

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	474.408		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20-10-78		

PATENTE DE INVENCION

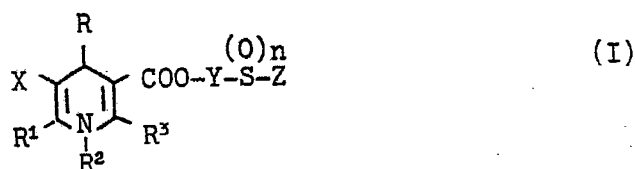
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 47 513.4	22 de Octubre 1977	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIROPYRIDINAS CON AGRUPACIONES ESTER SULFUROSAS		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Egbert Wehinger, Friedrich Bossert, Gerhard Franckowiak, Arend Heise, Stanislav Kazda, Horst Meyer, Kurt Stoepel, Robertson Towart		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridinas con agrupaciones éster sulfurosas, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como sustancias activas influenciadoras de la circulación.

Yá es conocido que los 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtienen si benciliden-acetoacetatos de etilo se hacen reaccionar con β -amino-crotonatos de etilo ó acetoacetato de etilo y amoniaco (Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)).

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

La presente invención a nuevas 1,4-dihidropiridinas con agrupaciones éster sulfurosas de fórmula (I)



donde

R significa un resto arilo, ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo, donde el resto arilo, así como los heterociclos, contienen en caso dado 1 hasta 3 sustituyentes, iguales ó diferentes, del grupo fenilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquilenilo, dioxialquilenilo, halógeno, tri-

fluormetilo, trifluormetoxi, hidroxí, amino, alquilamino, ní-
tro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carbonamido, sulfon-
amido ó SO_m -alquilo ($m = 0$ hasta 2),

5 R^1 y R^3 son iguales ó diferentes y significan hidrógeno, un resto
alquilo de cadena recta ó ramificada, un resto arilo ó un
resto aralquilo,

R^2 significa hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó
ramificada, que en caso dado está interrumpido por uno ó
dos átomos de oxígeno en la cadena alquilo, ó significa un
10 resto arilo ó aralquilo,

Y significa un grupo alquileno, en caso dado sustituido por
alquilo,

n representa 0, 1 ó 2,

15 Z significa un resto hidrocarburo alifático, saturado ó insa-
turado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en casc
dado está interrumpido por uno ó dos átomos de oxígeno en
la cadena y/ó, en caso dado, está sustituido por un grupo
fenoxi ó fenilo que, a su vez, está, en caso dado, sustitui-
do por halógeno, ciano, dialquilamino, alquilo, alcoxi, tri-
fluormetilo ó nitro, ó que, en caso dado, está susituido por
un grupo α -, β - ó γ -piridilo y

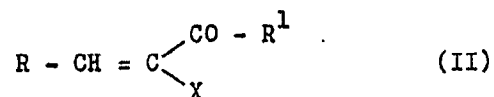
20 X δ significa el grupo $-COR^4$, donde R^4 significa alquilo, arilo
ó aralquilo, en caso dado sustituido, ó un grupo amino,
moncalquilamino, ó dialquilamino, ó significa el grupo $-COOR^5$,
25 donde R^5 representa un resto hidrocarburo saturado ó insa-
turado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso
dado está interrumpido por uno ó dos átomos de oxígeno en la
cadena y/ó que, en caso dado, está sustituido por un grupo
fenilo, fenoxi, feniltio ó fenilsulfonilo que, a su vez,
30 pueden estar sustituidos por halógeno, ciano, dialquilamino,

alcoxi, alquilo, trifluormetilo ó nitro, ó que, en caso da-
 do, está sustituido por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó
 por un grupo amino, llevando éste grupo amino dos sustituyentes
 iguales ó diferentes del grupo alquilo, alcóxialquilo,
 arilo y aralquilo y donde éstos sustituyentes forman, en
 caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7
 miembros, que como ulterior heteroátomo pueden contener
 un átomo de oxígeno ó de azufre ó la agrupación N-alquilo,
 ó significa el grupo $-\text{COO}-\text{Y}'-\text{S}((\text{O})_n)-\text{Z}'$, pudiendo éste grupo
 ser igual ó diferentes a $-\text{COO}-\text{Y}-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}$ y donde las defi-
 niciones de Y', n' y Z' corresponden a las de Y, n y Z, ó
 significa el grupo $-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^6$, donde r, significa 0, 1 ó
 2 y R^6 significa un resto hidrocarburo alifático, saturado
 ó insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en
 caso dado está interrumpido por uno ó dos átomos de oxí-
 geno en la cadena y/ó que puede estar sustituido por un
 grupo fenilo, fenoxi, feniltio ó fenilsulfonilo, en caso
 dado, sustituido por halógeno, ciano, dialquilamino, alcoxi,
 alquilo, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó
 γ -piridilo ó por un grupo amino, llevando éste grupo amino
 dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo,
 alcóxialquilo, arilo ó 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 con-
 tener un átomo de azufre ó la agrupación N-alquilo, ó don-
 de R^6 significa arilo que, en caso dado, contiene uno hasta
 tres sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo,
 alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi,
 dialquilamino ó nitro.

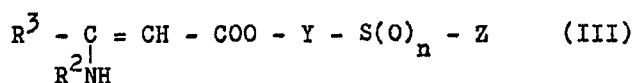
Se ha descubierto que los derivados de 1,4-dihidro-

piridina de fórmula (I) se obtienen si

A) Compuestos de ilideno de fórmula II



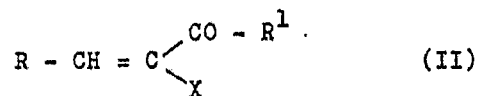
5 donde R, R¹ y X tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con ésteres de ácido enamino-carboxílicos de fórmula III



donde R², R³, Y, Z y n tienen los significados de arriba, en caso dado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, ó

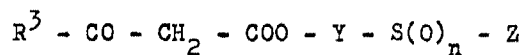
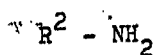
10

B) Compuestos de ilideno de fórmula II



donde R, R¹ y X tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con aminas de fórmula IV y ésteres de ácido β-ceto-carboxílicos de fórmula V

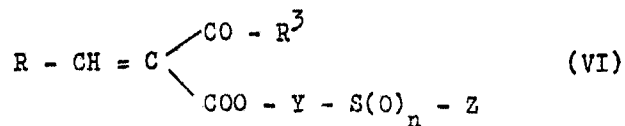
15



donde R², R³, Y, Z y n tienen los significados arriba indicados, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, ó

20

C) compuestos de iliden-β-dicarbonílico de fórmula VI

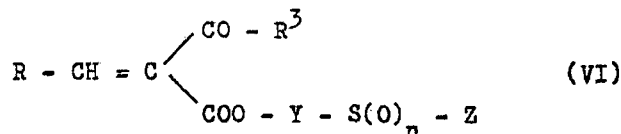


donde R, R³, Y, Z y n tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con compuestos de enamino de fórmula VII

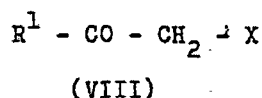
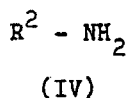


5 donde R¹, R² y X tienen el significado indicado, en caso dado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, ó

D) compuestos de iliden-β-dicarbonilo de fórmula VI

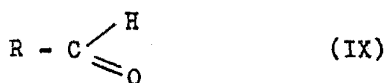


10 donde R, R³, Y, Z y n tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con aminas de fórmula IV y derivados ceto de fórmula VIII

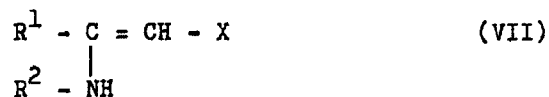


15 donde R², R¹ y X tienen los significados indicados, en caso dado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, ó

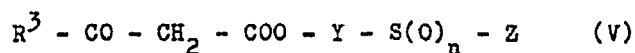
E) aldehidos de fórmula IX



20 donde R tiene el significado indicado, se hacen reaccionar con compuestos de enamino de fórmula VII



donde R^1 , R^2 y X tienen los significados arriba indicados, y ésteres de ácido β -cetocarboxílico de fórmula V

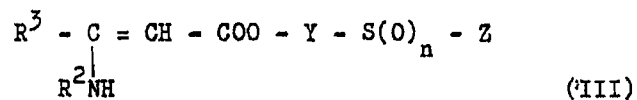


5 donde R^3 , Y , Z y n tienen los significados arriba indicados, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes, ó

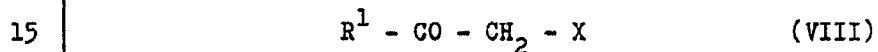
F) aldehidos de fórmula IX



10 donde R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con ésteres de ácido enamino-carboxílico de fórmula III



donde R^2 , R^3 , Y , Z y n tienen los significados arriba indicados, y derivados ceto de fórmula VIII

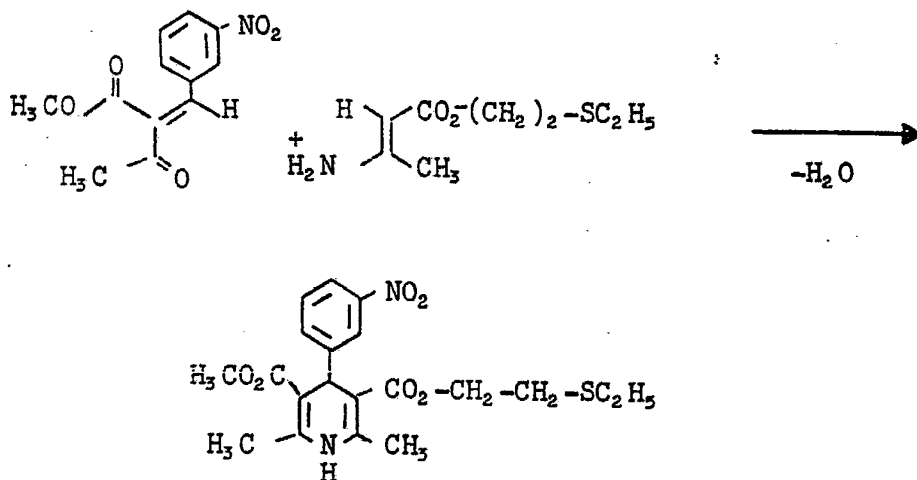


15 donde R^1 y X tienen los significados indicados, en caso dado, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a temperaturas entre 20°C y 150°C .

