

1974

425072

P.- 57.250

Int. Cl.⁴ C07D 211/70 // A61K 31/44

MEMORIA DESCRIPTIVA

C.07 D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

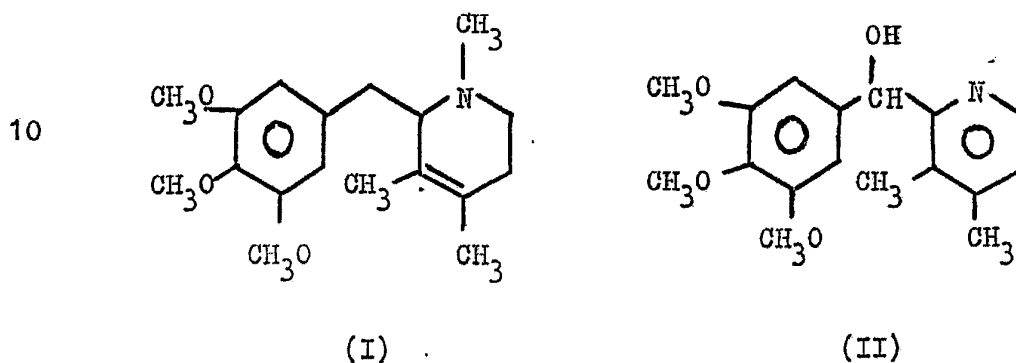
entidad española

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA
1,3,4-TRIMETIL-2-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)
-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA"

(Clase Internacional C07a)

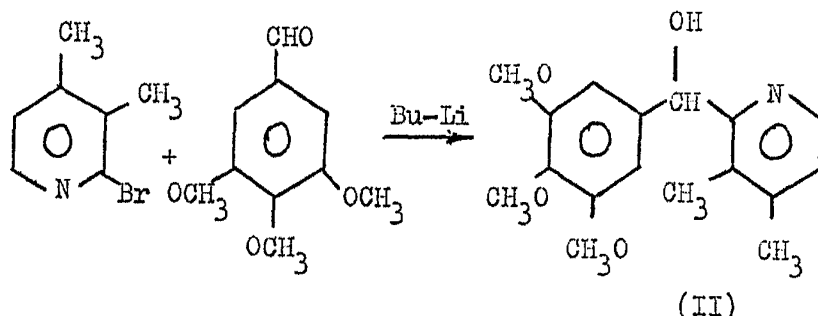
El presente invento se refiere a un método pa
ra la obtención de la 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxi
bencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula (I), sus
sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables
5 y un producto intermedio para la preparación del compues
to de fórmula I; el 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-
-2-piridil)-carbinol de fórmula (II)



15 Los compuestos antes citados son sustancias farmacéuticas
nuevas, útiles como analgésicos anti-inflamatorios y de
acuerdo con el método del invento se obtienen según la
siguiente secuencia de reacciones:

20

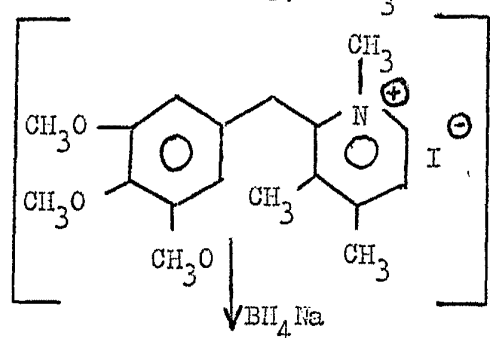
25



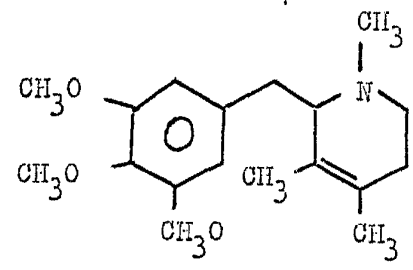
5

- 1) SOCl₂
- 2) Zn + AcOH
- 3) ICH₃

10



15



20

En la primera parte del proceso se hace reaccionar bajo atmosfera inerte el 3,4,5-trimetoxibenzaldehido con la 2-bromo-3,4-dimetilpiridina en disolucion etérea en presencia de butil-litio recientemente preparado. La reaccion se realiza entre la temperatura de -40°C

