

25 MAR 1975
P 79.532

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-TENIL)
-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA".

(Clase Internacional C07d)

28.2.75

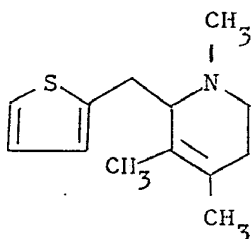
-9 JUL. 1976

- 1 -

CONCEDIDA

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar la 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula

5



I

Dicho compuesto fué descrito por primera vez, con la referencia II, en la solicitud de patente española nº 428.127 de la firma solicitante presentada el 10 de Julio de 1974, en la que aparece como producto intermedio en la preparación del Δ -2,5,9-trimetil-tieno-[3,2-f₇]-morfano. En dicha solicitud se describen tanto un método para la preparación de dicho compuesto como sus propiedades farmacológicas como analgésico.

15

El objeto de la presente solicitud es un nuevo procedimiento para la preparación del compuesto I antes citado, a partir de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A), así como a la de tres productos intermedios de la preparación del compuesto I: el 2-tenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona de fórmula B, el 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina de fórmula (C) y el yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio de fórmula (D), así como las sales de adición de los mismos con ácidos farma-

25

cológicamente aceptables de (A) (B) y (C), por ejemplo los hidroclocloruros.

Los compuestos mencionados son (A), (B), (C) y (D) mencionadas sustancias farmacéuticas nuevas. El método del invento se representa según la siguiente secuencia de reacciones:

5

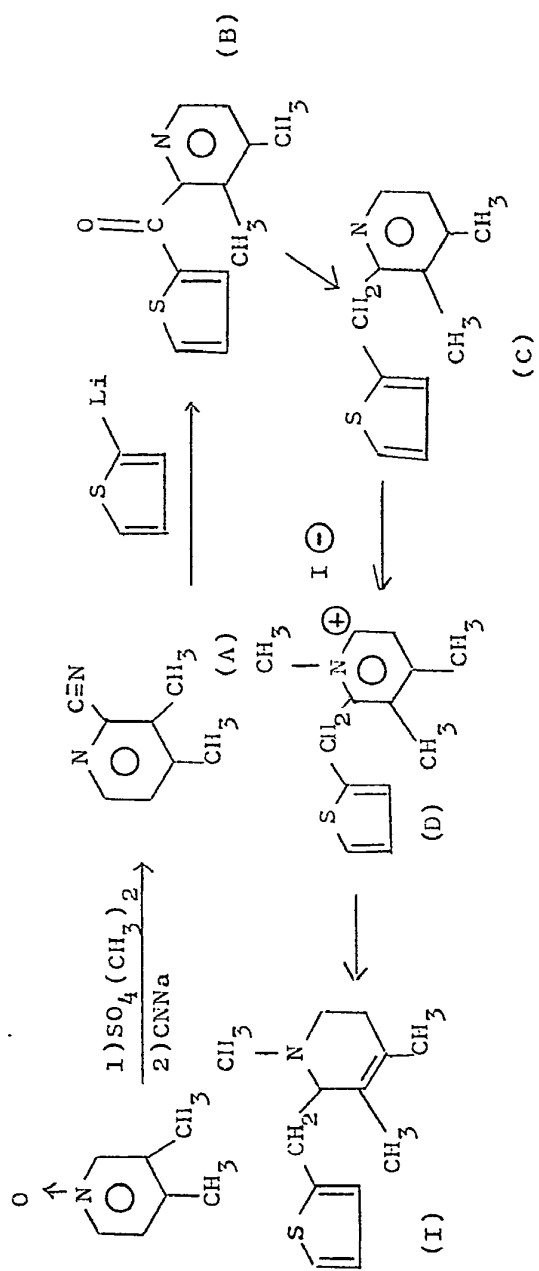
10

15

20

25

28.2.75



En la primera parte del proceso se hace reaccionar el N-óxido de 3,4-lutidina con un agente alquilante como el sulfato de dimetilo; y a continuación el metilsulfato de 1-metoxi-3,4-dimetilpiridinio así obtenido se trata bajo atmósfera inerte durante 16 h. entre 0 y 5°C, con una disolución de cianuro alcalino.

