



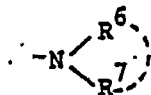
| | | |
|------|-------------------------|------|
| ⑬ ES | ⑪ NUMERO | ⑭ A1 |
| | 462.034 | |
| | ⑫ FECHA DE PRESENTACION | |

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

| | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| ⑬ PRIORIDADES: | | |
| ⑭ NUMERO | ⑮ FECHA | ⑯ PAIS |
| P 26 39 498.9 | 2 de Septiembre 1976 | República Federal Alemana |
| ⑰ FECHA DE PUBLICIDAD | ⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL | ⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| ㉑ TITULO DE LA INVENCIÓN | | |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-DIHIROPYRIDINAS | | |
| ㉒ SOLICITANTE (S) | | |
| BAYER AKTIENGESELLSCHAFT | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana | | |
| ㉓ INVENTOR (ES) | | |
| Egbert Wehinger, Friedrich Bossert, Horst Meyer, Wulf Vater, Gerhard Franckowiak, Arend Heise, Stanislav Kazda, Kurt Stoepel | | |
| ㉔ TITULAR (ES) | | |
| ㉕ REPRESENTANTE | | |
| Gomez-Acebo. | | |

sulfonamido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ hasta 2), n representa 0, 1 ó 2, R^1 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 en el cual un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo hidroxilo ó 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, ó por un grupo amino, donde éste grupo amino en caso dado lleva hidrógeno y un sustituyente ó bien dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi alquilo, arilo y aralquilo, y donde éstos sustituyentes en caso dado con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno, ó significa un resto arilo que en caso dado contiene 1 hasta 3 sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, alquilamino ó nitro y R^4 significa alquilo, arilo, aralquilo ó el grupo $-OR^5$, donde R^5 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, ó en el cual un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo ó 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 ó por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino llevar en caso dado bien hidrógeno y un sustituyente ó dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcoxi alquilo, arilo y aralquilo, y donde éstos sustituyentes en caso dado forman con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, azufre ó nitrógeno, ó por un grupo amino, que en caso dado

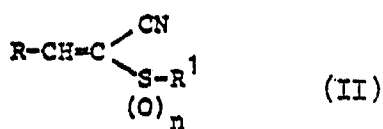
está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; R² significa el grupo amino y R³ significa el resto



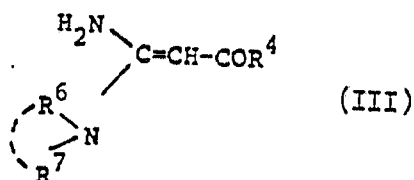
5 donde R⁶ significa hidrógeno o un grupo alquilo y R⁷ significa alquilo, arilo o aralquilo o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 - 7 miembros, que en caso dado está interrumpido por oxígeno azufre o nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno bien un azufre o nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno bien un grupo hidrógeno o bien un grupo alquilo inferior.

10 Los compuestos obtenidos por el proceso de la presente invención muestran un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

15 El procedimiento de la invención para preparar las nuevas dihidropiridinas, comprende reaccionar compuestos ilideno de fórmula II



donde R, R¹ y n tienen los significados arriba indicados, con compuestos endiaminocarbonílicos de fórmula III



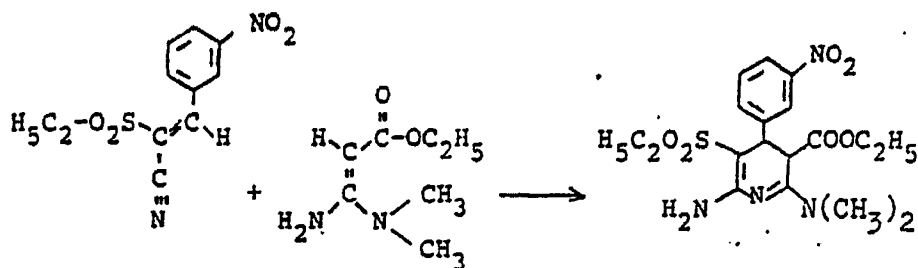
donde R⁴, R⁶ y R⁷ tienen el significado de arriba, en agua o en un disolvente orgánico inerte.

