

441142

24 SET. 1975

P.- 60.333

Int. Cl.: CO7D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-  
-TIENO/3,2-f/MORFANO"

22-5-75

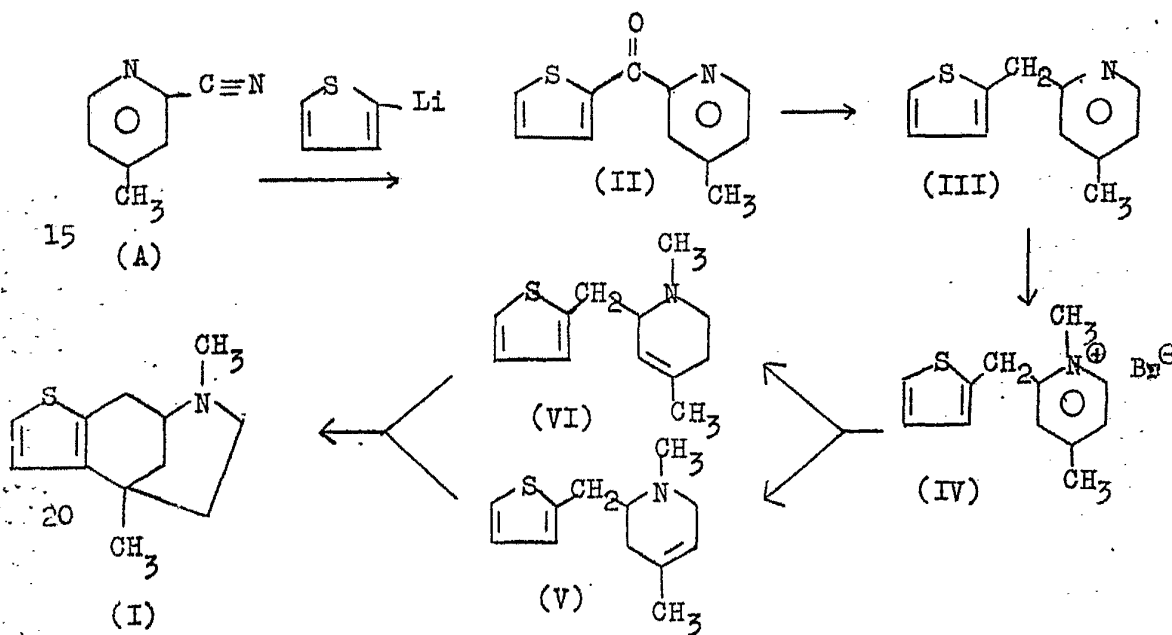
- 1 -

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención del 2,5-dimetil-tieno[3,2-f]morfano de la fórmula I que se indica más adelante y de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroccloruros.

5

El procedimiento del invento comprende partir de la 2-ciano-4-metilpiridina de fórmula A y a través de la secuencia de reacciones que a continuación se indica se llega al producto de fórmula I.

10



25

Otro procedimiento distinto del de la presente solicitud para la preparación de los productos intermedios de fórmulas V y VI es el objeto de la solicitud española nº 441.143 presentada en igual fecha que la presente.

5 El compuesto de fórmula I antes citado, la 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona de fórmula II, la 2-(2-tienil)-4-metilpiridina de fórmula III, el bromuro de 2-(2-tienil)-1,4-dimetilpiridinio de fórmula IV, la 2-(2-tienil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula V, la 2-(2-tienil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula VI junto con sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables son sustancias nuevas dotadas de actividad analgésica.

15 En la primera parte del proceso se hace reaccionar la 2-ciano-4-metilpiridina 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-metilpiridina 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 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona (II).

25 La cetona II así preparada, se transforma en

la 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III) 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 la 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III), compuesto del que se prepara el hidrocioruro.

En una siguiente fase del proceso, el compuesto de fórmula III se calienta a la temperatura de reflujo en presencia de un exceso de un halogenuro de metilo, por ejemplo bromuro de metilo, en el seno de un disolvente anhidro. De la disolución precipita el bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (IV), que disuelto en metanol, se trata con tetrahidruro de boro y sodio, y se calienta a la temperatura de reflujo durante 6 h. Previa dilución con agua y extracción con éter, se obtiene una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (V) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VI), que se purifica por destilación y de la que se separan los dos componentes por cristalización fraccionada de sus hidrocioruros.

