



ESPAÑA

459926

ES	459926	AI
FECHA DE PRESENTACION 20 JUN 1977		

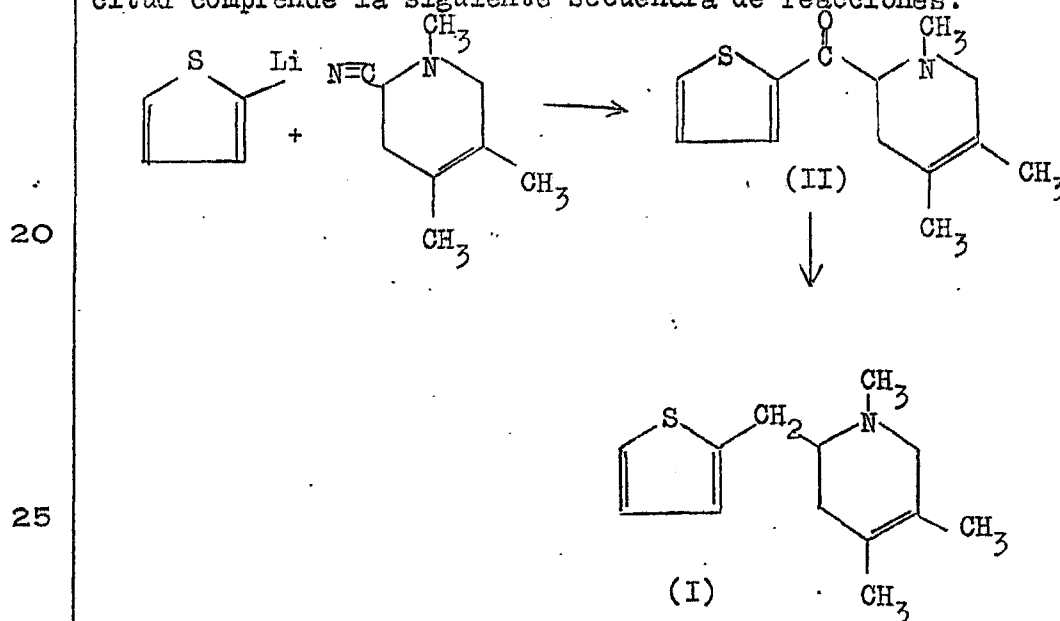
PATENTE DE INVENCION CONCEDIDA

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-TENIL)-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		
72 INVENTOR (ES) Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartes, Mercedes Alvarez Domingo, Natividad Valls Solsona, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.602)		

1 El presente invento se refiere a un nuevo procedi-
 miento para la obtención de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,
 3,6-tetrahidropiridina de fórmula I, a la de un intermedio
 de su preparación, la 2-tienil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetra-
 5 hidro-2-piridil-cetona de fórmula II, y las sales de adi-
 ción de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables,
 por ejemplo los hidrocioruros.

El compuesto I aparece descrito con la referencia
 V en la patente española nº 441.097 perteneciente a la fir-
 10 ma solicitante, presentada el 19 de Septiembre de 1975 y
 concedida el 17 de Noviembre de 1976 en la que se describe
 un procedimiento para la preparación de dicho compuesto dis-
 tinto del descrito en la presente solicitud, así como sus
 propiedades farmacológicas como analgésico.

15 El nuevo procedimiento objeto de la presente soli-
 citud comprende la siguiente secuencia de reacciones:



El compuesto intermedio de fórmula II es un pro-
 ducto nuevo dotado de actividad analgésica.

30

En la primera parte del proceso se hace reaccio-

1 nar 2-tienil-litio, recientemente preparado por la acción
del butil-litio sobre tiofeno, con 2-ciano-1,4,5-trimetil-
-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La reacción se efectua añadien-
do en atmósfera inerte la 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-te-
5 trahidropiridina sobre el 2-tienil-litio a una temperatura
comprendida entre los -10° y -20°C , y luego manteniendo la
mezcla a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras hi-
drolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico se sepa-
ra la capa acuosa, que alcalinizada con hidróxido sódico
10 proporciona la 2-tienil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
-2-piridil cetona (II) al extraer con un disolvente orgáni-
co.

