

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	<b>484397</b>	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	24 SET. 1978	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 28 41 667.3	25 de septiembre de 1.978	Rep. Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(48) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02D 211/90 A61K 31/44	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHI-DRO PIRIDINAS CONTENIENDO FLUOR.

(71) SOLICITANTE (ES)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Harald Horstmann., Dr. Friedrich Bossert., Dr. Arend Heise., Dr. Stanislaw Kazda

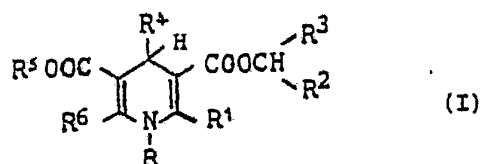
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina que en sus grupos éster contienen átomos de carbono perfluorados, a un procedimiento para su obtención así como a su empleo como medicamentos, especialmente como medios influenciadores de la circulación.

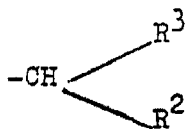
Ya es conocido que los ésteres del ácido 1,4-dihidropiridincarboxílico, con interesantes propiedades influenciadores de la circulación, se obtienen por reacción de aldehídos con ésteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico y ésteres de ácido enamino-carboxílico (véase publicación alemana DOS 2.117.571 y DOS 2.117.573). Los derivados de dihidropiridina que en sus grupos éster contienen átomos de carbono perfluorados no han sido descritos hasta ahora.

La presente invención se refiere a nuevas 1,4-dihidropiridinas con como mínimo un átomo de carbono perfluorado en el grupo éster, de fórmula (I)



donde R significa hidrógeno, alquilo, en caso dado sustituido, ó aralquilo,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^6$  son iguales o diferentes y, en cada caso significan alquilo, en caso dado sustituido,  $\text{R}^4$  significa alquilo o un resto arilo, que en caso dado

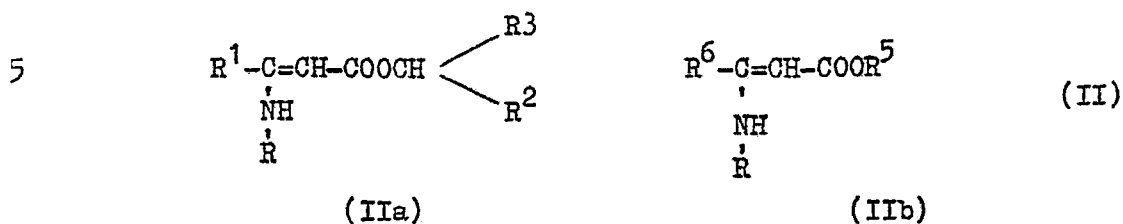
5 está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes  
 del grupo nitro, ciano, difluormetilo, halógeno, azido, tri-  
 fluormetoxi, alquilo, alcoxi, alquilmercapto ó SO<sub>2</sub>-alquilo,  
 o un resto quinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo ó furilo,  
 en caso dado sustituido por alquilo ó halógeno, R<sup>5</sup> signi-  
 fica alquilo, en caso dado sustituido por halógeno, ó alque-  
 nilo, alquinilo, alcoxialquilo ó aminoalquilo, donde los  
 dos átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar sus-  
 tituidos por uno ó dos grupos alquilo y/o por un grupo aral-  
 10 quilo, ó el resto



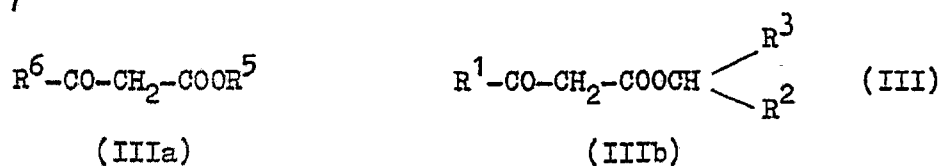
y, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada caso son iguales ó diferentes, donde  
 uno de los dos sustituyentes puede significar hidrógeno y  
 el otro sustituyente o ambos sustituyentes en cada caso  
 15 están por un resto hidrocarburo de cadena recta, ramificada  
 ó cíclica, alifático, que contiene como mínimo un átomo de  
 carbono perfluorado con 2 ó 3 sustituyentes de fluor, donde  
 este resto hidrocarburo en caso dado está interrumpido por  
 la agrupación -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-, donde X significa oxígeno ó  
 20 azúfre, ó donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el grupo CH pueden formar  
 un anillo isocíclico saturado con 4 hasta 7 miembros de  
 anillo que contiene como mínimo un átomo de carbono per-  
 fluorado, y que en caso dado está sustituido por un grupo  
 alquilo, donde este grupo alquilo, a su vez, puede contener

1 ó 2 átomos de carbono perfluorados.

