

20 FEB 1978 (19) ES (11) (21)

NUMERO	467334 (10) A1
FECHA DE PRESENTACION	27.FEB.1978

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



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL YODURO DE 2-(1-BENCIL-2-PIRROLILMETIL)-1,4,6-TRIMETILPIRIDINIO".

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

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

(72) INVENTOR (ES)
D. Juan Bosch Cartes, D. David Monleon Casellas, D. Cristobal Martinez Roldan y D. Fernando Rabadan Feinado.

(73) TITULAR (ES)

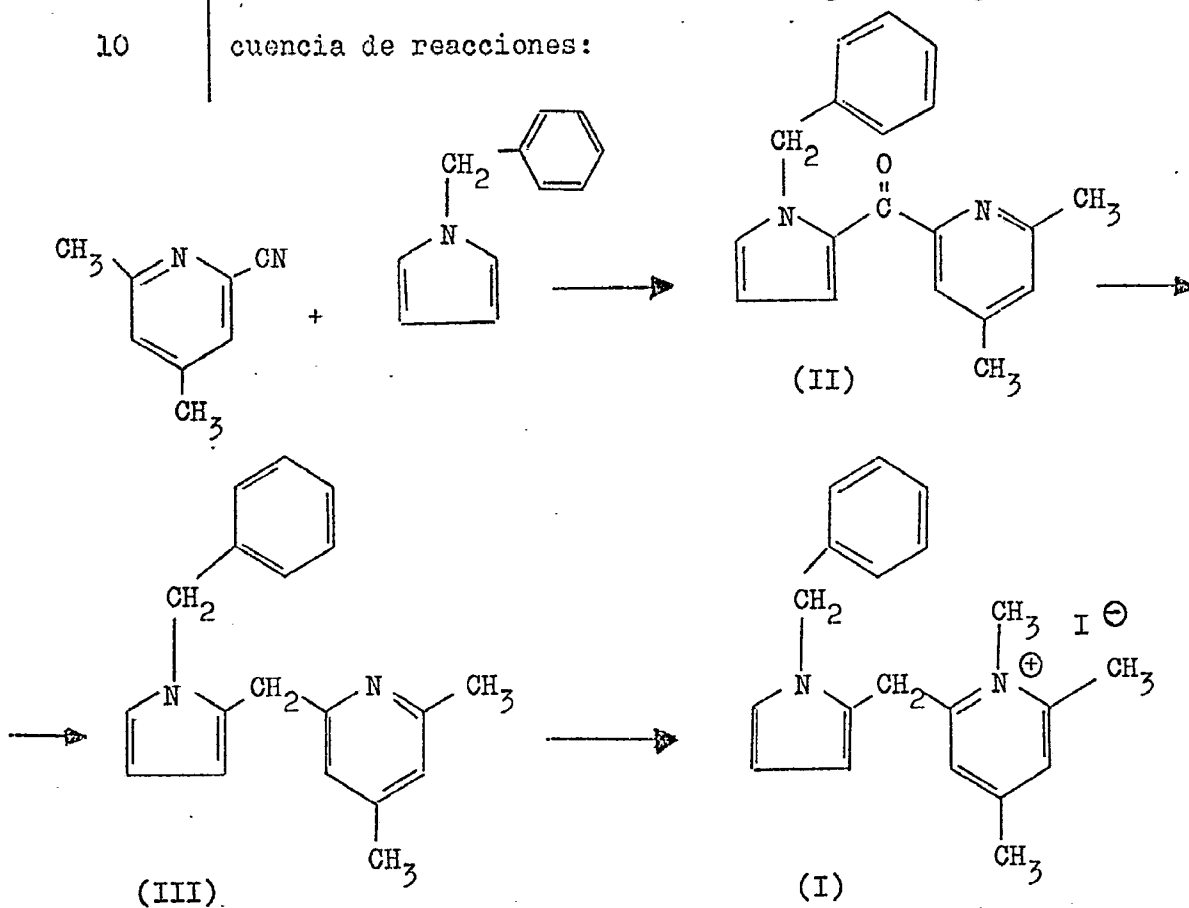
(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.917)

1 El presente invento se refiere a la obtención del yoduro de 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-1,4,6-trimetilpiridinio de fórmula I y a la de dos productos intermedios de su preparación: la 1-bencil-2-pirrolil 4,6-dimetil-2-piridil cetona de fórmula II y la 2-(1-bencil-2-pirrolilme

5 til)-4,6-dimetilpiridina de fórmula III.

