

444503

P.- 61.347

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. CIA: e07b//A01K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad española

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

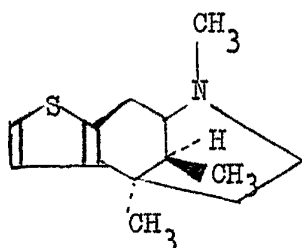
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE β -2,5,9-TRIMETILENO /3,2-E/ MORFANO"

15.10.75



El presente invento se refiere a la obtención de β -2,5,9-trimetiltieno [3,2-f] morfano de fórmula I

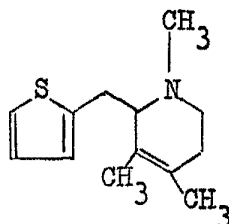
5



(I)

y a las sales de adición del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los clorhidratos, a partir de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II.

10



(II)

15

Compuesto que se describió en la solicitud de patente española Nº 428.127 de la firma solicitante, en la que también se describe un procedimiento para su preparación.

20

El compuesto I citado es una sustancia nueva, útil como analgésico y de acuerdo con el método del invento se obtiene calentando durante 13 h. el compuesto II disuelto en el seno de un disolvente como el disulfuro de carbono, en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo el bromuro de aluminio. Tras verter sobre agua, alcalinizar y extraer con un disolvente orgánico se obtiene un residuo que se cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose así el compuesto I, que se purifica en forma

25



de Hidrocloruro.

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

5 Ejemplo 1: "Obtención de β -2,5,9-trimetiltieno [3,2-f] morfano" (I).

Se suspenden 8,3 g del hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (II) en 120 ml de disulfuro de carbono, se inicia la agitación y lentamente se adicionan 26,8 g de tribromuro de aluminio. Se calienta a reflujo durante 13 h. se deja enfriar, se vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido amónico, se extrae con éter y se seca con sulfato magnésico anhidro. Una vez evaporado el éter se obtiene un aceite que se purifica por destilación, recogándose la fracción comprendida entre 110-200°C/0,5 mm Hg. Se obtienen 4,3 g que se cromatografían a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo (10:90) proporcionan 4,8 g de β -2,5,9-trimetiltieno [3,2-f] morfano, del que se obtiene el correspondiente hidrocloruro. Punto de fusión 207-10°C. (acetona-éter).

25 Análisis calculado para $C_{13}H_{20}NSCl$: C, 60,57; H, 7,81; N, 5,43; S, 12,44; Cl, 13,75. Hallado: C, 60,65; H, 7,99; N, 5,22; S, 12,59; Cl, 13,88.

25 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL PRODUCTO DEL IN-



VENTO.

Productos:

I.- β -2,5,9-trimetil-tieno [3,2- β] morfano.

II.- 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

5

Hay que hacer notar que aunque en la solicitud de patente española Nº 428.127 se describen las propiedades farmacológicas del compuesto II, en lo que sigue dichas propiedades se describen de un modo más amplio.

10

Son productos con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

A.- TOXICIDAD AGUDA.-

15

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 (DL₅₀) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxin. Los resultados obtenidos han sido:

20

T A B L A - I

25

<u>PRODUCTO</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	62,48 mg/kg.
II	91 mg/kg.
Dextropropoxifeno	140 mg/kg.



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 de Hot plate a 55°C. Se han hecho lotes de 10 ratones.

5

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.

10

Los resultados estan expresados en las tablas 2 y 3.

T A B L A - II

TRATAMIENTO	DO SIS	TIEMPO DE SALTO EN SEGUNDOS $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS CON DEXTROPROXIFENO - CONTROL
Control	-	24,8 \pm 4,3	- -
Dextropropoxifeno	30mg/kg	53,3 \pm 8,02	- p < 0,01
Producto I	30mg/kg	141,7 \pm 15,97	p < 0,0002 p < 0,00005

15

20

(1)

Valores medios \pm error standard de la media .

25

Se puede observar en la tabla 2 como el Producto I



tiene mayor potencia analgésica que dextropropoxifeno.

T A B L A - III -

5	TRATAMIENTO	DOSIS	TIEMPO DE SALTO EN SEGUNDOS $\bar{X} \pm$ S.E.M. (1)	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS CON DEXTROPROPOXIFENO	CONTROL
	Control	-	24,8 \pm 4,3	-	-
10	Dextropropoxifeno	30mg/kg	53,3 \pm 8,02	-	p < 0,01
	Producto II	30mg/kg.	43,3 \pm 4,39	N.S.	p < 0,01

15 (1)

Valor medio \pm error standard de la media.

En la Tabla III se puede observar que el producto II tiene la misma actividad analgésica que el dextropropoxifeno.

20 2.- Analgésia Química.

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 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 expresados en las tablas 4 y 5.

T A B L A - IV

10	TRATAMIENTO	DOSIS	Nº DE RETORCIENTOS $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS CON CONTROL DEXTROPROP.	
	Control	-	43,7 \pm 9,34	-	-
15	Dextrapropoxifeno	25mg/kg.	12,9 \pm 4,17	p < 0,02	-
	Producto I	25mg/kg.	12,9 \pm 5,63	p < 0,05	N.S.

(1)

20 Valor medio \pm error standard de la media.

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



T A B L A - V

10	TRATAMIENTO	DOSIS	Nº DE RETORCIMIENTOS $\bar{x} \pm$ S.E.M. (1)	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS CON CONTROL DEXTROPROPOXIFENO.
	Control	-	43,7 \pm 9,34	- -
15	Dextropropoxifeno	25mg/kg.	12,9 \pm 4,17	p < 0,02 -
	Producto II	25mg/kg.	38,3 \pm 7,16	N. S. -

(1)

Valor medio \pm error standard de la media.

El producto II carece de actividad analgésica con la técnica del Writhing test del ácido acético.

20

REIVINDICACIONES

25

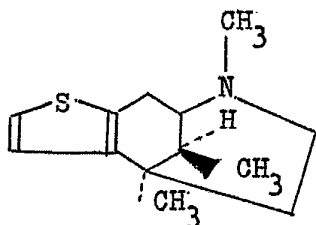
Los puntos de invención propia y nueva que se pre

15.10.75

sentan 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 β -
5 -2,5,9-trimetiltieno $\overline{[3,2-f]}$ morfano de fórmula I y de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los clorhidratos

10



15 caracterizado porque se calienta la 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II disuelta en el seno de disulfuro de carbono, en presencia de un ácido de Lewis como el tricloruro de aluminio.

20 2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE β -2,5,9-TRIMETILTIEÑO $\overline{[3,2-f]}$ MORFANO.

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

25

25-1-77

- 9 -

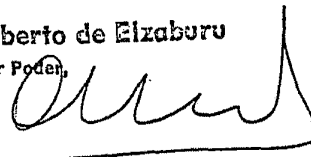
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 03.FEB.1977

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

25-1-77

MPB.-

