

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 6 avril 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 41 du 11 octobre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société anonyme dite : SOCIÉTÉ FRAN-
ÇAISE HOECHST. — FR.

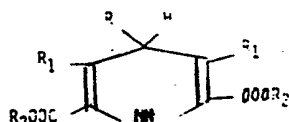
⑦2 Inventeur(s) : Alain Schouteeten et Yani Christidis.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rinuy, Santarelli.

⑤4 Nouvelles dihydropyridines, leur procédé de préparation et leur application notamment à l'obtention de pyridines.

⑤7 Ces nouvelles dihydropyridines répondent à la formule
générale 1 :



où R = carboxyle, alkyle inférieur ou phényle éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux tels que hydroxyle,
alkyle inférieur, alcoyle inférieur ou halogéno;

R₁ = H, alkyle inférieur, phényle ou hétérocyclique éventuel-
lement substitué, les substituants de l'alkyle inférieur étant
choisis parmi les radicaux phényle ou hétérocyclique et les
substituants du groupe phényle ou hétérocyclique étant choisis
parmi les radicaux hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur
ou halogéno;

R₂ = H, ou alkyle inférieur, ainsi que les sels de métal
alcalin, alcalino-terreux ou d'amine de formule générale 1 où R₁
= H.

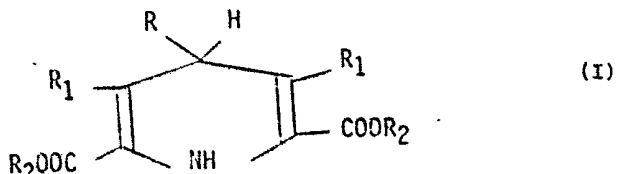
Leur procédé de préparation consiste à faire réagir un
aldéhyde, de l'ammoniaque et un acide alphacétocarboxylique

pour obtenir le produit correspondant que l'on acidifie éven-
tuellement pour obtenir un acide dihydro-1,4 pyridinedicarboxy-
lique-2,6 que l'on salfie ou estérifie à son tour.

Les dihydro-1,4 pyridines servent à la préparation des pyri-
dines correspondantes.

La présente invention concerne de nouvelles dihydropyridines, leur procédé de préparation et leur application notamment à l'obtention de pyridines.

Les composés de l'invention sont les dihydro-1,4 pyridines de formule générale (I) :



dans laquelle :

R représente un groupement carboxyle ou alkyle inférieur ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs (de préférence un ou deux) radicaux choisis parmi les radicaux : hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur, halogéno,

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur, phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants du groupement alkyle inférieur consistant en un ou plusieurs radicaux (de préférence un ou deux) choisis parmi les radicaux phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants du groupement phényle ou hétérocyclique consistant en un ou plusieurs (de préférence un ou deux) radicaux choisis parmi les radicaux : hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur, halogéno,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

ainsi que les sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine des produits de formule (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène.

Les groupes substituants décrits ci-dessus pour les sommets carbonés du squelette dihydro-1,4 pyridine des produits de formule (I) peuvent en outre être définis comme suit :

(a) un radical halogéno comprend le chlore, le brome, le fluor et l'iode. Les substituants halogéno préférés sont le chlore et le fluor,

(b) un radical alkyle inférieur comprend les radicaux hydrocarbonés aliphatiques saturés à chaîne droite et à chaîne ramifiée ayant d'un à six atomes de carbone, par exemple, méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, etc...

Des substituants alkyles inférieurs appréciés ont de 9 à 4 atomes de carbone,

(c) un radical alcoyle inférieur est choisi parmi les radicaux alcoyles en C_1-C_6 dont la partie alkyle répond à la définition donnée en (b), On mentionne, à titre d'exemple, les radicaux méthoxyle, éthoxyle, n-propoxyle, isopropoxyle, etc... On préfère les radicaux alcoyles de C_1 à C_4 et notamment les radicaux alcoyles en C_1 et C_2 ,

(d) le terme hétérocyclique utilisé dans la présente description désigne des groupes hétéromonocycliques et hétérobicycliques de caractère aromatique ainsi que les groupes appropriés partiellement ou totalement saturés; ces groupes hétérocycliques renferment au moins un hétéroatome choisi entre l'oxygène, le soufre et l'azote et sont liés au cycle dihydropyridine par un atome de carbone cyclique. Les groupes hétérocycliques que l'on préfère sont des radicaux monocycliques pentagonaux ou hexagonaux ou des radicaux bicycliques condensés.