La cetona II, así preparada, se transforma en 2-
-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I)
15 por la acción de la hidracina en medio básico fuerte, por
ejemplo de hidróxido potásico, en el seno de un disolvente
de elevado punto de ebullición como el etilenglicol. Al ver-
ter la mezcla resultante sobre hielo y agua y extraer con
éter se obtiene la 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetra-
20 hidropiridina (I), compuesto del que se prepara el hidroclo-
ruro.

Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de
ilustración y en ningún modo han de considerarse como limi-
tativos del alcance del invento.

25 Ejemplo 1: obtención de la 2-tienil 1,4,5-trimetil-
-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (II)

Sobre una disolución de 10 gr. de tiofeno en 30
ml. de éter etílico anhidro mantenida a una temperatura com-
prendida entre -10°C y -20°C se añaden, gota a gota y bajo
30 atmósfera de nitrógeno, 116 ml. de una disolución etérea

1 1 N de n-butil-litio recientemente preparado. Finalizada la
adición se agita la mezcla 1 hora a temperatura ambiente y
se hierve a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido este
5 tiempo se enfría a -10°C y se añaden lentamente bajo atmós-
fera de nitrógeno 20 gr. de 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-
-tetrahidropiridina disueltos en 100 ml. de éter anhidro.
La temperatura durante la adición debe mantenerse a -20°C .
La disolución resultante se hierve a reflujo durante 30 mi-
nutos, tras lo cual se enfría y se adiciona ácido clorhídri-
10 co 4 M hasta pH ácido. A continuación se elimina por desti-
lación todo lo que hierve por debajo de 100°C . El residuo
resultante se calienta durante 1 hora a reflujo, se enfría,
se alcaliniza con hidróxido sódico 2N y se extrae con éter.
La disolución etérea se seca con sulfato magnésico anhidro
15 y tras eliminar el disolvente a presión reducida proporcio-
na 16,5 gr. (Rendimiento 70%) de la cetona II que se purifi-
ca por destilación a presión reducida. Se obtienen 15,6 gr.
que se convierten en el correspondiente hidrocioruro de pun-
to de fusión 140°C (acetona-etanol abs.).
20 Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NOSCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C=53,90; H=6,90;
N=4,83; Cl=12,2.

Hallado: C=53,36; H=6,91; N=4,87; Cl=12,14

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

25 Se disuelven 5,8 gr. de hidróxido potásico en 42
ml. de etilenglicol calentando hasta 120°C . A esta disolu-
ción se añaden 4,6 gr. de hidracina al 85% y 6 gr. de 2-tie-
nil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil cetona (II).
La mezcla resultante se somete a agitación y se calienta
30 durante 1 hora a 160°C . Por destilación se elimina todo lo

1 que hierve debajo de 160°C y la disolución resultante se
mantiene a esta temperatura durante 4 horas. Transcurrido
este tiempo la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y
se extrae varias veces con éter. La capa éterea se lava con
5 agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se elimina el
disolvente. Se obtienen 3,4 gr. (Rendimiento 57%) de un
aceite que se purifica por destilación a vacío, y a conti-
nuación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo
con $C_6H_6/CHCl_3$: 4/6. Se obtiene así la 2-(2-tenil)-1,4,5-
10 -trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I) que se convierte
en su hidrocioruro, que cristalizada de acetona-éter tiene
un punto de fusión = 134-5°C.
Análisis calculado para $C_{13}H_{20}NSCl$: C=60,56; H=7,82; N=5,42;
S=12,43; Cl=13,75.
15 Hallado: C=60,28; H=7,78; N=5,41; S=12,27; Cl=13,78.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL
INVENTO.