Se ha descubierto que se obtienen los nuevos derivados de dihidropiridina de fórmula general (I) si 1 mol de enamina de fórmula general (II)



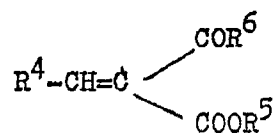
donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con 1 mol de éster de ácido β-cetocarboxílico de fórmula general (III)



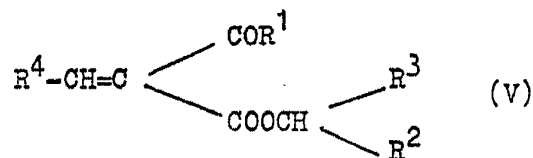
10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado arriba indicado, y con un mol de aldehído de fórmula general (IV)



15 donde R<sup>4</sup> tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar los compuestos de ilideno que se forman de (III) y (IV), de fórmula general (V)



(Va)



(Vb)

donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de agua ó de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 150°C.

5

En el caso de que los compuestos de la presente invención de fórmula (I) lleven un sustituyente básico, éstos compuestos se pueden transformar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados, según métodos en sí conocidos, en las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles según la presente invención.

10

15

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, muestran fuertes propiedades farmacológicas. En especial se caracterizan por efectos sobre la circulación y se pueden emplear preferentemente como medios coronarios, medios antihipertensivos y medios para aumentar el riego sanguíneo periférico. Debido a su nueva estructura, especialmente debido a la presencia de átomos de carbono perfluorados tienen los compuestos de la presente invención unos efectos ventajosos. Su empleo representa por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

20

Las enaminas de fórmula general II, utilizables

según la presente invención, son conocidas o se pueden obtener según métodos conocidos de los correspondientes compuestos  $\beta$ -diceto y aminas (véase A. Pinner B 34, 4239/40 (1901)).

5

Como ejemplos sean mencionados:

- $\beta$ -aminocrotonato de 2-trifluoretilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2,2-hexafluor-isopropilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2-trifluormetilisopropilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 3,4-penta-fluorbutilo
- 10  $\beta$ -aminocrotonato de 4-trifluor-metilciclohexilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2-trifluoretoksi-etilo
- $\beta$ -aminocrotonato de metilo
- $\beta$ -aminocrotonato de etilo
- $\beta$ -aminocrotonato de isopropilo
- 15  $\beta$ -aminocrotonato de 2-bencilaminoetilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2-cloroetilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2-metoximetilo
- $\beta$ -aminocrotonato de 2-metilmercaptoetilo
- $\beta$ -aminocrotonato de ciclohexilo
- 20  $\beta$ -aminocrotonato de alilo
- $\beta$ -aminocrotonato de propargilo
- $\beta$ -aminocrotonato de tetrahidrofurfurilo.

25

Los ésteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílicos de fórmula general III, utilizables según la presente invención, son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos

(véase Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VII/4, 230 ff (1968)).

Como ejemplos sean mencionados:

- acetoacetato de metilo
- 5 acetoacetato de etilo
- acetoacetato de isopropilo
- acetoacetato de hexilo
- acetoacetato de bencilo
- acetoacetato de ciclohexilo
- 10 acetoacetato de 2-morfolinoetilo
- acetoacetato de 2-dimetilamino-etilo
- acetoacetato de 3-dietilamino-propilo
- acetoacetato de 2-metoxietilo
- acetoacetato de 2-etoxi-etilo
- 15 acetoacetato de 2-isopropoxi-etilo
- acetoacetato de 2-metilmercapto-etilo
- acetoacetato de 2-bencilaminoetilo
- acetoacetato de 2-( $\alpha$ -metilbencil)-aminoetilo
- acetoacetato de 2-( $\alpha$ -metilfenetil)-aminoetilo
- 20 acetoacetato de trifluoretilo
- acetoacetato de 2-trifluorisopropilo
- acetoacetato de 2,2-hexafluorisopropilo
- acetoacetato de 3,4-pentafluorbutilo
- acetoacetato de 3-trifluormetil-propenilo
- 25 acetoacetato de 4-trifluormetil-ciclohexilo
- acetoacetato de 2-trifluoretilmercapto-etilo.

