

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 DIC. 1978

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

(11) NUMERO
(21) <i>[Firma]</i>
(22) FECHA DE PRESENTACION 5 JUL. 1976

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

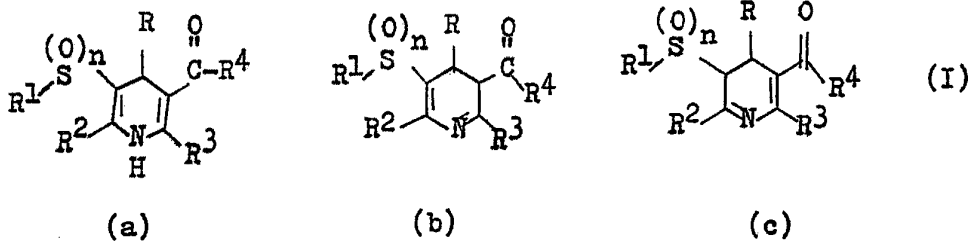
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 39 498.9	2 de Septiembre 1976	Rep. Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	462.034
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINO-DIHIROPYRIDINAS		
(71) SOLICITANTE (ES)		
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 amoniaco (Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)).

10. Asimismo es conocido que determinadas 1,4-dihidropiridinas presentan interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert, W. Vater, 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, alquinox, alquileno, dioxialquilino, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro,

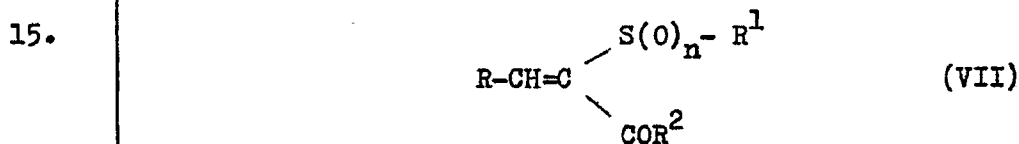
30.

- 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, trifluorometilo 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, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilamino o nitro y R^4 significa alquilo, arilo, aralquilo o el grupo $-\text{OR}^5$, 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, trifluorometilo 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 aralquilo, y donde éstos sustituyentes en caso dado forman
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

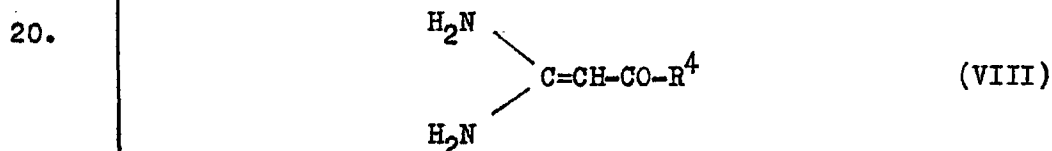
5. con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, o por un grupo amino, que en caso dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; R^2 significa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

10. Los compuestos obtenidos según la presente invención muestran un fuerte efecto coronario y propiedades antihipertensivas.

El procedimiento de la invención para preparar las nuevas dihidropiridinas, comprende hacer reaccionar compuestos ilideno de fórmula VII:



donde R, R^1 , R^2 y n tienen los significados de arriba, con compuestos endiaminocarbonilo de fórmula VIII:

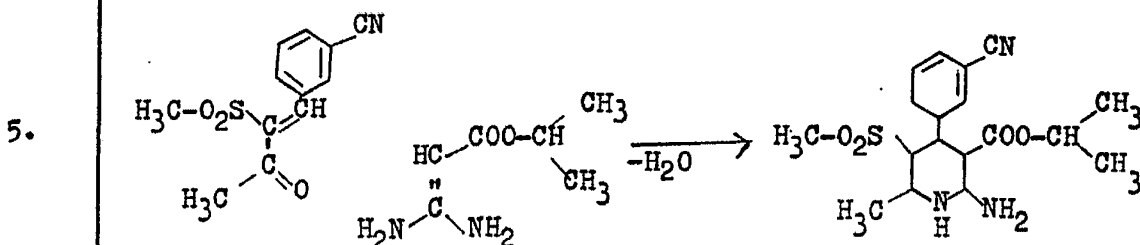


donde R^4 tiene el significado arriba indicado, en agua o en disolventes orgánicos inertes.