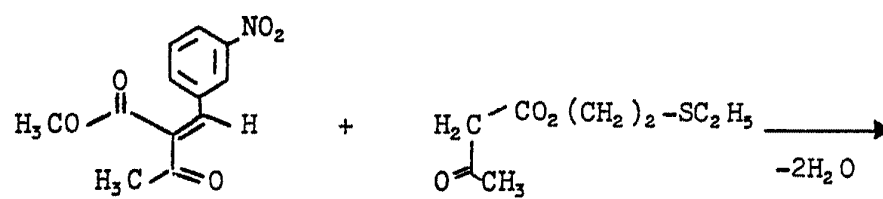
Los derivados de 1,4-dihidropiridina de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Debido a su efecto influenciador de la circulación se pueden emplear como medios antihipertensivos, como vaso dilatadores, así como terapéuticos coronarios y se han de considerar por lo tanto como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

Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención mediante los siguientes esquemas de fórmulas, habiéndose seleccionado como ejemplo el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-(2-etiltioetilo) y el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-trifluorometilfenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de (2-benciltioetil)-isopropilo:

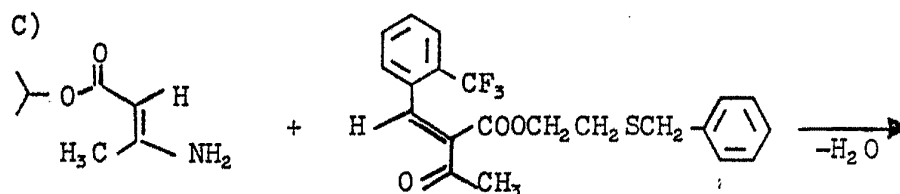
A)

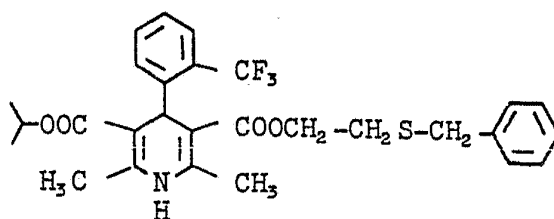
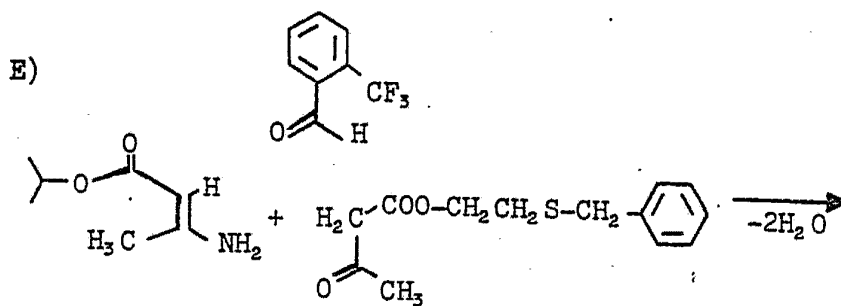
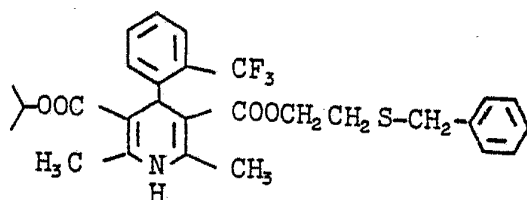
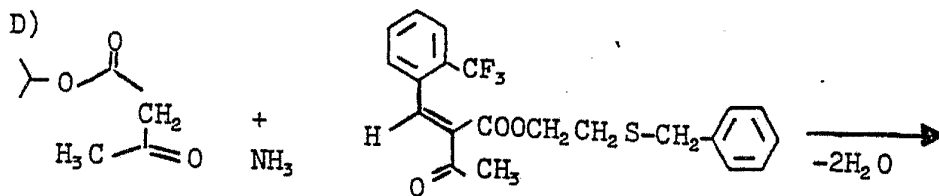


B)

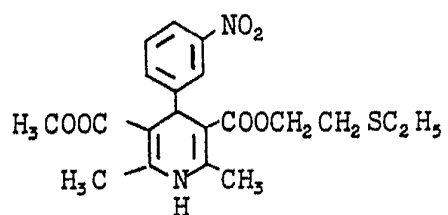
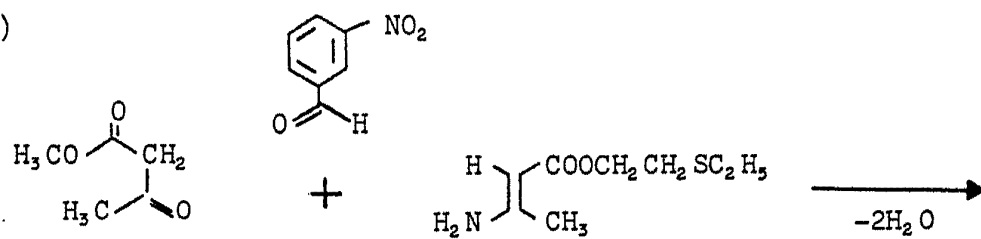


C)



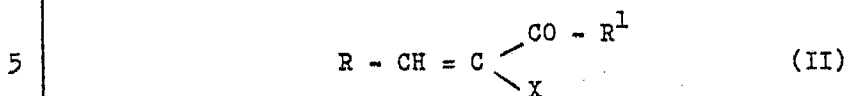


F)

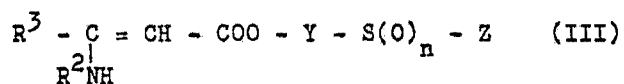


Variante de procedimiento A

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



con un enamino-carboxilato de fórmula III



En la fórmula II

R significa preferentemente un resto fenilo ó naftilo ó un resto tienilo, furilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzimidazolilo, quinazolilo ó quinoxalilo. Los mencionados heterociclos, así como especialmente el resto fenilo pueden llevar 1 ó 2 sustituyentes iguales ó diferentes siendo mencionados como sustituyentes preferentemente fenilo, alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 8, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, alquenilo ó alquinilo con 2 hasta 6 átomos de carbono, especialmente 2 hasta 3 átomos de carbono, alcoxi, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono, alquenoxi y alquinoxí con 2 hasta 6, especialmente 3 hasta 5 átomos de carbono, tri-, tetra- y pentametileno, dioximetileno, halógeno, tal como fluor, cloro, bromo ó yodo, especialmente fluor, cloro ó bromo, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, ciano, azido,

hidroxi, amino, mono- y dialquilamino, preferentemente con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono por grupo alquilo, carboxi, carbalcoxi preferentemente con 2 hasta 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, carbonamido, sulfonamido ó SO_m -alquilo donde m representa un número de 0 hasta 2 y el alquilo contiene preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Además, en la fórmula II

R^1 significa preferentemente hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, un resto fenilo ó un resto aralquilo, especialmente un resto bencilo,

X significa preferentemente el grupo $-\text{CO}-\text{R}^4$, donde R^4 significa preferentemente un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, un resto fenilo, un resto bencilo, un grupo amino, monoalquilo- ó un grupo dialquilamino con 1 hasta 4 átomos de carbono por grupo alquilo, donde los grupos alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un átomo de oxígeno ó de azufre, ó preferentemente el grupo $-\text{COOR}^5$, donde R^5 significa preferentemente un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado con hasta 8, especialmente hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, y/ó donde un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un grupo fenilo, fenoxi, feniltio ó fenilsulfonilo, en caso dado sustituido por halógeno, especialmente fluor, cloro ó bromo, ciano, dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino llevar dos sustituyentes iguales ó dife-

rentes 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 ó de azufre, ó, preferentemente el grupo $-\text{COO}-\text{Y}'-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}'$, donde éste grupo puede ser igual ó diferente al resto $-\text{COO}-\text{Y}-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}$ definido más abajo, y donde las definiciones Y e Y', Z y Z' y n y n' se corresponden entre sí ó, preferentemente el grupo $-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^6$, donde r significa 0, 1 ó 2, y R^6 significa preferentemente un resto hidrocarburo alifático, de cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, con hasta 8, especialmente hasta 6 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido en la cadena por 1 ó 2 átomos de oxígeno, y/ó en el que un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfonilo, en caso dado sustituido por halógeno, especialmente fluor, cloro ó bromo, ciano, dialquilamino, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo ó nitro, ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo, ó por un grupo amino, pudiendo éste grupo amino contener dos sustituyentes iguales ó diferentes del grupo alquilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxialquilo con hasta 6, especialmente 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 ó de azufre, ó donde R^6 significa un resto arilo, especialmente un resto fenilo que en caso dado puede llevar 1, 2 ó 3 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, especialmente fluor, cloro ó bromo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, dialquilamino en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, ó nitro.

