



20 SET. 1978

ES

467325

A1

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

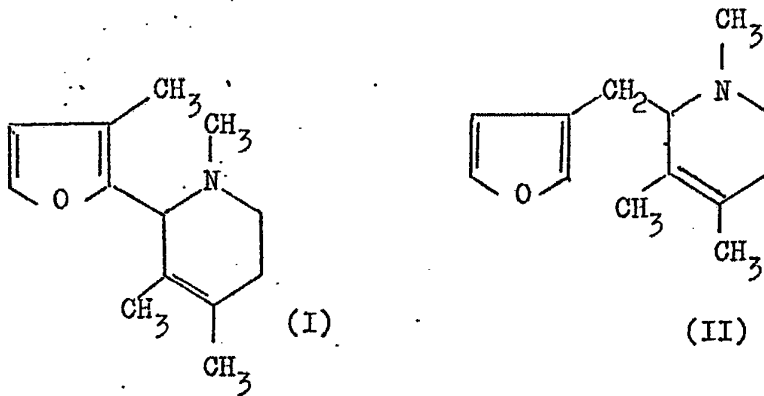
FECHA DE PRESENTACION

25-2-78

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION SIMULTANEA DE 2-(3-METIL-2-FURIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA Y DE 2-(3-FURIL METIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-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, Rosa Llobera Jimenez, Juan Bosch Car-tes, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.918)		

1 El presente invento se refiere a la obtención simultánea de 2-(3-metil-2-furil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula I y de 2-(3-furilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los picratos.



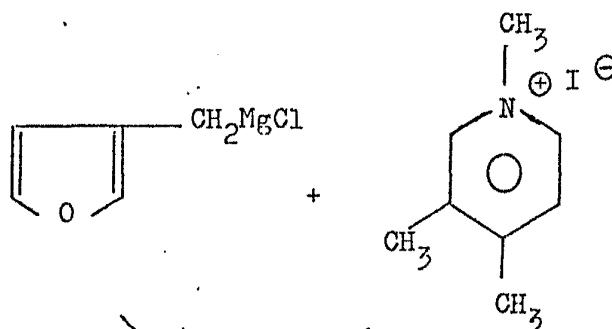
20 Los compuestos antes citados son sustancias nuevas de posible interés como analgésicos, y de acuerdo con el método del invento se preparan según la siguiente secuencia de reacciones:

25

30

1

5

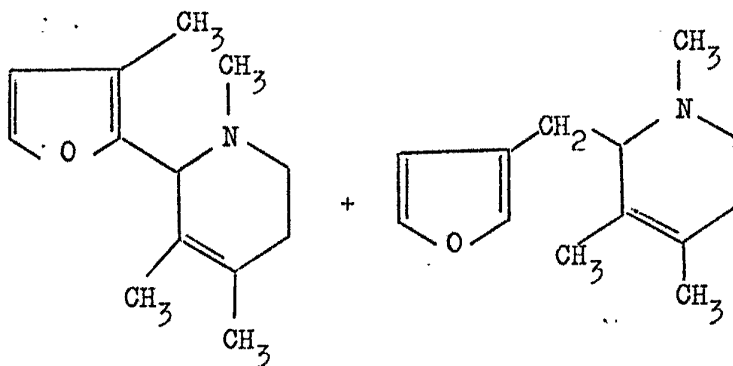


10

BH<sub>4</sub>Na

15

20



25

(I)

(II)

30

En la primera etapa del proceso se obtiene el magnesiano del 3-clorometilfurano que se hace reaccionar con el yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio en el seno de éter -- anhidro mantenido a la temperatura de reflujo obteniéndose,

24018

1 tras hidrolizar con una disolución acuosa de cloruro amó-  
nico-amoniaco y extraer con éter, un aceite inestable que  
sin posterior purificación se trata en medio básico con -  
borohidruro sódico en disolución acuosa-metanólica. Al -  
5 extraer con un disolvente orgánico se obtiene una mezcla  
de 2-(3-metil-2-furil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidro-  
piridina (I) y de 2-(3-furilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,  
6-tetrahidropiridina (II) de la que se separan ambos com-  
puestos por cromatografía en columna y se purifican en --  
10 forma de picrato.

