



19	ES	11	21	22	10	A1
NÚMERO				455971		
FECHA DE PRESENTACION				16.FEB.1977		

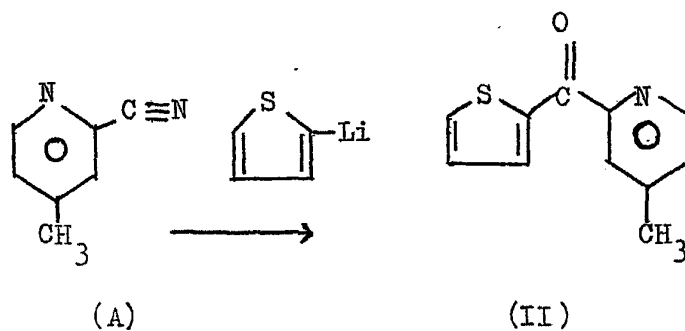
P.- 65.093

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	441.142
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-TIENIL-(4-METIL-2-PIRIDIL)-CETONA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34		
72 INVENTOR (ES)		
Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Car- tés, Jorge Canals Cabiró, Cristobal Martínez Roldán, Fernando Rabadán Peinado y Francisco López Calahorra		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 El presente invento se refiere a un procedimiento  
to para la obtención de la 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-ce-  
tona de la fórmula II que se indica más adelante y de sus  
sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables,  
5 por ejemplo los hidroccloruros.

El procedimiento del invento comprende partir de  
la 2-ciano-4-metilpiridina de fórmula A y a través de la  
reacción que a continuación se indica se llega al producto  
de fórmula II.



La 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona de fórmu-  
la II, junto con sus sales de adición con ácidos farmacoló-  
gicamente aceptables, es una sustancia nueva dotada de ac-  
tividad analgésica.

25 El procedimiento consiste en hacer reaccionar la  
2-ciano-4-metilpiridina 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 at-  
mósfera inerte, añadiendo la 2-ciano-4-metilpiridina disuel-  
30 ta en un disolvente anhidro sobre la disolución etérea de

1 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-(4-  
-metil-2-piridil)-cetona (II).

5 El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilus-  
tración y en ningún modo ha de considerarse como limitati-  
vo del alcance del invento.

10 EJEMPLO 1º: Obtención de 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-ceto-  
na (II).

En un matraz se introducen 25,5 gr de tiofeno  
disueltos en 70 ml de éter anhidro y se enfría exteriormen-  
te entre -5 y -10°C. Sobre dicha disolución se añaden, go-  
15 ta a gota durante 1 h. 30 m. y bajo atmósfera de nitróge-  
no 400 ml de una disolución etérea 1,03N de butil litio re-  
cientemente preparado. Se agita durante 15 min. dejando  
que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y después se  
hierva a reflujo durante 45 min. Al cabo de dicho tiempo  
20 se enfría la mezcla de reacción a una temperatura compren-  
dida entre -10 - -20°C y se añaden, gota a gota, 24,5 gr  
de 2-ciano-4-metilpiridina disueltos en tolueno anhidro; .  
la adición dura 30 m. y tras ella se hierve a reflujo du-  
rante 45 min. A continuación se enfría y se añaden 100 ml  
25 de ácido clorhídrico al 50%, eliminando luego por destila-  
ción todo lo que hierve por debajo de 100°C, y manteni-  
do esta temperatura durante 1 h. 30 min. Se añade hidróxi-  
do sódico al 50% hasta pH básico, y se extrae con éter.  
La capa orgánica se deseca con sulfato sódico anhidro y se  
30 elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 32,7gr

1 de producto bruto que rinden 27,6 gr de cetona (II) por  
 destilación a 103-115°C/0,7 mm Hg. Rendimiento 66%. Una  
 muestra analítica se recristaliza de metanol. Punto de fu-  
 sión: 61-61,5°C. Análisis calculado para  $C_{11}H_{19}NSO.C$ , 65,02;  
 5 H, 4,46; N, 6,89; S, 15,74. Hallado: C, 65,01; H, 4,48;  
 N, 6,91; S, 15,76.

#### FARMACOLOGIA DEL PRODUCTO DEL INVENTO

10 Es un producto con actividad analgésica. Se ha  
 estudiado la actividad de este producto comparándola con  
 la del dextropropoxifeno.

#### A - Toxicidad Aguda

15 Se han hecho los estudios de toxicidad aguda en  
 ratones I.C.R. Swiss, de 20 ± 2 g de peso, de ambos sexos.  
 Los productos se han administrado por vía intraperitoneal  
 (i.p.). Los cálculos de la toxicidad aguda se han hecho por  
 20 el método de Litchfield-Wilcoxon.

TABLA 1

Productos	Dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )
II Dextropropoxifeno	57,1 mg/kg 140 "

30

1 ACTIVIDAD ANALGESICAa) 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 en tiempo en segundos, que tardan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

Los resultados están expresados en la tabla 2.

15

TABLA 2

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M	Significación de diferencias con Controles	
				Dextropropoxifeno
Control	---	48,1 $\pm$ 5,632	---	---
Producto II	25 mg/kg	94,1 $\pm$ 12,597	p < 0,001	p < 0,01
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	173,5 $\pm$ 26,268	p < 0,001	---

30

El producto II tiene menor poder analgésico que el dextro-

1 propoxifeno.

b) Analgesia química

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

Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyectó 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.

15 Los resultados están expresados en la tabla 3.

TABLA 3

20	Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
				Control	Dextropropoxifeno
25	Control	---	75,2 $\pm$ 8,54	---	---
	Producto II	25 mg/kg	36,8 $\pm$ 7,594	p < 0,001	p < 0,02
	Dextropropoxifeno	25 mg/kg	12,2 $\pm$ 5,060	p < 0,001	---
30					

1 El Producto II tiene menos potencia analgésica química que el dextropropoxifeno.

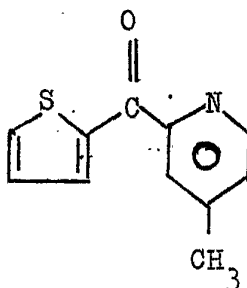
5

- 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:

1.<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la obtención de 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona de fórmula (II)

15



20

(II)

caracterizado porque se hace reaccionar, bajo atmósfera inerte, 2-ciano-4-metilpiridina con una disolución etérea de 2-tienil-litio recientemente preparado, y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene dicho producto de fórmula (II).

25

2.<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1.<sup>a</sup>, caracterizado porque la obtención de la 2-tienil-(4-metil-

30

mCe

1 -2-piridil)-cetona de fórmula (II) se realiza por reacción  
bajo atmósfera de nitrógeno entre la 2-ciano-4-metilpiridi-  
na y 2-tienil litio recientemente preparado.

3ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-tie-  
5 nil-(4-metil-2-piridil)-cetona.

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

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

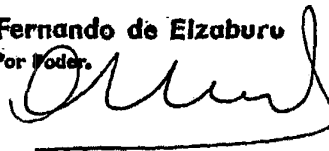
10

Madrid, 16.FEB.1977

P.A.

15

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.



20

25

30

mfe