



ESPAÑA.

(19) ES (21)	(11) NUMERO 477.481	(10) A1
	(29) FECHA DE PRESENTACION 6-2-1979	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 78-03526	(32) FECHA 8-2-1978	(33) PAIS Francia
--	------------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(24) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 3-FENILTETRAHIDROPIRIDINA"

(71) SOLICITANTE (ES)

ROUSSEL-UCLAF (1835 E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75323 París, Francia

(72) INVENTOR (ES)

Lucien NEDELEC, Jacques GUILLAUME y Claude DUMONT

(73) TITULAR (ES)

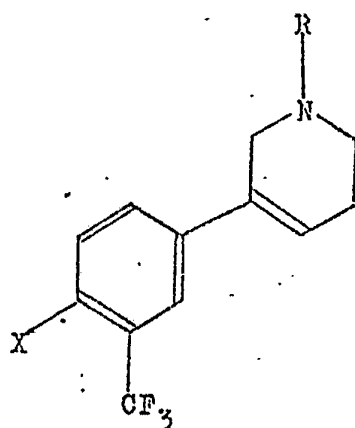
(74) REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-71.035)

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de 3-feniltetrahidropiridina y sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, que responden a la fórmula general I:

5

10



(I)

15

20

donde X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquinilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, o un radical fenilalcohilo cuyo radical alcohilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el entendimiento de que X no puede representar un átomo de hidrógeno cuando R representa un radical bencilo.

25

30

En la fórmula general I y en lo sucesivo, el término radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede designar, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo; el término radical alquenilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono puede designar, por ejemplo, un radical alilo; el término radical alquinilo que

5 contiene de 3 a 5 átomos de carbono puede designar, por ejemplo, un radical propargilo; el término radical fenil alcoholo cuyo radical alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono puede designar, por ejemplo, un radical bencilo, fenetilo o fenil-2-propilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, 10 fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glicólico, aspártico, alcanosulfónicos tales como el ácido metanosulfónico, y arilsulfónicos tales como el ácido benzenosulfónico.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento 15 objeto de la presente invención se pueden citar, principalmente, los derivados que responden a la anterior fórmula general I, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizados porque X representa un átomo de hidrógeno y R tiene el significado ya 20 indicado.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento 25 objeto de la presente invención se citan más particularmente los derivados que responden a la anterior fórmula general I, así como sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizados porque X representa un átomo de hidrógeno y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

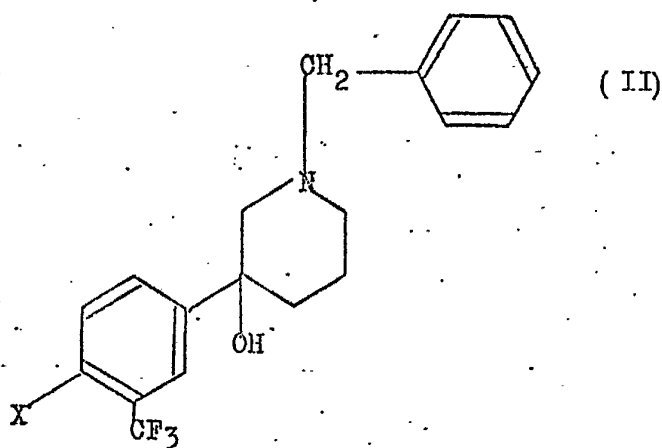
Entre estos últimos productos se pueden citar, 30 principalmente, los derivados siguientes:

clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-
-fenil)-piridina;

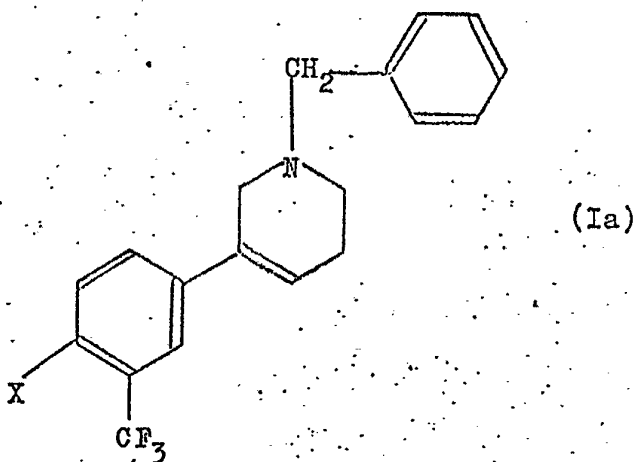
clorhidrato de 1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluo-
rometil)-fenil)-piridina;

5 clorhidrato de 1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-
-(trifluorometil)-fenil)-piridina.

