

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	484112	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	12 SET. 1978		

PATENTE DE INVENCION

Concedida en virtud de la Ley de Patentes de Invenciones de 1960, en virtud de la Memoria a que se refiere el presente documento.

13	PRIORIDADES:	12	FECHA	13	PAIS
21	NUMERO				
	14323/78		12 de abril de 1.978		INGLATERRA
	40272/78		12 de octubre de 1.978		INGLATERRA

14	FECHA DE PUBLICIDAD	15	CLASIFICACION INTERNACIONAL	16	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 213/90; A61K 31/44		

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

18	SOLICITANTE (ES)
	IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

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

20	INVENTOR (ES)
	STUART DENNETT MILLS.

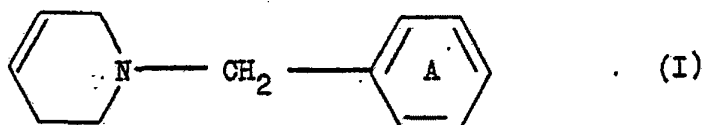
21	TITULAR (ES)

22	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

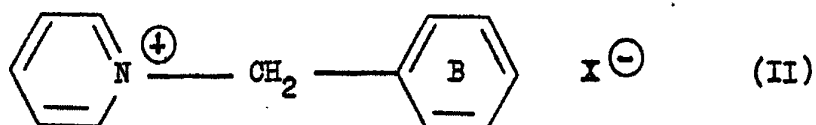
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de piridina y, más particularmente, nuevos derivados de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina que inhiben la agregación de plaquetas sanguíneas.

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-tetrahidro
10 duro[3,2-c]-piridina poseen propiedades antiinflamatorias e inhibidoras de la agregación de plaquetas sanguíneas (M. Podestá y otros, European J. Medicinal Chemistry, Chimica Therapeutica, 1974, 9 487-490). Ahora hemos descubierto que ciertos
15 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 san
20 guíneas, y en ello se basa nuestra invención. Se conoce un 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 ó halogenobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas se hallan dentro de los amplios alcances del Offenlegungsschrift de Berlin
25 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 procedimiento para preparar un derivado de 1-bencil-1,2,3,6-tetra
25 hidropiridina 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 reducir una sal cuaternaria de la siguiente fórmula:



10 donde X⁻ es un anión cloruro o bromuro y el anillo benceno B es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-acetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo o 4-acetoxifenilo, con un agente reductor de hidruro inorgánico; 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.

15

Un agente reductor de hidruro inorgánico apropiado es, por ejemplo, borohidruro de sodio ó potasio, cianoborohidruro de sodio o litio, hidruro de aluminio o hidruro de litio-aluminio.

20 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.

25 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 ó fosfatos, ó sales con ácidos orgánicos que ofrezcan un anión farmacéuticamente aceptable, tales como sales de tartratos, citratos, lactatos, fumaratos, tolueno-p-sulfonatos u oxa

30

latos,

El proceso se efectúa convenientemente en un diluyente o disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano cuando se emplea un hidruro de aluminio como agente reductor, o por ejemplo, un alcohol C₁₋₄, tal como etanol, cuando se emplea un borohidruro o cianoborohidruro como agente reductor. De preferencia, el proceso se efectúa a la temperatura ambiente, aproximadamente, por ejemplo, entre los 15° y 35° C.

Las sales cuaternarias de fórmula II necesarias pueden obtenerse reaccionando piridina con un haluro de bencilo de fórmula:



en donde Hal. es un radical cloro o bromo y el anillo benceno B se define como anteriormente, convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo a 50-120°C, y opcionalmente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado, por ejemplo, tolueno, xileno, dioxano, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

Las sales cuaternarias de la fórmula II se preparan y usan convenientemente in situ.

Se apreciará que cuando se requiere un compuesto de fórmula I en donde el anillo benceno A lleva un radical hidroxilo, es necesario usar el correspondiente haluro de acetoxibencilo de fórmula III para preparar la correspondiente sal cuaternaria de acetoxibencilo de fórmula II, puesto que los haluros de hidroxibencilo son altamente inestables. Igualmente se entenderá que la hidrólisis de tales radicales acetoxi tendrá lugar durante el proceso de manera que el compuesto aislado es aquel en el cual el anillo benceno A lleva un radical hidroxilo.

Dicho procedimiento se ilustra en el ejemplo 2 dado más adelante.

A continuación 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 que se acompañan.

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

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 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 μ 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.

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.

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.

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 (iii) los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares de vidrio herméticamente cerrados.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 7,9 g de piridina y 19,5 g de cloruro de 3,4-diclorobencilo en 20 ml de etanol y 100 ml de agua, se calienta bajo reflujo durante 3,5 horas. La solución caliente se decanta de una pequeña cantidad de aceite y se deja enfriar. El sólido cristalino formado se recoge por filtración para dar 24 g de cloruro de 3,4-diclorobencilpiridinio, p.f. 233-234°C.

