



10	ES	11	N.º	455974	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	16. FEB. 1977		

P.- 65.096

PATENTE DE INVENCION

*f.e. 29. XI. 77*

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<i>C07D//A61K</i>		<i>441.142</i>

64	TITULO DE LA INVENCION
<p>"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TETRAHIDRO PIRIDINA"</p>	

71	SOLICITANTE (S)
<p>LABORATORIOS MADE, S.A.</p>	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
<p>Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34</p>	

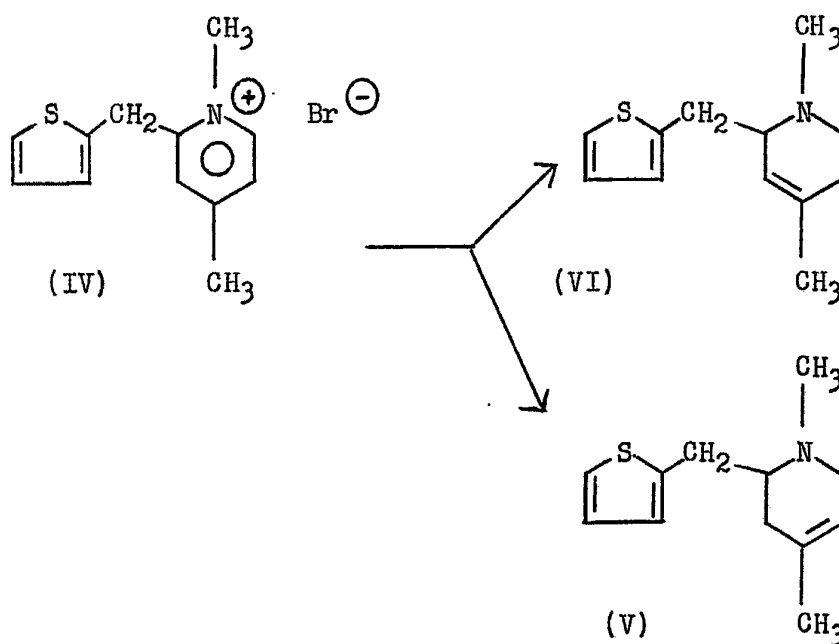
76	INVENTOR (ES)
<p>Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartés, Jorge Canals Cabiró, Cristobal Martínez Roldán, Fernan- do Rabadán Peinado y Francisco López Calahorra</p>	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
<p>D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ</p>	

1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina de las fórmulas V y VI que se indican más adelante y de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroccloruros.

5 El procedimiento del invento comprende partir de bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula IV y a través de la reacción que a continuación se indica se llega a los productos de fórmulas V y VI.



25 Otro procedimiento distinto del de la presente solicitud para la preparación de los productos de fórmulas V y VI es el objeto de la solicitud española nº 441.143, presentada el 20 de septiembre de 1973.

30 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, junto con sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, son sus-

1 tancias nuevas dotadas de actividad analgésica.

El procedimiento consiste en someter a una reac-  
ción de reducción con tetrahidruro de boro y sodio el  
bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula  
5 (IV), disuelto en metanol, calentando a la temperatura de  
reflujo durante 6 h. Previa dilución con agua y extrac-  
ción con éter, se obtiene 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), que se purifica  
10 por destilación y de la que se pueden separar los dos com-  
ponentes por cristalización fraccionada de sus hidroclo-  
ruros.

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

EJEMPLO 1: Obtención 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).

20 Se disuelven 16,9 gr de bromuro de 2-(2-tenil)-  
-1,4-dimetilpiridinio (IV) en 120 ml de metanol. Sobre  
dicha disolución se añaden lentamente, enfriando ex-  
teriormente con hielo, 2,3 grs de tetrahidruro de boro y  
sodio. Se hierve a reflujo durante 6 h., al cabo de las  
25 cuales se diluye con agua y se extrae con éter. La capa  
etérea se seca con sulfato magnésico anhidro, se elimina  
el disolvente y se destila, recogién dose la fracción que  
lo hace entre 95 y 125°C/0,07 mm Hg. Se obtienen así 3,2  
30 gr de una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-te-  
trahidropiridina (V) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-

1 -tetrahidropiridina (VI) (rendimiento 51%). De dicha mezcla se precipita el hidrocloreuro, que recristalizado de acetona proporciona el compuesto V puro. Punto de fusión 137-9°C.

5 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.

