



ESPAÑA

20 DIC. 1976
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES

11

NUMERO

10 A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

1976

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 39 498.9	2 de Septiembre 1.976	Rep. Federal Alemana.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	462.034

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-DIHIIDROPIRIDINAS.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

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

73 TITULAR (ES)

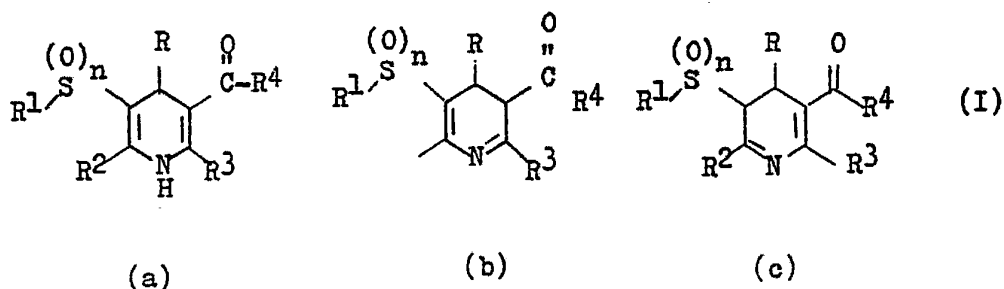
74 REPRESENTANTE
Don José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminodihidropiridinas, conteniendo azufre, útiles como medicamentos, especialmente como medios influenciadores de la circulación.

5. Ya es conocido que el 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtiene si benciliden-acetoacetato de etilo se hace reaccionar con β -amino-crotonato de etilo o acetoacetato de etilo y amoníaco (Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)).

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

15. La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas amino-dihidropiridinas de fórmula I que contienen azufre y que se pueden representar por distintas formas tautómeras (a-c):



25. donde R significa un resto arilo o un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo o quinoxalilo, donde los restos arilo, al igual que los heterociclos, contienen en caso dado 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, alquilenilo, dioxi alquilino, halógeno, trifluor-

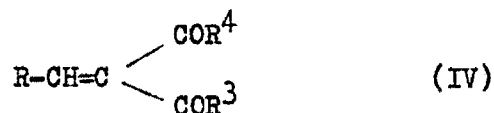
30.

- metilo, trifluormetoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido o SO_m -alquilo ($m = 0$ hasta 2), n representa 0, 1 ó 2, R^1 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, alifático, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, o en el cual un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, o por un grupo amino, donde éste grupo amino en caso dado lleva hidrógeno y un sustituyente o bien dos sustituyentes iguales o 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 o nitrógeno, o significa un resto arilo que en caso dado contiene 1 hasta 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, alquilamino o nitro y R^4 significa alquilo, arilo, aralquilo o el grupo $-OR^5$, donde R^5 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, o en el cual un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo o por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo o por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino llevar en caso dado bien hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi alquilo, arilo y
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

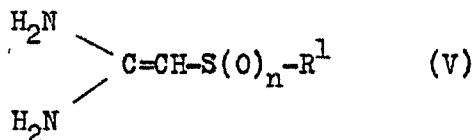
5. aralquilo, y donde éstos sustituyentes en caso dado forman con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, o por un grupo amino, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; R^2 significa el grupo amino y R^3 el resto R^8 , donde R^8 significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, un resto arilo o un resto aralquilo.

10. Los compuestos obtenidos según 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 de iliden- β -dicarbonilo de fórmula IV:



20. donde R, R^3 y R^4 tienen el significado de arriba, con compuestos de endiaminosulfonilo de fórmula V:

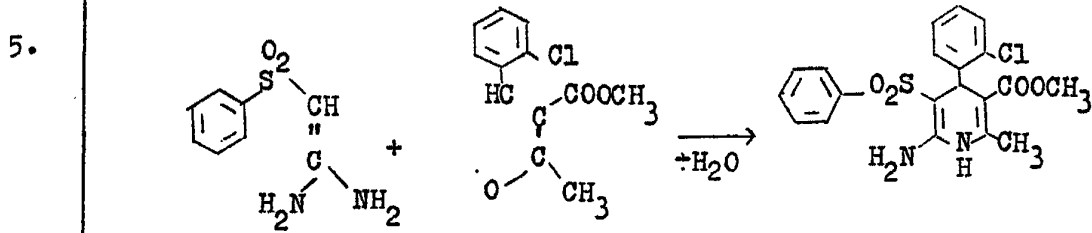


25. donde R^1 y n tienen el significado arriba indicado, en agua o en disolventes orgánicos inertes.

