

19 SET. 1975

441,097

P.- 60.658

097

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

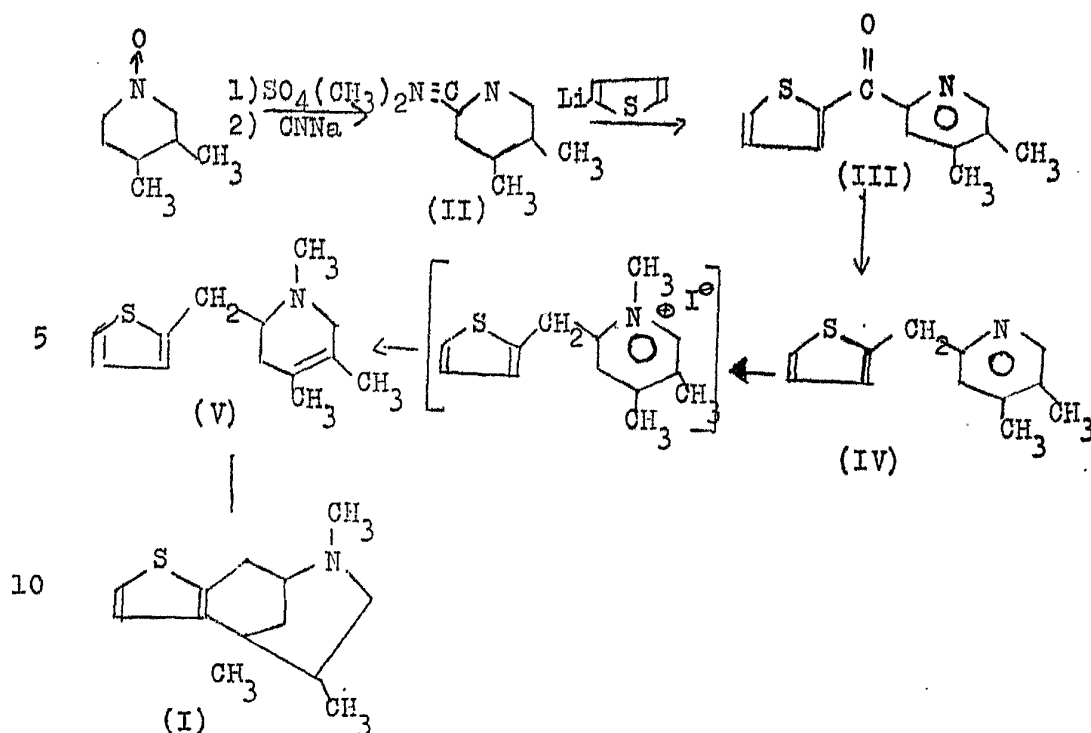
entidad española

establecida en Avenida de Burgos, Km. 5,850,
Madrid-34

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE
2,4,5-TRIMETIL-TIENO $\sqrt{3,2-f}$ MORFANO"

El presente invento se refiere a la obtención del 2,4,5-trimetil-tieno[3,2-f]morfano de fórmula I y a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo clorhidratos, a partir del 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II), así como a la de tres productos intermedios de la preparación del compuesto I: la 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-cetona de fórmula III, la 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina de fórmula IV, la 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V, así como las sales de adición de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables.

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



15

En la primera parte del proceso se hace reaccionar el N-óxido de 3,4-lutidina con un agente alquilante como el sulfato de dimetilo, y a continuación el metilsulfato de 1-metoxi-3,4-dimetilpiridinio así obtenido se trata bajo atmósfera inerte durante 24 horas entre 0 y 5°C, con una disolución de cianuro alcalino.

20

La extracción con cloroformo proporciona una mezcla bruta de 2-ciano-3,4-dimetilpiridina y 2-ciano-4,5-dimetilpiridina, de la que se separa el se-

25

gundo de dichos compuestos por cristalización. La 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) así obtenida se hace reaccionar con 2-tienil-litio recientemente preparado por la acción del butil litio sobre el tiofeno. La reacción se efectúa a la temperatura de reflujo en atmósfera inerte, añadiendo la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) disuelta en un disolvente anhidro sobre la disolución etérea de 2-tienil-litio. Tras hidrolizar la mezcla resultante con ácido clorhídrico, y alcalinizar con NaOH, se extrae con un disolvente orgánico con lo que se obtiene la 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-cetona (III), que se recrystaliza de acetona.