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

15 Obtención de 2-(3-metil-2-furil)-1,3,4-trimetil-1,2,  
5,6-tetrahidropiridina y 2-(3-furilmetil)-1,3,4-trimetil-  
-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

A una suspensión de 3,6 g de magnesio en virutas en  
400 ml de éter anhidro se añaden gota a gota durante tres  
horas, agitando bajo atmósfera de nitrógeno, una disolu-  
20 ción de 17,8 gr de 3-clorometilfurano en 400 ml de éter  
anhidro. Terminada la adición se calienta a reflujo du-  
rante tres horas tras lo cual se añade una suspensión de -  
37,8 gr de yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio en 400 ml de  
éter anhidro. Se calienta a reflujo durante tres horas.  
25 La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución acuo-  
sa de cloruro amónico-hielo y se alcaliniza con amoniaco  
en presencia de éter. Las capas etéreas reunidas y evapo-  
radas a sequedad rinden 21,5 gr de un aceite que se disuel-  
ve en 99 ml de metanol y 60 ml de hidróxido sódico 1N. A  
30 la disolución resultante se le añaden 7,5 gr de borohidru

1 ro sódico enfriando exteriormente con hielo y se mantiene  
a reflujo durante nueve horas. Se vierte la mezcla sobre  
agua-hielo y se extrae con éter. Las capas etéreas reuni  
das se acidifican con ácido clorhídrico al 10%. La capa  
5 acuosa resultante se alcaliniza con amoníaco y se extrae  
con éter. Las capas etéreas evaporadas a sequedad propor  
cionan 13,2 gr de un aceite que se cromatografía en colum  
na de gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-  
cloroformo en proporción 4/6 y cloroformo proporcionan --  
10 1,6 gr de 2-(3-metil-2-furil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-te--  
trahidropiridina (I) que se transforma en el correspondien  
te picrato. Una muestra analítica del mismo recristaliza  
da de etanol tiene un punto de fusión de 152-3°C. Análi  
sis calculado para  $C_{19}H_{22}N_4O_8$ : C: 52,5; H: 5,06; N: 12,90.  
15 Hallado C: 52,39; H: 5,23; N: 12,82. Las fracciones elui  
das con cloroformo/metanol en proporción 95/5 y 40/60 pro  
porcionan 1,5 gr de 2-(3-furilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,  
6-tetrahidropiridina (II) que se transforman en el corres  
pondiente picrato. Una muestra analítica del mismo recris  
20 talizada de etanol tiene un punto de fusión 130-1°C. Aná  
lisis calculado para  $C_{19}H_{22}N_4O_8$ : C: 52,5; H: 5,06; N: 12,90.  
Hallado: C: 52,42; H: 5,14; N: 12,67.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

1º Farmacología del producto I

25 A - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón al-  
bino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto I  
comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato  
en ratón albino (FFB:CD-1), de  $21 \pm 5$  g de peso.  
30 Sexo de los animales: Ambos sexos.

1 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2,5% en agua destilada.

5 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

10 La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

Producto	Sexo	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Dextropropoxifeno	♂ + ♀	100,8 ± 4,4
I	♂ + ♀	270,0 ± 45,5

15

B - Estudio comparativo de la actividad analgésica frente a estímulo térmico en ratón albino por vía intraperitoneal

25 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CL-1), hembras de 22 ± 1 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

30 Los animales se han mantenido en condiciones am-

1 bientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante  
las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin ali-  
mento y con agua de bebida "ad libitum".

5 Se ha empleado la técnica de la placa caliente -  
(57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha trans-  
currido entre el momento en que se coloca el ratón en  
la placa y el momento en que el animal lame sus patas  
o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen  
y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

10 Se ha utilizado un método doble ciego consisten-  
te en:

1. El experimentador desconocía los productos de en-  
sayo, que se han numerado previamente de un modo alea-  
torio y
- 15 2. Los productos se han administrado de acuerdo con  
una secuencia obtenida también aleatoriamente y que -  
se ha cambiado cada día de ensayo.