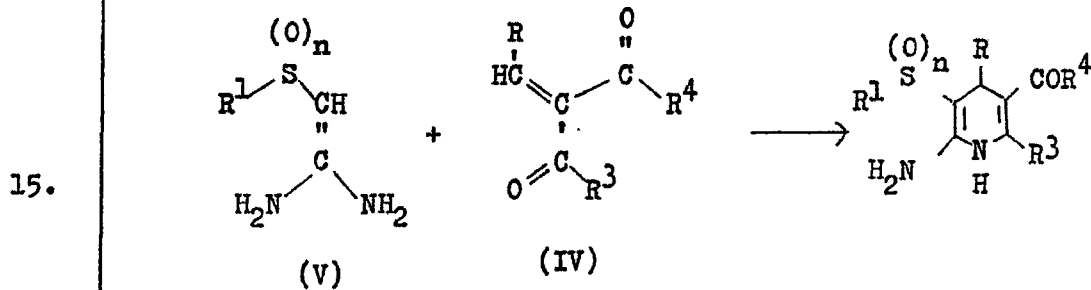
30. Los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina obtenidos según la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como agentes antiipertensivos, como vaso-dilatadores así como terapéuticos coronarios y se pueden considerar

por lo tanto como un enriquecimiento de la farmacia.

El procedimiento de la invención se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10. Según el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de ilideno-dicarbonilo de fórmula IV:



con un compuesto endiaminosulfonilo de fórmula V para dar un derivado de dihidropiridina de fórmula X.

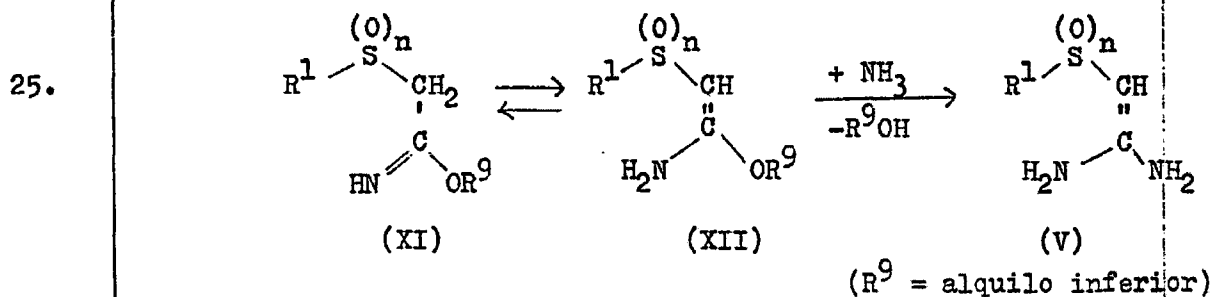
20. En la fórmula V, n representa 0, 1 ó 2, especialmente 2 y R¹ significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, saturado o insaturado, alifático, con hasta 8 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, que en caso dado puede estar interrumpido en la cadena por un átomo de oxígeno, o en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo o por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro o 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

25.

30.

- o nitro o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, o por un grupo amino, pudiendo llevar éste grupo amino en caso dado bién hidrógeno y un sustituyente ó 2 sustituyentes iguales o 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 o nitrógeno, donde el átomo de nitrógeno adicional lleva un grupo hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o por un resto arilo, especialmente un resto fenilo, que en caso dado puede llevar 1 hasta 2 sustituyentes iguales o diferentes, siendo mencionados como sustituyentes alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 hasta 2 átomos de carbono, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, mono- y dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo o nitro.

- Los compuestos de endiaminosulfonilo de fórmula V, empleados como productos de partida, no han sido descritos hasta ahora pero se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura por reacción de sulfonil acetatos de imida de fórmula XI o bién XII:



- con amoniaco (véase, por ejemplo, S.R. Sandler y W. Kato, Org.

Functional Group Preparations, Vol. III 205, y S. Acad. Press 1972).

