



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	453.483	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	19-11-1976	

P.- 63.461

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-TENIL)-4-METILPIRIDINA"

(71) SOLICITANTE (ES)
LABORATORIOS MADE, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34

(72) INVENTOR (ES)
Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartés, Jorge Canals Cabiró, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.

(73) TITULAR (ES)

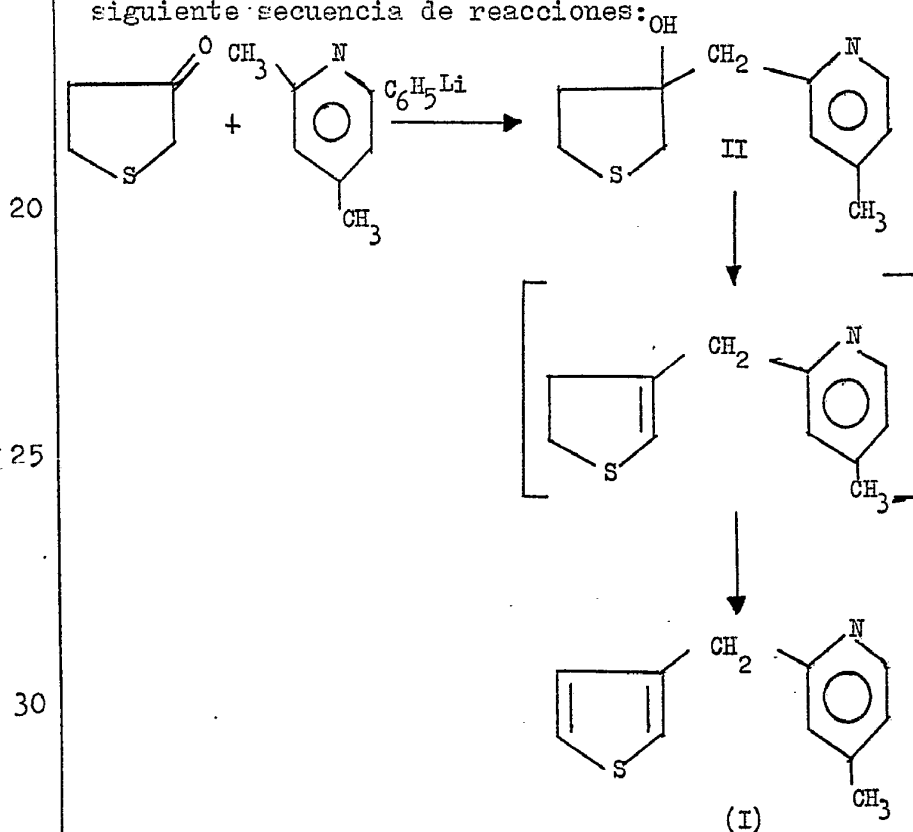
(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

TGG.

1 El presente invento se refiere a la obtención,  
por un procedimiento nuevo, de la 2-(3-tenil)-4-metilpi-  
ridina de fórmula I, de sus sales de adición con ácidos  
farmacológicamente aceptables y la de un intermedio de su  
5 preparación, el 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-4-  
metilpiridina de fórmula II.

El compuesto de fórmula I aparece descrito en  
la solicitud de patente española N° 453.484, pertencien-  
te a la firma solicitante, presentada en igual fecha que  
10 la presente, en la que se describe otro procedimiento dis-  
tinto para su preparación. En dicha solicitud de patente  
el compuesto que aquí aparece con la referencia I, allí  
aparece con la referencia III.

