

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



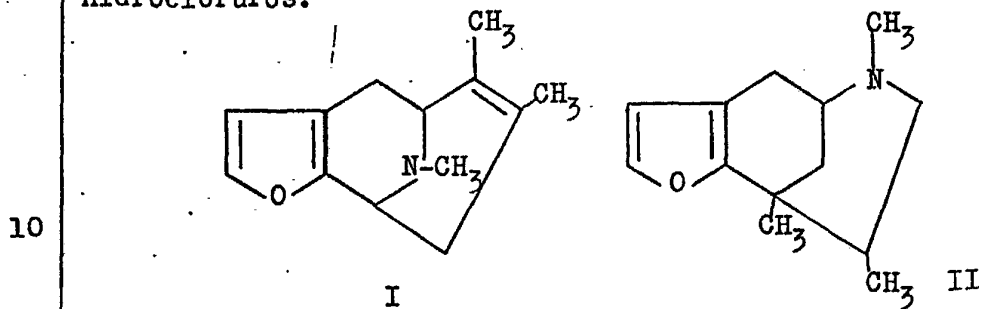
10	ES	11	NUMERO	462993	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	07.OCT.1977		

462,993

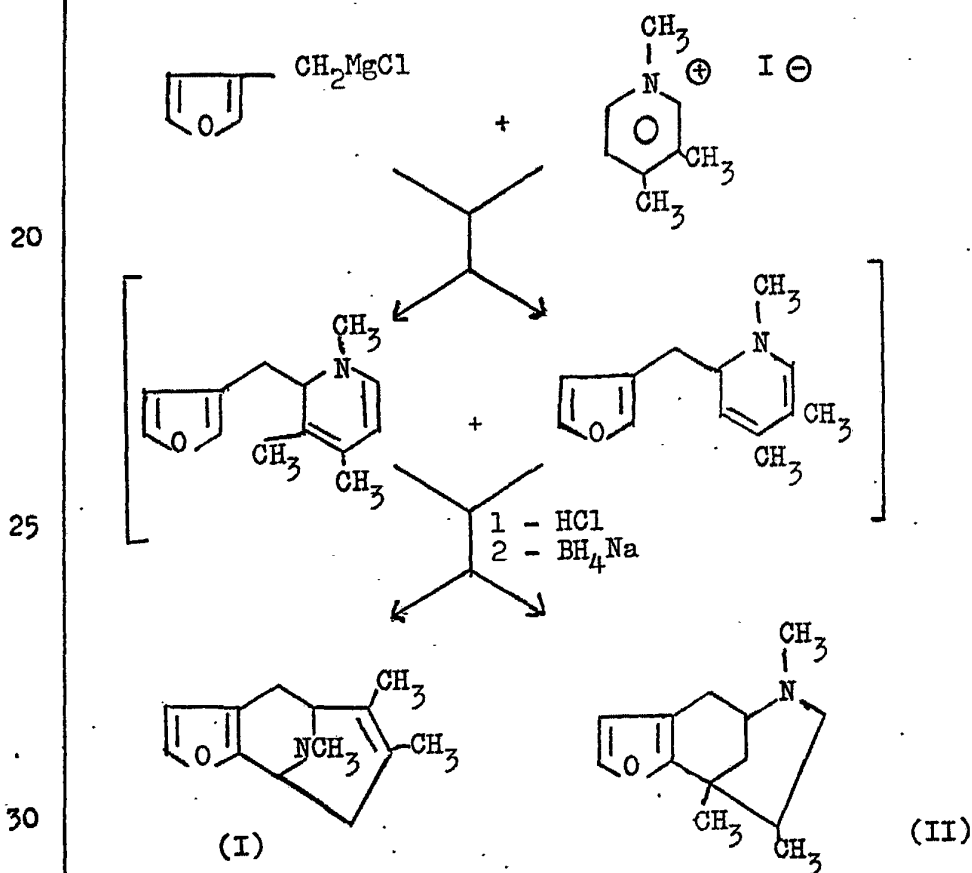
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO 7D // A 61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION SIMULTANEA DE 6,7,10-TRIMETIL-5,9-IMINO-4,5,8,9-TETRAHIDROCICLOOCTA / b / FURANO Y DE a -2,4,5-TRIMETILFURO / 2,3-f / MORFANO"		
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		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.368)

1 El presente invento se refiere a la obten-
 ción de 6,7,10-trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidrociclo-
 octa**b**/furano de fórmula I, de α -2,4,5-trimetil-furo**2**/
 3-**f**/morfano de fórmula II, y a la de sus sales de adición
 5 con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los
 hidroccloruros.



