

34904

20 FEB. 1975

TRA CL: CO7D/A61K
P.- 59.531

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

28 JUN. 1975

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

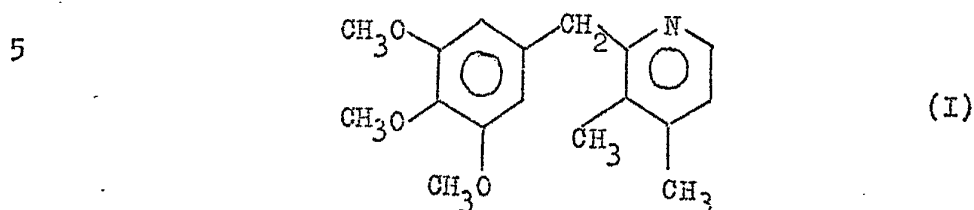
entidad española

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA
2-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-3,4-DIETILPIRIDINA"
(Clase Internacional CO7d)

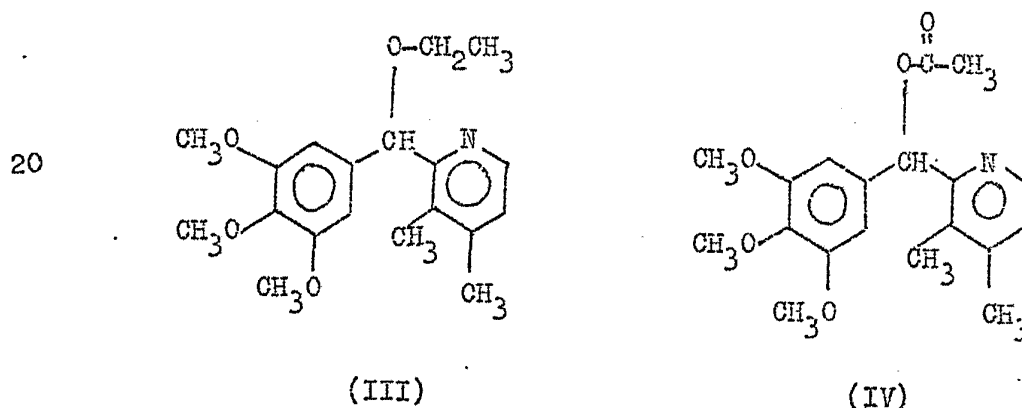
**POOR
QUALITY**

El presente invento se refiere a la preparación de la 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina de fórmula I



10 a partir del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol de fórmula II, y a la de dos productos colaterales de dicha preparación, el 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-etoximetano de fórmula III, y el ester acético del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol, de fórmula IV.