El procedimiento para preparar derivados de fórmu-
mula I, en la que X y R tienen el significado ya indicado,
así como sus sales, objeto de la invención, se caracteri-
za porque se deshidrata un producto de fórmula II:



20 donde X tiene el significado ya indicado, para obtener un
producto de fórmula Ia:

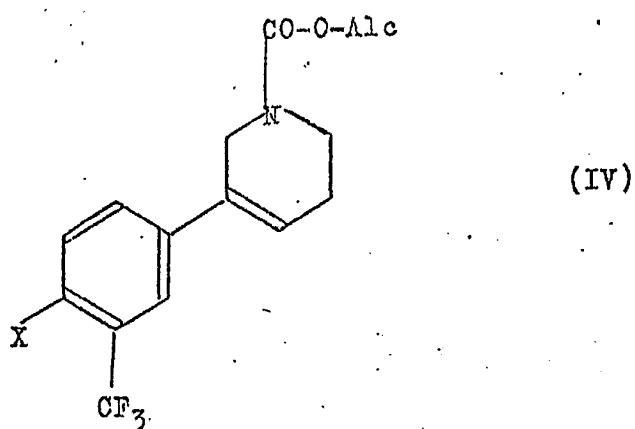


30

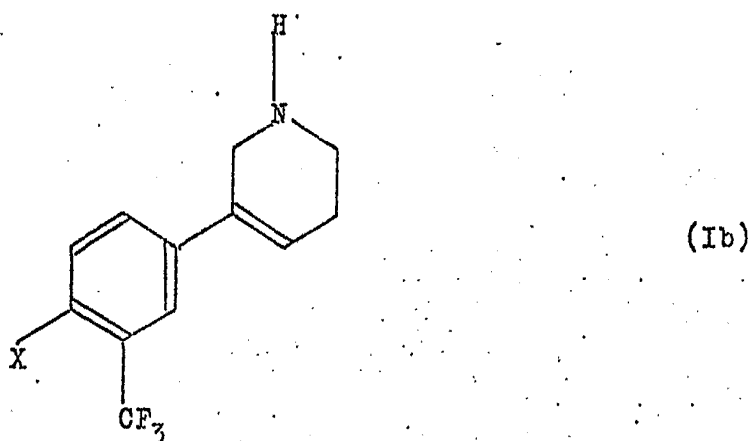
donde X tiene el significado ya indicado, y porque
- o bien se aísla y, si se desea, se forma una sal con el
producto de fórmula Ia así obtenido,
- o bien se hace reaccionar este último con un cloroformiato de alcoholo de fórmula III:



donde Alc representa un radical alcoholo que contiene de
1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula IV:



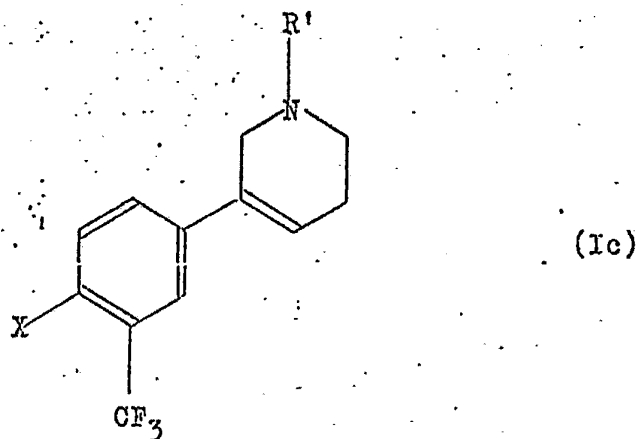
donde X y Alc tienen el significado ya indicado, y luego se saponifica el producto de fórmula IV así obtenido, para obtener un producto de fórmula Ib:



donde X tiene el significado ya indicado, y porque
 - o bien se aísla y, si se desea, se forma una sal con el
 producto de fórmula Ib así obtenido,
 - o bien se hace reaccionar este último con un haluro de
 fórmula V:



donde Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, y R'
 tiene el significado de R, excluyendo el átomo de hidróge-
 no, para obtener un producto de fórmula Ic:



donde X y R' tienen el significado ya indicado, y luego
 se aísla y, si se desea, se forma una sal con éste últi-
 mo.

En las condiciones preferidas de realización de
 la invención, el anterior procedimiento de preparación se
 caracteriza porque:

a) la deshidratación del producto de fórmula II se efectúa
 mediante un agente deshidratante enérgico, tal como ácido
 polifosfórico, anhídrido fosfórico, ácido para-toluensul-
 fónico, en el seno de un disolvente orgánico tal como xi-

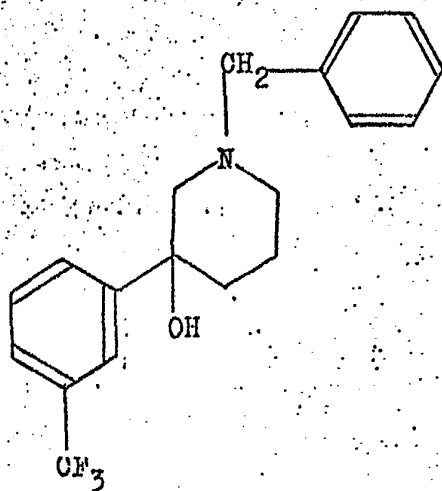
leno, y a reflujo de la mezcla;

b) la reacción del producto de fórmula Ia con el cloroformiato de alcoholo de fórmula III se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como benceno, a reflujo de la mezcla;

c) la saponificación del producto de fórmula IV se efectúa mediante un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico o potásico, en el seno de un disolvente orgánico tal como butanol, a reflujo de la mezcla;

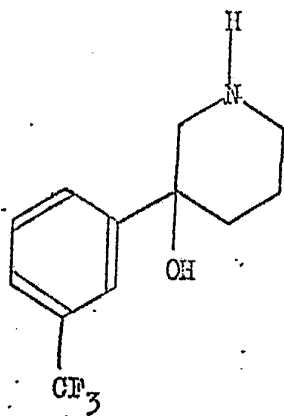
d) la reacción del producto de fórmula Ib con el haluro de fórmula V se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como acetona, en presencia de óxido de plata o carbonato sódico.

