



ESPAÑA

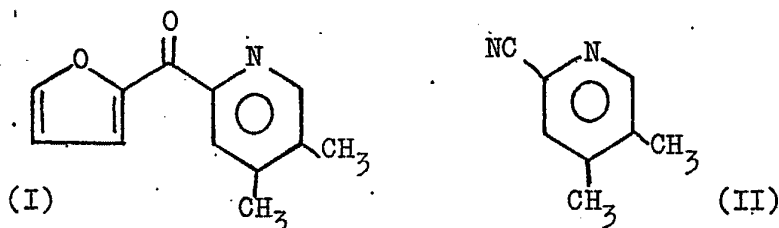
ES	462989	AI
FECHA DE PRESENTACION		
07.OCT.1977		

462989

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	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-FUROIL)-4,5-DIMETIL PIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34		
72 INVENTOR (ES)		
Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartes, Rosa Llobera Ji- ménez, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.364)

1 El presente invento se refiere a la obtención de la 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina de fórmula I y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroclo-
5



10 a partir de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II), compuesto descrito en la solicitud de patente española nº 441097 perteneciente a la firma solicitante, presentada con fecha de 19-
-9-1975.

15 El compuesto mencionado es una sustancia nueva de posible interés como analgésico y se prepara de acuerdo con el método del invento haciendo reaccionar bajo atmósfera inerte la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) con 2-furil-litio recién preparado por la acción del butil-litio sobre furano. Tras hidrolizar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico y alcalinizar con hidróxido sódico, se extrae
20 con un disolvente orgánico, con lo que se obtiene la 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina (I), que se caracteriza en forma de hidrocloruro.

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

EJEMPLO 1º: Obtención de 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina (I)

30 Sobre una disolución de 16,3 gr de furano, recién destilado, en 60 ml de éter anhidro, mantenida a -20°C, se añaden gota a gota 225 ml de una disolución eterea 1,07 M de butil-litio recién preparado. Terminada la adición se man

1 tiene durante una hora la mezcla a -20°C . Transcurrido este
tiempo se deja alcanzar la temperatura ambiente y se hierve
a reflujo durante cuatro horas. A continuación se enfría la
mezcla de reacción a -20°C y se añaden lentamente 32 gr de
5 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) disueltos en 150 ml de éter
anhidro. Terminada la adición se hierve a reflujo durante
una hora, se alcaliniza con hidróxido sódico al 40% y se ex-
trae con cloroformo. La capa orgánica se seca con sulfato só-
dico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose un
10 residuo que se purifica por filtración a través de una co-
lumna de gel de sílice usando benceno como eluyente. Se ob-
tienen 32 gr de 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina (I), que re-
cristalizada de acetona anhidra presenta un punto de fusión
de $145-7^{\circ}\text{C}$. Rendimiento 67%. Una muestra analítica del hidro-
15 cloruro recristalizada de acetona presenta un punto de fu-
sión de $210-211^{\circ}\text{C}$. Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$: C:
60,68; H: 5,09; N: 5,89; Cl: 14,94. Hallado: C: 60,90; H:
5,34; N: 5,97; Cl: 14,93.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

20 A - TOXICIDAD AGUDA

Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones al-
binos I.C.R. Swis, de ambos sexos, de 30 ± 2 de peso, man-
tenidos en ayunas durante las 24 horas anteriores a la expe-
riencia. Se ha mantenido constante la temperatura y la hume-
25 dad 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 re-
sultados obtenidos han sido.

TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	335,3
Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA1 - Analgesis térmica

Se ha estudiado el efecto analgésico térmico en ratones albinos I.C.R. Swiss. Se ha empleado la técnica del Hot plate a 55°C. 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 Diferencias	
			Control- les	Dextropropoxifeno
Control	-	32,9 \pm 4,43	-	-
I	30	20,6 \pm 7,78	N.S.	p < 0,005
Dextropropoxifeno	30	95 \pm 21	p < 0,01	-

(1) Valores medios \pm error standard de la media

El producto I no tiene actividad 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.

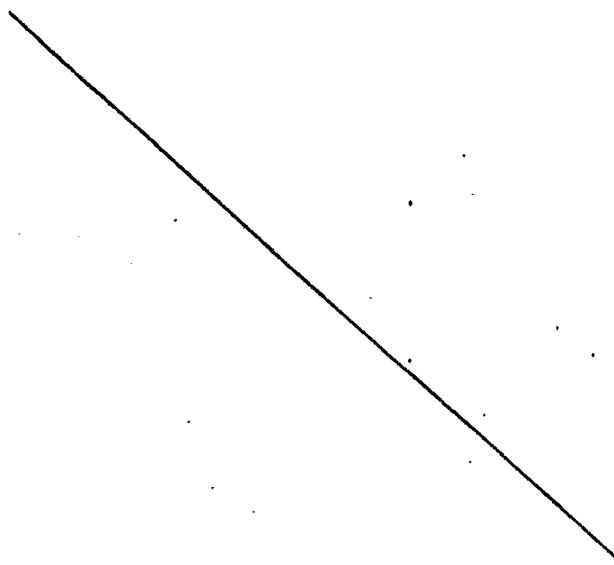
Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyecta 0,25 ml de ácido acético 1% por vía intraperitoneal. Se pone un lote de animales control que sólo reciben el ácido acético. Se cuenta el número de retorcimientos en cada ratón a los 20 minutos siguientes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

Los resultados están expresados en la tabla III.

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias controles Dex-tropropoxif.	
Control	-	$143,37 \pm 12,56$	-	-
I	30	$129 \pm 9,35$	N.S.	$p < 0,00005$
Dextropropoxifeno	30	$42,8 \pm 6,26$	$p < 0,00005$	

El Producto I carece de actividad analgésica.



1

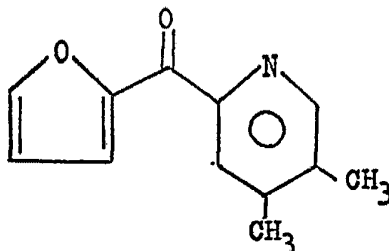
REIVINDICACIONES

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:

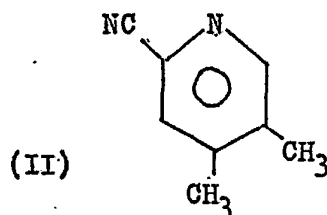
10

1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-furoil)-4,5-dimetilpiridina de fórmula I



15

caracterizado porque se hace reaccionar bajo atmósfera inerte 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II)



20

con una disolución etérea de 2-furil-litio recientemente preparado y porque a continuación se hidroliza en medio ácido con lo que se obtiene el compuesto de fórmula I, que se caracteriza en forma de hidrocloruro.

25

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

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

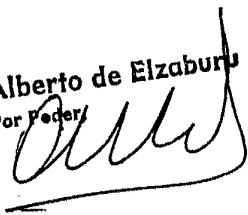
1

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

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

5

Alberto de Elzaburu
Por Feder


10

15

20

25


30
26097

VAL