



8 FEB 1978  
CONCEPCION

PATENTE DE INVENCION

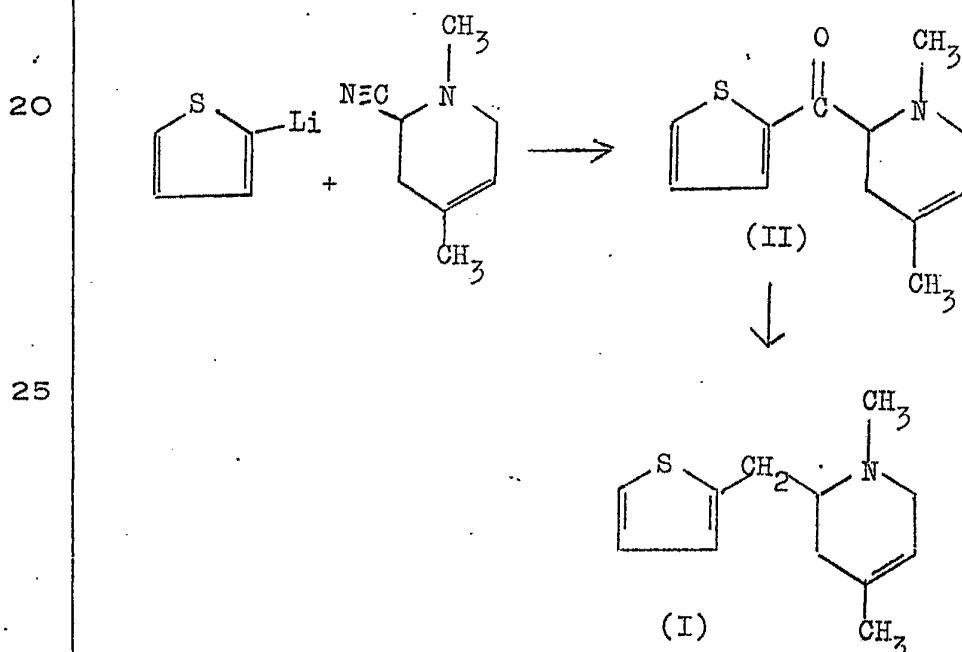
ES (11) 459929 (10) A1  
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION  
20 JUN 1977

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-TENIL)-1,4-DIMETIL- -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, Juan Bosch Cartes, Mercedes Alvarez Do- mingo, Natividad Valls Solsona, Cristóbal Martínez Roldán y Fer- nando Rabadán Peinado.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.605)		

1 El presente invento se refiere a un nuevo proce-  
dimiento para la obtención de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,  
3,6-tetrahidropiridina de fórmula I, a la de un intermedio  
de su preparación, la 2-tienil-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahi-  
5 dro-2-piridil cetona de fórmula II que es un producto nue-  
vo, y a la de sales de adición de los mismos con ácidos far-  
macológicamente aceptables, por ejemplo los hidrocioruros.

El compuesto I se describió por vez primera con  
la referencia V en las solicitudes de patente españolas  
10 Nos. 441.142 y 441.143 pertenecientes a la firma sollicitan-  
te, presentadas el 20 de Septiembre de 1.975, en las que se  
describen distintos procedimientos para la preparación de  
dicho compuesto, así como sus propiedades farmacológicas  
como analgésico.

15 Los compuestos mencionados son sustancias de po-  
sible interés como analgésicos y se preparan según la si-  
guiente secuencia de reacciones:



1 En la primera parte del proceso se hace reaccionar  
2-tienil-litio, recientemente preparado por la acción del  
butil-litio sobre el tiofeno, con 2-ciano-1, 4-dimetil-1,  
2,3,6-tetrahidropiridina. La reacción se efectúa añadiendo  
5 en atmósfera inerte la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-  
hidropiridina sobre el 2-tienil-litio a una temperatura  
comprendida entre  $-10^{\circ}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ , y luego manteniendo la mez-  
cla a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras  
hidrolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico se  
10 separa la capa acuosa, que alcalinizada con hidróxido só-  
dico proporciona la 2-tienil 1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahi-  
dro-2-piridil cetona (II) al extraer con un disolvente or-  
gánico.

15 La cetona II, así preparada, se transforma en 2-  
-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I) por  
la acción de la hidracina en medio básico fuerte, por ejem-  
plo 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  
20 éter, se obtiene la 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-  
hidropiridina (I), compuesto del que se prepara el hidro-  
cloruro.

25 Los siguientes ejemplos se dan solo a título de  
ilustración y en ningún caso han de considerarse como li-  
mitativos del alcance del invento.

Ejemplo 1: Obtención de la 2-tienil 1,4-dimetil-1,2,3,6-  
-tetrahidro-2-piridil cetona (II)

Sobre una disolución de 13,44 g de tiofeno en 35 ml. de éter etílico anhidro mantenida a una temperatura entre -10°C y -20°C se añaden, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, 140 ml. de una disolución etérea 1,19N de n-butil-litio recientemente preparada. Finalizada la adición se agita la mezcla 1 hora a temperatura ambiente y se hierve a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se enfría a -10°C y se añaden lentamente bajo atmósfera de nitrógeno 20 g. de 2-ciano-1,4 dimetil-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 minutos, tras lo cual se enfría y se adicionan 100 ml. de HCl 4 M hasta pH ácido. A continuación se elimina por destilación 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 y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 17,5 gr. de la cetona II. Rendimiento 59%.

