

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	484111	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			12 SET. 1978		

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
14323/78	12 de abril de 1.978	INGLATERRA
40272/78	12 de octubre de 1.978	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 213/90; A61K 31/44	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-BENCIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
STUART DENNETT MILLS.

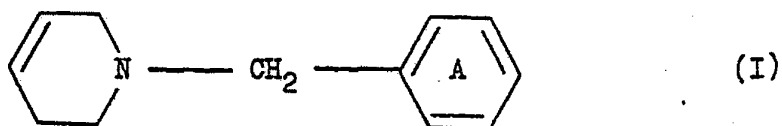
73 TITULAR (ES)

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

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de piridina y, más particularmente, nuevos derivados de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina que inhiben la agregación de plaquetas sanguíneas.

5 Como es sabido, varios derivados de N-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina y N-bencil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridina poseen propiedades antiinflamatorias e inhibidoras de la agregación de plaquetas sanguíneas (M. Po-  
10 destá y otros, European J. Medicinal Chemistry, Chimica Therapeutica, 1974, 9, 487-490). Ahora hemos descubierto que ciertos derivados nuevos de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la fórmula I especificada más adelante poseen también, sorprendentemente, la propiedad de inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas, y en ello se basa nuestra invención. Se conoce un  
15 compuesto conexo, 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como sustancia química intermedia (Petrow y Stephenson, J. Pharm. Pharmacol., 1962, 14, 306-313). Además, los compuestos 1-(alquilbencil o halogenobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas se hallan dentro de los amplios alcances del Offenlegungsschrift de Ber-  
20 lín Occidental No. 2.101.998 (dirigido a intermediarios químicos) pero no se los menciona específicamente allí. A nuestro entender, todos los compuestos de la fórmula I definidos más abajo son nuevos y no conocidos aún en el ramo.

De acuerdo con la presente invención se provee un  
25 procedimiento para preparar un derivado de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la siguiente fórmula:



en donde el anillo benceno A es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o 4-hidroxifenilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; caracterizado porque comprende reaccionar 1,2,3,6-tetrahidropiridina con un haluro de bencilo de la siguiente fórmula:



donde Hal. es un átomo de cloro, bromo o yodo, y el anillo benceno B es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-acetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo o 4-acetoxifenilo; tras lo cual, cuando se requiere una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, se reacciona un compuesto de fórmula I con un ácido adecuado.

Un compuesto preferido de fórmula I obtenible por el proceso de la invención es 1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo un hidrocioruro.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I que son especialmente aceptables desde el punto de vista farmacéutico son, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tales como sales de clorhidratos, bromhidratos, sulfatos o fosfatos, o sales con ácidos orgánicos que ofrezcan un anión farmacéuticamente aceptable, tales como sales de tartratos, citratos, lactatos, fumaratos, tolueno-p-sulfonatos u oxalatos.

El proceso se efectúa convenientemente en presencia de una base, tal como un hidroxido o carbonato metálico alcalino, por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio o potasio.

Alternativamente, puede usarse un exceso de la tetra hidropiridina. De preferencia, el proceso se efectúa en un sol-  
vente o diluyente apropiado, tal como un alcohol(1-4C), por  
ejemplo etanol o propan-2-ol, a una temperatura entre los 20° y  
5 los 120°C.

Los materiales iniciales necesarios pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos en el ramo.

Se apreciará que cuando se requiere un compuesto de la fórmula I en donde el anillo benceno A lleva un radical hidroxí, es necesario usar el correspondiente haluro de acetoxibencilo de la fórmula II, dado que los haluros de hidroxibencilo son altamente inestables; se comprenderá, además, que la hidrólisis de dicho radical acetoxi ocurrirá durante el proceso, de modo que el compuesto aislado es aquél en que el anillo de  
10 benceno A contiene un radical hidroxí. Dicho procedimiento se ilustra en el ejemplo 2 más abajo.

Luego, cuando se requiere una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I con un ácido apropiado usando procedimientos convencionales, tales como los ilustrados en los ejemplos  
20 que se acompañan.

Los compuestos de la invención son preferiblemente aislados y usados en su forma de sales de adición de ácido.

Como se indica más arriba, los compuestos de la fórmula I poseen la propiedad de inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas. Esta propiedad puede demostrarse en vivo usando ensayos estándar en animales de laboratorio, por ejemplo, en el siguiente ensayo en conejos.