La extracción con cloroformo proporciona una mezcla bruta de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina y 2-ciano-4,5-dimetilpiridina, de la que se separa el segundo de dichos compuestos por cristalización. De la mezcla enriquecida en 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) se obtiene dicho compuesto por cristalización del hidrocloreuro. La 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) así obtenida se hace reaccionar con 2-tienil-litio recientemente preparado por la acción del butil litio sobre el tiofeno. La reacción se efectúa a la temperatura de reflujo en atmósfera inerte, añadiendo la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) disuelta en un disolvente anhidro sobre la disolución etérea de 2-tienil-litio. Tras hidrolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico, y alcalinizar con NaOH, se extrae con un disolvente orgánico con lo que se obtiene 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona (B), que se transforma en su hidrocloreuro.

La cetona (B), así preparada se transforma en la 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (C) por la acción de la hidracina en medio básico fuerte, por ejemplo de hidróxido potásico, calentando a reflujo en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición, como el dietilenglicol. Al verter la mezcla resultante sobre hielo y extraer con éter, se obtiene 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (C), compuesto del que se prepara el hidrocioruro.

En una siguiente fase del proceso, el compuesto de fórmula (C) se calienta a la temperatura de reflujo en presencia de un exceso de yoduro de metilo, en el seno de un disolvente anhidro, por ejemplo, acetona o benceno. De la disolución precipita el yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (D), que se disuelve en metanol y se trata con tetrahidruro de boro y sodio, calentándose a la temperatura de reflujo durante 4 h. Previa dilución con agua y extracción con éter se obtiene el 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (E), que se purifica por destilación y del que se obtiene el hidrocioruro correspondiente.

Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de ilustración y en ningún modo han de considerarse como limitativos del alcance del invento.

de gel de sílice de 45 cm de altura y 4,5 cm. de diámetro, utilizando como eluyente benceno, con lo que resulta un rendimiento de 57,5 grs de una mezcla de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) y 2-ciano-4,5-dimetilpiridina. Por enfriamiento de la misma a 5°C se separa 2-ciano-4,5-dimetilpiridina, mientras que la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) se obtiene por cristalización del hidrocloreuro de una mezcla enriquecida en dicho compuesto A por sucesivas separaciones de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina.

Reiterado el procedimiento se obtienen 22,5 grs de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina y 26 grs de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A), recuperándose 9 grs en forma de mezcla de ambos isómeros.

Una muestra analítica de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina se recristaliza de acetona. Punto de fusión 77-78°C.

Análisis: Calculado para $C_8H_8N_2$: C, 72,70; H, 6,10; N, 21,30. Hallado: C, 72,61; H, 6,17; N, 20,93.

Una muestra analítica de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) se resublima a 40°C y 0,1 mm Hg. Punto de fusión: 46-47°C. Análisis: Calculado para $C_8H_8N_2$: C, 72,70; H, 6,10; N, 21,30. Hallado: C, 72,99; H, 6,20; N, 21,15.

EJEMPLO II

Obtención de 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona (B).

En un matraz de 1 litro se colocan 35,8 grs de tiofeno disueltos en 100 ml de éter anhidro y se enfría exteriormente entre -5 y -10°C. Sobre aquel se añaden, gota a gota, durante 2 h. y bajo atmósfera de nitrógeno, 475 ml de disolución etérea 0,89N de butil-litio recientemente preparado. Se agita durante 30 m. dejando alcanzar a la mezcla la temperatura ambiente y después se hierve a reflujo durante 45 minutos. Transcurrido dicho tiempo se enfría a una temperatura comprendida entre -10°C y -20°C y se añaden 37,5 grs de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) disueltos en benceno anhidro; la adición dura 45 minutos y tras ella se hierve a reflujo durante otros 45 minutos. A continuación se enfría y se añaden 300 ml de HCl al 30%, eliminando luego por destilación lo que hierve por debajo de 100°C, temperatura, que una vez alcanzada, se mantiene durante 1 h. 30 minutos. Finalmente la mezcla se lleva a pH fuertemente básico con NaOH al 50%. Se extrae con acetato de etilo, se deseca con sulfato magnésico anhidro, y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 55,8 grs de residuo aceitoso de color negro, que se destila a 0,8 mm Hg. Se recoge la fracción que destila entre 123 y