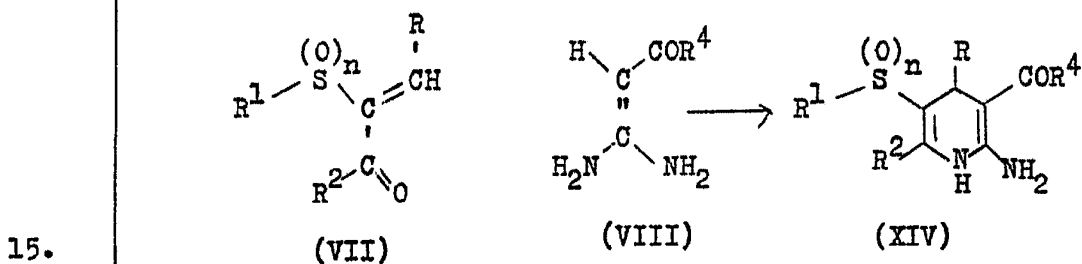
25. Los nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina obtenidos según la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como agentes antihipertensivos, como vasodilatadores así como terapéuticos coronarios y se pueden considerar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

30.

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 de fórmula VII:



con un compuesto de endiaminocarbonilo de fórmula VIII, para dar un derivado de dihidropiridina de fórmula XIV.

20. En la fórmula VII significa R representemente un resto fenilo o naftilo o un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidilo, piracínilo, 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,

25. 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, alquenilo o alinilo con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente

30. con 1 hasta 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, alquenoxi

- y alquinoxí 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, trifluorometoxi, nitro, ciano, azido, hidroxí, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente con 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos
5. 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, n representa 0, 1 ó 2, especialmente 2 y R^1
10. 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 hidroxí o por un grupo fenoxí o fenilo, en caso
15. 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
20. 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 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
25. 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
30. 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.

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

10. Los compuestos de ilideno de fórmula VII empleados como productos de partida, son conocidos por la literatura o se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, G. Beck y D. Günther, Chem. Ber. 106, 2758 y s. (1973)).

Como ejemplos sean mencionados:

- 1-fenil-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
20. 1-(3'-nitrofenil)-2-etilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-trifluormetilfenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-cianofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-metilfenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-metoxifenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
25. 1-(2'-clorofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(3'-cianofenil)-2-n-butilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-nitrofenil)-2-(2-metoxietilsulfonil)-buten-1-ona-3
1-(3'-nitrofenil)-2-ciclopentilsulfonil-buten-1-ona-3
1-(2'-trifluormetilfenil)-2-(2-dimetilaminoetilsulfonil)Sbuten-
30. -1-ona-3

- 1-(2'-cianofenil)-2-(2-(piperidino-1)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(2'-nitrofenil)-2-(2-N-bencil-N-metilamino)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
5. 1-(3'-nitrofenil)-2-bencilsulfonil-buten-1-ona-3
- 1-(3'-cianofenil)-2-(2-fenoxietilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(3'-nitrofenil)-2-(2-(piridil-2)-etilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(2'-trifluormetilfenil)-2-fenilsulfonil-buten-1-ona-3
- 1-(2'-nitrofenil)-2-(3-clorofenilsulfonil)-buten-1-ona-3
10. 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(2'-trifluormetilfenil)-2-(4-nitrofenilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(2'-nitrofenil)-2-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-penten-1-ona-3
15. 1-(3'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-4-fenil-buten-1-ona-3
- 1-(2'-nitrofenil)-2-fenilsulfonil-3-fenilpropen-1-ona-3
- 1-(piridil-3)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
- 1-(piridil-2)-2-n-butilsulfonil-buten-1-ona-3
- 1-(piridil-3)-2-fenilsulfonil-buten-1-ona-3
20. 1-(quinolil-4)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3
- 1-(tienil-2)-2-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3
- 1-(fural-2)-2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-buten-1-ona-3.

25. En la fórmula VIII R^4 significa preferentemente 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 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
- 30.

5. 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, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo, con 1 a 4 átomos de carbono, tri-
10. fluormetilo 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 o dos sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo y aralqui-
15. lo, 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 susti-
tuido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo hidrógeno, alquilo con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o ben-
cilo.

20. Los compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula VIII, utilizados como productos de partida, ya son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (véase, por ejemplo, S.M. Mc. Elvain y B.E. Tale, J. Amer. chem. Soc. 73, 2760 y s. (1951)).

