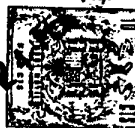


350204

P. 37.443

-----  
Nº 9892 MEH:lw  
Case Loev-R.Tedeschi  
1 HL-27339

**Memoria descriptiva**



24 FEB 1968

**para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años**

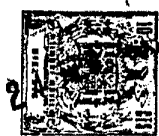
**a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES**

**entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana**

**con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,  
Pensilvania, Estados Unidos de América**

**por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR 1,4-DIHI~~DRO~~-4-(2-TRI  
FLUOROMETIL-FENIL) PIRIDINAS"**

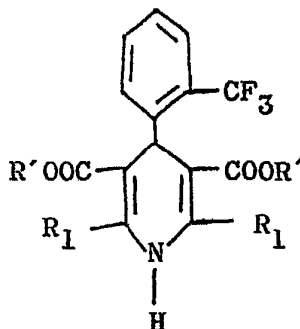
**(Clase Internacional C07d)**



Este invento se refiere a 1,4-dihidro-4-(2-trifluorometilfenil)piridinas que son nuevos compuestos que tienen actividad hipotensora.

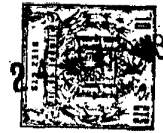
Las nuevas 1,4-dihidro-4-(2-trifluorometilfenil)-piridinas de este invento están representadas por la siguiente fórmula:

Fórmula I

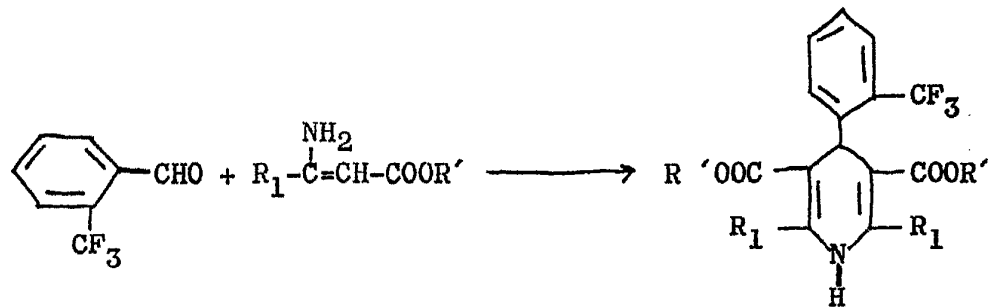
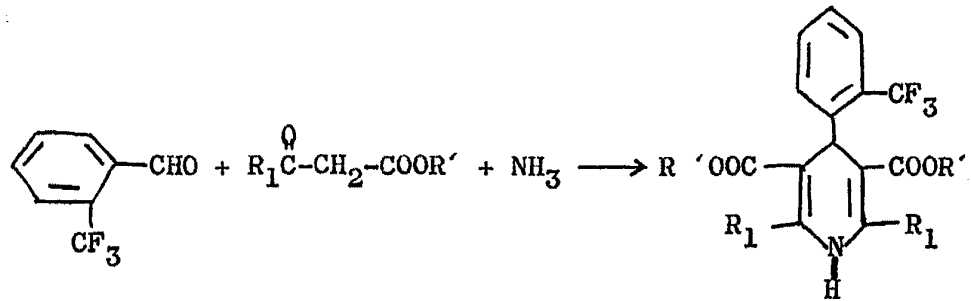


en que  $R_1$  y  $R'$  son alcoholos inferiores que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

Un compuesto preferido de fórmula I es el compuesto en que  $R_1$  es metilo y  $R'$  es etilo, es decir 3,5-dicarboetoxi-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-trifluorometilfenil)piridina que tiene una actividad particularmente ventajosa, a saber una actividad hipotensora potente de duración relativamente larga, por administración oral.