5 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 (véase, por ejemplo, G. Jones "The Knoevenagel Condensation" in Org. Reactions, Vol. XV, 204 y sig. (1967) y G. Beck y D. Günther, Chem. Ber. 106, 2758 (1973)).

10 Como ejemplos sean mencionados:

Benzilidenacetilacetona, β, β -dibenzoilestireno, 2'-nitrobenzilidenacetilacetona, 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo, 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de etilo, 2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de n-butilo, 2'-cianobenzilidenacetoacetato de isopropilo,

15 3'-cianobenzilidenacetoacetato de ciclopentilo, 2'-metilbenzilidenacetoacetato de alquilo, 2'-metoxibenzilidenacetoacetato de propargilo, 2'-propargiloxibenzilidenacetoacetato de metilo,

20 2'-ciclopropilmetiloxibenzilidenacetoacetato de metilo, 2'-clorobenzilidenacetoacetato de 2-metoxietilo, 2'-clorobenzilidenacetoacetato de 2-dimetilaminoetilo, 2'-bromobenzilidenacetoacetato de 2-(piperidino-1)-etilo, 2'-fluorbenzilidenacetoacetato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo,

25 3'-etinilbenzilidenacetoacetato de metilo, 3'-azidobenzilidenacetoacetato de etilo, 4'-metoxicarbonilbenzilidenacetoacetato de n-butilo, 3'-metilsulfonilbenzilidenacetoacetato de isopropilo, 3'-metilsulfonilbenzilidenacetoacetato de ciclohexilo,

30 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de isobutilo,

- 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-feniltioetilo,
 3'-cloro-4'-nitrobenzilidenacetoacetato de bencilo,
 4'-cloro-3'-sulfamoilbenzilidenacetoacetato de 4-clorobencilo,
 3',4'-diclorobenzilidenacetoacetato de 4-trifluormetilbencilo,
 5 3'-cianobenzilidenacetoacetato de 2-fenoxietilo,
 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-(piridil-2)-etilo,
 amida de ácido 3'-nitrobenzilidenacético,
 amida de ácido 2'-trifluormetilbenzilidenacético,
 2'-nitrobenzilidenpropionilacetato de metilo,
 10 2'-cianobenzilidenpropionilacetato de etilo,
 2'-trifluormetilbenzilidenbenzoil acetato de metilo,
 3'-azidobenziliden- γ -fenilacetato de metilo,
 α -acetil- β -(piridil-3)-acrilato de metilo,
 α -acetil- β -(quinolinil-4)-acrilato de 2-n-propoxietilo,
 15 α -acetil- β -(tienil-2)-acrilato de etilo,
 α -acetil- β -(fural-2)-acrilato de isobutilo.
 1-fenil-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3,
 1-(2'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3,
 1-(3'-nitrofenil)-2-etilsulfonil-buten-1-ona-3,
 20 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,
 1-(2'-clorofenil)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3,
 25 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)-buten-1-ona-
 3,
 30 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,
 1-(3'-nitrofenil)-2-bencilsulfonil-buten-1-ona-3,
 1-(3'-cianofenil)-2-(2-fenoxietilsulfonil)-buten-1-ona-3,
 5 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,
 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3,
 1-(3'-nitrofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonil)-buten-1-ona-3,
 10 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,
 1-(3'-nitrofenil)-2-metilsulfonil-4-fenil-buten-1-ona-3,
 1-(2'-nitrofenil)-2-fenilsulfonil-3-fenilpropen-1-ona-3,
 15 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,
 1-(quinolinil-4)-2-metilsulfonil-buten-1-ona-3,
 1-(tienil-2)-2-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-buten-1-ona-3,
 20 1-(fural-2)-2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-buten-1-ona-3.

En la fórmula III

R^2 significa preferentemente un átomo de hidrógeno ó un resto alquilo de cadena recta ó ramificada con 1 hasta 8 átomos de carbono, especialmente 1 hasta 4 átomos de carbono, donde el resto alquilo está en caso dado interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena alquilo, ó por un resto fenilo, ó por un resto aralquilo, especialmente por un resto bencilo,

R^3 significa hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta ó ramificada, con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono,

un resto fenilo ó un resto aralquilo, especialmente un resto benci-
lo,

Y significa un grupo $-(CH_2)_s$ ($s = 2$ hasta 5), donde un átomo de
hidrógeno está en caso dado sustituido por un grupo alquilo inferior,
5 n representa 0, 1 ó 2 y

Z significa preferentemente un resto hidrocarburo alifático, de
cadena recta, ramificada ó cíclica, saturado ó insaturado, con
hasta 8, especialmente con hasta 6 átomos de carbono, que en caso
dado está interrumpido en la cadena ó en el anillo por 1 ó 2 átomos
10 de oxígeno, y/ó donde un átomo de hidrógeno puede estar sustituido
por un grupo fenoxi ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno,
especialmente fluor, cloro ó bromo, ciano, dialquilamino, en cada
caso con 1 hasta 2 átomos de carbono por grupo alquilo, alquilo con
1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de car-
15 bono, trifluorometilo ó nitro ó por un grupo α -, β - ó γ -piridilo.

Los enamino-carboxilatos de fórmula III, empleados
como productos de partida, se pueden obtener según métodos conocidos
por la literatura (véase A.C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017
(1945)).

20 Como ejemplos sean mencionados:

β -amino-crotonato de 2-metiltioetilo,

β -metilamino-crotonato de 2-metiltioetilo,

β -n-butilamino-crotonato de 2-metiltioetilo,

β -iso-butilamino-crotonato de 2-etiltioetilo,

25 β -(2-metoxietilamino)-crotonato de 2-etiltioetilo,

β -anilino-crotonato de 2-etiltioetilo,

β -bencilamino-crotonato de 2-etiltioetilo,

β -amino- β -propil-acrilato de 2-n-butiltioetilo,

β -amino-zimato de 2-iso-butiltioetilo,

30 β -amino- β -bencil-acrilato de 2-etiltioetilo,

- β -amino-crotonato de 2-metilsulfonietilo,
 β -amino-crotonato de 2-ciclohexiltioetilo,
 β -amino-crotonato de 2-(2-metoxietiltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-benciltioetilo,
5 β -amino-crotonato de 2-(2-bencil-etiltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(2-fenoxietiltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(piridil-2-metiltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(piridil-3-metiltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(4-cloro-benciltio)-etilo,
10 β -amino-crotonato de 2-(3-cianobenciltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de (4-metilbenciltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(4-dimetilaminobenciltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(3-metilbenciltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(4-metoxibenciltio)-etilo,
15 β -amino-crotonato de 2-(4-trifluormetilbenciltio)-etilo,
 β -amino-crotonato de 2-(4-nitrobenciltio)-etilo.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,

20 éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro

25 de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y 150°C, preferentemente entre 20°C y 100°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

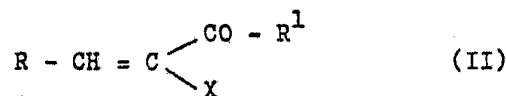
La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja bajo

30 presión normal.

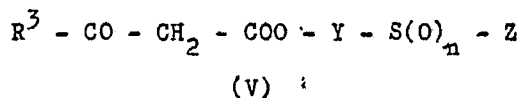
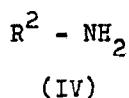
En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto ilideno de fórmula II con 1 mol del enaminocarboxilato de fórmula III en un disolvente adecuado. El aislamiento y la purificación de las sustancias de la presente invención se efectúa preferentemente separando el disolvente por destilación en vacío y recristalizando el residuo obtenido cristalino, en caso dado solo después de enfriar con hielo, en un disolvente adecuado.

10 Variante de procedimiento B

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



15 con una amina de fórmula IV y un β -cetocarboxilato de fórmula V



En las fórmulas II, IV y V tienen los restos R, R¹, R², R³, X, Y, Z y n preferentemente los significados indicados bajo la variante de procedimiento A.

20 Ejemplos de los compuestos de ilideno de fórmula II empleados como sustancias de partida ya se han mencionado bajo la variante de procedimiento A.

Las aminas de fórmula IV utilizables según la presente invención, ya son conocidas.

Como ejemplos sean mencionadas:

Amoniaco, metilamina, N-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, β -metoxietilamina, bencilamina, anilina.

5 Los β -cetocarboxilatos de fórmula V, empleados como productos de partida, se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (por ejemplo, D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Vol. VII/4, 230 y sig. (1968)).