25

mantenida en la adición de butil-litio sobre la 2-bromo-3,4-dimetilpiridina, la de -25°C mantenida durante la adición de la disolución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en benceno anhidro, la de -15°C durante el curso de la reacción y finalmente a temperatura ambiente al final del proceso. La mezcla resultante se vierte sobre ácido clorhídrico diluido y hielo, la capa ácida se neutraliza con corriente de amoníaco, precipitando el 3,4,5-trimetoxibencil-(3,4-dimetil-2-piridil) carbinol (II).

En la segunda fase del presente invento, el carbinol (II) anteriormente preparado se transforma en la tetrahidropiridina (I), sin aislar ninguno de los compuestos intermedios. Para ello, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en primer lugar con cloruro de tionilo manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. A continuación el cloruro así obtenido se disuelve en ácido acético glacial y se reduce con polvo de zinc. El ácido acético se elimina por evaporación al vacío y el residuo se extrae con éter después de alcalinizar. La concentración de la capa etérea conduce a un aceite que disuelto en metanol se trata con yoduro de metilo proporcionando un residuo pastoso que corresponde al yoduro de 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-piridinio.

Dicho intermedio se hace reaccionar con tetrahidruro de boro y sodio en presencia de metanol. Después

de diluir con agua, extraer con éter, y evaporar la disolución etérea, se obtiene un aceite (I), del que se precipita el clorhidrato, que se purifica por cristalización en acetona.

5 El presente invento se desarrolla sin limitación en los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1.-

10 Obtención del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil) carbinol (II).

15 40 grs de 2-bromo-3,4-dimetil piridina disueltos en 50 ml de éter anhidro se añaden lentamente, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno a 300 ml de una disolución etérea 0,9M de butil-litio, enfriando a -40°C. La mezcla resultante se agita durante 2 h. a esta temperatura, y se añaden 50 grs de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído disueltos en 200 ml de benceno anhidro, manteniendo la temperatura por debajo de -25°C. Se agita durante 1 h. a -15°C y se prosigue la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se vierte sobre ácido clorhídrico diluido-hielo, la capa ácida se alcaliniza con corriente de amoníaco enfriando exteriormente con hielo. Se recoge el precipitado por filtración, proporcionando 62,6 grs de (II). Rendimiento 96%. Una muestra analítica se cristaliza de alcohol: (p. f. = 104-6°C).

20

25

Análisis: $C_{17}H_{21}NO_4$. Calculado: C = 67,31, H = 6,98,
N = 4,62. Hallado: C = 67,23, H = 7,33, N = 4,57.

EJEMPLO 2.-

5 Obtención de la 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxiben-
cil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (I), y de su clorhidra-
to.

A una disolución de 11,3 grs de (II) en 45 ml
de benceno se añaden gota a gota, 5,3 grs de cloruro de
10 tionilo, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C.
La mezcla se agita durante 1 h. a temperatura ambiente y
se alcaliniza con una disolución acuosa de hidróxido só-
dico al 25%. La capa orgánica se deseca y se evapora, pro-
porcionando 10 grs de un residuo que disuelto en 45 ml de
15 ácido acético glacial se reduce con 6 grs de zinc en pol-
vo añadidos lentamente y con agitación. La mezcla se ca-
lienta a reflujo con agitación durante 4 h., se enfría y
se filtran las sales inorgánicas. El ácido acético se eli-
mina por destilación a vacío, el residuo resultante se al-
20 caliniza con disolución acuosa de hidróxido sódico al
25% y se extrae con éter. La capa etérea se deseca y se
concentra proporcionando un aceite que se purifica por des-
tilación obteniéndose 7,8 grs de un líquido viscoso, de
p. de ebullición 166-185°C/0,06 mm de Hg, que correspon-
25 den al intermedio 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetil-

piridina.