Como ejemplos sean mencionados:

- 1,1-diamino-2-metilsulfonil-etileno
- 5. 1,1-diamino-2-n-butilsulfonil-etileno
- 1,1-diamino-2-isopropilsulfonil-etileno
- 1,1-diamino-2-ciclopentilsulfonil-etileno
- 1,1-diamino-2-(2-metoxietilsulfonil)-etileno,
- 1,1-diamino-2-(2-dimetilaminoetilsulfonil)-etileno
- 10. 1,1-diamino-2-(2-(piperidino-1)-etilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(2-(N-bencil-N-metilamino)-etilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-bencilsulfonil-etileno
- 1,1-diamino-2-(2-fenoxietilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(2-piridil-4)-etilsulfonil)-etileno
- 15. 1,1-diamino-2-fenilsulfonil-etileno
- 1,1-diamino-2-(4-clorofenilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(3-metilfenilsulfonilo)-etileno
- 1,1-diamino-2-(4-metoxifenilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(4-nitrofenilsulfonil)-etileno
- 20. 1,1-diamino-2-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-etileno
- 1,1-diamino-2-(3-cloro-4-metilfenilsulfonilo)-etileno.

- En la fórmula IV significa R representemente un resto fenilo o naftilo o un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazoilo o quinoxalilo.
- Los heterociclos mencionados así como especialmente el resto fenilo pueden llevar 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente fenilo,
- 25.
 - 30.

- 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,
5. alquenoxi y alquinoxio con 2 a 6, especialmente 3 a 5 átomos de carbono, dioximetileno, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo o yodo, en especial fluor, cloro o bromo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, azido, hidroxio, amino, mono- y
10. dialquilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carboxi, carbalcoxi, preferentemente con 2 a 4, 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, sulfonamido o 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; y R^4 significa preferentemente
15. un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, un resto fenilo o bencilo o el grupo $-OR^5$, donde R^5 significa un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada, o cíclico, saturado o insaturado, con hasta 8 átomos de
20. carbono que, en caso dado, está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena, o en el que un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenoxi o fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, ciano, amino, mono- y dialquilamino en cada caso con 1 a 2 átomos
25. 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 o nitro, o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo o por un grupo amino, pudiendo llevar éste grupo amino en caso dado bien hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales
30. o diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos de car-

5. bono, 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, de azufre o de nitrógeno, llevando el átomo de nitrógeno adicional un grupo hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o por un grupo amino que, en caso dado, está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo.
- 10.

R^3 significa preferentemente hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, un resto fenilo o un resto bencilo.

15. Los compuestos de iliden- β -dicarbonilo de fórmula IV empleados como productos de partida son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, Org. Reactions XV 204 (1967)).

Como ejemplos sean mencionados:

- bencilidenacetilacetona
20. β, β -dibenzoilestireno
- 2'-nitrobencilidenacetilacetona
- 2'-nitrobencilidenacetoacetato de metilo
- 3'-nitrobencilidenacetoacetato de etilo
- 2'-trifluormetilbencilidenacetoacetato de n-butilo
25. 2'-cianobencilidenacetoacetato de isopropilo
- 3'-cianobencilidenacetoacetato de ciclopentilo
- 2'-metilbencilidenacetoacetato de alquilo
- 2'-metoxibencilidenacetoacetato de propargilo
- 2'-propargiloxibencilidenacetoacetato de metilo
30. 2'-ciclopropilmetiloxibencilidenacetoacetato de metilo

- 2'-clorobencilidenacetoacetato de 2-metoxietilo
3'-clorobencilidenacetoacetato de 2-dimetilaminoetilo
2'-bromobencilidenacetoacetato de 2-(piperidino-1)-etilo
2'-fluorobencilidenacetoacetato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo
5. 3'-trifluormetoxibencilidenacetoacetato de propilo
2'-etinilbencilidenacetoacetato de metilo
3'-azidobencilidenacetoacetato de etilo
4'-metoxicarbonilbencilidenacetoacetato de n-butilo
3'-metilsulfonilbencilidenacetoacetato de isopropilo
10. 3'-metilsulfonilbencilidenacetoacetato de ciclohexilo
2'-nitrobencilidenacetoacetato de isobutilo
3'-cloro-4'-nitrobencilidenacetoacetato de bencilo
4'-cloro-3'-sulfamoilbencilidenacetoacetato de 4-clorobencilo
3',4'-diclorobencilidenacetoacetato de 4-trifluormetilbencilo
15. 3'-cianobencilidenacetoacetato de 2-fenoxietilo
2'-nitrobencilidenacetoacetato de 2-fenoxietilo
2'-nitrobencilidenacetoacetato de 2-(piridil-2)-etilo
amida del ácido 3'-nitrobencilideacetoacético
amida del ácido 2'-trifluormetilbencilidenacetoacetatodimetílico
20. 2'-nitrobencilidenpropionilacetato de metilo
2'-cianobencilidenpropionilacetato de etilo
2'-trifluormetilbencilidenbenzoilacetato de metilo
3'-azidobenciliden- γ -fenilacetoacetato de metilo
 α -acetil- β -(piridil-3)-acrilato de metilo
25. α -acetil- β -(quinolinil-4)-acrilato de 2-n-propoxietilo
 α -acetil- β -(tionil-2)-acrilato de etilo
 α -acetil- β -(fural-2)-acrilato de isobutilo.

