

20 JUL. 1978

ES

11

21

NUM. RO.

457779

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

14. ABR. 1977

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



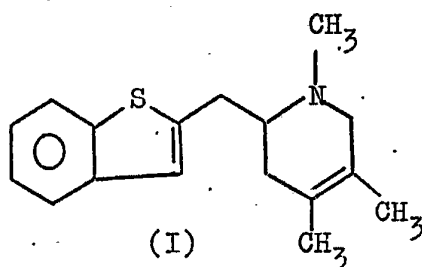
ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

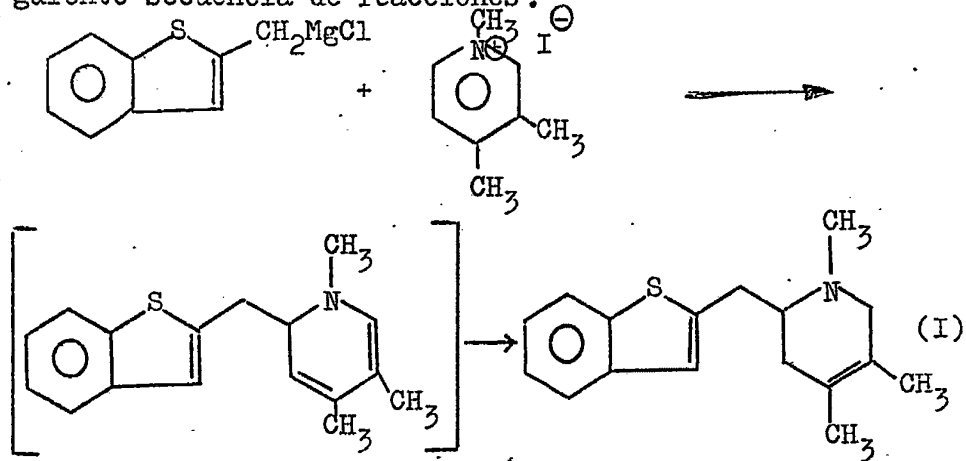
P.- 65.116

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-BENZO/b/TIENILMETIL)-1,4,5-TRIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34, España		
72 INVENTOR (ES)		
Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartes, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rahadán Peinado		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 El presente invento se refiere a la obtención de
 2- β -benzo β -tienilmetil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetra-
 hidropiridina de fórmula I y a la de sus sales de adición
 5 con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo su
 hidrocioruro.



15 El compuesto mencionado es una sustancia nueva de
 posible interés como analgésico que se prepara según la si-
 guiente secuencia de reacciones.



30 En la primera parte del proceso se obtiene, en con-
 diciones de alta dilución y en atmósfera inerte, el magne-
 siano del 2-clorometilbenzo β -tiofeno que se hace reaccio-
 nar a la temperatura de reflujo con el yoduro de 1,3,4-trime

1 til-piridinio en el seno de éter anhidro, obteniéndose una
dihidropiridina intermedia inestable, que sin posterior pu-
rificación, se reduce en medio básico con tetrahidruro de
5 boro y sodio en disolución acuosa-metanólica. Tras extraer
con éter se obtiene el compuesto I por cromatografía en co-
luna sobre gel de sílice, y se caracteriza en forma de hidro-
cloruro.

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

Ejemplo : Obtención de la 2-(2-benzo/[b]tienilmetil-1,4,5-
-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I)

Para la obtención del magnesiano del 2-clorometil-
benzo/[b]tiofeno se ha utilizado el "reactor cíclico modifica-
15 do" que consta de columna de flujo continuo provista de emba-
udo de decantación, refrigerante y matraz de reacción. Se empa-
queta la columna del reactor con 70 gr. de magnesio en virutas
alternando con ligeras capas de cloruro mercurico y se cubre
con una disolución saturada de cloruro mercurico en éter an-
20 hidro. Se deja en reposo durante 28h. A continuación se intro-
ducen en el matraz 250 ml. de éter anhidro y se hace refluir
durante 2 h. Se sustituye el matraz por otro provisto de agi-
tación mecánica en el que se introducen 60 gr. de yoduro de
1,3,4-trimetilpiridinio en suspensión en 900 ml. de éter anhi-
25 dro. En el embudo de decantación se introduce una disolución
de 50 gr. de 2-clorometilbenzo/[b]tiofeno en 500 ml. de
éter anhidro. Se añaden unos mililitros de la disolución de
halogenuro sobre columna de magnesio y cuando se aprecia que
la reacción se ha iniciado se calienta el matraz a la tempe-
30 ratura de reflujo, prosiguiéndose la adición lentamente du-

1 rante 8 h.. Durante todo el proceso se mantiene la atmós-
fera de nitrógeno en el sistema. Finalizada la adición se
mantiene el reflujo durante 3 horas. La disolución etérea re-
5 sultante se vierte sobre 500 ml. de disolución acuosa de clc
ruo amónico y hielo, la mezcla se alcaliniza con hidróxido
amónico y se extrae con éter. La disolución etérea se extrae
con ácido clorhídrico al 10%, la capa acuosa se alcaliniza
con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El
10 extracto etéreo secado con sulfato magnésico y evaporado pro
porciona 47,8 gr. de una dihidropiridina inestable que se
disuelve en 172 ml. de metanol y se añaden 103 ml de hidró-
xido sódico 1N y 7 gr. de tetrahidruro de boro y sodio. La
mezcla se mantiene a la temperatura de reflujo con agitación
durante 12 h.. El producto resultante se vierte sobre agua,
15 se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
Una vez evaporado el éter se obtienen 45,7 gr. de un residuo
aceitoso que se columna a través de gel de sílice. Las frac-
ciones eluidas con cloroformo proporcionan 3,3 gr de I que
se transforman en su hidrocioruro, que recristalizado de
20 acetona-éter tiene un punto de fusión 229-231°C. Análisis
calculado para $C_{17}H_{22}ClNS$: C=66,32; H=7,19; N=4,54; S=10,41,
Cl=11,51. Hallados C=66,21; H=7,44; N=4,62; S=10,29; Cl=11,67

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBINO

25 POR VIA INTRAPERITONEAL.

Se ha estudiado la toxicidad aguda del Producto I
comparativamente con el DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO en
ratón albino (FFB:CD-1), de 22 ± 2 g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos.

