



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ N.º	455972	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION		

P.- 65.094  
Div. II

PATENTE DE INVENCION

F.C. 29.XI.78

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO	=	=

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	Nº 441.142

⑤④ TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-TENIL)-4-METILPIRIDINA".

⑦① SOLICITANTE (S)
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 Cartés, Jorge Canals Cabiró, Cristobal Martínez Roldán, Fernando Rabadán Peinado y Francisco López Calahorra.

⑦③ TITULAR (ES)

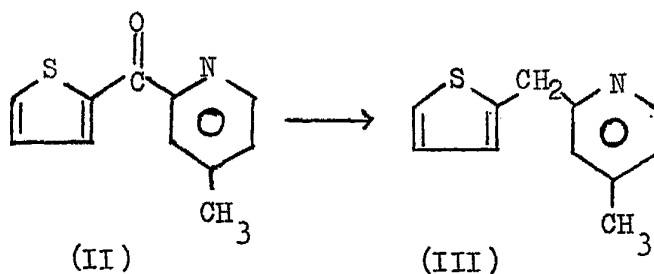
⑦④ REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

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

6 El procedimiento del invento comprende partir de  
7 la 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona de fórmula II y a  
8 través de la reacción que a continuación se indica se lle-  
9 ga al producto de fórmula III.

10

15



20 junto con sus sales de adición con ácidos farmacológicamen-  
21 te aceptables, es una sustancia nueva dotada de actividad  
22 analgésica.

23 El procedimiento consiste en transformar la ceto-  
24 na de fórmula II en la 2-(2-tienil)-4-metilpiridina (III)  
25 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 la 2-(2-tienil)-4-me-  
30 tilpiridina (III), compuesto del que se prepara el hidro-

1 cloruro.

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

5

EJEMPLO 1: Obtención del 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III)

En un matraz de 500 ml se introducen 160 ml de dietilenglicol y 28,2 grs de hidróxido potásico, y se calienta hasta disolución de la potasa. Se enfría a 100°C y se añaden 29 grs de 2-tienil-(4-metil-2-piridil) cetona (II) y 22,7 ml de hidrato de hidracina al 80%. El conjunto se hierve a reflujo durante 1 hora. Se elimina por destilación todo lo que hierve por debajo de 223°C, manteniendo luego esta temperatura durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se vierte sobre 200 gr de hielo. La disolución acuosa se extrae varias veces con éter, se lavan las capas etéreas reunidas con abundante agua, se secan con sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo aceitoso resultante se destila a una presión de 0,5 mm Hg recogiendo la fracción comprendida entre 86 y 120°C. Se obtienen 17,5 gr de 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III). (Rendimiento 65%). De una muestra de 3 gr de peso se precipita el hidrocloreuro, que recristalizado de acetona rinde 2,7 gr de punto de fusión: 140-1°C. Análisis calculado para  $C_{11}H_{12}NSCl$ : C, 58,48; H, 5,36; N, 6,20; Cl, 15,70; S, 14,20. Hallado: C, 58,61; H, 5,42; N, 6,21; Cl, 15,60; S, 13,86.

30 FARMACOLOGIA DEL PRODUCTO DEL INVENTO

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

5 A - Toxicidad Aguda

Se han hecho los estudios de toxicidad aguda en ratones I.C.R. Swiss, de  $20 \pm 2$  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 el método de Litchfield-Wilcoxon.

TABLA 1

Productos	Dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )
III Dextropropoxifeno	449,08 mg/kg 140 "

15 ACTIVIDAD ANALGESICA

25 a) Analgesia Térmica

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.

30 Los productos en estudio se han administrado por vía i.p. y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato

1 caliente contándose el 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.

5

TABLA 2

10	Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Controles	Dextropropoxifeno
15	Control Producto	---	43 $\pm$ 6,013	---	---
	III	50 mg/kg	70,7 $\pm$ 7,595	p < 0,001	N.S.
	Dextropropoxifeno	50 mg/kg	85,1 $\pm$ 13,607	p < 0,001	---
20					

El producto III tiene la misma actividad analgésica que el dextropropoxifeno, por lo que siendo menos tóxico, su índice terapéutico es mayor.

25

b) Analgesia química

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.

30

1 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 lo-  
 te de animales control que sólo reciben el ácido acético.  
 5 Se cuenta el número de retorcimientos en cada ratón en los  
 20 minutos siguientes a la administración del ácido acéti-  
 co.

Los resultados están expresados en la tabla 3.

10

TABLA 3

Trata- miento	Dosis	Núm. de retor- cimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias	
			Controles	Dextro- propoxi- feno
Control	-----	85,222 $\pm$ 6,940	-----	-----
20 Producto III	30 mg/kg	34,857 $\pm$ 8,291	p < 0,0005	p < 0,005
Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	6 $\pm$ 1,134	p < 0,00005	-----

25

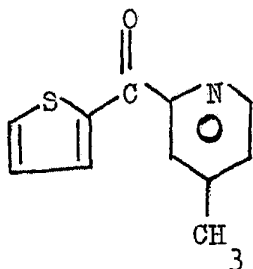
El Producto III tiene menor potencia analgésica química que  
 el dextropropoxifeno.

30



1

5



(II)

10

obteniéndose así el producto de fórmula (III).

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción de la 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona de fórmula (II) tiene lugar por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina.

3ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-tienil)-4-metilpiridina.

20

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

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

25

Madrid, 16.FEB.1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

30

mce