Como ejemplos sean mencionados:

10 Acetoacetato de 2-metiltioetilo,
 propionilacetato de 2-metiltioetilo,
 γ -fenilacetoacetato de 2-etiltioetilo,
 benzoilacetato de 2-etiltioetilo,
 acetoacetato de 2-n-butiltioetilo,
 15 acetoacetato de 2-iso-butiltioetilo,
 acetoacetato de 2-metilsulfonietilo,
 acetoacetato de 2-ciclohexiltioetilo,
 acetoacetato de 2-(2-metoxietiltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-benciltioetilo,
 20 acetoacetato de 2-benciletiltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(2-fenoxietiltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(piridil-2-metiltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(piridil-3-metiltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(4-clorobenciltio)-etilo,
 25 acetoacetato de 2-(4-metilbenciltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(4-dimetilaminobenciltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(4-metoxibenciltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(4-trifluormetilbenciltio)-etilo,
 acetoacetato de 2-(4-nitrobenciltio)-etilo.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

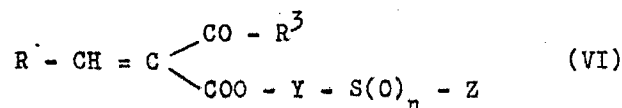
Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y 150°C, preferentemente entre 20°C y 100°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

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

En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto ilideno de fórmula II con 1 mol del enamino-carboxilato de fórmula III 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 y recristalizando el residuo obtenido cristalino, en caso dado, solo después de enfriar con hielo, en un disolvente adecuado.

Variante de procedimiento C

Según el procedimiento C se hace reaccionar un compuesto de ilideno-β-dicarbonilo de fórmula VI



con un compuesto enamino de fórmula VII



5 en las fórmulas VI y VII tienen R, R¹, R², R³, X, Y, Z y n preferentemente los significados indicados bajo la variante de procedimiento A.

Los compuestos de iliden-β-dicarbonilo de fórmula VI empleados como productos de partida se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, G. Jones, "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions, Vol. XV, 10 204 y sig. (1967)).

Como ejemplos sean mencionados:

- 2'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-metiltioetilo,
- 3'-nitrobenzilidenpropionilacetato de 2-metiltioetilo,
- 2'-metoxibenzilidenbenzoilacetato de 2-etiltioetilo,
- 15 3'-metilbenzilidenacetoacetato de 2-n-butiltioetil,
- 2'-clorobenzilidenacetoacetato de 2-iso-butiltioetilo,
- 3'-bromobenzilidenacetoacetato de 2-metilsulfonietilo,
- 3'-cianobenzilidenacetoacetato de 2-ciclopentiltioetilo,
- 2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de 2-(2-metoxietiltio)-etilo,
- 20 3'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de 2-benciltioetilo,
- 3'-trifluormetoxibenzilidenacetoacetato de 2-(2-fenoxietiltio)-
etilo,
- 3'-4'-dioximetilenbenzilidenacetoacetato de 2-(piridil-2-metiltio)-
etilo,
- 25 2'-propargilbenzilidenacetoacetato de 2-(4-clorobenciltio)-etilo,
- 2'-alilbenzilidenacetoacetato de 2-(4-metilbenciltio)-etilo,
- 2'-propargiloxibenzilidenacetoacetato de 2-(4-metoxibenciltio)-etilo,

3'-metilsulfonilbenzilidenacetoacetato de 2-(4-trifluormetilbencil-
tio)-etilo,

3'-4'-tetrametilenbenzilidenacetoacetato de 2-(4'-nitrobencil-
tio)-etilo,

5 2-acetil-3-(piridil-3)-acrilato de 2-etiltioetilo,

2-acetil-3-(tienil-2)-acrilato de 2-metiltioetilo,

2-acetil-3-(fural-2)-acrilato de 3-metiltiopropilo,

2-acetil-3-(quinolinil-4)-acrilato de 2-benciltioetilo,

2-acetil-3-(piridil-2)-acrilato de 2-metiltioetilo.

10 Los compuestos enamino de fórmula VII empleados
como productos de partida son conocidos por la literatura y se pueden
obtener según métodos conocidos por la literatura (véase A. C. Cope,
J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945), N. Guruswamy et al. Indian
J. Chem. 11, 882 (1973)).

15 Como ejemplos sean mencionados:

4-amino-3-penten-2-ona,

3-amino-1,3-difenil-acroleína,

4-amino-1,5-difenil-3-penten-2-ona,

β -aminocrotonamida,

20 β -aminocroton-n-butilamida,

β -aminocrotondimetilamida,

β -aminocrotonato de metilo,

β -metilaminocrotonato de n-butilo,

β -n-butilaminocrotonato de isopropilo,

25 β -bencilaminocrotonato de ciclopentilo,

β -(2-metoxietilamino)-crotonato de alilo,

β -anilincrotonato de propargilo,

β -amino- β -etilacrilato de 2-metoxietilo,

β -amino- β -bencil-acrilato de 2-propoxietilo,

30 β -amino-crotonato de bencilo,

- β -aminocrotonato de 2-feniletilo,
 β -aminocrotonato de 2-fenoxietilo,
 β -aminocrotonato de 2-feniltioetilo,
 β -aminocrotonato de 2-fenilsulfonietilo,
5 β -aminocrotonato de 2-metiltioetilo,
 β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo,
 β -aminocrotonato de 2-metilsulfonietilo,
 β -aminocrotonato de 4-clorobencilo,
 β -aminocrotonato de 4-metoxibencilo,
10 β -aminocrotonato de 4-metilbencilo,
 β -aminocrotonato de 4-trifluormetilbencilo,
 β -aminocrotonato de 3,4-diclorobencilo,
 β -aminocrotonato de piridil-2-metilo,
 β -aminocrotonato de 2-dimetilaminoetilo,
15 β -aminocrotonato de 2-(N-bencil-N-metilamino)-etilo,
 β -aminocrotonato de 2-(piperidino-1)-etilo,
 β -aminocrotonato de 2-(morfolino-4)-etilo,
2-amino-1-metilsulfonil-propeno-1,
2-amino-1-metilsulfonil-buteno-1,
20 α -amino- β -metilsulfonilestireno,
2-amino-1-etilsulfonil-buteno-1,
2-amino-1-isobutilsulfonil-propeno-1,
2-amino-1-ciclopentilsulfonil-propeno-1,
2-amino-1-(2-metoxietilsulfonil)-propeno-1,
25 2-amino-1-(2-propoxietilsulfonil)-propeno-1,
2-amino-1-(bencilsulfonil)-propeno-1,
2-amino-1-(2-fenoxietilsulfonil)-propeno-1,
2-amino-1-(2-dimetilaminoetilsulfonil)-propeno-1,
2-amino-1-(2-N-bencil-N-metilaminoetilsulfonil)-propeno-1,
30 2-metilamino-1-metilsulfonil-propeno-1,

- 2-metilamino-1-etilsulfonil-propeno-1,
 2-etilamino-1-bencilsulfonil-propeno-1,
 2-amino-1-fenilsulfonil-propeno-1,
 2-amino-1-(4-clorofenilsulfonil)-propeno-1,
 5 2-amino-1-(4-metilfenilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(4-metoxifenilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(4-trifluormetilfenilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(4-nitrofenilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(4-trifluormetoxifenilsulfonil)-propeno-1,
 10 2-amino-1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-propeno-1,
 2-amino-1-(4-cloro-3-trifluormetilfenilsulfonil)-propeno-1.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,
 15 éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

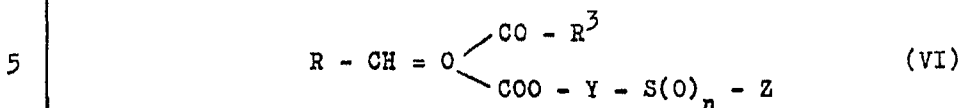
Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y
 20 150°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

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

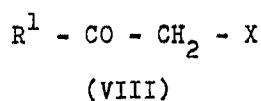
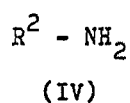
En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto iliden- β -dicarbonilo, de fórmula VI, con 1 mol del compuesto enamino de fórmula VII, en un disolvente adecuado.

Variante de procedimiento D

Según el procedimiento D se hace reaccionar un compuesto de iliden- β -dicarbonilo de fórmula VI



con una amina de fórmula IV y un derivado ceto de fórmula VIII



10 En las fórmulas VI, IV y VIII tienen los restos R, R¹, R², R³, X, Y, Z y n preferentemente los significados indicados bajo la variante de procedimiento A.

Ejemplos de los compuestos de iliden- β -dicarbonilo de fórmula VI, empleados como productos de partida, ya se han mencionado bajo la variante de procedimiento C.

15 Las aminas de fórmula IV utilizadas según la presente invención ya se han descrito bajo la variante de procedimiento B.

20 Los derivados ceto de fórmula VIII empleados como sustancias de partida son conocidas por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen". in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. VII/4, 230 y sig. (1968); H.O. House y J.K. Larson, J. Org. Chem. 33, 61 (1968)).