15 Los compuestos mencionados son sustancias de  
posible interés como analgésicos y se preparan según la  
siguiente secuencia de reacciones:



1 En la primera parte del proceso se hace reaccio  
nar en atmósfera inerte 2,4-lutidina con fenil litio re-  
cientemente preparado, y a continuación con 3-cetotetra-  
hidrotiofeno. Finalizada la reacción se vierte la mezcla  
5 resultante sobre hielo y se extrae con un disolvente or-  
gánico. La capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico.  
Al alcalinizar la capa acuosa resultante, extraer de nue-  
vo con un disolvente orgánico y evaporar a sequedad resul-  
ta un aceite del que se obtiene la 2-(3-hidroxi-3-tetra-  
10 hidrotienilmetil)-4-metilpiridina (II) que se purifica  
por cristalización.

En una segunda etapa, el compuesto II se some-  
te a la acción de un agente deshidratante, por ejemplo  
el cloruro de tionilo, en el seno de benceno anhidro. Tras  
15 calentar la mezcla a 60°C durante una hora, se alcaliniza  
la capa acuosa, se extrae con éter y se evapora a seque-  
dad, resultando un líquido aceitoso constituido fundamen-  
talmente por 2-(4,5-dihidro-3-tienilmetil)-4-metilpiridi-  
na, que sin posterior purificación se somete a la acción  
20 de un agente aromatizante (deshidrogenante), por ejemplo  
azufre, calentando durante 2 horas a 145°C. Tras extraer  
con un disolvente orgánico y purificar el producto por  
cromatografía en columna y luego por cristalización de su  
hidrocloruro se obtiene la 2-(3-tenil)-4-metilpiridina (I)  
25 en forma de hidrocloruro. Los siguientes ejemplos se dan  
solo a título de ilustración y en ningún modo han de con-  
siderarse limitativos del alcance del invento.

Ejemplo 1º : Obtención de 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienil-  
metil)-4-metilpiridina. (II)

30 Sobre 21 g (3 mol) de litio suspendidos en 500

1 ml de éter anhidro se añade una solución de 156 ml (1.5  
mol) de bromobenceno en 500 ml de éter anhidro, a una ve-  
locidad tal que se mantenga la temperatura de reflujo del  
éter. El sistema se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno  
5 y se agita magnéticamente hasta que termina el reflujo,  
observándose al final de este proceso la desaparición ca-  
si completa del litio. La disolución de fenil litio resul-  
tante se transvasa a una probeta graduada con ayuda de pre-  
sión de nitrógeno y se valora, resultando ser aproximada-  
mente 1.3 N.

10 A continuación se añaden lentamente, bajo at-  
mósfera de nitrógeno y con agitación mecánica, 920 ml  
(1.2 mol) de la anterior disolución de fenil litio sobre  
150 ml (1.3 mol) de 2,4-lutidina disueltos en 150 ml de  
15 éter anhidro, enfriando exteriormente con hielo y sal.  
Finalizada la adición se deja que la mezcla adquiera tem-  
peratura ambiente y se la mantiene en agitación a dicha  
temperatura durante 30 minutos. Seguidamente se añaden  
lentamente sobre la mezcla de reacción 92 g (0.9 mol) de  
20 3-cetotetrahidrotiofeno disueltos en 125 ml de éter anhi-  
dro, enfriando nuevamente el sistema con hielo y sal. Fi-  
nalizada la adición, que dura 3 horas, se continúa agitan-  
do a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continua-  
ción se vierte la mezcla de reacción sobre agua con tro-  
25 zos de hielo. Se decanta la capa etérea y la acuosa se  
extrae dos veces con éter y dos con cloroformo. Las frac-  
ciones orgánicas reunidas se acidifican con ácido clorhí-  
drico al 10%. Se decanta la capa acuosa ácida y se basi-  
fica con hidróxido sódico al 10%, extrayéndola a continua-  
30 ción dos veces con éter y dos más con cloroformo. Las ca-

1 pas orgánicas reunidas, que contienen los productos ami-  
nados, se lavan una vez con agua y se secan sobre sulfato  
sódico. Se elimina el disolvente, resultando un aceite  
oscuro consistente principalmente en el compuesto II, im-  
5 purificado por 2,4-lutidina que se elimina por evapora-  
ción a presión reducida. El residuo pastoso que se obtie-  
ne proporciona, 47 g de 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienil-  
metil)-4-metilpiridina. Las aguas madres se concentran y  
proporcionan 22.5 g más de II. Rendimiento: 39%.