La cetona III se transforma en 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV) por la acción de la hidracina en medio básico fuerte, por ejemplo de hidróxido potásico, calentando a reflujo en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición, como el dietilenglicol. Al verter la mezcla resultante sobre hielo y extraer con éter, se obtiene 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV), compuesto del que se prepara el hidrocioruro.

En una siguiente fase del proceso, el compuesto de fórmula IV se calienta a la temperatura de reflujo en presencia de un exceso de yoduro de metilo, en el seno de un disolvente anhidro, por ejemplo, acetona o benceno. De la disolución precipita el yoduro de

2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio inestable al aire y a la luz, que sin posterior purificación, se disuelve en metanol y se trata con tetrahidruro de boro y sodio, calentándose a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Previa dilución con agua y extracción con éter se obtiene la 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V), que se purifica por destilación y del que se obtiene el hidrocioruro correspondiente.

En una última fase del presente invento, la tetrahidropiridina (V) se calienta a 135°C durante 4 horas en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido bromhídrico acuoso al 48%. La mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloruro amónico y se alcaliniza con hidróxido amónico, proporcionando, previa extracción con éter, el 2,4,5-trimetil-tienó[3,2-f]morfano (I), del que se obtiene el hidrocioruro.

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

Ejemplo 1: Obtención de la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II).

Sobre 123 g (1 mol) de N-óxido de 3,4-lutidina cuidadosamente secado y pulverizado, se añaden gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno y con vigo-

rosa agitación, 126 g (1 mol) de sulfato de dimetilo exento de ácido sulfúrico, cuidando que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga entre 80 y 90°C. Completada la adición se calienta el conjunto hasta 100°C durante 2 horas.

5

En otro reactor, se disuelven 170 g (3,5 moles) de cianuro sódico en 570 ml de agua y se agita enérgicamente con corriente de nitrógeno durante 1 hora. A continuación se enfría exteriormente entre 0 y -5°C, y manteniendo esta temperatura se añade el metil-sulfato de N-metoxi-3,4-dimetilpiridinio antes obtenido, disuelto en 250 ml de agua. Tras ello, se deja la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo se extrae con CHCl_3 , se seca la capa clorofórmica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora. Se obtienen 69 g de un líquido espeso y oscuro que se filtra a través de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente benceno, con lo que resulta un rendimiento de 57,5 g de una mezcla de cianopiridinas que por enfriamiento a 5°C proporciona 22,5 g de 2-ciano 4,5-dimetilpiridina (II).

10

15

20

25

Una muestra de dicha sustancia se re-cristaliza de acetona. Punto de fusión 77-78°C.

Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$:

24.6.75

C, 72,70; H, 6,10; N, 21,30. Hallado C, 72,61; H, 6,17; N, 20,93.

5 Ejemplo 2: Obtención de 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-
cetona (III).

10 En un matraz se introducen 26,8 g de
tiofeno disueltos en 70 ml de éter anhidro y se enfría
exteriormente entre -5 y -10°C. Sobre dicha disolución
se añaden, gota a gota durante 2 horas y bajo atmósfera
de nitrógeno 375 ml de una disolución etérea 0,85 N de
butil litio recientemente preparado. Se deja alcanzar
la temperatura ambiente y se hierve a reflujo durante 30
15 minutos. Al cabo de dicho tiempo se enfría la mezcla de
reacción a una temperatura comprendida entre -10 y -20°C
y se añaden, gota a gota, 28,2 g de 2-ciano-4,5-dimetil
piridina (II) disueltos en benceno anhidro; la adición du
ra 30 minutos, y tras ella se hierve a reflujo durante
otros 30 minutos. A continuación se enfría y se añaden
20 250 ml de ácido clorhídrico al 30%, eliminando luego por
destilación todo lo que hierve por debajo de 100°C. La
disolución acuosa que resulta se hierve a reflujo 1 hora,
se añade hidróxido sódico al 50% hasta pH básico, y se
extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se deseca
25 con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a

presión reducida. Se obtienen 45,5 g de producto bruto sólido, que se recristaliza de acetona, resultando 39,2 g de producto puro. Rendimiento 85%. Una muestra analítica se recristaliza de acetona. Punto de fusión: 101-
5 103°C. Análisis calculado para $C_{12}H_{11}NSO$. C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45; S, 14,75. Hallado: C, 66,31; H, 5,11; N, 6,24; S, 14,31.

