



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	453.485	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19-11-1976	

P.- 63.463

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
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-TIENO/2,3-f7 MORFANO"

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

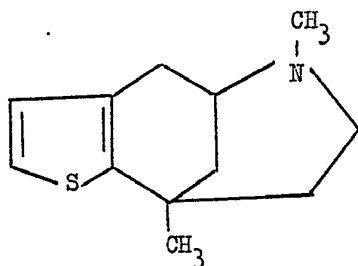
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid - 34

72 INVENTOR (ES)
Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartés, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.

73 TITULAR (ES)

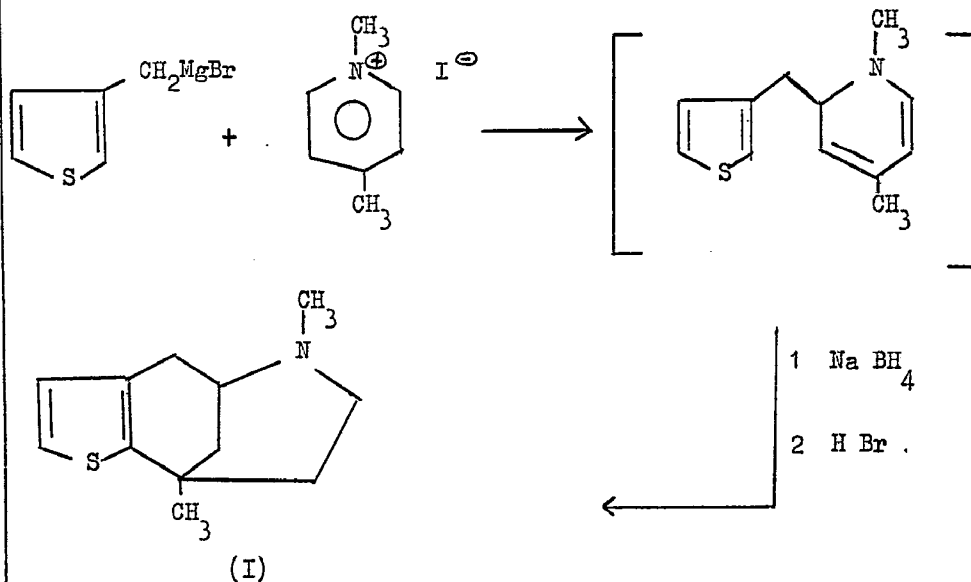
74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El presente invento se refiere a la obtención
 del 2,5-dimetil-tieno [2,3-f]morfano (I), y a la de las
 sales de adición del mismo con ácidos farmacológicamente
 5 aceptables, por ejemplo, los hidroccloruros.



(I)

10 El compuesto mencionado es una sustancia nueva,
 de posible interés como analgésico, que se prepara según
 la siguiente secuencia de reacciones.



30 Otro procedimiento distinto del de la presente
 solicitud para la preparación del compuesto I es el obje-
 to de la solicitud de Patente española nº 453.484 per

1 teneciente a la firma solicitante, presentada en igual
fecha que la presente.

5 En la primera parte del proceso se obtiene, en
condiciones de alta dilución, y en atmósfera inerte, el
bromuro de 3-tenilmagnesio que se hace reaccionar a la
temperatura de reflujo con el yoduro de 1,4-dimetilpiri-
dinio en el seno de éter anhidro, obteniéndose el inter-
medio inestable 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2-dihidropiri-
dina.

10 Dicho intermedio, sin posterior purificación,
se reduce en medio básico con tetrahidruro de boro y so-
dio en disolución acuosa-metanólica. La capa orgánica pro-
porciona una mezcla de reacción, que se purifica por des-
tilación, y que se calienta a 135°C durante 4 horas en
15 medio ácido, por ejemplo, ácido bromhídrico acuoso al 48%.
La mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de cloru-
ro amónico y se alcaliniza con hidróxido amónico, propor-
cionando, previa extracción con éter, el 2,5-dimetil-tie-
no [2,3-f]morfano (I), que se caracteriza en forma de
20 hidrocioruro.

El siguiente ejemplo se da sólo a título de i-
lustración y en ningún modo ha de considerarse limitati-
vo del alcance del invento.

EJEMPLO 1: Obtención de 2,5-dimetil-tieno [2,3-f]morfa-
25 no.

Para la obtención del bromuro de 3-tenilmagne-
sio se ha utilizado el "reactor cíclico modificado" que
consta de una columna de flujo continuo provista de embu-
do de decantación, refrigerante y matraz de reacción.

30 Se empaqueta la columna del reactor con 70 gr

1 de magnesio en virutas, alternando con ligeras capas de
cloruro mercúrico y se cubre con una disolución saturada
de cloruro mercúrico en éter anhidro. Se deja en reposo
5 durante 12 h., y a continuación se introducen en el ma-
traz 250 ml de éter anhidro y se hace refluir durante 1
hora y media. Se sustituye el matraz por otro provisto de
agitación mecánica en el que se introducen 43 gr de yodu-
ro de 1,4-dimetilpiridinio en suspensión con 500 ml de é-
ter anhidro. En un embudo de decantación se disponen 33 gr
10 de 3-bromometiltiofeno disueltos en 125 ml de éter anhi-
dro. Se añaden unas gotas de la disolución de halogenuro
sobre la columna de magnesio y cuando se aprecia que la
reacción se ha iniciado se calienta el matraz a la tempe-
ratura de reflujo, prosiguiéndose la adición lentamente
15 durante 6 h. Durante todo el proceso se mantiene a atmós-
fera de nitrógeno en el sistema.