10 Punto de fusión: 83-85°C (éter).  
Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{15}NSO$ : C=63.14%; H=7.23%;  
N=6.69%; S=15.28%. Encontrado: C=63.14%; H=7.28%; N=6.47%;  
S=15.34%.

Ejemplo 2º : Obtención de 2-(3-tienil)-4-metilpiridina. (I)

15 A una disolución de 30 g de II (0.144 mol) en  
350 ml de benceno anhidro se añaden lentamente y con agi-  
tación 16 ml (0.220 mol) de cloruro de tionilo disueltos  
en 50 ml de benceno-anhidro, enfriando exteriormente con  
agua y hielo. Finalizada la adición se calienta a 55-60°C  
20 durante una hora. Se deja enfriar y se vierte la mezcla  
de reacción sobre agua y hielo. La capa acuosa se decanta  
y la bencénica se lava dos veces con agua. Reunidas las  
capas acuosas se alcalinizan con hidróxido sódico al 10%,  
se extraen con éter y se secan. La evaporación de la so-  
25 lución etérea proporciona 24.7 g de un aceite oscuro cons-  
tituido fundamentalmente por el intermedio 2-(4,5-dihidro-  
3-tienilmetil)-4-metilpiridina, que sin posterior purifi-  
cación se calienta a 140-145°C durante 2 horas en presen-  
cia de 4 g de azufre en polvo. Se obtiene un residuo pas-  
30 toso que se extrae cinco veces a reflujo con éter y otras

- 1 tantas con benceno. Las fracciones etérea y bencénica  
reunidas proporcionan al evaporar a sequedad 20.5 g de  
un residuo que se cromatografía a través de una columna  
de gel de sílice. La fracción eluida con benceno propor-  
5 ciona 5.6 g de un aceite que se destila (p.eb. 110-125°C/  
0.7 mm Hg). Se obtienen así 2.6 g de 2-(3-tenil)-4-metil-  
piridina (I), de la que se obtiene el hidrocioruro. Una  
muestra analítica del mismo, recristalizada de acetona,  
ofrece un punto de fusión de 187-189°C.
- 10 Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{12}NSCl$ : C=58.48%; H=5.36%;  
N=6.20%; Cl=15.70%. Encontrado: C=58.51%; H=5.42%; N=  
6.08%; Cl=15.90%.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

- Los nuevos productos de esta solicitud,  
15 I - 2-(3-tenil)-4-metilpiridina.  
II - 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-4-metilpiridi-  
na.  
son productos con actividad analgésica. Se ha estudiado  
la actividad de estos productos comparándola con la del  
20 dextropropoxifeno.

A.- Toxicidad Aguda

Se han hecho los estudios de toxicidad aguda  
en ratones I.C.R. Swiss, de 20 g de peso, de ambos se-  
xos. Los productos se han administrado por vía intraperi-  
toneal (i.p.). Los cálculos de la toxicidad aguda se ha  
25 hecho por el método de Litchfield-Wilcoxon.

TABLA I

Producto	Dosis Letal 50 (DL <sub>50</sub> )
I	524,6 mg/Kg
30 II	384 "

Tabla 1 (Continúa)

1	Producto	Dosis Letal 50 (DL <sub>50</sub> )
	Dextropropoxifeno	140 mg/Kg

B.- Actividad Analgésica

1 - Analgesia térmica

5 Se ha estudiado el efecto analgésico térmico en ratones albinos I.C.R. Swiss. Se ha empleado la técnica del Hot plate a 55°C. Se han hecho lotes de 10 ratones.