Como ejemplos sean mencionados:

25. 3,3-diamino-acrilato de metilo
3,3-diamino-acrilato de etilo
3,3-diamino-acrilato de n-butilo
3,3-diamino-acrilato de isopropilo
3,3-diamino-acrilato de ciclopentilo
30. 3,3-diamino-acrilato de β -metoxietilo

- 3,3-diamino-acrilato de bencilo
3,3-diamino-acrilato de 4-clorobencilo
3,3-diamino-acrilato de 4-metoxibencilo
3,3-diamino-acrilato de β -fenoxietilo
5. 3,3-diamino-acrilato de β -(piridil-2)-etilo
3,3-diamino-acrilato de β -dimetilaminoetilo
amida del ácido 3,3-diamino-acrílico
dimetilamida del ácido 3,3-diamino-acrílico.

10. Los compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula VIII se pueden emplear bien en forma libre o en forma de sus sales (por ejemplo, como hidroháluros). De las sales se liberan con agentes auxiliares básicos, tales como preferentemente alcanolatos.

15. 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, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter o ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

20. 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 en cuestión.

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

30. En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto de ilideno de fórmula VII con 1 mol del compuesto de endiaminocarbonilo de

5. fórmula VIII (en caso dado, después de liberar de un hidrohaleuro 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 y el disolvente, en caso dado, después de separar las sustancias insolubles, y recristalizando el residuo obtenido, en caso dado cristalino, después de haber enfriado con hielo, en un disolvente adecuado.

10. Según la selección de las sustancias de partida se pueden presentar los compuestos obtenidos según la presente invención en forma estereoisómeros, 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 según el proceso de 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).

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

2-dimetilamino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

25. 2-pirrolidino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

2-di-n-butylamino-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-3,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

30. 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
5. 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
10. 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 β -fenoxietilo
- 2-metil-4-(2'-trifluormetilfenil)-5-metilsulfonil-6-amino-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo
15. 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
20. 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
25. 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
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo
- 30.

- 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
5. 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
10. 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
15. 2-amino-4-(piridil-2)-5-etilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo.

De especial importancia son:

- 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;
20. 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;
25. 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;
- 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
- 30.

de carbono o un resto bencilo.

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

5. 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.

10. 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.

15. 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.

20. 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).

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

30. 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.

5. Los compuestos de la presente invención son adecuados, debido a éstas propiedades, especialmente para la profilaxia y terapia de las enfermedades cardiacas isquemicas 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.

10. 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 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.

15. 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 agua como diluyente en caso dado se pueden utilizar disolventes orgánicos como agentes disolventes auxiliares.

20. Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:
25. 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, alquilsulfonatos y arilsulfonatos),
5. agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, deslixiviaciones sulfíticas, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico sódico).
10. La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente por vía perlingual o 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
15. 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
20. 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 o colorantes.
- Para el caso de aplicación parenteral se pueden emplear
25. 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
- 30.

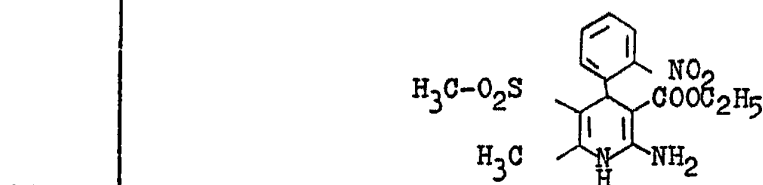
oral asciende la dosificación a unos 0,05 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

- Sin embargo, en caso dado puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o 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 o bien de la clase de formulación y del momento o bien 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

Ejemplo 1

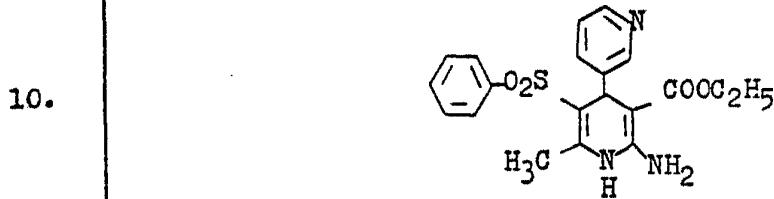
- 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



30. A una suspensión de 13,5 g (50 mmoles) de 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3 y 8,3 g (50 mmoles) de hidrocloreuro de 3,3-diamino-acrilato de etilo en 50 cc de etanol se gotea a temperatura ambiente una solución de 1,15 g (50 mmoles)

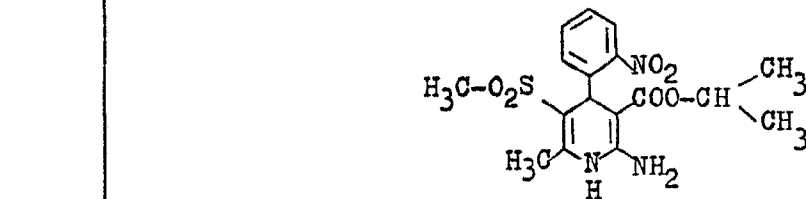
5. de sodio en 50 cc de etanol. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 5 horas bajo nitrógeno hasta hervir, se filtra en caliente y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se suspende en etanol, se separa por succión y se recristaliza en etanol.
Punto de fusión: 205°C; Rendimiento: 10,5 g (55 %).

