

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	480350	
	(21) FECHA DE PRESENTACION	
	10 ABR 1979	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 52 820.7	26 de Noviembre de 1977	R. Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 211/84, C07D 401/04 A61K 131/44	475.379

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS NITRO-SUSTITUIDAS

(71) SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)
Friedrich Bossert, Gerhard Franckowiak, Arend Heise, Stanislav Kazda, Horst Meyer, Kurt Stoepel, Robertson Towart, Egbert Wehinger

(73) TITULAR (ES)

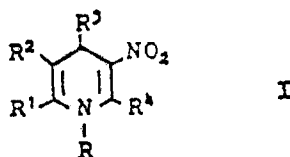
(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridinas nitro-sustituidas, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como agentes influenciadores de la circulación.

5 Yá es conocido, que los 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilatos de dietilo se obtienen si benzilidenacetato de etilo se hace reaccionar con β -aminocrotonato de etilo ó acetoacetato de etilo y amoniaco (Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)).

10 Asimismo es conocido que determinadas 1,4-dihidropiridinas presentan interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert, W. Vater, Die Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridinas nitro-sustituidas de fórmula I



donde

R significa hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada que, en caso dado, puede estar interrumpido en la cadena alquilo por 1 ó 2 átomos de oxígeno, ó un resto arilo ó aralquilo,

R¹ y

R⁴ significan hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ramificada, un resto arilo, un resto aralquilo ó un resto heteroarilo,

25 R² significa hidrógeno, un grupo nitro ó el grupo COR⁵, donde R⁵ bién significa un resto alquilo, arilo ó aralquilo, ó

R^5 significa el grupo OR^6 , donde R^6 representa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno ó de azufre en la cadena, ó donde un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido, por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, que puede estar sustituido por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino llevar en caso dado bién hidrógeno ó un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo, puede contener un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno ó

R^6 significa un grupo arilo, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino y alquilamino y

R^3 significa un resto arilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoxinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, donde los restos arilo así como los heterocíclicos pueden contener en caso dado, 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, alquileno, dioxialquileno, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxí, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido, SO_m -alquilo ó SO_m -trifluoralquilo ($m =$

0 hasta 2).

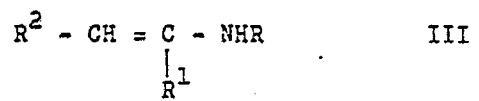
Los compuestos de la presente invención muestran un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

Asimismo se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridinas nitro-sustituidas de fórmula general I se obtienen sí

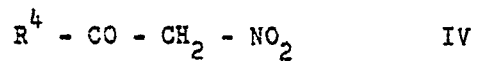
A) Aldehidos de fórmula II



donde R³ tiene el significado arriba indicado se hacen reaccionar con enaminas de fórmula III



donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados y nitro-metilcetonas de fórmula IV

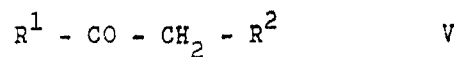


donde R⁴ tiene el significado arriba indicado, en agua ó en disolventes orgánicos ó

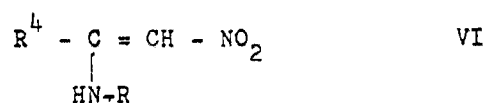
B) Aldehidos de fórmula II



donde R³ tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos carbonilo de fórmula V

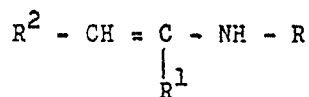


donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y nitroenaminas de fórmula VI

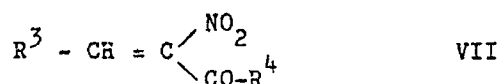


5 donde R y R^4 tienen los significados arriba indicados en agua ó en disolventes orgánicos inertes, ó

C) Enaminas de fórmula III



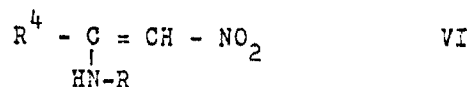
10 donde R , R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado se hacen reaccionar con compuestos de nitroilideno de fórmula VII



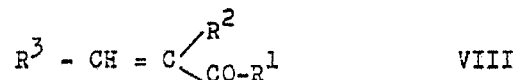
donde R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, en agua ó en disolventes orgánicos inertes ó

15

D) Nitroenaminas de fórmula VI



donde R y R^4 tienen el significado arriba indicado se hacen reaccionar con ilidencetonas de fórmula VIII



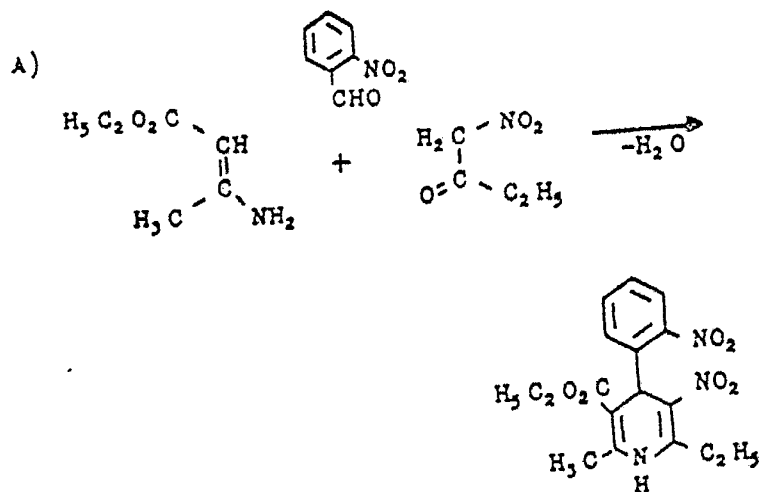
donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado arriba indicado en agua ó en disolventes orgánicos inertes.

