

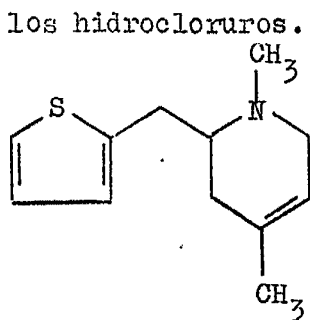


ESPAÑA

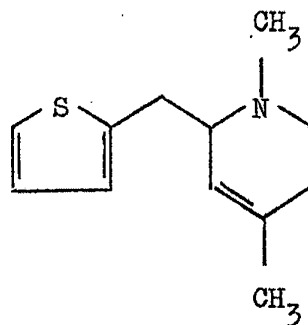
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DOS DERIVADOS DE 2-(2-TENIL)- -TETRAHIDROPIRIDINA".		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORICS 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 DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 65.606)

1 El presente invento se refiere a la obtención de
dos derivados de 2-(2-tenil)-tetrahidropiridina, concreta-
mente la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridi-
na de fórmula I y la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-
5 hidropiridina de fórmula II, así como a la de sus sales de
adición con ácidos farmacológicamente aceptables por ejem-
plo los hidroclozuros.



(I)



(II)

15 Los compuestos antes mencionados son sustancias
con posible interés como analgésicos y aparecen con las re-
ferencias V y VI, respectivamente, en las solicitudes de
patente españolas nos. 441.142 y 441.143, ambas pertenecien-
tes a la firma solicitante, presentadas el 20 de Septiembre
de 1.975, en las que se describen dos procedimientos dis-
20 tintos para la preparación de dichos compuestos, así como
sus propiedades farmacológicas como analgésicos.

Los compuestos citados se obtienen, de acuerdo con
el método del invento, por reacción entre el cloruro de
2-tenilmagnesio y la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tertrahi-
25 dropiridina. La reacción se realiza en condiciones de alta
dilución y en atmósfera inerte en el seno de éter anhidro
mantenido a la temperatura de reflujo. Tras extraer con
un disolvente orgánico se obtiene una mezcla de los com-
30 puestos I y II que se separan por sucesivas recristaliza-

1 ciones de sus hidroccloruros.

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

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

10 Para la obtención del cloruro de 2-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 em-
15 paquete la columna del reactor con 70 gr. de magnesio en virutas alternando con ligeras capas de cloruro mercúrico y se cubre con una disolución saturada de cloruro mercúrico en éter anhidro. Se deja en reposo durante 48 h. y a
20 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 intro-
ducen 12 gr. de 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina disueltos en 150 ml. de éter anhidro. En un embudo de
25 decantación se disponen 14 gr. de 2-clorometil-tiofeno disueltos en 100 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
adición lentamente durante 3 h. Durante todo el proceso se mantiene la atmósfera de nitrógeno en el sistema.

30 Finalizada la adición se prosigue el reflujo duran

1 te 4 h., al cabo de las cuales la disolución etérea se vierte
 te sobre 150 ml. de disolución acuosa de cloruro amónico y
 hielo, y se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado.
 La disolución etérea se decanta y se extrae con ácido clor-
 5 hídrico al 10%. La capa acuosa se alcaliniza con hidróxido
 amónico concentrado y se extrae con éter. El extracto eté-
 reo desecado con sulfato magnésico y evaporado proporcio-
 na 10,9 gr. de un aceite que destila (p.e. 97-106°C/ 0.02
 mm Hg) para dar 4,1 gr. de mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dime-
 10 til-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I) y 2-(2-tenil)-1,4-dime-
 til-1,2,5,6-tetrahidropiridina (II). Rendimiento global del
 proceso 22%. De dicha mezcla se precipita el hidrocloreuro
 que recristalizado varias veces de acetona-éter proporcio-
 na el compuesto II puro en forma de hidrocloreuro. Punto de
 15 fusión 108-9°C. (acetona-éter). Análisis calculado para

$$\begin{array}{ccccccc} \text{C} & \text{H} & \text{ClNS} & \cdot & 1/2\text{H} & \text{O} & \\ 12 & 18 & & & 2 & & \\ \text{C} = & 57,00; & \text{H} = & 7,57; & \text{N} = & 5,54; & \text{Cl} = & 14,04. \end{array}$$
 Encontrado : C= 57,24; H= 7,57; N= 5,56, Cl= 14,05.

Las aguas madres de la primera cristalización se
 concentran y tras varias recristalizaciones del sólido re-
 20 sultante, proporcionan el hidrocloreuro del compuesto I, de
 punto de fusión 137-9°C. Análisis calculado para $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{ClNS} \\ & 12 & 18 \end{array}$:
 C= 59,11; H= 7,44; N= 5,74. Encontrado: C= 58,90; H= 7,57;
 N= 5,50

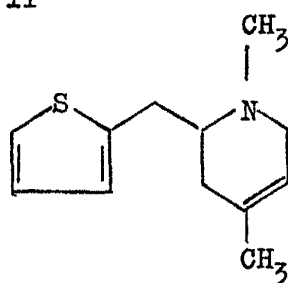
25

30

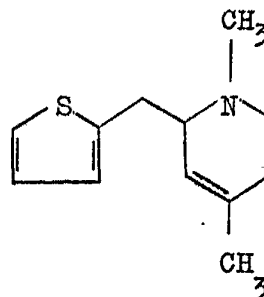
REIVINDICACIONES

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 dos derivados de 2-(2-tenil)-tetrahidropiridina, la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I y la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II

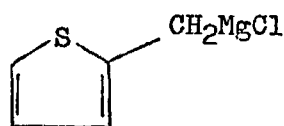


(I)

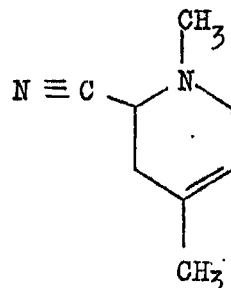


(II)

caracterizado porque se hace reaccionar bajo atmósfera inerte y en condiciones de alta dilución el cloruro de 2-tenil magnesio de fórmula



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



1 y porque tras extraer con un disolvente orgánico se obtiene una mezcla de los compuestos I y II que se separan por sucesivas cristalizaciones de sus hidroccloruros.

5 2ª.- Un procedimiento para la obtención de dos derivados de 2-(2-tenil)-tetrahidropiridina.

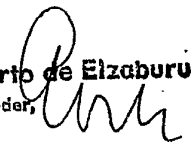
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

10 Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



15

20

25

CR.

30

