

441143

24 SET 1975

P.- 60.334

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

IND. CL: CO7D/A61K

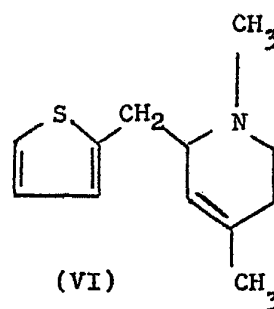
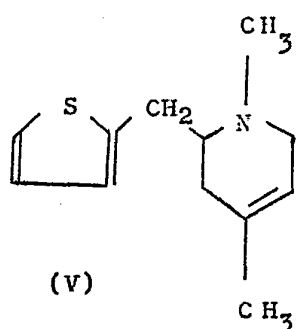
establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850,
Madrid-34.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DOS DE-
RIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDINA"

23.5.75

- 1 -

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de dos derivados de tetrahidropiridina, concretamente la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V y de la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula VI

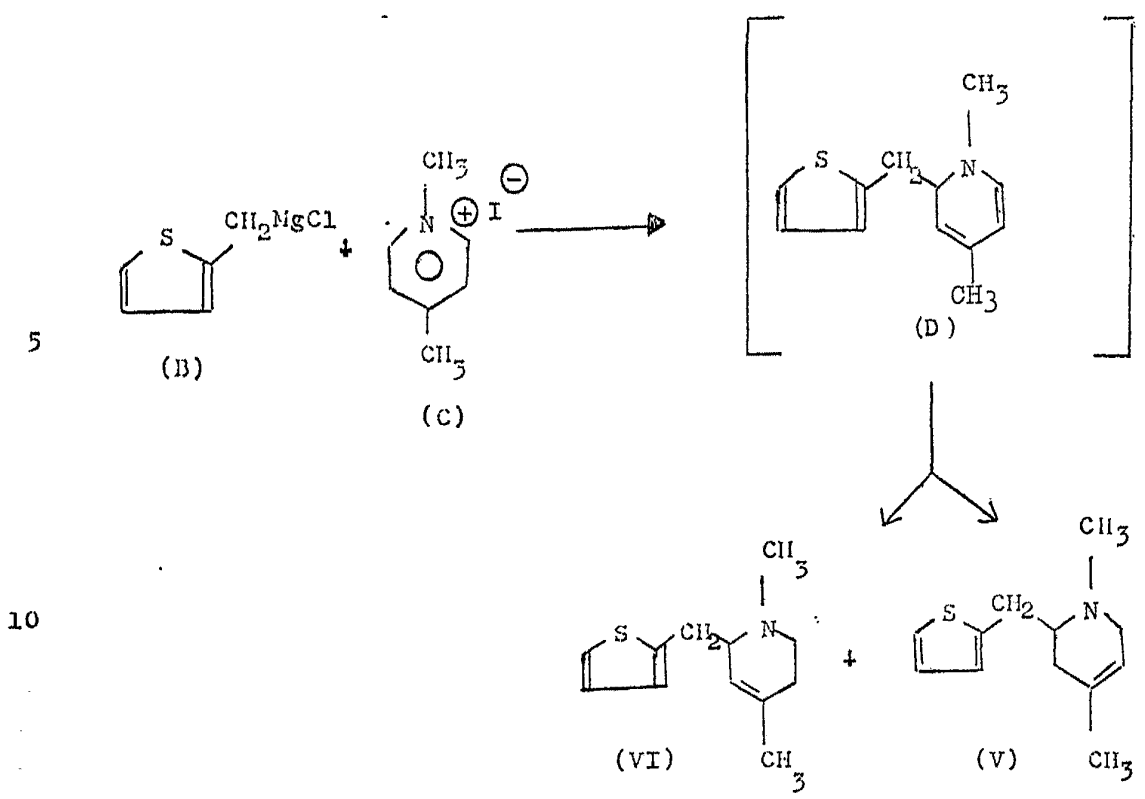


15

Dichos compuestos aparecen ya descritos en la solicitud de patente española nº 441.142 perteneciente a la firma solicitante, presentada en igual fecha que la presente, en la que se describe otro procedimiento distinto para la preparación de dichos compuestos, y sus propiedades farmacológicas como analgésicos.

20

El procedimiento del invento comprende partir del cloruro de 2-tenilmagnesio de la fórmula B y mediante las reacciones que a continuación se indican se llega a los productos de fórmula V y VI.



15 Aparte de su actividad como analgésicos los compuestos anteriores de fórmula V y VI, son a su vez productos de partida para la obtención del 2,5-dimetil-tieno/3,2-f/morfano según puede verse en el procedimiento que es el objeto de la solicitud de patente española nº441.142 antes citada.

20 En primer lugar se obtiene, en condiciones de alta dilución, y en atmósfera inerte, el cloruro de 2-tenilmagnesio de fórmula (B) que se hace reaccionar a la temperatura de reflujo con el yoduro de 1,4-dimetilpiridinio de fórmula (C) en el seno de éter anhidro, obteniéndose el intermedio inestable 2-(2-tenil)

25

-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina de fórmula (D).

5 Dicho intermedio, sin posterior purificación, se reduce en medio básico con tetrahidruro de boro y sodio en disolución acuosa-metanólica. La capa orgánica proporciona una mezcla de los compuestos V y VI que se purifican por destilación y que se separan por cristalización fraccionada de sus hidroccloruros.

10 El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilustración y en ningún modo ha de considerarse como limitativos del alcance del invento.

EJEMPLO 1: Obtención de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V) y de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VI).

15 Para la obtención del cloruro de 2-tenil magnesio se ha utilizado el "reactor cíclico modificado" que consta de una columna de flujo continuo provista de embudo de decantación, refrigerante y matraz de reacción.

20 Se empaqueta la columna del reactor con 70 gr de magnesio en virutas, alternando con ligeras capas de cloruro mercúrico y se cubre con una disolución saturada de cloruro mercúrico en éter anhidro. Se deja en reposo durante 12 h, y a continuación se introducen en el matraz 250 ml de éter anhidro y se hace refluir durante 2 horas y media. Se sustituye el matraz por
25 otro provisto de agitación mecánica en el que se intro-

ducen 42 gr de yoduro de 1,4-dimetilpiridinio en suspen-
sión con 500 ml de éter anhidro. En un embudo de decan-
tación se disponen 25 gr de 2-clorometiltiofeno disuel-
tos en 125 ml de éter anhidro. Se añaden unas gotas de
5 la disolución de halogenuro sobre la columna de magne-
sio y cuando se aprecia que la reacción se ha iniciado
se calienta el matraz a la temperatura de reflujo, pro-
siguiéndose la adición lentamente durante 5 h. Durante
todo el proceso se mantiene a atmósfera de nitrógeno en
10 el sistema.

Finalizada la adición se prosigue el re-
flujo 1 h. más. La disolución etérea resultante se vier-
te sobre 500 ml de disolución acuosa de cloruro amónico
y hielo, la mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico
15 y se extrae con éter. La disolución etérea se extrae con
ácido clorhídrico al 10%, la capa acuosa se alcaliniza
con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter.
El extracto etéreo desecado con sulfato magnésico y eva-
porado proporciona 18 gr del intermedio 2-(2-tenil)-1,4-
20 -dimetil-1,2-dihidropiridina.

A los 18 gr de dicho intermedio disueltos
en 70 ml de metanol se añaden 35 ml de hidróxido sódico
1N y 3,9 gr de tetrahidruro de boro y sodio. La mezcla
se calienta a la temperatura de reflujo y se agita du-
25 rante 12 h. El producto resultante se extrae con éter

5

y se deseca con sulfato magnésico. El aceite obtenido una vez evaporado el éter se destila (p. de eb. 120-140°C/0,1 mm Hg) obteniéndose 9 gr de una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VI). Rendimiento global del proceso 22%. De dicha mezcla se precipita el hidrocioruro, que recristalizado de acetona-éter proporciona el compuesto VI puro. Punto de fusión 108-9° (acetona-éter).

10

Análisis calculado para $C_{12}H_{18}NSCl$. 1/2 H_2O : C, 57,00; H, 7,57; N, 5,54; Cl, 14,04. Encontrado: C, 57,24; H, 7,57; N, 5,56; Cl, 14,05.

15

Las aguas madres, una vez concentradas proporcionan la tetrahidropiridina V, que se purifica por recristalización de acetona-éter. Punto de fusión 137-9°C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{18}NSCl$: C, 59,11; H, 7,44; N, 5,74; Encontrado: C, 58,90; H, 7,57; N, 5,50.

20

REIVINDICACIONES

25

Los puntos de invención propia y nueva,

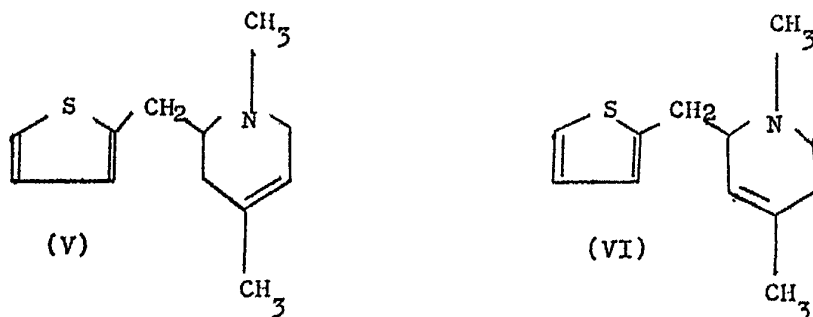
23.5.75

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:

5

1a.- Un procedimiento para la obtención de dos derivados de tetrahidropiridina, la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V y la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula VI

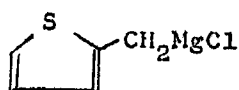
10



15

caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar el cloruro de 2-tenilmagnesio obtenido de fórmula B

20

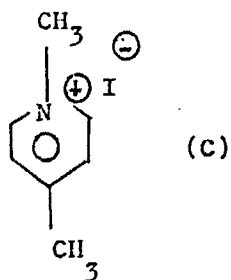


25

23.5.75

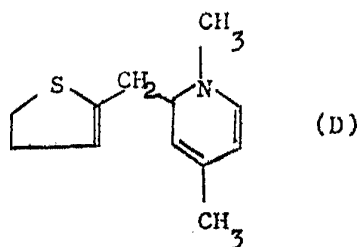
en condiciones de alta dilución y en atmósfera inerte,
con el yoduro de 1,4-dimetil-piridinio de fórmula (C)

5



en el seno de éter anhidro mantenido a la temperatura
de reflujo, con lo cual se obtiene el intermedio 2-(2-
-tenil)-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina, de fórmula D

10



15

que sin posterior purificación se hace reaccionar en
medio básico, por ejemplo de hidróxido sódico, con te-
trahidruro de boro y sodio en disolución acuosa-metáno-
lica, conduciendo a una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dime-
til-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V, y 2-(2-te-
nil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula
VI y que si se desca puede separarse por cristaliza-
ción fraccionada de sus hidroccloruros.

20

25

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reacción de formación

del cloruro de 2-tenilmagnesio se realiza en condiciones de alta dilución.

3a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DOS DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDINA.

5

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.

10

Madrid, 24 SET. 1975

P.A.

Oscar de Elizaburo
Por Poder.



15

20

25

23.5.75

JMM/.