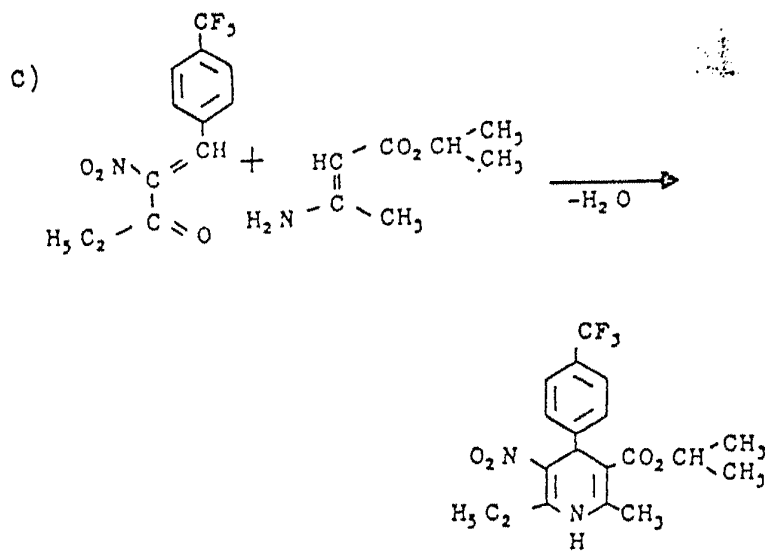
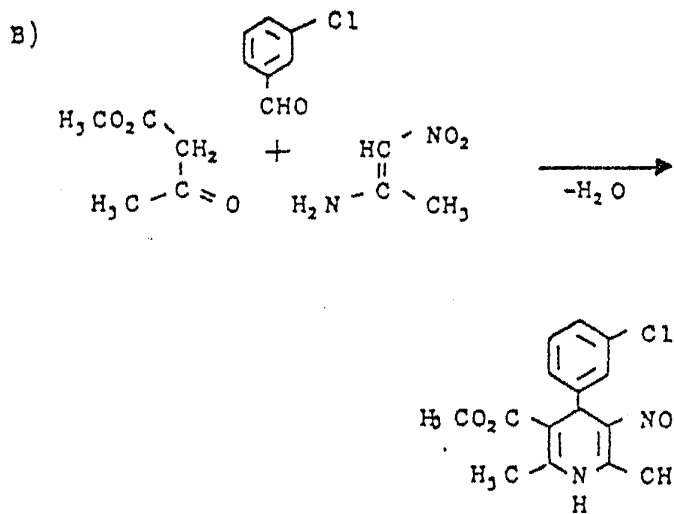
5

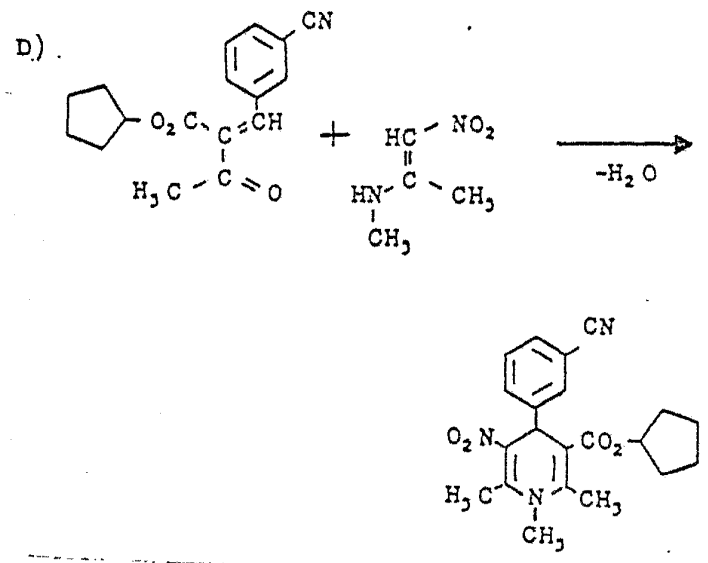
Los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como antihipertónicos, como vasodilatadores así como terapéuticos coronarios y se han de considerar por lo tanto como un enriquecimiento de la farmacia.

10

Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:





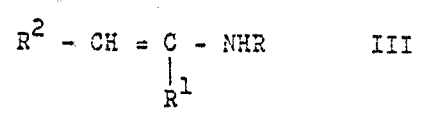


Variante de procedimiento A

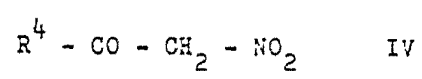
5 Según el procedimiento indicado bajo A se hace reaccionar un aldehído de fórmula II



con una enamina de fórmula III



y una nitrometilcetona de fórmula IV



En la fórmula II significa

R³ preferentemente un resto fenilo ó naftilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo. Los mencionados heterociclos, así como especialmente el resto fenilo pueden presentar 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente fenilo, alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, alquenoilo ó alquinilo con 2 hasta 6 átomos de carbono, especialmente 2 hasta 3 átomos de carbono, alcoxi con preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, alquenoxi y alquinoxio con 2 hasta 6, especialmente 3 hasta 5 átomos de carbono, dioximetileno, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó iodo, especialmente fluor, cloro ó bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, azido, hidroxio, dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carboxi, carbalcoxi con preferentemente 2 hasta 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, carboamido, sulfoamido ó SO_m-alquilo, donde m significa un número de 0 hasta 2 y el alquilo contiene preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Los aldehidos de fórmula IV empleados como productos de partida son conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, E. Mosettig, Org. Reactions VIII, 218 y sig. (1965)).