En una última fase del presente invento, la mezcla de tetrahidropiridinas V y VI se calienta a 135°C durante 4 h. en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido bromhídrico acuoso al 48%. La mezcla se vierte sobre

agua y se alcaliniza con hidróxido amónico, proporcionando, previa extracción con éter, el 2,5-dimetil-tieno/3,2-f/morfano (I), del que se obtiene el hidrocloruro.

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

EJEMPLO 12: Obtención de 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona (II).

10

En un matraz se introducen 25,5 gr 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 1 h. 30 m. y bajo atmósfera  
15 de nitrógeno 400 ml de una disolución etérea 1,03N de butil litio recientemente preparado. Se agita durante 15 min. dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y después se hierve a reflujo durante 45 min. Al cabo de dicho tiempo se enfría la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre -10 - -20°C y se añaden, gota a  
20 gota, 24,5 gr de 2-cieno-4-metilpiridina disueltos en tolueno anhidro; la adición dura 30 m. y tras ella se hierve a reflujo durante 45 min. A continuación se enfría y se añaden 100 ml de ácido clorhídrico al 50%, eliminando luego por destilación todo lo que hierve por debajo de 100°C,  
25

y manteniendo esta temperatura durante 1 h. 30 min. Se  
añade hidróxido sódico al 50% hasta pH básico, y se extrae  
con éter. La caps orgánica se deseca con sulfato sódico  
anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se  
5 obtienen 32,7 gr de producto bruto que rinden 27,6 gr de  
cetona (II) por destilación a 103-115°C/0,7 mm Hg. Rendi-  
miento 66%. Una muestra analítica se recristaliza de meta-  
nol. Punto de fusión: 61-61,5°C. Análisis calculado para  
 $C_{11}H_{19}NSO$ . C, 65,02; H, 4,46; N, 6,89; S, 15,74. Hallado:  
10 C, 65,01; H, 4,48; N, 6,91; S, 15,76.

EJEMPLO 2: Obtención del 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III)

En un matraz de 500 ml se introducen 160 ml  
15 de dietilenglicol y 28,2 grs de hidróxido potásico, y se  
calienta hasta disolución de la potasa. Se enfría a 100°C  
y se añaden 29 grs de 2-tienil-(4-metil-2-piridil) cetona  
(II) y 22,7 ml de hidrato de hidracina al 80%. El conjunto  
se hierve a reflujo durante 1 hora. Se elimina por destila-  
20 ción todo lo que hierve por debajo de 223°C, manteniendo  
luego esta temperatura durante 4 h. Se deja enfriar la mez-  
cla de reacción y se vierte sobre 200 gr de hielo. La diso-  
lución acuosa se extrae varias veces con éter, se lavan las  
25 capas etéreas reunidas con abundante agua, se secan con sul-  
fato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión

reducida. El residuo aceitoso resultante se destila a una presión de 0,5 mm Hg reuniéndose la fracción comprendida entre 86 y 120°C. Se obtienen 17,5 gr de 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III). (Rendimiento 65%). De una muestra de 5 - 3 gr de peso se precipita el hidrocloreto, que recristalizado de acetona rinde 2,7 gr de punto de fusión: 140-19°C. Análisis calculado para  $C_{11}H_{12}NSCl$ : C, 58,48; H, 5,36; N, 6,20; Cl, 15,70; S, 14,20. Hallado: C, 58,61; H, 5,42; N, 6,21; Cl, 15,60; S, 13,86.

10

EJEMPLO 3º: Obtención del bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (IV).

15 Se disuelven 30,1 gr de 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (III) en 120 ml de acetona anhidra y 40 ml de benceno anhidro. Se enfría a 0°C y se hacen burbujear 60 gr de bromuro de metilo. Se agita durante 30 minutos a 0°C y luego se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente. Seguidamente se calienta el matraz a la temperatura de 20 reflujo durante 4 horas. Se obtiene un precipitado que una vez lavado y seco pesa 29,7 gr. Rendimiento 66%. Punto de fusión 214-5°C. (acetona-etanol ab.).

25 Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}NSBr$ : C, 50,70; H, 4,96; N, 4,92; S, 11,28; Br, 28,11. Hallado C, 51,13; H, 5,12; N, 4,89; Br, 28,22.