20 Los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina obtenidos por el proceso de la presente invención, poseen valiosas propieda-

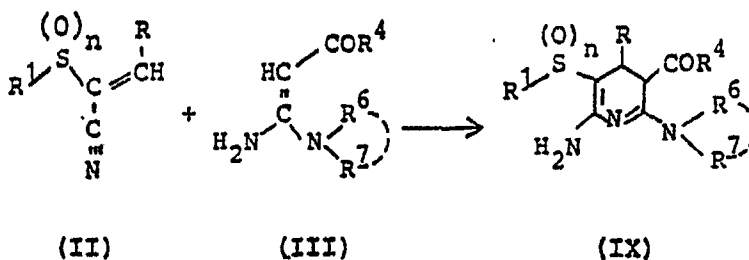
des farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como agentes antihipertensivos, como vaso-dilatadores así como terapéuticos coronarios y se pueden considerar por lo tanto como un enriquecimiento de la farmacia.

5

El procedimiento de la invención para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), se puede representar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Según el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de ilideno de fórmula II



10

con un compuesto de endiaminocarbonilo de fórmula III para dar un derivado de dihidropiridina de fórmula IX.

15

En la fórmula II significa R preferentemente un resto fenilo o naftilo o un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolo o quinoxalilo. Los heterociclos mencionados así como especialmente el resto fenilo pueden llevar 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes siendo mencionados como sustituyentes preferentemente fenilo,

alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, alquenoilo o alinilo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, alquenoxi y alquinoxi con 2 a 6, especialmente 3 a 5 átomos de carbono, dioximetileno, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó yodo; en especial fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carboxilo, carbalcoxi, preferentemente con 2 a 4, 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, sulfonamido ó SO_m -alquilo, donde m representa un número de 0 hasta 2 y alquilo, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, n representa 0, 1 ó 2, especialmente 2 y R^1 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, alifático, con hasta 8 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por un átomo de oxígeno, ó en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo ó por un grupo fenoxilo ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, amino, mono- y 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 α -, β - ó γ -piridilo, ó por un grupo amino, pudiendo llevar éste grupo amino en caso dado bién hidrógeno y un sustituyente ó 2 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, azufre ó nitrógeno, donde el átomo de nitrógeno adicional lleva un grupo hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, ó por un resto arilo, especialmente un resto fenilo, que en caso dado puede llevar 1 hasta 2 sustituyentes iguales ó diferentes, siendo mencionados como sustituyentes alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 hasta 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro ó bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, mono- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo ó nitro.

Los compuestos de ilideno de fórmula II, empleados como productos de partida, son conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (vease G. Beck y D. Günther, Chem. Ber. 106, 2758 (1973)).

Como ejemplos sean mencionados:

15 α -metilsulfonil- β -fenil-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-trifluormetilfenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-cianofenil)-acrilonitrilo

20 α -metilsulfonil- β -(3'-cianofenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-metoxifenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-ciclopropilmetiloxifenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-propargiloxifenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(2'-clorofenil)-acrilonitrilo

25 α -etilsulfonil- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -n-butilsulfonil- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -ciclopentilsulfonil- β -(2'-trifluormetilfenil)-acrilonitrilo

α -(2-metoxietilsulfonil)- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -(2-dimetilaminoetilsulfonil)- β -(2'-cianofenil)-acrilonitrilo

30 α -(2-(piperidino-1)-etilsulfonil)- β -(3'-clorofenil)-acrilonitrilo

α -(2-(N-bencil-N-metilamino)-etilsulfonil)- β -(3'-nitrofenil)-
acrilonitrilo

α -bencilsulfonil- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -(2-fenoxietilsulfonil)- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

5 α -(2-(piridil-4)-etilsulfonil)- β -(3'-cianofenil)-acrilonitrilo

α -fenilsulfonil- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -(4-clorofenilsulfonil)- β -(2'-trifluormetilfenil)-acrilonitrilo

α -(4-metilfenilsulfonil)- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -(4-metoxifenilsulfonil)- β -(2'-clorofenil)-acrilonitrilo