Como ejemplos sean mencionados:

- Benzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-fenilbenzaldehido,
- α - ó β -naftilaldehido,
- 5 2-, 3- ó 4-metilbenzaldehido,
- 2- ó 4-n-butylbenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-isopropilbenzaldehido,
- 2- ó 4-ciclopropilbenzaldehido,
- 2-vinilbenzaldehido,
- 10 2-etinilbenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido,
- 2-ciclopropilmetiloxibenzaldehido,
- 2-propargiloxibenzaldehido,
- 2-aliloxibenzaldehido,
- 15 2-, 3- ó 4-cloro/bromo/fluorbenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-trifluormetoxibenzaldehido,
- 4-hidroxibenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido,
- 20 2-, 3- ó 4-cianbenzaldehido,
- 3-azidobenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzaldehido,
- 3-carboetoxibenzaldehido,
- 2- ó 4-carbamoxilbenzaldehido,
- 25 2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-metilsulfinilbenzaldehido,
- 2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehido,
- 3,4,5-trimetoxibenzaldehido,
- 2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido,
- 30 2,4-dimetilbenzaldehido,

2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido,
2-cloro-6-nitrobenzaldehido,
4-cloro-2-nitrobenzaldehido,
2-nitro-4-metoxibenzaldehido,
5 2-nitro-4-cianobenzaldehido,
2-cloro-4-cianobenzaldehido,
4-ciano-2-metilbenzaldehido,
3-metil-4-trifluormetilbenzaldehido,
3-cloro-4-trifluormetilbenzaldehido,
10 4-cloro-3-sulfamoilbenzaldehido.

Tiofen-2-aldehido,
furan-2-aldehido,
pirrol-2-aldehido,
15 pirazol-4-aldehido,
imidazol-2-aldehido,
oxazol-2-aldehido,
isoxazol-3-aldehido,
tiazol-2-aldehido,
20 piridin-2-aldehido,
piridin-3-aldehido,
piridina-4-aldehido,
4-metil-piridin-2-aldehido,
6-metilpiridin-2-aldehido,
25 piridazin-4-aldehido,
pirimidin-4-aldehido,
pirazin-2-aldehido,
quinolin-4-aldehido,
isoquinolin-1-aldehido,
30 indol-3-aldehido,

benzimidazol-2-aldehido,
 quinazolin-2-aldehido,
 quinoxalin-2-aldehido.

5

En la fórmula III está, preferentemente,

R por un átomo de hidrógeno, por un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 8 átomos de carbono, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, donde el resto alquilo está interrumpido en caso dado por un átomo de oxígeno en la cadena alquilo, ó por un resto fenilo, ó por un resto aralquilo, especialmente por un resto bencilo,

10

R¹ significa hidrógeno un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, un resto fenilo ó un resto aralquilo, especialmente un resto bencilo, y

15

R² significa hidrógeno, un grupo nitro ó el grupo COR⁵, donde R⁵ significa un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, un resto fenilo ó bencilo, ó donde R⁵ representa el grupo OR⁶, donde R⁶ significa un resto hidrocarburo, de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, con hasta 8, especialmente con hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena ó donde el hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo, por uno ó varios átomos de halógeno, especialmente fluor, ó por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, amino, mono- y dialquil-amino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo ó nitro,

20

25

30

ó sustituido por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino, donde éste grupo amino lleva en caso dado bien hidrógeno ó un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono; alcoxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo y aralquilo, especialmente bencilo, y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno ó de azufre.

Los compuestos de enamino-carbonilo de fórmula III, empleados como sustancias de partida ya son conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase A.C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945)).

Como ejemplos sean mencionados:

4-amino-3-penteno-2-ona,

2-amino-1-nitro-1-propeno,

2-metilamino-1-nitro-1-propeno,

2-anilino-1-nitro-1-propeno,

3-amino-1,3-difenil-acroleína,

β -aminocrotonato de etilo,

β -aminocrotonato de β -metoxietilo,

β -aminocrotonato de metilo,

β -aminocrotonato de butilo,

β -aminocrotonato de isopropilo,

β -aminocrotonato de ciclopentilo,

β -metilaminocrotonato de alilo,

β -etilaminocrotonato de propargilo,

β -amino- β -etil-acrilato de 2-metoxietilo,

β -amino- β -bencil-acrilato de 2-propoxietilo,

- β -amino-crotonato de bencilo,
 β -aminocrotonato de 2-feniletilo,
 β -aminocrotonato de 2-fenoxietilo,
 β -aminocrotonato de 4-clorobencilo,
5 β -aminocrotonato de 4-nitrobencilo,
 β -aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo,
 β -aminocrotonato de piridil-2-metilo,
 β -aminocrotonato de 2-dimetilaminoetilo,
 β -aminocrotonato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo,
10 β -aminocrotonato de 2-(piperidino-1)-etilo,
 β -aminocrotonato de 2-(morfolino-4)-etilo.

Como ulteriores ejemplos de compuestos de enamina
 de fórmula III, según la presente invención, donde R^2 está por un
 15 grupo nitro, valen las nitroenaminas mencionadas en la variante de
 procedimiento B bajo la fórmula VI.

En la fórmula IV significa

R^4 preferentemente hidrógeno, un resto hidrocarburo de cadena
 recta ó ramificada con hasta 8, especialmente hasta 6 áto-
 20 mos de carbono, que en caso dado está interrumpido en la
 cadena por un átomo de oxígeno ó donde el hidrógeno está
 sustituido por uno ó varios átomos de halógeno, por un gru-
 po fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno,
 tal como fluor, cloro ó bromo, cino, dialquilamino, en cada
 25 caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo,
 alquilo ó alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de
 carbono, trifluormetilo ó nitro, ó por un resto arilo ó
 hetarilo, especialmente un resto fenilo que lleva 1 a 3
 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo halógeno, pre-
 30 ferentemente fluor ó cloro, ciano, alcoxi ó alquilo con 1

hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, trifluormetilo ó dialquilamino con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, ó por un resto tienilo, furilo, pirrilo ó piridilo.

Las nitrometilcetonas de fórmula IV empleadas como
 5 productos de partida yá son en parte conocidas por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase C. D. Hurd y M. E. Nilson, J. Org. Chem. 20, 927 y sig. (1955); N. Levy y C. W. Scaife, J. Chem. Soc. (London) 1946, 1103).