Como ejemplos sean mencionados:

- Acetilacetona,
benzoilacetona,
ω-bencilacetofenona,
5 acetoacetoamida,
acetoaceto-n-butil-amida,
acetoacetodimetilamida,
formilacetato de etilo,
acetoacetato de metilo,
10 n-propionilacetato de etilo,
benzoilacetato de etilo,
acetoacetato de isopropilo,
acetoacetato de ciclopentilo,
acetoacetato de alilo,
15 acetoacetato de proparilo,
acetoacetato de 2-metoxietilo,
acetoacetato de 2-propoxietilo,
acetoacetato de bencilo,
acetoacetato de 2-feniletilo,
20 acetoacetato de 2-fenoxietilo,
acetoacetato de 2-feniltioetilo,
acetoacetato de 2-fenilsulfoniletilo,
acetoacetato de 2-metiltioetilo,
acetoacetato de 2-metilsulfoniletilo,
25 acetoacetato de 2-benciltioetilo,
acetoacetato de piridil-2-metilo,
acetoacetato de 2-dimetilaminoetilo,
acetoacetato de 2-N-bencil-N-metilamino-etilo,
acetoacetato de (2-piperidino-1)-etilo
30 acetoacetato de 2-(morfolino-4)-etilo,

- metilsulfonilacetona,
n-butilsulfonilacetona,
isobutilsulfonilacetona,
ciclopentilsulfonilacetona,
5 (2-metoxietilsulfonil)-acetona,
(2-propoxietilsulfonil)-acetona,
bencilsulfonilacetona,
4-clorobencilsulfonilacetona,
4-trifluormetilbencilsulfonilacetona,
10 (2-feniletilsulfonil)-acetona,
(2-fenoxietilsulfonil)-acetona,
(2-dimetilaminoetilsulfonil)-acetona,
(2-N-bencil-N-metilamino-etilsulfonil)-acetona,
(2-(piperidino-1)-etilsulfonil)-acetona,
15 fenilsulfonilacetona,
4-clorofenilsulfonilacetona,
4-fluorfenilsulfonilacetona,
3,4-diclorofenilsulfonilacetona,
4-trifluormetilsulfonilacetona,
20 4-trifluormetoxifenilsulfonilacetona,
4-cloro-3-trifluormetilfenilsulfonilacetona,
4-metilfenilsulfonilacetona,
4-terc.-butilfenilsulfonilacetona,
4-metoxifenilsulfonilacetona,
25 4-nitrofenilsulfonilacetona,
ω-metilsulfonilacetofenona.

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,
30 éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmono-

metiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametilfosforotriamida.

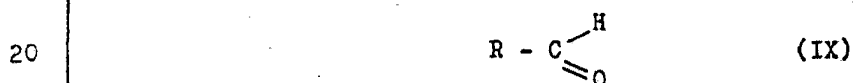
5 Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C y 150°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

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

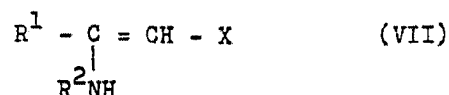
15 En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias de fórmulas VI, IV y VIII que participan en la reacción en cada caso en cantidades molares. La amina empleada se agrega convenientemente en un exceso de 1 hasta 2 moles.

Variante de procedimiento E

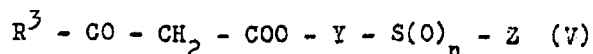
Según el procedimiento E se hace reaccionar un aldehído de fórmula IX



con un compuesto enamino de fórmula VII



y un β-ceto-carboxilato de fórmula V



En las fórmulas IX, VII y V tienen R, R¹, R², R³, X, Y, Z y n preferentemente los significados indicados bajo la variante de procedimiento A.

5 Los aldehidos de fórmula IX empleados como productos de partida son conocidos por la literatura ó se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura (véase, por ejemplo, E. Mosettig, Org. Reactions VIII, 218 y sig. (1954)).

Como ejemplos sean mencionados:

Benzaldehido,
 10 2-, 3- ó 4-fenilbenzaldehido,
 α - ó β -naftilaldehido,
 2-, 3- ó 4- metilbenzaldehido,
 2- ó 4-n-butylbenzaldehido,
 2-, 3- ó 4-isopropilbenzaldehido,
 15 2- ó 4-ciclopropilbenzaldehido,
 2-vinilbenzaldehido,
 2-etinilbenzaldehido,
 2,3-tetrametilenbenzaldehido,
 3,4-dioximetilenbenzaldehido,
 20 2-, 3- ó 4-metoxibenzaldehido,
 2-ciclopropilmetiloxibenzaldehido,
 2-propargiloxibenzaldehido,
 2-aliloxibenzaldehido,
 2-, 3- ó 4-cloro/bromo/fluorbenzaldehido,
 25 2-, 3- ó 4-trifluormetilbenzaldehido,
 2-, 3- ó 4-trifluormetoxibenzaldehido,
 4-hidroxibenzaldehido,
 2-, 3- ó 4-nitrobenzaldehido,
 2-, 3- ó 4-cianobenzaldehido,

- 3-azidobenzaldehido,
2-, 3- ó 4-dimetilaminobenzaldehido,
3-carboetoxibenzaldehido,
3- ó 4-carbamoilbenzaldehido,
5 2-, 3- ó 4-metilmercaptobenzaldehido,
2-, 3- ó 4-metilsulfinilbenzaldehido,
2-, 3- ó 4-metilsulfonilbenzaldehido,
3,4,5-trimetoxibenzaldehido,
2,4- ó 2,6-diclorobenzaldehido,
10 2,4-dimetilbenzaldehido,
2,4- ó 2,6-dinitrobenzaldehido,
2-cloro-6-nitrobenzaldehido,
4-cloro-2-nitrobenzaldehido,
2-nitro-4-metoxibenzaldehido,
15 2-nitro-4-cianobenzaldehido,
2-cloro-4-cianobenzaldehido,
4-ciano-2-metilbenzaldehido,
3-metil-4-trifluormetilbenzaldehido,
3-cloro-4-trifluormetilbenzaldehido,
20 4-cloro-3-sulfamoilbenzaldehido.
- Tiofen-2-aldehido,
furan-2-aldehido,
pirrol-2-aldehido,
25 pirazol-4-aldehido,
imidazol-2-aldehido,
oxazol-2-aldehido,
isoxazol-3-aldehido,
tiazol-2-aldehido,
30 piridin-2-aldehido,

piridin-3-aldehido,
piridin-4-aldehido,
4-metil-piridin-2-aldehido,
6-metil-piridin-2-aldehido,
5 piridazin-4-aldehido,
pirimidin-4-aldehido,
pirazin-2-aldehido,
quinolin-4-aldehido,
isoquinolin-1-aldehido,
10 indol-3-aldehido,
benzimidazol-2-aldehido,
quinazolin-2-aldehido,
quinoxalin-2-aldehido.

Los compuestos enamino de fórmula VII, utilizables
15 según la presente invención, ya se han indicado bajo la variante
de procedimiento C, los β -cetocarboxilatos de fórmula V, empleados
en la presente invención, bajo la variante de procedimiento B.

Como diluyentes entran en consideración todos los
disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferen-
20 temente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,
éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmono-
metiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilfor-
mamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametil-
fosforotriamida.

25 Las temperaturas de reacción se pueden variar
dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C
y 150°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disolvente
correspondiente.

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

presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias de fórmulas IX, VII y V que participan en la reacción, en cada caso en cantidades molares.

5

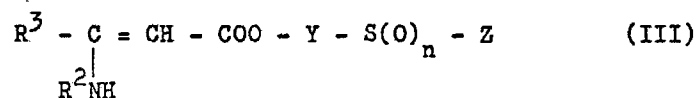
Variante de procedimiento F

Según el procedimiento F se hace reaccionar un aldehído de fórmula IX

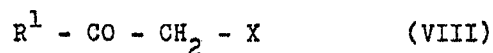


10

con un enamino-carboxilato de fórmula III



y un derivado ceto de fórmula VIII



15

En las fórmulas IX, III y VIII tienen R, R¹, R², R³, X, Y, Z y n preferentemente los significados indicados bajo la variante de procedimiento A.

20

Los aldehídos de fórmula IX empleados como productos de partida se han mencionado bajo la variante de procedimiento E, los enamino-carboxilatos de fórmula III bajo la variante de procedimiento A y los derivados ceto de fórmula VIII bajo la variante de procedimiento D.

Como disolventes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes, Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol,

éter, tales como dioxano, dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmono-
metiléter, glicoldimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilfor-
mamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo, piridina y hexametil-
fosforotriamida.

5 Las temperaturas de reacción se pueden variar
dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20°C
y 150°C, especialmente a la temperatura de ebullición del disol-
vente correspondiente.

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

15 En la realización del procedimiento de la pre-
sente invención se emplean las sustancias de fórmulas IX, III y
VIII, que participan en la reacción, en cada caso en cantidades
molares.

20 Los ejemplos de obtención anteriores se han indi-
cado solamente como explicación y la obtención de los compuestos
de fórmula I no está limitada a éstos procedimientos, pudiendose
aplicar cualquier modificación de éstos procedimientos en igual
forma para la obtención de los compuestos de la presente invención.