10 Los productos en estudio se han administrado por vía i.p. y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente contándose el tiempo, en segundos que tardan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

15 Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

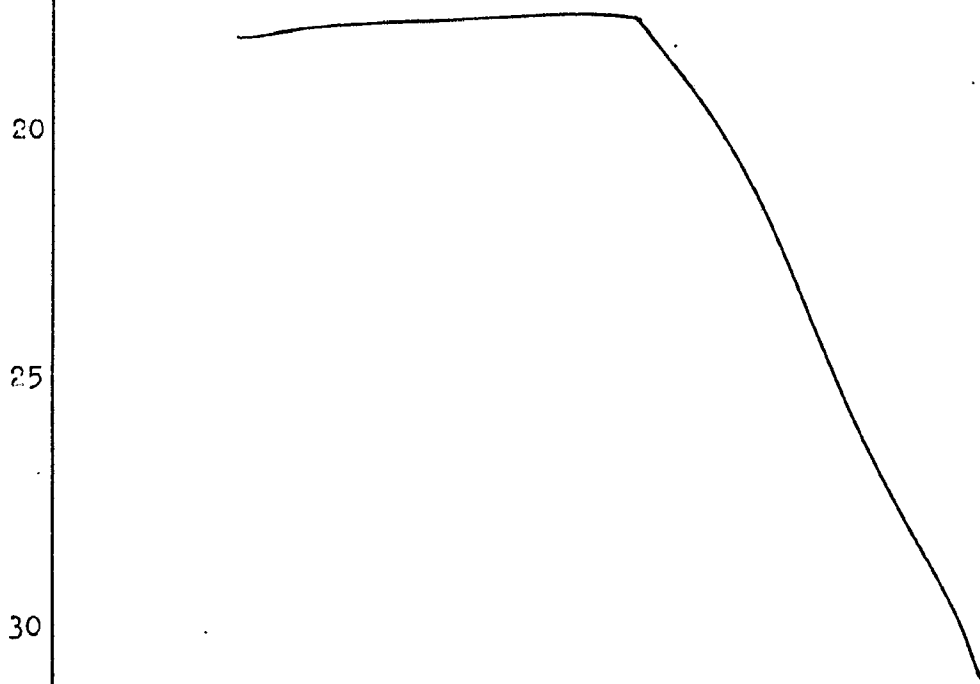


TABLA 2

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias con Dextrop.	Control.
Control	---	68,2 $\pm$ 6,5	---	---
Producto I	30 mg/Kg	101,7 $\pm$ 9,38	N.S.	p < 0.01
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	105,3 $\pm$ 9,7	---	p < 0.01

El producto I presenta la misma actividad analgésica que el dextropropoxifeno.

TABLA 3

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Dextrop.	Control
Control	---	45,85 $\pm$ 7,68	---	---
Producto II	50 mg/Kg	75,11 $\pm$ 11,04	p < 0.002	N.S.
Dextropropoxifeno	50 mg/Kg	132,5 $\pm$ 9,98	---	p < 0.00005

El producto II carece de actividad analgésica.

1 2.- Analgesia química

Se ha estudiado el efecto analgésico en ratones albinos I.C.R. Swisa, con la técnica del retorcimiento del ácido acético. Se han hecho lotes de 10 ratones.

5 Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyecta 0.25 ml de ácido acético 1% por vía intraperitoneal. Se pone un lote de animales control que sólo reciben el ácido acético. Se cuenta el número de retorcimientos en cada ratón en los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