Como ejemplos sean mencionadas:

- 10 Nitroacetona,
 nitrometiletetilcetona,
 nitrometil-n-propilcetona,
 nitrometil-i-propilcetona,
 nitrometil-n-butilcetona,
 15 nitrometil-i-butilcetona,
 nitrometil-n-hexilcetona,
 nitrometilmetoxietilcetona,
 nitrometil-trifluormetilcetona,
 nitrometilbencilcetona,
 20 nitrometil-3-clorobencilcetona,
 nitrometil-2-trifluormetilbencilcetona,
 nitrometil-4-nitrobencilcetona,
 nitrometil-3,4-diclorobencilcetona,
 nitrometil- β -feniletetilcetona,
 25 ω -nitroacetofenona,
 4-metoxi- ω -nitro-acetofenona,
 fenoxietil-nitrometilcetona,
 ω ,2-dinitroacetofenona,
 nitrometil-(tienil-(2))-cetona,
 30 nitrometil-(fural(2))-cetona,

nitrometil-(piridil-(3))-cetona.

Como diluyentes entran en consideración el agua y los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicol-
5 monometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

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

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

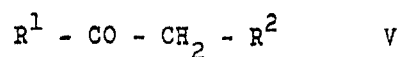
En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol de aldehido de fórmula II con 1 mol de compuestos de enamina de fórmula III y 1 mol de nitrometil-
20 cetona de fórmula IV en un disolvente adecuado. El aislamiento y la purificación de las sustancias de la presente invención se efectua preferentemente separando el disolvente por destilación en vacío y recristalizando en un disolvente adecuado el producto que
25 en caso dado solo después de cromatografiar se obtiene en forma cristalina.

Variante de procedimiento B

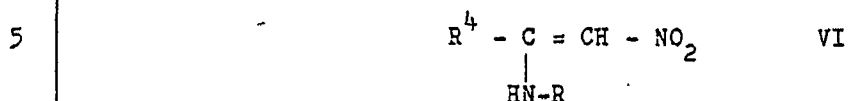
Según el procedimiento indicado bajo B se hace reaccionar un aldehido de fórmula II



con un compuesto carbonilo de fórmula V



y una nitroenamina de fórmula VI



En las fórmulas II, V y VI tienen los restos R, R¹, R², R³ y R⁴ el significado indicado bajo la variante de procedimiento A.

Ejemplos de los aldehidos de fórmula II empleados como sustancias de partida ya se han mencionado bajo la variante de procedimiento A.

Los compuestos carbonilo de fórmula V utilizables según la presente invención ya son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, VII/4, 230 y sig. (1968); C. D. Hurd y M. E. Nilson, J. Org. Chem. 20, 927 y sig. (1955)).

Como ejemplos sean mencionados:

Formilacetato de etilo,
 acetoacetato de metilo,
 n-propionilacetato de etilo,
 benzoilacetato de etilo,
 acetoacetato de isopropilo,

acetoacetato de ciclopentilo,
acetoacetato de alilo,
acetoacetato de propargilo,
acetoacetato de 2-metoxietilo,
5 acetoacetato de 2-propoxietilo,
acetoacetato de bencilo,
acetoacetato de 2-feniletilo,
acetoacetato de 2-fenoxietilo,
acetoacetato de piridil-2-metilo,
10 acetoacetato de 2-dimetilaminoetilo,
acetoacetato de 2-N-bencil-N-metilamino-etilo,
acetoacetato de (2-piperidino-1)-etilo,
acetoacetato de 2-(morfolino-4)-etilo,
acetilacetona,
15 benzoilacetona,
ω-benzoilacetofenona.

Además, como ejemplos, según la presente invención
para los compuestos de carbonilo de fórmula V valen en el caso de
20 R^2 igual a nitro, los compuestos mencionados bajo la fórmula IV en
la variante de procedimiento A.

Las nitroenaminas N-sustituidas de fórmula VI,
empleadas como productos de partida, son en parte conocidas por la
literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la li-
25 teratura (véase H. Böhme y K. H. Weisel, Arch. Pharm. 310, 30 - 34
(1977)).

Las nitroenaminas insustituidas de fórmula VI,
según la presente invención, (especialmente el 2-amino-1-nitro-1-
propeno; P.f. 96 - 97°C) se obtienen por calentamiento de los nitro-
30 natos amónicos de las nitrometilcetonas en un disolvente adecuado,

preferentemente etanol.

Como ejemplos sean mencionados:

- 2-amino-1-nitro-1-propeno,
 2-amino-1-nitro-1-buteno,
 5 2-amino-1-nitro-1-penteno,
 2-amino-3-metil-1-nitro-1-buteno,
 2-amino-1-nitro-1-hexeno,
 2-amino-4-metil-1-nitro-1-penteno,
 2-amino-1-nitro-1-octeno,
 10 2-amino-4-metoxi-nitro-1-buteno,
 2-amino-1-nitro-3,3,3-trifluor-1-propeno,
 2-amino-1-nitro-4-fenoxi-1-buteno,
 2-amino-1-nitro-3-fenil-1-propeno,
 2-amino-1-nitro-4-fenil-1-buteno,
 15 α -amino- β -nitro-estireno,
 α -amino-4-metoxi- β -nitro-estireno,
 1-amino-2-nitro-1-(tienil-(2))-eteno,
 1-amino-1-(fural-(2))-2-nitro-eteno,
 1-amino-2-nitro-1-(piridil-(3))-eteno,
 20 2-metilamino-1-nitro-1-propeno,
 2-anilino-1-nitro-1-propeno,
 2-etilamino-1-nitro-1-buteno,
 2-bencil-3-metil-1-nitro-1-buteno,
 2-metoxietil-1-nitro-1-penteno.

25

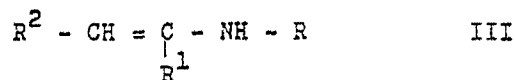
Preferentemente se trabaja con el mismo diluyente y bajo las mismas condiciones de reacción como bajo la variante de procedimiento A.

