



10 ES	11 21	NÚMERO <b>462994</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION <b>07.OCT.1977</b>	

462994

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D // A01K</b>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION  "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(3-TENIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-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, Francisco López Calahorra, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE  ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.369)		

IAR.

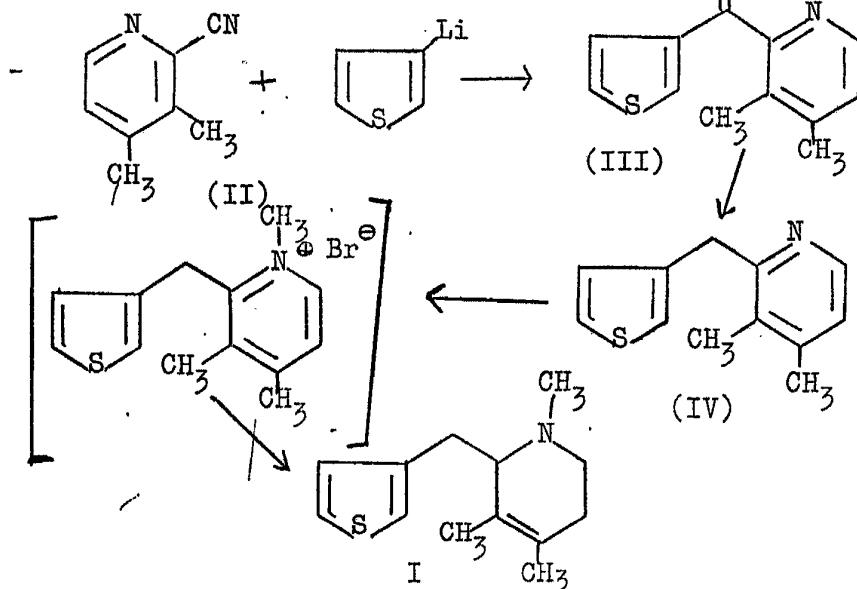
POOR  
QUALITY

1 El presente invento se refiere a un nuevo procedi-  
miento para preparar la 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-  
-tetrahidropiridina de fórmula I y sus sales de adición con  
ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo hidroclo-  
5 ruros, a partir del 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (II) com-  
puesto descrito en la solicitud de patente española nº  
435.984 perteneciente a la firma solicitante presentada con  
fecha del 25 de Marzo de 1975 así como de los productos in-  
termedios de la preparación del producto I : la 3-tienil  
10 3,4-dimetil-2 piridil cetona de fórmula III, la 2-(3-tenil)-  
-3,4-dimetilpiridina de fórmula IV, y las sales de adición  
de los mismos ácidos farmacológicamente aceptables.

Dicho compuesto I fué descrito por primera vez, con  
la referencia II, en la solicitud de patente española nº  
15 434.845 de la firma solicitante presentada el 19 de febrero  
de 1975 en la que aparece como producto intermedio en la pre-  
paración del  $\alpha$ -2,5,9-trimetiltieno/ $\overline{2}$ ,3-f/morfano. En dicha  
solicitud se describen tanto un método para la preparación  
de dicho compuesto como sus propiedades farmacológicas como  
20 analgésico.

Los compuestos mencionados son sustancias farmacéu-  
ticas nuevas de posible interés como analgésicos y se pre-  
paran de acuerdo con el método del invento según la siguien-  
te secuencia de reacciones:

1



5

10

En la primera parte del proceso se hace reaccionar la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (II) con 3-tienil-litio recientemente preparado por la acción del butil-litio sobre el 3-bromotiofeno a muy baja temperatura, en atmósfera inerte, añadiendo la disolución etérea del 3-tienil-litio sobre la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina disuelta en un disolvente anhidro. Tras hidrolizar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico y alcalinizar con NaOH, se extrae con un disolvente orgánico con lo que se obtiene la 3-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (III), la cual se purifica por paso a través de una columna de gel de sílice.

15

20

La cetona III se transforma en 2-(3-tienil)-3,4-dimetilpiridina (IV) por la acción de la hidracina en medio básico fuerte, por ejemplo de hidróxido potásico, calentando a reflujo en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición, como el etilenglicol. Al verter la mezcla resultante sobre hielo y extraer con éter, se obtiene 2-(3-tienil)-3,4-dimetilpiridina (IV), compuesto del que se prepara el hidrocioruro.

25

30

En una siguiente fase del proceso, el compuesto de

1 fórmula IV se calienta, a la temperatura de reflujo en pre-  
sencia de un exceso de bromuro de metilo, en el seno de un  
disolvente anhidro, por ejemplo, acetona o benceno. De la di-  
solución precipita el intermedio bromuro de 2-(3-tenil)-1,3,  
5 4-trimetilpiridinio que se disuelve en metanol y se trata  
con borohidruro sódico, calentándose a la temperatura de re-  
flujo durante 6 h. Previa dilución con agua y extracción con  
éter se obtiene la 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetra-  
hidropiridina (I), que se purifica por destilación y del  
10 que se obtiene el hidrocloreto correspondiente.

