



1967

Cas 31 - 0/6201

344579

344579

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
1,2,3,6-TETRAHIDRO-2,2,6,6-TETRAMETIL-PIRIDINA" a favor de
de la firma francesa Société Anonyme dite: SOCIETE D'ETUDES,
DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET MEDICALS -
E.R.A.S.M.E., residente en 67, Avenue de Wagram - PARIS
(Francia)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de la
1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina, utilizables
en terapéutica, y al procedimiento para su preparación.

Los nuevos productos responden a la fórmula gene-

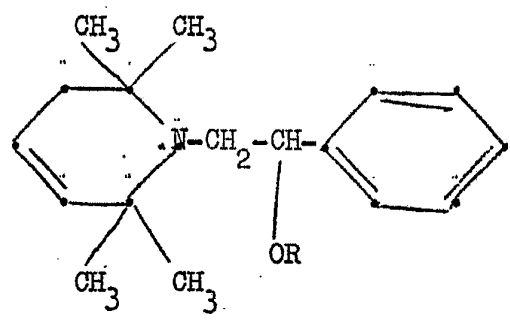
5. ral:

**POOR
QUALITY**



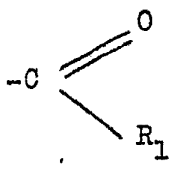
= 2 =

344579



5.

en la que

R es un átomo de hidrógeno o un grupo 

10.

(donde R₁ puede ser un radical alquílico, alquilénico, alquil-aromático, alquilen-aromático, arílico substituido por un átomo de cloro o por el grupo -CF₃, metoxiarílico, eventualmente substituido por uno o dos átomos de cloro o por la agrupación H₃CO- o puede ser un grupo -CH₂-S-Ar, donde Ar es un radical arílico, eventualmente substituido).

15.

El invento atañe asimismo a las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos de los productos antes citados, sales igualmente utilizables en terapéutica.

Los productos de este invento pueden prepararse

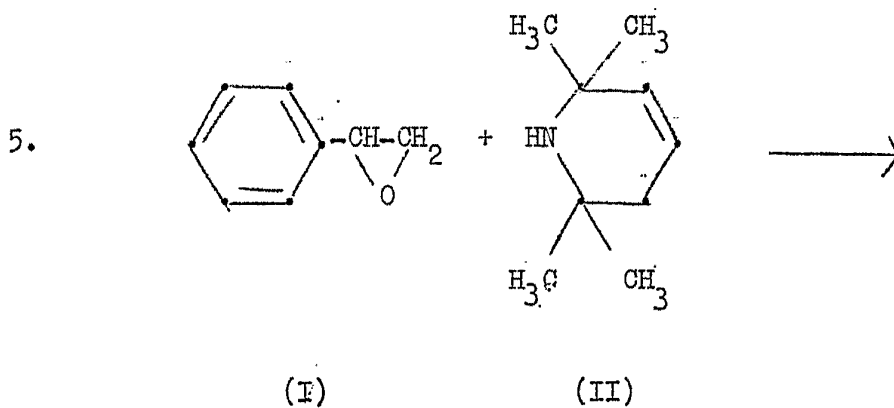
= 3 =

344579

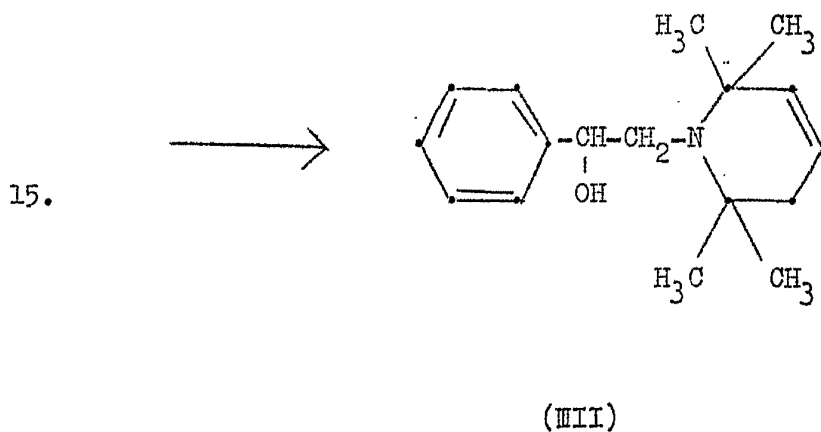


1967

por un procedimiento representado por el esquema reaccional siguiente:



10.

