

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedida el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

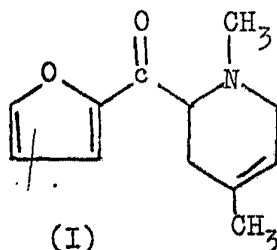
| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 11 | NUMERO | 462.996 |
| 21 | FECHA DE PRESENTACION | 7-10-77 |

19 A1

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 | |
| 63 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-FUROIL)-1,4-DIMETIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA". | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) | | |
| LABORATORIOS MADE, S.A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34 | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Cristóbal Martínez Roldán, Juan Bosch Cartes, Rosa Llobera Jiménez, Fernando Rabadán Peinado y Ricardo Granados Jarque. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | (P.- 66.371) |
| DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

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



10 y a la de los productos intermedios para su preparación, el etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina de fórmula III, el etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula IV, y el etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V
15 así como sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables por ejemplo el picrato.

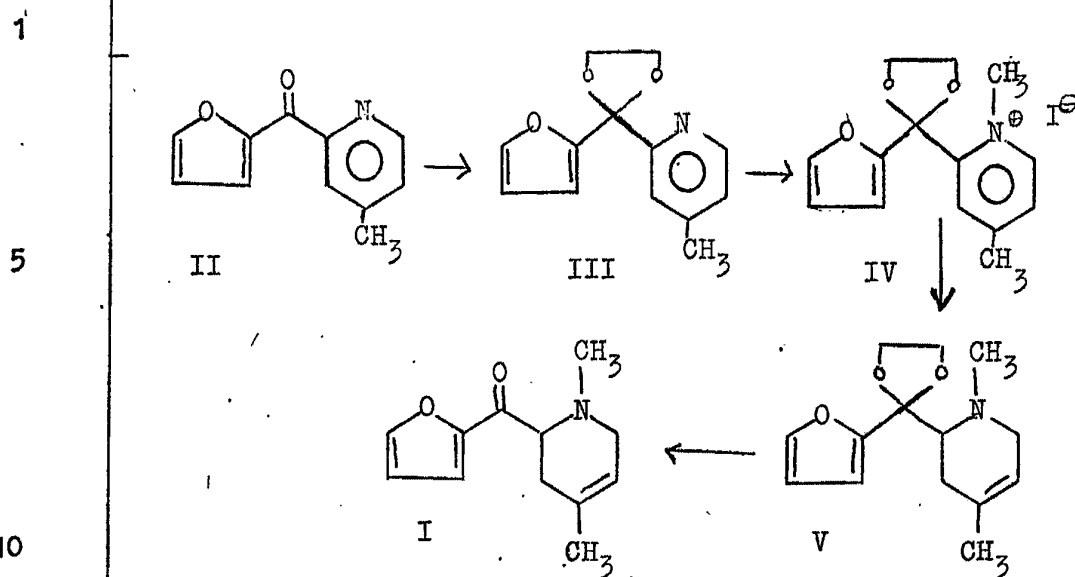
Los compuestos antes citados son sustancias nuevas con posible interés farmacológico como analgésicos y se preparan, de acuerdo con el método del invento, según la siguiente secuencia de reacciones a partir de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina de fórmula II, compuesto que se describe con la referencia II en la solicitud de patente española nº 462.990 de la firma solicitante, presentada en igual fecha que la presente en la que también se reivindica un procedimiento para su preparación y se detallan sus propiedades farmacológicas.

20

25

30

21077



15 El compuesto I aparece descrito con la referencia I en la solicitud de Patente española nº 462.991 perteneciente a la firma solicitante, presentada en igual fecha que la presente en la que se indica un procedimiento distinto para su preparación.

20 En la primera fase del proceso se hace reaccionar la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina de fórmula II con etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico en el seno de un disolvente anhidro, con lo que se obtiene el etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina(III), que en una segunda etapa de síntesis se trata con un halogenuro de metilo para dar el etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (IV), que a continuación se reduce con borohidruro sódico en disolución metanólica conduciendo al etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V. Este compuesto en una última etapa de síntesis se hidroliza en medio ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido; tras alcalinizar y extraer con un disolvente orgánico se obtiene el compuesto I que se carac-

25

30

1 teriza en forma de hidrocioruro.

Los siguientes ejemplos se dan sólo a título de ilustración y en ningún modo han de considerarse como limitativos del alcance del invento.

