

13 MAR 1974  
425971

P.- 57.240

Int. Cl. C<sup>07D</sup> 211/40 // A61K 31/44

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C<sup>07D</sup> // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

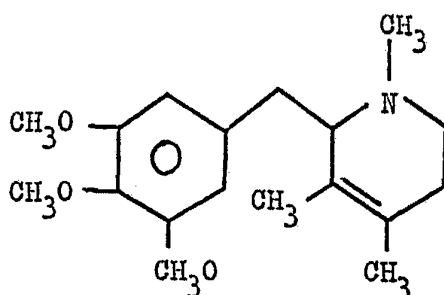
entidad española

con domicilio en Avenida de Burgos, Km. 5,850,  
Madrid (34)

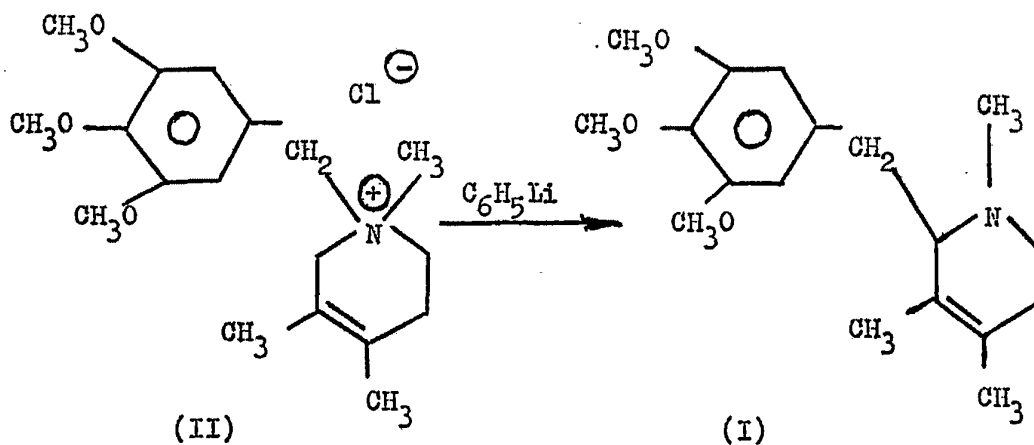
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
1,3,4-TRIMETIL-2-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-  
-1,2,5,6-TETRAHIDROPYRIDINA"

(Clase Internacional C07d)

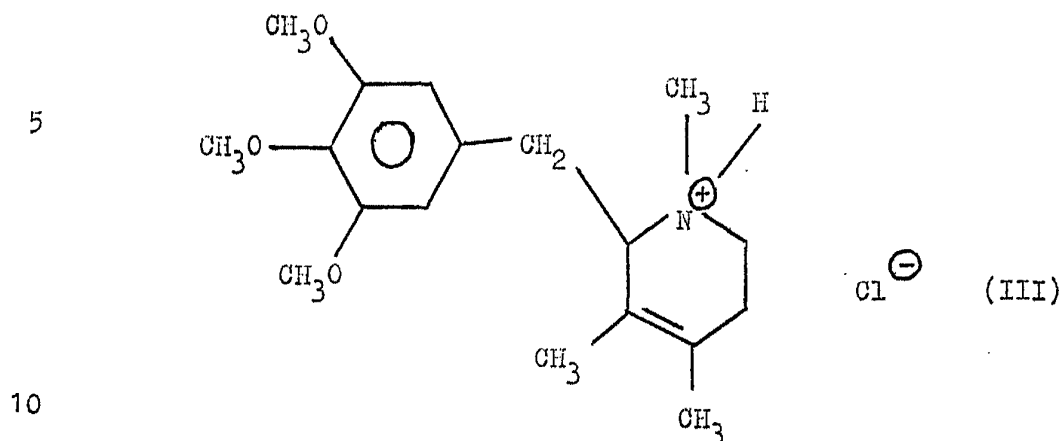
El presente invento se refiere a la obtención de la 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I) a



10 partir del cloruro de 1,3,4-trimetil-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio (II) por transposición de Stevens en presencia de disolución etérea de fenil-litio.



y de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ej. el clorhidrato (III)



El compuesto mencionado es una sustancia nueva con posible interés farmacológico como analgésico.

15 El procedimiento se realiza adicionando el fenil-litio, recientemente preparado, sobre una suspensión etérea del cloruro (II) y manteniendo la mezcla resultante a reflujo. La parte aminada se extrae con ácido clorhídrico diluido, se libera con hidróxido amónico concentrado, y se extrae con éter. La evaporación de la capa etérea proporciona un aceite del que por destilación fraccionada se obtiene 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimeto-

20 xibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I), que se purifica en forma de su clorhidrato.

25 El presente invento se ilustra sin limitación en el ejemplo siguiente:

EJEMPLO 1.-

Obtención de 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimeto-  
toxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I) y su clor-  
hidrato.