25 Según la selección de las sustancias de partida
se pueden presentar los compuestos de la presente invención en
forma estereoisómeras que se comportan bien como imagen y reflejo
(enantiómeros) ó que no se comportan como imagen y reflejo (dias-
tereómeros). Tanto los antípodas como también las formas racémicas
así como las mezclas de diastereómeros son objeto de la presente in-
vención. Las formas racémicas se pueden separar al igual que los
diastereómeros en forma conocida en los componentes estereoisómeros
unitarios (véase, por ejemplo, E.L. Eliot, Stereochemistry of
30 Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Además de las sustancias activas según la presente invención mencionadas en los ejemplos de obtención sean señaladas las siguientes:

- 5 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de n-butil-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-metiltioetilo,
- 10 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de ciclopentil-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de (2-metoxietil)-2-etiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato
- 15 de metil-2-benciltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-fenilsulfoniletilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de etil-2-etiltioetilo,
- 20 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isobutil-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-trifluormetilfenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de di-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-trifluormetilfenil)-piridin-3,5-
- 25 dicarboxilato de di-2-metilsulfoniletilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-cianofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-metiltioetilo,
- 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-clorofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de etil-2-metiltioetilo,
- 30 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-metoxifenil)-piridin-3,5-dicarboxilato

de isopropil-2-ciclohexiltioetilo,
 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-3-(4-clorofenilsulfonil)-
 piridin-5-carboxilato de 2-metiltioetilo,
 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(piridil-2)-piridin-3,5-dicarboxilato
 5 de metil-2-metiltioetilo,
 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(tienil-2)-piridin-3,5-dicarboxilato de
 isopropil-2-metiltioetilo,
 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(fural-2)-piridin-3,5-dicarboxilato de
 (2-propoxietil)-2-etiltioetilo,
 10 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(quinazolinil-4)-piridin-3,5-dicarbo-
 xilato de etil-2-benciltioetilo,
 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(naftil-1)-piridin-3,5-dicarboxilato de
 etil-2-metiltioetilo.

Los nuevos compuestos tienen un espectro de efi-
 15 cacia farmacológica amplio y múltiple.

En detalle se han podido demostrar en el experi-
 mento con animales el siguiente efecto principal:

- 1) Los compuestos producen en administración parenteral, oral
 20 ó perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos
 coronarios. Este efecto sobre los vasos coronarios se re-
 fuerza por un efecto simultáneo aliviador del corazón simi-
 lar al nitrito. Influencian ó bién varían el metabolismo car-
 diaco en el sentido de un ahorro de energía.
- 2) Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irrita-
 ciones y conductor de excitaciones dentro del corazón, resul-
 25 tando un efecto antivibratorio demostrable en dosis terapéu-
 ticas.

- 3) Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto esposmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos ó manifestarse más ó menos aislados en zonas de vasos circunscritas (tal como, por ejemplo, en el sistema nervioso central).
- 4) Los compuestos reducen la presión sanguínea de animales normotonos e hipertonos y se pueden emplear, por lo tanto, como medios antihipertensivos.
- 5) Los compuestos tienen unos efectos fuertemente musculares-espasmolíticos, lo que se aprecia en la musculatura lisa del estómago, del tracto intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes ó disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá estar presente el compuesto terapéuticamente eficaz en cada caso en una concentración de aproximadamente un 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, por alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/ó materiales de carga, en caso dado empleando emulsionantes y/ó dispersantes, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como dilu-

yente, en caso dado, se pueden emplear disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

5 Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol),
10 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 (por ejemplo, éster polioxietilénico de ácido graso, éter polioxietilénico de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, residuos de las lexivaciones sulfíticas, celulosa metálica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual por
20 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, junto con los más distintos aditivos tales como féculas,
25 preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además se pueden emplear para la formación de las tabletas agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de la suspensión acuosa y/ó elixires, destinados para aplicación oral, se pueden mezclar las sustancias activas, además
30 de con los agentes auxiliares arriba mencionados con diferentes me-

poradores del sabor ó colorantes.

En el caso de la aplicación parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando excipientes líquidos adecuados.

5 En general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa cantidades de aproximadamente 0,01 hasta 10 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,05 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,05 hasta 10 20 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

15 Sin embargo en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas, y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo ó bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y a su comportamiento individual con respecto al medicamento ó bien a la clase de su formulación y el momento ó bien intervalo en el cual se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima mencionada, 20 mientras que en otros casos se habrá de sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de aplicarse cantidades superiores pudiera ser recomendable repartir éstas en distintas dosis individuales a través del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En igual sentido valen también las demás exposiciones de arriba.

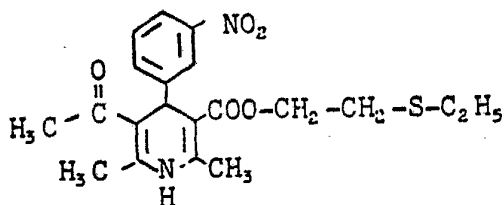
25 De especial interes son los compuestos de fórmula general (I) donde

R significa un resto fenilo que en caso dado está sustituido por halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo ó alcoxi, en cada caso con 1 hasta 2 30

		átomos de carbono ó un resto piridilo,
	R^1 y R^3	son iguales ó diferentes y significan alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un resto fenilo ó un resto bencilo,
5	R^2	significa hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo ó bencilo,
	Y	significa un grupo alquilenos con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente un grupo etileno,
	n	representa 0 ó 2,
10	Z	significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, que en caso dado está interrumpido por un átomo de oxígeno en la cadena ó un grupo bencilo,
15	X	significa el grupo $-COR^4$ ó $-COOR^5$, donde R^4 significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, y donde R^5 significa alquilo de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado está interrumpida por oxígeno, azufre ó un grupo N-alquilo (1 hasta 2 átomos de carbono), donde ésta cadena alquilo tiene hasta 6 átomos de carbono, ó por alqueno con hasta 4, especialmente con 3 átomos de carbono, ó por un resto alquilo con 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono, que está sustituido por fenilo ó piridilo, ó
20	X^4	significa el grupo $-S(O)_n-R^6$, donde n representa 0 ó 2, y R^6 significa alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono ó fenilo.

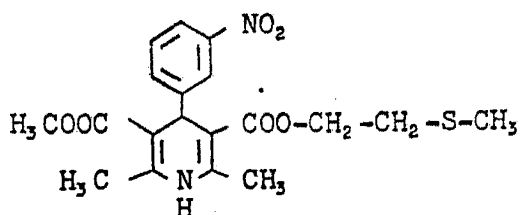
Ejemplos de obtenciónEjemplo 1

- 5 3-acetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-5-carboxilato de 2-etiltioetilo

Variante de procedimiento A

- 10 17,5 g (75 mmoles) de 3'-nitrobenzilidenacetil-acetona se calientan bajo reflujo durante 24 horas junto con 14,2 g (75 mmoles) de β-aminocrotonato de 2-etiltioetilo en 80 cc de etanol. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo sólido se recristaliza
- 15 en etanol.

Punto de fusión: 130°C; Rendimiento: 21,3 g (70 %).

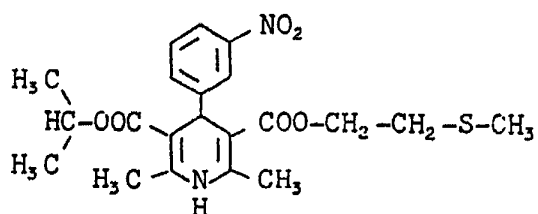
Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de

3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y β -aminocrotonato de 2-metiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-metiltioetilo del P.f. 126°C (etanol).

5 Rendimiento: 80 % de la teoría.

Ejemplo 3

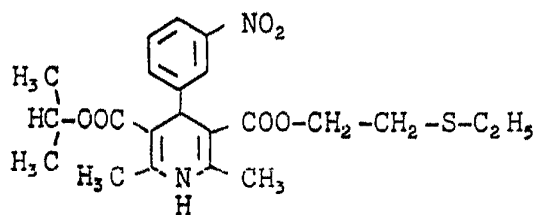


10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo y β -aminocrotonato de 2-metiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-metiltioetilo del P.f. 154°C (etanol).

Rendimiento: 84 % de la teoría.

15

Ejemplo 4

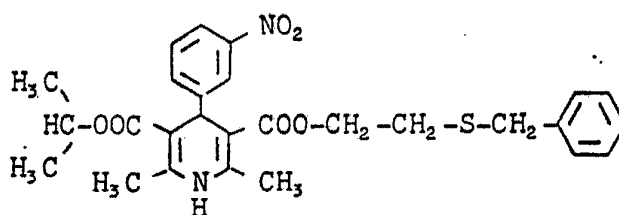


20 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitro-

fenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-etiltioetilo, del P.f. 95°C (etanol).

Rendimiento: 70 % de la teoría.