Des exemples de radicaux hétérocycliques convenables comprennent les radicaux : thiényle-2 ou 3, furyle-2 ou 3, pyridyle-3, indolyle-3.

Une forme de réalisation appréciée de la présente invention réside dans les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R et R_1 , identiques ou différents, sont des groupes phényles éventuellement substitués.

Une autre forme de réalisation appréciée de la présente invention consiste dans les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R_2 sont des atomes d'hydrogène, les substituants R_1 étant un radical phényle éventuellement substitué et le substituant R étant un groupement carboxyle.

L'invention a tout spécialement pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, les composés suivants :

- acide triphényl-3,4,5 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6 ;
- acide diphényl-3,5 paraméthoxyphényl-4 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6 ;
- acide carboxy-4 diphényl-3,5 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6.

A la connaissance de la demanderesse, aucun produit de formule générale (I) n'est décrit dans la littérature. Toutefois, dans l'arrière-plan technologique, le squelette de quelques substances physiologiquement

actives telles que la nifédipine (brevet français spécial de médicament N° 7.849 M) est constitué par une structure dihydro-1,4 pyridine (voir aussi les demandes de brevet européen N° 0.095.450 et 0.095.451).

Selon U. EISNER et J. KUTHAN, chem. Rev. 1972, 72, 1 on connaît peu de méthodes pour accéder aux dihydropyridines. La réaction de HANTZCH, Ber., 1886, 19, 289 fournit des dihydro-1,4 pyridinedicarboxyliques-3,5 substituées.

Les réactions de E. von MEYER, J. prakt. chem., 1915, 92, 174 et A. COURTS et al., J. Chem. Soc., 1952, 1 conduisent respectivement à des dihydro-1,4 dicyano-3,5 pyridines et à des dihydro-1,4 acyl-5 alcoxycarbonyl-3 pyridines.

On ne dispose donc pas actuellement de procédés pour obtenir des produits de formule générale (I).

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule générale (I).

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) et leurs sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir ensemble :

(a) un aldéhyde de formule générale (II)

(b) $R-CHO$ (II)

dans laquelle R a la signification donnée précédemment,

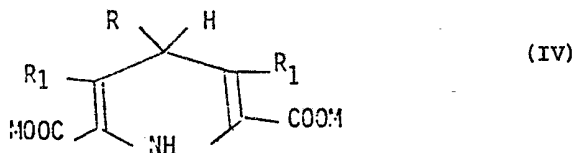
(b) de l'ammoniac,

(c) un acide alphacétocarboxylique ou un de ses esters ou un de ses sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine de formule générale (III) :

$R_1-CH_2-CO-COOM$ (III)

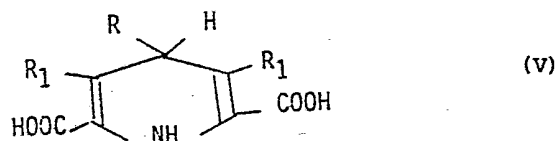
dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment et M représente R_2 dont la valeur a été donnée précédemment, un métal alcalin ou alcalino-terreux ou un cation ammonium,

pour obtenir un produit de formule générale (IV) correspondant :



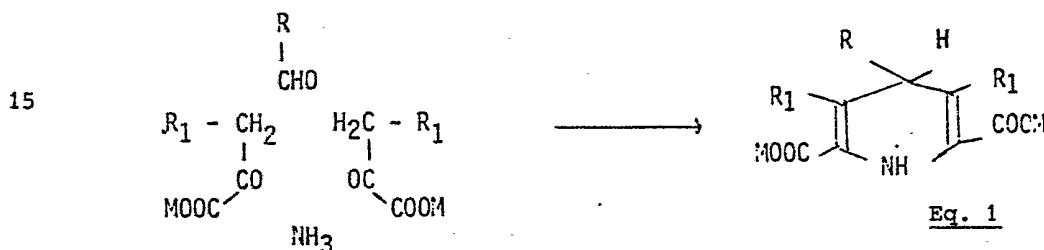
dans laquelle R, R₁ et M ont la signification donnée ci-avant, que, si nécessaire, l'on acidifie à pH = 2 pour obtenir un acide dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6 de formule générale (V)

5



10 dans laquelle R et R₁ ont la signification donnée ci-avant, et que, si désiré, l'on salifie ou estérifie selon des méthodes usuelles.