30 En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias de fórmula II, V y VI que par-

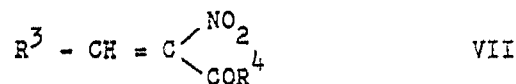
ticipan en la reacción, en cada caso en cantidades molares. Los compuestos de la presente invención se pueden purificar fácilmente por recristalización en un disolvente adecuado.

5 Variante de procedimiento C

Según la variante C se hace reaccionar una enamina de fórmula III



10 con un compuesto nitroilideno de fórmula VII



En la fórmula III y VII tienen los restos R, R¹, R², R³ y R⁴ el significado indicado bajo la variante de procedimiento A.

15 Ejemplos de las enaminas de fórmula III empleadas como compuestos de partida ya se han mencionado bajo la variante de procedimiento A.

Los compuestos de nitroilideno de fórmula VII utilizables según la presente invención ya se conocen en parte por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la li-
20 teratura (véase A. Dornow y W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 y sig. (1957)).

Como ejemplos sean mencionados:

1-fenil-2-nitro-buten-1-ona-3,

25 1-fenil-2-nitro-penten-1-ona-3,

1-fenil-2-nitro-hepten-1-ona-3,

- 5-metoxi-2-nitro-1-(3-nitrofenil)-penten-1-ona-3,
 1-(3-clorofenil)-2-nitro-4,4,4-trifluor-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(2-nitrofenil)-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(3-nitrofenil)-buten-1-ona-3,
 5 2-nitro-1-(4-nitrofenil)-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(2-trifluormetilfenil)-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(4-trifluormetoxifenil)-buten-1-ona-3,
 1-(2-cianofenil)-2-nitro-penten-1-ona-3,
 1-(2-clorofenil)-2-nitro-penten-1-ona-3,
 10 1-(4-metoxifenil)-2-nitro-hexen-1-ona-3,
 1-(4-metilfenil)-2-nitro-nonen-1-ona-3,
 2-nitro-1-(propargiloxifenil)-penten-1-ona-3,
 1-(2-etinilfenil)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 1-(3,4-diclorofenil)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 15 1-(4-metilmercaptofenil)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 1-(4-metilsulfonilfenil)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 1-(4-dimetilaminofenil)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(tienil-2)-buten-1-ona-3,
 1-(fural-2)-2-nitro-buten-1-ona-3,
 20 2-nitro-1-(pirril-2)-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(piridil-2)-buten-1-ona-3,
 2-nitro-1-(piridil-3)-penten-1-ona-3.

Preferentemente se trabaja con los mismos diluyentes y bajo las mismas condiciones de reacción como bajo la variante de procedimiento A.

En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto nitroilideno de fórmula VII con 1 mol del compuesto de enamina de fórmula III en un disolvente adecuado. El aislamiento y la purificación de las sus-

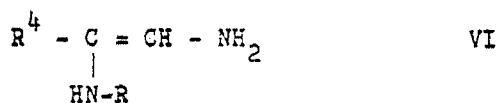
tancias de la presente invención se efectua preferentemente separando el disolvente por destilación en vacío y recristalizando en un disolvente adecuado el producto que en caso dado después de cromatografía se obtiene en forma cristalina.

5

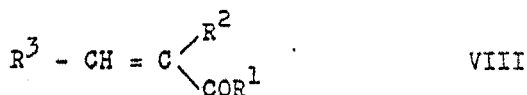
Variante de procedimiento D

Según el procedimiento D se hace reaccionar una nitroenamina de fórmula VI

10



con una ilidencetona de fórmula VIII



15

En las fórmulas VI y VIII tienen los restos R, R¹, R², R³ y R⁴ el significado indicado bajo la variante de procedimiento A.

Ejemplos de las nitroenaminas de fórmula VI empleadas como compuestos de partida se mencionan bajo la variante de procedimiento B.

20

Las ilidencetonas de fórmula VIII utilizables según la presente invención son en parte conocidas por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase Org. Seactions XV, 204 y sig. (1967)).

Como ejemplos sean mencionados:

25

Benzilidenacetilacetona,
 β, β -dibenzoilestireno,
 2'-nitrobenzilidenacetilacetona,

- 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo,
3'-nitrobenzilidenacetoacetato de etilo,
2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de n-butilo,
2'-cianobenzilidenacetoacetato de isopropilo,
5 3'-cianobenzilidenacetoacetato de ciclopentilo,
2'-metilbenzilidenacetoacetato de alquilo,
2'-metoxibenzilidenacetoacetato de propargilo,
2'-propargiloxibenzilidenacetoacetato de metilo,
2'-ciclopropilmetiloxibenzilidenacetoacetato de metilo,
10 2'-clorobenzilidenacetoacetato de 2-metoxietilo,
3'-clorobenzilidenacetoacetato de 2-dimetilaminoetilo,
2'-bromobenzilidenacetoacetato de 2-(piperidino-1)-etilo,
2'-fluorbenzilidenacetoacetato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo,
3'-trifluormetoxibenzilidenacetoacetato de propilo,
15 2'-etinilbenzilidenacetoacetato de metilo,
3'-azidobenzilidenacetoacetato de etilo,
4'-metoxicarbonilbenzilidenacetoacetato de n-butilo,
3'-metilsulfonilbenzilidenacetatoacetato de isopropilo,
3'-metilsulfonilbenzilidenacetatoacetato de ciclohexilo,
20 2' nitrobenzilidenacetoacetato de isobutilo,
3'-cloro-4'-nitrobenzilidenacetoacetato de bencilo,
4'-cloro-3'-sulfamoilbenzilidenacetoacetato de 4-clorobencilo,
3',4'-diclorobenzilidenacetoacetato de 4-trifluormetilbencilo,
3'-cianobenzilidenacetoacetato de 2-fenoxietilo,
25 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-(piridil-2)-etilo,
3'-nitrobenzilidenacetatoacetamida,
2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetadimetilamida,
2'-nitrobenzilidenpropionilacetato de metilo,
2'-cianobenzilidenpropionilacetato de etilo,
30 2'-trifluormetilbenzilidenbenzoilacetato de metilo,

3'-azidobenziliden- γ -fenilacetoacetato de metilo,
 α -acetil- β -(piridil-3)-acrilato de metilo,
 α -acetil- β -(quinolinil-4)-acrilato de 2-n-propoxietilo,
 α -acetil- β -(tionil-2)-acrilato de etilo,
5 α -acetil- β -(fural-2)-acrilato de isobutilo.

