



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 462.992	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 C07D 11/061K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ISOMEROS ERITRO Y TROO DEL 2-FURIL-(1,4-DIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDRO-2-PIRIDIL)-CARBINOL"
---

71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADE, S.A.
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34
--

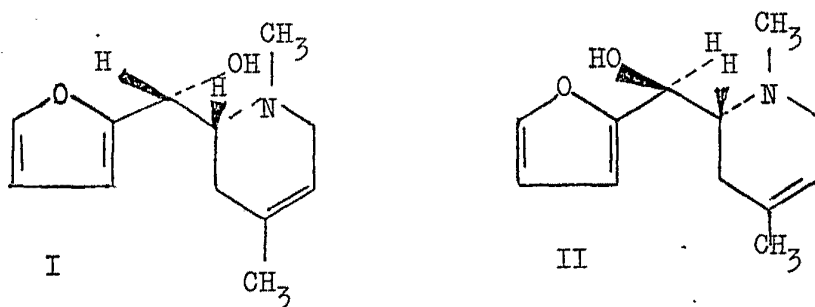
72 INVENTOR (ES) Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartes, Rosa Llobera Jiménez, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

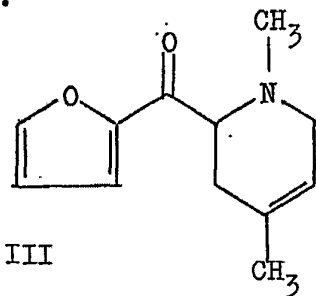
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.367)
--

MCS/.

1 El presente invento se refiere a la obtención de los isómeros eritro-2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-  
-2-piridil)-carbinol de fórmula I y treo-2-furil-(1,4-dime-  
5 til-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol de fórmula II, y a la de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroháluros



15 Los compuestos antes citados son sustancias nuevas de posible interés como analgésicos y de acuerdo con el método del invento se preparan por reducción de la 2-(2-furoil)-  
-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula III con borohidruro sódico.



25 Tras extraer con un disolvente orgánico se obtiene una mezcla de los compuestos I y II que se separan por cromatografía en columna y se caracterizan en forma de hidrocloreuro.

30 El producto de partida de fórmula III, se describe en las solicitudes de patente española Nes. 462.991 y 462.996 de la firma solicitante presentadas en igual fecha que la presente en las que se indican dos procedimientos dis-

1 tintos para su preparación y sus propiedades farmacológicas.

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

5 EJEMPLO 1º: Obtención del eritro-2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol (I) y del treo-2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol (II)

A una disolución de 15 gr de hidrocloreuro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (III) en 10 700 ml de metanol se adiciona en pequeñas porciones 20 gr de borohidruro sódico enfriando exteriormente con hielo. Finalizada la adición, se calienta a reflujo durante cuatro horas, se evapora el metanol y el residuo resultante se disuelve en 400 ml de agua. Tras extraer con éter y evaporar 15 las capas orgánicas se obtienen 11,5 gr de aceite (Rendimiento 90%), mezcla de los compuestos I y II que se separan por cromatografía en columna de gel de sílice. La fracción eluida con benceno/éter en proporción 45/55 (1,69 gr) corresponde el treo-2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)- 20 -carbinol (II), del que se precipita el hidrocloreuro. Punto de fusión: 159-61°C. Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NO_2Cl$ : C: 59,14; H: 7,39; N: 5,74; Cl: 14,58. Hallado: C: 59,11; H: 7,39; N: 5,67; Cl: 14,30. La fracción eluida con benceno/éter en proporción 35/65 (1,17 gr) se identifica como eritro-2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol (I). Se obtiene el hidrocloreuro de punto de fusión: 25 140-42°C. Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NO_2Cl$ : C: 59,14; H: 7,39; N: 5,74; Cl: 14,58. Hallados: C: 59,10; H: 7,12; N: 5,82; Cl: 14,37

30

15077

1 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos

I - isómero eritro

II - isómero treo

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

A - TOXICIDAD AGUDA

10 Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones albinos, I.C.R. Swiss, de ambos sexos, de  $30 \pm 2$  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 50 (DL<sub>50</sub>) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon.

15 Los resultados obtenidos han sido.

TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
I	153,8
II	143,9
Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA

1 - Analgésia 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.

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 tar-

1 dan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

5 TABLA II

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	-	38 $\pm$ 4,253	-	-
I	30	81,8 $\pm$ 7,533	p < 0,0001	N.S.
Dextropropoxifeno	30	83,7 $\pm$ 12,267	p < 0,005	-

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

15 El producto I presenta la misma acción analgésica que dextropropoxifeno.

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	-	38 $\pm$ 4,253	-	-
II	30	59,3 $\pm$ 6.456	p < 0,02	N.S.
Dextropropoxifeno	30	83,7 $\pm$ 12,267	p < 0,005	-

25 El producto II presenta la misma acción analgésica que dextropropoxifeno.

## 2 - Analgésia 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.

1 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.  
 5 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.

TABLA IV

10 Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias Controles Dextropropoxifeno.	
Control	-	100,8 $\pm$ 13,633	-	-
I	25	100,67 $\pm$ 16,392	N.S.	p < 0,01
Dextropropoxifeno	25	47,444 $\pm$ 7,151	p < 0,005	-

15 El producto I carece de acción analgésica

TABLA V

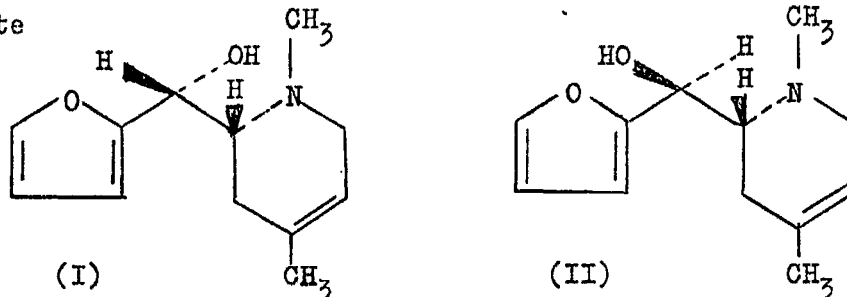
20 Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferencias Controles Dextropropoxifeno	
Control	-	100,8 $\pm$ 13,633	-	-
II	25	72,6 $\pm$ 8,777	N.S.	p < 0,05
Dextropropoxifeno	25	47,444 $\pm$ 7,151	p < 0,005	-

25 El producto II carece de acción analgésica.

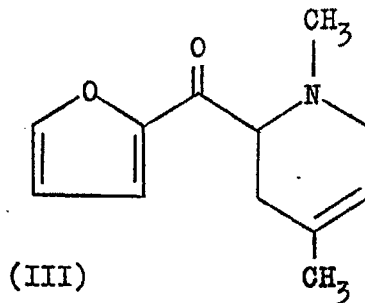
REIVINDICACIONES

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 los isómeros eritro y treo del 2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol, de fórmulas I y II respectivamente



caracterizado porque se hace reaccionar la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula III



con borohidruro sódico con lo que se obtiene una mezcla de los compuestos I y II que se separan por cromatografía en columna y se caracterizan en forma de hidrocloreuro.

2ª.- Un procedimiento para la obtención de los isómeros eritro y treo del 2-furil-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridil)-carbinol.

30

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

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

5

Madrid, 14. OCT. 1977

P.A. Alberto de Elzaburo  
Por Poder.



10

15

20

25

30