La invención tiene además por objeto una variante del procedimiento de preparación de un derivado que responde a la anterior fórmula general I, donde X y R representan un átomo de hidrógeno, así como sus sales, caracterizada porque se hidrogenoliza el clorhidrato del producto de fórmula IIa:



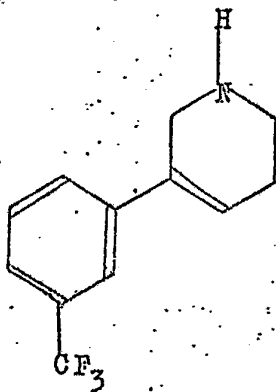
(IIa)

para obtener el clorhidrato del producto de fórmula VI:



(VI)

y luego se deshidrata este último para obtener el producto buscado, de fórmula Id:



(Id)

con el que se puede formar sal en su caso.

En las condiciones preferidas de realización de la invención, el procedimiento de preparación antes descrito se caracteriza porque:

a) la hidrogenolisis del producto de fórmula IIa, en forma de clorhidrato, se efectúa mediante hidrógeno en presencia de un catalizador tal como hidróxido de paladio, en el seno de un alcohol de bajo peso molecular, tal como metanol o etanol;

b) la deshidratación del producto de fórmula VI se efectúa mediante un agente deshidratante enérgico, tal como ácido polifosfórico, anhídrido fosfórico, ácido para-toluensulfónico, en el seno de un disolvente orgánico tal como xileno, y a reflujo de la mezcla.

Los derivados de fórmula I presentan carácter básico. Se pueden preparar ventajosamente las sales de adición de los derivados de fórmula I haciendo reaccionar, en proporciones sensiblemente estequiométricas, un ácido mineral u orgánico con dichos derivados.

Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas muy interesantes; están dotados principalmente de notables propiedades anorexígenas, como se muestra por ensayos con perros, descritos en el estudio farmacológico.

Estas propiedades se ilustran más adelante en la parte experimental.

Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención están igualmente dotados de propiedades inhibitoras de la captación de serotonina, en vivo e in vitro.

Estas propiedades justifican la utilización de los derivados de 3-feniltetrahidropiridina y sus sales aceptables en farmacia, a título de medicamentos.

Entre los medicamentos según la invención se citan de preferencia los medicamentos caracterizados porque están constituidos por los nuevos derivados de 3-feniltetrahidropiridina que responden a la fórmula I, donde X representa un átomo de hidrógeno y R tiene el significado ya indicado, así como por sus sales de adición de áci

dos aceptables en farmacia.

Entre ellos, se citan principalmente los que responden a la fórmula I donde X representa un átomo de hidrógeno, y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales de adición con ácidos aceptables en farmacia.

Entre estos últimos medicamentos se citan muy particularmente los productos cuyos nombres siguen:

clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina;

clorhidrato de 1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina;

clorhidrato de 1-(1-metiletíl)-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina.

Estos medicamentos hallan empleo, por ejemplo, en el tratamiento de la obesidad simple o complicada del adulto o adolescente, así como tratamiento de depresiones, melancolía, psicosis maniacodepresivas, depresiones de reacción y de agotamiento, y depresiones neuróticas.

La dosis usual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 10 a 500 mg por día, por vía oral, en el hombre.

Los derivados de fórmula I se pueden utilizar así para preparar composiciones farmacéuticas que contienen al menos un derivado antes citado, o una de sus sales de adición de ácidos aceptables en farmacia, a título de principio activo.

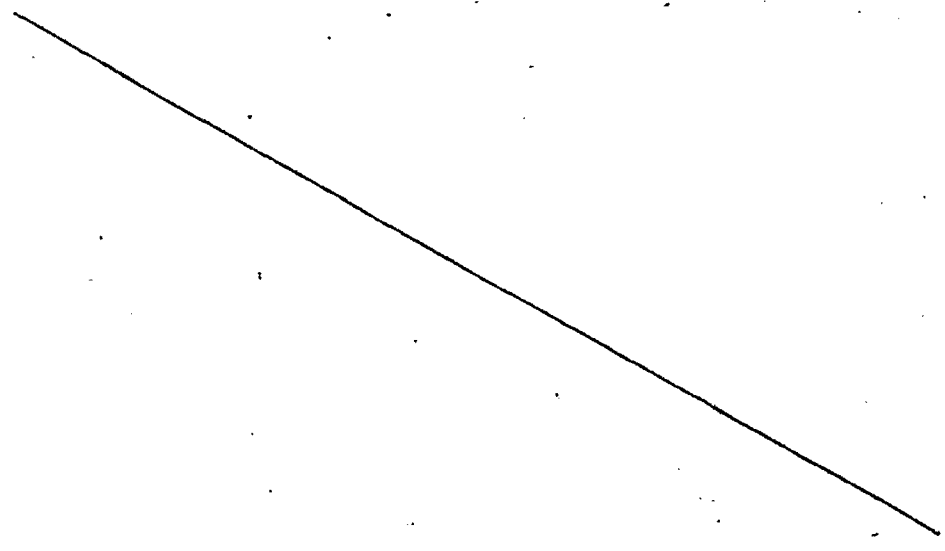
A título de medicamentos, los derivados que res

ponden a la fórmula I, y sus sales de adición con ácidos aceptables en farmacia, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral.