20 Treinta y quince minutos antes de la administra-  
ción de los productos, los ratones se han colocado en  
la placa caliente y se ha determinado el tiempo medio  
de reacción normal que, en nuestras condiciones expe-  
rimentales, ha sido de  $6,4 \pm 0,3$  segundos. Se han re-  
chazado los animales con tiempos de reacción muy varia-  
bles o superiores al valor promedio.

25 El Producto I se ha administrado por vía i.p. a  
la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una  
suspensión al 0,27% en suero fisiológico.

30 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la -  
misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de  
una solución al 0,27% en suero fisiológico.

Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico al 0,9%.

A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo reacción (segundos) $\bar{x} \pm$ Es. t (1)	n	Diferencias con: Control Dextropropoxifeno ClH.	
Control	--	0,8 $\pm$ 1,7	80		
Dextropropoxifeno ClH	55	5,5 $\pm$ 0,9	43	P<0.001	
I	55	1,5 $\pm$ 2,2	10	P>0.05	P<0.001

(1) Media  $\pm$  límites fiduciales expresados como error standard por t de Student.

El producto I no presenta actividad analgésica frente a estímulo térmico.

C - Estudio comparativo de la actividad analgésica frente a estímulo químico en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando

1

do un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CL-1), hembras de  $22 \pm 2$  g de peso, - del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

5

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

10

El estudio se ha llevado a cabo mediante la prueba de las contorsiones (writhing test) contando el número de contorsiones que se producen tras la administración, vía i.p., de ácido acético, según una adaptación de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. -- Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

15

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

20

1. El experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y .
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

25

El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en carboximetilcelulosa al 1%.

30

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

Los animales del lote control han recibido, por

1 la misma vía, 10 ml/kg de peso de solución salina al 0,45%.

5 A los 30 minutos de la administración de los --- productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, procediendo a contar el número de contorsiones -- que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

10 Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contorsiones $\bar{x} \pm$ Es. t. (1)	n	Diferencias con: Control Dextropropoxifeno CLH	
15 Control	--	71,1 $\pm$ 4,3	78		
Dextropropoxifeno CLH	25	30,0 $\pm$ 2,2	40	P < 0.001	
20 I	25	53,6 $\pm$ 6,2	10	P < 0.01	P < 0.001

(1) Media  $\pm$  límites fiduciales expresados por error -- standard por t de Student.

25 El producto I presenta actividad analgésica frente a estímulo químico, pero ésta es menor que la obtenida con el Dextropropoxifeno CLH a la misma dosis en peso.

30

24018

1

22 - Farmacología del producto IIA - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

5

Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto II comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de  $21 \pm 4$  g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos

10

Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas.

El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 2% en agua destilada.

15

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía en forma de solución al 1% en agua destilada.

Después de la administración, los animales se han observado a 1 hora y cada día durante una semana.

20

La dosis letal 50 (DL50) y sus límites de confianza se han obtenido por el método de Litchfield y Wilcoxon.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

25

Producto	SEXO	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxifeno CLH	♂ + ♀	$100,8 \pm 4,4$
II	♂ + ♀	$210,0 \pm 22,9$

30

24018

1 B - Estudio comparativo de la actividad analgésica frente  
a estímulo térmico en ratón albino por vía intraperi-  
toneal

5 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de  $19 \pm 1$  g de peso, - del producto II usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato como analgésico de referencia.

10 Los animales se han mantenido en condiciones ambientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin alimento y con agua de bebida "ad libitum".

15 Se ha empleado la técnica de la placa caliente - (57°C) midiendo el tiempo, en segundos, que ha transcurrido entre el momento en que se coloca el ratón en la placa y el momento en que el animal lame sus patas o salta, según una adaptación de la técnica de Janssen y Jageneau (J. Pharm. Pharmac. 9, 381, 1957).

20 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

1. El Experimentador desconocía los productos de ensayo, que se han numerado previamente de un modo aleatorio y
2. Los productos se han administrado de acuerdo con una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

25 Treinta y quince minutos antes de la administración de los productos, los ratones se han colocado en la placa caliente y se ha determinado el tiempo medio de reacción normal que, en nuestras condiciones expe-

30

1 rimentales, ha sido de  $6,4 \pm 0,3$  segundos. Se han rechazado los animales con tiempos de reacción muy variables o superiores al valor promedio.