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

10 cuencia de reacciones:



En la primera etapa del proceso se hace reaccionar la 2-ciano-4,6-dimetilpiridina con el 1-bencilpirrol disueltos en trifluoruro de boro-eterato, en presencia de cloruro de cinc anhidro y cloruro de hidrógeno. Tras una hidrólisis en medio ácido se obtiene la 1-bencil-2-pirro-

30

1 lil 4,6-dimetil-2-piridil cetona (II), que en una segunda  
etapa de síntesis se reduce durante cuatro horas a tempe-  
ratura ambiente en disolución de diglime con diborano ge-  
nerado "in situ" por la acción del hidruro de boro y sodio  
5 sobre el trifluoruro de boro-eterato. La mezcla resultan-  
te se hierve en presencia de metanol, y ácido clorhídrico  
6 N con lo que se obtiene la 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-  
-4,6-dimetilpiridina (III). En una última etapa del pro-  
ceso, el compuesto III se trata con un exceso de yoduro de  
10 metilo en disolución de acetona-benceno, a la temperatura  
de reflujo, con lo que precipita el yoduro de 2-(1-bencil  
-2-pirrolilmetil)-1,4,6-trimetilpiridinio (I).

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

15

Ejemplo 1.- Obtención de la 1-bencil-2-pirrolil 4,6-dime-  
til-2-piridil cetona (II).

Se disuelven 9,0 g (0,068 mol) de 2-ciano-4,6-di-  
metilpiridina y 13,4 g (0,085 mol) de 1-bencilpirrol en 60  
20 ml de complejo trifluoruro de boro-eterato, enfriando ex-  
teriormente con un baño de hielo-agua. A la mezcla agita-  
da se añade 1,0 g de cloruro de cinc recién fundido y pul-  
verizado finamente, y a continuación se pasa a su través  
una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante 60 mi-  
25 nutos, manteniendo el baño de hielo exterior. La mezcla  
de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24  
horas, se vierte sobre hielo triturado, se alcaliniza con  
una disolución al 50 % de hidróxido sódico enfriando con  
hielo, y se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas  
30 reunidas se evaporan a presión reducida y el residuo resul

1     tante se disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico 4 N. La  
disolución se calienta hasta ebullición y se mantiene ésta  
durante 5 minutos, se enfría con hielo, se añaden 200 ml  
de éter y se alcaliniza con disolución al 50 % de hidróxi-  
5     do sódico. Se decanta la capa etérea y se extrae la acuosa  
varias veces con éter. Las capas orgánicas reunidas se  
secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión  
reducida, proporcionando 15,5 g (Rendimiento 75 %) de II,  
que se purifican por destilación (p.eb. 150-160 °C, 0,1 mm  
10    Hg). Se precipita el hidrocioruro, que recristalizado de  
acetona tiene un punto de fusión de 119-121°C. Análisis  
calculado para  $C_{19}H_{18}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ : C = 66,18; H = 6,14; N =  
8,12; Cl = 10,30. Encontrado: C = 66,24; H = 6,03; N =  
8,12; Cl = 10,76.

15    Ejemplo 2.- Obtención de la 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-  
-4,6-dimetilpiridina (III).

Se disuelven 32 g (0,11 mol) de la cetona II en  
200 ml de diglime seco. A la disolución agitada se añaden,  
en pequeñas porciones, 9,5 g (0,25 mol) de hidruro de boro  
y sodio, y después se adiciona gota a gota una disolución  
20    de 50 g de trifluoruro de boro-eterato en 150 ml de digli-  
me seco, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Fi-  
nalizada la adición, la mezcla de reacción se agita a tem-  
peratura ambiente durante cuatro horas y se evapora el di-  
solvente a presión reducida. El residuo se disuelve en  
25    500 ml de metanol, agitando, y cuando cesa la efervescen-  
cia se añaden lentamente 100 ml de ácido clorhídrico 6 N.  
La disolución se hierve a reflujo durante 25 minutos, se  
evapora el metanol a vacío, se añaden 100 ml de agua, 50 g  
30    de hielo y se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado.

1 La disolución acuosa se extrae con éter, las fases etéreas  
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan,  
proporcionando 25,6 g de un líquido que se calienta a --  
70°C/0,5 mm Hg durante 60 minutos. El aceite resultante  
5 (21,5 g, 70 %) se purifica por destilación a vacío (p.e.  
110°C/0,3 mm Hg). Se precipita el hidrocloreto, que re-  
cristalizado de acetona tiene un punto de fusión 163-164,5  
°C. Análisis calculado para  $C_{19}H_{21}N_2Cl$ : C = 72,94; H =  
6,77; N = 8,96; Cl = 11,33. Encontrado: C = 73,07; H =  
10 6,94; N = 8,99; Cl = 11,33.