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

15 Ejemplo 1: "Obtención de 2-tienil 3,4-dimetil-2-piridil ce-  
tona" (III)

En un matraz se colocan 540 ml de una disolución de  
n-butil-litio 1,18 N recientemente preparada y enfriada a  
-70°C. Sobre ella se vierte gota a gota una disolución forma-  
da por 400 ml de éter anhidro y 74,2 grs de 3-bromotiofeno,  
20 a una velocidad tal que permita mantener la temperatura an-  
terior a lo largo de la adición. Una vez completada ésta  
se agita la mezcla durante 10 m y mediante una corriente de  
nitrógeno anhidro se pasa la mezcla reaccionante, tan len-  
tamente como sea posible, a otro matraz donde se encuentran  
25 34 grs de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (II) disueltos en ben-  
ceno anhidro también a -70°C. Finalizada la adición se man-  
tiene la mezcla reaccionante a dicha temperatura durante 2  
h., tras las cuales se hierve a reflujo la mezcla de reac-  
ción durante 30 m. Transcurridos éstos, la disolución así  
30 obtenida se lleva a pH ácido mediante la adición de ácido

1 clorhídrico al 30%, se separa la capa etérea por decanta-  
ción, se hierve a reflujo durante 2 horas la capa acuosa, se  
basifica con hidróxido amónico y se extrae con cloroformo.  
Una vez secada la capa orgánica y evaporada a sequedad se  
5 obtiene un aceite que se somete a una cromatografía en co-  
lumna sobre gel de sílice con hexano/benceno como eluyente;  
la fracción eluida con benceno resulta ser III. Se obtie-  
nen 29,1 gr de producto puro. Rendimiento 52,5%. De una  
muestra analítica se precipita el hidrocioruro que recris-  
10 talizado de acetona, presenta un punto de fusión de 198-200  
°C. Análisis calculado para  $C_{12}H_{12}ClNOS$ : C, 56,80; H, 4,76;  
N, 5,51; S, 12,63; Cl, 13,97. Hallado: C, 56,81; H, 4,93; N,  
5,28; S, 12,88; Cl, 13,80.

Ejemplo 2: "Obtención de 2-(3-tenil)-3,4-dimetilpiridina(IV)".

15 Sobre una disolución de 21,6 gr de hidróxido potásico en 140 ml. de etilenglicol se vierten 17,9 gr. de hi-  
drato de hidracina al 80% y 24 gr. de cetona III. Esta mez-  
cla se mantiene a ebullición durante 1 h., después se eli-  
mina todo lo que destile hasta que la temperatura de la mez-  
20 cla sea de 130°C y se prolonga la ebullición a reflujo a di-  
cha temperatura durante 4 horas más. Transcurrido este tiem-  
po se vierte la mezcla de reacción sobre 200 gr. de hielo,  
se extrae con éter, se lava la capa etérea con abundante  
agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el  
25 disolvente a presión reducida. El producto así obtenido  
se digiere en benceno anhidro, la capa bencénica se evapo-  
ra a sequedad y el residuo se somete a cromatografía en co-  
lumna sobre gel de sílice con benceno/cloroformo como eluyen-  
te. La fracción eluida con cloroformo es el producto desea-  
do IV. Se obtienen 5 gr de producto puro. Rendimiento 23%.

1 De una muestra analítica se precipita su hidrocioruro, el cual, recristalizado de acetona, funde 158-159°. Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}ClNS$ : C, 60,11; H, 5,89; N, 5,85. Hallado: C, 59,91; H, 5,92; N, 5,55.

5 Ejemplo 3: "Obtención de la 2-(3-tienil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I)"

Se disuelven 13,9 gr de IV en 55 ml de acetona anhidra y 18,5 ml de benceno también anhidro. Se enfría la mezcla a 0°C y se hace burbujear a su través 27,8 gr. de bromuro de metilo, manteniéndose a dicha temperatura durante 30 minutos agitando, tras lo cual se hierve a reflujo durante 4 h. El producto precipita en forma de un sólido blanco. Se obtienen 13,2 g. de producto que se disuelven en 100 ml. de metanol absoluto, y enfriando exteriormente con hielo y agitando enérgicamente se añaden 2 gr. de borohidruro sódico. Se hierve la mezcla de reacción a reflujo durante 6 h., tras lo cual se vierte sobre agua, se extrae con éter, la capa etérea se seca con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a vacío, recogién dose la fracción que lo hace a 95-97°C y 0,6 mm Hg, obteniéndose 4,8 gr de I puro. Rendimiento 25%: De una muestra analítica se precipita el hidrocioruro que recristalizado de acetona/éter funde a 117-122°C. Análisis calculado para  $C_{13}H_{20}ClNS$ : C, 60,57; H, 7,81; N, 5,43; S, 12,44; Cl, 13,75. Hallado: C, 60,64; H, 7,82; N, 5,31; S, 12,35; Cl, 13,86.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS NUEVOS PRODUCTOS DESCRITOS EN ESTA SOLICITUD DE PATENTE

Productos

30  
26097

III 3-tienil 3,4-dimetil-2-piridilcetona

## 1 IV - 2-(3-tenil)-3,4-dimetil-piridina

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

A - TOXICIDAD AGUDA

5 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 10 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

15	<u>Producto</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
	III	140
	IV	104,5
	Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA20 1 - Analgésia 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.

