

10 Mayo 1974

P - 57.239

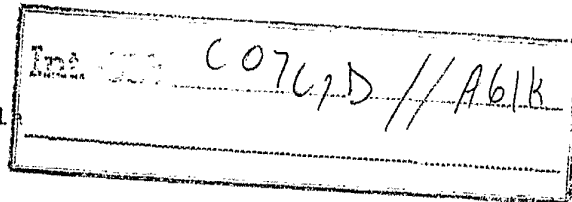
425970

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad español



establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34

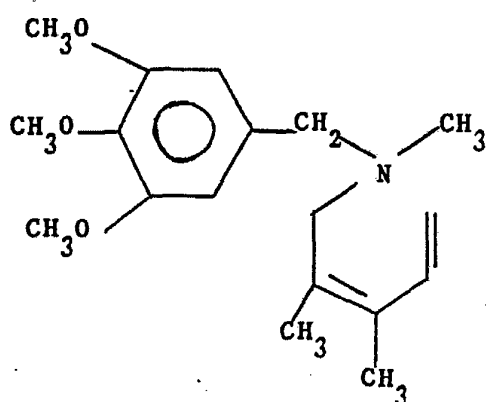
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-METIL-N-  
-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-2,3-DIMETIL-2,4-PENTADIENAMINA"

(Clase Internacional C07c, C07d)

7.5.74

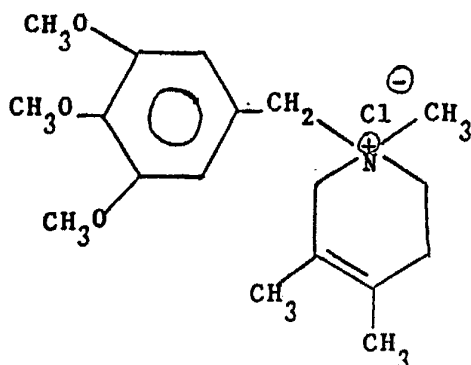
- 1 -

El presente invento se refiere a la obtención de N-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3-dimetil-2,4-pentadienammina de la fórmula general I



I

15 sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el clorhidrato, y un compuesto intermedio para su preparación, el cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio de la fórmula II

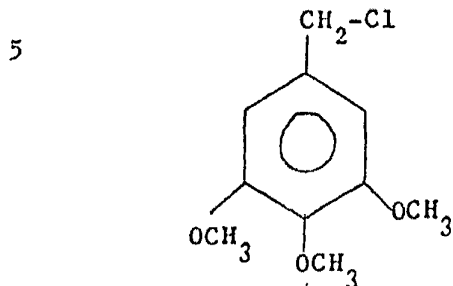


(II)

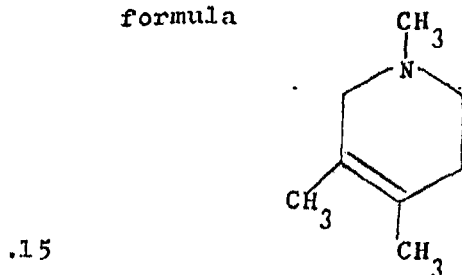
Estos compuestos poseen interesantes propie-

dades farmacológicas como analgésicos.

El procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar en una primera etapa de síntesis, el cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo de la fórmula



10 con la 1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de la fórmula



on el seno disolvente anhidro mantenido a reflujo, por ejemplo acetona, lo que da lugar a la obtención del compuesto II antes mencionado al enfriar la mezcla reaccionante.

20 En una segunda etapa de síntesis la sal amónica de fórmula II así obtenida se somete a una reacción de degradación de Hoffman, por tratamiento prolongado a ebullición con una disolución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico. La extracción con  
25 éter y el subsiguiente tratamiento con éter y un áci-

do hidrácido da lugar al halohidrato del compuesto de fórmula I correspondiente.

Los siguientes Ejemplos se dan sólo a título de ilustración y en ningún modo han de considerarse como limitativos del alcance del invento:

Ejemplo 1

Obtención del cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio (II).

