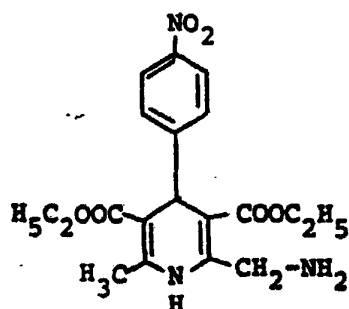


15 de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-nitro-3'-metoxifenil)-1,4-dihidro-
piridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo en 20 cc
de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

Ejemplo 14

2-aminometil-6-metil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

5

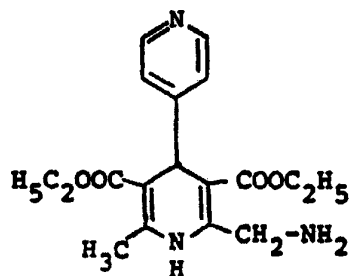


de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(4'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

10

Ejemplo 15

2-aminometil-6-metil-4-(γ-piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



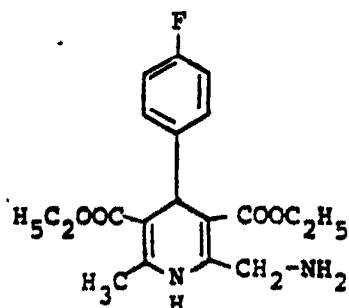
15

de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(γ-piridil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

Ejemplo 16

2-aminometil-6-metil-4-(4'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

5



de 2-ftalimidometil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

Cristales amarillo claro del p.f. 92°

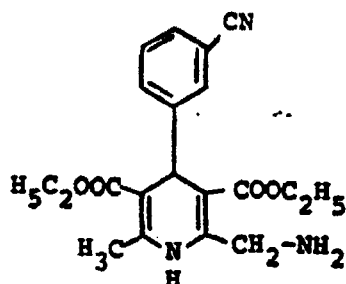
Rendimiento: 75 %.

10

Ejemplo 17

2-aminometil-6-metil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

15



de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(3'-cianofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 500 cc de etanol.

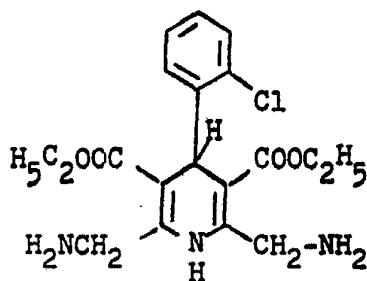
Cristales amarillo claro del p.f. 110 - 112°C

Rendimiento: 50 %.

Ejemplo 18

5

2,6-(diaminometil)-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



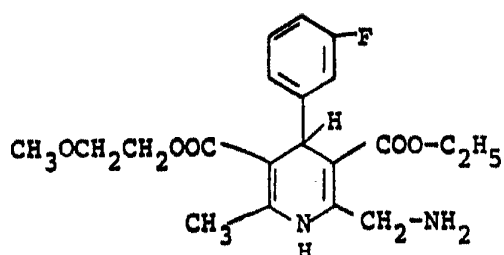
10 Se calientan 20 g de 2,6-(diftalimidometil)-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo en 600 cc de etanol bajo adición de 12 cc de hidrato de hidrazina durante 3 horas hasta hervir, se separa por succión en caliente y nuevamente después de enfriar y se evapora en vacío.

Cristales amarillo claro (éter) del p.f. 115°C

15 Rendimiento: 40 %.

Ejemplo 19

20 2-aminometil-6-metil-4-(3'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de (β -metoxietilo)



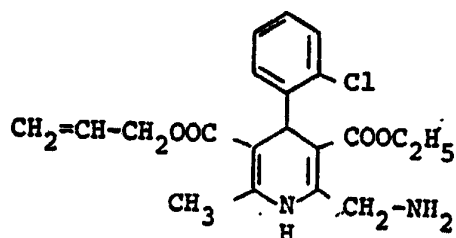
de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(3'-fluorfenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de (β -metoxi-etilo) y 20 cc de hidrato de hidrazina en 1000 cc de etanol.

5 Cristales amarillo claro del p.f. 78 - 80°C

Rendimiento: 75 %.

Ejemplo 20

10 2-aminometil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de alilo



de 0,1 Mol de ftalimidometil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de alilo y 20 cc de

15 hidrato de hidrazina en 1000 cc de etanol.

