



Concedido al Registro de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Patentes y con arreglo al contenido de la Memoria adjunta.

ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 461.994	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 26 39 257.4	1 de septiembre de 1.976	REPUBLICA FEDERAL ALEMANA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINOALQUILLIDENAMINO-1,4-DIHI-DROP IRIDINAS.

(71) SOLICITANTE (S)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)

Egbert Wehinger, Friedrich Bossert, Hors Meyer, Wulf Vater, Arend Heise, Stanislav Kazda, Kurt Stoepel.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

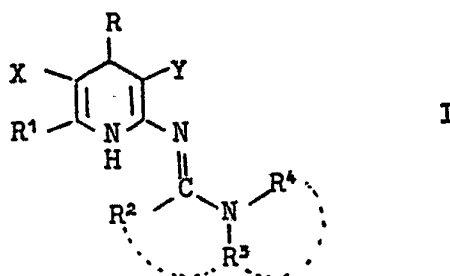
GOMEZ-ACEBO

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

Ya es conocido que los 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtienen si benzilidenacetato de etilo se hace reaccionar con  $\beta$ -amino-crotonato de etilo ó acetoacetato de etilo y amoníaco (Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898) ).

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

La invención se refiere a nuevas aminoalquilidenamino-1,4-dihidropiridinas de fórmula I



donde R significa un resto arilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazoilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo donde el resto arilo así como los heterociclos en caso dado contienen 1 a 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, dioxialquilenilo, halógeno trifluormetilo, trifluormetoxi, dialquilamino, nitro, ciano, azido, carbacoxi ó  $SO_m$ -alquilo ( $m = 0$  a  $2$ );

X e Y son iguales ó diferentes y representan los grupos  $-S(O)_n-$   
 $-R^5$  ó  $-CO-R^6$  donde n,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado más abajo  
definido;

5  $R^1$  significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ra-  
mificada, un resto arilo ó un resto aralquilo;

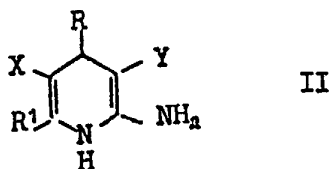
10  $R^2$  significa hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ra-  
mificada, pudiendo formar el resto alquilo, en caso dado junto  
con el fragmento estructural  $---\overset{n}{C}-\overset{i}{N}-R^3---$  en la forma indicada  
un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros ó significa  
aralquilo, y  $R^3$  y  $R^4$  son iguales ó distintos y significan un  
resto alquilo de cadena recta ó ramificada, un resto alcoxi-  
alquilo ó un resto aralquilo, donde  $R^3$  y  $R^4$ , en caso dado, for-  
man junto con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros  
que, en caso dado, está sustituido y que como ulterior hetero-  
átomo puede llevar un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno.

15 En los restos  $-S(O)_n-R^5$  y  $-CO-R^6$  representa n 0, 1 ó  
2;

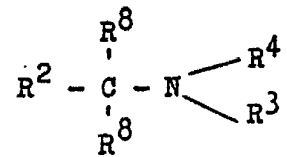
20  $R^5$  significa un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insa-  
turado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado  
está sustituido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, ó en  
el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un gru-  
po fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dial-  
quilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro ó un grupo  
fenilo ó sustituido por un grupo  $\alpha-$ ,  $\beta-$  ó  $\gamma$ -piridilo, ó por  
25 un grupo amino, pudiendo contener este grupo amino, dos susti-  
tuyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi alqui-  
lo, arilo ó aralquilo y donde estos sustituyentes forman, en  
caso dado, con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miem-  
bros que, como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de  
30 oxígeno ó de azufre, ó la agrupación N-alquilo, ó un resto ari-

lo, que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, dialquilamino ó nitro y  $R^6$  significa alquilo ó arilo ó aralquilo ó un grupo dialquilamino ó el grupo  $-OR^7$ , donde  $R^7$  significa un resto hidrocarburo saturado ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, ó en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dialquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro, ó grupo fenilo ó por un grupo  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo ó por un grupo amino, donde este grupo amino lleva dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxilalquilo, arilo, y aralquilo y donde estos sustituyentes forman, en caso dado, junto con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede llevar un átomo de oxígeno ó de azufre, ó la agrupación N-alquilo.

Asimismo se ha descubierto que los nuevos derivados de dihidropiridina se obtienen si 2-amino-1,4-dihidropiridinas de fórmula II



donde R,  $R^1$ , X e Y tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar, conforme a los métodos conocidos para la transformación de un grupo amino en el grupo aminoalquilideno, con derivados de amida de ácido, tales como por ejemplo diésteres de amida de ácido ortocarboxílico de fórmula IV

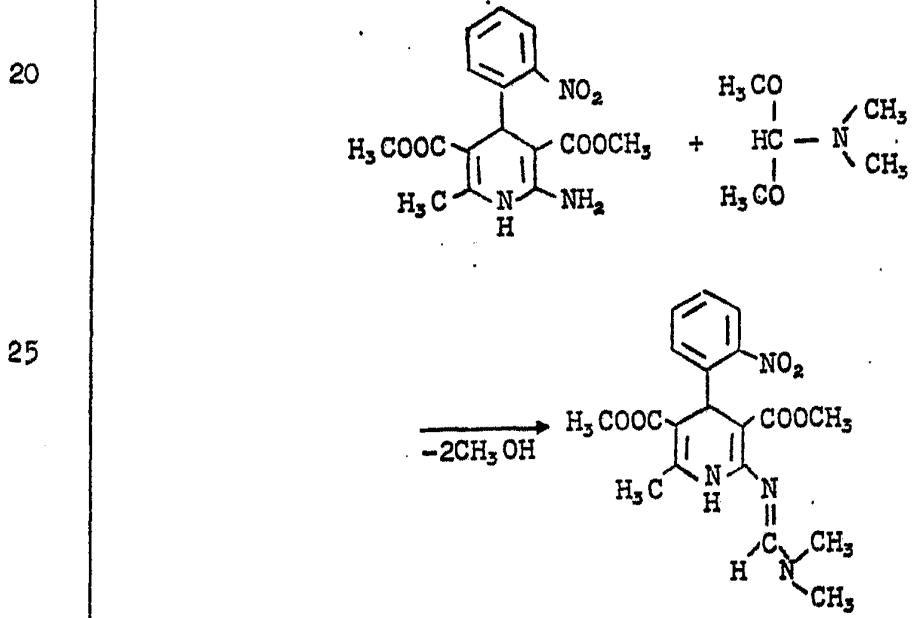


IV

5 donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados de arriba y R<sup>8</sup> significa un grupo alquilo inferior ó en caso dado en presencia de disolventes inertes.