En este ensayo se toman las muestras de sangre por  
30 la técnica estándar de flujo abierto de la arteria central

del oído de los conejos. Se introducen las muestras en una solución al 3,8 % p/v de citrato de sodio como anticoagulante y luego se centrifugan, primeramente a 150 g, y luego a 1000 g para preparar fracciones de plaquetas ricas en plasma y pobres en plasma, las que se usan para calibrar un instrumento para medir la transmisión de luz y, por lo tanto, la cantidad de agregación de plaquetas. Después se determina la cantidad de agregación de plaquetas después del agregado de 5'-difosfato de adenosina (ADP) (concentración final 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 u 8,0  $\mu$ M) a la fracción de plaqueta rica en plasma, y se registra el valor de máxima agregación en respuesta a cada concentración de ADP. Luego se administra oralmente a los conejos una dosis del compuesto de ensayo y se toman muestras de sangre arterial a intervalos después de la dosis. Se prepara la fracción de plaqueta rica en plasma y se agrega ADP como se describe más arriba, determinándose la cantidad de agregación por medición de la transmisión de luz de la muestra. Se compara este valor con el obtenido del mismo conejo antes de administrarle una dosis determinando así la medida en que la agregación de plaquetas de sangre inducida por ADP ha sido inhibida.

En general, los compuestos de la fórmula I producen una considerable inhibición de agregación de plaquetas en el ensayo arriba descrito, a dosis orales de 100 mg/kg o menores, no observándose señales de toxicidad visibles a la dosis activa.

Se han usado compuestos que inhiben la agregación de plaquetas sanguíneas, tales como ácido acetilsalicílico y ticlopidina, en el tratamiento o profilaxis de trombosis o enfermedades vasculares oclusivas, y se prevé que los compuestos de

la presente invención se usarán de un modo similar, en general, y para las mismas indicaciones clínicas,

5 Cuando se usa para inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas en animales de sangre caliente, incluido el hombre, puede administrarse un compuesto de la fórmula I a una dosis oral diaria de uno a 30 mg/kg, y preferiblemente, de uno a 10 mg/kg, o una cantidad equivalente de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En el hombre, estas dosis equivalen a dosis orales diarias, respectivamente, de 0,07 a 2,1 g y de 0,07 a 0,7 g aproximadamente, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I se administran, preferentemente, en forma de composiciones farmacéuticas.

15 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos, en los que (i) los rendimientos se dan únicamente a título de ejemplo y no deben interpretarse como el máximo obtenible; (ii) las evaporaciones se efectuaron al vacío, hasta la deshidratación siempre que fué posible, usando un evaporador rotativo; y  
20 (iii) los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares de vidrio herméticamente cerrados.

#### Ejemplo 1

25 Se agregó 1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,0 g) a una mezcla de cloruro de 3,4-diclorobencilo (11,7 g) y carbonato de potasio (9,16 g) en etanol (80 ml). Se calentó la mezcla así obtenida bajo reflujo durante 2,5 horas, se enfrió y se evaporó. Se agregó agua (120 ml) al residuo y la mezcla oleosa obtenida se extractó con éter (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron.  
30 El aceite residual se disolvió en tolueno (20 ml) para

obtener una solución, la que se trató con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno metanólico. Se evaporó la mezcla y el residuo sólido remanente se trituró con acetona, se recogió por filtración y se recristalizó en una mezcla de isopropanol y éter para obtener clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de agujas incoloras (9,4 g), p.f. 247° a 250°C.

### Ejemplo 2

Se agregó N-bromosuccinimida (60,0 g) en porciones durante 40 minutos a una solución de 4-acetoxitolueno (50,0 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (10 mg) en tetracloruro de carbono (300 ml) calentado bajo reflujo e iluminado por una lámpara de tungsteno de alta potencia (275 vatios). Se continuó el calor y la iluminación durante 80 minutos después de terminar la adición. Luego se enfrió y filtró la mezcla. Se lavó el residuo sólido con tetracloruro de carbono (100 ml) y se evaporaron el filtrado y los líquidos de lavado combinados para obtener bromuro de 4-acetoxibencilo en forma de jarabe sólido, el que se disolvió sin más purificación en etanol (300 ml). Luego se agregó 1,2,3,6-tetrahidropiridina (83,0 g) a la solución durante 10 minutos. Se dejó la mezcla posterior a una temperatura entre 20° y 25°C durante 16 horas, y luego se evaporó. Se agregó agua (300 ml) al residuo obtenido y la mezcla subsiguiente se aciduló llevando el pH a 2 con ácido clorhídrico diluido, luego se extractó con éter (2 x 100 ml) y se desecharon los extractos. Se basificó la fase acuosa llevando el pH a 9 (con solución de hidróxido de sodio) y se extractó con éter (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos con agua (2 x 50 ml), se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron. Se disolvió el residuo en acetona (200 ml), se filtró la solución así obtenida,

y se aciduló el filtrado llevando el pH a 2 con cloruro de hidrógeno etéreo. Se obtuvo así clorhidrato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el que se recrystalizó a partir de metanol/acetato de etilo para obtener un material puro (34,6 g); p.f. 234° a 236°C.