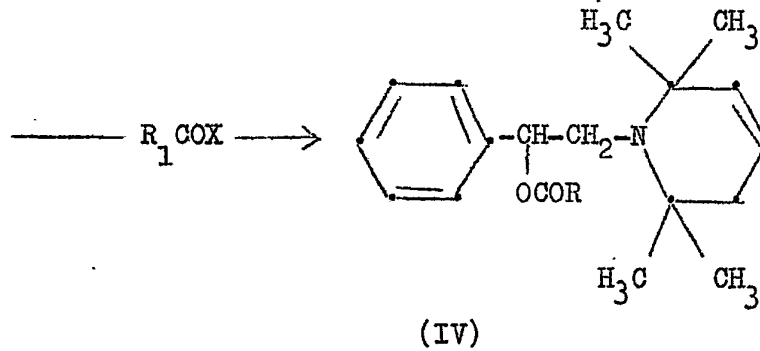


20.



= 4 =

344579



10. donde X es un átomo de halógeno y R_1CO es una agrupación tal como se ha definido precedentemente, Los compuestos de este invento se preparan por la reacción de óxido de estireno (I) con 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina (II), en caliente y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral, de preferencia ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

15. La reacción puede desarrollarse también en ausencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral, pero en presencia de un disolvente que contenga un radical OH, tal como los alcoholes alifáticos de cadenas lineales o ramificadas con 3 a 10 átomos de carbono, o los alcoholes aril-alifáticos, tales como el alcohol bencílico y el alcohol beta-hidroxi-feniletílico.

20. El producto (III) obtenido, disuelto en un disolvente orgánico inerte, como el benceno, el tolueno, el xileno, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida, puede esterificarse



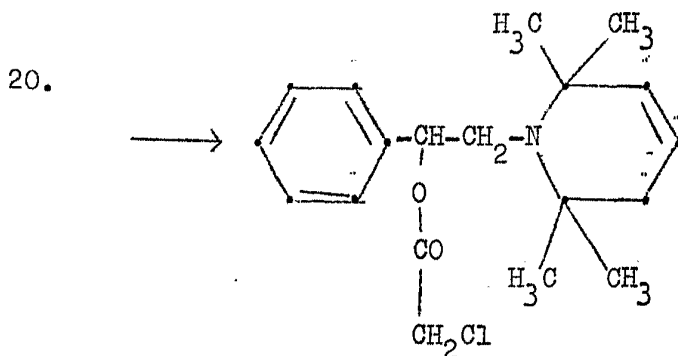
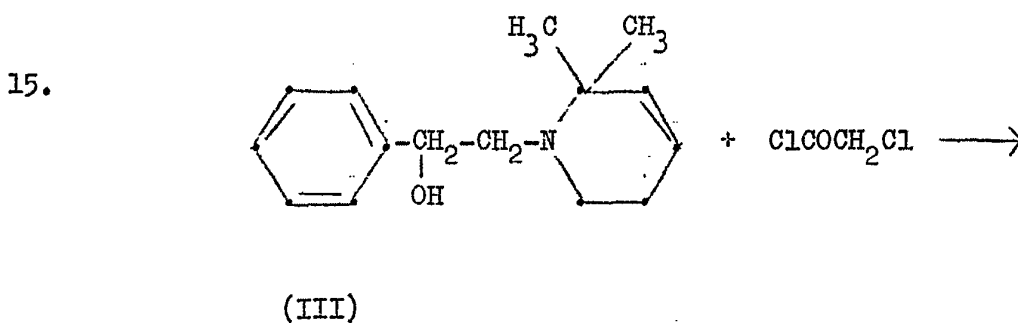
= 5 344579

por reacción con un haluro de un ácido R_1COX , de preferencia el cloruro de un ácido, en presencia de un aceptor básico de hidrógeno, como las aminas terciarias (triethylamina, piridina o dimetilalanilina), para dar los compuestos IV. La reacción

5. se desarrolla a la temperatura ambiente, pero es preferible completarla calentando en reflujo durante algunas horas.