Cette hétérocyclisation tétramoléculaire mixte peut être schématisée par l'équation 1 :



20 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-avant est réalisé de la manière suivante :

- on l'effectue à pH alcalin, en atmosphère inerte et à une température comprise entre 60° C et 120° C, avantageusement à 100° C ;
- on l'exécute en milieu aqueux mais on peut également l'exécuter en présence d'un solvant ou d'un mélange de solvants miscibles à l'eau
- 25 compatibles tels que l'éthanol ;
- on utilise un excès d'ammoniac ;
- on emploie 2 + 0,3 moles du composé de formule générale (III) par mole d'aldéhyde de formule générale (II) engagé ;
- on peut également l'exécuter avantageusement en présence d'un
- 30 catalyseur tel qu'un agent alcalin (hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, par exemple).

Selon une variante du procédé ci-dessus, on peut remplacer, en tout ou partie, l'aldéhyde de formule générale (II) ainsi qu'une partie équivalente d'ammoniac par une quantité équivalente de l'aldimine

35 correspondante de formule générale (VI) :



dans laquelle R a la signification donnée précédemment.

Selon une deuxième variante du procédé ci-dessus, on peut remplacer, en tout ou partie, le composé de formule générale (III), ainsi qu'une partie équivalente d'ammoniac par une quantité équivalente de la cétimine correspondante de formule générale (VII) :



ou de son composé tautomère de formule générale (VIII) :



10 dans lesquelles R_1 et M conservent la signification donnée précédemment.

Selon une troisième variante du procédé ci-dessus, on peut remplacer, en tout ou partie, l'aldéhyde de formule générale (II) ainsi qu'une partie équivalente du composé de formule générale (III) par une quantité équivalente d'un des produits de condensation entre cet aldéhyde de formule générale (II) et le méthylène activé du produit de formule générale (III) répondant aux formules (IX) à (XI) :



25 dans lesquelles R, R_1 et M ont la signification donnée précédemment.

Enfin, selon une quatrième variante du procédé ci-dessus, le composé de formule générale (VIII) peut être remplacé par une quantité équivalente d'un de ses dérivés monoacylés sur l'atome d'azote tels que par exemple son dérivé N-acétyl ou N-benzoyl.

30 Les sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine des produits de formule générale (V) ci-dessus peuvent être préparés par un procédé classique tel que, par exemple, par action sur lesdits produits de formule générale (V) des bases correspondantes ou par réaction de double décomposition ou par tous procédés usuels connus pour ce type
35 d'acides dihydropyridinedicarboxyliques. La réaction de salification est avantageusement effectuée dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'oxyde de diéthyle, l'acétone, le dioxanne, le tétrahydrofuranne.

Les esters des produits de formule (V) ci-dessus peuvent être obtenus de façon habituelle par action sur lesdits produits de formule (V) d'un alcool de formule générale (XII) R_2OH dans laquelle R_2 a la signification donnée précédemment, de préférence en milieu
 5 acide, en présence d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, l'acide orthophosphorique.

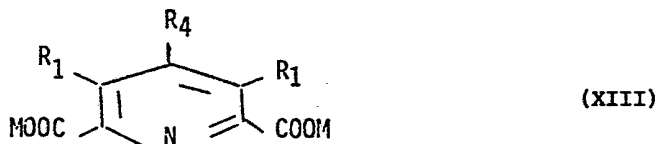
Le procédé selon l'invention est très général. Il peut être effectué au départ d'un aldéhyde aliphatique, aromatique ou hétéro-
 10 cyclique. L'acide glyoxylique et les aldéhydes alpha-béta insaturés peuvent également être utilisés.