#### Ejemplos 3-4

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 2 pero sustituyendo 4-acetoxitolueno por una cantidad equivalente del derivado acetoxitolueno adecuado, se obtienen los siguientes compuestos:

(Ejemplo 3): 1-(3,4-dihidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como la base libre en 30 % rendimiento, p.f. > 300°C, microanálisis,  $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot 0.25H_2O$  requiere: C, 68,7; H, 7,4; N, 6,7 %; encontrado: C, 68,7; H, 6,6; N, 6,6 %; NMR:  $\delta_{DMSO}$ , 60MHz:  $\delta$  ppm, 3,8 (2H, s), 5,75 (2H, m); 6,55 (3H, m), después de la evaporación de los extractos etéreos secos ( $MgSO_4$ ) y recrystalización del residuo en metanol/acetona, y partiendo de 3,4-diacetoxitolueno; y

(Ejemplo 4): 1-(4-cloro-3-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como la base libre en un rendimiento del 43 %, p.f. 140-142°C, después de la evaporación de los extractos etéreos secos ( $MgSO_4$ ) y purificación del residuo por sublimación, y partiendo de 3-acetoxi-4-clorotolueno.

#### Ejemplo 5

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 pero reemplazando cloruro de 3,4-diclorobencilo por una cantidad equivalente de cloruro de 3,5-diclorobencilo, se obtiene hidrocioruro de 1-(3,5-diclorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, p.f. 231-234°C, en un rendimiento del 75 % después de la recrystalización en metanol/acetato de etilo.

Ejemplos 6-9

Se agregó gota a gota, con agitación, ácido bromhídrico acuoso (48 % p/p) a una solución de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,0 g) en acetona (50 ml) hasta que no se obtuvo más precipitado. Se recogió el sólido por filtración y se recristalizó a partir de etanol para obtener bromhidrato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ejemplo 6) (2,9 g); p.f. 187° a 190°C.

Empleando un procedimiento análogo se obtuvieron las siguientes sales:

(i) A partir de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,0 g) y ácido sulfúrico concentrado, sulfato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ejemplo 7) (1,2 g); p.f. 197° a 201°C, después de recristalización a partir de etanol.

(ii) A partir de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3,0 g) y ácido de tolueno-p-sulfónico, sulfonato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina tolueno-p- (ejemplo 8) (2,4 g); p.f. 105° a 108°C, después de recristalización a partir de acetona; y

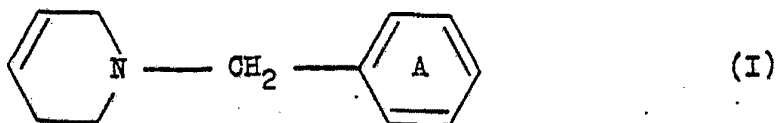
(iii) A partir de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,0 g) y ácido fumárico con pH5, fumarato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ejemplo 9) (2,0 g); p.f. 197° a 201°C, después de recristalización a partir de una mezcla de metanol y acetona.

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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula:

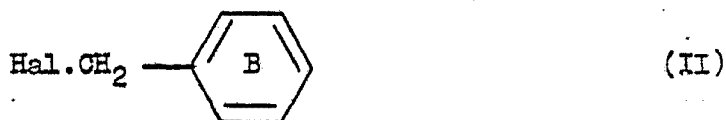
5



10

en donde el anillo benceno A es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o 4-hidroxifenilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende reaccionar 1,2,3,6-tetrahidropiridina con un haluro de bencilo de la siguiente fórmula:

15



20

donde Hal. es un átomo de cloro, bromo ó yodo, y el anillo benceno B es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-acetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo o 4-acetoxifenilo; tras lo cual, cuando se requiere una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, se reacciona un compuesto de fórmula I con un ácido adecuado.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de hidróxido o carbonato de sodio o potasio en un disolvente o diluyente adecuado, a una temperatura de 20 a 120°C.

30

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el material de partida de fórmula II es cloruro de 3,4-diclorobencilo.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 12 SET. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmado: Alejandro Calle López