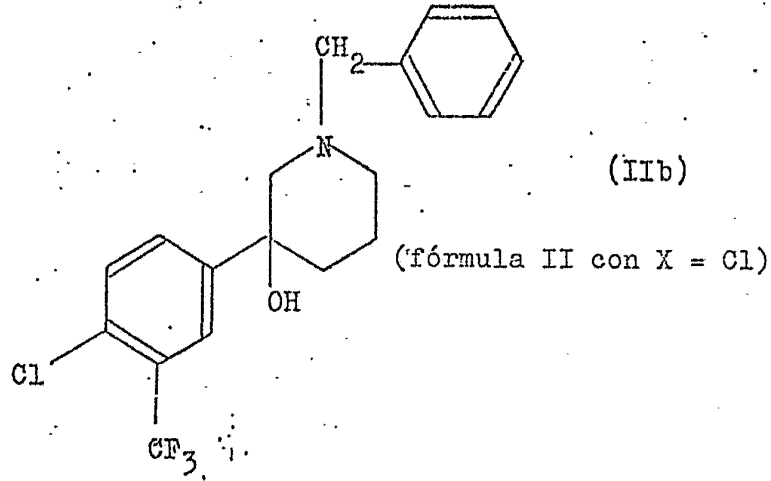
5 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como, por ejemplo, comprimidos simples o en grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, 10 preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos se pueden incorporar en ellas a los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, mante- 15 ca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulgentes, y agentes de conservación.

20 El procedimiento de la invención permite preparar los productos industriales nuevos siguientes:

- el producto de fórmula IIb:



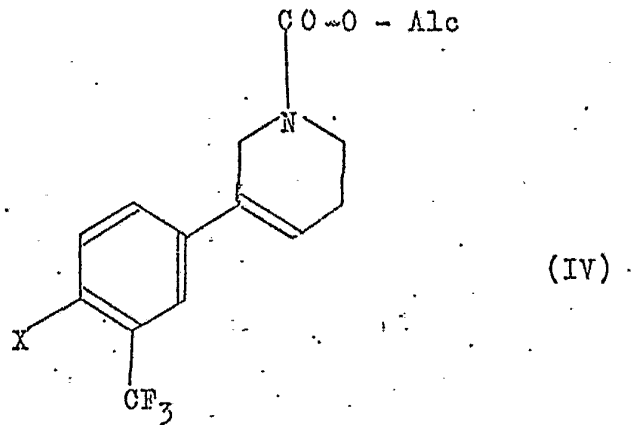
5



10

- los productos de fórmula IV:

15



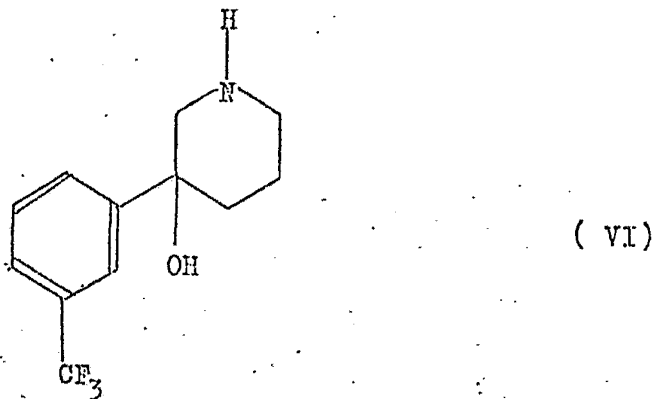
20

donde X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y Alc representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

25

- el producto de fórmula VI:

30



El producto de fórmula II, donde X representa un átomo de hidrógeno, se puede preparar por el procedimiento que figura en la solicitud de patente francesa publicada a nombre de la solicitante, bajo el nº 2.340.734.

5 El producto de fórmula IIb se puede preparar por condensación del magnesiano de 2-cloro-5-bromotrifluorometilbenceno con N-bencil-3-piperidona.

Un ejemplo de tal preparación figura más adelante en la parte experimental.

10 A continuación se van a dar, a título no limitativo, ejemplos de realización de la invención.

Ejemplo 1: Clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-fenilmetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina

15 Etapas A: clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-fenilmetilpiperidino-3-ol

1) Preparación del magnesiano

A 3 g de virutas de magnesio activado por sublimación de yodo se añaden 15 cm³ de tetrahidrofurano destilado y anhidro, y luego algunas gotas de una solución de aproximadamente 30 g de 2-cloro-5-bromotrifluorometilbenceno en 60 cm³ de tetrahidrofurano. Se introduce el resto de la solución en 1 hora, de manera que se mantenga el reflujo. Tras la adición se calienta aún 30 minutos a reflujo, y luego se deja reposar 1 hora.

25 2) Condensación

Al magnesiano enfriado en baño de hielo se añaden gota a gota, en 15 minutos, a temperatura inferior a +10°C y bajo atmósfera inerte, 12 g de N-bencil-3-piperidona (base obtenida a partir del clorhidrato) disueltos en 35 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. Luego se agita 16

horas a temperatura ambiente. Se enfría en baño de hielo y luego se añaden gota a gota 50 cm³ de una solución acuosa de cloruro amónico, se filtra, se extrae con acetato de etilo, se decanta, se vuelve a extraer con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se destila a sequedad bajo vacío. Se vuelve a disolver el residuo bruto en 50 cm³ de acetato de etilo, y se añade una solución de ácido clorhídrico gaseoso en acetato de etilo, hasta pH ácido. Se hiela dos horas, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío. Se obtienen 25 g de producto.

