

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

9 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	471171
FECHA DE PRESENTACION	27 JUN 1978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA 2-BENZO/57PIRIMIDIL-1,4-DIIMIDIL-1,2,3,6-TETRAHIDRO-2-PIRIDIL-CETONA"

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

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

72 INVENTOR (ES)
D.Ricardo Granados Jarque, Da Mercedes Alvarez Domingo, D.Juan Bosch Cartes, D.Cristobal Martinez Roldan y D.Fernando Rabadan Peinado.

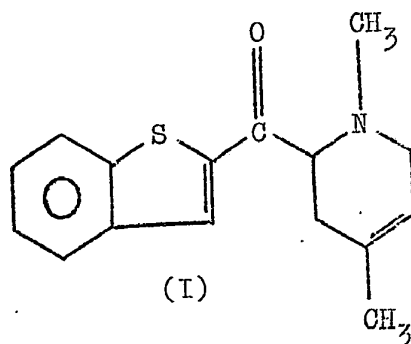
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.779)

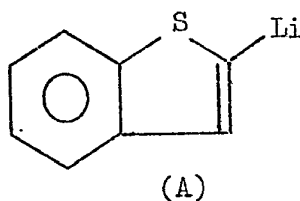
MCS/.

POOR QUALITY

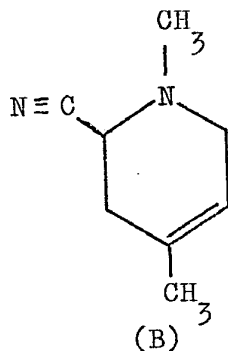
El presente invento se refiere a la obtención de la 2-benzo[*b*]tienil-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona de fórmula I y las sales de adición de la misma con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroclozuros.



El compuesto de fórmula I es un producto nuevo de posible interés como analgésico y se prepara, de acuerdo con el método del invento, haciendo reaccionar 2-benzo[*b*]tienil-litio de fórmula,



recientemente preparada por la acción del n-butil-litio sobre el benzo[*b*]tiofeno, con 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula B.



1 La reacción se efectúa añadiendo en atmósfera inerte la
2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina sobre la
disolución de 2-benzo[b]tienil-litio a una temperatura de
-20°C y luego manteniendo la mezcla a la temperatura de re-
flujo durante 45 minutos. Tras hidrolizar con ácido clor-
5 hídrico se separa la capa acuosa, que alcalinizada con
hidróxido sódico proporciona la 2-benzo[b]tienil 1,4-dime-
til-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (I), compuesto del
que se prepara su hidrocioruro.

10 El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilus-
tración y en ningún modo ha de considerarse como limitati-
vo del alcance del invento.

Ejemplo 1: Obtención de la 2-benzo[b]tienil 1,4-dimetil-
-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona(I).

15 Sobre 60 ml de una disolución 2N de n-butil-li-
tio en éter etílico mantenida a -20°C se añade bajo atmós-
fera de nitrógeno una disolución de 13,4 g (0,1 mol) de
benzo[b]tiofeno en 55 ml de éter anhidro. Finalizada la
20 adición se añaden 30 ml de éter anhidro y se mantiene 1
hora 30 minutos a reflujo de éter. Transcurrido este tiem-
po, se enfría de nuevo a -20°C y se adicionan bajo atmós-
fera de nitrógeno 14 g (0,1 mol) de 2-ciano-1,4-dimetil-
-1,2,3,6-tetrahidropiridina disueltos en 70 ml de éter an-
25 hidro. La temperatura debe mantenerse a -20°C durante la
adición. La disolución resultante se hierve a reflujo du-
rante 45 minutos, tras lo cual se enfría y se adiciona
ácido clorhídrico al 30% hasta pH ácido. A continuación
30 se elimina por destilación todo lo que hierve por debajo

1 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 tras eliminar el disolvente a
presión reducida proporciona 26 g de un aceite que se cro-
5 matografían a través de una columna de gel de sílice. Las
fracciones eluidas con benceno proporcionan 14,5 g de la
2-benzo[b]tienil 1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil
cetona (I), compuesto del que se prepara su hidrocloruro de
punto de fusión con descomposición 193-195°C (acetona-met-
10 nol-éter). Rendimiento 53%. Análisis calculado para --
 $C_{16}H_{18}NSOCl$: C, 62,44; H, 5,85; N, 4,55; S, 10,40; Cl, 11,53.
Hallado: C, 62,17; H, 5,98; N, 4,42; S, 10,34; Cl, 11,69.