10 Ejemplo 3: Obtención del 2-(2-tienil)-4,5-dimetilpiridina (IV).

En un matraz de 1 l. se introducen 300 ml de dietilenglicol y 53 g de hidróxido potásico, y se calienta hasta disolución de la potasa. Se enfría a
15 100°C y se añaden 52 g de 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil) cetona (III) y 42,5 ml de hidrato de hidracina al 80%. El conjunto se hierve a reflujo durante 1 hora. Al cabo de dicho tiempo se elimina por destilación todo lo que hierve por debajo de 240°C, manteniendo luego esta tempe-
20 ratura durante 4 horas. Se deja enfriar hasta 100°C y se vierte sobre hielo. La disolución acuosa se extrae varias veces con éter, la capa etérea se seca con sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo aceitoso resultante se destila a una
20 presión de 0,5 mm Hg recogiendo la fracción comprendi-

da entre 72°C y 113°C. Se obtienen 23,8 g de 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV) (Rendimiento 49%). Se precipita el hidrocbruro, que recristalizado de acetona anhidra-metanol presenta un punto de fusión de 142-144°C.

5 Análisis calculado para $C_{12}H_{14}NSCl$: C, 60,11; H, 5,89; N, 5,85; Cl, 14,79; S, 13,37. Hallado: C, 60,22; H, 5,95; N, 5,90; Cl, 14,80; S, 13,46.

10 Ejemplo 4: Obtención de la 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V).

15 Se somete a ebullición a reflujo durante 3 horas, una mezcla de 23,8 g de 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV) disueltos en 30 ml de acetona anhidra y 7 ml de yoduro de metilo disueltos en 30 ml de benceno anhidro. Se obtiene un precipitado blanco que, una vez seco, pesa 29,6 g. Rendimiento 73%. Punto de fusión 159-161°C.

20 En 150 ml de metanol absoluto se disuelven los 29,6 g de yoduro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio obtenidos anteriormente, y enfriando exteriormente con hielo, se añaden 6,48 g de $NaBH_4$. Se hierve a reflujo durante 12 horas, se extrae con éter, la capa etérea se seca con $MgSO_4$ anh., y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite (12,7

25

C, 56,61; H, 8,04; N, 5,08; Hallado: C, 56,57; H, 8,06;
N, 4,61.

PARTE FARMACOLOGICA DE LA PATENTE

5

"Procedimiento para la preparación del 2,4,5 trimetil-
tieno/3,2-f/morfano".

Productos

10

- I - 2,4,5-trimetil-tieno/3,2-f/morfano.
- III - 2-tienil-(4,5 dimetil-2-piridil)-cetona.
- IV - 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina.
- V - 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropi-
15 ridina.

Se ha valorado la actividad analgésica de estos compuestos comparándolos con el dextropropoxifeno.

20

A - Toxicidad Aguda

25

Se han hecho los estudios de toxicidad aguda en ratones I.C.R. Swiss, de 20 ± 2 g de peso, de ambos sexos. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal (i.p.). Los cálculos de la toxicidad

aguda se han hecho por el método de Litchfield-Wilcoxon.

TABLA. 1

5

Productos	Dosis letal 50 (DL ₅₀)	
I	61,25	mg/kg
III	1.192,3	"
10 IV	501,5	"
V	75,4	"
Dextropropoxifeno	140	"

15

B.- Actividad analgésica

a) Analgesia térmica

20

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.

25

Los productos en estudio se han administrado por vía i.p. y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente contándose el tiempo, en segundos

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

Los resultados están expresados en las tablas 2, 3, 4 y 5.