30 Los animales se han mantenido en condiciones ambien

1 tales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 1,5% en agua destilada.

5 El DEXTROPROPOXIFENO se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

producto	sexo	DL50(mg/kg)
Dextropropoxifeno.C1H	♂ + ♀	104,5 ± 5,4
Producto I	♂ + ♀	181,0 ± 12,3

15

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO TERMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

20 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB: CD-1), hembras de 22 ± 1 g de peso, del producto I usando el DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO como analgésico de referencia.

25 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

30 Se ha empleado la técnica de la placa caliente (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento

1 en que el animal lame sus patas o salta, según una adapta-
ción de la técnica de JANSSEN y JAGENEAU (J. Pharm. Pharmac.
9, 381, 1957).

5 Se ha utilizado un método doble ciego consistente
en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo,
que se han enumerado previamente de un modo aleatorio
y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una
10 secuencia obtenida también aleatoriamente y que se
ha cambiado cada día de ensayo.

15 Treinta y quince minutos antes de la administración
de los productos, los ratones se han colocado en la placa
caliente y se ha determinado el tiempo medio de reacción nor-
mal que, en nuestras condiciones experimentales, ha sido de
6,4 \pm 0,3 segundos. Se han rechazado los animales con tiem-
pos de reacción muy variables o superiores al valor prome-
dio.

20 El producto I se ha administrado por vía i.p. a la
dosis de 65 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una suspensión
al 0,325% en suero fisiológico.

El DEXTROPROPOXIFENO se ha administrado por la mis-
ma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solu-
ción al 0,65% en suero fisiológico.

25 Los animales del lote control han recibido por la
misma vía, 10 ml/kg de peso de una solución de cloruro só-
dico al 0,9%.

30 A los 30 minutos de la administración del producto
se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y
se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado,

1 para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

5

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg	INCREMENTO TIEMPO REACCION (segundos) $\bar{x} \pm Es.t (1)$	n	DIFERENCIAS CON:	
				CONTROL	DEXTROPROPOXIFENO. CLH
CONTROL	-	0,4 \pm 1,3	20		
DEXTROPROPOXIFENO. CLH	65	10,9 \pm 5,8	10	P < 0,001	
PRODUCTO I	65	5,9 \pm 3,2	10	P < 0,001	P < 0,05

10

15 (1) Media \pm límites fiduciales expresados con error standard por t de Student.

El producto I. presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico que es menor que la del DEXTROPROPOXIFENO CLH a la misma dosis en peso.

20

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

25

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB: CD-1), hembras de 20 \pm 2 g de peso, del producto I usando el DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO como analgésico de referencia.

30

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua

1 de bebida "ad libitum".

5 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de SIEGMUND y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por KOSTER y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

10 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

15 El producto I, se ha administrado por vía, i.p. a la dosis de 30 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una solución al 0,3% en agua destilada.

20 El DEXTROPROPOXIFENO se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,3% en agua destilada.

Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de suero salino al 0,45%.

25 A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

30 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

TRATAMIENTO	DOSIS mg/kg	Nº CONTORS $\bar{x} \pm \text{Es.}t(1)$	n	DIFERENCIAS CON:	
				CONTROL	DEXTROPROPOXI- FENO. CLH
CONTROL	--	79,4 \pm 4,9	56		
DEXTROPROPOXI- FENO. CLH	30	23,1 \pm 5,3	38	P < 0,001	
PRODUCTO I	30	61,8 \pm 18,3	10	P < 0,01	P < 0,001

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error estándar por t de Student.

El producto I presenta actividad analgésica frente a estímulo químico, pero ésta es menor que la obtenida con DEXTROPROPOXIFENO. CLH a la misma dosis en peso.

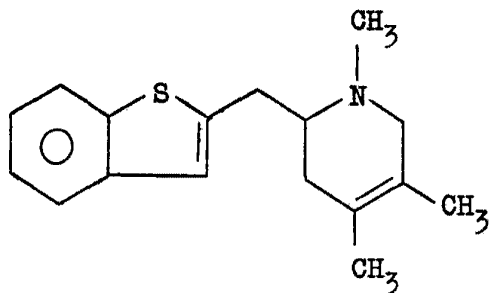
REIVINDICACIONES

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-(2-benzotienilmetil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I.

6

1



(I)

5

10

caracterizado porque se hace reaccionar el cloruro de 2-benzo[b]tienilmagnésio, obtenido en condiciones de alta dilución y en atmósfera inerte, con el yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio en el seno de éter anhidro mantenido a la temperatura de reflujo, con lo que se obtiene una dihidropiridina inestable, que sin posterior purificación se hace reaccionar en medio básico, por ejemplo de hidróxido sódico, con tetrahidruro de boro y sodio en disolución acuosa-metanólica, con lo que se obtiene el compuesto I, el cual si se desea se transforma en su hidrocloreuro.

15

20

2^a.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-benzo[b]tienilmetil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

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

25

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

Madrid, 03. MAR 1978

P.A.

30

Alberto de Elizaburu
Por Poder.