Los aldehidos de fórmula IV, utilizables según la presente invención, son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos (véase E. Mossetig, Org. Reactions VIII, 218 ff (1954)).

5 Como ejemplos sean mencionados:

acetaldehido

benzaldehido

o-nitrobenzaldehido

m-nitrobenzaldehido

10 o-fluorbenzaldehido

o-clorobenzaldehido

m-clorobenzaldehido

m-fluorbenzaldehido

o-trifluormetilbenzaldehido

15 m-trifluormetilbenzaldehido

o-metilbenzaldehido

m-metilbenzaldehido

o-metoxibenzaldehido

m-metoxibenzaldehido

20 o-trifluorettoxibenzaldehido

m-trifluorettoxibenzaldehido

o-metilmercaptobenzaldehido

m-metilmercaptobenzaldehido

o-ciclopropilbenzaldehido

25 o-azidobenzaldehido,

$\beta$ -azidobenzaldehido

- $\beta$ -piridilaldehido  
 $\beta$ -piridilaldehido  
 $\beta$ -furfurol  
 $\beta$ -furfurol  
5 tiofen-1-aldehido  
tiofen-2-aldehido  
pirimidin-5-aldehido  
4-metil-pirimidin-5-aldehido  
quinolin-2-aldehido  
10 naftalen-1-aldehido  
naftalen-2-aldehido

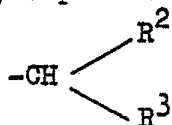
Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, 15 dietiléter, tetrahidrofurano, glicolmonometiléter, glicol-dimetiléter ó ácido acético glacial, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo y piridina.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 20 150°C, preferentemente a 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 25 bajo presión normal.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias de fórmulas II, III y IV que participan en la reacción, preferentemente en cantidades aproximadamente molares.

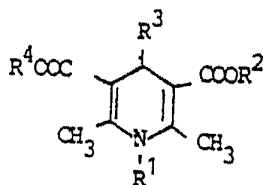
5 De especial interés son las 1,4-dihidropiridinas conteniendo fluor de fórmula general I, donde R significa hidrógeno, alquilo con 1 hasta 2 átomos de carbono ó bencilo,  $R^1$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y significan alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,  $R^4$  significa fenilo, que en 10 caso dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes del grupo nitro, ciano, trifluormetilo, halógeno, azido, trifluormetoxi, alquilo, alcoxi, alquiltercapto ó  $SO_2$ -alquilo, en cada caso con 1 hasta 2 átomos de carbono en los restos alquilo y alcoxi, o un resto piridilo,  $R^5$  significa alquilo con 1 hasta 15 6 átomos de carbono que, en caso dado, está sustituido por halógeno, o alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, ó aminoalquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono en el resto alquilo, donde los dos átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar sustituidos por 1 ó 2 20 grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y/o por un grupo bencilo, o por el resto



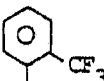
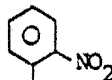
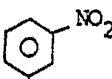
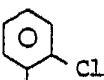
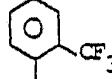
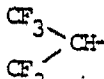
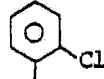
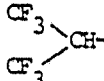
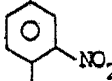
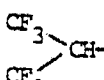
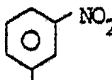
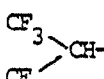
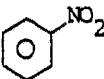
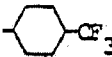


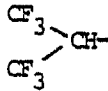

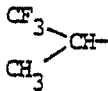

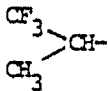
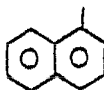
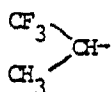
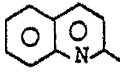

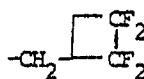
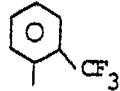
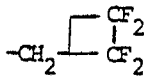
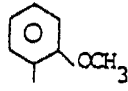

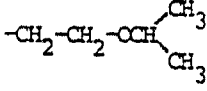
y  $R^2$  y  $R^3$  en cada caso son iguales ó diferentes, donde uno de los dos sustituyentes puede significar hidrógeno y el

otro sustituyente o ambos sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  en cada caso están por un resto alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica, con hasta 8 átomos de carbono, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono perfluorados en cada caso con 2 ó 3 sustituyentes de fluor, estando este resto alquilo en caso dado interrumpido por la agrupación  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ , donde X significa oxígeno o azúfre, o donde  $R^2$  y  $R^3$  junto con el grupo CH pueden formar un resto isocíclico saturado con 4 hasta 7 miembros de anillo, que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono perfluorados, y que, en caso dado, está sustituido por un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, donde este grupo alquilo, a su vez, puede contener 1 ó 2 átomos de carbono perfluorados.