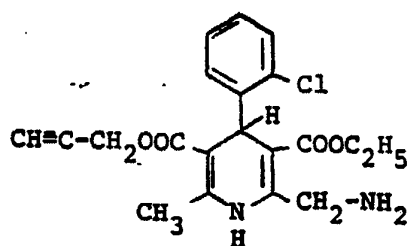
Cristales amarillo claro del p.f. 120°C

Rendimiento: 60 %.

Ejemplo 21

2-aminometil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de propargilo

5



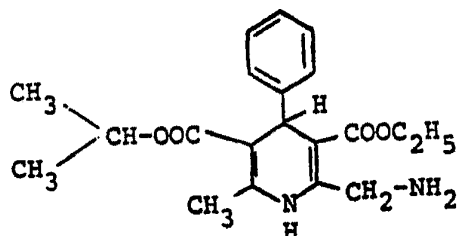
de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de propargilo en 20 cc de hidrato de hidrazina en 1000 cc de etanol.

Cristales amarillo claro del p.f. 115°C

10 Rendimiento: 60 %.

Ejemplo 22

15 2-aminometil-6-metil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de isopropilo



de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-fenil-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de isopropilo y 20 cc de hidrato de hidrazina

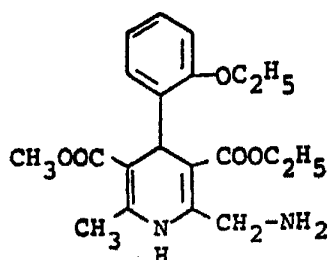
en 1000 cc de etanol.

Cristales amarillo claro del p.f. 98°C

Rendimiento: 50 %.

5 Ejemplo 23

2-aminometil-6-metil-4-(2'-etoxifenil)-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo



10 de 0,1 Mol de 2-ftalimidometil-6-metil-4-(2'-etoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de metilo y 20 cc de hidrato de hidrazina en 1000 cc de etanol.

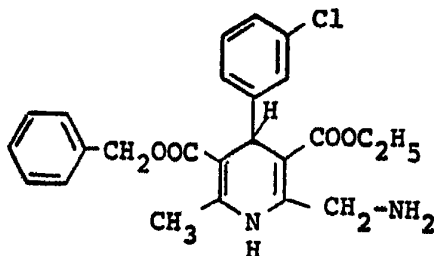
Cristales amarillo claro del p.f. 151°C

Rendimiento: 70 %.