Como ulteriores ejemplos según la presente invención de ilidencetonas de fórmula VIII, donde R² significa un grupo nitro, valen los compuestos de nitroilideno mencionados en la variante de procedimiento C bajo la fórmula VII.

Preferentemente se trabaja con los mismos diluyentes y bajo las mismas condiciones de reacción como bajo la variante de procedimiento A.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias de fórmula VI y VIII que participan en la reacción en cada caso en cantidades aproximadamente molares.

Los procedimientos de obtención anteriores se han indicado solamente como aclaración y la obtención de los compuestos de fórmula I no está limitado a éstos procedimientos sino que cualquier modificación de éstos procedimientos se puede aplicar en igual forma para la obtención de los compuestos de la presente invención.

Según la selección de las sustancias de partida se pueden presentar los compuestos de la presente invención en formas estereoisómeras que se comportan bien como imagen y reflejo (enantiómeros) ó que no se comportan como imagen y reflejo (diastereómeros).

Tanto los antípodas como también las formas racémicas, así como las mezclas de diastereómeros son objeto de la pre-

sente invención. Las formas racémicas se pueden separar, al igual que los diastereómeros, en forma conocida en los componentes estereoisómeros unitarios (véase, por ejemplo, E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

5 De especial interés son los compuestos de fórmula I según la presente invención donde

R significa hidrógeno, metilo, fenilo ó bencilo y

R¹ y

10 R⁴ significan un resto alquilo con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono ó un resto fenilo, bencilo, piridilo ó tienilo,

R² significa hidrógeno, un grupo nitro ó el grupo COR⁵, donde R⁵ significa un resto alquilo, especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono ó un resto fenilo ó bencilo, ó

15 R⁵ significa el grupo OR⁶, donde R⁶ significa alquilo, alquenoilo ó alquinilo de cadena recta, ramificada ó cíclica, con hasta 6 átomos de carbono, donde el grupo alquilo y alquenoilo está en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno y/ó donde la cadena alquilo está en caso dado sustituida por fenilo, halógeno, tal como fluor, cloro, fenoxi, halogenofenilo, nitrofenilo, piridilo, dialquilamina en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono en los restos alquilo, ó bencilalquilamina con 1 hasta 3 átomos de carbono en el resto alquilo, y

25 R³ significa un resto fenilo, que en caso dado está sustituido por uno ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo, alquenoilo, alcoxi ó alquilmercapto, en cada caso con 1 hasta 4, especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono ó por un resto naftilo, piridilo, tienilo, pirrilo

30

ó furilo.

Adicionalmente a las sustancias activas, según la presente invención mencionadas en los ejemplos de obtención sean mencionadas las siguientes:

- 5 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-fenil-piridina,
2-etil-1,4-dihidro-6-metil-3-nitro-4-fenil-piridina,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(2-nitrofenil)-piridin-5-carboxi-
lato de metilo,
4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-carbo-
10 xilato de etilo,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-3-nitro-piridin-5-carbo-
xilato de etilo,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(4-metilfenil)-3-nitro-piridin-5-carbo-
xilato de etilo,
15 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-nitro-piridin-5-carbo-
xilato de n-hexilo,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3-nitro-piridin-5-carbo-
xilato de t-butilo,
4-(3,4-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-
20 carboxilato de i-propilo,
4-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-
carboxilato de n-propilo,
4-(2-cianofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-carbo-
xilato de etilo,
25 4-(3-cianofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-carboxi-
lato de β -metoxietilo,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-trifluormetoxifenil)-piridin-
5-carboxilato de etilo,
1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-metilmercaptofenil)-3-nitro-piridin-
30 5-carboxilato de metilo,

- 1,4-dihidro-6-metil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-2-trifluormetil-piridin-5-carboxilato de etilo,
- 1,4-dihidro-2-metoxietil-6-metil-3-nitro-4-(4-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de metilo,
- 5 2-bencil-1,4-dihidro-3-nitro-4-(4-trifluormetoxifenil)-piridin-5-carboxilato de β -trifluoretilo,
- 4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2-n-hexil-6-metil-3-nitro-piridin-5-carboxilato de bencilo,
- 2,4-di-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-nitro-piridin-10 5-carboxilato de metilo,
- 1,4-dihidro-6-metil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-2-(tienil-2)-piridin-carboxilato de i-propilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-dinitro-4-(2-nitrofenil)-piridina,
- 2-etil-1,4-dihidro-3,5-dinitro-6-metil-4-(2-trifluormetilfenil)-15 piridina,
- 2-bencil-1,4-dihidro-3,5-dinitro-6-metil-4-(piridil-3)-piridina,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-dinitro-4-(pirril-2)-piridina,
- 4-(3-cianofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-dinitro-piridin,
- 1,4-dihidro-2,6-di-(β -metoxietil)-3,5-dinitro-4-(4-trifluormetil-20 fenil)-piridina.

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

25 En detalle se han podido demostrar en el experimento con animales el siguiente efecto principal:

- 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral, ó perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos coronarios, Este efecto sobre los vasos coronarios se re-
- 30

fuerza 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.