En el caso de que COR correspondan a un núcleo de un ácido feniltioacético, substituido o no en el núcleo bencénico, la reacción se desarrolla también entre (III) y cloruro de cloroacetilo, y el derivado clorado que se obtiene se hace reaccionar con el tiofenol elegido, en presencia de un aceptor alcalino de hidrógeno; el esquema de la reacción es el siguiente:

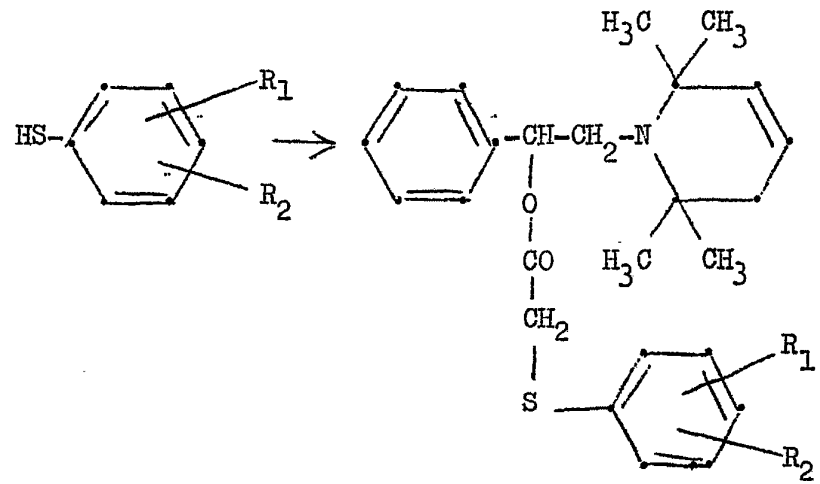
10.





= 6 =

344579



5.

10. Terminada la reacción, los productos (IV) obtenidos pueden aislarse, ya sea en forma de bases, sólidos cristalinos o líquidos, ya sea en forma de sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, útiles desde el punto de vista farmacéutico, como clorhidratos, sulfatos, fosfatos, hidratos, maleatos, etc.

15. Los productos de este invento son estables a la luz y al calor, presentan escasa toxicidad y tienen notable actividad farmacológica, sedante-tranquilizadora, parasimpaticolítica, anticonvulsivante y, en particular, analgésica general.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin por ello limitarlo.

= 7 =



344579

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-fenetil)-1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametil-piridina

5. a) Se calientan a 160°C durante 18 horas 138,2 g de 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, 230 g de óxido de estireno y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se concentra en vacío y el residuo se trata con isopropanol y ácido clorhídrico gaseoso hasta reacción ácida. Se filtra el producto y se le cristaliza en isopropanol, hasta obtener
10. 138 g de clorhidrato de 1-(beta-hidroxi-fenetil)-1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, polvo microcristalino que tiene un punto de fusión de 206-208°C.
- b) Se calientan en reflujo durante 18 horas 138,2 g de 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, 150 g de óxido de estireno y 300 cc de alcohol n-hexílico. Después de concentración en vacío, se trata el residuo con isopropanol y ácido clorhídrico concentrado gaseoso, en frío y hasta reacción ácida. Se filtra y se lava con éter etílico anhidro. Cristalizando luego el producto bruto en isopropanol, se
15. obtienen 188 g de clorhidrato de 1(beta-hidroxi-fenetil)-1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, polvo microcristalino que tiene un punto de fusión de 206-208°C.
- 2L.



= 8 =

344579

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 1-[beta-(crotonciloxi)-fenetil]-1,2,3,6-
-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina

5. A una solución de 25,9 g de 1-(beta-hidroxi-
-fenetil)-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina en
140 cc de benceno anhidro, se añade una solución de 10,8 g
de cloruro de crotonilo en 140 cc de benceno anhidro y luego
10,2 g de trietilamina en 40 cc de benceno. Se calienta
en refiujo durante 2 horas, se enfría, se filtra y se lava
10. el filtrado con agua fria. Luego se seca, se concentra y se
destila en vacio.