Les composés de formule générale (III) sont d'un accès facile. Ils peuvent être obtenus, par exemple, soit par hydrolyse d'une azlactone insaturée ou d'un alphacétonitrile, soit par dégradation d'esters éthoxyalylacétiques ou de dérivés maloniques.

15 Il est connu d'une part que les dihydro-1,4 pyridines s'oxydent aisément en pyridines correspondantes et d'autre part que les acides pyridinecarboxyliques se décarboxylent facilement. En conséquence, les produits de formule générale (I) constituent des matières premières intéressantes pour accéder à des acides pyridinedicarboxylique-2,6, sus-
 20 ceptibles d'être décarboxylés en pyridines substituées correspondantes.

Cette application des produits de formule générale (I) à la préparation de pyridines substituées constitue un autre objet de l'in-
 vention.

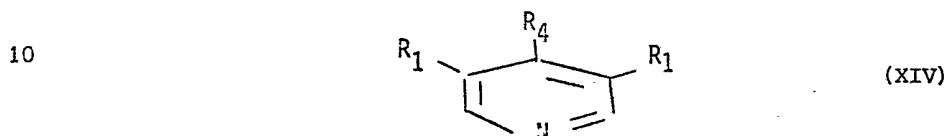
25 Selon l'invention, les dihydro-1,4 pyridines de formule générale (I), ainsi que les sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine des produits de formule générale (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, à l'exception des produits de formule générale (I) où R représente un groupement carboxyle, peuvent être oxydés en pyri-
 30 dines correspondantes de formule générale (XIII) :



35 dans laquelle R_1 et M conservent la signification donnée précédemment et R_4 représente R à l'exception d'un groupement carboxyle.

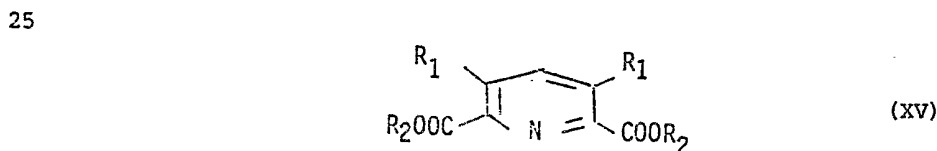
Cette oxydation est réalisée par des moyens classiques tels que, par exemple, déshydrogénation, dismutation, transfert enzymatique d'hydrogène (P.M. CARBATEAS et al., J. Heterocyclic Chem., 1974, 11, 819-821 ; U. EISNER et al., Chem. Rev., 1972, 72, 31-34).

5 Les produits de formule générale (XIII) ci-dessus dans laquelle M représente un atome d'hydrogène et R_1 et R_4 ont la valeur précédemment donnée, peuvent être décarboxylés très facilement en produit de formule générale (XIV) :



dans laquelle R_1 et R_4 conservent la signification donnée précédemment.
15 Cette scission des acides pyridinedicarboxyliques-2,6 éventuellement substitués, de formule générale (XIII) dans laquelle M représente un atome d'hydrogène est d'autant plus facile que les groupements carboxyles sont soumis à l'effet négatif de l'atome d'azote hétérocyclique et, de ce fait, elle est effectuée par simple chauffage.

20 Les acides dihydro-1,4 pyridinecarboxyliques-4 de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupement carboxyle, soumis à une oxydation telle que décrite ci-dessus, se décarboxylent simultanément sur le sommet 4 pour conduire directement aux pyridines de formule générale (XV)



30 dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée précédemment.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1

Acide dihydro-1,4 triphényl-3,4,5 pyridinedicarboxylique-2,6

35 On chauffe au reflux durant 30 minutes, en atmosphère inerte :

- 40,8 g (0,2 mole) de phénylpyruvate de sodium monohydraté,
- 10,6 g (0,1 mole) de benzaldéhyde,
- 10,3 g (0,2 mole) d'ammoniaque à 33 %,

dans 200 cm³ (0,8 mole) de soude 4N.