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

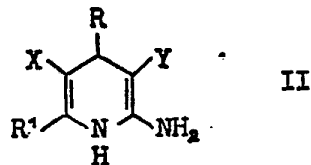
15 Empleando dimetilformamidodimetilacetal y 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Procedimiento de obtención

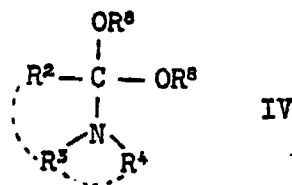
Según el procedimiento arriba indicado se hace reaccionar una 2-amino-1,4-dihidropiridina de fórmula II

5



con derivados de amida de ácido, especialmente con diésteres de amida del ácido ortocarboxílico (amidoacetales) de fórmula IV

10



15

En la fórmula II significa R preferentemente un resto fenilo ó naftilo, ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracínilo quinolilo, isoquinolilo, indolilo benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo. Los heterociclos mencionados, así como especialmente el resto fenilo, pueden llevar 1 a 3 sustituyentes iguales ó distintos siendo mencionados como sustituyentes, preferentemente, fenilo, alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 8, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, alquileo con 3 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, alquenoilo ó alquini-

20

25

30

especialmente fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo, trifluor-  
metoxi, nitro, ciano azido, dialquilamino preferentemente con  
1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, por grupo alqui-  
lo, carbalcoxi, preferentemente 2 a 4, especialmente 2 ó 3 áto-  
5 mos de carbono ó  $SO_m$ -alquilo, donde m significa un número de 0  
a 2 y alquilo, preferentemente conteniendo 1 a 4, especialmen-  
te 1 ó 2 átomos de carbono.

Además, en la fórmula II los restos X e Y, pueden ser  
iguales ó diferentes y significan los grupos  $-S(O)_n-R^5$  ó  $-CO-R^6$   
10 donde  
n representa 0, 1 ó 2,  
 $R^5$  significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada  
ó cíclica, saturado ó insaturado, alifático, que en caso dado  
está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, ó  
15 en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un  
grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno,  
tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, dialquilamino, en cada  
caso con 1 a 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con  
1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,  
20 trifluormetilo ó nitro ó por un grupo  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo o  
por un grupo amino, llevando este grupo amino dos sustituyen-  
tes iguales ó diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos  
de carbono, alcoxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, feni-  
lo y aralquilo, especialmente pencilo, y donde estos sustitui-  
25 yentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo  
de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede conte-  
ner un átomo de oxígeno ó de azufre ó  
significa un resto arilo, especialmente un resto fenilo, que  
en caso dado puede llevar 1 a 3 sustituyentes iguales ó dife-  
30 rentes, siendo mencionados como sustituyentes el alquilo de ca

dena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, halógeno tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi y dialquilamino, en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono por grupo alquilo ó nitro y

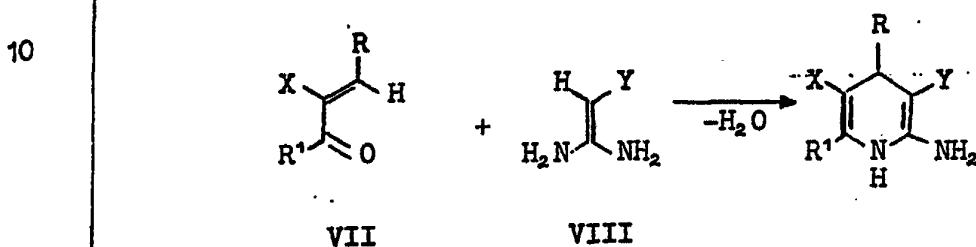
$R^6$  significa un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un resto fenilo, un resto bencilo ó un grupo dialquilamino con hasta 4 átomos de carbono, por cada grupo alquilo, donde los grupos alquilo forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno ó de azufre, ó por el grupo  $OR^7$ , donde

$R^7$  significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificado ó cíclico, saturado ó insaturado con hasta 8 átomos de carbono que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, ó en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, dialquilamino, en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo ó por un grupo amino, llevando este grupo amino 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 estos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno ó de azufre.

Además, en la fórmula II

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, un resto fenilo ó un resto bencilo.

5 Las 2-amino-1,4-dihidropiridinas de fórmula II, empleadas como productos de partida, ya han sido ampliamente descritas ó se pueden obtener según métodos conocidos por reacción de compuestos de iliden-carbonilo de fórmula VII con compuestos endiamino de fórmula VIII



15 (véase H. Meyer, F. Bossert, W. Vater y K. Stoepel, publicación alemana DOS 2 210 674, fecha de publicación: 13 de septiembre de 1973).

Como ejemplos sean mencionados:

- 20 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo,
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-n-butilo,
- 2-amino-4-(2'-trifluormetilfenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de diisopropilo,
- 25 2-amino-4-(2'-cianofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de diisobutilo,
- 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-β-metoxietilo,
- 30 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-metoxifenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo,

- 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo,
- 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(3'-cianofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isobutilo,
- 5 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(4'-dimetilaminofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de ciclopentilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(3'-metilsulfonilfenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(2'-proparfiloxifenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -fenoxietilo,
- 10 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de piridil-3-metilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(2'-cianofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -dimetilaminoetilo,
- 15 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -N-bencil-N-metilaminoetilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(piridil-3)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de etilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(piridil-2)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo,
- 20 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(quinolinil-4)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -metoxietilo,
- 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(tienil-2)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de ciclopentilo,
- 25 2-amino-3-metoxicarbonil-4-(fural-2)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de n-butilo,
- 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo,
- 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo.
- 30

En la fórmula IV están

R<sup>8</sup> por un resto alquilo inferior con 1 a 4, especialmente con 1 a 2 átomos de carbono,

5 R<sup>2</sup> significa hidrógeno, ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con hasta 8 átomos de carbono, especialmente hasta 4 átomos de carbono, donde el resto alquilo puede formar en caso dado junto con el fragmento estructural  $-C-N-R^3$  en la forma indicada un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, y los restos

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, que pueden ser iguales ó diferentes, significan un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con hasta 8 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, un resto alcoxilalquilo, con hasta 6 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, ó un resto aralquilo, especialmente con un resto bencilo, donde los grupos alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros que, en caso dado, como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno ó de azufre.