EJEMPLO 4º: Obtención de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-  
-tetrahidropiridina (V) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-  
-tetrahidropiridina (VI).

5                    Se disuelven 16,9 gr de bromuro de 2-(2-té-  
nil)-1,4-dimetilpiridinio (IV) en 120 ml de metanol. So-  
bre dicha disolución se añaden lentamente, enfriando ex-  
teriormente con hielo, 2,3 grs de tetrahidruro de boro y  
sodio. Se hierve a reflujo durante 6 h., al cabo de las  
10                   cuales se diluye con agua y se extrae con éter. La capa  
etérea se seca con sulfato magnésico anhidro, se elimina  
el disolvente y se destila, recogién dose la fracción que  
lo hace entre 95 y 125°C/0,07 mm Hg. Se obtienen así 3,2  
15                   gr de una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-te-  
trahidropiridina (V) y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-  
-tetrahidropiridina (VI) (rendimiento 51%). De dicha mez-  
cla se precipita el hidroc loruro, que recristalizado de  
acetona proporciona el compuesto V puro. Punto de fusión  
137-9°C.

20                   Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NSCl$ : C, 59,11;  
H, 7,44; N, 5,74; Encontrado C, 58,90; H, 7,57; N, 5,50.

25                   Las aguas madres una vez concentradas propor-  
cionan una pequeña cantidad de la tetrahidropiridina VI,  
que se purifica por recristalización de acetona. Punto de  
fusión 108-9°C.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NSCl \cdot 1/2 H_2O$ :  
C, 57,00; H, 7,57; N, 5,54; Cl, 14,04. Encontrado:  
C, 57,24; H, 7,57; N, 5,56; Cl, 14,05.

5 EJEMPLO 5º: "Obtención del 2,5-dimetil-tieno/3,2-f/morfa-  
no (I)".

4 gr de una mezcla de tetrahidropiridinas V+VI  
recién destiladas y 60 ml de BrH al 48% se calientan a  
10 130-5ºC durante 4 h. La mezcla se deja enfriar, se vierte  
sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido amónico  
concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo, de-  
secado con sulfato magnésico, y evaporado el disolvente,  
proporciona un aceite que se purifica por destilación, re-  
15 cogiéndose la fracción que destila entre los 135 y 175ºC/  
0,5 mm Hg. Se obtienen así 1,94 gr de (I). Rendimiento  
49%. Se precipita el hidrocioruro, que recristalizado de  
acetona-éter, presenta un punto de fusión de 203-4ºC.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{18}NSCl$ : C, 59,11;  
20 H, 7,44; N, 5,74; S, 13,15; Cl, 14,54. Hallado: C, 58,87;  
H, 7,68; N, 5,57; Cl, 14,86.

## FARMACOLOGIA DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

25 Productos

- I.- 2,5-dimetil-tieno  $\overline{[3,2-f]}$  morfano  
II.- 2-tienil-(4-metil-2-piridil)-cetona  
III.- 2-(2-tenil)-4-metilpiridina  
IV.- bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio  
5 V.- 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
VI.- 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina

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

A - Toxicidad Aguda

Se han hecho los estudios de toxicidad aguda en ratones I.C.R. Swiss, de  $20 \pm 2$  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.

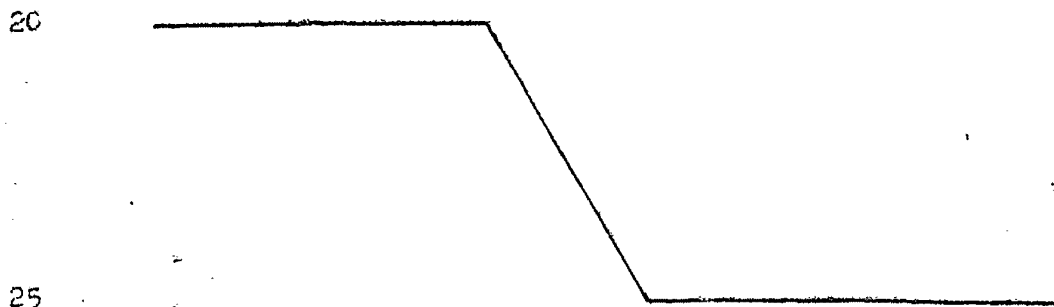


TABLA 1

Productos	Dosis letal 50 (DL <sub>50</sub> )
I	83,05 mg/kg
II	57,1 "
III	449,08 "
IV	51,71 "
V	90,22 "
VI	110,44 "
Dextropropoxifeno	140 "

ACTIVIDAD ANALGESICA

a) 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 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 2,3,4,5,6 y 7.