10 α -(4-nitrofenilsulfonil)- β -(2'-trifluormetoxifenil)-acrilonitrilo

α -(4-trifluormetilfenilsulfonil)- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -(3,4-diclorofenilsulfonil)- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(piridil-2)-acrilonitrilo

α -isobutilsulfonil- β -(piridil-3)-acrilonitrilo

15 α -fenilsulfonil- β -(quinolinil-4)-acrilonitrilo

α -metilsulfonil- β -(tienil-2)-acrilonitrilo

α -etilsulfonil- β -(fural-2)-acrilonitrilo

En la fórmula III R⁴ significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un resto fenilo ó bencilo ó el grupo -OR⁵, donde R⁵ significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada, ó cíclico, saturado ó insaturado, con hasta 8 átomos de carbono que, en caso dado, está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena, 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, amino, mono- y dialquilamino en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo, con 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino, pudiendo llevar éste grupo amino en

caso dado bien hidrógeno y 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
 5 dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, de azufre ó de nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno adicional un grupo hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, ó por un grupo amino que, en caso dado, está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales
 10 ó diferentes del grupo hidrógeno, alquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo ó bencilo.

R^6 significa preferentemente hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, R^7 significa preferentemente un resto alquilo de cadena
 15 recta ó ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, ó un resto fenilo ó un resto bencilo ó R^6 y R^7 juntos con el átomo de nitrógeno representan un anillo de 5 hasta 7 miembros que en caso dado está interrumpido por un átomo de oxígeno ó de azufre, ó por el grupo NH ó bien N-alquilo, pudiendo contener el grupo N-alquilo hasta 4,
 20 especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Los compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula III empleados como productos de partida son conocidos ó se pueden obtener según métodos conocidos (vease, por ejemplo, publicación alemana DOS 2239815, fecha de publicación 21.2.1974).

25 Como ejemplos sean mencionados:

3-amino-3-metilamino-acrilato de metilo

3-amino-3-dimetilamino-acrilato de etilo

3-amino-3-dimetilamino-acrilato de n-butilo

3-amino-3-dimetilamino-acrilato de isopropilo

30 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de ciclopentilo

- 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de β -metoxietilo
 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de bencilo
 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de 4-clorobencilo
 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de β -fenoxietilo
 5 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de β -(piridil-2)-etilo
 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de β -dimetilamino-etilo
 3-amino-3-dimetilamino-acrilamida
 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de dimetilamida
 3-amino-3-metiletilamino-acrilato de etilo
 10 3-amino-3-isopropilamino-acrilato de etilo
 3-amino-3-anilino-acrilato de etilo
 3-amino-3-bencilamino-acrilato de etilo
 3-amino-3-N-pirrolidino-acrilato de etilo
 3-amino-3-N-piperidino-acrilato de etilo
 15 3-amino-3-N-morfolino-acrilato de isopropilo
 3-amino-3-N-tiomorfolino-acrilato de isopropilo
 3-amino-3-N,N'-metilpiperacino-acrilato de isopropilo.

Los compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula
 III se pueden emplear bien en forma libre ó en forma de sus sales
 20 (por ejemplo, como hidrohales). De las sales se liberan con medios
 básicos tales como preferentemente alcanolatos.

Como diluyentes entra en consideración todos
 los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran pre-
 ferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,
 25 los éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, gli-
 colmonometiléter, glicoldimetiléter y ácido acético glacial, dimetil-
 formamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametil-
 fosforetriamida.

Las temperaturas de reacción se pueden variar
 30 dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y

150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente en cuestión.

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

10 En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto de ilideno de fórmula II con 1 mol del compuesto endiaminocarbonilo de fórmula III (en caso dado después de liberarle de un hidrohalaro con un agente auxiliar básico) en un disolvente adecuado. El aislamiento y la purificación de las sustancias de la presente invención se efectúa preferentemente, separando el disolvente por destilación en vacío, en caso dado después de separar las sustancias insolubles, y recristalizando el residuo obtenido en forma cristalina en caso dado
15 después de haber enfriado con hielo en un disolvente adecuado.