A una disolución de 30 g de 1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 150 ml de acetona anhidra, se añaden rápidamente y con agitación 55 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo disueltos en 200 ml de acetona anhidra. La mezcla se calienta 5 horas a reflujo; Se deja enfriar y se prosigue la agitación durante 2 horas manteniendo la mezcla a baja temperatura. Finalmente se deja en reposo en el congelador. El precipitado obtenido se lava con acetona-éter (1:1) proporcionando 79 g de II. Rendimiento= 92%. Una muestra analítica cristalizada en acetona-alcohol absoluto, presenta un p. de f. = 149-152°C. Análisis:  $C_{18}H_{28}NO_3Cl \cdot H_2O$ . Calculado: C = 60,08, H = 8,40, N = 3,89. Hallado: C = 59,90, H = 8,38, N = 3,85.

Ejemplo 2

Obtención de la N-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3-dimetil-2,4-pentadienamina (I), y de su

clorhidrato

16,2 g de cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio (II), 25,2 g de hidróxido potásico y 145 ml de agua se mantienen a reflujo durante 33 horas, observándose la separación de una capa orgánica. A continuación se extrae con éter y se deseca con sulfato sódico anhidro. Al añadir gota a gota una disolución etérea de ácido clorhídrico seco hasta pH ácido, precipitan 9 g del clorhidrato del compuesto de formula I. P. de fusión = 202-204°C.

Manteniendo a reflujo la capa acuosa durante 45 horas más, seguido de tratamiento análogo al descrito en el párrafo anterior se obtienen otros 2,1 g de clorhidrato, totalizando así un rendimiento del 72%.

15 Análisis:  $C_{18}H_{28}NO_3Cl$ . Calculado: C = 63,24, H = 8,25, N = 4,09. Hallado: C = 63,09, H = 8,27, N = 4,12.

Propiedades farmacológicas de los productos obtenidos por el procedimiento del invento:

Productos

- 20 1) Cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio (II)
- 2) Clorhidrato de N-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3-dimetil-2,4-pentadienamina

25 A.- Toxicidad

Se ha hecho la toxicidad aguda en ratones albinos I.C.R. Swiss, de  $24 \pm 1$  g de peso. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal. Los cálculos de la toxicidad aguda se han hecho por el método de Litchfield-Wilcoxon

COMPUESTO ENSAYADO

Clorhidrato del compuesto de fórmula I

		II		Clorhidrato del compuesto de fórmula I	
		mg/r	mg/kg	mg/r	mg/kg
10	DL <sub>84</sub>	2,30	95	4,8	208
	DL <sub>50</sub>	1,86	77	3,8	165
	DL <sub>16</sub>	1,50	62	3	130

B.- Acción Analgésica

15 Compuesto II

Con las técnicas del ensayo de la placa caliente y del ensayo de retorcimiento en ratones albinos I.C.R. Swiss, la administración de 0,5 mg intraperitoneal no ha demostrado tener actividad analgésica.

20 C.- Acción Analgésica

Clorhidrato del compuesto de fórmula I

Materiales y Métodos

Se ha estudiado la actividad analgésica del clorhidrato del compuesto de fórmula I mediante el ensayo de la placa caliente y el ensayo de retorcimiento.

Con la técnica del ensayo de la placa caliente se ha administrado el clorhidrato del compuesto de la fórmula I a 20 ratones machos a la dosis de 1 mg/ratón (suspensión en goma arábica al 1%) por vía intraperitoneal, observándose el tiempo de lamido y saltos a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración del clorhidrato del compuesto de fórmula I. Como testigo se ha utilizado un lote de 20 ratones machos a los que se ha administrado por vía intraperitoneal 0,5 ml de goma arábica al 1%.

Para la técnica de retorcimiento, se ha administrado una suspensión en goma arábica al 1% de clorhidrato del compuesto de la fórmula I, por vía intraperitoneal, a la dosis de 1 mg/ratón a 10 ratones machos y a los 30 minutos también por vía intraperitoneal se les ha administrado una dosis de 0,25 ml/ratón de ácido acético al 1%. Como testigo se utiliza un lote de 10 ratones machos a los que se ha administrado por vía intraperitoneal una dosis de 0,25 ml/ratón de ácido acético al 1%.