20 Los amidoacetales de fórmula IV empleados como productos de partida son ya conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, H. Meerwein, W. Florian, N. Schön y G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, y s. (1961) ).

Como ejemplos sean mencionados:

25 dimetilformamidadimetilacetal,  
dimetilformamidadietilacetal,  
dimetilformamida-d-n-butylacetal,  
dimetilformamida-(di-β-metoxi-etil)-acetal,  
piperidino-dietoxi-metano,  
30 morfolino-dietoxi-metano,

dimetilacetamidadietilacetal,  
dimetilacetamidadietilacetal del ácido butírico,  
dimetilamidadietilacetal del ácido isobutírico,  
N-metil-pirrolidon-2-dietilacetal,  
5 N-metil-piperidinon-2-dietilacetal,  
N-metil- $\epsilon$ -caprolactama-dietilacetal.

La reacción se puede realizar tanto con, como también sin diluyentes. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrocarburos tales como bencina,  
10 na, benceno ó tolueno, los hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono ó clorobenceno, los alcoholes, tales como metanol, etanol ó butanol, los éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicolmonometiléter y glicoldimetiléter, además di-  
15 metilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se calienta la mezcla de  
20 reacción a temperaturas entre 50 y 150°C.

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

En la realización del procedimiento de la presente  
25 invención se hace reaccionar un mol de la 2-amino-1,4-dihidropiridina de fórmula II con 1 a 2 moles de amidoacetal de fórmula IV. Los productos de reacción que se obtienen en la mayoría de los casos en forma cristalina se suspenden en poco éter, se separan por succión y para su purificación  
30 se recristalizan en un disolvente adecuado.

El procedimiento de obtención anterior se indica solamente como aclaración y la obtención de los compuestos de fórmula I no está limitada a este procedimiento, sino que se puede utilizar cualquier modificación de este procedimiento en igual forma para la obtención de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma estereoisómeras que se comportan 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 presente invención. Estas se pueden separar en forma conocida en los componentes estereoisómeros unitarios (véase, por ejemplo, E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds McGraw Hill, 1962).

Además de los compuestos activos de la presente invención mencionados en los ejemplos de obtención sean mencionados los siguientes:

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

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

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

2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo,

2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxycarbonil-4-(2'-trifluorometilfenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de ciclo-pentilo,

2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxycarbonil-4-(3'-nitrofenil)

- 6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -metoxietilo,  
2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(3'-metilsul-  
fonilfenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -fe-  
noxi-  
5 2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(2'-cianofe-  
nil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de ( $\beta$ -piridil-  
2)-etilo,  
2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(2'-metilfe-  
nil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de bencilo,  
10 2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitrofe-  
nil)-6-etil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de 4-trifluome-  
tilbencilo,  
2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofe-  
nil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -dimetilami-  
15 no-etilo,  
2-(dimetilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitrofe-  
nil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -N-bencil-  
-N-metilamino-etilo,  
2-(di-n-butilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(2'-nitro-  
20 fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo,  
2-(di-n-butilaminometilenamino)-3-metoxicarbonil-4-(3'-nitro-  
fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropi-  
lo,  
2-(di-n-butilaminometilenamino)-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitro-  
25 fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo,  
2-(di-n-butilaminometilenamino)-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitro-  
fenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -metoxi-  
etilo,  
2-(di-n-butilaminometilenamino)-3-isopropiloxicarbonil-4-(3'-  
30 nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de meti-

10.

De especial importancia son las aminoalquilidienami  
no-1,4-dihidropiridinas de fórmula I donde

5 R significa un resto fenilo, que en caso dado está sustituido  
por nitro, ciano, halógeno, especialmente cloro trifluormetilo,  
metilo ó metoxi ó por piridilo ó naftilo y

X e Y son iguales ó diferentes y significan los grupos  $-SO_2-R^5$   
ó  $-CO-R^6$  donde  $R^5$  significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono  
10 ó fenilo y  $R^6$  significa un resto alcoxi de cadena recta, ra  
mificada ó cíclico con 1 a 6 átomos de carbono, que en la ca-  
dena alquilenno puede estar en caso dado interrumpido por otro  
átomo de oxígeno, ó por un resto alcoxi con 2 ó 3 átomos de car-  
bono, que está sustituido por un grupo dimetilamino ó un grupo  
n-bencilo-n-metilamino y

15  $R^1$  significa metilo ó etilo y

$R^2$  significa hidrógeno ó alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,  
 $R^3$  y  $R^4$  son iguales ó diferentes y en cada caso significan un  
resto alquilo, un resto alcoxialquilo ó un resto bencilo ó  
 $R^3$  bién con  $R^4$  juntos forman un anillo de 5 a 7 miembros ó  
20  $R^3$  junto con  $R^2$  forman un anillo de 5 a 7 miembros.

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

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

1) Los productos producen, en administración parenteral, oral  
y perlingual una clara dilatación de los vasos coronarios de  
larga duración.

30 Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza  
por un efecto simultaneo aliviador del corazón similar al nitrato.

Influencian ó bien varían el metabolismo cardiaco en el sentido de un ahorro de energía.

2) La excitabilidad del sistema dormador de irritación y conductor de excitación dentro del corazón se reduce, resultando un efecto antivibratil demostrable en dosis terapéuticas.

3) Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo el efecto de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos ó manifestarse más ó menos aislado en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).

4) Los compuestos reducen la presión sanguínea de los animales normotónicos e hipertónicos y se pueden emplear por lo tanto como medios antihipertensivos.

5) Los compuestos tienen un efecto fuertemente músculo-espasmolítico, que se destacan en la musculatura lisa del estómago, del tracto digestivo, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

Los compuestos de la presente invención son adecuados, debido a éstas propiedades, especialmente para la profilaxia y terapia de las enfermedades cardíacas isquémicas agudas y crónicas en el más amplio sentido, para la terapia de la alta tensión, así como el tratamiento de las perturbaciones en el riego sanguíneo cerebral y periférico.

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.

Aquí deberá encontrarse la sustancia terapéuticamente activa en una concentración de unos 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen

de dosificación indicado.