(P.f. \approx 230°C)

Etapas B: Clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometilfenil)-1-fenilmetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina)

Se suspenden 25 g de clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-fenilmetilpiperidino-3-ol en aproximadamente 10 volúmenes de agua, se enfría en baño de hielo, se hace básico por adición de amoníaco, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se destila a sequedad bajo vacío. Se obtienen 22 g de base que se disuelven en 250 cm³ de xileno anhidro. Se calienta a reflujo bajo agitación enérgica durante 5 horas, añadiendo 10 g de anhídrido fosfórico cada hora, o sea en total 50 g. Se deja reposar una noche a temperatura ambiente, y luego se añade hielo a la mezcla de reacción, con precauciones. Se disuelve luego la masa formada con una mezcla de agua, acetato de etilo y trietilamina. Tras disolución total, se verifica que el pH es verdaderamente básico, se decanta, se lava con agua salada, se vuelve a extraer con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄ y

se destila a sequedad bajo vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre sílice, y se eluye con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (9-1). Se destilan las fracciones correspondientes al producto esperado, se recoge el residuo con cloruro de metileno, se filtra y se destila a sequedad bajo vacío, y se obtienen 17 g. Se disuelven 7 g en 50 cm³ de acetato de etilo y se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico gaseoso en acetato de etilo, hasta pH ácido. Se hiela 2 horas, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío. Se obtienen 6,37 g de producto, que se recristaliza con isopropanol para obtener 5,25 g de producto.

P.f. = 200°C.

Análisis: C₁₉ H₁₈ Cl₂ F₃N = 382,276

15 % calculado: C : 58,78 H : 4,67 Cl : 18,26 F : 14,68 N: 3,61

% hallado: 58,9 4,6 18,0 14,6 3,6

Ejemplo 2: Clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-trifluorometil)-fenil)-piridina

Etapa A: clorhidrato de 3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piperidino-3-ol

20

1) Preparación del clorhidrato

Se disuelven 64 g de 1-fenilmetil-3-(3-trifluorometil)-fenil)-piperidino-3-ol en 100 cm³ de acetato de etilo. Luego se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico gaseoso en acetato de etilo, hasta pH ácido. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con acetato de etilo, se seca bajo vacío y se obtienen 62,5 g de producto (sublimación hacia 240°C).

25

2) Hidrogenación

30

Se suspenden 60 g de clorhidrato de 1-fenilmetil-

-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piperidino-3-ol en 2,4 litros de etanol, se añaden 12 g de carbono activo con 10% de hidróxido de paladio, y se fijan a 420°C 4,2 litros de hidrógeno en 2 horas. El producto reducido se disuelve, y se filtra el catalizador. Se concentra a sequedad bajo vacío y se recristaliza el residuo en 100 ml de etanol. Se filtra con succión a 45°C, se lava con etanol helado y se seca a 35°C. Se obtienen 43,6 g de producto.

P.f. = 210°C.

10 Análisis: C₁₂ H₁₅ Cl F₃ N O = 281,715
 % calculado: C : 51,16 H : 5,37 Cl : 12,59 F : 20,23 N : 4,97
 % hallado: 51,2 5,3 12,7 19,9 4,9

Etapa B: Clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-((3-trifluorometil)-fenil)-piridina

15 Se suspenden 39 g de clorhidrato de 3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piperidino-3-ol en 400 cm³ de xileno. Bajo atmósfera inerte y con agitación viva, se calienta a 100°C y se introducen en 2 minutos 28,7 g de anhídrido fosfórico. Se aumenta la temperatura a 110°C, se continúa calentando durante 15 minutos, y luego se deja volver a temperatura ambiente durante la noche. Se recoge varias veces la resina obtenida con una mezcla de agua, trietilamina y acetato de etilo. Se agita, se decanta, se lava con agua salada, se seca, se filtra y se concentra a sequedad bajo vacío. Se vuelve a disolver en 50 ml de acetato de etilo, y se añaden, manteniendo la temperatura a 15-20°C, 70 cm³ de una solución de acetato de etilo saturada de ácido clorhídrico. Se concentra bajo vacío, se filtra con succión, se lava con éter y luego con una mezcla de éter-acetato de etilo 50/50, y finalmente con acc-

20

25

30

tato de etilo. Se seca a 35°C, y se obtienen 23,7 g de producto que se recristaliza con etanol. Se obtienen 18,3 g de producto, p.f. = 230°C (descomposición). A partir de las aguas madres se recuperan 2,4 g de producto.

