



ESPAÑA

20 DIC. 1978  
Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

471172

ES (11) (21) (22) (10) AT

FECHA DE PRESENTACION  
27. JUN. 1978

(30) PRIORIDADES:

(31) NUMERO (32) FECHA (33) PAIS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

Co7D/A61K

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA 3-BENZO[5,7]PIRIL 1,4,5-  
-TRIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDRO-2-PIRIDIL-CETONA"

(71) SOLICITANTE (S)

LABCRATORIOS 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)

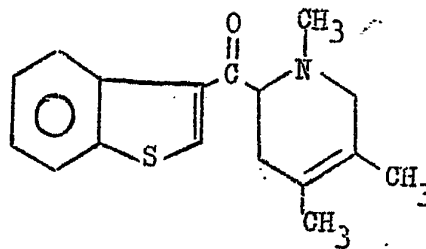
(74) REPRESENTANTE

DON ALFONSO DIEZ DE RIVERA (P.-68.945)

MCS/.

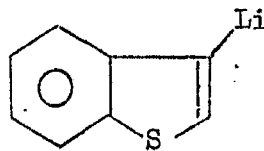
POOR  
QUALITY

1 El presente invento se refiere a la obtención de la  
 3-benzo[b]tienil-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-pi-  
 ridil-cetona de fórmula I y las sales de adición de la mis-  
 ma con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los  
 5 hidroclozuros.



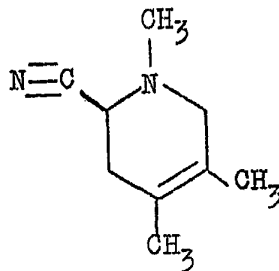
(I)

10 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 3-benzo[b]-  
 tienil-litio de fórmula (A),



(A)

15 recientemente preparado por la acción del n-butil-litio so-  
 bre 3-bromobenzo[b]tiofeno, con 2-ciano-1,4,5-trimetil-  
 20 -1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula (B),



(B)

25  
 30 La reacción se efectúa añadiendo en atmósfera inerte la

1 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina sobre la  
disolución de 3-benzo[b]tienil-litio a una temperatura de  
-70°C y luego manteniendo la mezcla a dicha temperatura du-  
5 rante 5 horas 30 minutos. Tras hidrolizar con ácido clorhí-  
drico, se separa la capa acuosa que alcalinizada con hidró-  
xido sódico proporciona la 3-benzo[b]tienil 1,4,5-trimetil-  
-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (I) compuesto del que  
se prepara su hidrocioruro.

El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilustra-  
10 ción y en ningún modo ha de considerarse como limitativo  
del alcance del invento.

Ejemplo 1: Obtención de la 3-benzo[b]tienil 1,4,5-trimetil-  
-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona (I)

Sobre 110 ml de una disolución 0,42 N de n-butil-  
15 -litio en éter etílico mantenida a -70°C se añade, bajo at-  
mósfera de nitrógeno, una disolución de 10 g (0,047 moles)  
de 4-bromobenzo[b]tiofeno en 110 ml de éter anhidro. Fina-  
lizada la adición se mantiene durante 45 minutos a dicha  
temperatura en agitación y se adicionan bajo atmósfera de  
20 nitrógeno 8 g (0,05 moles) de 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,  
6-tetrahidropiridina disueltos en 50 ml de éter anhidro. La  
temperatura debe mantenerse a -70°C durante la adición. Fi-  
nalizada ésta la mezcla resultante se agita durante 5 horas  
30 minutos a -70°C, tras lo cual se sube lentamente la tem-  
25 peratura hasta -5°C y se mantiene durante 45 minutos. Trans-  
currido este tiempo se adiciona ácido clorhídrico al 20%  
hasta pH ácido. A continuación se elimina por destilación  
todo lo que hierve por debajo de 100°C. El residuo resultan-  
te se calienta durante 1 hora a reflujo, se enfría, se alca-  
30 liniza con hidróxido sódico 2N y se extrae con éter. La di-

1 solución etérea se seca con sulfato magnésico anhidro y  
tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtienen  
8 g de 3-benzo[b]tienil 1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-  
-2-piridil-cetona (I) compuesto del que se prepara su hidro-  
5 cloruro de punto de fusión con descomposición 192-5°C (ace-  
tona-metanol-éter). Rendimiento 65,8%. Análisis calculado  
para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NSOCl: C, 63,46; H, 6,22; N, 4,35; S, 9,95;  
Cl, 11,02. Hallado: C, 63,56; H, 6,31; N, 4,37; S, 9,97;  
Cl, 11,03.

