



ESPAÑA

10 ES	11 N.º	12 452700	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION 26-10-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.464

A1 452.700 780116 C07D 333/50

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
-	-	-	-

34 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

37 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,4,5-TRIMETIL-TIENO [2,3- f MORFANO".
--

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

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

40 INVENTOR (ES) D. Ricardo Granados Jarque, D. Juan Bosch Cartes, D. Francisco López Calahorra, D. Cristobal Martínez Roldán y D. Fernando Rabadán Feinado.

41 TITULAR (ES)

42 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

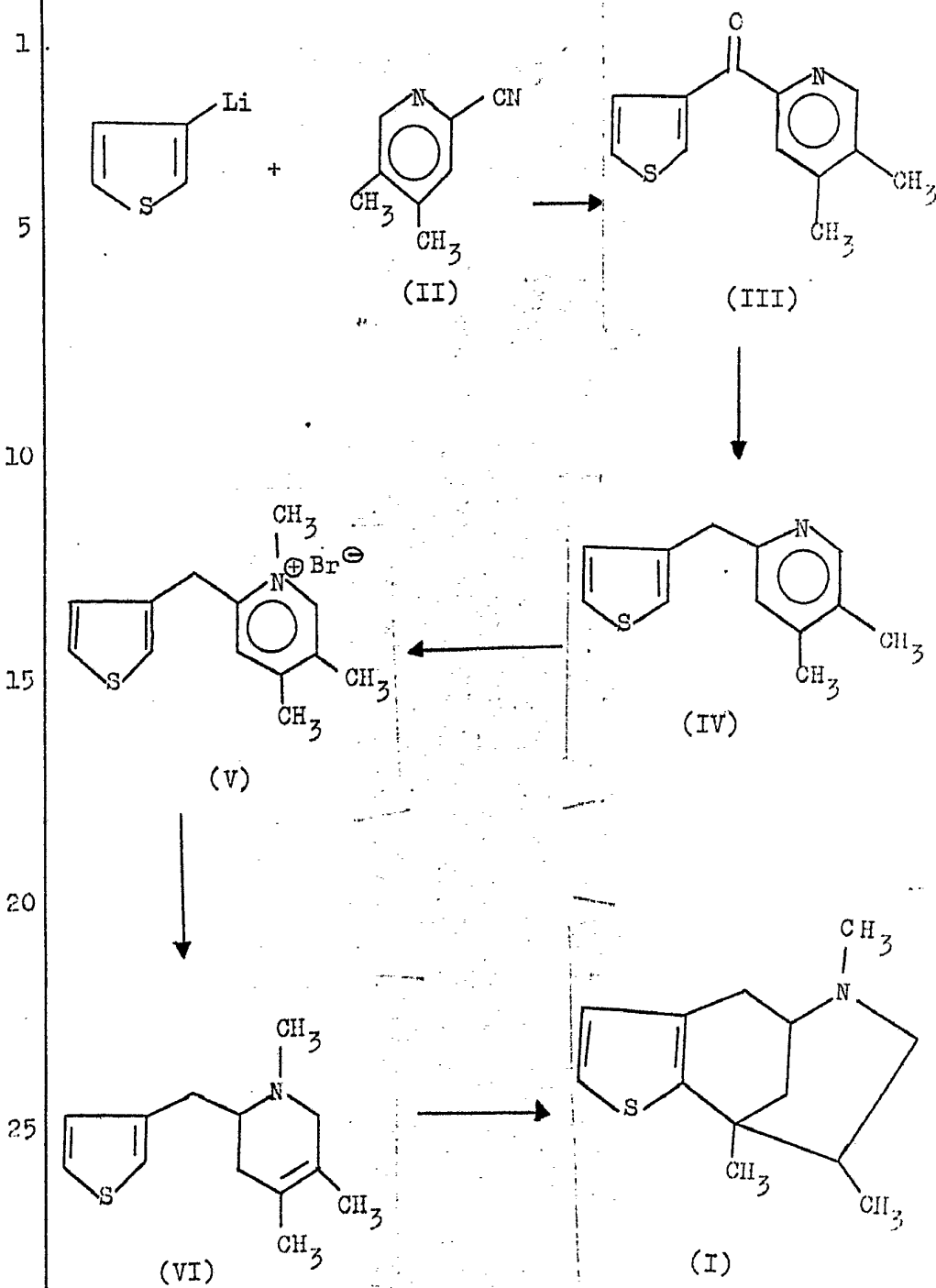
LFG

1 El presente invento se refiere a la obtención
del 2,4,5-trimetiltieno [2,3-f] morfano de fórmula I y
a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente
aceptables, por ejemplo hidroccloruros, a partir del 2-
5 ciano-4,5-dimetilpiridina (II) (compuesto descrito en la
solicitud de patente española nº 441097 perteneciente a
la firma solicitante, presentada con fecha 19-9-1975)
así como a la de cuatro productos intermedios de la pre-
paración del producto I: la 3-tienil-4,5-dimetil-2-piri-
10 dil cetona de fórmula III, la 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpi-
ridina de fórmula IV, el bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-
trimetilpiridinio de fórmula V y la 2-(3-tenil)-1,4,5-
trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula VI, así
como las sales de adición de los mismos con ácidos far-
15 macológicamente aceptables.

Como podrá apreciarse los compuestos descritos
en esta solicitud son semejantes a los descritos en la
solicitud de patente N° 441.097 antes citada, de los que
se diferencian solamente en la posición de condensación
20 del anillo de tiofeno, [2,3-f] en esta solicitud frente
a [3,2-f] en la N° 441.097.

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

30



1 En la primera parte del proceso se hace reaccio-
nar la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) con 3-tienil-li-
tío recientemente preparado por la acción del butil-litio
sobre el 3-bromotiofeno a muy baja temperatura, en atmós-
5 fera inerte, añadiendo la disolución etérea del 3-tienil-
litio sobre la 2-ciano-4,5-dimetilpiridina disuelta en
un disolvente anhidro. Tras hidrolizar la mezcla de re-
acción con ácido clorhídrico y alcalinizar con NaOH, se
extrae con un disolvente orgánico con lo que se obtiene
10 la 3-tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (III), la cual
se purifica por paso a través de una columna de gel de sí-
lice.

15 La cetona III se transforma en 2-(3-tenil)-4,5-
dimetilpiridina (IV) por la acción de la hidracina en me-
dio básico fuerte, por ejemplo de hidróxido potásico, ca-