5 P.f. = 230°C (descomposición).

Análisis: C₁₂ H₁₃ Cl F₃ N = 263,699

% calculado: C : 54,66 H : 4,97 Cl : 13,45 F : 21,62 N : 5,31

% hallado: 54,5 5,2 13,5 21,5 5,4

Ejemplo 3: Clorhidrato de 1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-

10 -(3-trifluorometil)-fenil)-piridina

Etapas A: 1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-trifluorometil)-
-fenil)-piridina

Se disuelven 10 g de clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina en 200 cm³ de agua, se alcaliniza por adición de carbonato sódico, y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua salada, se seca, se evapora a sequedad y se obtienen 9 g de producto. Se ponen 4,44 g de la base obtenida en 22 cm³ de acetona, con agitación y bajo atmósfera inerte. Se añaden 2 g de óxido de plata y 2 cm³ de yoduro de propilo. Tras 3 horas de agitación se introducen 500 mg de óxido de plata y se continúa agitando aún 2 horas. Se filtra, se aclara con acetato de etilo y luego se evapora a sequedad. Se obtienen 4,9 g de producto bruto. Se purifica el producto por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano, cloroformo y trietilamina (85-10-5). Se obtienen 4,35 g del producto esperado.

Espectro: I.R. en cloroformo

5

C = C + aromáticos

1653 cm⁻¹
 1652 cm⁻¹
 1612 cm⁻¹
 1591 cm⁻¹
 1490 cm⁻¹

CF₃

1324 cm⁻¹

Etapa B: Clorhidrato de 1-propil-1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina

10

Se disuelve el producto obtenido en la etapa A en 30 cm³ de éter. Se añaden 10 cm³ de acetato de etilo saturado de ácido clorhídrico, se agita 15 minutos a temperatura ambiente, se filtra, se aclara con éter y se obtienen 4,1 g de producto. Se purifica por cristalización con acetato de etilo, para obtener 3,5 g de producto.

15

P.f. = 168-170°C

Análisis: C₁₅ H₁₉ Cl F₃ N = 305,787

% calculado: C 58,92 H 6,26 Cl 11,60 F 18,64 N 4,58

% hallado: 58,9 6,2 11,6 18,3 4,6

20

Ejemplo 4: Clorhidrato de 1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina

Etapa A: 1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina

25

Se introducen 2,2 g de 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina (preparada como se ha indicado en la etapa A del ejemplo 3) en 18 cm³ de acetona, 1,18 g de óxido de plata y 1,4 cm³ de yoduro de isopropilo. Se agita 12 horas a temperatura ambiente, y luego se añaden 0,7 cm³ de yoduro de isopropilo y 0,5 g de óxido de plata, y se agita de nuevo 3 horas a temperatura am

30

biente. Se filtra, se evapora a sequedad y se obtienen 2,9 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla ciclohexano-cloroformo-trietilamina (85-10-5). Se obtienen 2,21 g del producto esperado, en forma de aceite amarillo.

Etapa B: Clorhidrato de 1-(1-metiletil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-fenil)-piridina

Se disuelven 2,1 g del producto obtenido en la etapa A, en 20 cm³ de acetato de etilo. Se añaden 10 cm³ de acetato de etilo saturado de ácido clorhídrico, y luego 50 cm³ de éter.

Se agita a temperatura ambiente 30 minutos, se filtra y se aclara con éter. Se obtienen 1,88 g del producto esperado, que se hace recristalizar con acetona, para obtener 1,18 g de producto.

P.f. = 190°C.

Análisis: C₁₅ H₁₈ F₃N = 269,322

% calculado: C : 58,92 H : 6,26 Cl 11,6 N : 4,58 F : 18,64

% hallado: 58,8 6,5 11,6 4,5 18,3

Ejemplo 5: Clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Etapa A: 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridino-1-carboxilato de etilo

A 5 g de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-fenilmetilpiridina en 55 cm³ de benceno destilado y anhidro, se añaden 2,5 cm³ de cloroformiato de etilo destilado, y se calienta a reflujo durante 5 horas, bajo agitación y bajo atmósfera inerte. Se destila a sequedad y se obtienen 5 g de producto.

Espectro IR en cloroformo:

C = O : 1690 cm^{-1}

C = C y aromático: 1650 cm^{-1}

1637 cm^{-1} (inflexión)

1606 cm^{-1}

1570 cm^{-1}

Etapa B: Clorhidrato de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

En 50 cm^3 de butanol normal se introducen 5 g de 3-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridino-1-carboxilato de etilo y 5 g de pastillas de potasa. Se calienta a 120°C (exterior) durante 2 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua salada, se seca y se destila a sequedad bajo vacío. Se obtienen 5,2 g de producto bruto, que se cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo, acetona y trietilamina (6-3-1). Se destilan las fracciones interesantes, y se recoge el residuo con cloruro de metileno, se filtra y se destila a sequedad bajo vacío. Se obtienen 3,5 g de producto. Se disuelve en 10 volúmenes de acetato de etilo, y se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico gaseoso en acetato de etilo, hasta pH ácido. Se hiela 2 horas, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío. Se obtienen 3,68 g de producto.

P.f. = 258°C.

Se recrystaliza con etanol y se obtienen 2,94 g de producto.

P.f. = 258°C.

Análisis: $C_{12} H_{12} Cl_2 F_3 N = 208,148$

% calculado: C : 48,34 H : 4,06 Cl : 23,78 F : 19,12 N : 4,70

% hallado: 48,5 4,1 23,5 19,1 4,6

5 Ejemplo 6

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 10 - clorhidrato de 1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluorometil)-
-fenil)-piridina 25 mg
- Excipiente, c. s. para un comprimido terminado con 150 mg
(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

15 Ejemplo 7

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

- 20 - clorhidrato de 1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-(3-(trifluo
rometil)-fenil)-piridina 25 mg
- Excipiente, c. s. para un comprimido terminado con 150 mg
(Detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Estudio farmacológico

25 Actividad anorexígena en perros

La actividad anorexígena ha sido estudiada en perros según el método de ADAMS y GREENE (J.Pharm.Sci. 1964, 53, 1405).