- 5 Après refroidissement du milieu réactionnel à la température ambiante, le précipité formé est filtré puis il est dissous dans 400 g d'eau. Cette solution est ensuite acidifiée à pH = 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on filtre le précipité formé. On le lave à l'eau puis on le sèche à poids constant sous vide à 40° C. On obtient
- 10 ainsi 27 g (68mmoles) d'acide dihydro-1,4 triphényl-3,4,5 pyridinedicarboxylique-2,6 présentant un point de fusion de 168° C avec décomposition et caractérisé par son spectre RMN¹H (DMSOd₆) : 4,25 ppm, s, 1H ; 7,1 ppm, m, 15H ; + 3 protons mobiles.

- 15 Cet acide recristallise par chaud et froid dans l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone, en donnant un solvat cristallisé avec une mole soit d'acide acétique, soit de tétrachlorure de carbone.

Microanalyse

		C %	H %	N %	Cl %	
	C ₂₅ H ₁₉ NO ₄ .CCl ₄					
20	P.M. 551,25	Calculés	56,64	3,47	2,54	25,73
		Trouvés	56,4	3,4	2,4	25,4

Dosage fonctionnel : acidimétrie 3,59 ± 0,03 méq/g,
soit 99,2 ± 0,5 % de la théorie.

- 25 A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 2

Acide triphényl-3,4,5 pyridinedicarboxylique-2,6

On dissout 11,9 g (30 mmoles) d'acide triphényl-3,4,5 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6 dans 100 cm³ (140 mmoles) de soude 1,4 N.

- 30 On introduit ensuite dans cette solution, sous agitation : 17 g (14 cm³) d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 48° chlorométrique français. Un précipité se forme instantanément ; on le filtre puis on le redissout dans le minimum d'eau à 20° C.

- 35 La solution obtenue est ensuite acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un nouveau précipité que l'on filtre, lave à l'eau et enfin sèche à poids constant sous vide

à 60° C. On isole ainsi 7,2 g (18,2mmoles) d'acide triphényl-3,4,5 pyridinedicarboxylique-2,6 présentant un point de fusion avec décomposition de $190 \pm 2^\circ$ C.

Microanalyse

5			C %	H %	N %
	$C_{25}H_{17}NO_4$				
	P.M. 395,40	calculés	75,93	4,33	3,54
		trouvés	75,6	4,2	3,4

10 A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 3

Acide dihydro-1,4 diphényl-3,5 paraméthoxyphényl-4 pyridinedicarboxylique-2,6

15 On chauffe au reflux pendant 30 minutes, en atmosphère inerte,
- 40,8 g (0,2 mole) de phénylpyruvate de sodium monohydraté,
- 13,6 g (0,1 mole) de paraanisaldéhyde,
- 10,3 g (0,2 mole) d'ammoniaque à 33 %
dans 200 cm³ (0,8 mole) de soude 4N.

20 Après refroidissement du milieu réactionnel à la température ambiante, le précipité formé est filtré, puis il est traité comme dans l'exemple 1. On isole ainsi 28,2 g (66 mmoles) d'acide dihydro-1,4 diphényl-3,5 paraméthoxyphényl-4 pyridinedicarboxylique-2,6 cristallisé présentant un point de fusion de 191° C avec décomposition et caractérisé par son spectre RMN¹H (acétone d₆) : 3,6 ppm, s, 3H ; 4,05 ppm, s, 1H ; 6,6 ppm, d, J = 9 Hz, 2H ; 6,9 ppm, d, J = 2 Hz, 2H ; 6,95 ppm, m, 10H ; + 3 protons mobiles.

Microanalyse

			C %	H %	N %
	$C_{26}H_{21}NO_5$				
30	P.M. 427,44	calculés	73,06	4,95	3,28
		trouvés	72,7	4,9	3,4

A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 4

35 Acide dihydro-1,4 phényl-4 pyridinedicarboxylique-2,6

On chauffe 30 minutes au reflux en atmosphère inerte :

- 17,6 g (0,2 mole) d'acide pyruvique,
- 10,6 g (0,1 mole) de benzaldéhyde,
- 10,3 g (0,2 mole) d'ammoniaque à 33 %,

5 dans 280 cm³ (1,12 mole) de soude 4N.