Se obtienen 27 g de 1-[beta-(crotoniloxi)-fenetil]-
-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, que hierve
a 145-147°C y 0,5 mm de Hg.

15. EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1-[beta-(cinamoiloxi)-fenetil]-1,2,3,6-
-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina

20. A una solución de 25,9 g de 1-(beta-hidroxi-
-fenetil)-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina en
140 cc de benceno anhidro, se añade despacio una solución de
16,7 g de cloruro de cinamoilo en 140 cc de benceno anhidro
y 10,2 g de trietilamina en 40 cc de benceno anhidro. Se ca-



344579

lienta en reflujo durante 2 horas, se enfria, se filtra y se lava el filtrado con agua fria. Luego se seca, se concentra y se destila en vacio. Se obtienen 28 g de producto puro, que hierve a 205-210°C y 0,1 mm de Hg.

5. EJEMPLO 4

Clorhidrato de 1-[beta-(3'-cloro-benzoiloxi)-fenetil]-
-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina

- A una solución de 25,9 g de 1-(beta-hidroxi-fenetil)-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina
10. en 140 cc de benceno anhidro, se añade una solución de 17,5 g de cloruro de m-cloro-benzoilo en 140 cc de benceno anhidro y luego 10,2 g de trietilamina en 40 cc de benceno anhidro. Se calienta en reflujo durante 2 horas, se enfria y se filtra; al filtrado, lavado y secado, se añade una solución de ácido
15. clorhídrico en isopropanol, hasta reacción ácida. El sólido obtenido, cristalizado en isopropanol + etanol, da 23 g de producto puro, con punto de fusión de 200-201°C.

EJEMPLO 5

- Clorhidrato de 1-[beta-(2'-metoxi-fenoxiacetoxi)-fenetil]-
-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina
- 20.

A una solución de 325,9 g de 1-(beta-hidroxi-



= 10 =

344579

- fenetil)-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina en 150 cc de xileno anhidro, se añade una solución de 20 g de cloruro de o-metoxi-fenoxiacetilo en 150 cc de xileno anhidro e, inmediatamente despues, 10,2 g de trietilamina en 40 cc
5. de xileno anhidro. Se calienta en reflujo durante 2 horas, se enfria, se filtra y se acidifica la solución xilénica, lavada y secada, con ácido clorhídrico gaseos, hasta obtener un sólido que, cristalizado en isopropanol y secado en vacio a 90°C durante algunas horas, da 35,5 g de producto puro,
10. con punto de fusión de 198-199°C.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 1-[beta-(4'-cloro-feniltio-acetoxi)-fenetil]-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina

- a) A una solución de 25,9 g de 1-(beta-hidroxi-
15. -fenetil)-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina en 140 cc de benceno anhidro, se añade despacio una solución de 11,3 g de cloruro de cloroacetilo en 140 cc de benceno anhidro y luego una solución de 10,2 g de trietilamina en 40 cc de benceno anhidro. Se calienta a 50° durante una hora,
20. se enfría, se filtra, se lava el filtrado con agua fria, se seca y se concentra en vacio. El sólido obtenido se cristaliza en isopropanol hasta obtener 26 g de 1-[beta-(cloro-acetiloxi)-fenetil]-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, de punto de fusión 94-96°C.

= 11 =



1067

344579

- b) A una suspensión de 1-[beta-(cloro-acetiloxi)-
-fenetil]-1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina
11,65 g de p-cloro-tiofenol y 150 cc de benceno anhidro,
se añaden, agitando y a 10°C, 39 cc de NaOH 2-n. Se hace
5. reaccionar a la temperatura ordinaria durante 2 horas y luego
se concentra en vacío la masa reaccional, se recoge el aceite
con benceno, se seca y se concentra. El residuo, tratado con
isopropanol y acidificado con ácido clorhídrico gaseoso, cris-
taliza formando un sólido, que luego es recrystalizado en
10. isopropanol hasta dar 34 g de producto puro, con punto de
fusión de 187-189°C.

Los compuestos de este invento están en general
dotados de escasa toxicidad, por vía oral, en el ratón.

