MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

(19) ES (11) (21) NUMERO 462.988 (10) A 1

(22) FECHA DE PRESENTACION 7-Octubre-1.977

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-FURIL-(4,5-DIMETIL-2--PIRIDIL)-CARBINOL"

(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, D. Juan Bosch Cartes, Dª Rosa Llobera Jiménez, D. Cristóbal Martínez Roldán y D. Fernando Rabadán Peinado.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

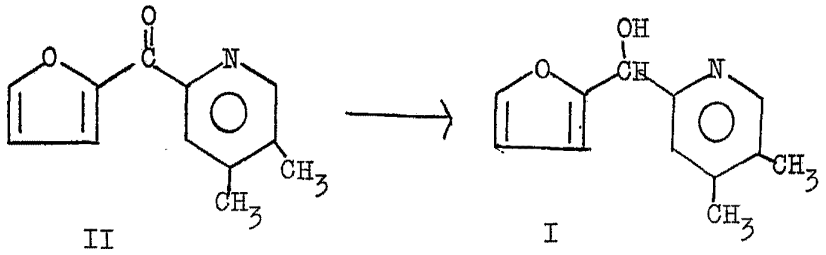
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.363)

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

MCS/.

El presente invento se refiere a un método para la obtención de 2-furil-(4,5-dimetil-2-piridil)-carbinol de fórmula I a partir de 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina de fórmula II (compuesto descrito en la solicitud de patente española nº 462.989 perteneciente a la firma solicitante, presentada en fecha 7 Oct. 1977) por la acción del borohidruro sódico en disolución metanólica.



II I

El compuesto I es una sustancia nueva con posible interés farmacológico como analgésico y se obtiene, de acuerdo con el método del invento, haciendo reaccionar la 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina disuelta en metanol con borohidruro sódico a la temperatura de reflujo. Tras hidrolizar con agua y extraer con éter se obtiene el 2-furil-(4,5-dimetil-2-piridil)carbinol.

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

Ejemplo: Obtención de 2-furil-(4,5-dimetil-2-piridil)carbinol

Se disuelven 6,4 gr de 2-(2-furoil)-4,5-dime

tilpiridina en 200 ml. de metanol. A dicha disolución se le añaden lentamente y enfriando exteriormente con hielo 4,84 gr. de borohidruro sódico. Se calienta a reflujo durante 4 horas. Transcurrido dicho tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre agua y hielo y se extrae con éter. Las capas etéreas evaporadas a sequedad proporcionan 5,3 gr de un aceite que se cromatografía a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno y con benceno/cloroformo : 55/45 proporcionan 3,1 gr de 2-furil-(4,5-dimetil-2-piridil)carbinol. Una muestra analítica recristalizada de éter tiene un punto de fusión de 88--89ºC.

Análisis calculado para $C_{12}H_{13}NO_2$: C= 70,91; H=6,45; N= 6,89 Hallado: C=70,65; H=6,45; N=6,84.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

Es un producto con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparado con las del dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones albinos I.C.R. Swiss, de ambos sexos, de 30 ±2 g de peso, mantenidos en ayunas durante las 24 horas anteriores a la experiencia. Se ha mantenido constante la temperatura y la humedad relativa ambiental. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal, contando el número de muertes a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal (DL_{50}) se ha efectuado por el test de Litchfiel-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido.

TABLA I

Productos	DL_{50} (mg/kg)
I	274,8
Dextropropoxifeno	140

B) - ACTIVIDAD ANALGESICA

1 - Analgesia térmica

Se ha estudiado el efecto analgésico térmico en ratones albinos I.C.R. Swiss. Se ha empleado la técnica del Hot plate a 55ºC. Se han hecho lotes de 10 ratones.

Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente contándose el número en segundos, que tardan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

Los resultados están expresados en la tabla II.

TABLA II

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S. E.M. (1)	Significación de Diferenc. controles	dextropropoxif.
Control	--	50 ± 4,364	--	--
I	30	63,7 ± 5,215	N.S.	N.S.
Dextropropoxifeno	30	69,6 ± 7,448		--

(1) Valores medios ± error standard de la media

El producto I carece de acción analgésica

2 - Analgesia química

Se ha estudiado el efecto analgésico en ratones albinos I.C.R. Swiss, con la técnica del retorcimiento del ácido acético. Se han hecho lotes de 10 ratones.

Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyecta 0,25 ml de ácido acético 1% por vía intraperitoneal. Se pone un lote de animales control que sólo reciben el ácido acético. Se cuenta el número de retorcimientos en cada ratón a los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

Los resultados están expresados en la Tabla III.

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x}$ ± S.E.M. (1)	Significación de Diferencias Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	73,2 ± 9,14	---	---
I	30	84,1 ± 5,87	N.S.	$p < 0,05$
Dextropropoxifeno	30	35,1 ± 6,34	$p < 0,01$	--

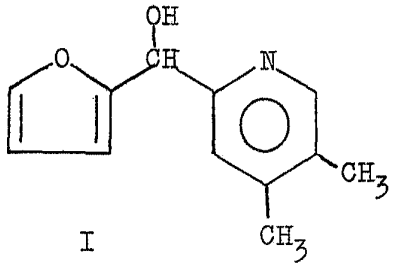
El producto I carece de acción analgésica.

11087

REIVINDICACIONES

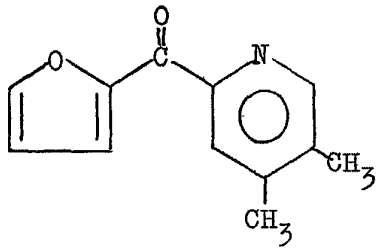
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-furil-(4,5-dimetil-2-piridil)carbinol de fórmula I



I

caracterizado porque se hace reaccionar la 2-(2-furoil)--4,5-dimetil-piridina de fórmula II



II

con borohidruro sódico en disolución metanólica y porque tras hidrolizar y extraer con éter se obtiene el compuesto de fórmula I.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

2-FURIL-(4,5-DIMETIL-2-PIRIDIL)-CARBINOL.

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

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

Madrid, 14.OCT.1977

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder.

11087
MPB.-