5

TABLA 2

TRATAMIENTO	DOSIS	TIEMPO DE SALTO EN SEGUNDOS $\bar{x} \pm$ S.E.M.	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS	
			Dextropropoxif.	Control.
Control	--	28,7 \pm 3,780	---	---
Producto I	30 mg/kg	57,8 \pm 11,087	N.S.	p < 0,05
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	60,9 \pm 7,785	---	p < 0.001

Valores medios \pm error standard de la media.

El Producto I tiene igual potencia analgésica que el dextropropoxifeno, a igualdad de dosis.

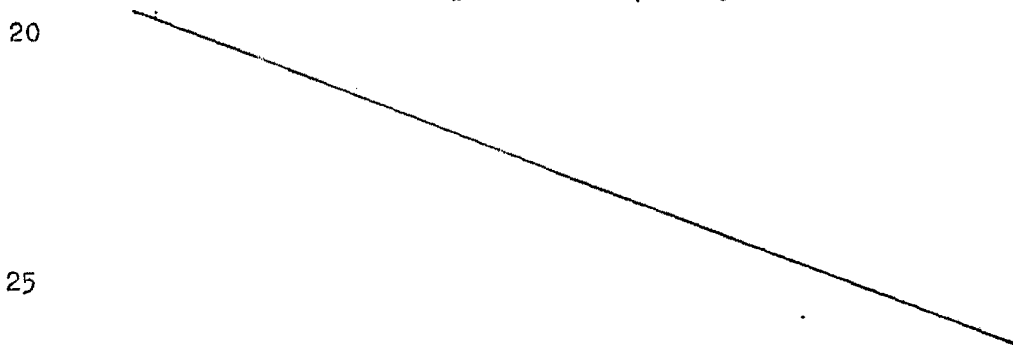


TABLA 3

Trata- miento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferen- cias con Dextropropoxif. Control
Control	---	32 \pm 2,595	---
Producto III	50 mg/kg	49,8 \pm 5,000	p < 0.005 p < 0.002
Dextropro- poxifeno	50 mg/kg	94,2 \pm 16,456	--- p < 0.00005

El Producto III tiene acción analgé-
sica térmica, aunque de menor intensidad que dextropro-
poxifeno, a igualdad de dosis.

TABLA 4

Trata- miento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias con Dextropropoxif. Control
Control	---	48,6 \pm 5,633	---
Producto IV	50 mg/kg	89 \pm 8,544	N.S. p < 0.005
Dextropro- poxifeno	50 mg/kg	72,5 \pm 10,759	--- p < 0.05

El producto IV tiene igual potencia analgésica que el dextropropoxifeno, a igualdad de dosis.

5

TABLA 5

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Dextropropox.	Control
Control	---	48,6 \pm 5,633	---	---
Producto V	50 mg/kg	56 \pm 1,844	N.S.	N.S.
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	72,5 \pm 10,759	---	p < 0.05

15

El producto V no tiene actividad analgésica térmica.

B) Analgesia química

20

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 admi

nistrado 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 retorci-

5 mientos en cada ratón en los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

Los resultados están expresados en la tabla 6, 7, 8 y 9.

10

TABLA 6

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Dextropropox. Control
15 Control	---	56,10 \pm 0.096	---
Producto I	30 mg/kg	14,10 \pm 0.038	p < 0.05 p < 0.00005
Dextropropox.	30 mg/kg	28,30 \pm 4,721	---

20

El Producto I tiene mayor potencia analgésica química que el dextropropoxifeno.

25

24.6.75

TABLA 7

Trata- miento	Dosis	Nº de retorci- mientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferen- cias con Dextropropoxif. Control
Control	---	73,2 \pm 9,14	---
Produc- to III	30mg/kg	24,7 \pm 5,32	N.S. p < 0.002
Dextropro- poxifeno	30mg/kg	35,1 \pm 6,34	--- p < 0.01

El Producto III tiene la misma acti-
vidad analgésica química que el dextropropoxifeno.

TABLA 8

Trata- miento	Dosis	Nº de retorci- mientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferen- cias con Dextropropox. Control
Control	---	82,7 \pm 5,687	---
Produc- to IV	30mg/kg	87,8 \pm 4,661	p < 0.0002 N.S.
Dextropro- poxifeno	30mg/kg	50,2 \pm 6,330	--- p < 0.002

25

24.6.75

El producto IV carece de actividad analgésica química.