Los compuestos de endiaminosulfonilo de fórmula V se pueden emplear bien en forma libre o en forma de sus sales (por ejemplo, como hidroháluros). De las sales se liberan con

30.

agentes auxiliares básicos tales como preferentemente alcanolatos.

5. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahydrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter o ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.
10. Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.
15. La reacción se puede realizar a presión normal o también a presión más elevada. Por lo general se trabaja bajo presión normal.
20. En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto de ilidenedicarbonilo de fórmula IV con 1 mol de compuesto de endiaminosulfonilo de fórmula V (en caso dado después de liberarle de un hidroháluro 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 por destilación en vacío el disolvente, en caso dado, después de separar las sustancias insolubles, y el residuo obtenido
25. cristalino, en caso dado, después de haber enfriado con hielo, se recristaliza en un disolvente adecuado.
30. 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 (enantiómeros) o no se comportan como figura e imagen (diastereómeros). Tanto los antípodas como las formas racémicas así como también las mezclas de diastereómeros son obtenidos por la presente invención. Las formas racémicas se pueden, al igual que los diastereómeros, separar en forma conocida en los componentes estereoisómeros unitarios (véase, por ejemplo, E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill, 1962).

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

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

- piridin-3-carboxilato de β -fenoxietilo
- 2-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
5. 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
- 2-etil-4-(2'-cianofenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
10. 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
- 2-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-fenilsulfonil-6-N-piperidino-4,5-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
15. 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
20. 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
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-isobutilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
25. 2-amino-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
- 2-amino-4-(3'-cianofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
30. 2-amino-4-(2'-clorofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidro-

piridin-3-carboxilato de etilo

2-amino-4-(2'-metoxifenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de isopropilo

5. 2-amino-4-(piridil-2)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo.

De especial importancia son:

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

n representa 0 ó 2;

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

15. R² y R³ son distintos entre sí y en cada caso significan amino, alquilo con 1 a 2 átomos de carbono o dialquilamino en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono en el grupo alquilo;

20. R⁴ significa el grupo -OR⁵, donde R⁵ significa alquilo de cadena recta, ramificada o cíclico con hasta 6 átomos de carbono, o donde R⁵ significa un resto alcoxi con hasta 4 átomos de carbono o un resto bencilo.

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un espectro de eficacia farmacológica amplia 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 simultáneo aliviador del corazón similar al nitrito.

Influencian o bien varían el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

5. 2) La excitabilidad del sistema dormador de irritación y conductor de excitación dentro del corazón se reduce, resultando un efecto antivibrátil demostrable en dosis terapéuticas.
10. 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 o manifestarse más o menos aislado en zona de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
15. 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.

20. Los compuestos de la presente invención son adecuados, debido a estas 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.

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

30.

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.

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

10. Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

15. 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 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, éter de alcohol graso polioxietilénico, alquil-sulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, desliviaciones sulfúricas, celulosa metálica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico sódico).

30. La aplicación se efectúa en la forma usual, pre-

ferentemente 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 y fosfato dicálcico juntos 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/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.

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.

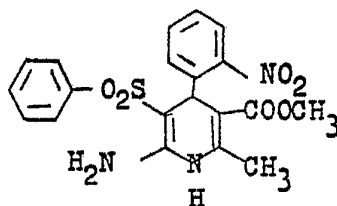
5.

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

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

10.



15.