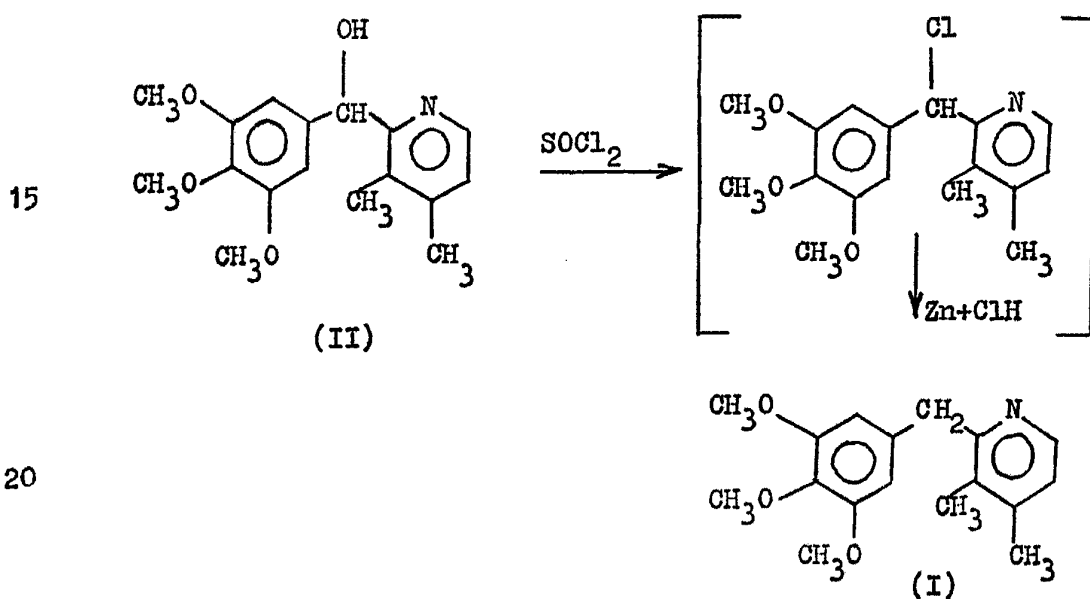
15



25

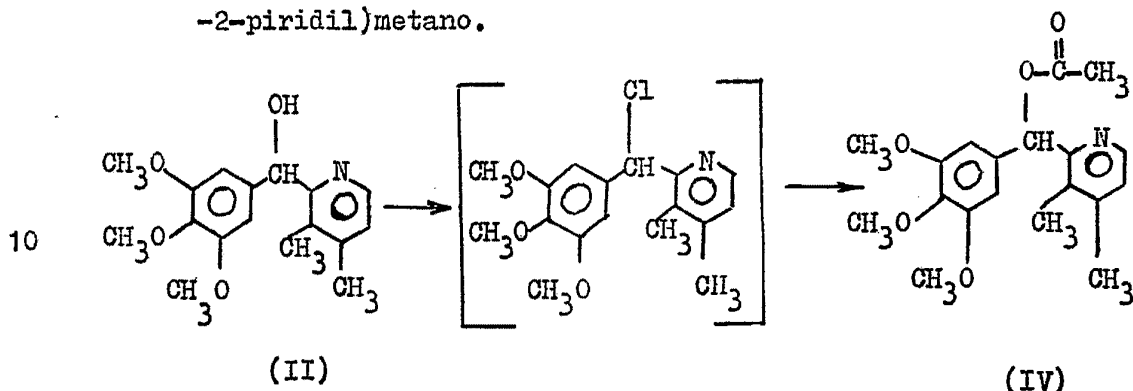
Los compuestos antes citados son sustancias nuevas con posible interés farmacológico como analgésicos.

El procedimiento se realiza adicionando cloruro de tionilo sobre una disolución del carbinol II en benceno anhidro, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, con lo que se obtiene el intermedio cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-metano, que se reduce con polvo de zinc y ácido clorhídrico. Tras alcalinizar la mezcla resultante, extraer con éter y concentrar se obtiene 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina (I) en forma sólida que se recristaliza de éter.



25 Por otro lado, la reducción del intermedio cloruro, antes obtenido, con zinc y ácido acético glacial conduce

después de alcalinizar y extraer con un disolvente orgánico a la bencilpiridina I impurificada con el éster acético del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (IV) sustancia resultante de la acción del ácido acético sobre el intermedio cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)metano.



15 Finalmente el tratamiento del cloruro anterior en etanol absoluto proporciona el 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-etoximetano (III) en forma de hidrocloreuro, compuesto que se purifica por recristalización de acetona.

20 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 de la 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetil-piridina (I).

25 Se disuelven 41,4 gr de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (II) en 180 ml de benceno anhi

dro y se añaden 10,8 ml de cloruro de tionilo disueltos en 30 ml de benceno anhidro manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agita durante 3 h. a temperatura ambiente, y se alcaliniza con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 25%. La capa orgánica se deseca y se evapora, proporcionando 38,8 gr de un residuo rojizo que se disuelve en 300 ml de ácido clorhídrico 2N. A esta disolución se le añade lentamente 30 gr de zinc en polvo y la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 7 h., al cabo de las cuales se deja enfriar y se añade disolución de hidróxido sódico al 20% hasta pH fuertemente básico. Se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos, una vez desecados con sulfato sódico anhidro se evaporan a sequedad proporcionando 18 gr (Rendimiento 50%) de un sólido que recristalizado de éter presenta un punto de fusión 105-7°C. Análisis calculado para $C_{17}H_{21}NO_3$: C, 71,05; H, 7,35; N, 4,87. Encontrado: C, 70,96; H, 7,50; N 4,81.

Ejemplo 2: Obtención del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-etoximetano (III).

Se disuelven 6,9 gr de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (II) en 30 ml de benceno anhidro y se añaden 1,8 ml de cloruro de tionilo disueltos en 10 ml de benceno anhidro manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agita 2 h. a temperatura am-

biente y se alcaliniza con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 25%. La capa orgánica se deseca y se evapora, proporcionando 6,6 gr de un residuo rojizo que se calienta a reflujo durante 6 h. en presencia de 250 ml de etanol absoluto. El residuo resultante al evaporar el disolvente se digiere con acetona anhidra, con lo que aparece un precipitado blanco que se recristaliza de acetona anhidra-éter. Se obtienen así 3,4 grs (Rendimiento 40%) del hidrocloreuro de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-etoximetano (III), de punto de fusión: 188-91°C. Análisis calculado para $C_{19}H_{25}NO_4ClH$: C, 62,04; H, 7,07; N, 3,81; Cl, 9,66. Encontrado: C, 62,06; H, 7,33; N, 3,67; Cl, 9,86.

Ejemplo 3: Obtención del ester acético del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (IV).

Se disuelven 5 gr de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (II) en 25 ml de benceno anhidro y se añaden 1,3 ml de cloruro de tionilo disueltos en 5 ml de benceno, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agita 2 h. a temperatura ambiente y se alcaliniza con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 25%. La capa orgánica se deseca y evapora, proporcionando 5,4 grs de un residuo rojizo que se calienta a reflujo durante 15 horas en presencia de 150 ml de ácido acético glacial. Se elimina el ácido acético por destila-

ción a vacío, y el residuo resultante se alcaliniza con hidróxido sódico al 25% y se extrae con éter. La capa orgánica se seca, se evapora a sequedad, y se purifica por destilación, con lo que se obtiene un aceite que cristaliza al disolverlo en éter (3,7 g. Rendte 65%), identificándose como el éster acético del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol (IV). Una muestra analítica presenta un punto de fusión de 108-119°C (acetona-éter). Análisis calculado para $C_{19}H_{23}NO_5$: C, 66,07; H, 6,71; N, 4,06. Encontrado: C, 66,18; H, 6,88; N, 3,94.

PARTE FARMACOLOGICA

PRODUCTO

1). 2-(3,4,5-trimetoxibencil)3,4-dimetilpiridina (I).

Se ha tomado como producto de comparación el dextropropoxifeno.

A. TOXICIDAD AGUDA

Se han hecho los estudios de toxicidad aguda en ratones I.C.R. Swiss de 24 ± 2 g de peso, de ambos sexos. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal (i.p.). Los cálculos de la toxicidad aguda se han hecho por el método de Lichfield-Wilcoxon. Los resultados vienen expresados en la Tabla A.

TABLA A

Productos	Dosis letal 50 (DL ₅₀)
5 2-(3,4,5-trimetoxibencil)- 3,4-dimetilpiridina (I)	250 mg/kg.
Dextropropoxifeno	140 mg/kg.

B. ACTIVIDAD ANALGESICA

Se ha estudiado el efecto analgésico de la 2-(3,4,5-
10 trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina (I) en ratones albinos
I.C.R. Swiss de 24 ± 2 g de peso, hembras. Para ello se ha
utilizado el Hot Plate Test a 55°C. Se han hecho 4 lotes de
ratones de 10 animales por lote. La distribución de lotes se
hace según el siguiente esquema:

- 15 Lote 1 - Control - 0,2 ml de H₂O destilada.
- Lote 2 - Compuesto I-0,2 ml de una solución de
 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiri-
 dina (I), 3 mg/ml.
- Lote 3 - Compuesto I - 0,2 ml de una solución de
20 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiri-
 dina (I), 6 mg/ml.
- Lote 4 - Dextropropoxifeno - 0,2 ml de una solución
 de dextropropoxifeno, 6 mg/ml.

Los productos se han inyectado por vía intraperito-
25 neal y las medidas de la analgesia se han efectuado a los 30

minutos de la administración de los fármacos. Se valora el tiempo que tarda el animal en saltar de la placa caliente. Los resultados vienen expresados en la Tabla B.

5

TABLA B

Producto	Dosis	Tiempo de salto en segs	Significación
Control	-----	77 ± 9,272	-----
Compuesto I	25 mg/kg	77 ± 8,203	N.S.
10 Compuesto I	50 mg/kg	133,5 ± 12,581	p < 0.02
D-propoxifeno	50 mg/kg	102,4 ± 10,302	p < 0.05

* Valores medios ± error standard de la media (E.S.M.).

15

Se puede observar como a igualdad de dosis el 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina (I) es más analgésico que el d-propoxifeno, y como además es menos tóxico, el índice terapéutico del 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina (I) es mayor que el del dextropropoxifeno.

20

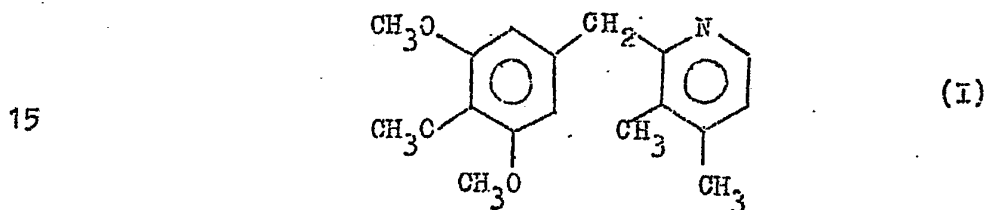
25

21.1.75

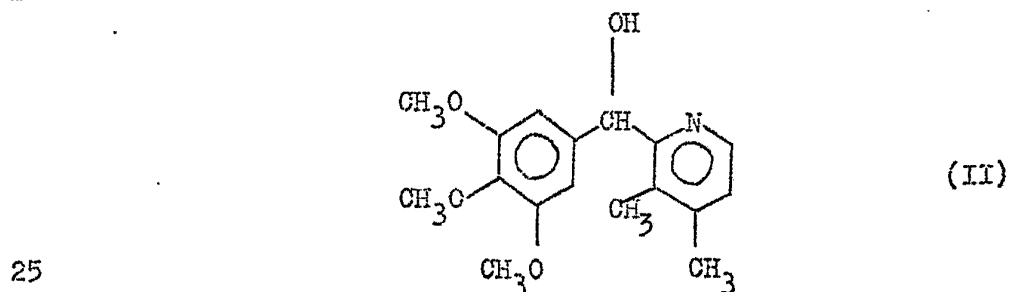
REIVINDICACIONES

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 la 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina de fórmula (I)

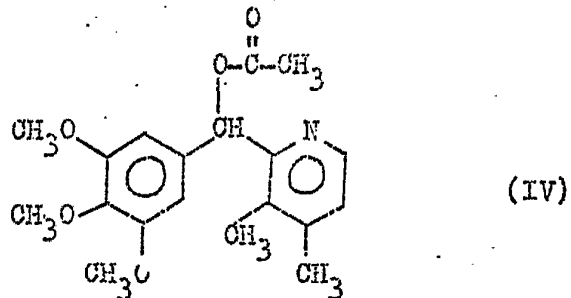


20 a partir del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol de la formula II



5 caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se
 hace reaccionar este último compuesto a una temperatura
 inferior a 20°C con cloruro de tionilo, y a continuación
 el intermedio cloruro así obtenido se reduce con zinc en
 medio ácido, lo que proporciona la 2-(3,4,5-trimetoxiben-
 cil)-3,4-dimetilpiridina, en forma pura si el ácido emplea-
 do es el ácido clorhídrico, acompañada del ester acético
 del 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piridil)-carbinol
 de fórmula IV

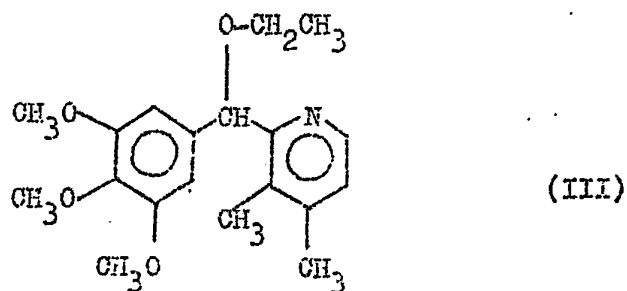
10



15

si el ácido utilizado es el ácido acético, y en forma de
 hidrocloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-(3,4-dimetil-2-piri-
 dil)-etoximetano de fórmula III

20



25

si el intermedio cloruro se disuelve en medio alcohólico.

2ª.- Un procedimiento para la obtención de la
2-(3,4,5-trimetoxibencil)-3,4-dimetilpiridina.

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

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

Madrid,

5 MAR. 1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.