Las formulaciones se obtienen, por ejemplo, alargando las sustancias activas con disolventes y/ó excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/ó agentes de dispersión, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente, en caso dado se pueden emplear disolventes orgánicos como agentes disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

10 agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete y de sésamo), alcoholes (tales como alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos tales como, por ejemplo, minerales naturales molidos (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), 15 minerales sintéticos molidos (por ejemplo, ácido silícico, altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de ácido graso polioxi- 20 etilénico, éter de alcohol graso polioxi- etilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos) agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, desliviaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico sódico).

25 La aplicación se efectua en la forma usual, preferentemente por vía oral ó parenteral, especialmente por vía perlingual ó intravenosa. 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 30 y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como féculas,

preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, destinadas para aplicaciones orales, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor ó colorantes.

Para el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando materiales excipientes líquidos adecuados:

Por lo general ha demostrado ser ventajoso, administrar en la aplicación intravenosa cantidades desde unos 0,001 hasta 5 mg/kg, preferentemente unos 0,05 hasta 2 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la aplicación oral asciende la dosificación a unos 0,05 hasta 10 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

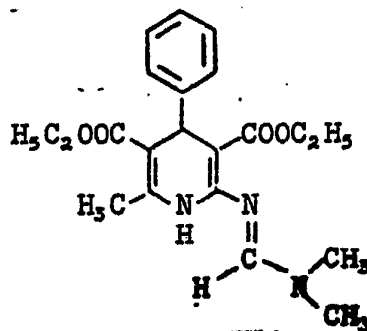
Sin embargo, en caso dado, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo ó bien la clase de la vía de aplicación, pero también en base de la clase del animal y de su comportamiento individual con respecto al medicamento ó bien de la clase de formulación y del momento ó bien del intervalo en que se efectua la administración. Así en algunos casos pueden ser suficientes cantidades inferiores a la cantidad mínima mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad máxima mencionada. En el caso de una aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente vale también aquí lo arriba expuesto.

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

5

2-(dimetilaminometilenamino)-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



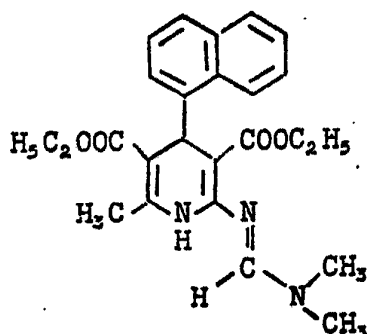
10

15 g (45 mMoles) de 2-amino-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se calientan junto con 10 g (84 mMoles) de dimetilformamidodimetilacetal a 100°C y se agita durante unos 60 minutos a ésta temperatura. Durante el enfriamiento solidifica la masa de reacción que se suspende en poco éter, se separa por succión y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 131°C Rendimiento: 13,7 g (79 %)

15

Ejemplo 2

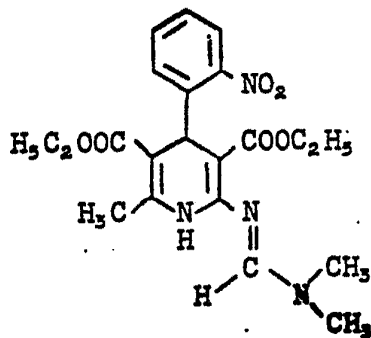


Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción de

45 mMoles de 2-amino-4-(naftil-1)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 84 mMoles de dimetilformamidodimetilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-4-(naftil-1)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo del p.f.: 180°C (etanol).

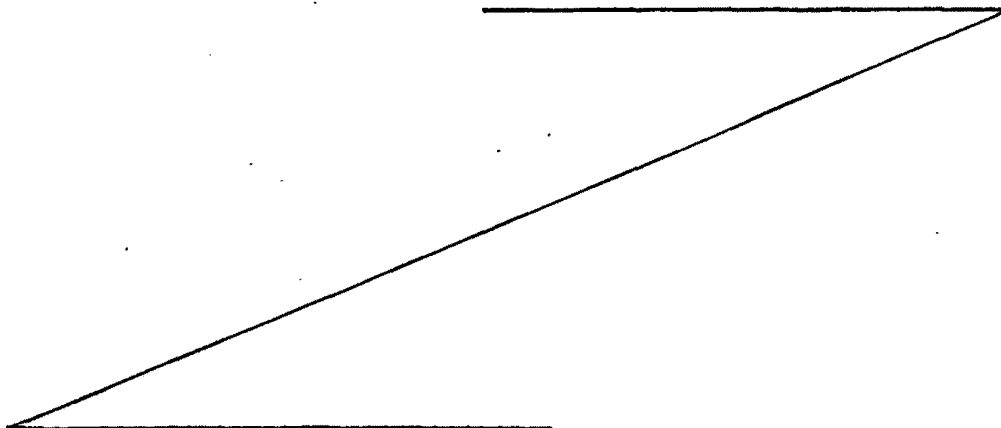
5 Rendimiento: 65 % de la teoría.

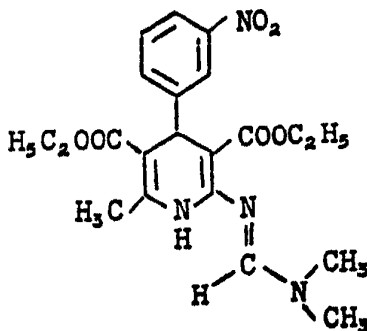
Ejemplo 3



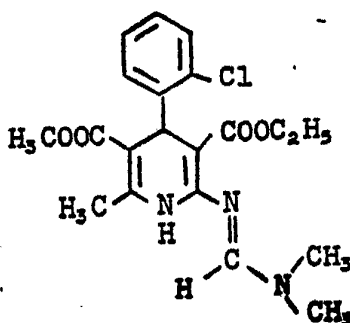
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción  
10 de 45 mMoles de 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 84 mMoles de dimetilformamidodimetilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 126°C (etanol).

15 Rendimiento: 70 % de la teoría.



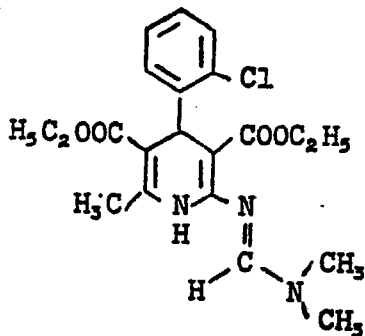
Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
 45 mmoles de 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-  
 3,5-dicarboxilato de dietilo y 84 mmoles de dimetilformamidodimetil-  
 5 acetil el 2-(dimetilaminometileno)-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-  
 dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 150°C (etanol).  
 Rendimiento: 73 % de la teoría.