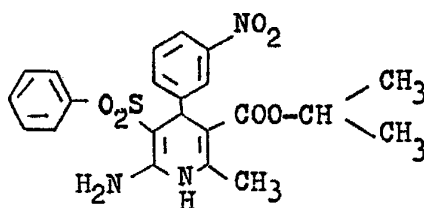
A una suspensión de 12,5 g (50 mmoles) de 2'-nitro-bencilidenacetoacetato de metilo y 11,7 g (50 mmoles) de hidrocloreuro de 1,1-diamino-2-fenilsulfoniletieno en 50 cc de etanol se gotea a temperatura ambiente una solución de 1,15 g (50 mmoles) de sodio en 50 cc de etanol. A continuación se calienta 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 suspende en etanol, se separa por succión y se recristaliza en etanol.

20.

25.

Punto de fusión: 241°C; Rendimiento: 11,4 g (53 %).

Ejemplo 2

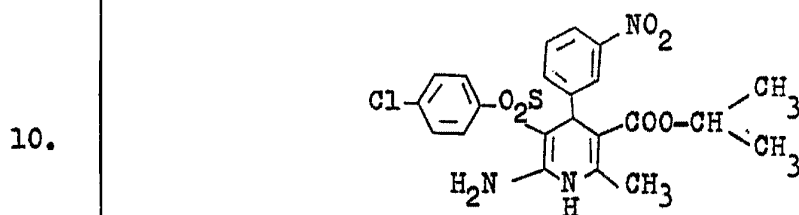


30.

5. Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3'-nitrobencilidena-
cetoacetato de isopropilo e hidrocloreuro de 1,1-diamino-2-
fenilsulfoniletieno en etanol el 2-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-
fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de iso-
propilo del p.f.: 185°C (etanol).

Rendimiento: 49 % de la teoría.

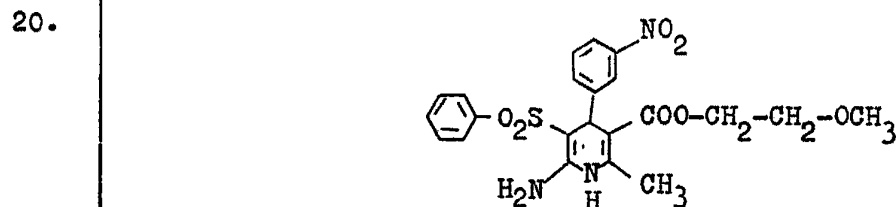
Ejemplo 3



15. Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3'-nitrobencilidena-
cetoacetato de isopropilo e hidrocloreuro de 1,1-diamino-
fenil)-5-(4"-clorofenilsulfonil)-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-
carboxilato de isopropilo del p.f.: 222°C (etanol).

Rendimiento: 40 % de la teoría.

Ejemplo 4

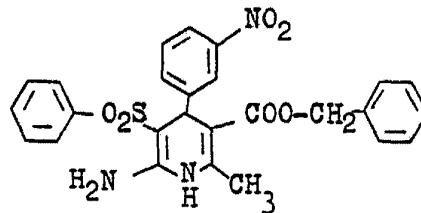


25. Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3'-nitrobencilidena-
cetoacetato de 2-metoxietilo e hidrocloreuro de 1,1-diami-
no-2-fenilsulfonil-etileno en etanol el 2-metil-4-(3'-nitro-
fenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxi-
30. lato de 2-metoxietilo del p.f.: 160°C (etanol).

Rendimiento: 54 % de la teoría.

Ejemplo 5

5.