Una mezcla de 8 g de cloruro de 3,4-diclorobencilpiridinio en 20 ml de agua se añade gota a gota, durante 45 minutos, a una suspensión agitada de 5,8 g de borohidruro sódico en 100 ml de etanol. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y después de 2,5 horas se evapora. El residuo se mezcla con 100 ml de agua y 50 ml de éter y se basicifica por adición de solución de hidróxido sódico 3M a pH 10. La fase acuosa se extracta con éter (2 x 40 ml) y las capas etéreas combinadas se secan ($MgSO_4$) y se evaporan. El aceite (6 g) así obtenido se disuelve en 30 ml de éter y se acidifica por adición de cloruro de hidrógeno etéreo en exceso, para dar 6 g de hidrocloreuro de 1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, p.f. 239-243°C, después del lavado con acetona y luego con éter. El punto de fusión se eleva a 244-247°C mediante dos recristalizaciones en agua.

Ejemplo 2

Se calentaron bromuro de 4-acetoxibencilo (3 g) y piridina (2,2 g) en acetona (25 ml) bajo reflujo durante 3 horas. Se eliminó el solvente por decantación y se trituró el residuo con dioxano para obtener bromuro de 4-(acetoxibencil)-piridinio en forma de sólido higroscópico (5,1 g). Se disolvió el sólido en etanol (60 ml) y se trató con borohidrato de sodio (2,95 g). La mezcla subsiguiente se agitó a 25°C durante 24 horas y luego se concentró al vacío a un bajo volumen. Si diluyó el residuo con agua (50 ml) y luego se aciduló llevando el pH a 2 con ácido clorhídrico 2N, agitándose durante 20 minutos. Se agregó una solución de carbonato de sodio al 15 % p/v para llevar el pH a 9 y el sólido que se precipitó se recogió por filtración y se agitó con acetona.

Se separó por filtración la solución obtenida y se aciduló el filtrado con ácido clorhídrico concentrado para obtener un precipitado de clorhidrato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,4 g); p.f. 234° a 236°C.

El bromuro de 4-acetoxibencilo se obtiene como sigue:

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 empleó sin más purificación.

Ejemplos 3-4

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 2, pero reduciendo el bromuro de acetoxibencilpiridinio adecuado, se obtiene:

(Ejemplo 3): 1-(3,4-dihidroxi-bencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como su base libre, p.f. $> 300^{\circ}\text{C}$; $\left[\begin{array}{l} \text{microanálisis } \text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O} \text{ requiere: C, 68,7; H, 7,4; N, 6,7 \%} \\ \text{encontrado: C, 68,7; H, 6,6; N, 6,6 \%} \\ \text{NMR: } \delta_{\text{C}}\text{-DMSO, } 60\text{MHz} : \delta \text{ ppm, } 3,8 \text{ (2H, s); } 5,75 \text{ (2H, m); } 6,55 \text{ (3H, m)} \end{array} \right]$ omitiendo el tratamiento final con cloruro de hidrógeno etereo y recristalización del material obtenido por evaporación de los extractos etéreos secos en metanol/acetona, y partiendo de bromuro de 3,4-diacetoxibencilpiridinio;

(Ejemplo 4) : 1-(4-cloro-3-hidroxi-bencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como la base libre, p.f. $140\text{-}142^{\circ}\text{C}$, omitiendo el tratamiento final con cloruro de hidrógeno etereo, purificando el material obtenido por evaporación de los extractos etéreos secos por sublimación y partiendo de bromuro de 3-acetoxi-4-clorobencilpiridinio.

Los bromuros de acetoxibencilpiridinio de partida se obtienen de piridina y del bromuro de acetoxibencilo adecuado de manera similar a la descrita en el ejemplo 2, obteniéndose los bromuros de acetoxibencilo a partir de 3,4-diacetoxitolueno y 3-acetoxi-4-clorotolueno respectivamente y N-bromo-succinimida.

Ejemplo 5

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo 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 60 % después de la recristalización en metanol/acetato de etilo, con aislamiento intermedio de cloruro de 3,5-diclorobencilpiridinio.

5 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:

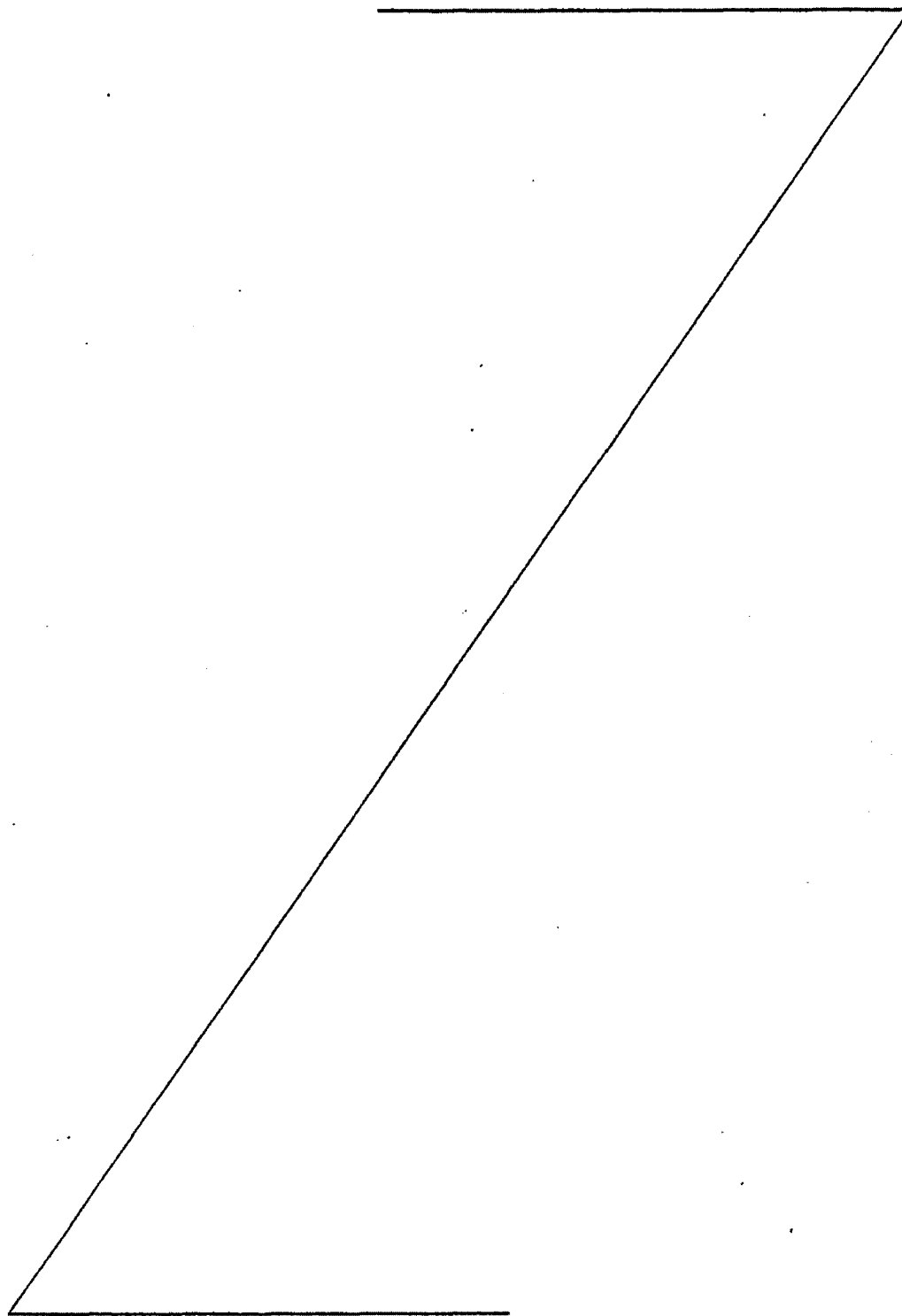
15 (i) A partir de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,0 g) y ácido sulfúrico concentrado, sulfato de 1-(4-hidroxibencil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ejemplo 7) (1,2 g); p.f. 197° a 201°C, después de recristalización a partir de etanol.

20 (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

25 (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.

30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

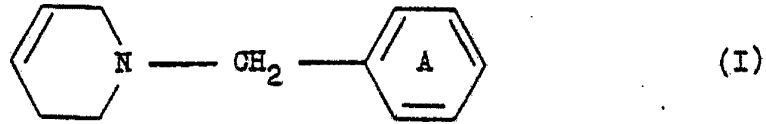
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no al teren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

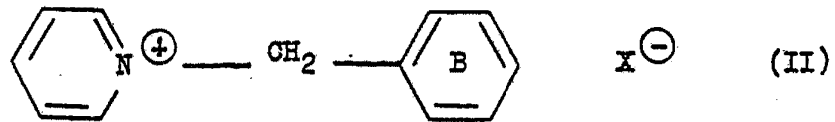
5



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 reducir una sal cuaternaria de la siguiente fórmula:

15



20

donde X⁻ es un anión cloruro o bromuro y el anillo benceno B es un radical 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-acetoxifenilo, 3,4-diacetoxifenilo o 4-acetoxifenilo, con un agente reductor de hidruro inorgánico; 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 el agente reductor de hidruro inorgánico es borohidruro de sodio o potasio y la reacción se efectúa en un diluyente o disolvente adecuado a una temperatura en o cercana a la ambiente.

30

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el diluyente o disolvente es un alcohol C₁₋₄ y la reacción se efectúa a 15-35°C.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el material de partida de fórmula II es cloruro o bromuro de 3,4-diclorobencilpiridinio.

5 5.- 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 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 12 SET. 1979

10

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ ACEBS Y POMBO
p. p. Firmador Alejandro Calle López

kg