30 El día del ensayo de una sustancia supuestamente anorexígena, la ración cotidiana individual de los anima-

les se fragmenta en bolitas sensiblemente iguales (10 a 20 g), que les son ofrecidas a razón de una cada 10 minutos durante 7 horas. Normalmente, los animales aceptan regularmente las sucesivas bolitas que les son presentadas.

5 El rechazo traduce la eficacia anoréxica del compuesto estudiado, cuya administración ha tenido lugar en la primera bolita.

10 En las condiciones del ensayo, los productos de los ejemplos 2 y 3 manifiestan actividad anorexígena desde la dosis de 5 mg/kg.

Estudio de la toxicidad aguda

15 Se evalúan las dosis letales 50 (DL 50) de los productos tras administración por vía intraperitoneal a ratones.

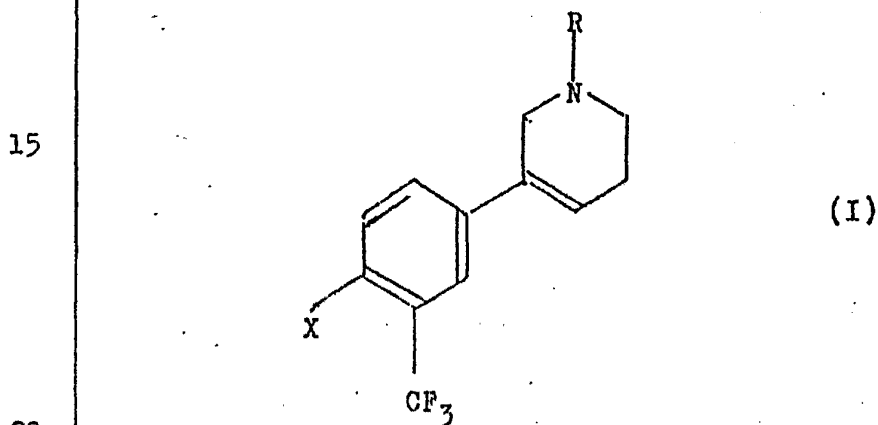
La mortalidad se determina cuarenta y ocho horas tras la administración de los productos.

20 Las dosis letales 50 (DL 50) de los productos descritos en los ejemplos 1 y 2 son respectivamente iguales a aproximadamente 400 y 150 mg/kg; las de los productos descritos en los ejemplos 3, 4 y 5 son respectivamente iguales a aproximadamente 170, 65 y 100 mg/kg.

REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

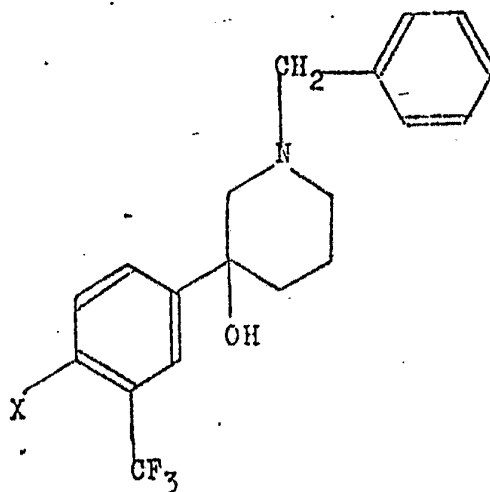
10 1ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de 3-feniltetrahidropiridina, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula general I:



25 donde X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquinilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, o un radical fenilalcohilo cuyo radical alcohilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, entendiéndose que X no puede representar un átomo de hidrógeno cuando R representa un radical bencilo, caracterizado por

30 que se deshidrata un producto de fórmula II:

5

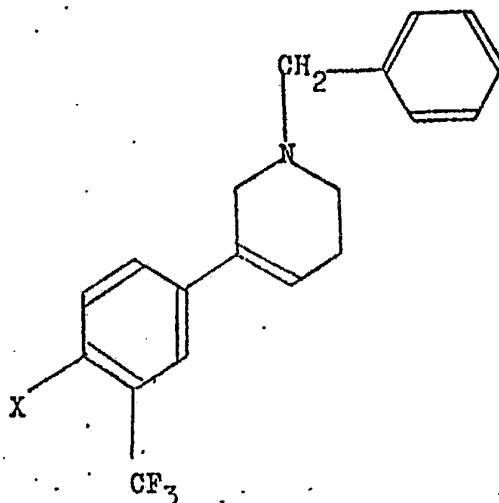


(II)

10

donde X tiene el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula (Ia):

15



(Ia)

20

25

donde X tiene el significado ya indicado, y porque o bien se aísla y, si se desea, se forma una sal con el producto Ia así obtenido, o bien se hace reaccionar este último con un cloroformiato de alcoholo de fórmula III:



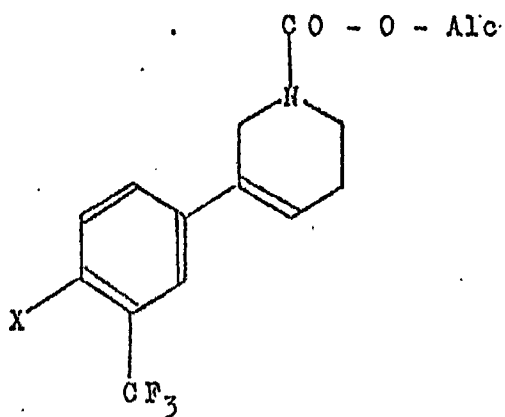
(III)