Además de los ejemplos de obtención mencionados más abajo sean destacados los siguientes compuestos de la presente invención:



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
H	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$
H	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \end{matrix}$
H	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
H	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \end{matrix}$
CH <sub>3</sub> -	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -		-CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SCH}_3$
H			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$
H			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
H			

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
H			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$
H			$-\text{C}_2\text{H}_5$
H			$-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$
H			
H			$-\text{CH}_3$
H			$-\text{C}_2\text{H}_5$
H	$-\text{CH}_2-\text{CF}_3$		

Los nuevos compuestos son sustancias utilizables como medicamentos. Tienen un amplio y múltiple espectro de eficacia farmacológica. En detalle se pudieron demostrar en experimentos con animales los siguientes efectos principales:

5

1. Los compuestos producen en administración parenteral, oral o perlingual una clara y duradera dilatación de los vasos coronarios.

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. Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritación y conductor de excitación dentro del corazón, resultando un efecto antivibratorio demostrable en dosis terapéuticas.

20

3. Se reduce fuertemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos. Este efecto espasmolítico de los vasos se puede presentar en todo el sistema de vasos o manifestarse en zonas de vasos circunscritas más o menos aisladas, (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.

5. Los compuestos tienen unos efectos fuertemente muscular-espasmolíticos, lo que se aprecia en la musculatura lisa del estómago, del tracto intestinal, del tracto urogenital y del sistema respiratorio.

5

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 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.

10

15

Las formulaciones se obtienen por ejemplo, por alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/o materiales de carga, en caso dado empleando emulsionantes y/o dispersantes, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente, en caso dado, se pueden emplear disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

20

Como agentes auxiliares sean mencionados como ejemplo:

agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegeta-

25

les (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, 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 (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 sulfúricas, 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 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, junto con los más distintos aditivos tales como féculas, 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/o elixires, destinados para

aplicación oral, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con diferentes mejoradores del sabor o colorantes.

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

10 En general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa cantidades de aproximadamente 0,001 hasta 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,005 hasta 0,1 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,05 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

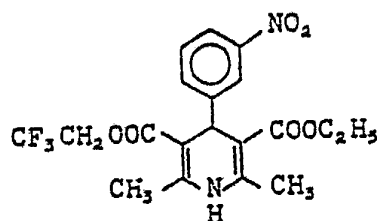
15 Sin embargo en caso dado, pudiera ser necesario variar las cantidades mencionadas, y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también debido a la clase del animal y a su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien a la clase de su formulación y el momento  
20 o 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, mientras que en otros casos se habrá de sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de aplicarse cantidades superiores  
25 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.

5

Ejemplos de obtención

EJEMPLO 1.-



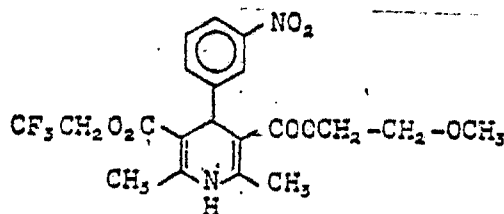
3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-5-trifluoretoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

10

5 g de aminocrotonato de trifluoretilo se calientan en 500 cc de etanol con 7,3 g de m-nitrobenzilidenacetato de etilo durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría, se separa por succión y se obtienen 7,8 g de cristales débilmente amarillos del p.f. 192°C, correspondiente a un 67% de la teoría.

15

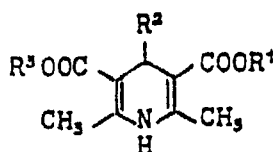
EJEMPLO 2.-




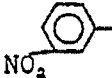


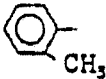
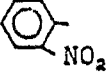
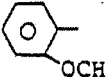
2,6-dimetil-3- $\beta$ -metoxietoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-5-trifluoretotoxicarbonil-1,4-dihidropiridina.