Al destilado, disuelto en 35 ml de metanol, se le añaden lentamente 6 ml de yoduro de metilo, se agita a temperatura ambiente durante 1 h. y luego a reflujo durante otras 3 h. Se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo pastoso que se lava con benceno anhidro, y al que disuelto en 30 ml de metanol se le añade, enfriando, 0,8 grs de tetrahidruro de boro y sodio. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 h., al cabo de las cuales, se diluye con agua y se extrae varias veces con éter. De la capa etérea desecada se precipita, con disolución etérea de ácido clorhídrico seco, el clorhidrato, que se cristaliza de acetona, obteniéndose 4,4 grs de p.f. = 221-3°C. Rendimiento global del proceso = 34%. Análisis: $C_{18}H_{28}NO_3Cl$
Calculado: C = 63,24, H = 8,25, N = 4,09, Cl = 10,37. Hallado: C = 63,18, H = 8,45, N = 4,26, Cl. = 10,12.

PARTE FARMACOLOGICA

Productos

- 1) 3,4,5-trimetoxifenil - (3,4-dimetil-2-piridil)- carbinol (II)
- 2) Clorhidrato de 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trime

toxibencil) 1,2,5,6-tetrahidropiridina (III).

A.- Toxicidad

Se ha hecho la toxicidad aguda en ratones albinos I.C.R. Swiss de 22 ± 2 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.

	(II)		(III)		
	mg/ratón	mg/kg	mg/ratón	mg/kg	
10	DL ₈₄	9,6	369	4,1	186,4
	DL ₅₀	7,6	292	3,4	154,5
15	DL ₁₆	6,1	234	2,9	131,8

20 B.- Estudio de la Actividad Analgésica del Compuesto II

Material y Métodos

Se ha estudiado la actividad analgésica del compuesto II con el ensayo de la placa caliente y el ensayo de retorcimiento.

En la técnica del ensayo de la placa caliente se ha administrado el producto a 20 ratones machos, a la dosis de 1 mg/ratón (suspensión en goma arábiga al 1%), por vía intraperitoneal, observándose el tiempo de lamido y saltos a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración del producto II. 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 arábiga al 1%.

Para la técnica del ensayo de retorcimientos se ha administrado una suspensión en goma arábiga al 1% de producto II 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 testigos 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 expresamos los valores medios obtenidos el error típico de la media y el grado de significación para el ensayo de retorcimiento.

	Nº de retorcimiento \pm S.E.M	P
Testigos	36,88 \pm 9,16	
Problema	52,8 \pm 4,24	< 0,005

Discusión:

El compuesto II a la dosis utilizada no presenta actividad analgésica en ensayo de la placa caliente. En el ensayo del retorcimiento del ácido acético presenta actividad analgésica significativa.

C.- Estudio de la actividad analgésica del Compuesto III.

Material y Métodos

Se ha estudiado la actividad analgésica del compuesto (III) con el ensayo de la placa caliente y el ensayo de retorcimientos.

Para la técnica del ensayo de la placa caliente se ha administrado el Producto III a 20 ratones machos a la dosis de 1 mg/ratón (solución acuosa), por vía intraperitoneal, observándose el tiempo de lamido y saltos a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración del producto III. Como testigo se ha utilizado un lote de 20 ratones machos a los que se ha administrado por vía intraperitoneal 0,5 ml de agua destilada.

Para la técnica del ensayo de retorcimientos se ha administrado una solución en agua destilada del producto III, 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 uti

liza 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

5

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 retorcimientos. Se omite la expresión de estos valores respecto al ensayo de la placa caliente por no ser en ningún caso significativos.