#### Resultados

En el cuadro siguiente se expresan los valores medios obtenidos, el error típico de la media y el grado de significación para el ensayo de retorcimiento. Se omite la expresión de estos valores respecto al en-

sayo de la placa caliente por no ser en ningún caso significativos.

	Nº de retorcimientos $\pm$ S.E.M.	P
5 Testigo	127,33 $\pm$ 7,1	
Problema	95,7 $\pm$ 10	< 0,0005

### Discusión

El clorhidrato del compuesto de la fórmula I a la dosis utilizada presenta actividad analgésica en el ensayo de retorcimiento del ácido acético y no presenta actividad analgésica en el ensayo de la placa caliente.

15

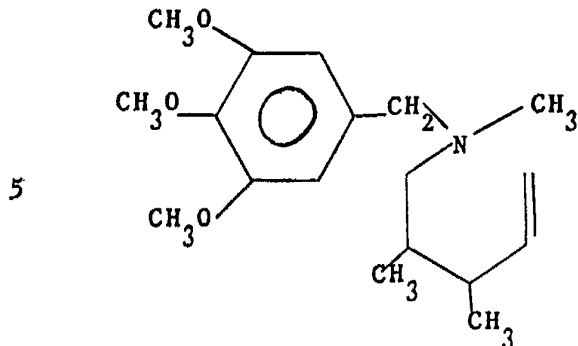
### REIVINDICACIONES

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 N-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3-dimetil-2,4-pen-

25

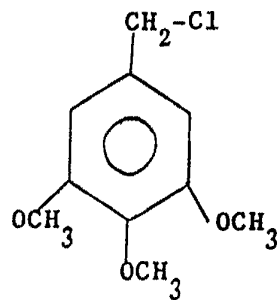
tadienammina de la fórmula I



I

caracterizado porque se hace reaccionar en una primera etapa cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo de fórmula

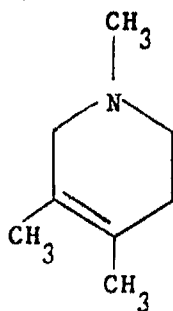
10



15

con la 1,3,4,-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula

20



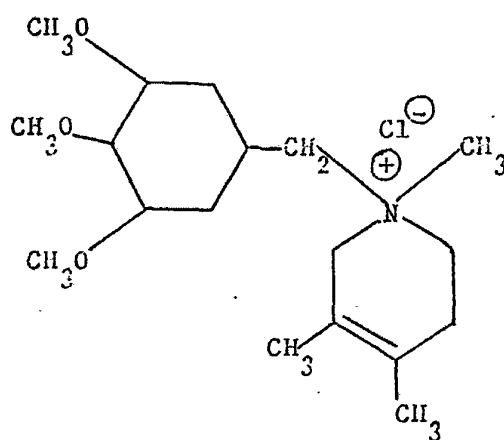
25

en el seno de un disolvente anhidro a la temperatura

de reflujo de la mezcla, de modo que al enfriar se obtiene el cloruro de 1,3,4-trimetil-1-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio de la fórmula II

5

10



II

15

20

a continuación el compuesto de fórmula II se somete a una reacción de degradación de Hoffman por tratamiento prolongado con una disolución acuosa de un hidróxido de metal alcalino a ebullición lo que da lugar a la obtención del compuesto de fórmula I antes citado, el cual si se desea, se transforma en una sal farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente anhidro empleado en la primera etapa de la síntesis es acetona anhidra.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque en calidad de hidróxido alcali-  
lino utilizado en la segunda etapa de la síntesis se  
emplea hidróxido potásico.

5                    4ª.- Un procedimiento para la obtención de  
N-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,3-dimetil-2,4-pen-  
tadienammina.

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

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

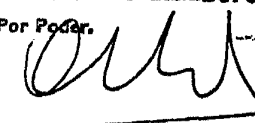
Madrid,

7 FEB. 1976

15

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.



20

31-1-76  
BPD/JAR.