- Los cuerpos más interesantes, administrados en
15. dosis superiores a las farmacológicamente activas, siempre
por vía oral, en la rata albina y durante algunos días, no han
presentado ningún elemento negativo: ninguna modificación en
la curva de crecimiento ponderal, respecto a los animales
testigos, en la fórmula hemática y en las principales constan-
20. tes hemocromocitométricas; ninguna variación en la actividad
hepática y del metabolismo, y tolerancia gástrica satisfac-
toria.

- Los compuestos de este invento más interesantes
desde el punto de vista farmacológico, administrados al gato
25. anestesiado (Nembutal) en dosis superiores a las activas



= 12 =

344579

farmacológicamente, no han influido en la marcha de la curva de la presión ni de la respiración, ni en el trazado del electrocardiograma.

Presentan acción analgésica general, evaluada según

5. los ensayos siguientes:

a) electroestímulo doloroso de la cola en el ratón (Paalzov L., Swensk farmaceutisk Tidskrift, 1962, 66, 860, salvo algunas pequeñas variaciones);

b) constricciones dolorosas en el ratón, a seguido de la inyección intraperitoneal de fenil-p-quinona (Siegmung E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med: 1957, 95, 729; Hensershot L.C. Forsaith J., J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1959, 129, 237);

c) placa caliente (hot-plate) en el ratón (Eddy N.B.- Leimbach D.J., J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1953, 107, 385).

15. Los compuestos de este invento se han estudiado también desde el punto de vista de la actividad tranquilizadora sedante, conforme a las pruebas siguientes:

a) "rota-rot" (varilla giratoria)

(De Wied D.-Jenkins R., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1958, 99, 44)

20. b) excitación motriz causada por la anfetamina

(Dunham N.W.- Miya T.S., J. Amer. Pharm. Ass. 1957, 46, 208).

Algunos compuestos del invento han presentado cierta actividad de este tipo.

25. Además, algunos otros compuestos presentan también



1987

344579

acción convulsivante; esta propiedad se ha estudiado conforme a los métodos:

- a) del choque con cardiazol
(Riley H.- Spinks A.: J. Pharm. a. Pharmacol. 1958, 10, 657 y 721)
- b) choque con la estrienina
(Riley H.-Spinks A., ya indicados)
- c) electrochoque
(Toman J.E.P.- Everett G.M.: Psychopharmacology - Cassel/Londres, 1958)

10.

Los compuestos de este invento se han sometido a ensayos de la actividad antiinflamatoria, según la prueba del edema experimental de la pata de rata, causado por:

- a) la carragenina
(Winter G.A.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1962, 111, 544)
- b) el caolín
(Coubon R.: Arch. int. Pharmacodyn. 1954, 99, 474)

15.

y algunas veces también por:

- c) la serotonina
(Stone C.A.: J. Pharmacol, Exptl. Therap. 1961, 131, 73).

20.

25. Algunos no han presentado actividad antipirética (o solamente actividad muy débil de este tipo) según la prueba de la hiperpirexia experimental en el conejo, causada por la inyección endovenosa de vacuna polivalente.



= 14 =

344579

Los compuestos del invento, en general, influyen netamente en el sueño inducido por los barbitúricos, en el ratón, pero solamente a dosis elevadas.

5. Algunos compuestos de este invento presentan ("in vitro" neta actividad inhibidora de la contracción del intestino aislado del cobaya, determinada por el cloruro de bario o por la acetilcolina.

10. En la tabla I se resumen los datos más importantes de diversos productos. Los números de los productos citados corresponden a los números de los productos compendiados en la tabla II.



= 15 =

344579

TABLA I

| Com- pues- to Nº | Toxi- cidad aguda DL ₅₀ p.o. mg/ kg | Actividad analgésica en el ra- tón, p.o. | | | | | | Actividad sedante- -tranquilizadora | | | |
|---------------------------|--|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---|---|---------------------------|----------------------|--|
| | | Electroos- timulo de la cola | | fenil-p- -quinona | | placa ca- liente | | inhibición de la exci- tación por anfetamina | | Rota-Road | |
| | | dó- sis en mg/ kg | pro- tec- ción % | dó- sis en mg/ kg | pro- tec- ción % | dó- sis en mg/ kg | aumen- to de la perma- nen- cia (+) | dosis en mg/kg | pro- tec- ción % | dosis en mg/kg | % de anima- les que caen (++) |
| 1 | 370 | 10 | 56 | 50 | 45 | 75 | 1,6 | 50 | 48 | 30 | 25 |
| 7 | 3000 | 75 | 50 | 100 | 50 | 250 | 1,83 | 300 | 56 | 300 | 0 |
| 10 | 3000 | 50 | 65 | 150 | 50 | 500 | 1,83 | 800 | 42 | 400 | 13 |
| 15. 2 | 1200 | 10 | 50 | 100 | 55 | 100 | 1,80 | 150 | 50 | 100 | 25 |