140°C obteniéndose así 44,9 grs de cetona de elevado grado de pureza. Rendimiento 73,5%. De una muestra de 6,9 grs se precipita el hidrocloreuro, que recristalizado de acetona anhidra, rinde 7,7 grs de producto de punto de fusión 162-164°C. Análisis $C_{12}H_{12}NSOCl$. Calculado: C, 56,80; H, 4,76; N, 5,51; S, 12,63; Cl, 13,97. Hallado: C, 56,72; H, 4,78; N, 5,52; S, 12,69; Cl, 14,27.

EJEMPLO III

10 Obtención de 2-(2-tienil)-3,4-dimetilpiridina (C).

En un matraz de 500 ml se introducen 250 ml de dietilenglicol y 34,8 grs de hidróxido potásico, y se calienta a 130°C. temperatura a la que la potasa se disuelve completamente. Tras ello se deja enfriar la mezcla de reacción a 100°C y se añaden 15 38 grs de 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona (B) y 27,8 grs de hidrato de hidracina al 80% en agua, todo lo cual se hierve a reflujo durante 1 h. Se elimina por destilación lo que hierve por debajo de 225°C, 20 manteniéndose después esta temperatura durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se vierte sobre 200 grs de hielo. La disolución así obtenida se extrae varias veces con éter. La capa etérea se lava con abundante agua, se seca con sulfato magnésico anhidro, y 25 se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtie-

nen 29,6 gr de producto bruto, que se purifica por destilación. Se recoge la fracción que destila a 0,6 mm Hg, entre 69 y 125°C. Rinde 17,8 gr. de 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (C) pura. Rendimiento 50%. Se precipita el hidrocloreto de una muestra de 4,00 gr de peso, obteniéndose 2,1 gr de punto de fusión 181-183°C.

Análisis $C_{12}H_{14}NSCl$. Calculado: C, 60,11; H, 5,89; N, 5,85; S, 13,37; Cl, 14,79. Hallado: C, 59,90; H, 6,00; N, 6,13; S, 13,40; Cl, 14,81.

EJEMPLO IV

Obtención del yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (D).

Se somete a ebullición durante 4 h. la mezcla de 7 grs de 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (C) disueltos en 10 ml de acetona anhidra y 2,1 ml de yoduro de metilo disueltos en 10 ml de benceno anhidro. Al enfriar aparece un precipitado blanco que, una vez lavado y seco, pesa 8 gr. Rendimiento 65%. Una muestra de 5,1 grs recristalizada de acetona anhidra rinde 2,6 grs de sal amónica de punto de fusión 149-150°C.

Análisis $C_{13}H_{16}NSI$. Calculado: C, 45,23; H, 4,67; N, 4,06; S, 9,28; I, 36,76. Hallado: C, 45,24; H, 4,91; N, 4,14; S, 9,36; I, 36,81.

EJEMPLO V

Obtención de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I).

5 Se disuelven 8 grs de yoduro de 2-(2-
-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (D) en 48 ml de meta
nol. Sobre dicha disolución se añaden, enfriando ex-
teriormente con hielo, 0,87 grs de tetrahidruro de bo
ro y sodio. Se hierve a reflujo durante 4 h., al cabo
de las cuales se diluye con agua y se extrae con éter.
10 La capa etérea se seca con sulfato magnésico o anhi-
dro, se elimina el disolvente y se destila, recogién-
dose la fracción que lo hace entre 80 y 87°C/0,07 mm
Hg. Se obtienen así 1,8 grs de producto puro, (Rendi-
miento 35,5%) que proporcionan un hidrocloruro de pun
15 to de fusión: 120-2°C.

Análisis para $C_{13}H_{20}NSCl$. Calculado: C, 60,57;
H, 7,81; N, 5,43; S, 12,45; Cl, 13,75. Hallado: C,
60,93; H, 8,04; N, 5,51; S, 12,05; Cl, 14,12.

20

25

28.2.75

REIVINDICACIONES

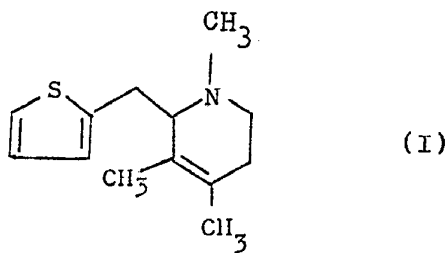
5

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

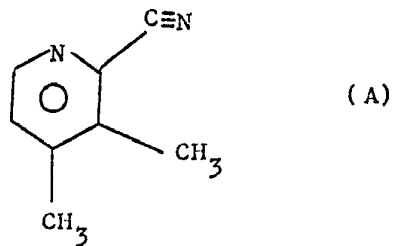
1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-tienil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula I

15



a partir de la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina de fórmula (A)

20

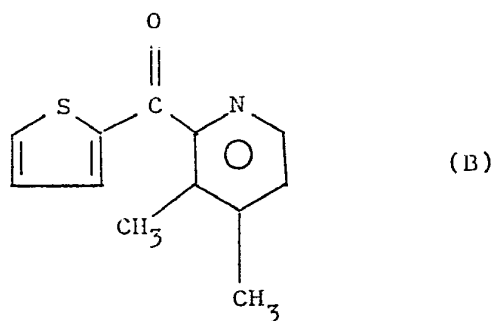


25

28.2.75

obtenida por la acción sucesiva del sulfato de dimetilo y del cianuro sódico sobre la 3,4-lutidina, caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar, bajo atmósfera de nitrógeno, 2-
5 -ciano-3,4-dimetilpiridina (A) con una disolución etérea de tienil-litio recientemente preparado, y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene la 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona de fórmula (B)

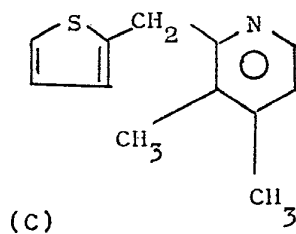
10



15

que se reduce por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición a 2-(2-tienil)3,4-dimetilpiridina de fórmula (C),
20

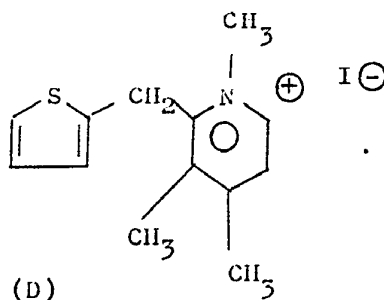
25



28.2.75

la cual a su vez, por calentamiento en presencia de yoduro de metilo se convierte en el yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio de fórmula (D)

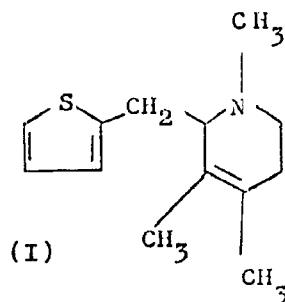
5



10

que reducido en disolución metanólica con tetrahidru
ro de boro y sodio, rinde la 2-(2-tenil)-1,3,4-trime
til-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula (I)

15



20

2a.- Procedimiento según la reivindica
ción 1ª caracterizado porque la obtención de la 2-cia
no-3,4-dimetilpiridina (A) se realiza por reacción del
metilsulfato de 1-metoxi-3,4-dimetilpiridinio utiliza
do sin posterior purificación, con un cianuro alcalino,
bajo atmósfera de nitrógeno.

25

3a.- Procedimiento según la reivindica-

ción 1ª caracterizado porque la obtención de la 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona (B) se realiza por reacción bajo atmósfera inerte entre la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (A) y 2-tienil litio recientemente preparado.

5

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la reducción de la 2-tienil-(3,4-dimetil-2-piridil)-cetona (B) tiene lugar por calentamiento con una disolución de un hidróxido alcalino en dietilenglicol, por la acción del hidrato de hidracina.

10

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I) se obtiene por reducción del yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (D) con tetrahidruro de boro y sodio en disolución metanólica.

15

6a.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-TENIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA.

20

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

25

5.6.76

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

Madrid, 11 JUN 1976

5

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



10

15

20

25

5.6.76

JMM/.