lentando 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 ob-
tiene 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV), compuesto del
20 que se prepara el hidroccloruro.

25 En una siguiente fase del proceso, el compues-
to de fórmula IV se calienta a la temperatura de reflujo
en presencia de un exceso de bromuro de metilo, en el se-
no de un disolvente anhidro, por ejemplo, acetona o ben-
ceno. De la disolución precipita el bromuro de 2-(3-tenil)-
-1,4,5-trimetilpiridinio (V) de elevada pureza. La sal
de piridinio V se disuelve en metanol y se trata con bo-
rohidruo sódico, calentándose a la temperatura de reflu-
jo durante 6 h. Previa dilución con agua y extracción con
30 éter se obtiene la 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-te-

1 trahidropiridina (VI), que se purifica por destilación y del que se obtiene el hidrocloreuro correspondiente.

5 En una última fase del presente invento, la tetrahidropiridina 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 enfría y se alcaliniza con hidróxido amónico, proporcionando, previa extracción con éter, el 2,4,5-trimetiltieno [2,3-f] morfano (I), del que se obtiene el hidrocloreuro.

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

Ejemplo 1: "Obtención de 2-tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (III)".

15 En un matraz se colocan 540 ml de una disolución de n-butil-litio 1,18 N recientemente preparada y enfriada a -70°C sobre ella se vierte gota a gota una disolución formada por 400 ml de éter anhidro y 74,2 grs de 3-bromotiofeno, a una velocidad tal que permita mantener la temperatura anterior a lo largo de la adición. Una vez
20 completada ésta se agita la mezcla durante 10 m. y mediante una corriente de nitrógeno anhidro se pasa la mezcla reaccionante, tan lentamente como sea posible, a otro matraz donde se encuentran 34 grs de 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II) disueltos en benceno anhidro también a -70°C.
25 Finalizada la adición se mantiene la mezcla reaccionante a dicha temperatura durante 2 h., tras las cuales se hierve a reflujo la mezcla de reacción durante 30m. Transcurridos éstos, la disolución así obtenida se lleva a pH ácido mediante la adición de ácido clorhídrico al 30%, se
30

1 separa la capa etérea por decantación, se hierve a refluo-
jo durante 2 horas la capa acuosa, se basifica con hidró-
xido amónico y se extrae con cloroformo. Una vez secada
5 la capa orgánica y evaporada a sequedad se obtiene un a-
ceite que se somete a una cromatografía en columna sobre
gel de sílice con hexano/benceno como eluyente; la frac-
ción eluida con benceno al 100% resulta ser III. Se ob-
tienen 34,4 grs de producto puro. Rendimiento 62,5%. Una
muestra analítica se recristaliza de acetona y presenta
10 un punto de fusión de 69-70°C. Análisis calculado para
 $C_{12}H_{11}NOS$: C, 66,37; H, 5,10; N, 6,45; S, 14,75. Halla-
do: C, 66,56; H, 5,25; N, 6,22; S, 14,80.