- 5 2) Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitaciones dentro del corazón, resultando un efecto antivibratorio demostrable en dosis terapéuticas.
- 10 3) 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 ó manifestarse más ó menos aislados en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
- 15 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea de animales normotonos e hipertonos y se puede emplear, por lo tanto, como medios antihipertensivos.
- 20 5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente musculares-espasmolíticos, lo que se aprecia en la musculatura lisa del estómago, del tracto intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

25

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes ó disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

30

Aquí deberá estar presente el compuesto terapéuticamente eficaz en cada caso en una concentración de aproximadamente un 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

5 Las formulaciones se obtienen por ejemplo, por alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/ó materiales de carga, en caso dado, empleando emulsionantes y/ó dispersantes, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como dilu-
yentes, en caso dado, se pueden emplear disolventes orgánicos como
10 disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

15 Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolíneas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por
20 ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, residuo de las lexivaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y
25 lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectua en la forma usual por
vía oral ó parenteral, especialmente por vía perlingual ó intrave-
30 nosa. En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas

naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con los más distintos aditivos tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear para la formación de las tabletas agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de la suspensión acuosa y/ó elixires, destinados para aplicación oral, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con diferentes mejoradores del sabor ó colorantes.

En el caso de la aplicación parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando excipientes líquidos adecuados.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa cantidades de aproximadamente 0,01 hasta 10 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,05 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,05 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas, y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo ó bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y a su comportamiento individual con respecto al medicamento ó bien a la clase de su formulación y el momento ó bien intervalo en el cual se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se habrá de sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de aplicarse cantidades superiores

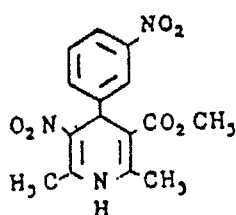
podiera ser recomendable repartir éstas en distintas dosis individuales a través del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En igual sentido valen también las demás exposiciones de arriba.

5

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

10 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-
piridin-5-carboxilato de metilo



Variante de procedimiento A

15 15,1 g (0,1 mol) de 3-nitrobenzaldehido se calientan junto con 11,5 g (0,1 mol) de β -aminocrotonato de metilo y 10,3 g (0,1 mol) de nitroacetona en 150 cc de etanol durante 12 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío, el residuo oleaginoso
20 se recoge en poco cloroformo y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,2 - 0,5 mm) con cloroformo bajo adición de un 3 % de metanol.

Las fracciones que contienen el producto de reacción se concentran, el residuo se recoge en poco isopropanol. La
25 nitrodihidropiridina cristaliza en cristales amarillos del P.f. 204 -

206°C.

Rendimiento: 10,3 g (31 % de la teoría).

Variante de procedimiento D

5

24,9 g (0,1 mol) de 3-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo se calientan junto con 10,2 g (0,1 mol) de 2-amino-1-nitro-1-propeno en 100 cc de etanol durante 8 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en isopropanol; cristales amarillos, P.f. 204 - 206°C.

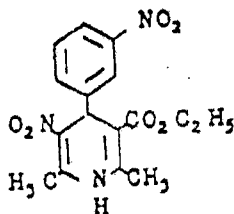
10

Rendimiento: 17,2 g (52 % de la teoría).

Ejemplo 2

15

1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de etilo



Variante de procedimiento B

20

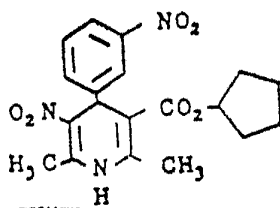
15,1 g (0,1 mol) de 3-nitrobenzaldehído se calientan junto con 13,0 g (0,1 mol) de acetoacetato de etilo y 10,2 g (0,1 mol) de 2-amino-1-nitro-1-propeno en 150 cc de etanol durante 12 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío, el residuo se recoge en

25

poco cloroformo y se aplica sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,2 - 0,5 mm). Se eluye con cloroformo bajo adición de un 3 % de metanol.

5 Las fracciones que contienen el producto de reacción se concentran por evaporación, el producto se recristaliza entonces en isopropanol. Se obtienen prismas amarillos del P.f. 215°C. Rendimiento: 8,3 g (24 % de la teoría).

Ejemplo 3



10

Variante de procedimiento B

Análogo al ejemplo 2 se obtiene por reacción de 0,1 mol de 3-nitrobenzaldehído, 0,1 mol de 2-amino-1-nitro-1-propeno y 0,1 mol de acetoacetato de ciclopentilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-piridín-5-carboxilato de ciclopentilo.

15

P.f. : 174°C (isopropanol)

Rendimiento: 37 % de la teoría.

20

Variante de procedimiento C

23,6 g (0,1 mol) de 2-nitro-1-(3-nitrofenil)-buten-1-ona-3 se calientan junto con 16,9 g (0,1 mol) de β-amino-crotonato de ciclopentilo en 150 cc de etanol durante 8 horas bajo refl-

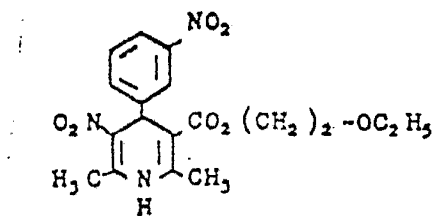
25

jo. El disolvente se separa a continuación por destilación en vacío, el residuo cristaliza en poco isopropanol en forma de cristales amarillos del P.f. 174°C.

Rendimiento: 18,5 g (48 % de la teoría).

5

Ejemplo 4



10

Análogo al ejemplo 2 B se obtiene por reacción de 3-nitrobenzaldehído con 0,1 Mol de acetoacetato de β -etoxietilo y 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de β -etoxietilo del P.f. 140°C (isopropanol).

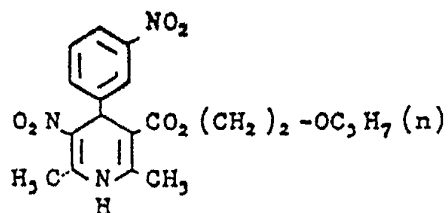
Rendimiento: 36 % de la teoría.

15

Análogo al ejemplo 3 C se obtiene por reacción de 2-nitro-1-(3-nitrofenil)-buten-1-ona-3 con β -aminocrotonato de β -etoxietilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de β -etoxietilo del P.f. 140°C (isopropanol).