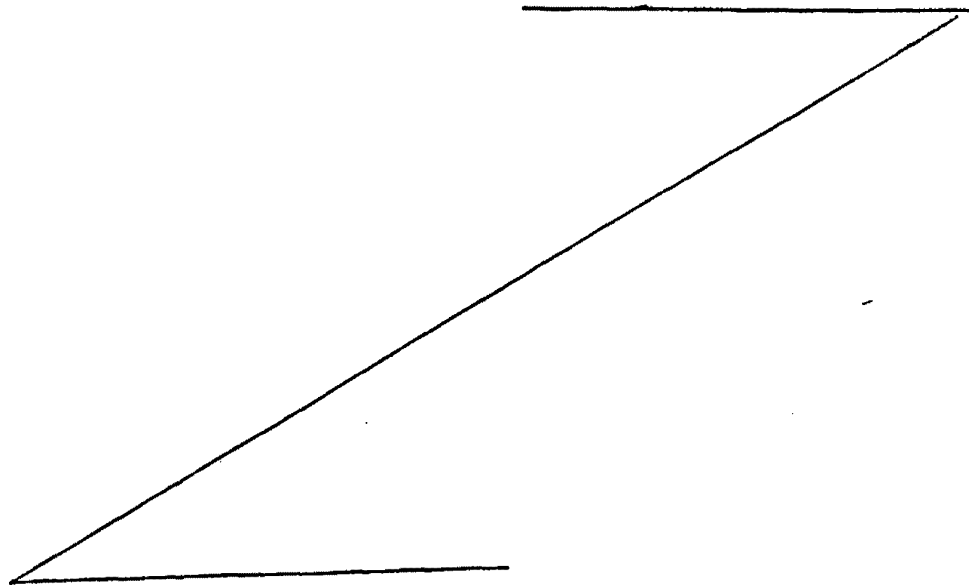
10.

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3'-nitrobencilidenacetato de bencilo e hidrocloreuro de 1,1-diamino-2-fenilsulfonil-etileno en etanol el 2-metil-4-(3'-nitrofenil)-5-fenilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de bencilo del p.f.: 217°C (etanol).

Rendimiento: 47 % de la teoría.

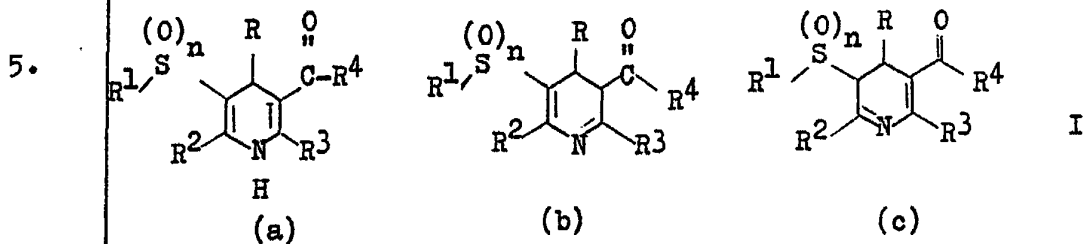
15.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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



10. 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, asi como los heterociclos

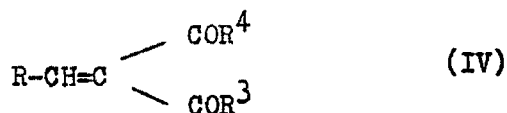
15. contienen en caso dado 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo fenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, alquilen, dioxialquilen, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carboxilamido, sulfonamido o SO_m -alquilo ($m = 0$ a 2), n representa 0, 1 ó 2, R^1

20. 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 hidrox o un grupo fenoxi, en caso dado sustituido

25. por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o un grupo feniloxi o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo o 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

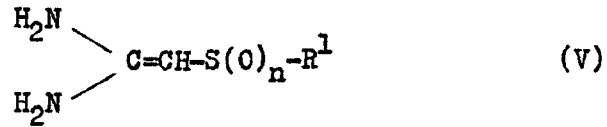
30. aralquilo, y donde estos sustituyentes forman en caso dado con

5. 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, trifluor-
 10. metoxi, 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, ramifica-
 15. da o cíclica, que en caso dado está interrumpida por 1 ó 2 átomos de oxígeno en la cadena, o en el que un átomo de hidró-
 20. geno está sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquila-
 25. mino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o grupo fenilo o por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, o por un grupo amino, don-
 de este grupo amino en caso dado lleva hidrógeno y un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alqui-
 lo, alcóxialquilo, 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 ó 2 susti-
 tuyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo,
 arilo o aralquilo; y R^2 significa el grupo amino y R^3 signifi-
 ca el resto R^8 , donde R^8 significa hidrógeno, un resto alquilo
 de cadena recta o ramificada, un resto arilo o un resto aral-
 quilo; caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de
 iliden- β -dicarbonilo de fórmula IV:



30. donde R, R^3 y R^4 tienen los significados de arriba, con com-

puestos de endiaminosulfonilo de fórmula V:



5. donde R^1 y n 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.

10. 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.

15.

Madrid, - 6 JUL 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

3. 07. 78
Dr. E. ...

