



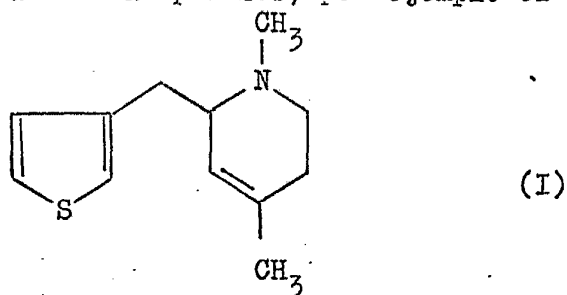
ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO	10 A1
21	459922	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	20. JUL. 1977	

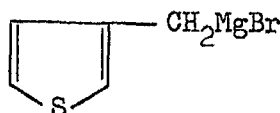
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AGAK	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-TENIL)-1,4-DIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34		
72 INVENTOR (ES)		
Ricardos Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartés, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

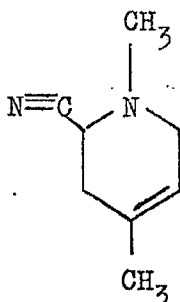
El presente invento se refiere a la obtención de la 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula I, y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo el hidrocloreuro



El compuesto antes mencionado es una sustancia nueva de posible interés como analgésico y se prepara, de acuerdo con el método del invento por reacción entre el bromuro de 3-tenilmagnesio de fórmula



y la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula



La reacción se realiza en condiciones de alta dilución y en atmósfera inerte en el seno de éter anhidro manteniendo la temperatura de reflujo. Tras extraer con un disolvente orgánico se obtiene el compuesto I que se purifica por sucesivas recristalizaciones de su hidrocloreuro.

30

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

5 Ejemplo: Obtención de 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-
hidropiridina (I)

10 Para la obtención del cloruro de 3-tenilmagnesio se ha utilizado el "reactor cíclico modificado" que consta de una columna de flujo continuo provista de un embudo de decantación, refrigerante y matraz de reacción. Se empaqueta la columna del reactor con 70 gr. de magnesio en virutas alternando con ligeras capas de cloruro mercuríco y se cubre con una disolución saturada de cloruro mercuríco en éter anhidro. Se deja en reposo durante 48 h. y a continuación se introducen en el matraz 250 ml. de éter anhidro y se hace refluir durante 2 h. Se sustituye el matraz por otro provisto de agitación mecánica en el que se introducen 15 21,5 gr. de 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina disueltos en 300 ml. de éter anhidro. En un embudo de decan- 20 tación se disponen 28,3 gr. de 3-bromometil-tiofeno disueltos en 150 ml. de éter anhidro. Se añaden unas gotas de disolución del halogenuro sobre la columna de magnesio y cuando se aprecia que se ha iniciado la reacción se calienta el matraz a la temperatura de reflujo, prosiguiéndose la adic- 25 ción lentamente durante 3 h. Durante todo el proceso se mantiene la atmósfera de nitrógeno en el sistema.

Finalizada la adición se prosigue el reflujo du- 30 rante 4 h. al cabo de las cuales la disolución etérea se vierte sobre 500 ml. de disolución acuosa de cloruro amóni-

co y hielo y se alcaliniza con hidróxido amónico concentra-
do. La disolución etérea se decanta y se extrae con ácido
clorhídrico al 10%. La capa acuosa se alcaliniza con hi-
dróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo desecado con sulfato magnésico y evaporado
proporciona un aceite que se destila (p.e. 110-30°C/0,3 mm
Hg) Se obtienen 9,5 gr. (rendimiento 28%) de 2-(3-tenil)-
-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I). Se precipita
el hidrocloreuro que recristalizado varias veces de acetona-
éter proporciona el compuesto I puro en forma el hidroclo-
ruro. Punto de fusión 124-6°C (acetona-éter). Análisis cal-
culado para $C_{12}H_{18}ClNS \cdot 1/2H_2O$: C= 57,00; H= 7,57; N= 5,54;
Cl= 14,04; S= 12,68. Encontrado: C= 57,37; H= 7,60; N= 5,39;
Cl= 14,44; S= 12,47.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

Es un producto con actividad analgésica. Su
toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxi-
feno.