Las aguas madres una vez concentradas proporcionan una pequeña cantidad de la tetrahidropiridina VI, que se purifica por recristalización de acetona. Punto de fusión 108-9°C.

10 Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NSCl \cdot 1/2 H_2O$ : 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.

#### FARMACOLOGIA DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

##### 15 Productos

V.- 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

VI.- 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Son productos con actividad analgésica. Se ha estudiado la actividad de estos productos comparándola con la del dextropropoxifeno.

##### 20 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.

30



TABLA 1

Productos	Dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )
V	90,22 mg/kg
VI	110,44 "
Dextropropoxifeno	140 "

ACTIVIDAD ANALGESICAa) 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.

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.

Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

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 V	30 mg/kg	156,00 $\pm$ 23,216	p < 0,001	N.S.
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	120,454 $\pm$ 18,947	p < 0,001	---

1 El producto V tiene la misma potencia analgésica que el dextropropoxifeno

5 TABLA 3

Trata- miento	Dosis	Tiempo de salto en segundos		Significación de di- ferencias con	
		$\bar{x} \pm$	S.E.M.	Controles	Dextro- propoxi- feno
Control	---	30.00	$\pm 6,114$	---	---
Producto VI	30 mg/kg	56,00	$\pm 5,395$	$p < 0,01$	$P < 0.001$
Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	144,9	$\pm 21,448$	$p < 0.001$	---

15

El producto VI tiene menor potencia analgésica que el dextropropoxifeno.

b) Analgesia química

20

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.

25

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.

30

Los resultados están expresados en las tablas

1 4 y 5.

TABLA 4

5	Trata- miento	Dosis	Núm. de retor- cimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de dife- rencias	
				Controles	Dextropro- poxifeno
10	Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	---	---
	Producto V	30 mg/kg	44,6 $\pm$ 4,771	N.S.	p < 0,05
	Dextro- propoxi- feno	30 mg/kg	28,30 $\pm$ 4,721	p < 0.005	--

15 El Producto V carece de actividad analgésica química.

TABLA 5

20	Trata- miento	Dosis	Núm. de retor- cimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias	
				Controles	Dextropro- xifeno
25	Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	---	---
	Producto VI	30 mg/kg	50,8 $\pm$ 6,793	N.S.	p < 0.02
	Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	28,3 $\pm$ 4,721	p < 0.005	---

30 El Producto VI carece de actividad analgésica química.

1

5

- REIVINDICACIONES -

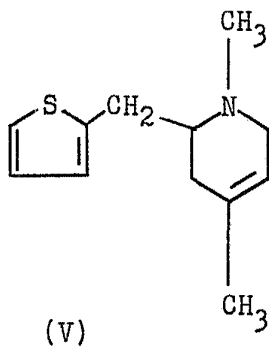
10

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:

15

1ª.- Un procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina, concretamente la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V)

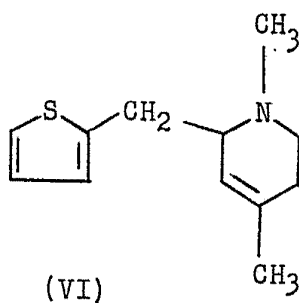
20



25

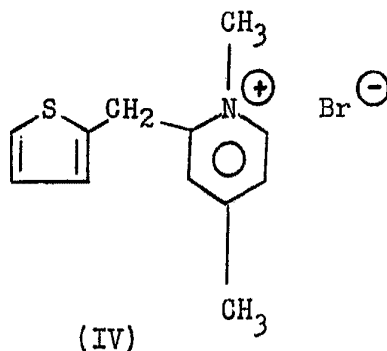
y la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VI)

30



mle

1 caracterizado porque se somete a una reacción de reducción  
con tetrahidruro de boro y sodio el bromuro de 2-(2-tenil)-  
-1,4-dimetil-piridinio de fórmula (IV)



en el seno de un disolvente, obteniéndose así una mezcla  
de los productos de fórmulas (V) y (VI) citados, los cua-  
les, si se desea, pueden separarse por cristalización frac-  
cionada de sus hidroccloruros.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-  
-tetrahidropiridina (V) y la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-  
-tetrahidropiridina (VI) se obtienen por producción del  
20 bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (IV) con tetra-  
hidruro de boro y sodio en disolución metanólica, y se se-  
paran por cristalización fraccionada de sus hidroccloruros.

3ª.- Un procedimiento para la obtención de de-  
rivados de tetrahidropiridina.

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

m Ge  
30


1

Esta Memoria consta de diez 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