Ejemplo 3.- Obtención del yoduro de 2-(1-bencil-2-pirro-  
lilmetil)-1,4,6-trimetilpiridinio (I).

A una disolución de 4,92 g (0,0178 mol) de 2-(1-  
-bencil-2-pirrolilmetil)-4,6-dimetilpiridina (III) en 10  
15 ml de acetona anhidra y 5 ml de benceno anhidro se añaden  
8 ml (18,2 g, 0,13 mol) de yoduro de metilo. La mezcla se  
calienta a reflujo con agitación durante 4 horas y se de-  
ja enfriar en reposo durante 24 horas. El precipitado --  
cristalino formado se separa y se seca, obteniéndose 4,11  
20 g (Rendimiento 57%) de la sal amónica I. Una muestra re-  
cristalizada de acetona anhidra tiene un punto de fusión  
171-172°C. Análisis calculado para  $C_{20}H_{23}N_2I$ : C = 57,42;  
H = 5,54; N = 6,70; I = 30,34. Encontrado: C = 57,30 H =  
5,45; N = 6,65; I = 30,33.

25 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos estudiados:

I - Yoduro de 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-1,4,6-trimetil-  
piridinio.

II - 1-bencil-2-pirrolil 4,6-dimetil-2-piridil cetona.

30 III - 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-4,6-dimetilpiridina.

1 1º - Farmacología del Producto IA - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

5 Se ha estudiado la toxicidad aguda del Producto I comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de  $22 \pm 3$  g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos.

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

10 El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 0,7% en agua destilada.

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

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

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

20 Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextropropoxif. ClH	♂ + ♀	$100,8 \pm 4,4$
25 Producto I	♂ + ♀	$95,0 \pm 15,3$

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

30 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizan

1 do un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de 18 + 1 g de peso, del producto I usando el Dextropropoxifeno Clorhidrato con 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 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).

15 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 ambiado cada día de ensayo.
- 20

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 experimentales, 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.

25

30 El producto I se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una solu-

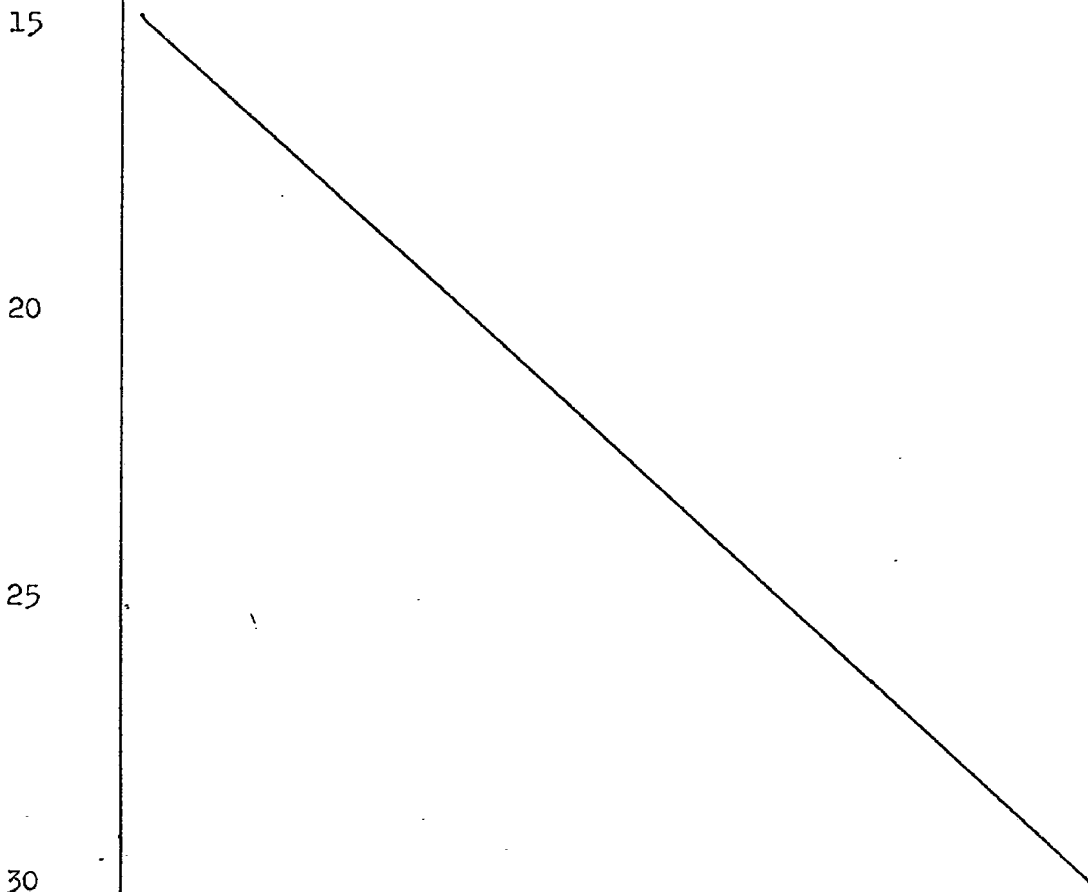
1 ción al 0,275 % en suero fisiológico.