5

TABLA 2

10

15

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con Dextropropoxifeno	Control
Control	---	28,7 $\pm$ 3,750	----	----
Producto I	30 mg/kg	102,9 $\pm$ 15,297	p < 0,05	p < 0,001
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	60,9 $\pm$ 7,785	----	p < 0,001

20

El producto I tiene mayor poder analgésico que el dextropropoxifeno.

25



TABLA 3

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	48,1 $\pm$ 5,632	----	----
Producto II	25 mg/kg	94,1 $\pm$ 12,597	p < 0,001	p < 0,01
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	173,5 $\pm$ 26,268	p < 0,001	----

El producto II tiene menor poder analgésico que el dextropropoxifeno.

TABLA 4

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	----	43 $\pm$ 6,013	----	----
Producto III	50 mg/kg	70,7 $\pm$ 7,595	p < 0,001	N.S.
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	85,1 $\pm$ 13,607	p < 0,001	----

El producto III tiene la misma actividad analgésica que el dextropropoxifeno, por lo que siendo menos tóxico, su índice terapéutico es mayor.

5

TABLA 5

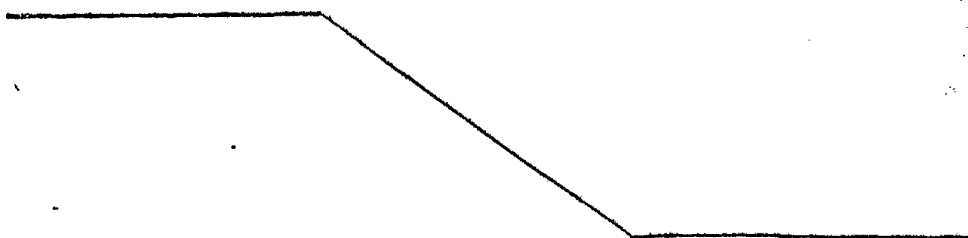
Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	----	28,5 $\pm$ 4,707	----	----
Producto IV	30 mg/kg	72,8 $\pm$ 5,874	p < 0.001	p < 0.05
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	120,454 $\pm$ 18,947	p < 0.001	----

10

15

El producto IV tiene menor potencia analgésica que el dextropropoxifeno.

20



25

TABLA 6

5

Trata- miento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias con	
			Controles	Dextropro- poxifeno
Control	----	28,5 $\pm$ 4,707	----	----
Producto V	30 mg/kg	156'00 $\pm$ 23,216	p < 0.001	N.S.
Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	120'454 $\pm$ 18,947	p < 0.001	----

10

El producto V tiene la misma potencia analgésica que el dextropropoxifeno

15

TABLA 7

Trata- miento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de di- ferencias con	
			Controles	Dextropro- poxifeno
Control	----	30.00 $\pm$ 6,114	----	----
Producto VI	30 mg/kg	56,00 $\pm$ 5,395	p < 0.01	P < 0.001
Dextropro- poxifeno	30 mg/kg	144,9 $\pm$ 21,448	p < 0.001	----

20

25

El producto VI tiene menor potencia analgésica que el dextropropoxifeno.

b) Analgesia química

5

Se ha estudiado el efecto analgésico en ratones albinos I.C.R. Swiss, con la técnica del retorcionamiento 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 inyectó 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 en los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

15

Los resultados están expresados en las tablas 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