Ejemplo 2: "Obtención de 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpiridi-
na (IV)"

15 Sobre una disolución de 21,6 grs de hidróxido
potásico en 140 ml de dietilenglicol se vierten 17,9 grs
de hidrato de hidracina al 80% y 24 grs de cetona III.
Esta mezcla se mantiene a ebullición durante 1 h., des-
pués se elimina todo lo que destile hasta que la tempera-
20 tura de la mezcla sea de 170°C y se prolonga la ebulli-
ción a reflujo a dicha temperatura durante 4 horas más.
Transcurrido este tiempo se vierte la mezcla de reacción
sobre 200 grs de hielo, se extrae con éter, se lava la
capa etérea con abundante agua, se seca con sulfato só-
25 dico anhidro y se elimina el disolvente a presión reduci-
da. El producto así obtenido se digiere en benceno anhi-
dro, la capa bencénica se evapora a sequedad y el resi-
duo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sí-
lice con benceno/cloroformo como eluyente. La fracción
30 eluida con cloroformo al 100% es el producto deseado IV.

1 Se obtienen 14,8 gr de producto puro. Rendimiento 67%.
De una muestra analítica se precipita su hidrocioruro, el
cual, recristalizado de acetona, funde a 186-187°C. Análisis
calculado para $C_{12}H_{14}ClNS$: C, 60,11; H, 5,89; N,
5,85. Hallado: C, 59,87; H, 6,18; N, 5,93.

5 Ejemplo 3: "Obtención del bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-piridinio (V)".

10 Se disuelven 13,9 gr de IV en 55 ml de acetona anhidra y 18,5 ml de benceno también anhidro. Se enfría la mezcla a 0°C y se hacen burbujear a su través 27,8 gr de bromuro de metilo, manteniéndose a dicha temperatura durante 30 m. y agitando, tras lo cual se hierve a reflujo durante 4 h. El producto precipita en forma de un sólido blanco de elevada pureza. Se obtienen 13,2 gr de pro
15 ducto puro. Rendimiento 65%. Una muestra analítica recristalizada de metanol/acetona funde a 205-206°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{15}BrNS$: C, 52,35; H, 5,59; N, 4,58; S, 10,70. Hallado: C, 51,92; H, 5,59; N, 4,58; S, 10,78.

20 Ejemplo 4: "Obtención de la 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VI)".

Sobre una disolución de 11 gr de sal amónica V en 100 ml de metanol absoluto enfriada exteriormente con hielo y agitando enérgicamente, se echan 1,96 gr de borohidruo sódico. Se hierve la mezcla de reacción a reflujo
25 durante 6 h., tras lo cual se vierte sobre agua, se extrae con éter, la capa etérea se seca con sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a vacío, recogiénose la fracción que lo hace a 88°C y a 0,2 mm Hg, obteniéndose 5,3 gr de VI
30 puro. Rendimiento del 49%. De una muestra analítica se

1 precipita el hidrocioruro que recristalizado de acetona/
éter funde a 153-155°C. Análisis calculado para
C₁₃H₂₀ClNS: C, 60,57; H, 7,81; N, 5,43; S, 12,44; Cl,
5 13,75. Hallado: C, 60,37; H, 8,09; N, 5,40; S, 12,32; Cl,
14,17.

Ejemplo 5: "Obtención del 2,4,5-trimetiltieno [2,3-f] morfano (I)"

Se disuelven 5 gr de VI en 60 ml de disolución
acuosa de ácido bromhídrico al 48% y se mantiene esta di-
10 solución a 130-135°C durante 3 h. Transcurrido dicho tiem-
po se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre hie-
lo, se basifica con hidróxido amónico y se extrae con é-
ter. El extracto se seca y se elimina el disolvente a pre-
sión reducida, dando un aceite que se purifica por desti-
15 lación a 70-75°C y 0,5 mm Hg. Se obtienen 3 gr de I. Ren-
dimiento 60%. Su hidrocioruro, recristalizado de acetona
funde a 189-191°C. Análisis calculado para C₁₃H₂₀ClNS.H₂O:
C, 56,60; H, 8,03; N, 5,07. Hallado: C, 56,23; H, 8,26;
N, 5,10.