Los compuestos antes citados son sustancias
 nuevas de posible interés como analgésicos, y de acuerdo
 con el método del invento se preparan según la siguiente se-
 15 cuencia de reacciones



1 En la primera parte del proceso se obtiene el magnesiano
del 3-clorometilfurano que se hace reaccionar con el yodu-
ro de 1,3,4-trimetilpiridinio en el seno de éter anhidro
mantenido a la temperatura de reflujo, obteniéndose tras
5 extraer con éter, una mezcla inestable de dihidropiridinas
que sin posterior purificación se trata con ácido clorhí-
drico diluido y a continuación se alcaliniza; tras extraer
con éter, se trata en medio básico con borohidruro sódico
en disolución acuosa-metanólica. La capa orgánica proporci-
10 na una mezcla de 6,7,10-trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahi-
drocicloocta**(b)**furano (I) y Δ -2,4,5-trimetil-furo**(2,3-f)**-
morfano (II) de la que se separan ambos componentes por cro-
matografía en columna y se caracterizan en forma de hidro-
cloruro.

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

EJEMPLO 1^o

A una suspensión de 3,37 g de magnesio en
20 virutas en 400 ml de éter anhidro se añade gota a gota du-
rante tres horas y media agitando bajo atmósfera de nitró-
geno una disolución de 16,2 g de 3-clorometilfurano en 400
ml. de éter anhidro. Terminada la adición se calienta a re-
flujo durante dos horas y media tras lo cual se añade una
25 suspensión de 33,2 g de yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio
en 400 ml. de éter anhidro. Se calienta a reflujo durante
cuatro horas. La mezcla de reacción se vierte sobre una di-
solución acuosa de cloruro amónico-hielo y se alcaliniza
con amoníaco en presencia de éter. Las capas etéreas reuni-
30 das se acidifican con ácido clorhídrico al 10%. La capa

1 acuosa resultante se alcaliniza con amoníaco y se extrae
con éter. Las capas etéreas evaporadas a sequedad proporcionan 13 g de un aceite que se disuelve en 36 ml de hidróxido
sódico 1N y 59 ml de metanol. Se añaden lentamente y enfriando
5 do exteriormente 4,35 g de borohidruro sódico. Se calienta a reflujo durante nueve horas. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con éter. Las capas etéreas secadas sobre sulfato magnésico y evaporadas a sequedad proporcionan 9 g de un aceite que se cromatografía a través de una
10 columna de gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno/cloroformo en proporción 4/6 y con cloroformo proporcionan 4,4 g de 6,7,10-trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidrocicloocta**[b]**furano (I) que se purifica en forma de hidroc
cloruro. Una muestra analítica recristalizada de acetona
15 tiene un punto de fusión de 214-16°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{18}NOCl$; C: 65,13; H: 7,51; N: 5,84; Cl: 14,82. Hallado: C:65,32; H: 7,81 N: 6,07; Cl: 14,68. Las fracciones eluidas con cloroformo/metanol en proporción 9/1 y 7/3 dan 1,88 g de α -2,4,5-trimetil-furo**[2,3-f]**morfano (II) del
20 cual se precipita su hidrocioruro. Una muestra analítica recristalizada de acetona tiene un punto de fusión 153-56°C. Análisis calculado para: $C_{13}H_{20}NOCl \cdot H_2O$: C: 60,1; H: 8,47; N: 5,39; Cl: 13,68 Hallado: C: 59,86 H: 8,66; N: 4,88; Cl: 13,92.

25 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

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

A - TOXICIDAD AGUDA

30

Se ha realizado la toxicidad aguda en rato-

1 - nes 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 admi-
 5 nistrado por vía intraperitoneal, contando el número de
 muertes a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la do-
 sis letal 50 (DL_{50}) se ha efectuado por el test de Litch-
 field-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

10	<u>Productos</u>	<u>DL_{50} (mg/kg)</u>
	I	76,1
	II	153,2
	Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA

15 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 $55^{\circ}C$. Se han hecho lotes de 10 ratones.

20 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 só-
 lo son inyectados con agua destilada.

25 Los resultados están expresados en las ta-
 blas 2 y 3.

1

TABLA II

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$ (1)	Significación Diferencias controles dextropropoxifeno.	
control	--	0.9 \pm 0.9	---	---
I	55	4.1 \pm 7.2	N.S.	N.S.
Dextropropoxifeno	55	4.7 \pm 2.4	p < 0,001	---

10

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

El producto I carece de acción analgésica

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Tiempo de salto en $\bar{x} \pm S.E.M.$ (1)	Significación Diferencias controles dextropropoxifeno	
Control	--	0.4 \pm 1,3	---	---
II	65	7.9 \pm 4.6	p < 0,001	N.S.
Dextropropoxifeno	65	10.9 \pm 5.8	p < 0,001	---

15

El producto II tiene actividad analgésica

20

de igual intensidad que el dextropropoxifeno.

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.

25

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

30

1 acético. Los resultados están expresados en las tablas 4 y
5.

TABLA IV

Tratamientos	Dosis mg/kg	N ^o de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación de Di- ferencias control Dextropropoxifeno	
Control	--	79,4 \pm 4,9	---	---
I	30	45,4 \pm 15,3	p < 0,001	p 0.001
Dextroprop.	30	23,1 \pm 5,3	p < 0,001	---

10 El producto I acción analgésica, pero de menor intensidad que el dextropropoxifeno.

TABLA V

Tratamientos	Dosis mg/kg	N ^o de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	Significación de Di- ferencias control Dextropropoxifeno	
Control	--	79,4 \pm 4,9	---	---
II	30	54,0 \pm 23,2	p < 0,001	N.S.
Dextropropoxifeno	30	23,1 \pm 5,3	p < 0,001	---

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

25

30

1

REIVINDICACIONES

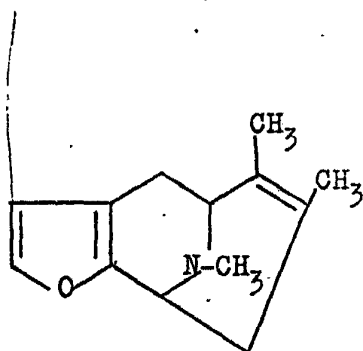
5

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:

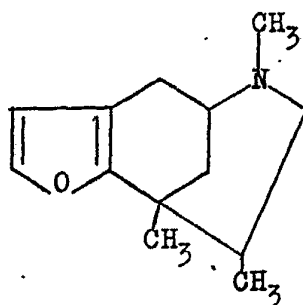
10

1).- Un procedimiento para la obtención simultánea de 6,7,10-trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidrocloocta[b]furano y de α -2,4,5-trimetilfuro[2,3-f]morfano de fórmulas respectivas I y II

15



I



II

20

25

caracterizado porque se hace reaccionar el magnesiano del 3-clorometilfurano con el yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio en el seno de éter anhidro mantenido a temperaturas de reflujo, con lo que se obtiene una mezcla inestable de dihidropiridinas, que sin posterior purificación se trata con ácido clorhídrico diluido y a continuación, tras alcalinizar y extraer con éter, con borohidruro sódico en disolución acuosa-metanólica de hidróxido sódico conduciendo a una mezcla de los compuestos de fórmulas I y II, que se se-

30

1 - paran por cromatografía en columna y se identifican en forma de hidroccloruros.

2^a).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION SIMULTANEA DE 6,7,10-trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidro cicloocta/b/furano y de α -2,4,5-trimetilfuro/2,3-f/morfano.

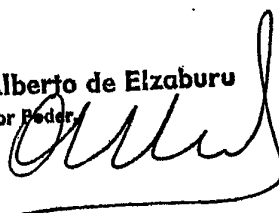
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes



15

20

25

30