Propiedades farmacológicas del producto del invento

15

A - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON AL-
BINO POR VIA INTRAPERITONEAL

20

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I com-
parativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en
ratón albino (FEB:CD-1), de 20 ± 1 g de peso.

Sexo de los animales: Hembras

Los animales se han mantenido en condiciones ambienta-
les (temperatura y humedad) reguladas.

25

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma
de suspensión al 2,5% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma
vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

30

Después de la administración, los animales se han ob-

1

servado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

5

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♀	350,0 ± 26,8

10

A' - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD AGUDA EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

15

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FfB:CD-1), de 22 ± 2 g de peso.

Sexo de los animales: Machos

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

20

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2,5% en agua destilada.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

25

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

30

1

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

5

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♂	435,0 ± 53,7

10

B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA FRENTE A ESTÍMULO TÉRMICO EN RATÓN ALBINO POR VÍA INTRA-
PERITONEAL.

15

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 20 ± 2 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

20

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

25

Se ha empleado la técnica de la placa caliente (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento en que el animal lame sus patas o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:
1. El experimentador desconocía los productos de en-

- 1 | sayo, que se han numerado previamente de un modo alea-
torio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.
- 5 | Treinta y quince minutos antes de la administración de los productos, los ratones se han colocado en la placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reacción normal que, en muestras condiciones experimentales, ha sido de $6,4 \pm 0,3$ segundos. Se han rechazado los animales con tiempos de reacción muy variables o superiores al valor promedio.
- 10 | El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una suspensión al 0,275% en suero fisiológico.
- 15 | El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.
- Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico al 0,9%.
- 20 |
- A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.
- 25 |
- Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

30

25048

1

5

10

15

20

25

30

25048

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo Reacción (segund) $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropoxifeno. ClH
Control	—	$0,8 \pm 0,6$	80		
Dextropropoxifeno ClH	55	$5,5 \pm 0,9$	43	$P < 0,001$	
I	55	$0,3 \pm 1,7$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

1 El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

C - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA FRENTE A ESTIMULO QUIMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRA-PERITONEAL

5

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB: CD-1), hembras de 22 ± 2 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

10

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

15

El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

20

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y

25

2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

30

25048

**POOR
QUALITY**

1

El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en agua destilada.

5

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

10

Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%. A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

15

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

25048

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Control. $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropoxi- feno. ClH
Control	—	71,1 \pm 4,3	78		
Dextropropoxi- feno ClH	25	30,0 \pm 2,2	40	P < 0,001	
I	25	65,8 \pm 4,6	10	P > 0,05	P 0,001

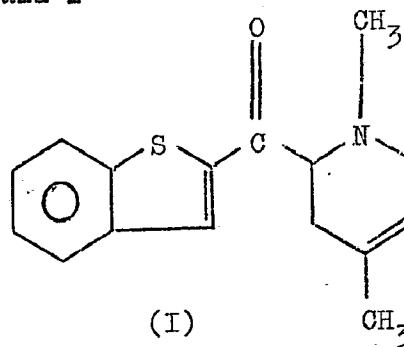
(1) Media \pm límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo químico.

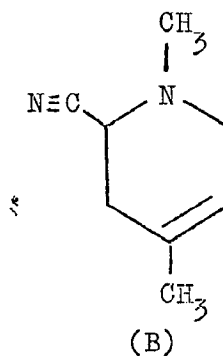
1 REIVINDICACIONES

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:

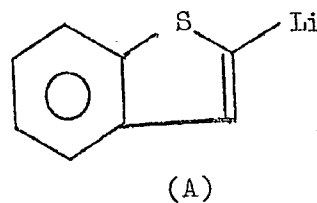
1ª.- Un procedimiento para la obtención de la 2-benzotienil-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona de fórmula I



caracterizado porque se hace reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno, 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula B



con una disolución etérea de 2-benzotienil-litio de fórmula A



1 recientemente preparada, y a continuación se realiza una hidrólisis ácida con lo que se obtiene la cetona I.

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LA 2-BENZO**[b]**PILENIL-1,4-DIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDRO-2-PIRIDIL-CETONA".


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

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

10 Madrid, 27 JUN. 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder



15

20

25

30