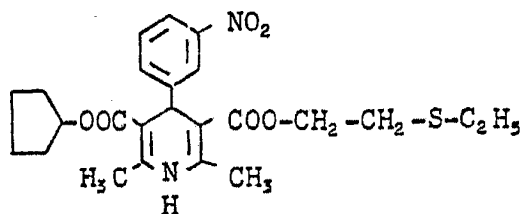
5 Ejemplo 5



Una solución de 20,8 g (75 mmoles) de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo y 18,8 g (75 mmoles) de β -aminocrotonato de 2-benciltioetilo en 100 cc de etanol se calientan durante 24 horas hasta hervir. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo oleaginoso se purifica por cromatografía en columna a través de gel de sílice con cloroformo como eluyente. Se obtiene un aceite (16,3 g = 43 %) que según los datos espectroscópicos se identifica claramente como 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-benciltioetilo.

10
15

Ejemplo 6



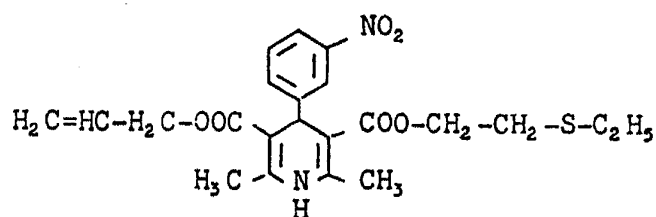
20

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de

3'-nitrobenzilidenacetoacetato de ciclopentilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de ciclopentil-2-etiltioetilo, del P.f. 93°C (etanol).

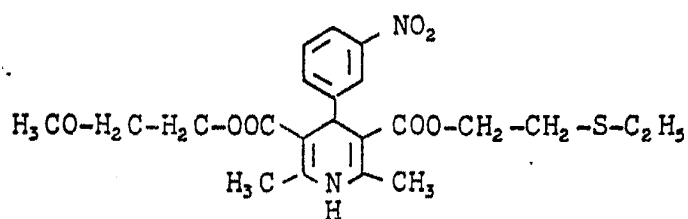
5 Rendimiento: 68 % de la teoría.

Ejemplo 7



10 Análogo al ejemplo 5 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de alilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de alil-2-etiltioetilo (aceite).
Rendimiento: 80 % de la teoría.

15 Ejemplo 8

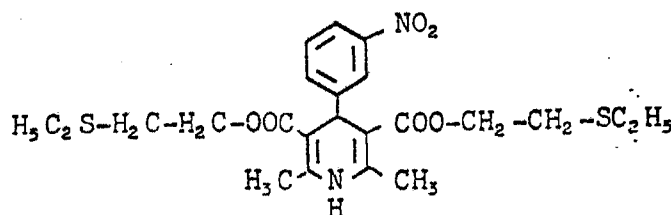


20 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-metoxietilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de (2-metoxietil)-2-etiltioetilo

del P.f. 90°C (etanol).

Rendimiento: 79 % de la teoría.

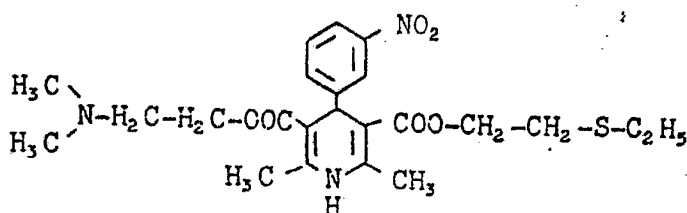
Ejemplo 9



10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-etiltioetilo y β-aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de di-2-etiltioetilo, del P.f. 118°C (etanol).

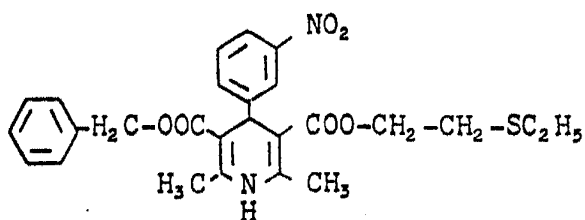
Rendimiento: 60 % de la teoría.

Ejemplo 10



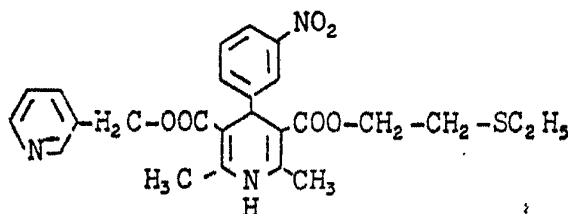
20 Análogo al ejemplo 5 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de 2-dimetilaminoetilo y β-aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de (2-dimetilaminoetil)-2-etiltioetilo (aceite, eluyente en cloroformo : acetona = 20 : 1).

Rendimiento: 48 % de la teoría.

Ejemplo 11

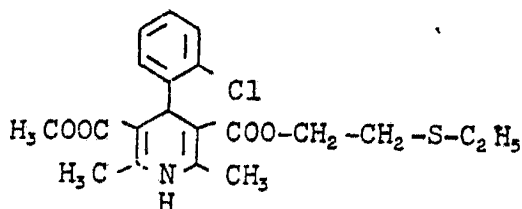
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de bencilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de bencil-2-etiltioetilo, del P.f. 132°C (etanol).

Rendimiento: 69 % de la teoría.

10 Ejemplo 12

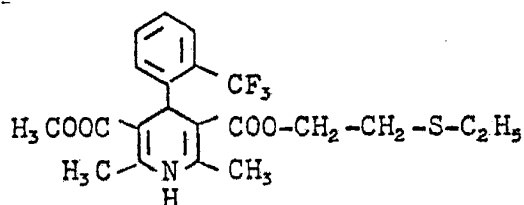
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobencilidenacetoacetato de piridil-3-metilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de (piridil-3-metil)-2-etiltioetilo, del P.f. 144°C (etanol).

Rendimiento: 65 % de la teoría.

Ejemplo 13

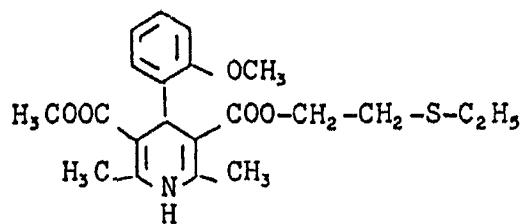
Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de
 2'-clorobenzilidenacetoacetato de metilo y β -aminocrotonato de
 5 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-cloro-
 fenil)-piridín-3,5-dicarboxilato de metil-2-etiltioetilo, del
 P.f. 92°C (éter de petróleo/éter).

Rendimiento: 71 % de la teoría.

10 Ejemplo 14

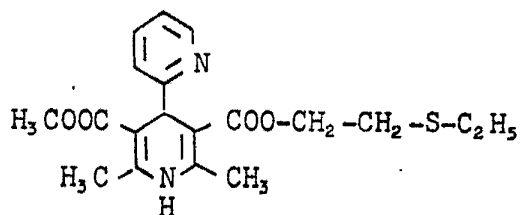
Análogo al ejemplo 5 se obtiene por reacción de
 2'-trifluormetilbenzilidenacetoacetato de metilo y β -aminocroto-
 nato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-
 15 trifluormetilfenil)-piridín-3,5-dicarboxilato de 2-etiltioetilo
 (aceite).

Rendimiento: 65 % de la teoría.

Ejemplo 15

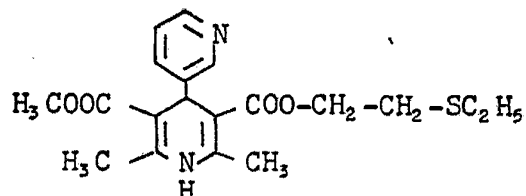
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2'-metoxibenzilidenacetoacetato de metilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2'-metoxifenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-etiltioetilo, del P.f. 121°C (etanol).

Rendimiento: 83 % de la teoría.

10 Ejemplo 16

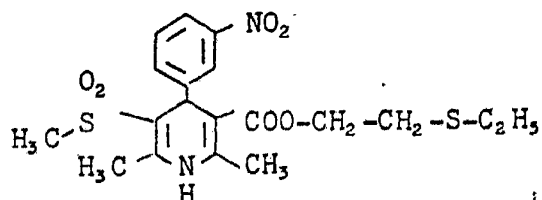
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(piridil-2)-acrilato de metilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(piridil-2)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-etiltioetilo, del P.f. 137°C (etanol).

Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 17

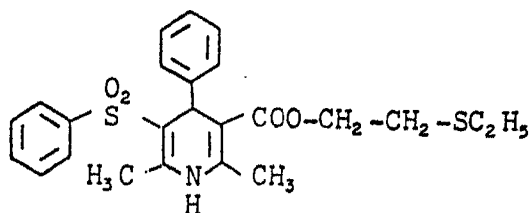
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 2-acetil-3-(piridil-3)-acrilato de metilo y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(piridil-3)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-etiltioetilo, del P.f. 151°C (etanol).

Rendimiento: 72 % de la teoría.

10 Ejemplo 18

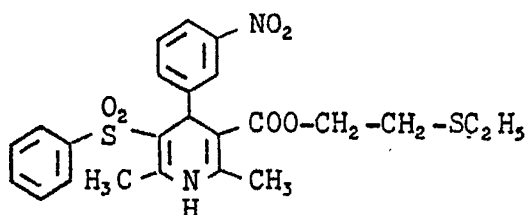
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3-metilsulfonil-4-(3'-nitrofenil)-3-butenon-2-ona y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-3-metilsulfonil-piridin-5-carboxilato de 2-etiltioetilo, del P.f. 136°C (etanol).

Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 19

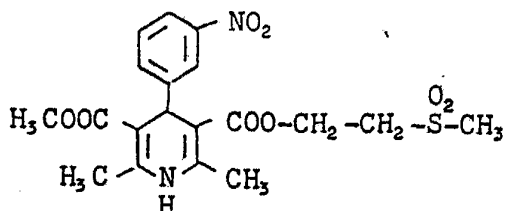
5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3-fenilsulfonil-4-fenil-3-buten-2-ona y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-fenil-3-fenilsulfonil-piridin-5-carboxilato de 2-etiltioetilo, del P.f. 129°C (etanol).

Rendimiento: 72 % de la teoría.

10 Ejemplo 20

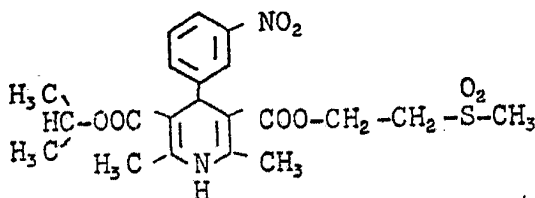
15 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3-fenilsulfonil-4-(3'-nitrofenil)-3-buten-2-ona y β -aminocrotonato de 2-etiltioetilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-3-fenilsulfonil-piridin-5-carboxilato de 2-etiltioetilo, del P.f. 130°C (etanol).

Rendimiento: 70 % de la teoría.

Ejemplo 21

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de metilo y β -aminocrotonato de 2-metilsulfoniletilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de metil-2-metilsulfoniletilo del P.f. 74°C (etanol).

Rendimiento: 68 % de la teoría.

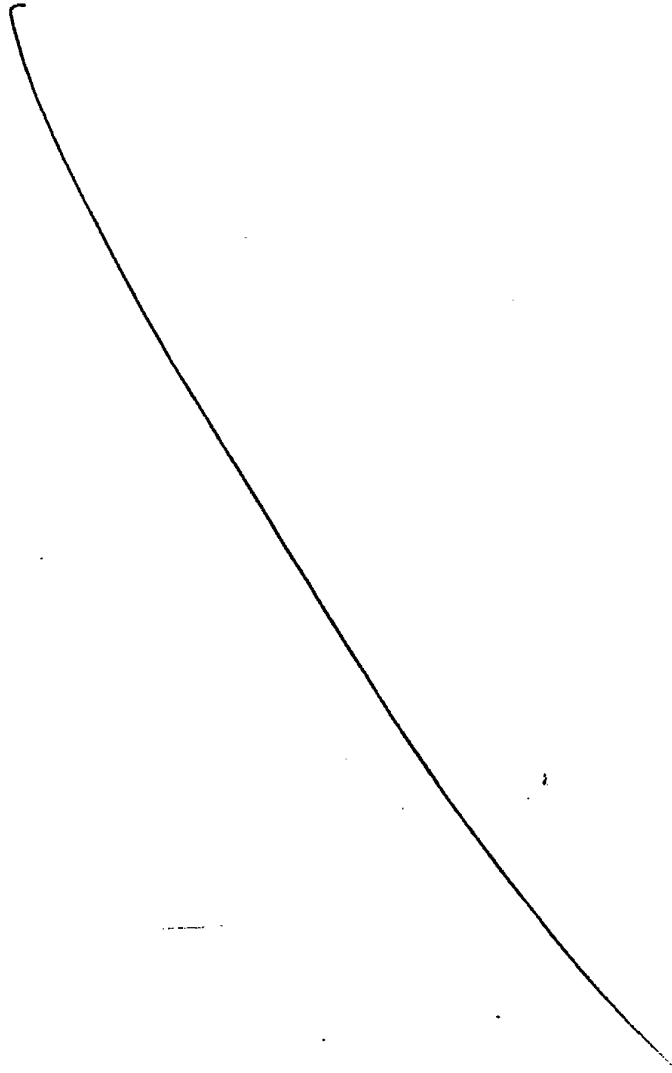
10 Ejemplo 22

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3'-nitrobenzilidenacetoacetato de isopropilo y β -aminocrotonato de 2-metilsulfoniletilo en etanol el 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-piridin-3,5-dicarboxilato de isopropil-2-metilsulfoniletilo, del P.f. 153°C (etanol).

Rendimiento: 62 % de la teoría.

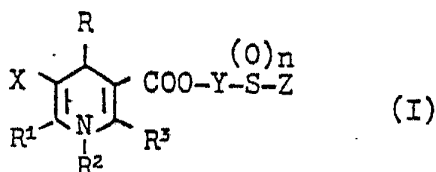
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas con agrupaciones éster sulfurosas de fórmula (I)



5 donde R significa un resto arilo, o un resto tienilo, furilo, pirriño, 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 hasta 3 sustituyentes, iguales o diferentes, del grupo fenilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, alquileno, dioxialquileno, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidrox, amino, alquilamino, nitro, ciano, azido, carboxi, carbalcoxi, carbonamido, sulfonamido ó

10 SO_m-alquilo (m = 0 hasta 2), R¹ y R³ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo de cadena recta o ramificada, un resto arilo o un resto aralquilo, R² significa hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada, que en caso dado está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena alquilo, o significa

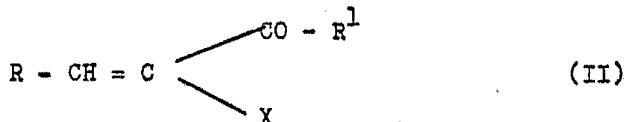
15 un resto arilo o aralquilo, Y significa un grupo alquileno, en caso dado sustituido por alquilo, n representa 0, 1 ó 2, Z significa un resto hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de cadena recta, ramificada ó cíclica, que en caso dado está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena y/o que, en caso dado, está sustituido

20 por un grupo fenoxi o fenilo que, a su vez, está en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dialquilamino, alquilo, alcoxi, trifluorme-

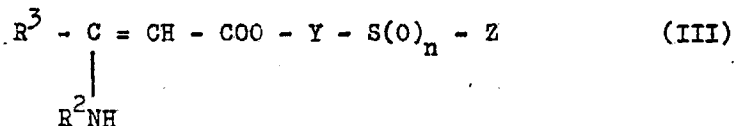
25

tilo ó nitro, o que, en caso dado, está sustituido por un grupo α -,
 β - ó γ -piridilo, y X significa el grupo $-\text{COR}^4$, donde R^4 significa
 alquilo, arilo o aralquilo, en caso dado sustituido, ó un grupo amino,
 monoalquilamino o dialquilamino, o significa el grupo $-\text{COOR}^5$, donde R^5
 5 representa un resto hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena rec-
 ta, ramificada o cíclica, que en caso dado está interrumpido por uno
 o dos átomos de oxígeno en la cadena, y/o que, en caso dado, está
 sustituido por un grupo fenilo, fenoxi, feniltio o fenilsulfonilo que,
 a su vez, pueden estar sustituidos por halógeno, ciano, dialquilamino,
 10 alcoxi, alquilo, trifluorometilo ó nitro, o que, en caso dado, está
 sustituido por un grupo α -, β - ó γ -piridilo o por un grupo amino,
 llevando este grupo amino dos sustituyentes iguales o diferentes del
 grupo alquilo, alcoxialquilo, arilo y aralquilo y donde estos sustitu-
 yentes forman en caso dado con el átomo de nitrógeno un anillo de 5
 15 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener un áto-
 mo de oxígeno o de azufre ó la agrupación N-alquilo, o significa el
 grupo $-\text{COO}-\text{Y}'-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}'$, pudiendo este grupo ser igual o diferentes
 a $-\text{COO}-\text{Y}-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}$ y donde las definiciones de Y' , n' y Z' corresponden
 a las de Y , n y Z , ó significa el grupo $-\text{S}(\text{O})_r-\text{R}^6$, donde r significa
 20 0, 1 ó 2 y R^6 significa un resto hidrocarburo alifático, saturado o
 insaturado, de cadena recta, ramificada o cíclica, que en caso dado
 está interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno en la cadena y/o
 que puede estar sustituido por un grupo fenilo, fenoxi, feniltio o
 fenilsulfonilo, en caso dado sustituido por halógeno, ciano, dialquil-
 25 amino, alcoxi, alquilo, trifluorometilo o nitro, o por un grupo α -,
 β - ó γ -piridilo ó por un grupo amino, llevando este grupo amino dos
 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxialquilo,
 arilo y aralquilo y donde estos sustituyentes, en caso dado con el
 átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros que como
 30 ulterior heteroátomo puede contener un átomo de azufre o la agrupación

N-alquilo, o donde R^6 significa arilo que, en caso dado, contiene uno hasta tres sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, trifluormetilo, trifluorometoxi, dialquilamino o nitro, caracterizado porque compuestos de ilideno de fórmula II



donde R, R^1 y X tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con ésteres de ácido enamino-carboxílicos de fórmula III



donde R^2 , R^3 , Y, Z y n tienen los significados de arriba, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas con agrupaciones éster sulfurosas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 56 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ABR. 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. SERRA RIVERA Y POMBO
p. p. Firmador J. Serra River