Los compuestos de fórmula I se preparan de la siguiente manera:



en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}'$  son alcoholos inferiores que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

De acuerdo con el procedimiento I, un equivalente molar de *orto*-trifluorometilbenzaldehído es hecho reaccionar con dos equivalentes molares de un éster de alcoholos inferiores de un ácido alcanoilo inferior-acético y un exceso de amoníaco. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, tal como alcohol inferior o dioxano, a temperatura elevada, conveniente-



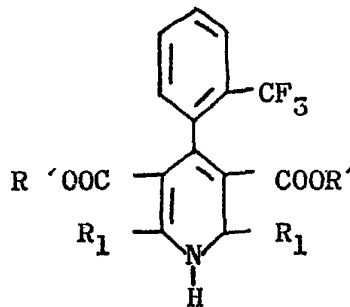
24

mente a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 1 a 4 horas.

De acuerdo con el procedimiento II, se hace reaccionar un equivalente molar de orto-trifluorometilbenzaldehido con dos equivalentes molares de un éster de alcohol inferior de un ácido beta-amino-beta-alcohol inferior-acrílico. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como alcohol inferior o dioxano, a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de reflujo.

También, los compuestos de fórmula I se preparan haciendo reaccionar un equivalente molar de orto-trifluorometilbenzaldehido con un equivalente molar de un éster de alcohol inferior de un ácido alcanoilo inferior acético utilizado en el procedimiento I y un equivalente molar de un éster de alcohol inferior de un ácido beta-amino-beta-alcohol inferior-acrílico utilizado en el procedimiento II. La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada.

Aunque se representan las 2-trifluorometilfenil-dihidropiridinas de este invento como poseyendo la estructura de 1,4-dihidropiridina, no se conocen las posiciones de los dobles enlaces con certidumbre en todos los casos, y por lo tanto se sobrentiende que algunos de estos compuestos pueden tener la siguiente estructura 1,2-dihidro:



Los términos R<sub>1</sub> y R' son tal como se define anteriormente.

Los siguientes ejemplos no son limitativos sino que son ilustrativos de este invento.

5

EJEMPLO I

10

15

12 g de dietilacetal de orto-trifluorometil benzaldehido son mezclados y calentados a reflujo con 50 ml de ácido clorhídrico 6N, durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla es enfriada y las capas oleosas y acuosas son separadas. La capa acuosa es lavada con aproximadamente 25 ml de cloruro de metileno. Al aceite y al extracto combinados se añaden 12,6 g de acetoacetato de etilo, seguido por 25 ml de etanol y 5,0 ml de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla resultante es calentada a reflujo durante 19 horas, después es congelada y vertida sobre aproximadamente 500 ml de agua helada. La filtración y la recristalización a partir de éter isopro



pílico dan 3,5-dicarboetoxi-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-trifluorometilfenil)piridina. El punto de fusión de la 3,5-dicarboetoxi-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-trifluorometilfenil)piridina es de 140 a 142,5°C.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Febrero de 1967, bajo el número 614.393, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

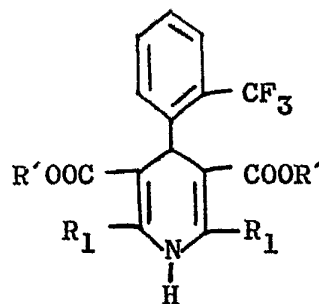
10

N O T A

=====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento de preparar 1,4-dihidro-4-(2-trifluorometilfenil)piridinas que tienen la fórmula:





en que  $R_1$  y  $R'$  son alcoholos inferior que tienen 1 a 6 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar orto-trifluorometilbenzaldehido con: a) un éster de alcoholos inferior de un ácido alcanoilo inferior-acético y amoníaco; ó b) un éster de alcoholos inferior de un ácido beta-amino-beta-alcoholos inferior-acrílico; ó c) un éster de alcoholos inferior de un ácido alcanoilo inferior-acético y un éster de alcoholos inferior de un ácido beta-amino-beta-alcoholos inferior-acrílico.

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 modo (a) caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperatura elevada.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 modo (b), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperatura elevada.

4.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 modo (c), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada.

5.- Un procedimiento de preparar 1,4-dihidro-4-(2-trifluorometil-fenil) piridinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 24 FEB. 1968

*[Handwritten signature]*  
 Alberto de Echeburua  
 Por Poder