Ejemplo 2



15. Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(piridil-3)-2-fenilsulfonil-buten-1-ona-3 e hidrocloreuro de 3,3-diamino-acrilato de etilo en etanol el 2-amino-4-(piridil-3)-5-fenilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo, del p.f.:
252°C (etanol).
Rendimiento: 50 % de la teoría.

20. Ejemplo 3



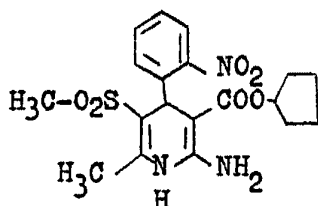
30. Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3 e hidrocloreuro 3,3-diamino-acrilato de isopropilo en etanol el 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de iso-

propilo, del p.f.: 220°C (etanol).

Rendimiento: 60 % de la teoría.

Ejemplo 4

5.



10.

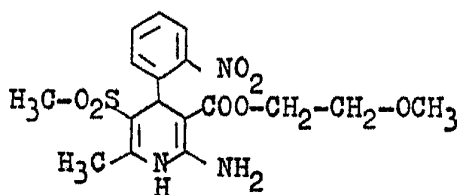
Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3 e hidrocloreuro de 3,3-diamino-acrilato de ciclopentilo en etanol el 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de ciclopentilo, del p.f.: 211°C (etanol).

15.

Rendimiento: 50 % de la teoría.

Ejemplo 5

20.



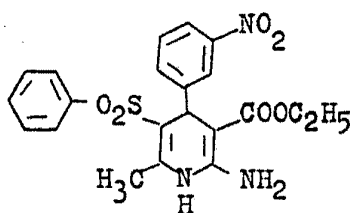
25.

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3 e hidrocloreuro de 3,3-diamino-acrilato de 2-metoxietilo en etilenglicolmonometiléter el 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-metilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2-metoxietilo, del p.f.: 157°C (etanol).

Rendimiento: 29 % de la teoría.

Ejemplo 6

5.



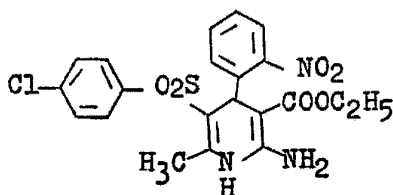
10.

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(3'-nitrofenil)-2-fenilsulfonil-buten-1-ona-3 e hidrocioruro de 3,3-diaminoacrilato de etilo en etanol el 2-amino-4-(3'-nitrofenil)-5-fenilsulfonil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo, del p.f.: 166°C (etanol).

Rendimiento: 55 % de la teoría.

Ejemplo 7

15.



20.

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2'-nitrofenil)-2-(4"-clorofenilsulfonil)-buten-1-ona-3 e hidrocioruro de 3,3-diaminoacrilato de etilo en etanol el 2-amino-4-(2'-nitrofenil)-5-(4"-clorofenilsulfonil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo, del p.f.: 206°C (etanol).