20

25

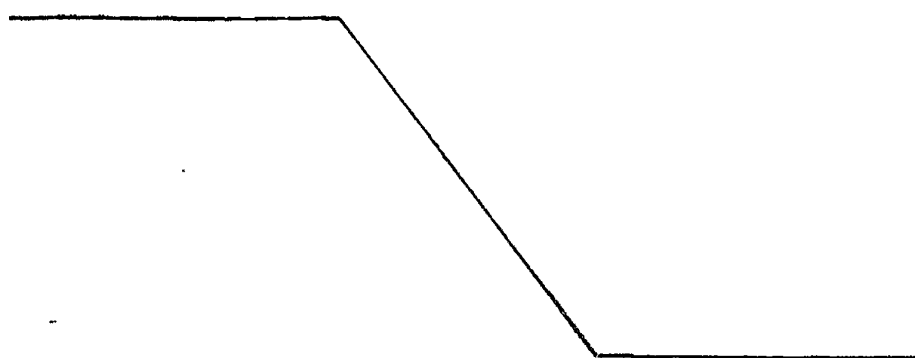


TABLA 8

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	----	----
Producto I	30 mg/kg	32,1 $\pm$ 7,218	p < 0,05	N.S.
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	28,30 $\pm$ 4,721	p < 0.005	----

El Producto I tiene la misma potencia analgésica química que el dextropropoxifeno.

TABLA 9

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	---	75,2 $\pm$ 8,54	----	---
Producto II	25 mg/kg	36,8 $\pm$ 7,594	p < 0.001	p < 0.02
Dextropropoxifeno	25 mg/kg	12,2 $\pm$ 5,060	p < 0.001	---

El Producto II tiene menos potencia analgésica química que el dextropropoxifeno.

TABLA 10

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	-----	85,222 $\pm$ 6,940	-----	-----
Producto III	30 mg/kg	34,857 $\pm$ 8,291	p < 0.0005	p < 0.005
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	6 $\pm$ 1,134	p < 0.00005	-----

El Producto III tiene menor potencia analgésica química que el dextropropoxifeno.

TABLA 11

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias con	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	-----	-----
Producto IV	30 mg/kg	64,50 $\pm$ 7,637	N.S.	p < 0.001
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	28,30 $\pm$ 4,721	p < 0.005	---

El Producto IV carece de actividad analgésica química.

TABLA 12

5

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	---	56,10 $\pm$ 6,096	----	----
Producto V	30 mg/kg	44,6 $\pm$ 4,771	N.S.	p < 0.05
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	28,30 $\pm$ 4,721	p < 0.005	----

10

El Producto V carece de actividad analgésica química.

15

TABLA 13

Tratamiento	Dosis	Núm. de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Controles	Dextropropoxifeno
Control	----	56,10 $\pm$ 6,096	----	----
Producto VI	30 mg/kg	50,8 $\pm$ 6,793	N.S.	p < 0.02
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	28,3 $\pm$ 4,721	p < 0.005	----

20

25

El Producto VI carece de actividad analgésica química.

5

### REIVINDICACIONES

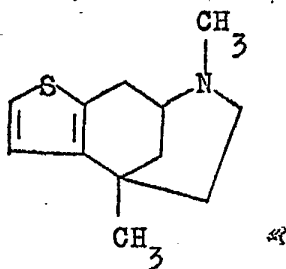
10

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:

15

1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2,5-dimetil-tieno[3,2-f]morfano de fórmula I

20

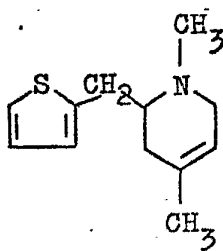


(I)

25

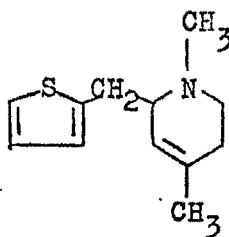
caracterizado porque se somete a una reacción de ciclación una mezcla de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropi

ridina (V)



(V)

y 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VI)



(VI)

15

por calentamiento a 135°C. en presencia de un ácido mineral fuerte, con lo que se obtiene el 2,5-dimetil-tieno [3,2-f]morfano de fórmula I.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la ciclación a 2,5-dimetil-tieno [3,2-f]morfano de fórmula (I) tiene lugar por la acción de ácido bromhídrico.

25

3ª.- Un procedimiento para la obtención de 2,5-dimetil-tieno [3,2-f]morfano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an

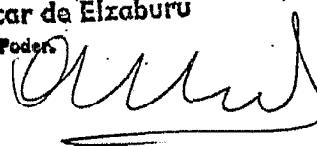
tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16.FEB.1977

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.



5

10

15

20

25

10.2.77  
EBL. -