



ESPAÑA

8 FEB 1978
CONCEDIDA

ES 11 10 A1
21 22
NUMERO 459925
FECHA DE PRESENTACION
20 JUN 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-TENIL)-1,4,5-TRIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA"

71 SOLICITANTE (S)
LABORATORIOS MADE, S.A.

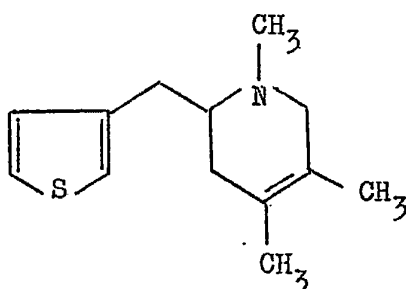
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34

72 INVENTOR (ES)
Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartes, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.607)

1 El presente invento se refiere a un nuevo procedi-
miento para la obtención de 2-(3-tenil)-1, 4,5-trimetil-
-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I y sus sales de adi-
ción con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo
5 el hidrocioruro.



(I)

10 El compuesto de fórmula I se describió por primera
vez con la referencia VI en la solicitud de patente españo-
15 la n.º 452,700 perteneciente a la firma solicitante, presen-
tada en 26-10-76 en la que se reivindica un primer procedi-
miento para su preparación, y en donde se describen sus
propiedades farmacológicas.

20 El compuesto mencionado es una sustancia de posi-
ble interés como analgésico, que se prepara por reacción
entre el bromuro de 3-tenil-magnesio y la 2-ciano-1,4,5-
-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

25 La reacción se realiza en condiciones de alta dilu-
ción y en atmósfera inerte en el seno de éter anhidro man-
tenido a temperatura de reflujo. Tras extraer con un disol-
vente orgánico se obtiene el compuesto de fórmula I que se
caracteriza en forma de hidrocioruro.

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

1 Ejemplo: Obtención de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-
-tetrahidropiridina (I).

5 Para la obtención de cloruro de 2-tienilmagnesio
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 empaque
ta la columna del reactor con 70 gr. de magnesio en viru-
tas alternando con ligeras capas de cloruro mercúrico y se
10 cubre con una disolución saturada de cloruro mercúrico en
éter anhidro. Se deja en reposo durante 48 h. y a continua-
ción 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 introdu-
15 cen 5,5 gr. de 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina disueltos en 75 ml. de éter anhidro. En un embudo
de decantación se disponen 8 gr. de bromuro de 3-tenilo di-
sueltos en 75 ml. de éter anhidro. Se añaden unas gotas de
la disolución de halogenuro sobre la columna de magnesio y
20 cuando se aprecia que se ha iniciado la reacción se calien-
ta el matraz a la temperatura de reflujo, prosiguiéndose
la adición lentamente durante 3 h. Durante todo el proceso
se mantiene la atmósfera de nitrógeno en el sistema. Fina-
lizada la adición se prosigue la agitación durante 4 h. a
25 la temperatura de reflujo y 1 h. a temperatura ambiente,
al cabo de las cuales la disolución etérea se vierte sobre
150 ml de disolución acuosa de cloruro amónico y hielo y
se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado. La diso-
lución etérea se decanta y se extrae con ácido clorhídrico
30 al 10%. La capa acuosa se alcaliniza con hidróxido amóni-

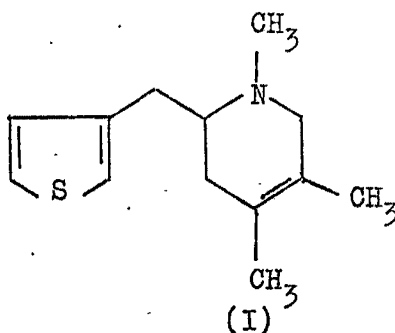
1 co concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo de
secado con sulfato magnésico y evaporado proporciona 5,5
gr. de un aceite que se purifica por destilación, recogién
dose 1,8 gr. (rendimiento 21%) de 2-(3-tenil)-1,4,5-trime-
5 til-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I) (p.e. 75-85°C/0.06 mm
Hg). Se precipita el hidrocioruro que recristalizado de
acetona-éter tiene un punto de fusión 153-5°C.

Análisis calculado para C₁₃H₂₀NSCl : C=60,56; H= 7,82;
N= 5,42; S= 12,43, Cl= 13,75; Hallado: C= 60,37; H= 8,09;
10 N= 5,40; S= 12,32; Cl= 14,17

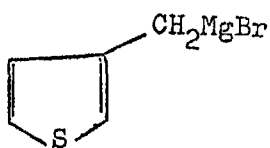
REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

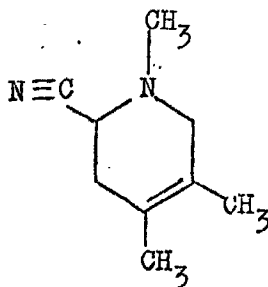
1^a.- Un procedimiento para la obtención de 2-(3-
-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la
20 fórmula I



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



5 con la 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
de fórmula



porque tras extraer con disolvente orgánico se obtiene el
compuesto I que se purifica por sucesivas recristalizaciones
de su hidrocioruro.

15 2ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(3-
-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

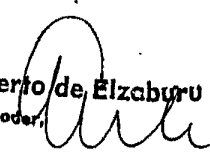
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
de y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cinco hojas escritas a máquina
20 quina por una sola cara.

Madrid, 20. JUN. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



CR.

30