30

donde Alc representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fór-

mula IV:

5

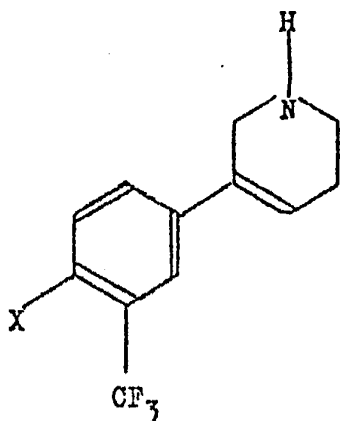


(IV)

10

donde X y Alc tienen el significado ya indicado, y luego se saponifica el producto de fórmula IV así obtenido, para obtener un producto de fórmula Ib:

15



(Ib)

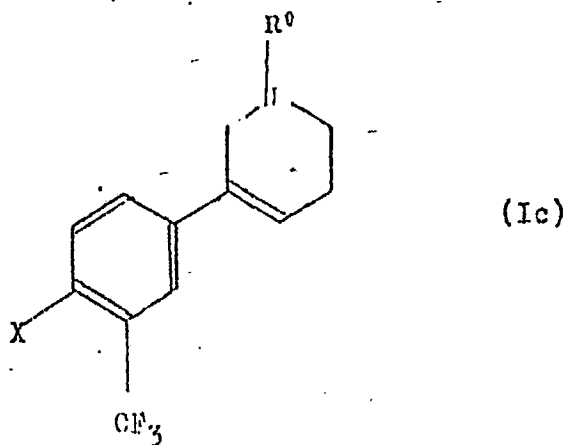
20

donde X tiene el significado ya indicado, y porque o bien se aísla y, si se desea, se forma una sal con el producto de fórmula (Ib) así obtenido, o bien se hace reaccionar este último con un haluro de fórmula V:

25

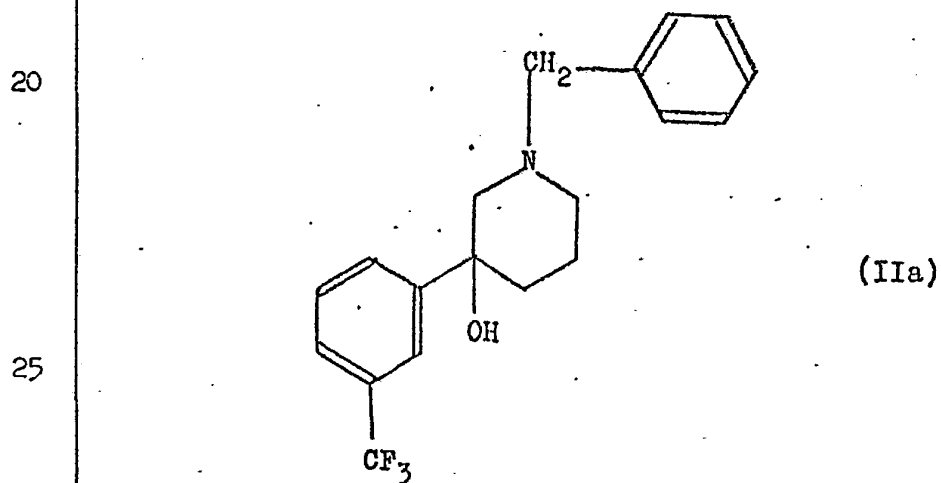


donde Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, y R' tiene el significado de R excluyendo el átomo de hidrógeno, para obtener un producto de fórmula Ic:



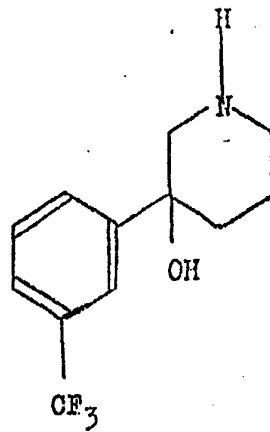
10 donde X y R' tienen el significado ya indicado, y luego se aísla y, si se desea, se forma una sal con este último.

15 2a.- Procedimiento para preparar el derivado definido por la fórmula general I de la reivindicación 1a, donde X y R representan un átomo de hidrógeno, así como sus sales, caracterizado porque se hidrogenoliza el clorhidrato del producto de fórmula IIIa:



para obtener el clorhidrato del producto de fórmula VI:

5

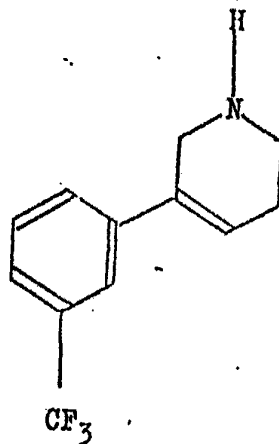


(VI)

10

y luego se deshidrata este último, para obtener el producto buscado, de fórmula Id:

15



(Id)

20

con el que se puede formar una sal, en su caso.

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 3-FENILTETRAHIDROPIRIDINA".

25

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

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

Madrid, 14. FEB. 1979

P.A. Oscar de Ezaburu
Por Poder

