



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	462.991	
	27	FECHA DE PRESENTACION	
		7-Octubre-1.977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A01K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-FUROIL)-1,4-DIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA"

71 SOLICITANTE (S)
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.

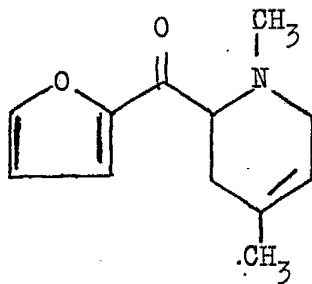
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.366)

1

El presente invento se refiere a la obtención de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidrohalesuros.

5



10

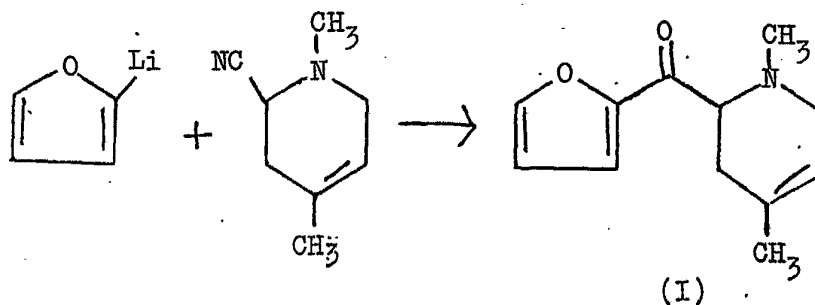
(I)

15

El compuesto citado I aparece descrito con la referencia I en la solicitud de patente española nº 462.996 --- perteneciente a la firma solicitante y presentada en igual fecha que la presente, en la que se indica un procedimiento distinto para su preparación. El compuesto I es una sustancia de posible interés como analgésico y de acuerdo con el método del invento se obtiene por reacción del 2-furil-litio con la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina según se indica a continuación:

20

25



30

1 La reacción se efectúa añadiendo a -20°C la
2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina sobre una
disolución etérea de 2-furil-litio recientemente prepara
do por la acción del butil-litio sobre el furano. Tras
5 hervir a la temperatura de reflujo durante 90 minutos e
hidrolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico,
se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter,
con lo que se obtiene la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,
6-tetrahidropiridina (I) que se purifica en forma de hi-
drocloruro.

10 El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilus-
tración y en ningún modo ha de considerarse como limitati-
vo del alcance del invento.

15 EJEMPLO 1º: Obtención de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-
-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I).

A una disolución de 21 gr de furano en 75 ml de
éter anhidro, se añaden lentamente con agitación y bajo
20 atmósfera de nitrógeno 375 ml de una disolución etérea
0,83 M de butil-litio recientemente preparado, manteniend
do la temperatura a -20°C . Finalizada la adición, la mez
cla se calienta a reflujo durante cinco horas, se enfría
a -20°C y se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 40,8 gr
de 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina disuel
25 tos en 200 ml de éter anhidro, cuidando de que la tempera
tura permanezca a -20°C . La mezcla se calienta nuevamente
a reflujo durante una hora y media, tras lo cual se enfría
a -10°C y se adicionan 200 ml de ácido clorhídrico acuoso
4 M. Se separa la capa etérea, la capa acuosa se somete a
30

1 - destilación para eliminar todos los compuestos que hier-
ven por debajo de 100°C, y cuando se alcanza dicha tempe-
ratura se calienta a reflujo durante dos horas. La mezcla
obtenida se deja enfriar hasta la temperatura ambiente,
se alcaliniza con hidróxido sódico al 20%-hielo y se ex-
trae con éter. Las capas etéreas reunidas se secan sobre
5 sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad proporcio-
nando 50,1 gr de un aceite del que se precipita el hidro-
cloruro. El precipitado se digiere con dos porciones de
10 250 ml de acetona anhidra, que se desechan. El residuo se-
co (54,5 gr. Rendimiento 75%) se identifica como el hidro-
cloruro de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina. Una muestra analítica recristalizada de aceto-
na-etanol tiene un punto de fusión de 190-2°C. Análisis
15 calculado para $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot HCl$: C: 59,63; H: 6,67; N: 5,79;
Cl: 14,67. Hallado: C: 59,51; H: 6,69; N: 5,60; Cl:
14,67

Propiedades farmacológicas del producto del invento.

20 Es un producto con actividad analgésica. Su toxi-
cidad y actividad han sido comparadas con las del dextro-
propoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

25 Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones al-
binos 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 admi-
30

1 nistrado 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 Litch-
fiel-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido.

5 TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL_{50} (mg/kg)</u>
I	175,4
Dextropropoxifeno	140

10 B - ACTIVIDAD ANALGESICA1 - Analgesia térmica

15 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
20 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

25

30

12077

TABLA II

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias controles dextropropoxifeno	
Control	--	50,3 \pm 8,28	--	--
I	30	57,1 \pm 9,73	N.S.	N.S.
Dextropropoxifeno	30	93,4 \pm 15,23	p \angle 0,05	--

(1) Valores medios \pm error standard de la media
El producto I carece de acción analgésica

2 - Analgésia 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.

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 con controles Dextropropoxifeno	
Control	--	143,37 \pm 12,56	---	---
I	30	127,89 \pm 10,89	N.S.	p / 0,00005
Dextropropoxifeno	30	42,8 \pm 6,26	p / 0,00005	---

El producto I carece de acción analgésica.

1
5
10
15
20
25
30
12077

1

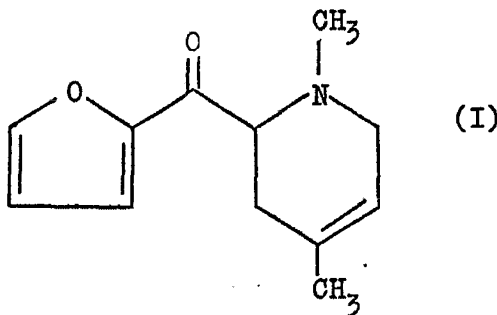
REIVINDICACIONES

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:

1).- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I

10



15

caracterizado porque se hace reaccionar en atmósfera inerte la 2-ciano-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina con una disolución etérea de 2-furil-litio recientemente preparado y porque a continuación se hidroliza la mezcla resultante en medio ácido con lo que se obtiene el compuesto I que se caracteriza en forma de hidrocloreuro.

20

2).- Un procedimiento para la obtención de 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

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

25

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

Madrid, 14. OCT. 1977

P. A. Alberto de Elzaburu
Por Poder

30