10 Ejemplo 5

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
 54 mmoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-5-metoxicarbonil-6-metil-  
 1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 68 mmoles de dimetil-  
 15 formamidodietilacetil el 2-(dimetilaminometileno)-4-(2'-cloro-  
 fenil)-5-metoxicarbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de  
 etilo, del p.f.: 137°C (etanol).  
 Rendimiento: 68 % de la teoría.

Ejemplo 6

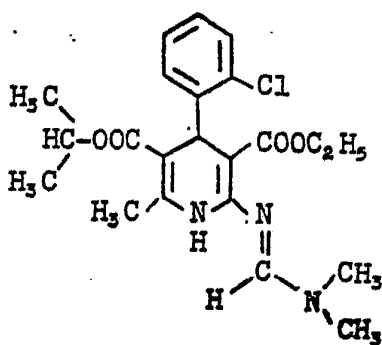


5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles de dimetilformamidodietil-acetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 140°C (etanol).

Rendimiento: 75 % de la teoría.

10

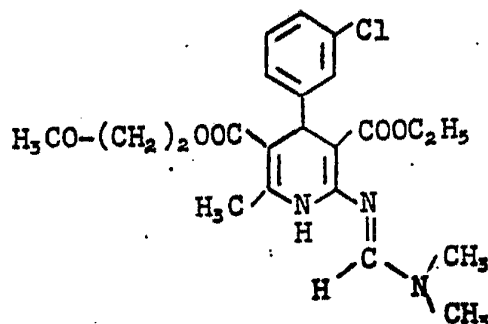
Ejemplo 7



15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-5-carboxilato de isopropilo y 68 mMoles de dimetilformamidodietilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo, del p.f.: 138°C (etanol), Rendimiento: 66 % de la teoría.



Ejemplo 10

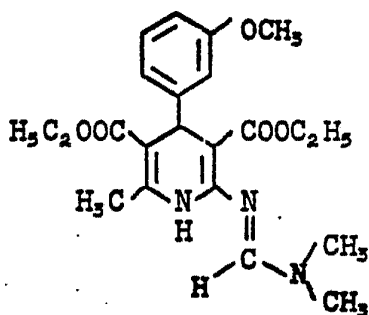


Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
45 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-  
5 dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -metoxietilo y 68 mMoles de dimetil-  
formamidodietilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-3-etoxicarbonil-  
4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -me-  
toxietilò, del p.f. 120°C (etanol).

Rendimiento: 65 % de la teoría.

10

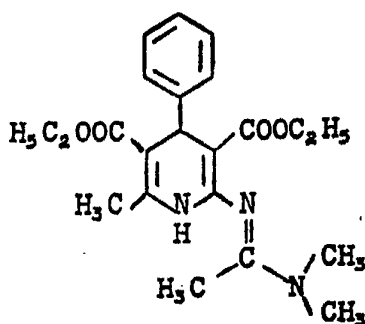
Ejemplo 11



Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
45 mMoles de 2-amino-4-(3'-metoxifenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-  
15 dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles de dimetilformamidodietilacetal  
el 2-(dimetilaminometilenamino)-4-(3'-metoxifenil)-6-metil-1,4-dihi-  
dropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f. 136°C (etanol).

Rendimiento 70 % de la teoría.

Ejemplo 12

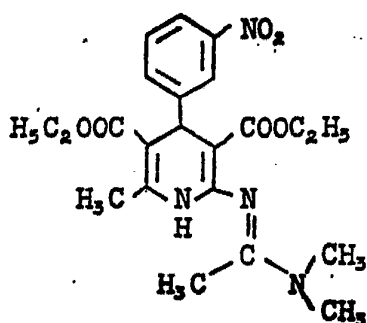


5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles de dimetilacetamidodietilacet

(1-dimetilamino-etilidenamino)-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f. 126°C (etanol).

Rendimiento: 56 % de la teoría.

10 Ejemplo 13

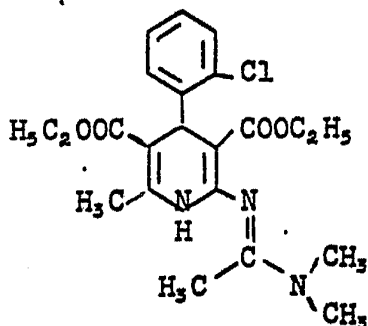


15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles dedimetilacetamidodietilacet

tal el 2-(1-dimetilamino-etilidenamino)-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 172°C (etanol).

Rendimiento: 52 % de la teoría.

Ejemplo 14

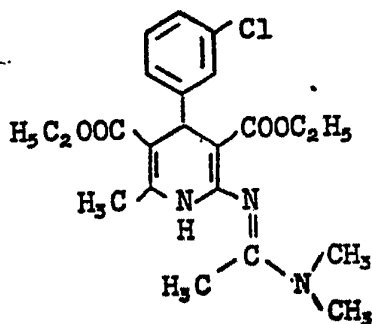


5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles de dimetilacetamidodietil-acetal el 2-(1-dimetilamino-etilidenamino)-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 181°C (etanol).

Rendimiento: 62 % de la teoría.

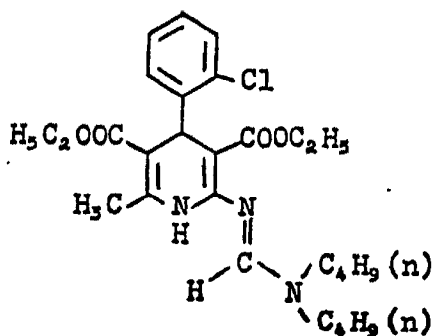
10

Ejemplo 15



15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 45 mMoles de 2-amino-4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 68 mMoles de dimetilacetamidodietil-acetal el 2-(1-dimetilamino-etilidenamino)-4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 160°C (etanol). Rendimiento: 60 % de la teoría.