Finalizada la adición se prosigue el reflujo
1 h. más. La disolución etérea resultante se vierte sobre
500 ml de disolución acuosa de cloruro amónico y se ex-
trae con éter. La disolución etérea se extrae con ácido
20 clorhídrico al 10%, la capa acuosa se alcaliniza con hi-
dróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo desecado con sulfato magnésico y evaporado
proporciona 28 gr brutos del intermedio 2-(3-tenil)-1,4-
25 dimetil-1,2-dihidropiridina.

A los 28 gr de dicho intermedio disueltos en
40 ml de metanol se añaden 90 ml de hidróxido sódico 1N
y 6,5 gr de tetrahidruro de boro y sodio. La mezcla se ca-
lienta a la temperatura de reflujo y se agita durante 12
30 h. El producto resultante se extrae con éter y se deseca

1 con sulfato magnésico. El aceite obtenido una vez evapo-
rado el éter se destila (p. de eb. 115-130°C/0,3 mm Hg)
obteniéndose 18 gr de una mezcla de tetrahidropiridinas.
3,6 gr de dicha mezcla recién destilada y 60 ml de ácido
5 bromhídrico al 48%, se calientan a 130-5°C durante 4 h.
Se deja enfriar, se vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo, desecado con sulfato magnésico, y evaporado el disolvente proporciona un aceite que se
10 purifica por destilación, recogiendo la fracción comprendida entre 106-112°C/0,6 mm Hg. Se obtienen así 2,3 gr de I. Rendimiento 64%. Se precipita el hidrocloreuro que recristalizado de acetona-éter presenta un punto de fusión de 260-263°C.

15 Análisis calculado para $C_{12}H_{18}NSCl$: C, 59,11; H, 7,44; N, 5,74; S, 13,15; Cl, 14,54. Encontrado: C, 59,39; H, 7,80; N, 5,74; S, 13,15; Cl, 14,68.

A continuación se describen las propiedades farmacológicas del producto de fórmula I, las cuales también se describen en la solicitud de patente española N^o 453.484 presentada en igual fecha que la presente.

A.- TOXICIDAD AGUDA

25 Se han efectuado los estudios de toxicidad aguda en ratones I.C.R. Swiss, de 24 ± 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 (1947).

30

TABLA A

Productos	Dosis Letal 50 (DL ₅₀)
I	114,6 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 del Hot Plate a 55°C. Se han hecho lotes de 10 ratones.

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 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 la Tabla B-1.

20

25

30

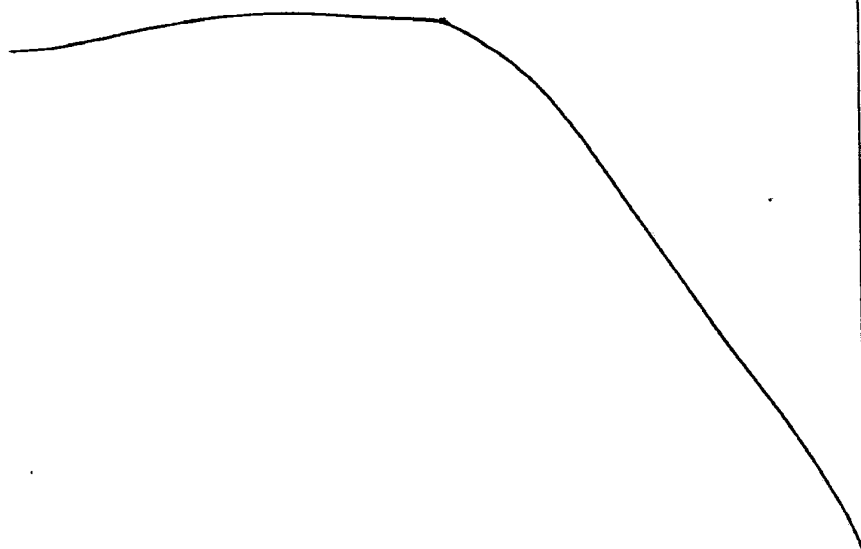


TABLA B-1

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias Dextropropox.	Control.
Control	---	22 \pm 7,3	---	---
Producto I Dextropropoxifeno	30mg/Kg	86 \pm 10,9	p < 0,05	p < 0.00005
	30mg/Kg	51 \pm 8,4	---	p < 0.005

El producto I presenta una actividad analgésica térmica significativamente superior al dextropropoxifeno.

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.

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 i.p. 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.

Los resultados están expresados en la tabla B-2.