5 g de aminocrotonato de trifluoretilo se calientan junto con 3,1 g de m-nitrobenzilidenacetoacetato de  $\beta$ -metoxietilo en 500 cc de propanol durante 3 horas bajo reflujo. Se separa por succión y se obtienen 9,3 g de cristales débilmente amarillos del p.f. 169°C, correspondiente a un 74% de la teoría.

Trabajando en forma análoga al ejemplo 1 se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla.

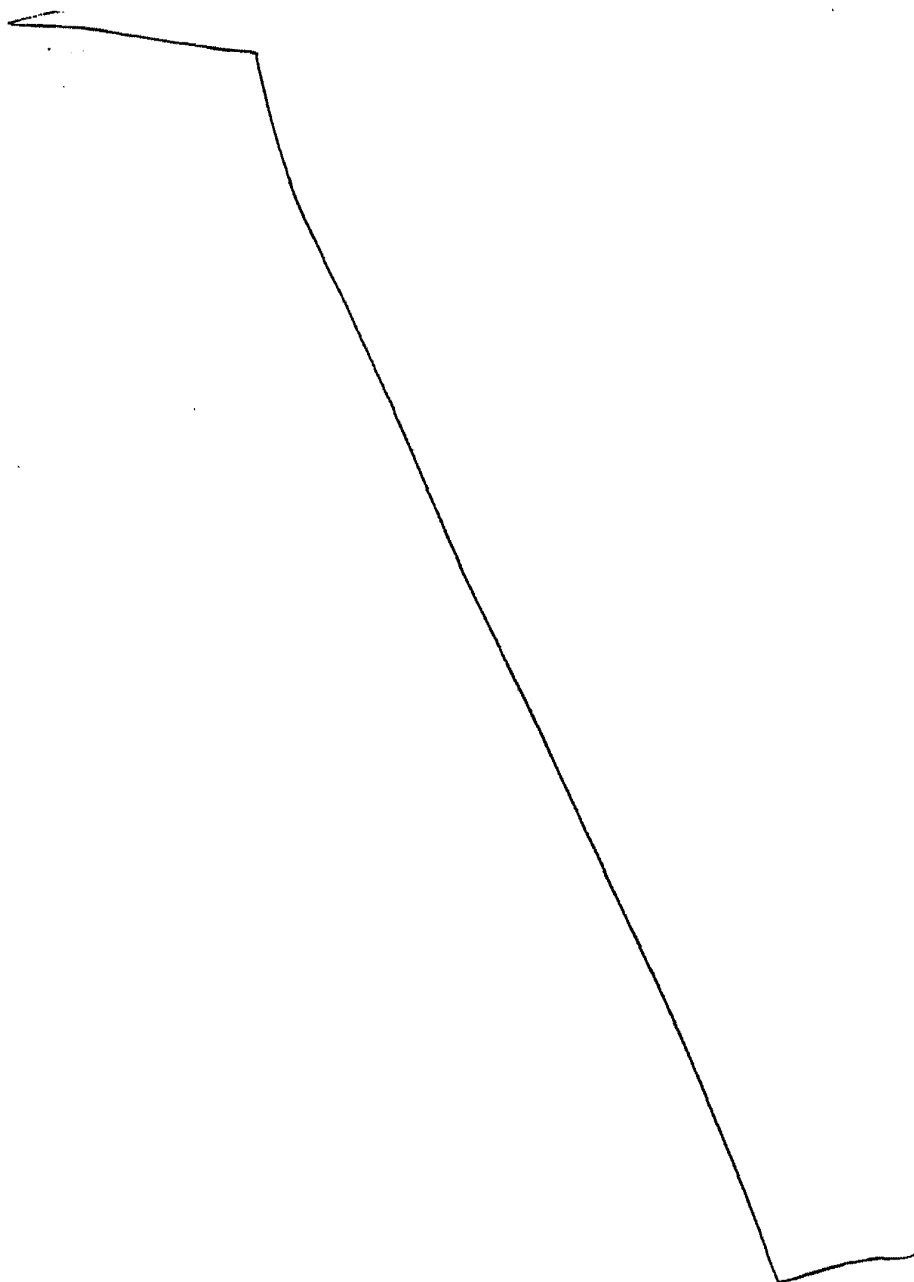


No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión	Observaciones
3	CH <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	161°C	
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	158°C	
5	CH <sub>3</sub> -		"	153°C	
6	"	"	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	165°C	
7	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	"	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	172°C	