20 FARMACOLOGÍA DE LOS PRODUCTOS PROTEGIDOS POR LA PATENTE

"Procedimiento para la preparación del 2,4,5-trimetiltie-
no [2,3-f] morfano".

Productos

- I.- 2,4,5 - trimetiltieno [2,3-f] morfano
25 III.- 3-tienil-4,5-dimetil-2-piridilcetona
IV.- 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpiridina
V.- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio.
VI.- 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil- 1,2,3,6-tetrahidropiri-
dina.

30 Son productos con actividad analgésica. Se ha

1 estudiado la actividad de estos productos comparándola con la del dextropropoxifeno.

A.- Toxicidad aguda

5 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 ha hecho por el método de Litchfield Wilcoxon.

TABLA 1

10 Productos	Dosis Letal 50 (DL ₅₀)	
I	53,1	mg/Kg
III	81,5	"
IV	320	"
V	56,1	"
15 VI	74,3	"
Dextropropoxifeno	140	"

B.- Actividad analgésica

1 - 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.

30 Los resultados están expresados en las tablas 2, 3, 4, 5 y 6.

TABLA 2

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Dextrop.	Control.
Control	---	40,3 \pm 3,62	---	---
Producto I	30 mg/Kg	71 \pm 10,2	N.S.	p < 0.02
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	71,87 \pm 16	---	p < 0.05

El Producto I tiene una actividad analgésica térmica no significativamente diferente a la del dextropropoxifeno.

TABLA 3

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias con Dextroprop.	Control.
Control	---	48,2 \pm 4,18	---	---
Producto III	50 mg/Kg	86,7 \pm 7,03	p < 0.00005	p < 0.00005
Dextropropoxifeno	50 mg/Kg	153,1 \pm 10,39	---	p < 0.00005

El producto III tiene una actividad analgésica térmica inferior a dextropropoxifeno.

TABLA 4

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Dextroprop,	Control.
Control	---	68,2 \pm 6,5	---	---
Producto IV	30 mg/KG	68,1 \pm 8	p < 0.01	N.S.
Dextropropo- xifeno	30 mg/KG	105,3 \pm 9,7	---	p < 0.01

El producto IV carece de actividad analgésica.

TABLA 5

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Dextroprop.	Control
Control	—	48,2 \pm 4,18	—	—
Producto V	50 mg/Kg	59 \pm 8,45	p < 0,00005	N.S.
Dextropropoxifeno	50 mg/Kg	153,1 \pm 10,39	—	p < 0,0000

El producto V carece de actividad analgésica.

TABLA 6

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con Dextrop. . . Control.
Control	—	48,2 \pm 4,18	—
Producto VI	50 mg/kg	57,5 \pm 7,97	p < 0.00005
Dextropropo-	50 mg/kg	153,1 \pm 10,39	—
xifeno			p < 0.00005

El producto VI carece de actividad analgésica.

1 2.- Analgesia 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.

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

10 Los resultados están expresados en las tablas 7, 8, 9, 10 y 11.

15

20

25

30

TABLA 7

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de Diferencias con	
			Controles	Dextropropox.
Control	---	112,43 \pm 9,24	---	---
Producto I	30 mg/Kg	27,2 \pm 2,5	p < 0.0001	N.S.
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	31,77 \pm 5,8	p < 0.00005	---

El producto I presenta actividad analgésica no significativamente diferente a la del dextropropoxifeno.

TABELA 8

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias con Controles	Significación de Diferencias con Dextroprop.
Control	---	112,43 \pm 9,24	---	---
Producto III	30 mg/Kg	65,3 \pm 4,97	p < 0.0005	p < 0.0005
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	31,77 \pm 5,8	p < 0.00005	---

El Producto III presenta actividad analgésica no significativamente diferente a la de dextropropoxifeno.

TABLA 2

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias con Controles	Dextroprop.
Control	—	112,43 \pm 9,24	—	—
Producto IV	30 mg/kg	64,75 \pm 7,5	p < 0.002	p < 0.005
Dextropropoxifeno	30 mg/kg	31,77 \pm 5,8	p < 0.00005	—

El producto IV presenta una actividad analgésica significativamente inferior a la del dextropropoxifeno.

TABLA 10

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Controles	Dextropropox.
Control	---	143,37 \pm 12,56	---	---
Producto V	30 mg/Kg	88,75 \pm 7,86	p < 0.002	p < 0.001
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	42,8 \pm 6,26	p < 0.00005	---

El producto V presenta una actividad analgésica significativamente inferior a la del Dextropropoxifeno.