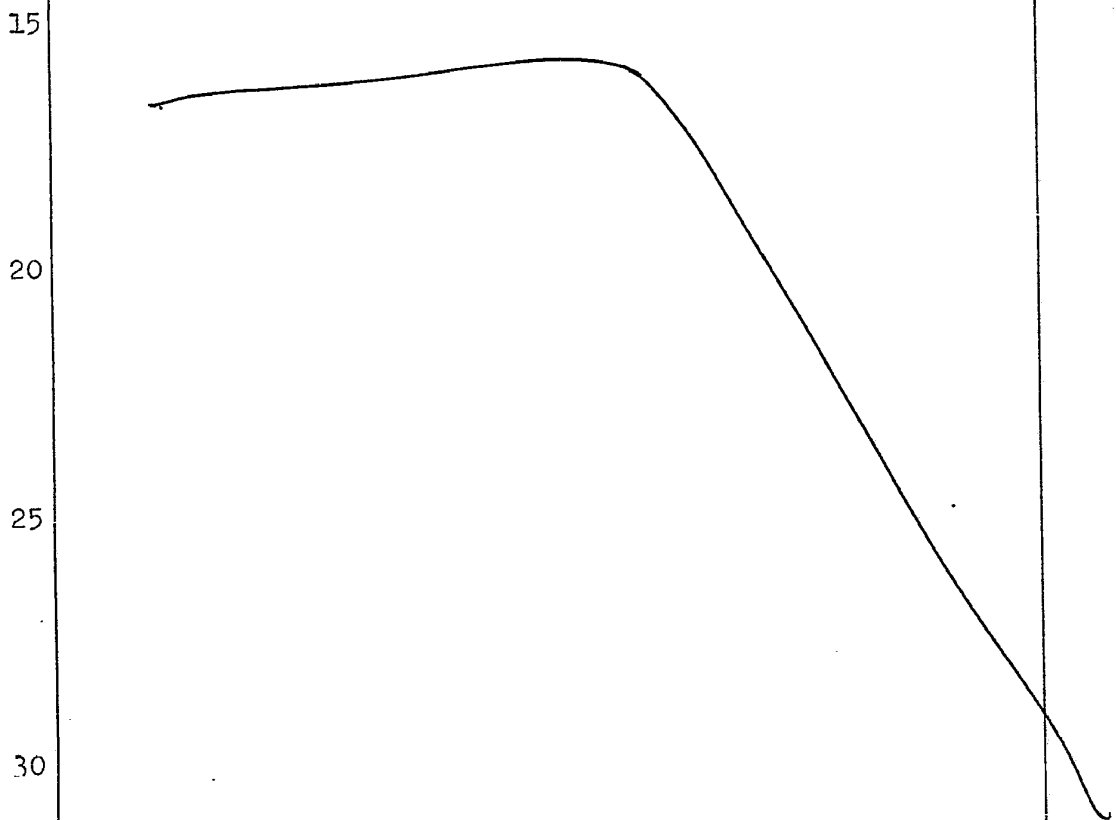


TABLA B-2

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación Diferencia	
			Dextropropox.	Control.
Control	---	82,1 \pm 6,8	---	---
Producto I	25 mg/Kg	61,5 \pm 4,8	N.S.	p < 0.05
Dextropropoxifeno	25 mg/Kg	52,1 \pm 8,9	---	p < 0.02

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

1

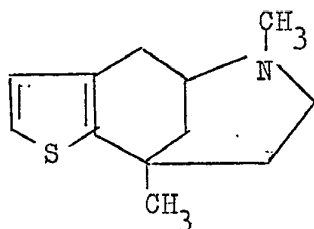
- REIVINDICACIONES -

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:

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

10



(I)

15

caracterizado porque en su primera etapa de síntesis se hace reaccionar el bromuro de 3-tenilmagnesio obtenido en condiciones de alta dilución y en atmósfera inerte, con el yoduro de 1,4-dimetilpiridinio en el seno de éter anhidro mantenido a la temperatura de reflujo, con lo cual se obtiene el intermedio 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina, que sin posterior purificación se hace reaccionar en medio básico, por ejemplo de hidróxido sódico, con tetrahidruro de boro y sodio en disolución acuosa-metanólica, conduciendo a una mezcla de tetrahidropiridinas, que a continuación se calienta a 135°C en presencia de un ácido, por ejemplo ácido bromhídrico, con lo cual se obtiene el 2,5-dimetil-tieno [2,3-f] morfano de la fórmula (I).

20

25

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la reacción de formación del bromuro

1 de 3-tenilmagnesio se realiza en condiciones de alta dilu-
ción.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el tratamiento en la segunda etapa de
5 síntesis se realiza en medio ácido, por ejemplo con ácido
bromhídrico.

4ª.- Un procedimiento para la obtención de 2,5-
dimetil-tieno [2,3-f] morfano.

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

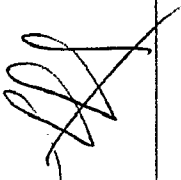
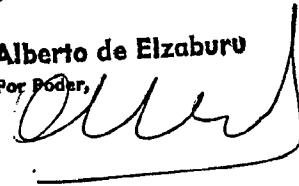
Esta Memoria consta de once hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 27. JUL 1977

P.A.

15

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



TG