Ejemplo 16

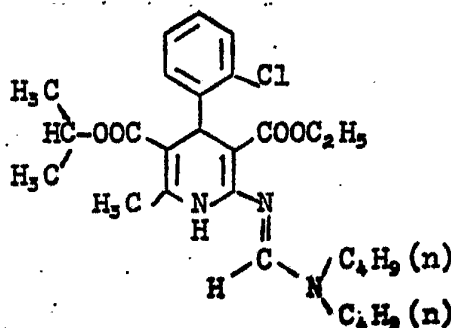


5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 50 mMoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 87 mMoles de di-n-butil-formamidodietil-acetal el 2-(di-n-butilamino-metilenamino)-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f. 126°C (etanol).

Rendimiento: 60 % de la teoría.

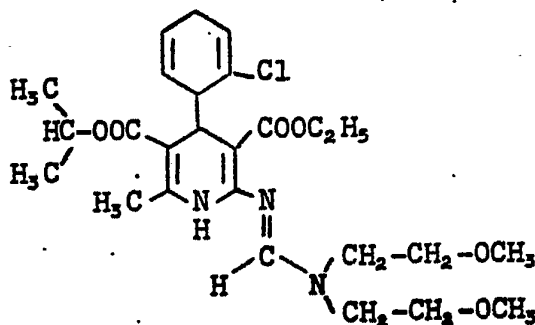
10

Ejemplo 17



15 Análogo al ejemplo 1, se obtiene por reacción de 48 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 90 mMoles de di-n-butil-formamidodietilacetal el 2-(di-n-butilamino-metilenamino)-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo del p.f.: 126°C (etanol). Rendimiento 56 % de la teoría.

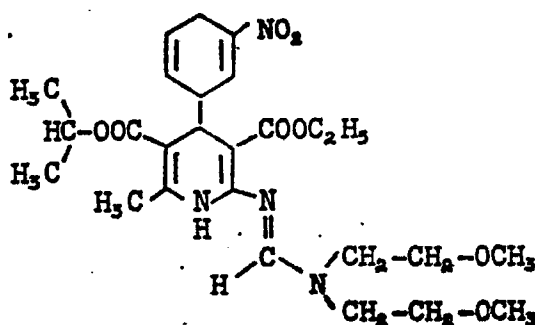
Ejemplo 18



5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 30 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 50 mMoles de di-( $\beta$ -metoxietil)-formamidodietilacetal el 2-(di- $\beta$ -metoxietilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo, del p.f. 92°C (etanol/éter).  
Rendimiento: 70 % de la teoría.

10

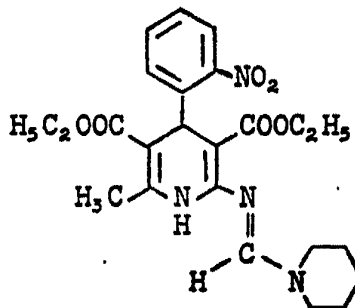
Ejemplo 19



15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 30 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 50 mMoles de di-( $\beta$ -metoxietil)-formamidodietilacetal el 2-(di- $\beta$ -metoxietilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato, del p.f.: 119°C (etanol).

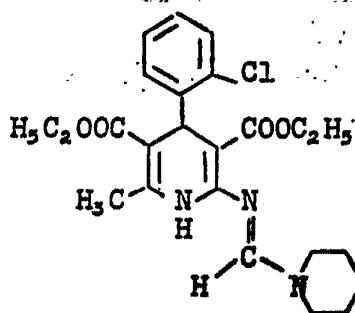
Rendimiento: 72 % de la teoría.

Ejemplo 20



5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
50 mMoles de 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-  
3,5-dicarboxilato de dietilo y 100 mMoles de piperididodietilacetal  
de ácido fórmico el 2-(piperidinometilenoamino)-4-(2'-nitrofenil)-6-  
10 metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.:  
142°C (etanol).  
Rendimiento: 70 % de la teoría.

Ejemplo 21

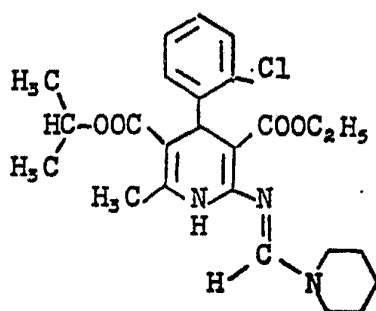


15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
50 mMoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-  
3,5-dicarboxilato de dietilo y 80 mMoles de piperididodietilacetal  
de ácido fórmico el 2-(piperidinometilenoamino)-4-(2'-clorofenil)-6-

metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.:  
145°C (etanol).

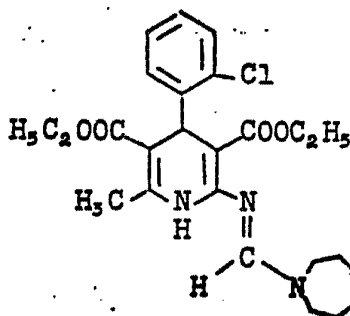
Rendimiento: 63 % de la teoría.

5 Ejemplo 22



Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
48 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-  
dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 80 mMoles de piperidido-  
10 dietilacetato de ácido fórmico el 2-(piperidinometilenoamino)-3-etoxi-  
carbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato  
de isopropilo del p.f.: 163°C (etanol).  
Rendimiento: 59 % de la teoría.

15 Ejemplo 23

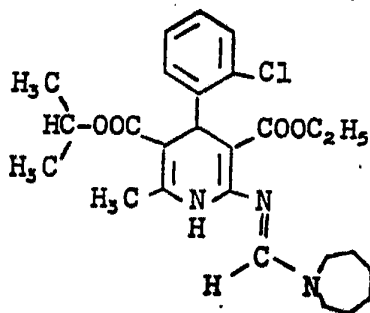


Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
50 mMoles de 2-amino-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-

3,5-dicarboxilato de dietilo y 75 mMoles de dietoxihexahidroacepino-  
metano el 2-(hexahidroacepino-metilenamino)-4-(2'-clorofenil)-6-  
metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f. :  
160°C (etanol).