Según la selección de las sustancias de partida se pueden presentar los compuestos obtenidos según la presente invención en forma estereoisómeras, que se comportan al igual que figura e imagen (diastereómeros). Tanto los antípodos como las formas racémicas
20 así como también las mezclas de diastereómeros son obtenidos por el proceso de la invención. Las formas racémicas se pueden, al igual que los diastereómeros, separar en forma conocida en los componentes estereoisómeros unitarios (vease, por ejemplo, E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill, 1962).

25 Además de los compuestos obtenidos en los siguientes ejemplos, sean mencionados especialmente:
2-dimetilamino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

- 2-pirrolidino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-di-n-butilamino-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 5 2-pirrolidino-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-dimetilamino-4-(2'-cianofenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo
- 2-dimetilamino-4-(3'-nitrofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 10 2-metil-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-metil-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo
- 15 2-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de ciclopentilo
- 2-metil-4-(3'-cianofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de (3-fenoxietilo)
- 2-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 20 2-metil-4-(2'-clorofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de n-butilo
- 2-etil-4-(2'-nitrofenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 25 2-etil-4-(2'-cianofenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-metil-4-(2'-bromofenil)-5-fenilsulfonil-6-dimetilamino-4,5-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-metil-4-(2'-metoxifenil)-5-fenilsulfonil-6-N-pirrolidino-4,5-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 30

- 2-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-fenilsulfonil-6-N-piperidino-4,5-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 5 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isobutilo
- 10 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-isobutilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 2-amino-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 15 2-amino-4-(3'-cianofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-amino-4-(2'-clorofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-amino-4-(2'-metoxifenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo
- 20 2-amino-4-(piridil-2)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

De especial importancia son:

25 Las amino-dihidropiridinas de fórmula I, donde R significa un resto fenilo, que en caso dado está sustituido por nitro, ciano, halógeno, trifluormetilo, alquilo ó alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono ó un resto piridilo;

n representa 0 ó 2;

30 R¹ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó fenilo, que en caso dado está sustituido por halógeno;

R^2 y R^3 son distintos entre sí y en cada caso significan amino, alquilo con 1 a 2 átomos de carbono ó dialquilamino en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono en el grupo alquilo;

R^4 significa el grupo $-OR^5$, donde R^5 significa alquilo de cadena recta, ramificada ó cíclico con hasta 6 átomos de carbono, ó donde R^5 significa un resto alcoxi con hasta 4 átomos de carbono ó un resto bencilo.

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

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.

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

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 zona 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 musculo-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 disolvente 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 utilizar disolventes orgánicos como agentes disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

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, polietilen-

glicol), excipientes sólidos tales como por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (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 polioxietilénico, éster de alcohol graso polioxietilénico, 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).

La aplicación se efectua en la forma usual, preferentemente por vía oral ó parenteral, especialmente por vía peririgual 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 y fosfato dicálcico juntos con distintos aditivos, tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear simultaneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar las tabletas. En el caso de las suspensiones acuosas y/ó 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 0,01 hasta 10 mg/kg, preferentemente unos 0,05 hasta 5 mg/kg de peso

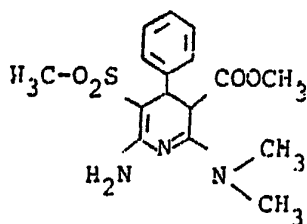
corporal por día para lograr resultados eficaces y en la aplicación oral asciende la dosificación a unos 0,05 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

5 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 bién 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 bién de la clase de fórmula y del momento ó bién del intervalo en que se efectúa 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

20 Ejemplo 1

2-dimetilamino-4-fenil-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

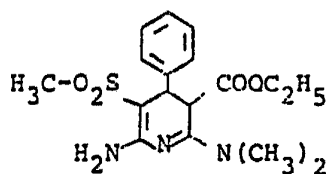


A una suspensión de 20,7 g (0,1 mol) de α -metilsulfonil- β -fenil-acrilonitrilo y 18,1 g (0,1 mol) de hidrocloreuro

de 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de metilo en 100 cc de etanol se gotea a temperatura ambiente una solución de 2,3 g (0,1 mol) de sodio en 150 cc de etanol. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 6 horas bajo nitrógeno hasta hervir, se filtra en caliente y el filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en poco etanol, se separa por succión y se recristaliza en etanol.