10

	Nº de retorcimientos \pm S.E.M.	P
15 Testigos	107,1 \pm 8,8	
Problema	31,9 \pm 8,8	< 0,0005

Discusión:

20

El Compuesto III a la dosis utilizada presenta actividad analgésica en el ensayo de retorcimientos con ácido acético, y no presenta actividad analgésica en el ensayo de la placa caliente.

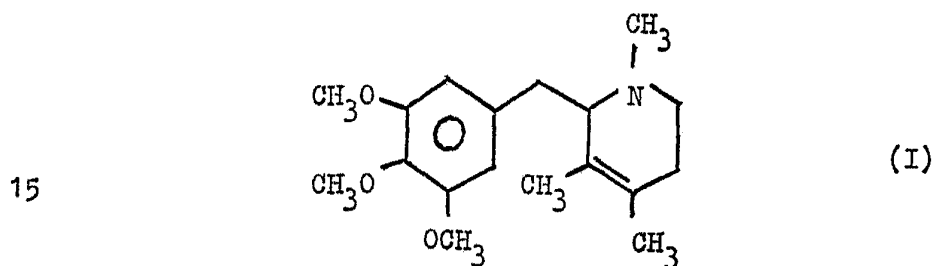
25

7.5.74

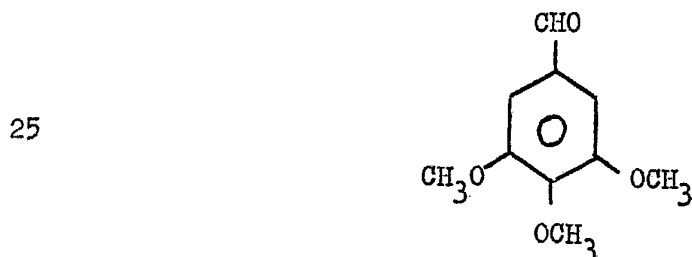
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se
5 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
1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-tetrahi
10 dropiridina de la fórmula (I)

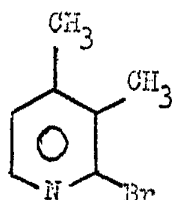


y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente acep
20 tables, por ejemplo los halohidratos, caracterizado por- que en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar el 3,4,5-trimetoxibenzaldehido de la fórmula



con la 2-bromo-3,4-dimetilpiridina de la fórmula:

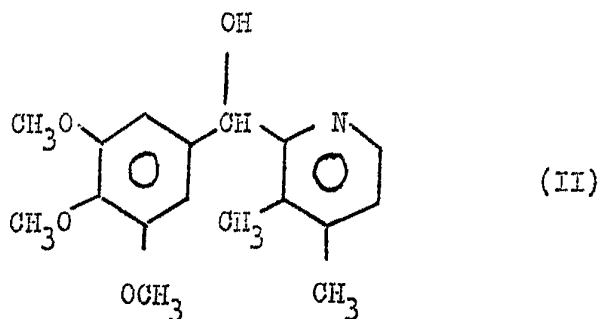
5



10

siendo efectuada dicha reacción en disolución en un disolvente inerte y en presencia de butil-litio a una temperatura de reacción comprendida entre -40°C y la temperatura ambiente, con lo cual se obtiene en calidad de producto intermedio el 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)carbinol de la fórmula II

15



20

25

el cual en una segunda etapa de síntesis se hace reaccionar a una temperatura inferior a 20°C con cloruro de tionilo, y el cloruro así obtenido disuelto en ácido

acético glacial se reduce con zinc en polvo dando un
producto que tratado con yoduro de metilo origina el
yoduro de 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-pi-
ridinio, el cual tratado con tetrahidruro de boro y so-
5 dio conduce al compuesto de fórmula I, el cual si se
desea se transforma en sus sales de adición con ácidos
farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los halohi-
dratos.

2ª.- Un procedimiento para la obtención de
10 la 1,3,4-trimetil-2-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2,5,6-te-
trahidropiridina.

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

Esta Memoria consta de catorce hojas escri-
15 tas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

7 FEB. 1976

Alberto de Elizaso

Por Poder.

