



ES 457781 A1  
FECHA DE PRESENTACION  
14-4-77

P.- 65.118

PATENTE DE INVENCION

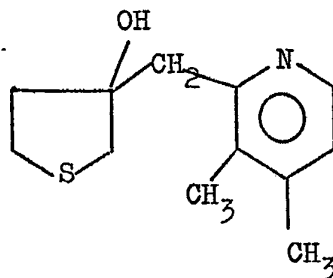
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07 D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-HIDROXI-3-TETRAHIDRO TIENILMETIL)-3,4-DIMETILPIRIDINA".		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenida de Burgos, km. 5,850, Madrid-34		
72 INVENTOR (ES) Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartes, Jorge Canals Cabiró, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

UNE A-4 MOD. 3106

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

5 JUL. 1978

1 El presente invento se refiere a la obtención de  
la 3-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-3,4-dimetilpiridi-  
na de fórmula I y a la de sus sales de adición con ácidos  
farmacológicamente aceptables como por ejemplo los hidroclo-  
5 ruros.



I

El compuesto I mencionado es una sustancia nueva  
de posible interés como analgésico y se prepara, de acuerdo  
con el procedimiento del invento, por reacción en atmósfera  
15 inerte de la 2,3,4-trimetilpiridina con fenil litio recién  
preparado, y a continuación con 3-ceto-tetrahidro-  
tiofeno. Finalizada la reacción se vierte la mezcla resulta-  
te sobre hielo y se extrae con un disolvente orgánico. La  
capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico. Al alcalini-  
20 zar la capa acuosa resultante, extraer de nuevo con un disol-  
vente orgánico y evaporar a sequedad resulta un aceite del  
que por cromatografía en columna de gel de sílice se obtie-  
ne el compuesto I, que se transforma en su hidrocloruro.

El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilus-  
25 tración y en ningún momento ha de considerarse limitativo  
del alcance del invento.

EJEMPLO

Obtención de 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-  
-3,4-dimetilpiridina (I)

30 En un reactor de 1 litro, provisto de vigorosa agi-

1 tación, embudo de decantación, tubo de entrada de gases y  
refrigerante, se añaden lentamente, con agitación bajo atmós-  
fera de nitrógeno, 185 ml. de fenil-litio 0,9 M. sobre una  
5 disolución de 20 gr. de 2,3,4-trimetilpiridina recientemente  
destilada en 25 ml. de éter anhidro. La adición se reali-  
za a temperatura ambiente y finalizada ésta se prosigue la  
agitación a dicha temperatura durante 30 minutos. La mezcla  
de reacción se enfría exteriormente con hielo y sal y se  
añaden lentamente 12 grs. de 3-ceto-tetrahidrotiofeno recién  
10 tamente destilado disueltos en 25 ml. de éter anhidro. Des-  
pués de media hora de agitación a baja temperatura y treinta  
minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se  
calienta treinta minutos a reflujo de éter. Finalizada la  
reacción se enfría el matraz con un baño de hielo-sal y se  
15 hidroliza la mezcla con agua destilada. A continuación se  
extrae varias veces con éter. Las capas etéreas reunidas se  
acidifican con ácido clorhídrico 2N. La capa acuosa se alcali-  
niza con hidróxido sódico 2N y se hacen extracciones con  
éter. La capa etérea resultante se seca con sulfato sódico  
20 anhidro, se filtra y se evapora sequedad, obteniéndose 21  
grs. de aceite, que se somete a un arrastre de vapor para  
eliminar el exceso de 2,3,4-trimetilpiridina. Se recuperan  
10 grs. de aceite que se purifican por cromatografía en co-  
luna del gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla  
25 de benceno-cloroformo en la proporción 9/1. Se obtienen así  
5 grs. de 2-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-3,4-dimetil-  
piridina (I) de la que se obtiene su hidrocioruro: punto de  
fusión 144-6°C (recristalizado de acetona anhidra). Análi-  
sis de combustión:  $C_{12}H_{18}ClNSO$ . Calculado: C= 55,58%; H= 6,59%;  
30 Cl= 13,62%; N= 5,4%; S= 12,35% Hallado: C= 55,77%, H= 7,1%

1 Cl= 13,4%, N= 5,40%, S= 12,50%.

5 PARTE FARMACOLOGICA DE LA PATENTE "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-HIDROXI-3-TETRAHIDROTIENILMETIL) 3,4-DIMETIL PIRIDINA".

Es un producto con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

10 Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones albinos, I.C.R. Swiss, de ambos sexos, de  $30 \pm 2$  g de peso, mantenidos en ayunas durante las 24 horas anteriores a la experiencia. Se ha mantenido constante la temperatura y la humedad relativa ambiental. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal, contando el número de muertes a 15 las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

<u>Productos</u>	<u>DL<sub>50</sub></u>
I	335,4 mg/kg
Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA

1.- Analgesia térmica

25 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 intraperitoneal y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente contándose el número de animales control

1 que sólo son inyectados con agua destilada.

Los resultados están expresados en la Tabla II.

TABLA II

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.(1)	Significación Diferenc.	
			Dextropropo.	Control
Control	---	48,6 $\pm$ 5,633	---	---
I	50 mg/kg	68,5 $\pm$ 10,759	N.S.	N.S.
10 Dextropropoxifeno	50 mg/kg	72,5 $\pm$ 10,759	---	p<0.05

(1) Valores medios  $\pm$  error standard de la media  
El producto I carece de actividad analgésica.

15 2.- 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.

20 Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyecta 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 a los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético. Los resultados están expresados en la Tabla III.

25

30

TABLA III

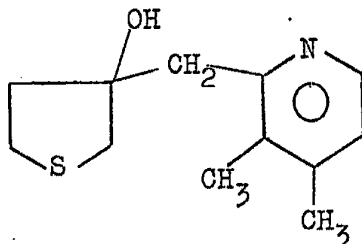
Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Dextropropoxifeno	
			Controles	propoxifeno
Control	---	93,44 $\pm$ 12,52	---	---
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	56,87 $\pm$ 8,93	p<0.05	---
I	30 mg/kg	92,55 $\pm$ 11,41	N.S.	p<0.05

El producto I carece de actividad analgésica.

- 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-(3-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-3,4-dimetilpiridina de fórmula I



(I)

caracterizado porque se hace reaccionar en atmósfera inerte

la 2,3,4-trimetilpiridina con fenil litio recientemente pre-  
parado y a continuación con 3-ceto-tetrahidrotiofeno, con  
lo que se obtiene el compuesto de fórmula I que se purifi-  
ca por cromatografía en columna de gel de sílice, y se  
5 transforma en su hidrocioruro.

2ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(3-  
-hidroxi-3-tetrahidrotienilmetil)-3,4-dimetilpiridina.

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

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

Madrid, 03. MAR 1978

P.A.

15 **Alberto de Elzaburu**  
Por Poder.

