



ESPAÑA

10	ES	11	455973	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16. FEB. 1977		

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.095

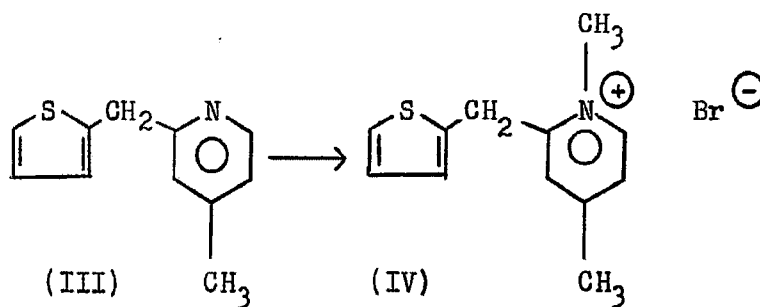
Div. III

F.O. 29.XI.77

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61H	Nº 441.142
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BROMURO DE 2-(2-TENIL)- -1,4-DIMETILPIRIDINIO"		
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, Fernan do 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 para la obtención de bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio de la fórmula IV que se indica más adelante.

5 El procedimiento del invento comprende partir de la 2-(2-tenil)-4-metilpiridina de fórmula III y a través de la reacción que a continuación se indica se llega al producto de fórmula IV.



15 El bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula IV es una sustancia nueva dotada de actividad analgésica.

20 El procedimiento consiste en calentar el compuesto de fórmula III a la temperatura de reflujo en presencia de un exceso de un halogenuro de metilo, por ejemplo bromuro de metilo, en el seno de un disolvente anhidro. De la disolución precipita el bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (IV).

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

EJEMPLO 1: Obtención del bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (IV).

30 Se disuelven 30,1 gr de 2-(2-tenil)-4-metil

1 piridina (III) en 120 ml de acetona anhidra y 40 ml de  
benceno anhidro. Se enfría a 0°C y se hacen burbujear  
60 gr de bromuro de metilo. Se agita durante 30 minutos  
a 0°C y luego se deja que la disolución alcance la tempe-  
5 ratura ambiente. Seguidamente se calienta el matraz a la  
temperatura de reflujo durante 4 horas. Se obtiene un  
precipitado que una vez lavado y seco pesa 29,7 gr. Ren-  
dimiento 66%. Punto de fusión 214-5°C. (acetona-etanol  
ab.).

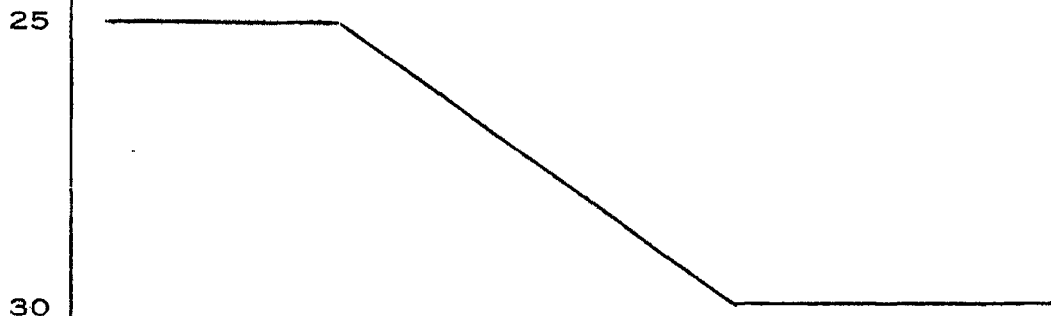
10 Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}NSBr$ : C, 50,70;  
H, 4,96; N, 4,92; S, 11,28; Br, 28,11. Hallado C, 51,13;  
H, 5,12; N, 4,89; Br, 28,22.

#### FARMACOLOGIA DEL PRODUCTO DEL INVENTO

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

#### A - Toxicidad Aguda

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



1

TABLA 1

Productos	Dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )
IV Dextropropoxifeno	51,71 mg/kg 140 "

5

10

ACTIVIDAD ANALGESICA

a) Analgesia Térmica

15

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.

20

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.

30

Los resultados están expresados en la tabla 2.

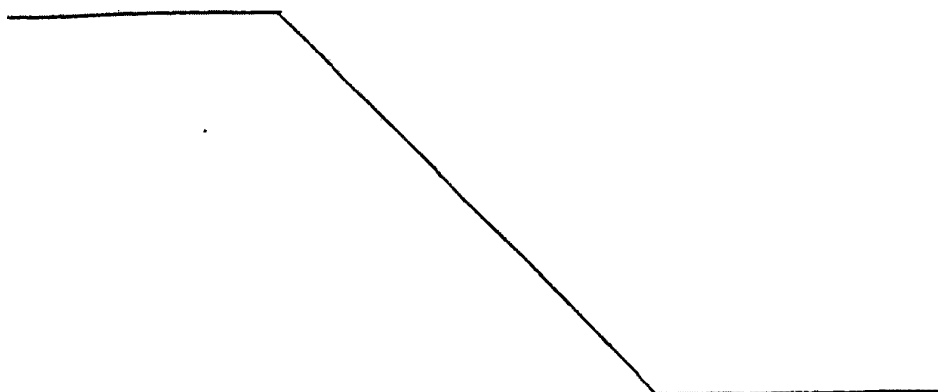


TABLA 2

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	28,5 $\pm$ 4,707	---	---
Producto IV	30 mg/kg	72,8 $\pm$ 5,874	p < 0.001	p < 0.05
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	120,454 $\pm$ 18,947	p < 0.001	---

El producto IV tiene menor potencia analgésica que el dextropropoxifeno.

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.

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.

Los resultados están expresados en la tabla

3.



30

TABLA 3

Trata- miento	Dosis	Núm. de retor- cimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias con	
			Controles	Dextropro- poxifeno
Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	---	---
Producto IV	30 mg/kg	64,50 $\pm$ 7,637	N.S.	p < 0.001
Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	28,30 $\pm$ 4,721	p < 0.005	---

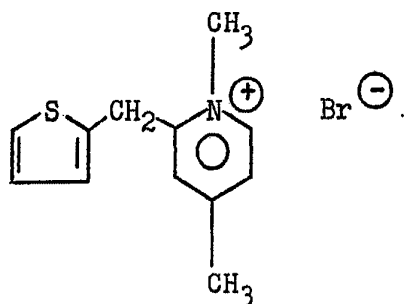
El Producto IV carece de actividad analgésica química.

- 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:

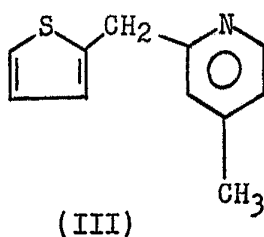
1ª.- Un procedimiento para la obtención de bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio de la fórmula (IV)

30  
mGe



10

caracterizado porque se hace reaccionar con calentamiento, en el seno de un disolvente anhidro, bromuro de metilo con 2-(2-tenil)-4-metilpiridina de fórmula (III)



20

obteniéndose el producto de fórmula (IV).

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la obtención de bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio.

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

25

30

mfe

1

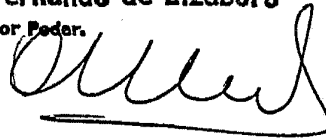
Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.FEB.1977

P.A.

5

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.



10

15

20

25

30

fb.