10 Los resultados están expresados en las tablas 4 y 5.

15

20

25

30

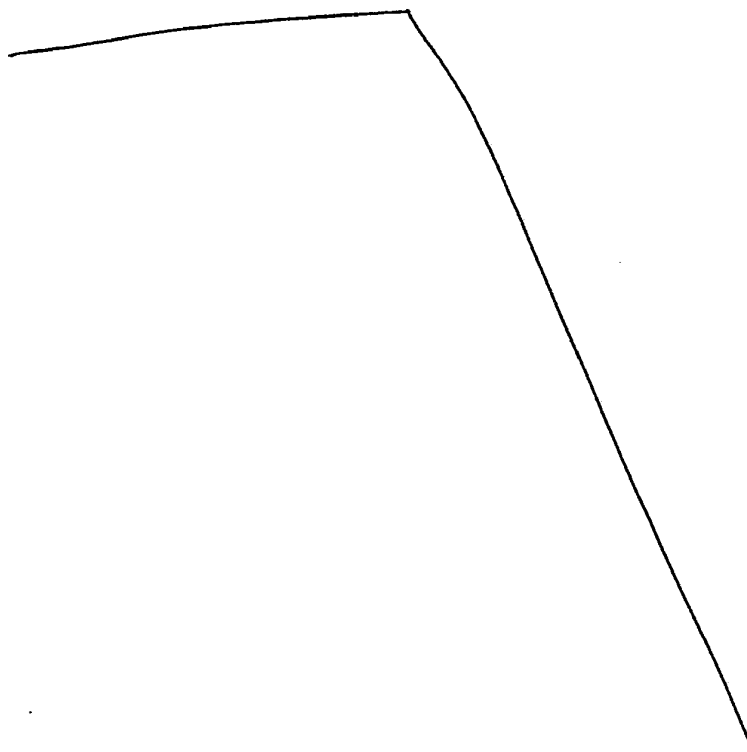


TABLA 4

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con	
			Controles	Dextroprop.
Control	—	112,4 $\pm$ 9,24	—	—
Producto I	30 mg/Kg	87,7 $\pm$ 9,76	N.S.	p < 0.0002
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	31,77 $\pm$ 5,8	p < 0.00005	—

El Producto I carece de actividad analgésica.

TABLA 5

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Controles	Significación de Diferencias con Dextroprop.
Control	---	77,6 $\pm$ 8,28	---	---
Producto II	25 mg/Kg	70,22 $\pm$ 5,17	N.S.	p < 0.00005
Dextropropo- xifeno	25 mg/Kg	17,7 $\pm$ 4,94	p < 0.00005	---

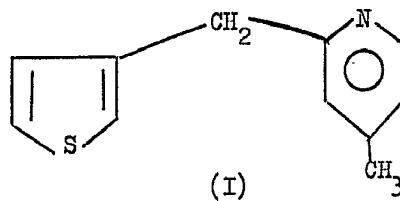
El Producto II carece de actividad analgésica.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

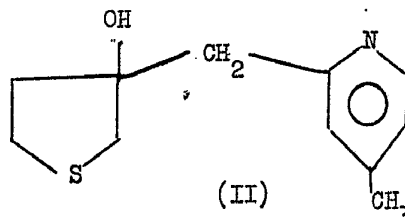
- REIVINDICACIONES -

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.- Un procedimiento para la obtención de 2-(3-tenil)-4-metilpiridina de la fórmula I



2  
y de su intermedio de síntesis la 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienil)-4-metilpiridina de fórmula II



caracterizado porque en su primera etapa de síntesis se hace reaccionar en atmósfera inerte la 2,4-lutidina con fenil-litio recientemente preparado y a continuación con 3-cetotetrahidrotiofeno, con lo que se obtiene el intermedio 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-4-metilpiridina de fórmula II, el cual, en una segunda etapa de síntesis se somete a la acción de un agente deshidratante, por ejemplo el cloruro de tionilo, y a continuación a la

*[Handwritten signature]*

1 de un agente aromatizante (deshidrogenante), por ejemplo  
el azufre, a la temperatura de 145°C, con lo que se obtie  
ne la 2-(3-tenil)-4-metilpiridina de fórmula I.

5 2º.- Un procedimiento para la obtención de  
2-(3-tenil)-4-metilpiridina.

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

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

10

Madrid, 27 JUL 1977

P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder

