

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

5 DIC. 1978

Concedido el Registro de Patentes
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

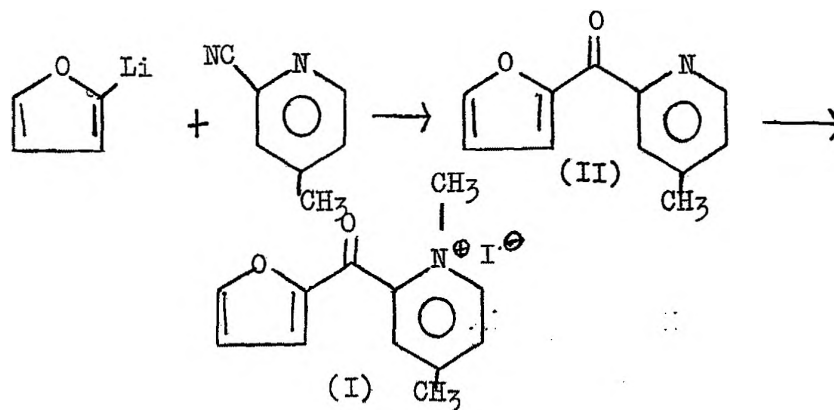
NUMERO	46 2990	(10) AI
FECHA DE PRESENTACION	7-10-77	

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
	CO7D	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL YODURO DE 2-(2-FUROIL) -1,4-DIMETILPIRIDINIO".		
(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 Jiménez, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.365)

lfg

1 El presente invento se refiere a la preparación del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula I y a la de un compuesto intermedio para su preparación, la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina de fórmula II. Los
5 compuestos antes citados son sustancias nuevas de posible interés farmacológico como analgésicos y se preparan, de acuerdo con el método del invento, según la siguiente secuencia de reacciones.



20 En la primera parte del proceso se hace reaccionar la 2-ciano-4-metilpiridina con 2-furil-litio recientemente preparado por la acción del butil-litio sobre el furano. La reacción se efectúa añadiendo bajo atmósfera inerte la 2-ciano-4-metilpiridina disuelta en un disolvente anhidro sobre la disolución etérea de 2-furil-litio. Tras hidrolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico y alcalinizar con hidróxido sódico, se extrae con un disolvente orgánico con lo que se obtiene la 2-(2-furoil)-4-

25 -metilpiridina (II). En una segunda fase del proceso la cetona II así preparada se transforma en ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (I) por calentamiento con un halogenuro de metilo, por ejemplo el ioduro de metilo, en el seno de un disolvente anhidro, por ejemplo acetona.

30 Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de

1 - ilustración y en ningún modo han de considerarse como li
litativos del alcance del invento.

EJEMPLO 1.- Obtención de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina
(II)

5 En un reactor de cuatro litros se introducen 75
gr de furano, recién destilado, disueltos en 180 ml de
éter anhidro y se añaden lentamente bajo atmósfera de ni-
10 -trógeno 800 ml de una disolución etérea 1,3 N de butil-
-litio recientemente preparado, manteniendo la temperatu-
ra a -20°C. A continuación se deja que la mezcla de reac-
ción alcance la temperatura ambiente, después de lo cual
se hierve a reflujo durante siete horas. A continuación
se enfría a -20°C y se añaden gota a gota, 116 gr de 2-
15 -ciano-4-metilpiridina disueltos en un litro de benceno
anhidro. Terminada la adición se hierve a reflujo durante
dos horas y media, al cabo de las cuales se enfría y se
añade cuidadosamente ácido clorhídrico 6 N hasta pH áci-
do. Se elimina la capa orgánica por decantación, se lava
20 dicha capa con ácido clorhídrico 6 N, se reúnen las capas
acuosas, se elimina el éter residual por destilación y
una vez alcanzados los 100°C se hierve a reflujo durante
una hora y media. Transcurrido este tiempo se enfría ex-
teriormente, se añade hidróxido sódico al 50% hasta pH
25 básico y la disolución resultante se extrae con cloroformo.
La capa orgánica, una vez desecada sobre sulfato mag-
nésico anhidro y evaporada a sequedad, se purifica por
cromatografía sobre gel de sílice en una columna de flu-
jo continuo usando benceno como eluyente, proporcionando
30 93 gr de 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II) (Rto. 51%).

1 Una muestra analítica recristalizada de éter tiene un punto de fusión 111-2°C. Análisis calculado para $C_{11}H_9NO_2$: C: 70,58; H: 4,81; N: 7,48. Hallado: C: 70,48; H: 5,11; N: 7,20

5 EJEMPLO 2.- Obtención del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (I)

10 A una disolución de 5,5 gr de 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II) en 35,5 ml de acetona anhidra se añaden 49,7 gr de ioduro de metilo disueltos en 43 ml de tolueno anhidro. Se mantiene a reflujo durante noventa y seis horas. Finalizado este tiempo se enfría durante doce horas. Se separan por filtración 8,1 g (Rto.: 84%) del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (I) de punto de fusión 180-95°C. Una muestra analítica recristalizada de etanol tiene un punto de fusión de 202-3°C. Análisis calculado para $C_{12}H_{12}NO_2$ I: C: 43,78; H: 3,67; N: 4,25. Hallado: C: 43,76; H: 3,73; N: 4,50

20 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos

- 25 I) Ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilperidinio.
II) 2-(2-furoil)-4-metilpiridina.

Son productos con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

1

A - TOXICIDAD AGUDA

5

10

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 muertas a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal 50 (DL₅₀) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

15

<u>Productos</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	75
II	130
Dextropropoxifeno	140

20

B - ACTIVIDAD ANALGESICA1 - Analgésica térmica

25

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.

30

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.

12077

1 Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

TABLA II

5

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	22 \pm 7,3	---	---
I	30	62,2 \pm 7,76	p/ 0,0002	N.S.
Dextropropoxifeno	30	51 \pm 8,4	p/ 0,005	---

10

15 (1) Valores medios \pm error standard de la media
El Producto I tiene actividad analgésica de igual intensidad que el dextropropoxifeno.

TABLA III

20

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	22 \pm 7,3	---	---
II	30	55,9 \pm 7,4	p/ 0,001	N.S.
Dextropropoxifeno	30	51 \pm 8,4	p/ 0,005	---

25

El producto II tiene actividad analgésica de igual intensidad que el dextropropoxifeno.

1 2 - Analgesia Química

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

5 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 las tablas 4 y 5.

10

TABLA IV

15

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias con Controles Dextropropoxifeno	
Control	--	115,5 \pm 11,6	---	---
I	25	55,6 \pm 6,58	p/ 0,0005	N.S.
Dextropropoxifeno	25	54,7 \pm 8,6	p/ 0,001	---

20

25 El producto I tiene actividad analgésica de igual intensidad que el dextropropoxifeno.

TABLA V

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimien- tos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de di- ferencias	
			Controles	Dextropro- poxifeno
Control	—	101,5 \pm 7,3	---	---
II	25	53,2 \pm 2,6	p/ 0,00005	p/ 0,00005
Dextropro- poxifeno	25	76,8 \pm 3,1	p/ 0,01	---

El producto II tiene actividad analgésica que es significativamente mayor que la del dextropropoxifeno.

P.

1

5

10

15

20

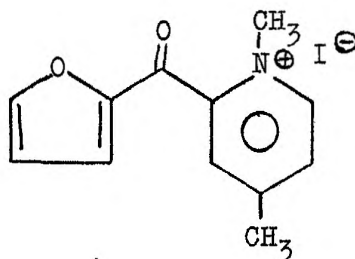
25

30

REIVINDICACIONES

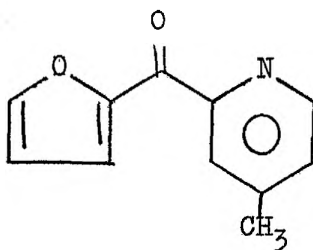
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación del yoduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula I.



(I)

caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno, la 2-ciano-4-metilpiridina con una disolución etérea de 2-furil-litio recientemente preparado, y porque tras de una hidrólisis ácida se obtiene la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II).



(II)

la cual por calentamiento en presencia de un halogenuro de metilo, por ejemplo el ioduro de metilo, se convierte en el compuesto de fórmula I.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la primera etapa la obtención de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II) se realiza por reacción bajo atmósfera inerte entre la 2-ciano-4-metilpiridina y el 2-furil-litio recientemente preparado.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la segunda etapa la preparación del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (I) se realiza por calentamiento de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II) en presencia de ioduro de metilo.

15 4ª.- Un procedimiento para la preparación del yoduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio.

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

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

20

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzoburu
Por Poder.