5 El producto II se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalente a 20 ml/kg de una suspensión al 0,275% en suero fisiológico.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 20 ml/kg de una solución al 0,275% en suero fisiológico.

10 Los animales del lote control han recibido por la misma vía, 20 ml/kg de peso de una solución de cloruro sódico al 0,9%.

15 A los 30 minutos de la administración del producto se ha colocado nuevamente el animal en la placa caliente y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha calculado, para cada ratón, el incremento en segundos respecto a su propio tiempo de reacción normal.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

20

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento Tiempo reacción (seg.) $\bar{x} \pm Es.t (1)$	n	Diferencias con: Control Dextropropox. ClH	
25 Control	--	$0,8 \pm 1,7$	80		
Dextropropoxifeno ClH	55	$5,5 \pm 0,9$	43	$P < 0,001$	
30 II	55	$0,4 \pm 2,2$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

1 (1) Media  $\pm$  límites fiduciales expresados como error  
standard por t de Student.

El producto II no presenta actividad analgésica  
frente a estímulo térmico.

5 C - Estudio comparativo de la actividad analgésica frente  
a estímulo químico en ratón albino por vía intraperi-  
toneal.

10 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizan-  
do un test antinociceptivo con estímulo químico en ra-  
tón albino (FFB:CD-1), hembras de  $20 \pm 2$  g de peso, -  
del producto II usando el Dextropropoxifeno clorhidra-  
tado como analgésico de referencia.

15 Los animales se han mantenido en condiciones am-  
bientales (temperatura y humedad) reguladas. Durante  
las 18 horas anteriores al ensayo han estado sin ali-  
mento y con agua de bebida "ad libitum".

20 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prue-  
ba de las contorsiones /writhing test/ contando el nú-  
mero de contorsiones que se producen tras la adminis-  
tración, vía i.p., de ácido acético, según una adapta-  
ción de la técnica de Siegmund y otros (Proc. Soc. --  
Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster  
y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

25 Se ha utilizado un método doble ciego consisten-  
te en:

1. El experimentador desconocía los productos de ensa-  
yo, que se han numerado previamente de un modo aleato-  
rio y
  2. Los productos se han administrado de acuerdo con -  
una secuencia obtenida también aleatoriamente y que se
- 30

1 ha cambiado cada día de ensayo.

El producto II se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una suspensión al 0,25% en agua destilada.

5 El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,25% en agua destilada.

10 Los animales del lote control han recibido, por la misma vía, 10 ml/kg de peso de suero salino al 0,45%.

15 A los 30 minutos de la administración de los productos se han inyectado, por vía i.p., 0,25 ml de una solución de ácido acético al 1% en agua destilada, -- procediendo a contar el número de contorsiones que se producen entre los 5 y 25 minutos que siguen a la misma.

Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

20	Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contors. $\bar{x} \pm \text{Es.t (1)}$	n	Diferencia con: Control Dextropropoxifeno CLH	
	Control	--	57,4 $\pm$ 5,9	60		
25	Dextropropoxifeno CLH	25	20,9 $\pm$ 4,9	55	P<0.001	
	II	25	53,7 $\pm$ 5,7	10	P>0,05	P<0,001

30

24018

1 (1) Media  $\pm$  límites fiduciales expresados con error -  
standard por t de Student.

El producto II no presenta actividad analgésica  
frente a estímulo químico.