Se someten a destilación 5 gr. del producto bruto de reacción (p.e. 100°C/0,25 mmHg) obteniéndose 3,8 gr. de un aceite amarillento del que se precipita el hidrocloruro, que recristalizado de acetona anhidra-etanol absoluto proporciona 1,5 gr. de punto de fusión 204-5°C. Análisis calculado para  $C_{12}H_{16}NOSCl$  C: 55,94; H: 6,21; N: 5,43; Cl: 13,76 Hallado C: 56,23; H: 6,65; N: 5,67; Cl: 13,92

1 Ejemplo 2.- Obtención de 2-(2-tienil)-1,4 dimetil-1,2,3,6-  
-tetrahidropiridina (I)

5 Se disuelve 1 gr. de hidróxido potásico en 25 ml.  
de etilenglicol calentando hasta 120°C. A esta disolución  
se añade 1 gr. de hidracina al 85% y 1 gr. de 2-tienil  
1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil cetona (II). La  
mezcla resultante se somete a agitación y se calienta du-  
10 rante 1 hora a 160°C. Por destilación se elimina todo lo  
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 etérea se la-  
va con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se  
15 elimina el disolvente. Se obtienen 0,4 gr. de un aceite  
que se purifica por destilación a vacío, y a continuación  
se cromatografía sobre gel de sílice.

20 Se obtiene así la 2-(2-tienil)-1,4-dimetil-1,2,3,  
6-tetrahidropiridina (I) que se convierte en su hidroclo-  
ruro, que cristalizado de acetona-éter tiene un punto de  
fusión de 137-9°C. Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NSCl  
C: 59,11; H: 7,44; N: 5,74. Encontrado: C: 58,90; H: 7,57;  
N: 5,50.

25 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

30 Aunque las propiedades farmacológicas del produc-  
to I ya han sido descritas en las patentes españolas  
441.141 y 441.142, se vuelven a describir en la presente  
memoria, junto con los del nuevo producto II.

Productos

I - 2-(2-tienil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

II - 2-tienil 1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil ce  
tona.

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

A - TOXICIDAD AGUDA

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 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>Producto</u>	<u>DL-50 (mg/kg)</u>
I	90,22
II	263,6
Dextropropoxifeno	140

B- ACTIVIDAD ANALGESICA

1.- Analgésica térmica.- 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.

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 Dextropropoxifeno vs Control	
Control	--	28,5 $\pm$ 4,707	---	---
I	30	156 $\pm$ 23,216	N.S.	p $\angle$ 0.001
Dextropropoxifeno	30	120,45 $\pm$ 18,947	---	p $\angle$ 0.001

(1) Valores medios  $\pm$  error standard de la media

El producto I tiene la misma potencia analgésica que el dextropropoxifeno.

TABLA III

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo reacción en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Signif. Control	Diferencias Dextrop.
Control	--	0,4 $\pm$ 1,3	---	---
Dextropropoxifeno	65	10,1 $\pm$ 2,9	p/ 0.001	---
II	65	2,1 $\pm$ 1,2	N.S.	p/ 0.001

El producto II carece de actividad analgésica.

2.- Analgésica 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.

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 las tablas 4 y 5.

TABLA IV

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación Control	Diferencias Dextropropoxifeno
Control	--	56,10 $\pm$ 6,096	---	---
I	30	44,6 $\pm$ 4,771	p $\angle$ 0.05	N.S.
Dextropropoxifeno	30	28,30 $\pm$ 4,721	---	p $\angle$ 0.005

El producto I carece de acción analgésica.

TABLA V

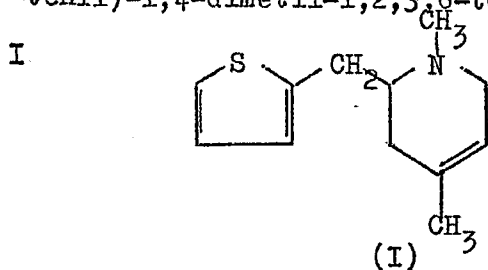
Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación Control	Difer. Dextropropoxifeno
Control	--	79,4 $\pm$ 4,9	---	---
Dextropropoxifeno	30	23,1 $\pm$ 5,3	p $\angle$ 0.001	---
II	30	75,3 $\pm$ 22,3	N.S.	p $\angle$ 0.001

El producto II carece de actividad analgésica.

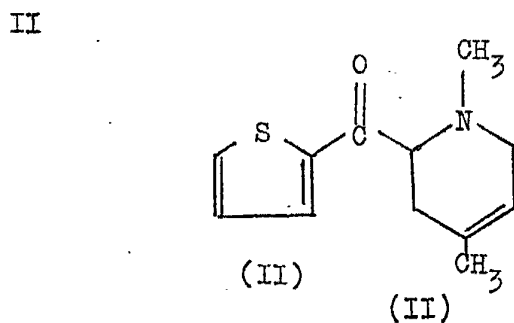
REIVINDICACIONES

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-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula



caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno, 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con una disolución etérea de 2-tienil-litio recientemente preparado, y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene la 2-tienil 1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil cetona de fórmula



que se reduce por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición a 2-(2-tienil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I).

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-

1 racterizado porque la obtención de la 2-tienil 1,4-dimetil-  
1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil cetona (II) se realiza por  
reacción bajo atmósfera inerte entre la 2-ciano-1,4-dime-  
til-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 2-tienil-litio reciente-  
5 mente preparado.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque la reducción de la 2-tienil 1,4-dimetil-  
1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil cetona (II) tiene lugar por  
calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hi-  
10 dracina.

4ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-te-  
nil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

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

15 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 20. JUN 1977

P.A. Alberto de Elzaburu  
Por Poder

20

25

30