5 EJEMPLO 1: Obtención del etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-
-metilpiridina (III)

En un matraz de 250 ml provisto de un refrigerante y un separador de agua Dean-Stark se colocan 15 gr de 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (II), 135 ml de etilenglicol anhidro, 19,5 gr de ácido p-toluensulfónico y 200 ml de benceno anhidro. Se calienta a reflujo durante sesenta y tres horas. Finalizado dicho tiempo se vierte la mezcla sobre hidróxido sódico al 10%-hielo en presencia de éter. Las capas etéreas reunidas se lavan con agua. Una vez secadas y evaporadas a sequedad proporcionan 17,4 gr del etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina, que recristalizados de éter dan 14,4 gr (Rto.: 78%) de un sólido de punto de fusión 73-4°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{13}NO_3$: C: 67,55; H: 5,62; N: 6,05; Hallado: C: 67,31; H: 5,84; N: 5,74

20 EJEMPLO 2: Obtención del etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (IV)

Se mezcla 11,7 gr del etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (III) con 57,48 gr de ioduro de metilo, 47 ml de acetona anhidra y 57,31 de tolueno anhidro. Se calienta a reflujo durante tres horas y media y se deja enfriar. Precipitan 17,4 gr (Rto.: 93%) del etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio, que recristalizado de acetona presenta un punto de fusión de 167-9°C. Análisis calculado para $C_{14}H_{16}NIO_3$: C: 45,04; H: 4,28; N: 3,75; I: 34,02. Hallado: C: 44,98; H: 4,37; I: 34,36; N: 3,74

1 EJEMPLO 3. Obtención del etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-
-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V)

5 / A una disolución de 5 gr del etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio (IV) en 110 ml de metanol, se añaden lentamente y enfriando exteriormente con hielo 2,5 gr de borohidruro sódico. Se hierve a reflujo durante cinco horas, al cabo de las cuales se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica desecada sobre sulfato magnésico y evaporada a sequedad, proporciona 3,2 gr de un
10 aceite que se purifica por destilación (T.= 126°C/0,6 mm Hg.). Se obtienen así 2,7 gr (Rto.: 83,3%) del etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. Se precipita el picrato que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 165-8°C. Análisis calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_{10}$:
15 C: 50,20; H: 4,60; N: 11,71. Hallado: C: 50,13; H: 4,55; N: 11,31.

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

20 Se mezclan 15 gr del etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V) con 250 ml de ácido clorhídrico 3M y se calienta a reflujo durante 3 horas. Al final de este tiempo se alcaliniza con hidróxido sódico al 20% enfriando exteriormente con hielo y se extrae con éter. Las capas orgánicas desecadas con sulfato magnésico anhidro y evaporadas a sequedad proporcionan 9,8 gr
25 (Rto.: 80%) de un aceite del cual se precipita su hidrocloreuro. Una muestra analítica recristalizada de acetona tiene un punto de fusión de 190-2°C. Análisis calculado para $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot HCl$: C: 59,63; H: 6,67; N: 5,79; Cl: 14,67. Hallado
30 C: 59,51; H: 6,69; N: 5,60; Cl: 14,67

PARTE FARMACOLOGICA DE LA PATENTE

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

Producto

- I - 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 II - 2-(2-furoil)-4-metilpiridina
 III- etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina
 IV - etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio
 V - etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Los productos I y II han sido descritos en las solicitudes de patentes citadas pertenecientes a la firma solicitante.

Son productos con actividad analgésica. Se ha estudiado la actividad de estos productos comparándolos con la del dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

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

TABLA I

| <u>Productos</u> | <u>DL_{50} (mg/kg)</u> |
|------------------|-------------------------------------|
| III | 322,4 |
| IV | 106,1 |

V 296,2
Dextropropoxifeno 140

B- ACTIVIDAD ANALGESICA

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°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 en las tablas 2, 3 y 4

TABLA II

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$ | Significación de diferencias Controles | Dextropropoxifeno |
|-------------------|-------------|---|---|-------------------|
| Control | - | 22,5 \pm 2,740 | - | - |
| III | 40 | 25,9 \pm 2,656 | N.S. | N.S. |
| Dextropropoxifeno | 40 | 34,2 \pm 4,095 | p < 0,02 | - |

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

El producto III carece de acción analgésica.

TABLA III

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$ | Significación de Diferencias control | Dextropropoxifeno |
|-------------------|-------------|---|---|-------------------|
| Control | - | 22,5 \pm 2,740 | - | - |
| IV | 40 | 31,1 \pm 2,117 | p < 0,05 | N.S. |
| Dextropropoxifeno | 40 | 34,2 \pm 4,095 | p < 0,02 | - |

El producto IV tiene la misma acción analgésica que el dextropropoxifeno.

TABLA IV

| Tratamien- to | Dosis mg/kg | Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1) | Significación de Dife- rencias Controles | Dextropro- poxifeno |
|------------------------|----------------|--|--|------------------------|
| Control | - | 32,9 \pm 4,43 | - | - |
| V | 30 | 24,8 \pm 6,99 | N.S. | p < 0,01 |
| Dextropro- poxifeno | 30 | 95 \pm 21 | p < 0,01 | - |

El producto V carece de acción analgésica.

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.

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 en las tablas 5, 6 y 7

TABLA V

| Tratamien- to | Dosis mg/kg | Nº de retorcimien- tos $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1) | Significación de di- ferencias Controles | Dextropro- poxifeno |
|------------------------|----------------|---|--|------------------------|
| Control | - | 88,4 \pm 5,39 | - | - |
| III | 25 | 59,6 \pm 6,8 | p < 0,005 | N.S. |
| Dextropro- poxifeno | 25 | 51,9 \pm 8 | p < 0,002 | - |

1 El producto III tiene la misma acción analgésica que el dextropropoxifeno.

TABLA VI

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. | Significación de diferencias | |
|-------------------|-------------|--|------------------------------|-------------------|
| | | | Controles | Dextropropoxifeno |
| Control | - | 101,5 \pm 7,3 | - | - |
| IV | 25 | 80,5 \pm 8,8 | N.S. | N.S. |
| Dextropropoxifeno | 25 | 76,8 \pm 3,1 | p < 0,01 | - |

10 El producto IV carece de acción analgésica.

TABLA VII

| Tratamiento | Dosis mg/kg | Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M. | Significación de Diferencias | |
|-------------------|-------------|--|------------------------------|-------------------|
| | | | Controles | Dextropropoxifeno |
| Control | - | 143,37 \pm 12,56 | - | - |
| V | 30 | 97,33 \pm 10,74 | p < 0,02 | p < 0,00005 |
| Dextropropoxifeno | 30 | 42,8 \pm 6,26 | p < 0,00005 | - |

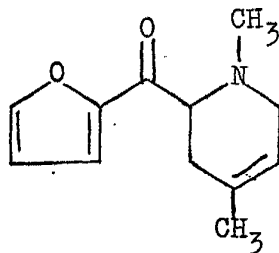
10 El producto V tiene acción analgésica pero de menor intensidad que el dextropropoxifeno.

25

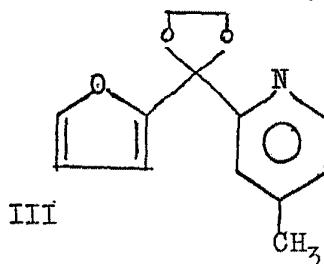
REIVINDICACIONES

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 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula I y de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroccloruros



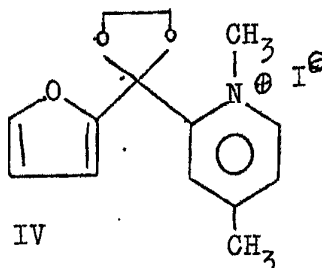
caracterizado porque se hace reaccionar la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina de fórmula II con etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico con lo que se obtiene el etilencetal de la 2-(2-furoil)-4-metilpiridina (III),



que en una segunda etapa de síntesis se trata con un halogenuro de metilo, por ejemplo ioduro de metilo, para dar el etilencetal del ioduro de 2-(2-furoil)-1,4-dimetilpiridinio

1 de fórmula IV,

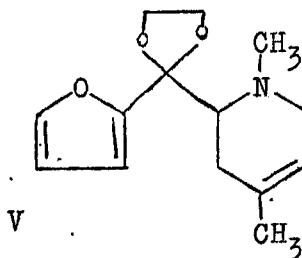
5



10

que a continuación se reduce con borohidruro sódico en disolución metanólica conduciendo al etilencetal de la 2-(2-furoil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V,

15



20

el cual en una última etapa de síntesis se hidroliza en medio ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido, con lo que se obtiene el compuesto de fórmula I que se caracteriza en forma de hidrocloruro.

2ª.- 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 DIEZ hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. OCT. 1977

P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poder

30

26097