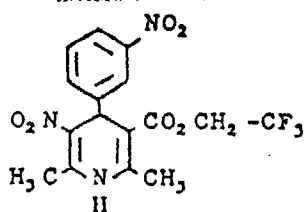
20

Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 5

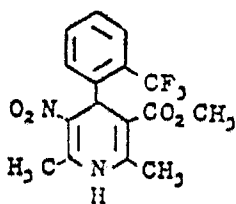
Análogo al ejemplo 2 B se obtiene por reacción de 3-nitrobenzaldehído con 0,1 mol de acetoacetato de β -n-propoxi-
 5 etilo y 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(3-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de β -n-propoxietilo del P.f. 161°C (isopropanol).

Rendimiento: 41 % de la teoría.

10 Ejemplo 6

Análogo al ejemplo 1 D se obtiene por reacción de 3-nitrobenziliden-acetoacetato de β -trifluoretilo con 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-
 15 (3-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de β -trifluoretilo del P.f. 196°C (etanol).

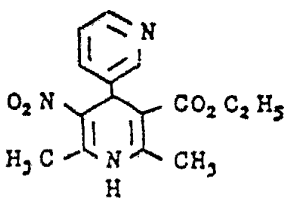
Rendimiento: 28 % de la teoría.

Ejemplo 7

5 Análogo al ejemplo 1 A se obtiene por reacción de 2-trifluorometilbenzaldehído con β -aminocrotonato de metilo y nitroacetona en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(2-trifluorometilfenil)-piridin-5-carboxilato de metilo del P.f. 176°C (etanol). Rendimiento: 36 % de la teoría.

10 Análogo al ejemplo 1 D se obtiene por reacción de 2-trifluorometilbenzilidenacetoacetato de metilo con 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(2-trifluorometilfenil)-piridin-5-carboxilato de metilo del P.f. 176°C (etanol). Rendimiento: 47 % de la teoría

15

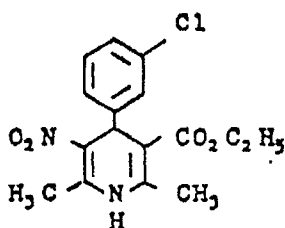
Ejemplo 8

20 Análogo al ejemplo 1 A se obtiene por reacción de piridin-3-aldehído con β -aminocrotonato de etilo y nitroacetona en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(piridil-3)-piridin-5-

carboxilato de etilo del P.f. 264°C (isopropanol).

Rendimiento: 34 % de la teoría.

Ejemplo 9



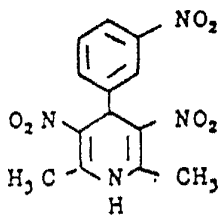
Análogo al ejemplo 3 C se obtiene por reacción de 1-(3-clorofenil)-2-nitro-buten-1-ona-3 con β -aminocrotonato de etilo en etanol el 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-carboxilato de etilo del P.f. 168°C (isopropanol).

10 Rendimiento: 52 % de la teoría.

Análogo al ejemplo 1 D se obtiene por reacción de 3-clorobenzilidenacetoacetato de etilo con 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol el 4-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-piridin-5-carboxilato de etilo del P.f. 168°C (isopropanol).

15 Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 10



Análogo al ejemplo 1 A se obtiene por reacción de

3-nitrobenzaldehido con nitroacetona y 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol la 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-dinitro-4-(3-nitrofenil)-piridina del P.f. 237 - 240°C bajo descomposición (isopropanol).
Rendimiento: 38 % de la teoría.

5

Análogo al ejemplo 1 D se obtiene por reacción de 2-nitro-1-(3-nitrofenil)-buten-1-ona-3 con 2-amino-1-nitro-1-propeno en etanol la 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-dinitro-4-(3-nitrofenil)-piridina del P.f. 237 - 240°C bajo descomposición (isopropanol).

10

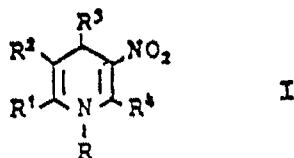
Rendimiento: 47 % de la teoría.

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.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas nitro-sustituidas de fórmula general I



donde

R significa hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada que, en caso dado, puede estar interrumpido en la cadena alquilo por 1 ó 2 átomos de oxígeno, ó un resto arilo ó aralquilo,

R¹ y

R⁴ significan hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ramificada, un resto arilo, un resto aralquilo ó un resto heteroarilo,

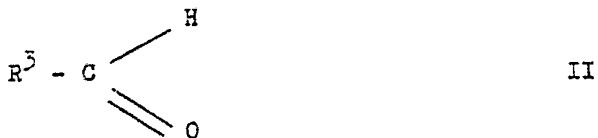
R² significa hidrógeno, un grupo nitro ó el grupo COR⁵, donde R⁵ bién significa un resto alquilo, arilo ó aralquilo, ó R⁵ significa el grupo OR⁶, donde R⁶ representa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno ó de azufre en la cadena, ó donde un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido, por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, que puede estar sustituido por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino llevar en caso

5 dado bién hidrógeno ó un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde éstos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo, puede contener un átomo de

10 R^6 significa un grupo arilo, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino y alquilamino y

15 R^3 significa un resto arilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoxinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, donde los restos arilo, así como los heterocíclicos pueden contener en caso dado, 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, alquileno, dioxialquileno, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido, SO_m -alquilo ó SO_m -trifluoralquilo (m = 0 hasta 2),

caracterizado porque se hace reaccionar aldehidos de fórmula II

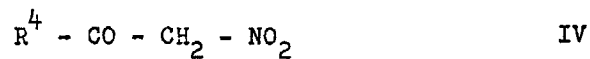


donde R^3 tiene el significado arriba indicado, con enaminas de fórmula

III



donde R, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados y con nitro metilcetonas de fórmula IV



5 donde R⁴ tiene el significado arriba indicado, en agua ó en disolventes orgánicos, a temperaturas entre 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente en cuestión.

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

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

Madrid, - 8 MARZO 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ AGEBO Y COMPA
D. P. Firmado: J. Suarez Diaz