20 Si bien en la patente española 441.097 se descri-
bieron ya ensayos con el compuesto de fórmula I, en la pre-
sente se ilustran de nuevo dichos ensayos lo cual permiti-
rá establecer una comparación de sus propiedades con las
del nuevo producto II.

Productos

25 I - 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
II - 2-tienil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-
-cetona.

Son productos con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

1 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 administrado por vía intraperitoneal, contando el número de muertes a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal 50 (DL₅₀) se ha efectuado por el test de Litchfield Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido.

TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	75,4
II	302,7
Dextropropoxifeno	140

15 B - ACTIVIDAD ANALGESICA

1.- Analgesia térmica

20 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.

25 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.

Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

TABLA II

Tratamiento	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	--	48,6 \pm 5,633	---	---
I	50	56 \pm 1,844	N.S.	N.S.
Dextropropoxifeno	50	72,5 \pm 10,759	p < 0,05	---

10

(1) Valores medios \pm error standard de la media
El Producto I no tiene actividad analgésica térmica.

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Incremento tiempo de reacción en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	--	0,9 \pm 0,9	---	---
Dextropropoxifeno	65	11,1 \pm 2,7	p < 0,001	---
II	65	0,7 \pm 1,7	N.S.	p < 0,001

20

El Producto II carece de actividad analgésica.

2.- Analgesia Química

25

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.

30

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.

1 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 las tablas 4 y 5.

5 TABLA IV

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	---	82,7 \pm 5,687	---	---
10 I	30	63,7 \pm 5,235	p < 0,05	N.S.
Dextropropoxifeno	30	50,2 \pm 6,33	p < 0,002	---

15 El producto I tiene actividad analgésica de igual potencia que el dextropropoxifeno.

TABLA V

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	---	79,4 \pm 4,9	---	---
Dextropropoxifeno	30	23,1 \pm 5,3	p < 0,001	---
20 II	30	74,7 \pm 8,3	N.S.	p < 0,001

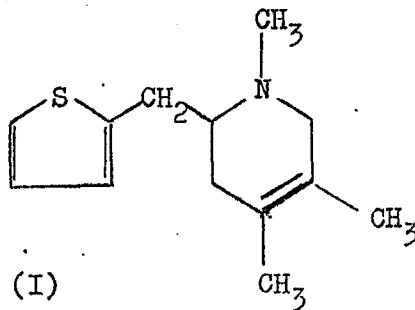
25 El Producto II carece de actividad analgésica.

- 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:

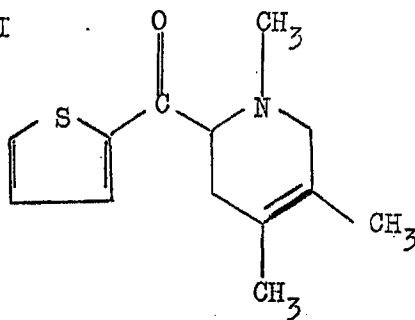
1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-tienil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula

10 la I.



15

caracterizado por a) hacer reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno, 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con una disolución etérea de 2-tienil-litio recientemente preparado, y someter a hidrólisis ácida obteniéndose la 2-tienil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona de fórmula II



25

pe y en una segunda etapa b) reducir el compuesto de fórmula II por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina, en el seno de un disolvente de elevado pun-

30

1 to de ebullición a 2-(2-tienil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetra
hidropiridina (I).

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque en la etapa a) la obtención de la 2-tie-
5 nil-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (II)
se realiza bajo atmósfera inerte entre la 2-ciano-1,4,5-tri
metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2-tienil-litio recién
temente preparado.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, carac-
10 terizado porque en la etapa b) la reducción de la 2-tienil
1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (II) tie
ne lugar por calentamiento en medio básico en presencia de
hidrato de hidracina.

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

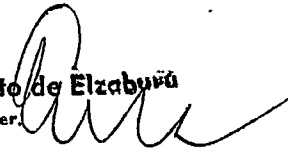
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y con los fines que se han especificado.

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

20 Madrid, 20. JUN 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



25



30