Punto de fusión: 150°C; Rendimiento: 24,2 g (69 %)

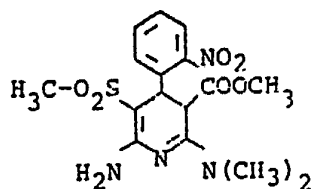
Ejemplo 2



Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α -metil-sulfonil- β -fenil-acrilonitrilo e hidrocloreuro de 3-amino-3-dimetil-amino-acrilato de etilo en etanol el 2-dimetilamino-4-fenil-5-metil-sulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo del p.f. 140°C (etanol).

Rendimiento: 65 % de la teoría.

Ejemplo 3

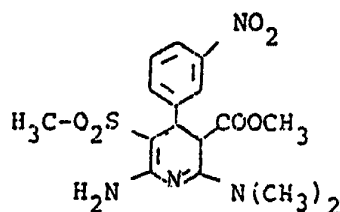


Análogo al ejemplo 1 se obtiene del α -metil-sulfonil- β -(2'-nitrofenil)-acrilonitrilo e hidrocloreuro de 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de metilo en metanol el 2-dimetilamino-4-

(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo del p.f.: 180°C (etanol).

Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 4



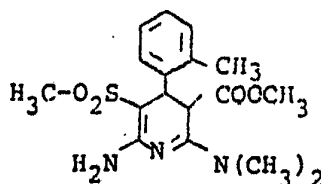
5

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α -metilsulfonil- β -(3'-nitrofenil)-acrilonitrilo e hidrocloreuro de 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de metilo en metanol el 2-dimetilamino-4-(3'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo del p.f.: 214°C (etanol).

10

Rendimiento: 72 % de la teoría.

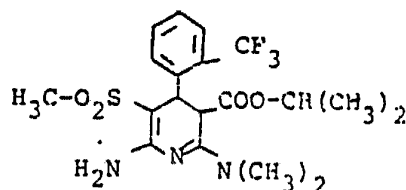
Ejemplo 5



15

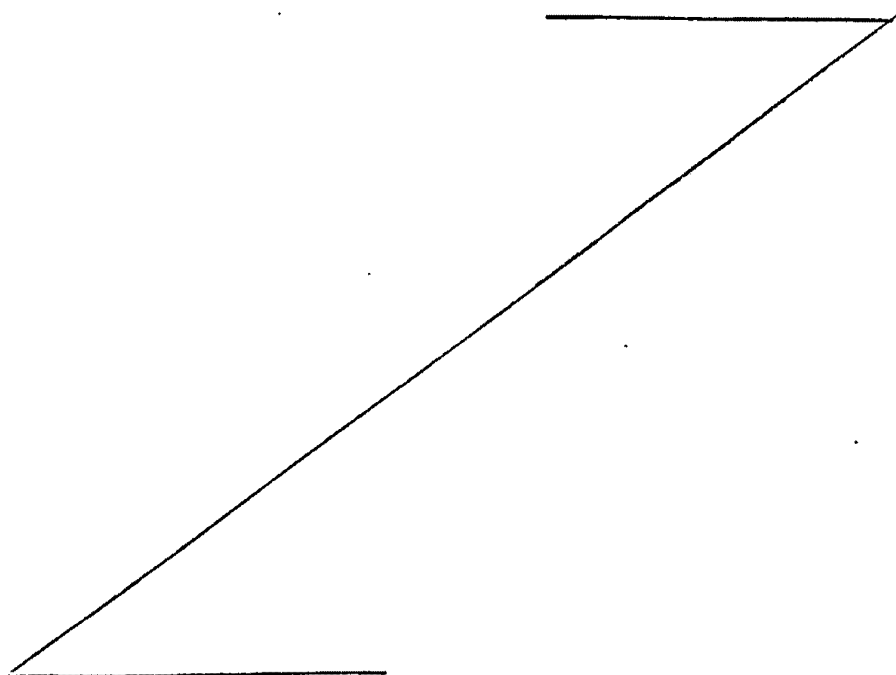
Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α -metilsulfonil- β -(2'-metilfenil)-acrilonitrilo e hidrocloreuro de 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de metilo en metanol el 2-dimetilamino-4-(2'-metilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo del p.f.: 169°C (etanol).