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.

5 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%.

10 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 /seg/ $\bar{x} \pm \text{Es. t (1)}$	n	Diferencias con: Control Dextropropo- xifeno ClH
Control	--	0,8 $\pm$ 1,7	80	
Dextropropo- xifeno ClH	55	5,5 $\pm$ 0,9	43	P < 0.001
Producto I	55	0,2 $\pm$ 0,9	10	P > 0.05 P < 0.001

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

1 El Producto I 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 ratón  
albino (FFB:CD-1), hembras de  $20 \pm 2$  g de peso, del produc-  
to I usando el Dextropropoxifeno clorhidrato como analgési-  
co de referencia.

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

15 El estudio se ha llevado a cabo mediante la prue-  
ba 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 téc-  
nica de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95,  
20 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18,  
412, 1959).

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

- 25
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 cam-  
biado cada día de ensayo.

30 El producto I se ha administrado por vía i.p. a  
la dosis de 25 mg/kg, equivalente a 10 ml/kg de una suspen

1 sión al 0,25% en agua destilada.

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.

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

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:

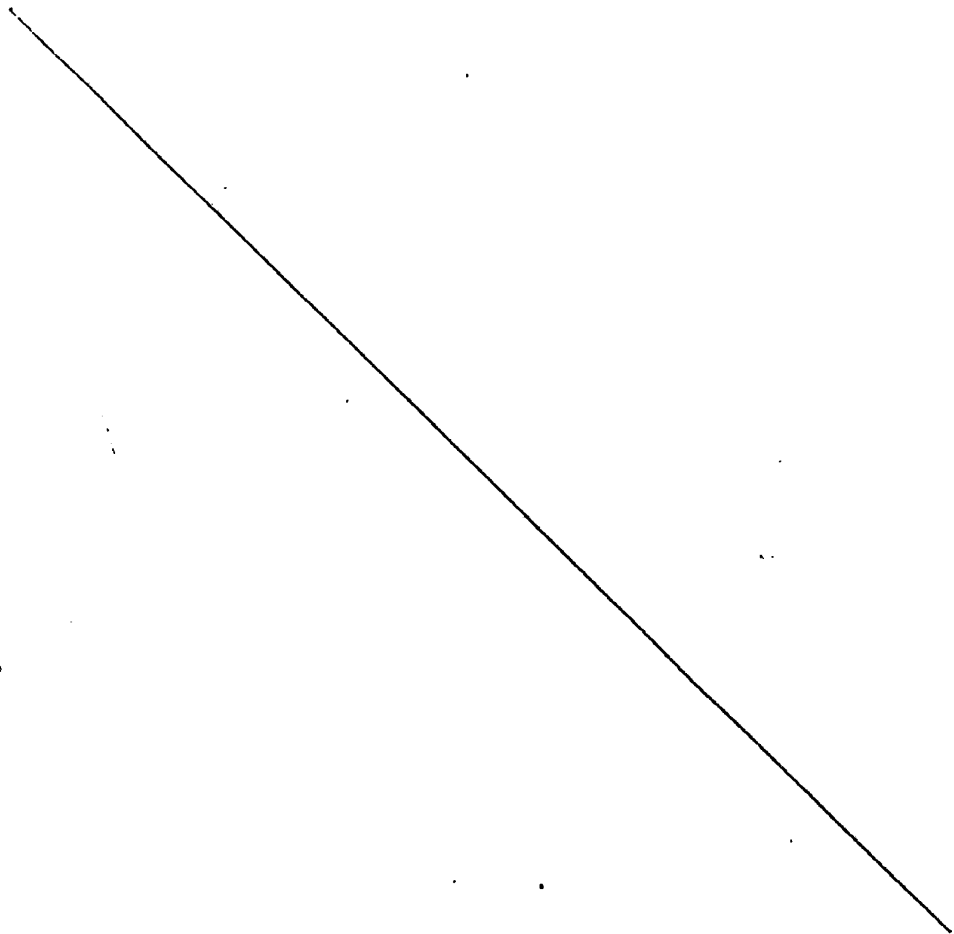
15

20

25

30

23018



Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contors. $\bar{x} \pm \text{Es. t (1)}$	n	Diferencias con	
				Control	Dextropropoxif. CIH
Control	--	57,4 $\pm$ 5,9	60		
Dextropropoxifeno. CIH	25	20,9 $\pm$ 4,9	55	P < 0,001	
Producto I	25	36,8 $\pm$ 17,1	10	P < 0,05	P < 0,05

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

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

20 - Farmacología del Producto II

5 A - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