A - TOXICIDAD AGUDA

Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones
albinos I.C.R. Swiss, de ambos sexos, de 30 ± 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 administra-
do por vía intraperitoneal, contando el número de muertes a
las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal

(DL₅₀) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

5

<u>Producto</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	102,9
Dextropropoxifeno	140

10

B - ACTIVIDAD ANALGESICA

1.- 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 intraperitoneal y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente contándose el número en segundos, que tardan en saltar.

Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

25

Los resultados están expresados en la tabla II

30

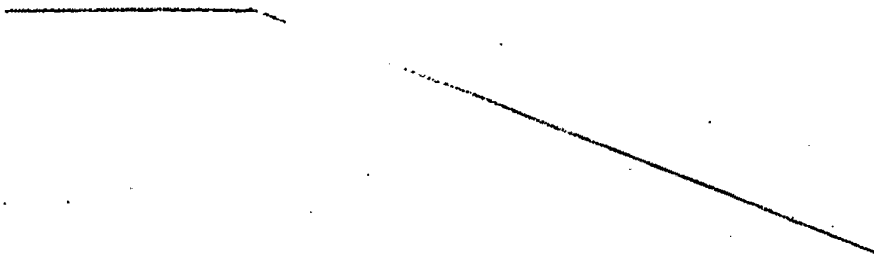


TABLA II

Tratamiento	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación Diferencias control Dextropropoxifeno	
Control	--	48,2 \pm 4,18	---	---
Dextropropoxifeno	50	153,1 \pm 10,39	p < 0.00005	---
I	50	74,8 \pm 8,84	p < 0.02	P < 0.00005

15 (1) Valores medios \pm error standard de la media
El producto I presenta actividad analgésica de menor potencia que el dextropropoxifeno.

20 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.

25 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 30 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

Los resultados expresados en la Tabla III

TABLA III

Tratamientos	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxif.
Control	---	143,37 \pm 12,56	---	---
Dextropropoxifeno	30	42,8 \pm 6,26	p < 0.00005	---
I	30	114,94 \pm 11,62	N.S.	p < 0.0002

El Producto I carece de actividad analgésica.

20

REIVINDICACIONES

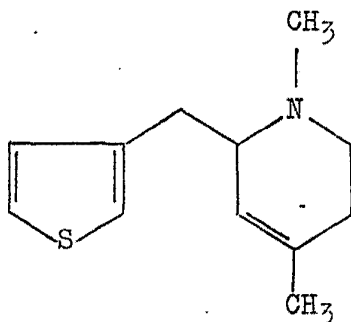
25

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:

30

1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(3-
-tenil)1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula I:

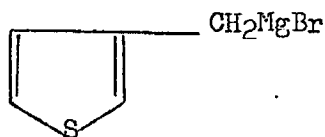
5



10.

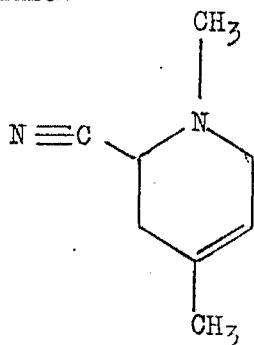
caracterizado porque se hace reaccionar bajo una atmósfera inerte y en condiciones de alta dilución el bromuro de 3-tienilmagnesio de la fórmula:

15



20

con la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la fórmula:



25

y porque una vez finalizada la reacción se efectúa una operación de extracción con un disolvente orgánico, con lo cual se obtiene el compuesto de fórmula I que se purifica por sucesivas cristalizaciones de su hidrocloreto.

30

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-TENIL)-1,4-DIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA".

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

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

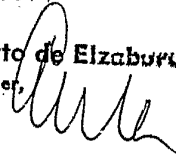
5

Madrid, 20 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder,



10

15

20

25

30