Rendimiento: 78 % de la teoría.

Ejemplo 6

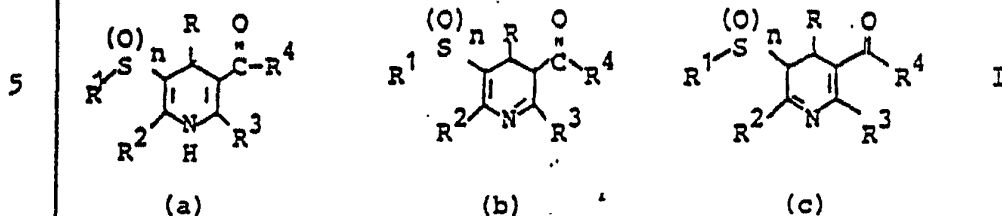
Análogo al ejemplo 1 se obtiene de α -metil-sulfonil- β -(2'-trifluorometilfenil)-acrilonitrilo e hidrocloreuro de 3-amino-3-dimetilamino-acrilato de isopropilo en etanol el 2-dimetilamino-4-(2'-trifluorometilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo del p.f.: 126°C (etanol). Rendimiento: 55 % de la teoría.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hecar-se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son suscep-tibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su princi-pio fundamental.



Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de amino-dihidropiridinas de fórmula



donde R significa un resto arilo o 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, así como los heterociclos contienen en caso dado 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, alquilenio, dioxialquilenio, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxilo, carbalcoxi, carboxilamido, sulfonamido

10

ó SO_m -alquilo ($m = 0$ a 2), n representa 0 , 1 ó 2 , R^1 significa un resto hidrocarburo alifático, 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 hidroxilo o un grupo fenoxi, en caso dado

15

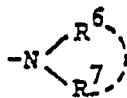
sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o un grupo feniloxi o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino, donde este grupo amino lleva bien hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo, y donde estos

20

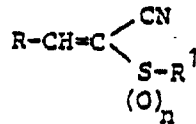
25

sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo

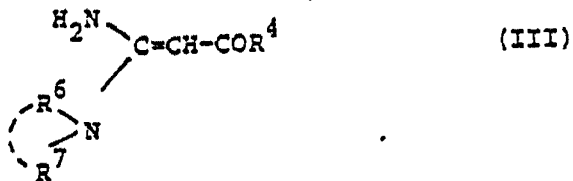
de 5 a 7 miembros que, como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, o por un resto arilo, que, en caso dado, contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluorometoxi, amino, alquilamino o nitro, y R^4 significa alquilo, arilo, aralquilo o el grupo $-OR^5$, donde R^5 significa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado está interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, o en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxí o un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o grupo fenilo ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, o por un grupo amino, donde este grupo amino en caso dado lleva hidrógeno y un sustituyente ó dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y 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, de azufre o de nitrógeno, o significa un grupo amino que en caso dado está sustituido por 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y R^2 significa el grupo amino y R^3 significa el resto



donde R^6 significa hidrógeno o un grupo alquilo y R^7 significa alquilo, arilo o aralquilo, ó R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 a 7 miembros, que en caso dado está interrumpido por oxígeno, azufre o nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno bien hidrógeno o un grupo alquilo inferior; caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de hidrógeno de fórmula II



donde R, R¹ y n tienen los significados arriba indicados, con compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula III



donde R⁴, R⁶ y R⁷ tienen los significados de arriba, en agua o en disolventes orgánicos inertes, a temperaturas entre 20 y 150°C, con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

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

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 JUL. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmados J. Gomez Diaz