(+) Aumento del tiempo de permanencia sobre la placa

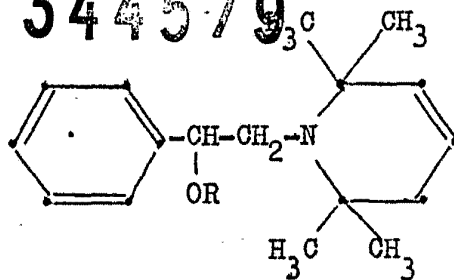
(++) % de animales que caen antes del tiempo normal

TABLA II

344579



Fórmula General



10.

| Com- posi- ción Nº | R | Fórmula bruta de los diver- sos pro- ductos | Temperatura de fusión (en °C) • temperatu- ra de ebullición ba- jo presión reducida (en mm de Hg) | |
|-----------------------------|--|---|---|----------------|
| 1 | H | $C_{17}H_{25}NO.HCl$ | 206-208° | |
| 15. | 2 | $-CO-CH_2CH_3$ | $C_{20}H_{29}NO_2$ | 145-147°(0,1) |
| 3 | $-CO-CH_2CHCH_3$ CH ₃ | $C_{22}H_{33}NO_2$ | 155-157°(0,5) | |
| 4 | $-CO-CH=CH-CH_3$ | $C_{21}H_{29}NO_2$ | 145-147°(0,5) | |
| 20. | 5 | $-CO-CH_2-$ | $C_{25}H_{31}NO_2$ | 200-205°(0,25) |
| 6 | $-CO-CH=CH-$ | $C_{26}H_{31}NO_2$ | 200-210°(0,1) | |
| 25. | 7 | $-CO-$ | $C_{24}H_{28}ClNO_2.HCl$ | 200-201° |
| 8 | $-CO-$ | $C_{25}H_{28}F_3NO_2.HCl$ | 203,5-205,5° | |

= 17 =

344579



| Com- posi- ción Nº | R | Fórmula bruta del producto obtenido | Temperatura de fusión (en °C) |
|-----------------------------|---|--|----------------------------------|
| 5. 9 | | $C_{26}H_{33}NO_4 \cdot HCl$ | 198-199° |
| 10 | | $C_{25}H_{30}ClNO_3 \cdot HCl$ | 193-194,5° |
| 10. 11 | | $C_{25}H_{30}ClNO_3 \cdot HCl$ | 203-205° |
| 12 | | $C_{25}H_{29}Cl_2NO_3 \cdot HCl$ | 204-206,5° |
| 15. 13 | | $C_{25}H_{30}ClNO_2S \cdot HCl$ | 187-189° |

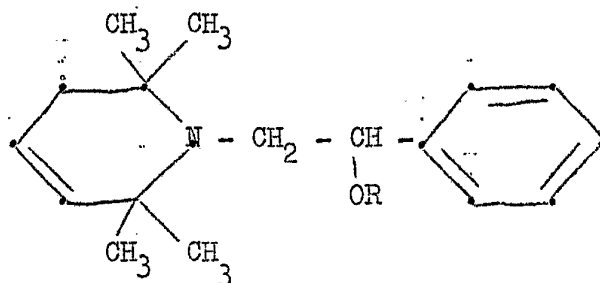


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica nº 38 698 del 30.8.66.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina de la fórmula general

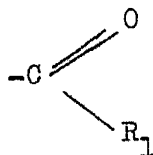
10.