Après refroidissement du milieu réactionnel à la température ambiante, le précipité formé est filtré puis il est traité comme dans l'exemple 1. On isole ainsi 13 g (53 mmoles) d'acide dihydro-1,4 phényl-4 pyridinedicarboxylique-2,6 cristallisé, soit un rendement de 53 % de la théorie calculé par rapport au benzaldéhyde mis en oeuvre.

A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 5

Acide phényl-4-pyridinedicarboxylique-2,6

15 En traitant l'acide dihydro-1,4 phényl-4 pyridinedicarboxylique-2,6 comme décrit dans l'exemple 2, on obtient l'acide phényl-4-pyridinedicarboxylique-2,6 présentant un point de fusion de 213° C (D.D. WELLER et al., J. Org. Chem., 1982, 47, 4803-6, F = 213° C).

Exemple 6

20 Acide dihydro-1,4 diphényl-3,5 pyridinetricarboxylique-2,4,6

On chauffe au reflux pendant 30 minutes, en atmosphère inerte :

- 20,5 g (0,1 mole) de phénylpyruvate de sodium monohydraté,
- 7,4 g (50 mmoles) d'acide glyoxylique en solution aqueuse

à 50 % en poids,

25 - 5,1 g (0,1 mole) d'ammoniaque à 33 %, dans 143 cm³ (0,5 mole) de soude 3,5N.

La solution réactionnelle est ensuite refroidie à la température ambiante, puis elle est acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau puis séché sous vide à poids constant à 60° C. On isole ainsi 7,6 g (20,8 mmoles) d'acide dihydro-1,4 diphényl-3,5 pyridinetricarboxylique-2,4,6, soit un rendement de 41,5 % de la théorie calculée par rapport à l'acide glyoxylique mis en oeuvre.

Exemple 7

35 Acide diphényl-3,5 pyridinedicarboxylique-2,4

On traite à 20° C une solution de 7,6 g (20,8 mmoles) d'acide

dihydro-1,4 diphényl-3,5 pyridinetricarboxylique-2,4,6 dans 40 cm³ (0,14 mole) de soude 3,5 N, avec 8 cm³ d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 48° chlorométrique français.

Il se forme instantanément un précipité que l'on essore puis que l'on redissout dans le minimum d'eau à 20° C. Cette solution est ensuite acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La suspension obtenue est ensuite extraite avec de l'oxyde de diéthyle puis par chasse sous vide du solvant d'extraction, on obtient l'acide cherché.

On isole ainsi 4,7 g (15 mmoles) d'acide diphényl-3,5 pyridine dicarboxylique-2,4 cristallisé, présentant après recristallisation dans l'acide acétique un point de fusion de 171° C avec décomposition et caractérisé par son spectre RMN¹H (acétone d₆) : 8 ppm, s, 1H ; 7,6 ppm, m, 10 H, + 2 protons mobiles.

Microanalyse

		C %	H %	N %
C ₁₉ H ₁₃ NO ₄				
P.M. 319,30	calculés	71,46	4,1	4,39
	trouvés	71,4	4,0	4,2

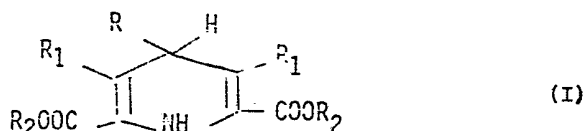
A la connaissance de la demanderesse, ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Cet acide soumis à une décarboxylation dans des conditions identiques à celles employées par C.P. FARLEY et E.L. ELIEL, J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 3482 pour décarboxyler l'acide diphényl-3,5 picolinique, conduit à la diphényl-3,5 pyridine présentant un point de fusion de 135-139° C (littérature F = 135-139° C).

Il est bien entendu que la présente invention n'a été décrite qu'à titre purement explicatif mais nullement limitatif et qu'on pourra y apporter toute modification utile, notamment dans le domaine des équivalences techniques, sans sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Dihydro-1,4 pyridine de formule générale (I) :



dans laquelle :

R représente un groupement carboxyle ou alkyle inférieur ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs (de
10 préférence un ou deux) radicaux choisis parmi les radicaux : hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur, halogéno ;

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur, phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants du groupement alkyle inférieur consistant en un ou plusieurs
15 radicaux (de préférence un ou deux) choisis parmi les radicaux phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants du groupement phényle ou hétérocyclique consistant en un ou plusieurs (de préférence un ou deux) radicaux choisis parmi les radicaux : hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur, halogéno ;

20 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

ainsi que les sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine des produits de formule générale (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène.