5

10

15

20

25

A una suspensión etérea de 60 grs de cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimeto-

10 xibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio (II) se añade rápidamente, bajo atmósfera de nitrógeno, un exceso de disolución etérea

15 LM de fenil-litio. La mezcla se calienta a reflujo y con agitación durante 6 h. y a continuación se descom-

20 pone con hielo y agua. La capa etérea se decanta y se extrae con ácido clorhídrico diluido; la capa ácida re-

25 sultante se alcaliniza con hidróxido amónico concentra-

do y se extrae con éter. Al evaporar la disolución etérea resultante, previamente desecada, se obtienen 50 grs de un aceite, que se purifica por destilación fraccio-

nada. La fracción que destila entre 150-70°C/0,02 mm de Hg, (18 grs), proporciona por tratamiento con ácido clorhídrico-éter un sólido blanco que recristalizado de acetona conduce a 13,5 grs del clorhidrato (p. de f. = 221-3°C). Rendimiento global en producto recristalizado = 22,5%. Análisis:  $C_{18}H_{28}NO_3Cl$ . Calculado: C = 63,24, H = 8,25, N = 4,09, Cl = 10,37. Hallado: C = 63,18, H = 8,45, N = 4,26, Cl = 10,12.



## B.- Estudio de la Actividad Analgésica

### Material y Métodos

5 Se ha estudiado la actividad analgésica del  
Compuesto III con el ensayo de la placa caliente y el  
ensayo de retorcimiento.

10 Con la técnica del ensayo de la placa calien  
te se ha administrado el producto a 20 ratones machos  
a la dosis de 1 mg/ratón (solución acuosa), por vía in  
traperitoneal, observándose el tiempo de lamido y sal  
tos a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administra  
ción del producto. Como testigo se ha utilizado un lote  
de 20 ratones machos a los que se ha administrado por  
vía intraperitoneal 0,5 ml. de agua destilada.

15 Para la técnica del ensayo de retorcimiento,  
se ha administrado una solución en agua destilada del  
producto, por vía intraperitoneal, a la dosis de 1 mg/  
ratón, a 10 ratones machos, y a los 30 minutos también  
por vía intraperitoneal se les ha administrado una dosis  
20 de 0,25 ml/ratón de ácido acético al 1%. Como testigo  
se utiliza un lote de 10 ratones machos a los que se ha  
administrado por vía intraperiotenal una dosis de 0,25 ml/  
ratón de ácido acético al 1%.

25

### Resultados

5 En el cuadro siguiente expresamos los valores medios obtenidos, el error típico de la media y el grado de significación para el ensayo de retorcimiento. Omittimos la expresión de estos valores respecto al ensayo de la placa caliente por no ser en ningún caso significativos.

10

	Nº de retorcimientos ± S.E.M.	P
Testigos	107,1 ± 8,8	
15 Problema	31,9 ± 8,8	< 0,0005

### Discusión

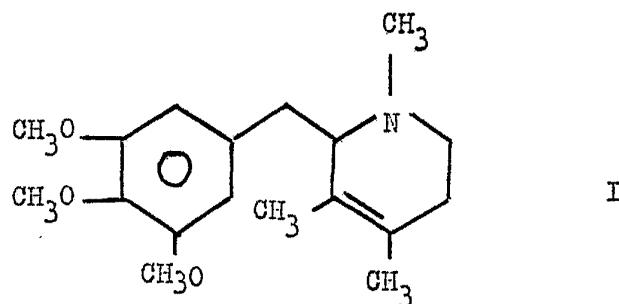
20 El compuesto a la dosis utilizada presenta actividad analgésica en el ensayo de retorcimiento con ácido acético, y no presenta actividad analgésica en el ensayo de la placa caliente.

25

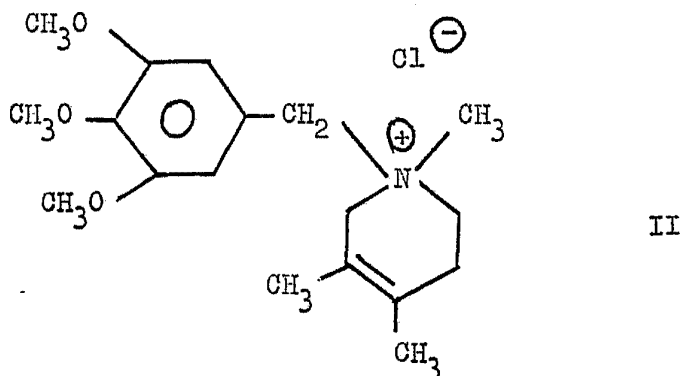
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina de la fórmula I



caracterizado por someter a una reacción de transposición de Stevens al cloruro de 1,3,4-trimetil-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio de fórmula II



5 en presencia de una disolución etérea de fenil-litio, efectuando la reacción a la temperatura de reflujo de la mezcla resultante, y porque si se desea, el compuesto de fórmula I así obtenido se transforma en una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el clorhidrato.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza fenil-litio recientemente preparado.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa bajo una atmósfera inerte.

15 4ª.- Procedimiento para la preparación de 1, 3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

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

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

20

Madrid, 7 FEB. 1976

P. A.

Alberto de Elzaburu

padr.

31-1-76  
JAR.