5

10

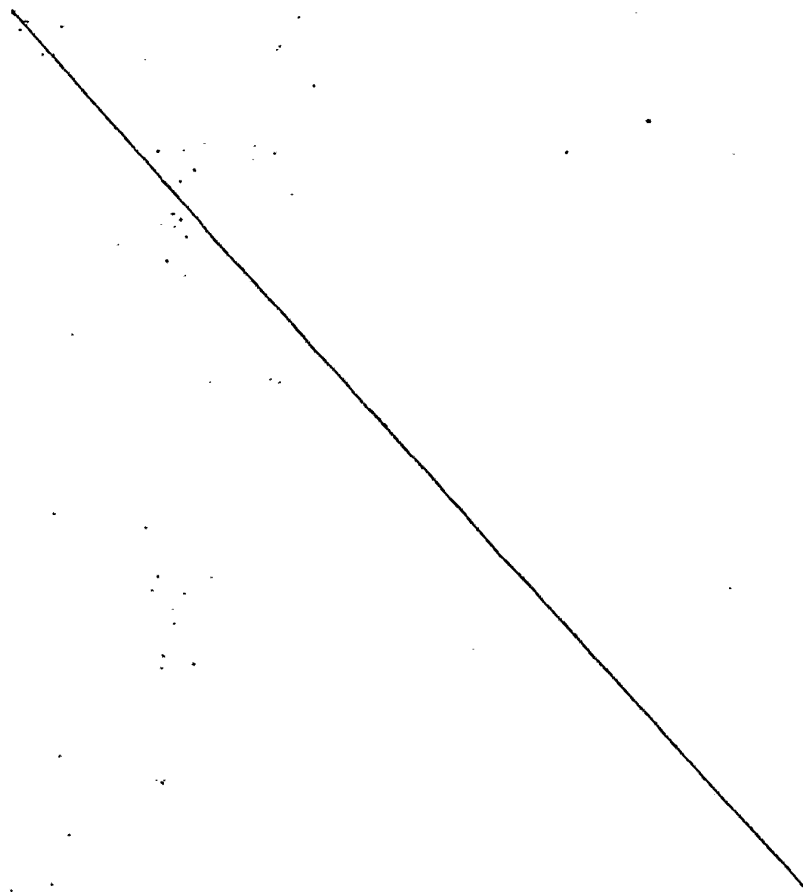
15

20

25

30

24018



1

REIVINDICACIONES

5

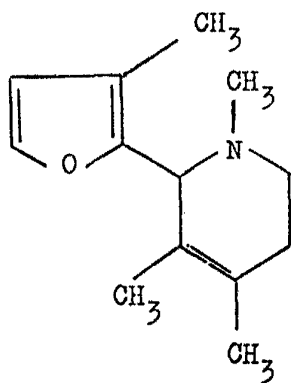
10

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

15

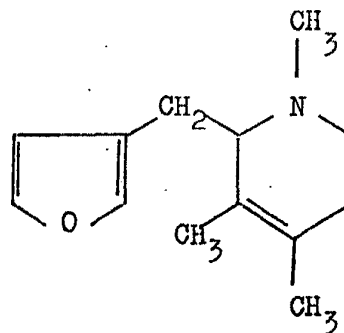
1ª.- Un procedimiento para la obtención simultánea de  
2-(3-metil-2-furil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiri-  
dina y de 2-(3-furilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahi-  
dropiridina, de fórmulas respectivas I y II

20



(I)

25

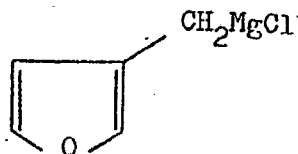


30

caracterizado porque se hace reaccionar el magnesiano del  
3-clorometilfurano de fórmula

24018

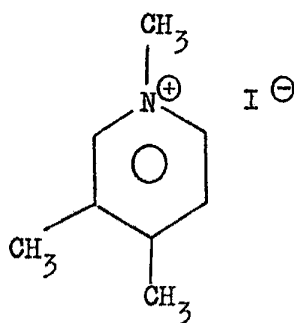
1



5

con el yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio de fórmula

10



15

20

en el seno de éter anhidro mantenido a la temperatura de reflujo, con lo que se obtiene un aceite inestable, que sin posterior purificación se trata con borohidruro sódico en disolución acuosa-metanólica de hidróxido sódico -- conduciendo a una mezcla de los compuestos de fórmulas I y II que se separan por cromatografía en columna y se purifican en forma de picratos.

25

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION SIMULTANEA DE 2-(3-METIL-2-FURIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA Y DE 2-(3-FURILMETIL)-1,3,4-TRIMETIL-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINA".

30

1

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

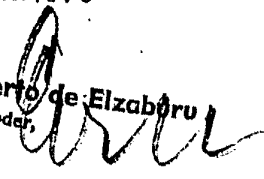
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 25.FEB.1978

P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
Por Poder,



10

15

20

25

30

24018  
ARS/.