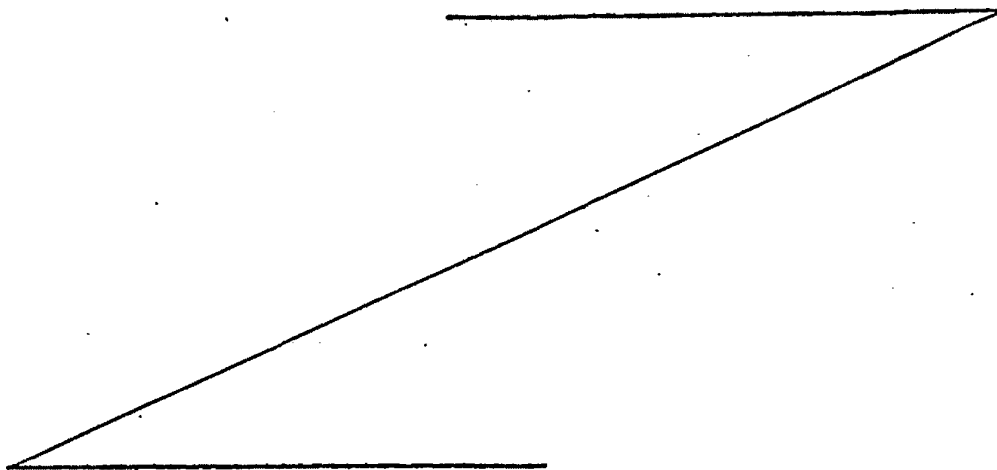
5 Rendimiento: 65 % de la teoría.

Ejemplo 24

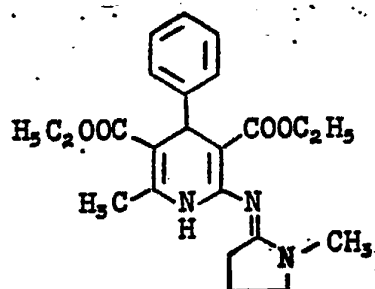


10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
50 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-  
1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 75 mMoles de  
dietoxi-hexahidroacepino-metano el 2-(hexahidroacepino-metilenamino)-  
3-etoxicarbonil-4-(2'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-  
carboxilato de isopropilo, del p.f.: 195°C (etanol).

15 Rendimiento: 70 % de la teoría.

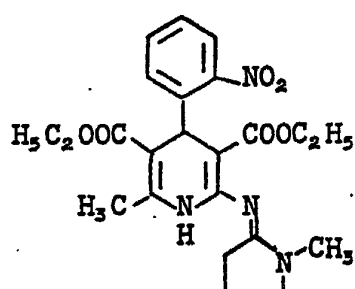


Ejemplo 25

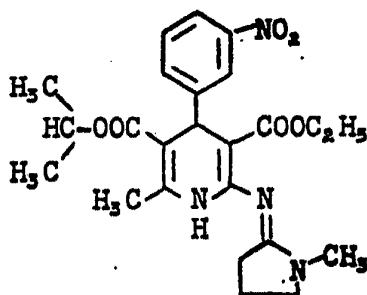


5  
10  
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 50 mmoles de 2-amino-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 100 mmoles de N-metilpirrolidon-2-dietilacetal el 2-(N-metilpirrolidiniliden-2-amino)-4-fenil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 133°C (etanol).  
Rendimiento: 68 % de la teoría.

10 Ejemplo 26



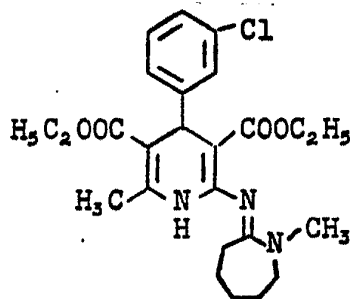
15  
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 38 mmoles de 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 100 mmoles de N-metilpirrolidon-2-dietilacetal el 2-(N-metilpirrolidiniliden-2-amino)-4-(2'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f. 144°C (etanol).  
Rendimiento: 72 % de la teoría.

Ejemplo 27

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 50 mMoles de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo y 100 mMoles de N-metilpirrolidon-2-dietilacetal el 2-(N-metilpirrolidiniliden-2-amino)-3-etoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de isopropilo, del p.f.: 135°C (etanol).

Rendimiento: 66 % de la teoría.

10

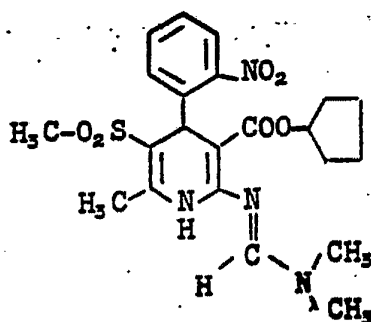
Ejemplo 28

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 40 mMoles de 2-amino-4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 70 mMoles de N-metil- $\epsilon$ -caprolactama-dietilacetal el 2-(N-metilhexahidroacepiniliden-2-amino)-4-(3'-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, del p.f.: 104°C (etanol).

15

Rendimiento: 62 % de la teoría.

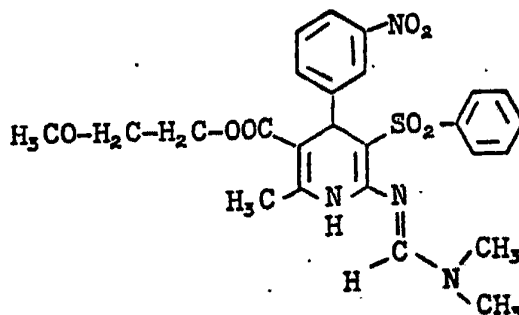
Ejemplo 29



5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
 40 mMoles de 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-  
 1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de ciclopentilo y 65 mMoles de  
 dimetilformamidodietilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-4-  
 (2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-car-  
 10 boxilato de ciclopentilo, del p.f.: 175°C (etanol).

Rendimiento: 68 % de la teoría.