25 2. Dihydro-1,4 pyridine selon la revendication 1 caractérisée par le fait que les substituants R et R₁, identiques ou différents, sont des groupes phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur ou halogéno.

30 3. Dihydro-1,4 pyridine selon la revendication 1 caractérisée par le fait que ce sont des acides dihydro-1,4 pyridinetricarboxylique-2,4,6 substitués sur les sommets 3 et 5 par des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyle, alkyle inférieur, alcoyle inférieur ou halogéno.

35 4. Dihydro-1,4 pyridine selon la revendication 1 caractérisée par le fait qu'il s'agit de l'acide triphényl-3,4,5 dihydro-1,4 pyridine dicarboxylique-2,6.

5. Dihydro-1,4 pyridine selon la revendication 1 caractérisée par le fait qu'il s'agit de l'acide diphenyl-3,5 paraméthoxyphenyl-4 dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6.

6. Dihydro-1,4 pyridine selon la revendication 3 caractérisée par le fait qu'il s'agit de l'acide dihydro-1,4 diphenyl-3,5 pyridinetricarboxylique-2,4,6.

7. Procédé de préparation des dihydro-1,4 pyridines selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on fait réagir ensemble :

a) un aldéhyde de formule générale (II)

10 $R-CHO$ (II)

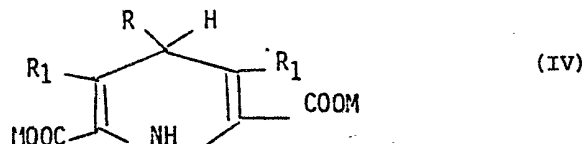
dans laquelle R a la signification donnée pour la formule (I) de la revendication 1,

b) de l'ammoniac,

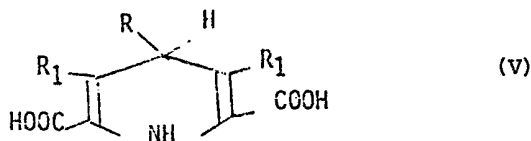
c) un acide alphacétocarboxylique ou un de ses esters ou un de ses sels de métal alcalin, alcalino-terreux ou d'amine de formule générale (III)

$R_1-CH_2-CO-COOM$ (III)

dans laquelle R_1 a la signification donnée pour la formule (I) de la revendication 1 et M représente R_2 dont la valeur a été donnée dans la revendication 1, un métal alcalin ou alcalino-terreux ou un cation ammonium, pour obtenir un produit de formule générale (IV) correspondant :



dans laquelle R, R_1 et M ont la signification donnée ci-dessus, que, si nécessaire, l'on acidifie à pH = 2 pour obtenir un acide dihydro-1,4 pyridinedicarboxylique-2,6 de formule générale (V)



dans laquelle R et R₁ ont la signification donnée ci-dessus et que, si désiré, l'on salifie ou estérifie selon des méthodes usuelles.

8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé par le fait qu'on l'effectue à pH alcalin, en atmosphère inerte et à une température comprise entre 60° C et 120° C.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8 caractérisé par le fait qu'il est exécuté dans l'eau.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7, 8 et 9 caractérisé par le fait qu'il est réalisé en présence d'hydroxyde de sodium.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 caractérisé par le fait que le composé de formule générale (III) est l'acide pyruvique.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11 caractérisé par le fait que l'aldéhyde de formule générale (II) est l'acide glyoxylique.

13. Application des dihydro-1,4 pyridines selon la revendication 1 à l'exception des acides de formule générale (I) où R représente un groupement carboxyle à la préparation des pyridines correspondantes.

14. Application des dihydro-1,4 pyridines de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupement carboxyle à la préparation des pyridines correspondantes présentant le sommet 4 libre.