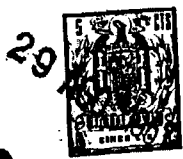


15.

en la que

R es un átomo de hidrógeno o un grupo

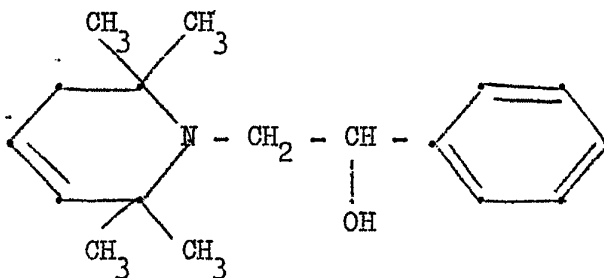




- (donde R_1 puede ser un radical alquílico, un radical alquil-aromático, alquilen-aromático, arílico sustituido por un átomo de cloro o por el grupo $-CF_3$, metoxiarílico, eventualmente sustituido por uno o dos átomos de cloro o por el grupo H_3CO , o por un radical metilendioarílico en el que el grupo arílico puede estar sustituido),
5. caracterizado por hacerse reaccionar 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina con óxido de etileno y condensarse
10. el producto obtenido con un cloruro de ácido de la fórmula R_1COCl o combinársele con cloruro de cloroacetilo y un tiofenol, eventualmente sustituido.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de productos de la fórmula:

15.



20.

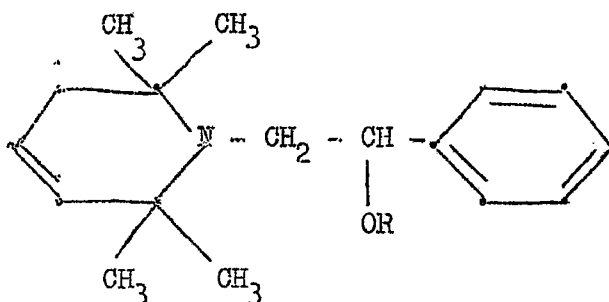
caracterizado por hacerse reaccionar la 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina con óxido de estireno.



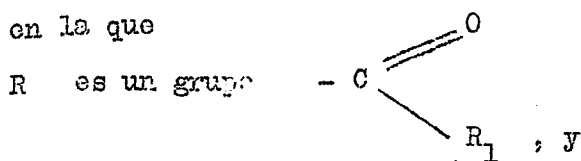
344579

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de productos de la fórmula:

5.



10.



R₁ es un radical alquílico, un radical alquil-aromático, alquilen-aromático, arílico sustituido por un átomo de cloro o por el grupo CF₃, o metoxiarílico, eventualmente

15.

sustituido por uno o dos átomos de cloro o por el grupo H₃CO-,

caracterizado por hacerse reaccionar con un cloruro de ácido de la fórmula R₁COCl el hidróxido obtenido por la reacción de la 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina con el

20.

óxido de estireno.

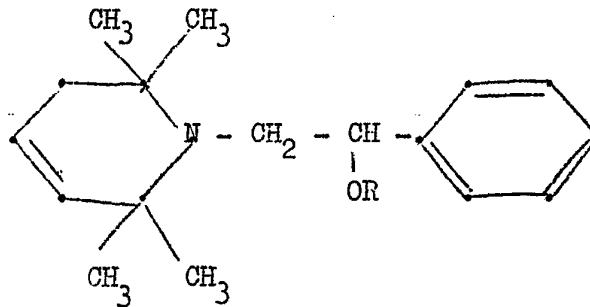


= 21 =

344579

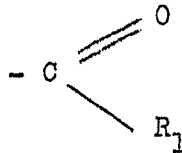
4. Procedimiento, según la reivindicación 1,
para la preparación de productos de fórmula

5.



10. en la que

R es un grupo



R_1 es un radical metileno-tioarílico, cuyo grupo arílico
puede estar sustituido,

15. caracterizado por hacerse reaccionar con cloruro de cloroace-
tilo el hidróxido obtenido por la reacción de la 1,2,3,6-
-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina con el óxido de esti-
reno y por hacerse reaccionar luego con un tiofenol, even-
tualmente sustituido, el producto obtenido



= 22 =

344579

5. Procedimiento para la preparación de derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y

5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 AGO. 1967

p.a.

JAIMESERRA

PIA

Firma de ROQUE JUANZ FERRER