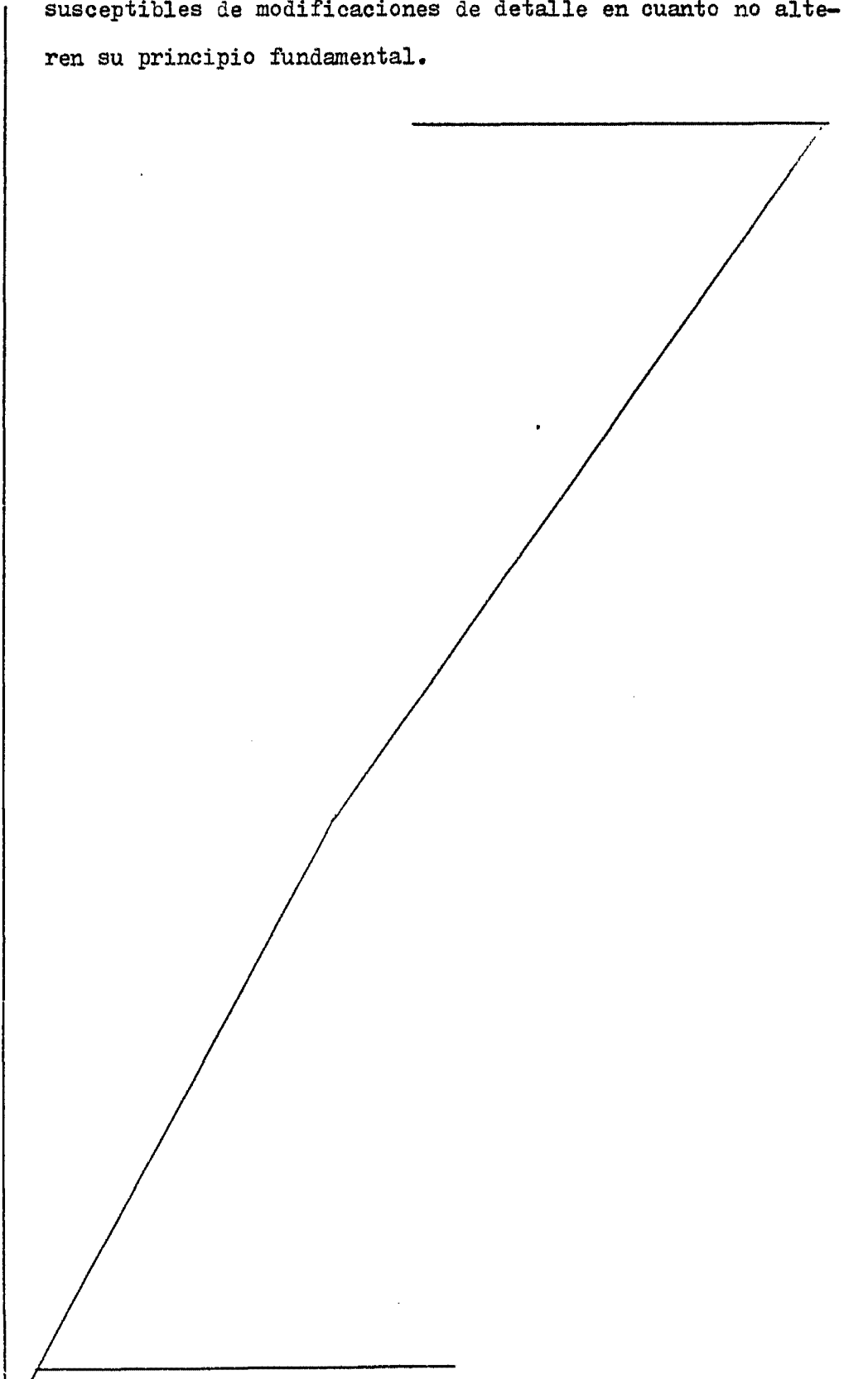
25.

Rendimiento: 52 % de la teoría.

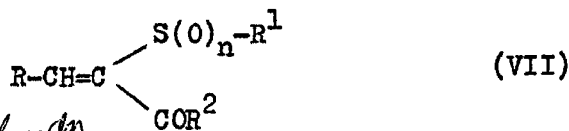
30.

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.



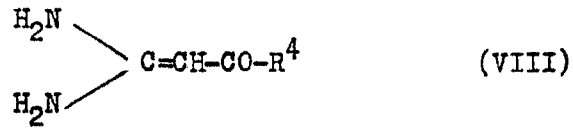
5. estos sustituyentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 a 7 miembros que, como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, o por un resto arilo, que, en caso dado, contiene 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, 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 saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, que en
10. 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 hidróxi o un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, amino, alquilamino, alcoxi, alquilo, trifluormetilo o nitro, o grupo fenilo o por un grupo α -, β - ó δ -piridilo, o por un grupo amino, donde este grupo amino en caso dado lleva hidrógeno y un sustituyente o 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
15. 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 resto R^8 donde R^8 significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, un resto arilo o un resto aralquilo; y R^3 significa el grupo amino; caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de ilideno de fórmula VII:
- 20.
- 25.



30.

Adrián

donde R, R¹, R² y n tienen los significados indicados, con compuestos de endiaminocarbonilo de fórmula VIII:



5.

donde R⁴ tiene el significado arriba indicado, 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 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 6 JUL. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.



J. M. GÓMEZ ACEBO Y PASCOS
p. p. Financ. J. Gómez Acebo