10

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

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

15 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I comparati-  
vamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albi-  
no (FFB:CD-1), de 20 ± 3 g de peso.

Sexo de los animales: ambos sexos.

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 so-  
lución al 1,25% 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 una 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:

30

Producto	Sexo	DL50(mg/kg)
Dextropropoxifeno ClH	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♂ + ♀	185,0 ± 11,1

B - ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA FRENTE A ESTIMULO TERMICO EN RATON ALBINO POR VIA INTRAPERITONEAL

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

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".

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. Pharmacol. 9, 381, 1957).

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

Treinta y quince minutos antes de la administración de los

1 productos, los ratones se han colocado en la placa caliente  
y se ha determinado el tiempo medio de reacción normal que,  
en nuestras condiciones experimentales, ha sido de  $6,4 \pm$   
0,3 segundos. Se han rechazado los animales con tiempos de  
5 reacción muy variables o superiores al valor promedio.

El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de  
40 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una solución al 0,2%  
en suero fisiológico.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y  
10 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%.

15 A los 30 minutos de la administración del producto se ha co-  
locado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha de-  
terminado el tiempo de reacción y se ha calculado, para ca-  
da ratón, el incremento en segundos respecto a su propio  
tiempo de reacción normal.

20 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Trata- miento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo reacción (seg.) $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	Diferencia con:	
				Control	Dextropropoxi- feno ClH
Control	--	$0,9 \pm 0,6$	80		
Dextropro- poxife- no ClH	55	$5,5 \pm 1,0$	43	$P < 0,001$	
I	40	$1,4 \pm 1,5$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

25

30

03058

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

El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico a 40 mg/kg. El Dextropropoxifeno ClH presenta actividad analgésica a 55 mg/kg.

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

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FVB: CD-1) hembras de  $19 \pm 2$  g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia. 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".

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).

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

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.

30

03058

1 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.

5 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.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contors. $\bar{x} \pm Es.t (1)$	n	Diferencia con:	
				Control	Dextropropoxifeno CLH
15 Control	--	71,1 $\pm$ 4,3	78		
Dextropropoxifeno CLH	25	30,0 $\pm$ 2,2	40	P < 0,001	
I	25	62,1 $\pm$ 5,0	10	P > 0,05	P < 0,001

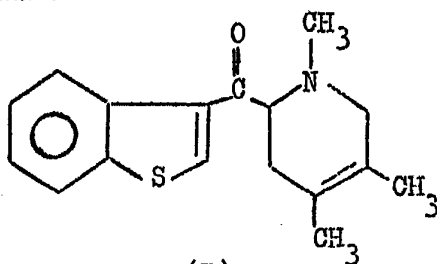
20 (1) Media  $\pm$  límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

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

REIVINDICACIONES

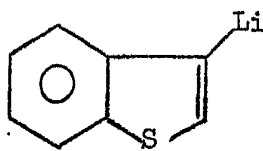
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la obtención de la 3-benzo[b]tienil-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil-cetona de fórmula I



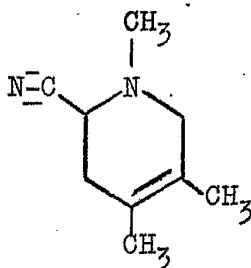
(I)

caracterizado porque se hace reaccionar a  $-70^{\circ}\text{C}$ , bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 3-benzo[b]tienil-litio de fórmula (A)



(A)

recientemente preparada con 2-ciano-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula (B)



(B)

1 y a continuación se hidroliza en medio ácido con lo que se  
obtiene la cetona I.

2ª.- Un procedimiento para la obtención de la  
3-benzo[b]tienil-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piri-  
5 dil-cetona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

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

10

Madrid, 27 JUN. 1978

P.A.

Alfonso Díez de Rivera  
Por Poderes



15

20

25