Ejemplo 30



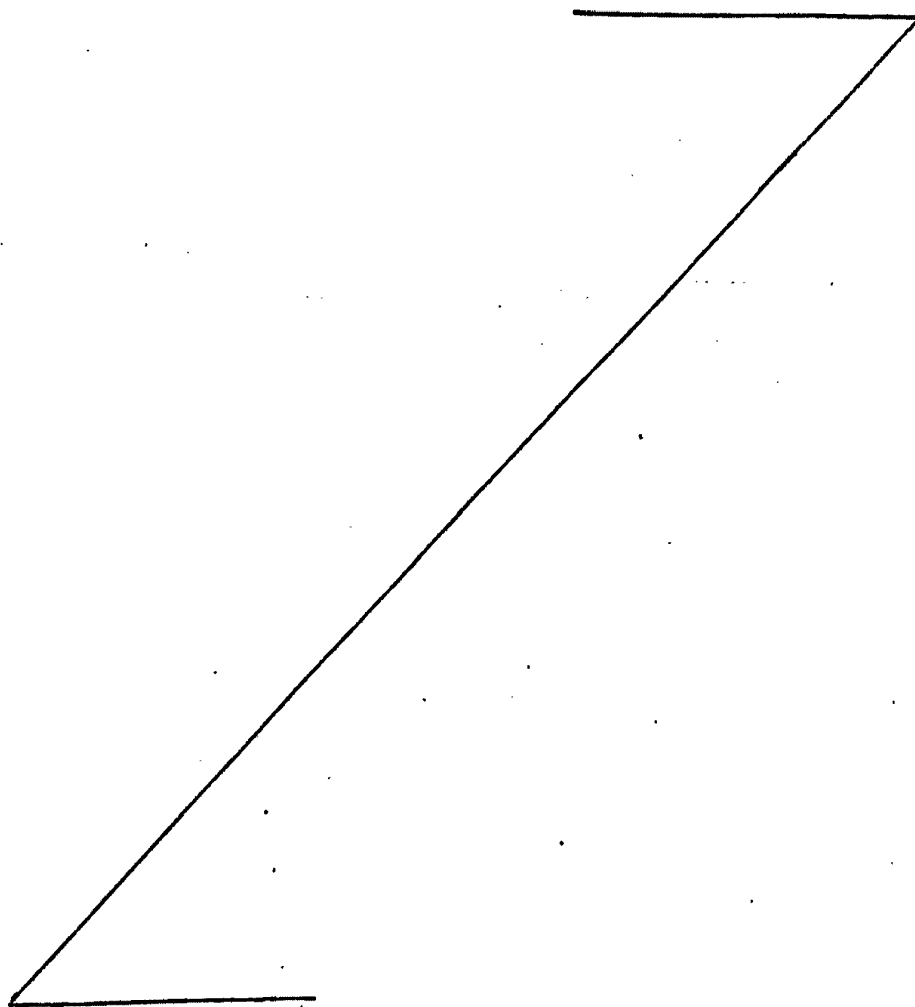
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de  
 20 mMoles de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-  
 dihidropiridin-5-carboxilato de β-metoxietilo y 40 mMoles de  
 dimetilformamidodietilacetal el 2-(dimetilaminometilenamino)-3-fenil-

sulfonil-4-(3'-nitrofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-5-carboxilato de  $\beta$ -metoxietilo, del p.f.: 226°C (etanol).

Rendimiento: 66 % de la teoría.

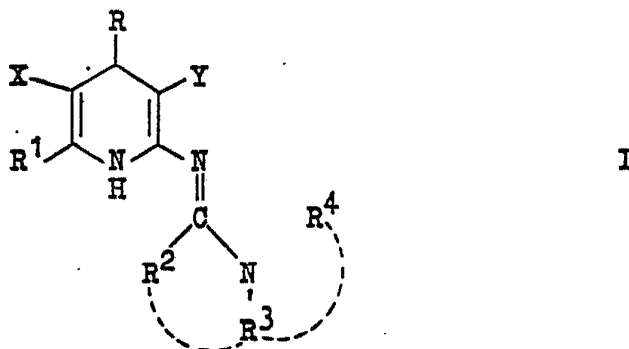
5

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

12.- Procedimiento para la obtención de aminoalquilidenaamino-1,4-dihidropiridinas, de fórmula I



15 donde R significa un resto arilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo o quinoxalilo, donde el resto arilo asi como los heterociclos contienen en caso dado 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, alcoxí, alquenoxi, alquinoxí, dioxialquileno, halógeno, trifluorometilo, trifluormetoxi, dialquilamino, nitro, ciano, azido, carbalcoxi ó  $SO_m$ -alquilo ( $m = 0$  a  $2$ ), X e Y son iguales o diferentes y representan los grupos  $-S(O)_n-R^5$  ó  $-CO-R^6$ , donde n,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado más abajo definido,  $R^1$  significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificado, un resto arilo o un resto aralquilo,  $R^2$  significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, donde el resto alquilo, en caso dado junto con el fragmento estructural

20

25

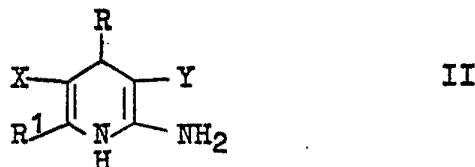


30 puede formar en la forma indicada un anillo heterocíclico de

cinco hasta siete miembros, o significa aralquilo,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o distintos y significan un resto alquilo de cadena recta o ramificada, un resto alcoxialquilo ó un resto aralquilo, donde  $R^3$  y  $R^4$  en caso dado forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que en caso dado está sustituido, y que como ulterior heteroátomo puede llevar un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno y donde en los restos  $-S(O)_n-R^5$  y  $-CO-R^6$  n representa 0, 1 ó 2,  $R^5$  significa un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, que en caso dado está sustituido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena, o en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dialquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro o un grupo fenilo, ó sustituido por un grupo  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo o por un grupo amino, pudiendo contener este grupo amino dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo o aralquilo y donde estos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros que, como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno o de azufre, o la agrupación N-alquilo, ó un resto arilo, que en caso dado contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, dialquilamino o nitro y  $R^6$  significa alquilo o arilo o aralquilo o un grupo dialquilamino, o el grupo  $-OR^7$ , donde  $R^7$  significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, que en caso dado está interrumpido por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, o en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dialquilamino, alco-

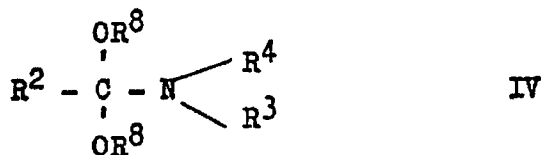
xi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o grupo fenilo, o por un grupo  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -piridilo o por un grupo amino, donde este grupo amino lleva dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde estos sustituyentes forman en caso dado junto con átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede llevar un átomo de oxígeno o de azufre o la agrupación -N-alquilo, caracterizado por que 2-amino-1,4-dihidropiridinas de fórmula II

10



donde R, R<sup>1</sup>, X e Y tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con diésteres de amida de ácido ortocarboxílico de fórmula IV

15



donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados de arriba y R<sup>8</sup> significa un grupo alquilo inferior, ó en caso dado en presencia de disolventes inertes a temperaturas entre 50 y 150°C.

20

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

25

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, <sup>o</sup> 2 JUN 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. ...  
p. Elmadou ... Diaz