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

1

TABLA II

Tratamien tos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferen cias	
			Controles	Dextropropo- xifeno
Control	-	48,8 $\pm$ 5,033	-	-
III	50	44,7 $\pm$ 4,582	N.S.	p < 0,0005
Dextropro poxifeno	50	91,3 $\pm$ 7,894	p < 0,0005	

5

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

El producto III carece de acción analgésica.

10

TABLA III

Tratamien to	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferen cias	
			Controles	Dextropro- poxifeno
Control	-	0,9 $\pm$ 0,9	-	-
IV	65	1,5 $\pm$ 1,7	N.S.	p < 0,001
Dextropro poxifeno	65	8,5 $\pm$ 0,8	p < 0,001	

15

El producto IV carece de acción analgésica

20

2 - Analgésia 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 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético. Los resultados están expresados en las tablas 4 y 5

30

1

TABLA IV

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	-	109,9 $\pm$ 6,362	-	-
III	25	92,9 $\pm$ 11,862	N.S.	p < 0,0005
Dextropropoxifeno	25	27,8 $\pm$ 8,365	p < 0,00005	-

5

El producto III carece de acción analgésica

10

TABLA V

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	-	79,4 $\pm$ 4,9	-	-
IV	30	61,7 $\pm$ 3,2	p < 0,01	p < 0,001
Dextropropoxifeno	30	23,1 $\pm$ 5,3	p < 0,001	-

15

El producto IV presenta actividad analgésica, pero de menor intensidad que dextropropoxifeno.

20

25

30

21077

1

REIVINDICACIONES

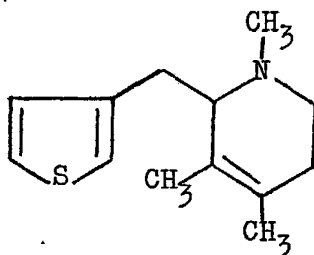
5

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:

10

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

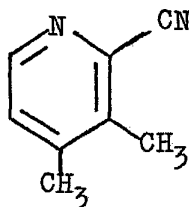
15



I

caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar, bajo atmósfera de nitrógeno, 2-ciano-3,4-dimetilpiridina de fórmula (II)

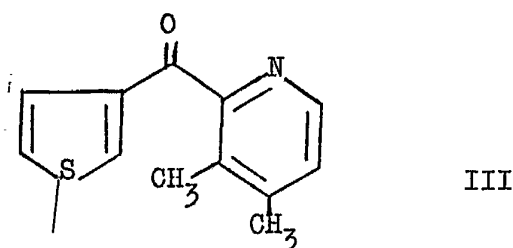
20



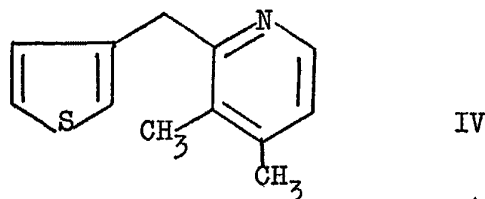
25

II

1 con una disolución etérea de 3-tienil-litio recientemente  
preparado, y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene la  
3-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (III)



10 que se reduce por calentamiento en medio básico en presencia  
de hidrato de hidracina en el seno de un disolvente de ele-  
vado punto de ebullición a 2-(3-tienil)-3,4-dimetilpiridina  
(IV)



la cual, a su vez, por calentamiento en presencia de bromuro  
de metilo y posterior reducción con tetrahidruro de boro y  
20 sodio en disolución metanólica se transforma en 2-(3-tienil)-  
-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula I.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracte-  
terizado por que la obtención de la 3-tienil 3,4-dimetil-  
-2-piridil cetona (III) se ha realizado por reacción bajo  
atmósfera inerte entre la 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (II)  
y 3-tienil-litio recientemente preparado.

30 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracte-  
terizado por la reducción de la 3-tienil 3,4-dimetil-2-piri-  
dil cetona (III) tiene lugar por calentamiento en medio bási-  
co en presencia de hidrato de hidracina.

1

4<sup>a</sup>.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
2-(3-TENIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA.

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

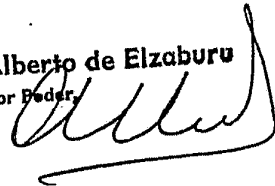
5

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

Madrid, 07. OCT. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder.



10

15

20

25