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión	Observaciones
8	isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	"	"	158°C	
9		"	"	178°C	
10	isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	"	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	Oleginoso, purificado cromatográficamente M <sup>+</sup> 486
11	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -		CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	209°C	
12	"		"	95°C	
13	CH <sub>3</sub>	"	"	119°C	
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	"	"		Oleginoso, purificado cromatográficamente, DC unitario M <sup>+</sup> 417
15	CH <sub>3</sub> -		"	114°C	
16	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	"	"	131°C	
17	"		"	119°C	
18	"		"	134°C	
19	"		"	114°C	

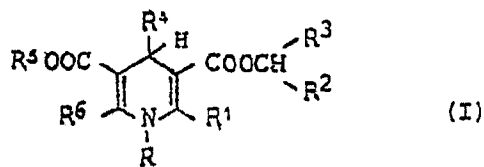
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



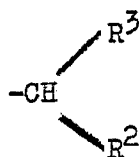
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidro piridinas conteniendo fluor, de fórmula general



5 donde R significa hidrógeno, alquilo, preferentemente con 1 a 2 átomos de carbono, en caso dado sustituido, o aralquilo, preferentemente bencilo, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y, en cada caso significan alquilo, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado sustituido, R<sup>4</sup> significa alquilo o un resto arilo, preferentemente fenilo, que en caso  
10 dado está sustituido por 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo nitro, ciano, trifluormetilo, halógeno ó SO<sub>2</sub>-alquilo, preferentemente en cada caso con 1 a 2 átomos de carbono en los restos alquilo y alcoxi, o un resto quinolilo, piridilo, pirimidilo, tienilo ó furilo, en caso dado sustituido por alquilo o halógeno, R<sup>5</sup> significa alquilo, preferentemen  
15 te con 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado sustituido por halógeno, o alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo preferentemen te con hasta 6 átomos de carbono o aminoalquilo, preferente  
20 mente con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alquilo, donde los dos átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar sus tituidos por uno o dos grupos alquilo preferentemente, con 1 a 4 átomos de carbono y/o por un grupo aralquilo preferente mente bencilo o el resto

25

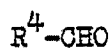


y,  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso son iguales o diferentes, donde uno de los dos sustituyentes puede significar hidrógeno y el otro sustituyente o ambos sustituyentes en cada caso están por un resto hidrocarburo preferentemente alquilo de cadena recta, ramificada o ciclica, alifático, preferentemente con hasta 8 átomos de carbono y más preferentemente con hasta 6 átomos de carbono que contiene como mínimo uno y preferentemente 1, 2 ó 3 átomos de carbono perfluorados con 2 ó 3 sustituyentes de fluor, donde este resto hidrocarburo preferentemente alquilo en caso dado está interrumpido por la agrupación  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ , donde X significa oxígeno o azufre, o donde  $R^2$  y  $R^3$  junto con el grupo  $\text{CH}$  pueden formar un anillo isocíclico saturado con 4 hasta 7 miembros de anillo que contiene como mínimo uno y preferentemente 1,2, ó 3 átomos de carbono perfluorados, y que en caso dado está sustituido por un grupo alquilo, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, donde este grupo alquilo, a su vez, puede contener 1 ó 2 átomos de carbono perfluorados, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar 1 mol de enamina de fórmula general II



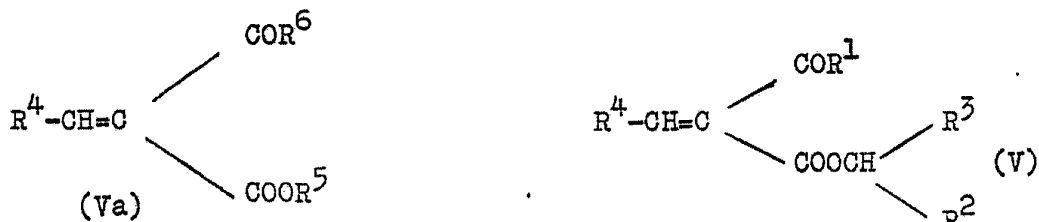
donde R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado arriba indicado, y con un mol de aldehído de fórmula general (IV)

*me*



(IV)

donde  $R^4$  tiene el significado arriba indicado, en caso dado después de aislar los compuestos de ilideno que se forman de (III) y (IV) de fórmula general (V)



5 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de agua o de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre 20 y 150°C.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidro piridinas conteniendo fluor, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 SET. 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO

D. P. Firmador J. Suarez Diaz

m/e