15

Ejemplo 24

2-aminometil-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de bencilo



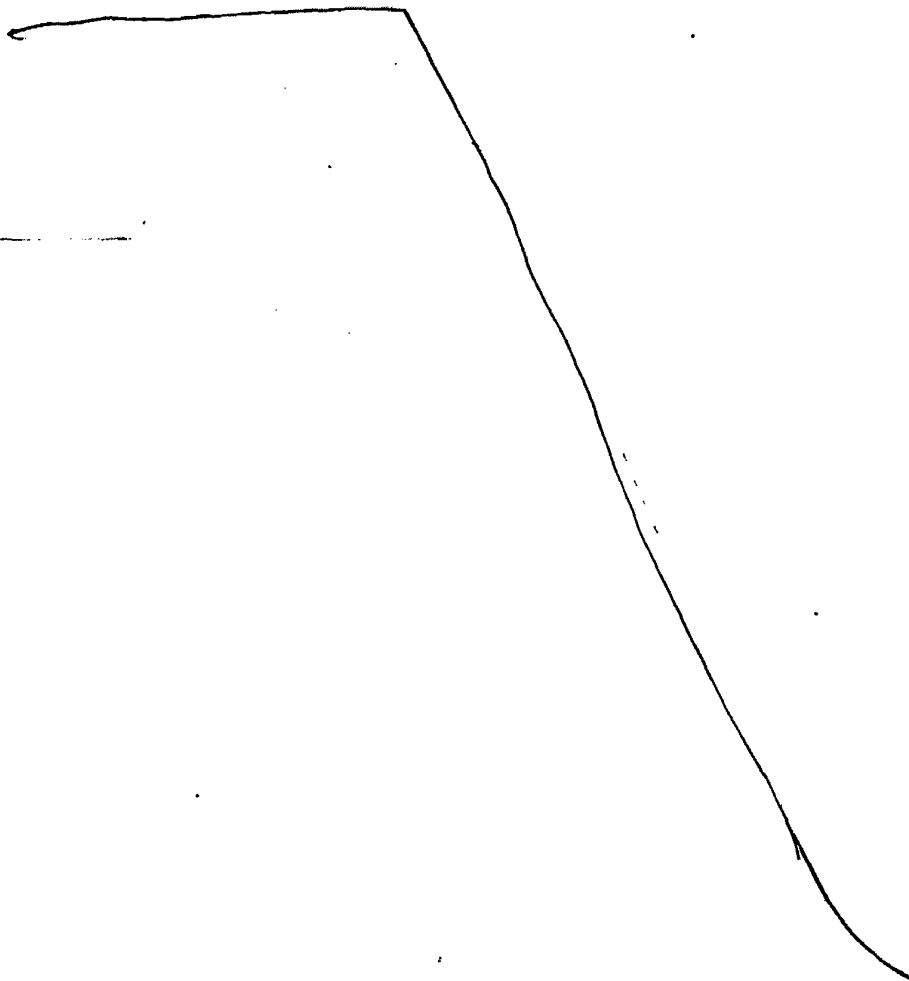
20

de 0,1 Mol de 2-ftalimido-6-metil-4-(3'-clorofenil)-1,4-dihidropi-
ridin-3-(carboxilato de etilo)-5-carboxilato de bencilo y 20 cc
de hidrato de hidrazina en 1000 cc de etanol.

Cristales amarillo claro del p.f. 73 - 75°C

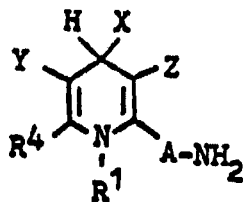
5 Rendimiento: 90 %.

Descrita suficientemente la naturaleza del in-
vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son suscep-
10 tibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su prin-
cipio fundamental.



Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de 2-alkileno-aminodihidropiridinas de fórmula



(I)

5 donde R^1 significa hidrógeno, alquilo, alcoxi-alquilo ó aralquilo, donde los mencionados grupos alquilo y arilo están en caso dado sustituidos,

A significa un resto alquilenno, de cadena recta ó ramificada,

10 Y y Z son iguales ó diferentes y significan

a) una agrupación $COOR^2$ ó COR^2 , donde R^2 significa alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi-alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoaralquilo ó aralquilo, pudiendo los restos alquilo y arilo mencionados, estar en caso dado sustituidos, ó

b) un resto ciano ó

c) un resto $SO_{(n)}-R^3$, donde R^3 significa alquilo, alquenoilo, alcoxi-alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, arilo, ó aralquilo, donde los mencionados restos alquilo y arilo están en caso dado sustituidos,

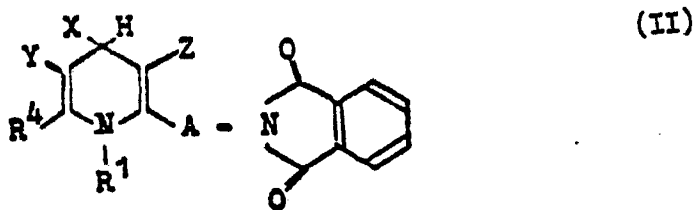
20 n representa 0, 1 ó 2,

25 R^4 significa hidrógeno ó alquilo, donde el resto alquilo puede estar en caso dado sustituido ó interrumpido por oxígeno, ó por el resto $A-NH_2$, donde A tiene el significado arriba indicado y

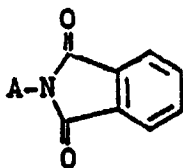
X significa un resto arilo, que en caso dado contiene uno a

5 tres sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, alcoxi, alquinoxio, aciloxi, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxi, nitro, ciano, azido, amino, alquilamino, acilamino, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido ó SO_n -alquilo ($n = 0$ hasta 2) ó un resto quinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo ó pirrilo, en caso dado sustituido por alquilo, alquilamino, nitro ó halógeno ó por un resto aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo ó estirilo, en caso dado sustituido,

10 caracterizado porque 2-alquilen-ftalimido-1,4-dihidropiridina de fórmula II



donde R^1 , R^4 , A, X, Y y Z tienen los significados arriba indicados ó R^4 significa el resto



15 por hidrólisis ó hidrazinólisis se transforman bajo disociación del grupo ácido ftálico, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, en aminas primarias de fórmula I y éstas, en caso dado, se hacen reaccionar con ácidos orgánicos ó inorgánicos a sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

20

2. Procedimiento para la obtención de nuevas 2-alquilenaminodihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, -

4 ABR. 1978

BAYER-AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ ACEBO Y PONS

p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