Se ha estudiado la toxicidad aguda del Producto II comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de  $21 \pm 2$  g de peso.

10 Sexo de los animales: Ambos sexos.

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

15 El producto se ha administrado por vía i.p. en forma de suspensión al 3 y 3,5% en carboximetilcelulosa al 1%.

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	♂ + ♀	$104,5 \pm 5,4$
Producto II	♂ + ♀	$530,0 \pm 76,1$

30

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

5 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo térmico en ratón albino (FVB:CD-1), hembras de  $22 \pm 2$  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 ( $57^{\circ}\text{C}$ ) 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

30 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 experimentales, ha sido de  $6,4 \pm 0,3$  segundos. Se han rechazado los anima-

1 les con tiempos de reacción muy variables o superiores al  
valor promedio.

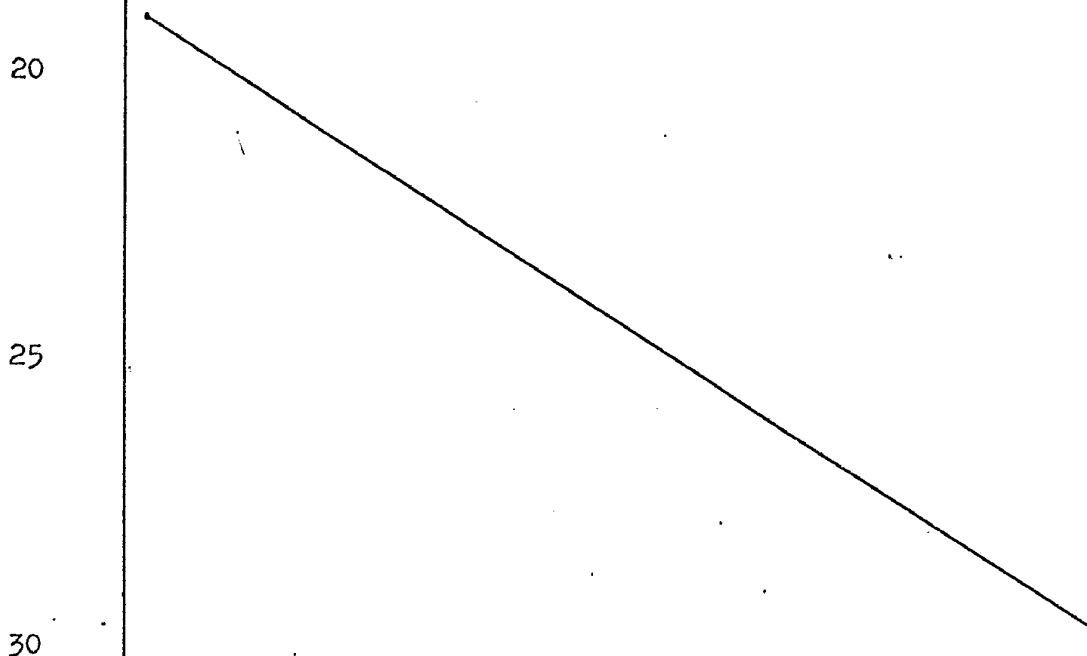
5 El producto II se ha administrado por vía i.p. a  
la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 20 ml/kg de una sus-  
pensión al 0,27%.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la  
misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una  
solución al 0,55% en suero fisiológico.

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

15 A los 30 minutos de la administración del produc-  
to se ha colocado nuevamente el animal en la placa calien-  
te y se ha determinado el tiempo de reacción y se ha cal-  
culado, para cada ratón, el incremento en segundos respec-  
to a su propio tiempo de reacción normal.

Los resultados obtenidos se resumen a continua-  
ción:





1 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 intraperitoneal

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

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 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 Siegmend y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729, 1957) modificada por Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412, 1959).

Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

- 25
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.

30 El producto II se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una solu-

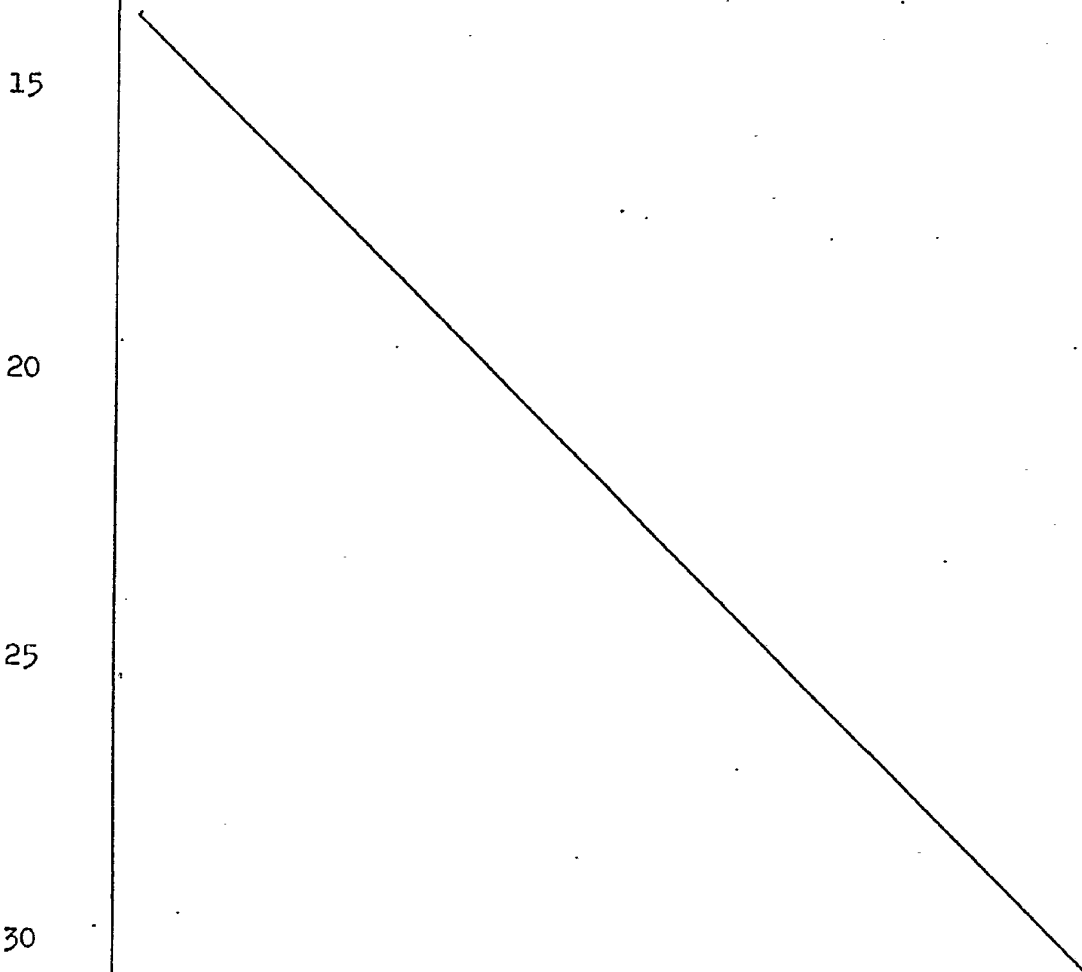
1 ción al 0,25% en agua destilada.

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.

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

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:



Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº contorsion. $\bar{x} \pm \text{Es. t (1)}$	n	Diferencia con:	
				Control	Dextropropoxifeno ClH
Control	--	64,4 $\pm$ 7,9	18		
Dextropropoxifeno ClH	25	26,1 $\pm$ 7,5	16	P < 0,001	
II	25	62,6 $\pm$ 14,4	10	P > 0,05	P < 0,001

1 3º - Farmacología del producto IIIA - Estudio comparativo de la toxicidad aguda en ratón albino por vía intraperitoneal

5 Se ha estudiado la toxicidad aguda del producto III comparativamente con el Dextropropoxifeno Clorhidrato en ratón albino (FFB:CD-1), de  $23 \pm 2$  g de peso.

Sexo de los animales: Ambos sexos.