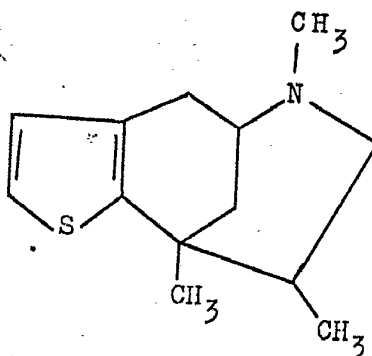
TABLA 11

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias con Controles	Significación de Diferencias con Dextroprop.
Control	---	112,43 \pm 9,24	---	---
Producto VI	30 mg/Kg	79,5 \pm 7,28	p < 0.02	p < 0.0002
Dextropropoxifeno	30 mg/Kg	31,77 \pm 5,8	p < 0.00005	---

El Producto VI presenta una actividad analgésica significativamente inferior a la del dextropropoxifeno.

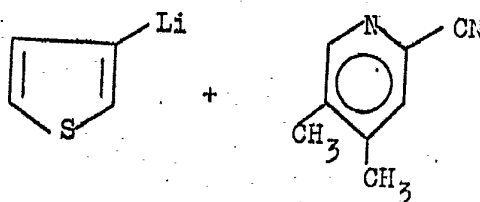
- REIVINDICACIONES -

1^a.- Un procedimiento para la obtención de 2,4,5-trimetil-tieno [2,3- \bar{E}] morfano de fórmula I.



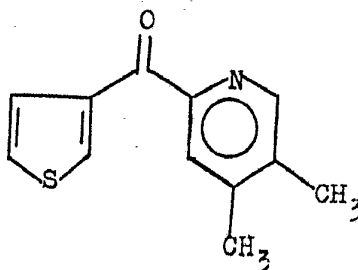
(I)

caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar, bajo atmósfera de nitrógeno, 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (II)



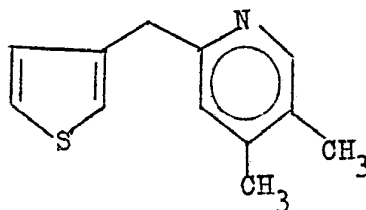
(II)

con una disolución etérea de 3-tienil-litio recientemente preparado, y porque tras una hidrólisis ácida se obtiene la 3-tienil-4,5-dimetil-2-piridil cetona (III)



(III)

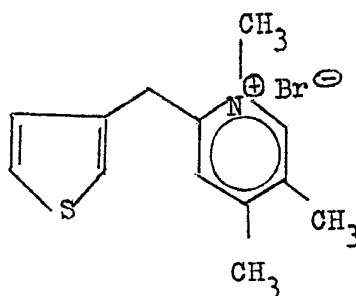
1 que se reduce por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina en el seno de un disolvente de elevado punto de ebullición a 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpiridina (IV),



(IV)

10

la cual, a su vez, por calentamiento en presencia de bromuro de metilo se convierte en el bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (V)

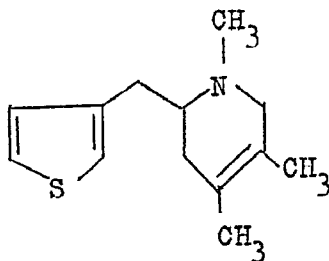


15

20

(V)

que reducido con tetrahidruro de boro y sodio en disolución metanólica rinde 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula VI



25

30

(VI)

que 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-trimetiltieno $\left[2,3-f\right]$ morfano de fórmula I.

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

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la reducción de la 3-tienil-4,5-dimetil-2-piridil cetona (III) tiene lugar por calentamiento en medio básico en presencia de hidrato de hidracina.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la 2-(3-tienil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VI) se obtiene por reducción del bromuro de 2-(3-tienil)-1,4,5-trimetilpiridinio (V) con borohidruro sódico en disolución metanólica.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la ciclación a 2,4,5-trimetil-tieno $\left[2,3-f\right]$ morfano (I) en la última etapa de síntesis tiene lugar por la acción de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido bromhídrico.

25 6ª.- Un procedimiento para la obtención de 2,4,5-trimetil-tieno $\left[2,3-f\right]$ morfano.

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

30

05097

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

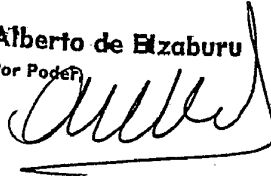
Madrid,

09. SEP. 1977

5

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

05097

MPB.-