TABLA 9

5

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Dextropropox. Control
Control	---	82,7 \pm 5,687	---
10 Producto V	30mg/kg	63,7 \pm 5,235	N.S. p < 0.05
Dextropropoxifeno	30mg/kg	50,2 \pm 6,330	--- p < 0.002

15

El producto V tiene la misma potencia analgésica-química que el dextropropoxifeno.

20

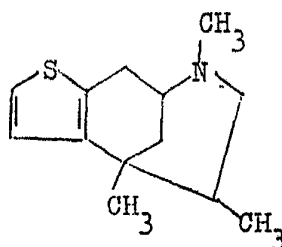
REIVINDICACIONES

25

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solici-

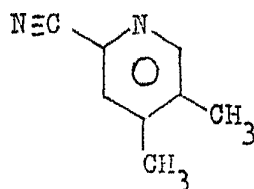
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1A.- Procedimiento para la obtención de 2,4,5-trimetil-tieno[3,2-f]morfano de fórmula I:



I

10 caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar, bajo atmósfera de nitrógeno, la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina de la fórmula II:

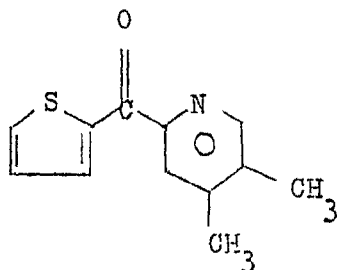


II

20 con una disolución etérea de tienil-litio recientemente preparado y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene la 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-cetona de la fórmula III:

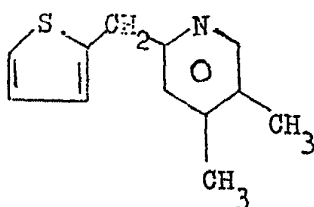
25

24.6.75



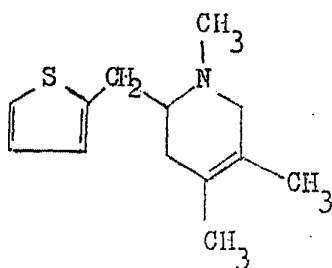
III

5 la cual se reduce por calentamiento en medio básico en pre
 sencia de hidrato de hidrazina en el seno de un disolvente
 de elevado punto de ebullición a 2-(2-tenil)-4,5-dimetil
 tilpiridina de la fórmula IV:



IV

10 la cual, a su vez, por calentamiento en presencia de yoduro
 de metilo se convierte en el producto intermedio yoduro
 de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio, el cual se reduce
 sin posterior purificación con tetrahidruro de boro
 y sodio en disolución etanólica con lo que se obtiene la
 20 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de
 fórmula V:



V

la cual en una última etapa de síntesis se calienta a 135°C en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido bromhídrico, con lo que se obtiene el 2,4,5-trimetil-tieno[3,2-f]morfano de la fórmula I.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la obtención de la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) se realiza por reacción del metilsulfato de 1-metoxi-3,4-dimetilpiridinio utilizado sin posterior purificación, con un cianuro alcalino, bajo atmósfera de nitrógeno.

10

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la obtención de la 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-cetona (III) se realiza por reacción bajo atmósfera inerte entre la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) y 2-tienil litio recientemente preparado.

15

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción de la 2-tienil-(4,5-dimetil-2-piridil)-cetona (III) tiene lugar por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina.

20

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la 2-(2-tienil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V) se obtiene por reducción del yoduro de 2-(2-tienil)-1,4,5-trimetilpiri-

25

dinio con tetrahidruro de boro y sodio en disolución metanólica.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la ciclación a 2,4,5-trimetil-tieno[3,2-f]morfano (I) en la última etapa de síntesis tiene lugar por la acción de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido bromhídrico.

7ª.- Procedimiento para la obtención de 2,4,5-trimetil-tieno[3,2-f]morfano.

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

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

Madrid, 08. OCT. 1970

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder