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

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

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

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

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

20 Los resultados obtenidos se resumen a continuación

Producto	Sexo	DL50 (mg/kg)
Dextroprop. ClH	♂ + ♀	$104,5 \pm 5,4$
III	♂ + ♀	$388,4 \pm 17,3$

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

30 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizan

1 do un test antinociceptico con estímulo térmico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de  $22 \pm 2$  g de peso, del producto III 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 Se ha empleado la técnica de la placa caliente ( $57^{\circ}\text{C}$ ) 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).

15 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
- 20 secuencia obtenida también aleatoriamente y que se ha cambiado cada día de ensayo.

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 experimentales,

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

30 El producto III se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 55 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una so-

1 solución al 0,55% en suero fisiológico.

El Dextropropoxifeno se ha administrado por la misma vía y a la misma dosis, a razón de 10 ml/kg de una solución al 0,55% en suero fisiológico.

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

10 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:

15

20

25

30

Tratamiento	Dosis mg/kg	Incremento tiempo reacción (seg.) $\bar{x} \pm \text{Es. } t(1)$	n	Diferencias con Control	Dextroprop. ClH
Control	--	$0,9 \pm 0,9$	35		
Dextrop. ClH.	55	$5,7 \pm 2,5$	10	$P < 0,001$	
III	55	$-0,5 \pm 2,3$	10	$P > 0,05$	$P < 0,001$

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

1 El producto III 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 intraperitoneal

10 Se ha estudiado la actividad analgésica utilizando un test antinociceptivo con estímulo químico en ratón albino (FFB:CD-1), hembras de  $20 \pm 2$  g de peso, del producto III usando el Dextropropoxifeno clorhidrato como analgésico de referencia.

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 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).

20 Se ha utilizado un método doble ciego consistente en:

- 25
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.

30 El producto III se ha administrado por vía i.p. a la dosis de 25 mg/kg, equivalentes a 10 ml/kg de una so-

1 solución al 0,25% en agua destilada.

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.

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

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:

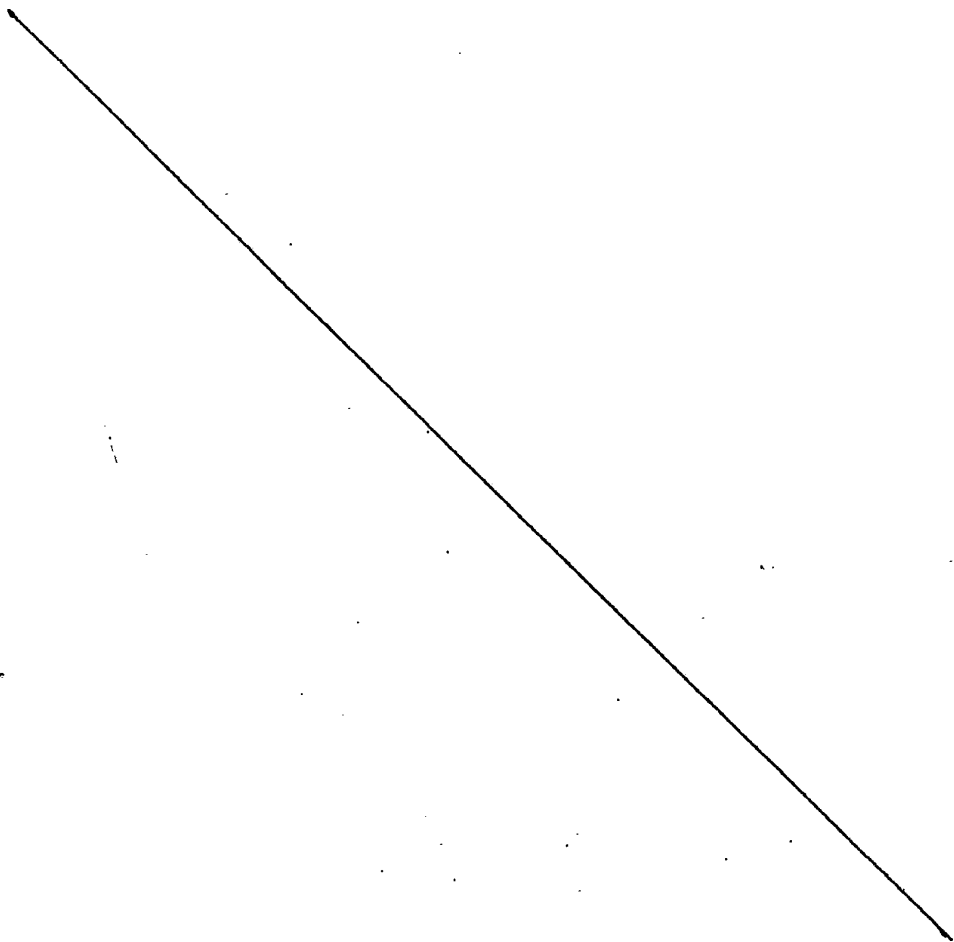
15

20

25

30

23018



Tratamiento	Dosis mg/kg	Nº Contors. $\bar{x} \pm Es. t (1)$	n	Diferencias con:	
				Control	Dextropropo. ClH
Control	--	64,4 $\pm$ 7,9	18		
Dextropropo- xifeno ClH	25	26,1 $\pm$ 7,5	16	P < 0.001	
III	25	63,8 $\pm$ 11,1	10	P > 0.05	P < 0,001

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

1

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

5

10

15

20

25

30

23018

1

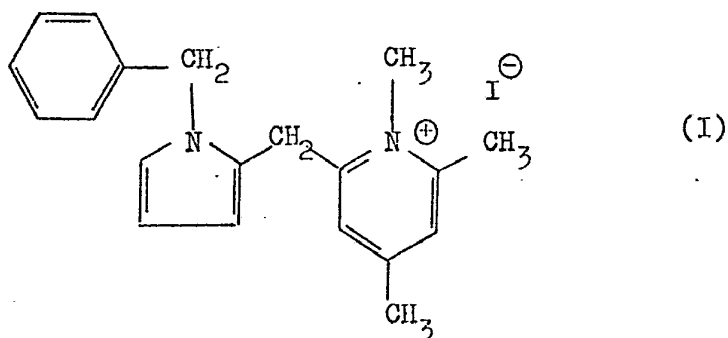
REIVINDICACIONES

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

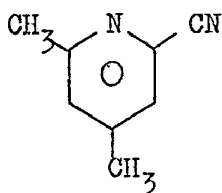
1a.- Un procedimiento para la obtención del yoduro de 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-1,4,6-trimetilpiridinio, de fórmula I



15

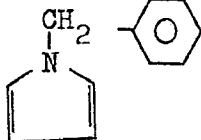
caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar la 2-ciano-4,6-dimetilpiridina de fórmula

20



con el 1-bencilpirrol de fórmula

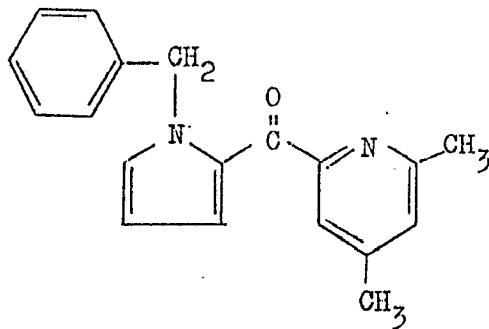
25



en disolución de trifluoruro de boro-eterato en presencia de cloruro de cinc anhidro y cloruro de hidrógeno y porque tras una hidrólisis en medio ácido se obtiene la 1-bencil-2-pirrolil 4,6-dimetil-2-piridil cetona, de fórmula II

30

1

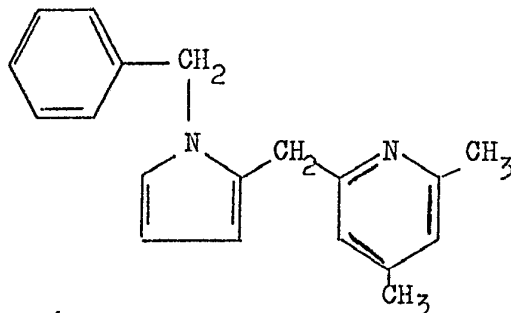


(II)

5

que en una segunda etapa de síntesis se reduce en solución de diglime a temperatura ambiente por la acción del diborano generado "in situ" por reacción del hidruro de boro y sodio con el trifluoruro de boro-eterato, y a continuación se hierve con metanol y ácido clorhídrico 6 N, con lo que se obtiene la 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-4,6-dimetilpiridina de fórmula III,

10



(III)

15

que en una última etapa se trata con un exceso de yoduro de metilo en disolución de acetona-benceno a la temperatura de reflujo con lo que se forma el yoduro de 2-(1-bencil-2-pirrolilmetil)-1,4,6-trimetilpiridinio (I).

20

2a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL YODURO DE 2-(1-BENCIL-2-PIRROLILMETIL)-1,4,6-TRIMETILPIRIDINIO".

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

30

1 tecedo y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27.FEB.1978

5

P.A.

Alberto de Elzabru  
Por Poder



10

15

20

25

JAC.

30

23018