



ESPAÑA

22 FEB. 1978
COMISIÓN

10 ES	11	456280	10 A 1
21	22	FECHA DE PRESENTACION	
		25.2.77	

P.- 64.599

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	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE α -2,5,9-TRIMETIL-BENZO
[b]TIENO [2,3-f]MORFANO"

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS MADE, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

73 INVENTOR (ES)

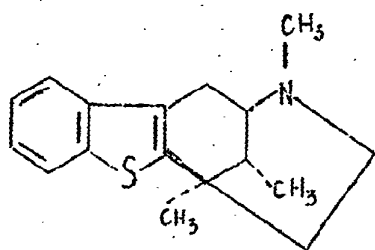
Ricardo Granados Jarque, Juan Bosch Cartes, Mercedes Alvarez Domingo, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado

72 TITULAR (ES)

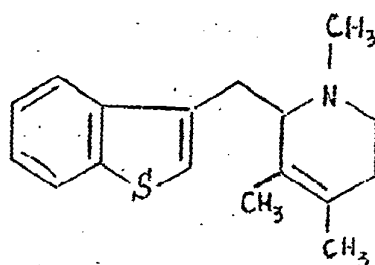
74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El presente invento se refiere a la obtención
del α -2,5,9-trimetil-benzo[*b*]tieno[2,3-*f*]morfano (I), a
la de un intermedio de su preparación, el 2-(3-benzo[*b*]
5 tienilmetil)-1,3,4,-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina
(II), y a las sales de adición de los mismos con ácidos far-
macológicamente aceptables, por ejemplo los hidrocioruros.



(I)

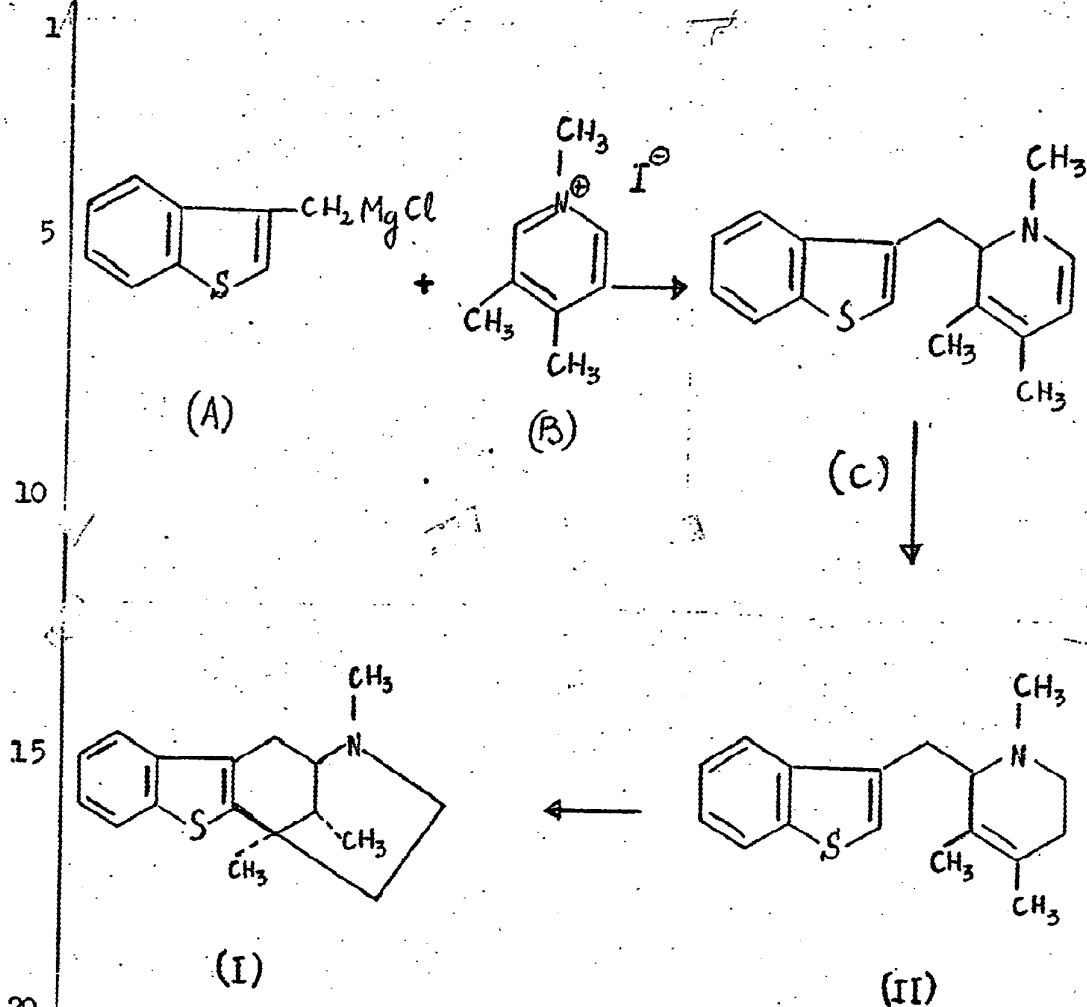


(II)

20 Los compuestos mencionados son sustancias nue-
vas de posible interés como analgésicos que se preparan se-
gún la siguiente secuencia de reacciones:

25

30



En la primera parte del proceso se obtiene en condiciones de alta dilución y en atmósfera inerte el magnesiano del 3-clorometil-benzo[*b*]tiofeno (A), que se hace reaccionar a temperatura de reflujo con el yoduro de 1,3,4-trimetilpiridinio (B), en el seno de éster anhidro, obteniéndose el intermedio inestable 2-(3-benzo-*b*-tienilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2-dihidropiridina. Dicho intermedio, sin posterior purificación, se reduce en medio básico con tetrahi-

25

30

1 druro de boro y sodio en disolución acuoso-metanólica. La
capa orgánica proporciona una mezcla de la que por desti-
lación puede aislarse el compuesto (II), 2-(3-benzo[b]tie-
nilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, del
5 que se obtiene el hidrocioruro correspondiente. En una si-
guiente etapa del proceso la mezcla bruta antes obtenida
se calienta a 135°C. durante 12h en presencia de un ácido
fuerte, como por ejemplo bromhídrico acuoso al 48%. Se
vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido a-
10 mónico y se extrae con éter, proporcionando el Δ -2,5,9-tri-
metilbenzo[b]tieno[2,3-f]-morfano (I).

Los siguientes ejemplos se dan solo a título de
ilustración y de ningún modo han de considerarse como li-
mitativos del alcance del invento.

15

EJEMPLO 1º. Obtención de la 2-(3-benzo[b]tie-
nilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

Para la obtención del cloruro de 3-benzo[b]tie-
20 nilmetilmagnesio se ha utilizado el "reactor cíclico modi-
ficado" que consta de una columna de flujo continuo provis-
ta de un embudo de decantación, refrigerante y matraz de
reacción. Se empaqueta la columna del reactor con 70 gr.
de magnesio en virutas, alternado con ligeras capas de clo-
25 ruro mercurico y se cubre con una disolución saturada de
cloruro mercurico en éter anhidro. Se deja en reposo duran-
te 48 h. y a continuación se introducen en el matraz 250
ml. de éter anhidro y se hace refluir durante 2 h. Se sus-
tituye el matraz por otro provisto de agitación mecánica
30 en el que se introducen 13,6 gr. de yoduro de 1,3,4-trime-

1 tilpiridinio en suspensión con 300 ml. de éter anhidro. En
un embudo de decantación se disponen 10,6 gr. de 3-cloro-
metil-benzo[b]tiofeno disueltos en 150 ml. de éter anhi-
dro. Se añaden unos ml de la disolución del halogenuro so-
5 bre la columna de magnesio y cuando se aprecia que se ha
iniciado la reacción se calienta el matraz a la temperatu-
ra de reflujo, prosiguiéndose la adición lentamente durante
3 h. Durante todo el proceso se mantiene la atmósfera de
nitrógeno en el sistema.

10 Finalizada la adición se prosigue el reflujo du-
rante 4h, la disolución etérea se vierte sobre 250 ml. de
disolución acuosa de cloruro amónico y hielo, la mezcla
se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se ex-
trae con éter. La disolución etérea se extrae con ácido
15 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 8,3 gr. del intermedio inestable 2-(3-benzo
[b]tienilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2-dihidro-piridina. A
20 los 8,3 gr de dicho intermedio disueltos en 45 ml. de me-
tanol se añaden 25 ml. de hidróxido sódico 1N y 2 gr de
tetrahidruro de boro y sodio. La mezcla se calienta a tem-
peratura de reflujo y se agita durante 12 h. El producto
resultante se extrae con éter y se seca con sulfato magné-
25 sico. Una vez evaporado el éter se obtienen 6,36 gr. de
mezcla de reacción. Rendimiento global del proceso 40,%.
De dicha mezcla se puede aislar el 2-(3-benzo[b]tienil-
metil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (II) por
destilación (p.eb. 104-130 / 0,07 mm Hg) seguida de recris-
30 talización del correspondiente hidrocloreuro. Una muestra

1 recristalizada de acetona-éter tiene un punto de fusión 185-190°C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{22}Cl$ SN

Calculados C=66,32%; H=7,19%; N=4,54%; S=10,41%; Cl=11,51%

5 Hallados C=66,29%; H=7,59%; N=4,36%; S=10,39%; Cl=11,36%

EJEMPLO 2º: Obtención del α -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano

10 Una disolución de 4,8 gr. de la tetrahidropiridina obtenida anteriormente en 55 ml. de ácido bromhídrico acuoso al 48% se calienta a 130-5°C durante 12 h. La mezcla se deja enfriar, se vierte sobre hielo y agua, alcalinizándose con hidróxido amónico y se extrae con éter.

15 El extracto etéreo desecado con sulfato magnésico y evaporado proporciona 3,9 gr de un aceite que se purifica por destilación, recogándose la fracción que destila entre 107-190°C / 0,07 mm Hg.

20 Rendimiento 68%. De esta fracción se separa el α -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano por precipitación de su hidrocioruro que se purifica por recristalización de acetona-éter, obteniéndose un sólido de punto de fusión 135-137°C.

Análisis calculado para $C_{17}H_{22}Cl N S \cdot H_2O$:

25 C, 62,69; H 7,36; N 4,29; S, 9,84; Cl, 10,88

Hallado % C, 62,64; H 7,23; N, 4,02; S 9,64; Cl, 10,86.

FARMACOLOGIA DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

30 PRODUCTOS

- 1 I - α -2,5,9-trimetil-benzo [b] tieno [2,3-f] morfeno.
 II - 2-(3-benzo [b] tienilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

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

A - Toxicidad Aguda

10 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.

15

TABLA 1

Productos	Dosis Letal 50 (DL ₅₀)
I	76,4 mg/kg
II	127,3 "
Dextropropoxifeno	140 "

25

B - Actividad Analgésica

1 - Analgesia térmica

30

Se ha estudiado el efecto analgésico térmico en

1 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 y 3:

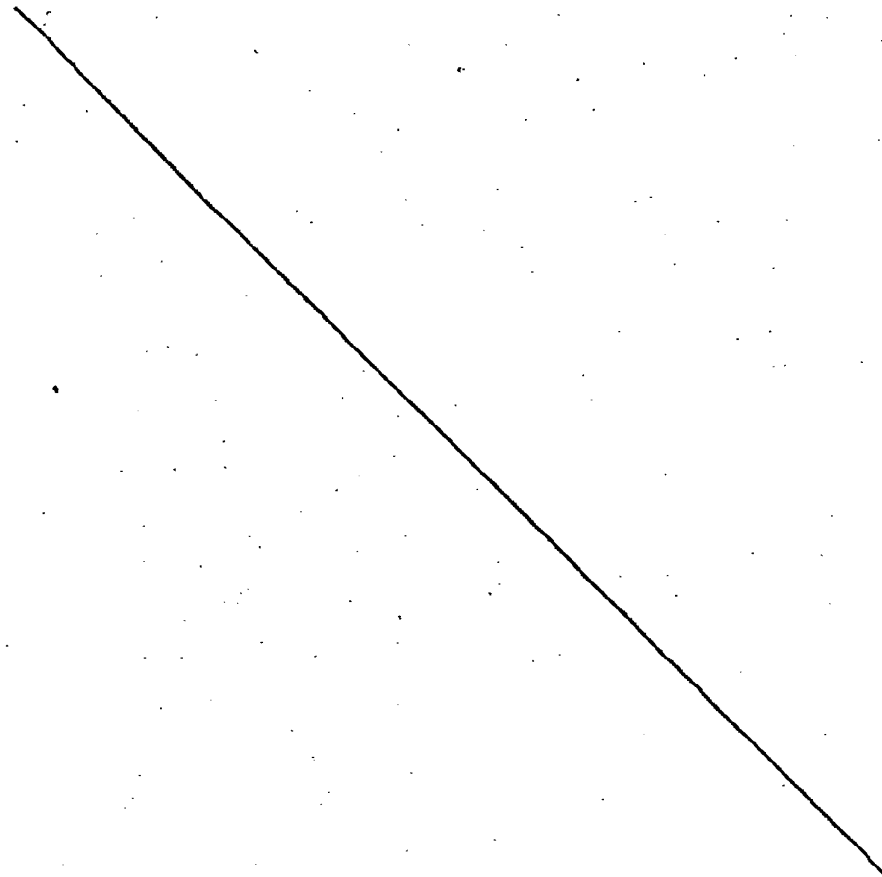
10

15

20

25

30



T A B L A 2

TRATAMIENTO	DOSIS	TIEMPO DE SALTO EN		SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS	
		SEG. \bar{x}	\pm S.E.M.	DEXTROPROP.	CONTROL
Control	---	64	\pm 7,919	---	---
Producto I	50mg/kg	142,4	\pm 12,245	N.S.	$p < 0.00005$
Dextropropoxifeno.	50mg/kg	164	\pm 7,319	---	$p < 0.00005$

El producto I tiene actividad analgésica no significativamente diferente a la del dextropropoxifeno, a igualdad de dosis.

T A B L A 3

TRATAMIENTO DOSIS TIEMPO DE SALTO EN SEG. SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS
 $\bar{x} \pm$ S.E.M. Dextropropox. Control

TRATAMIENTO	DOSIS	TIEMPO DE SALTO EN SEG. $\bar{x} \pm$ S.E.M.	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS Dextropropox.	SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS Control
Control	---	38 \pm 4,253	---	---
Producto II	30mg/kg	78,6 \pm 11,041	N.S.	p < 0.005
Dextropropoxifeno	30mg/kg	83,7 \pm 12,267	---	p < 0.005

El producto II tiene actividad analgésica, no significativamente diferente a la del dextropropoxifeno a igualdad de dosis.

1 2.- Analgesia química

5 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.

10 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.

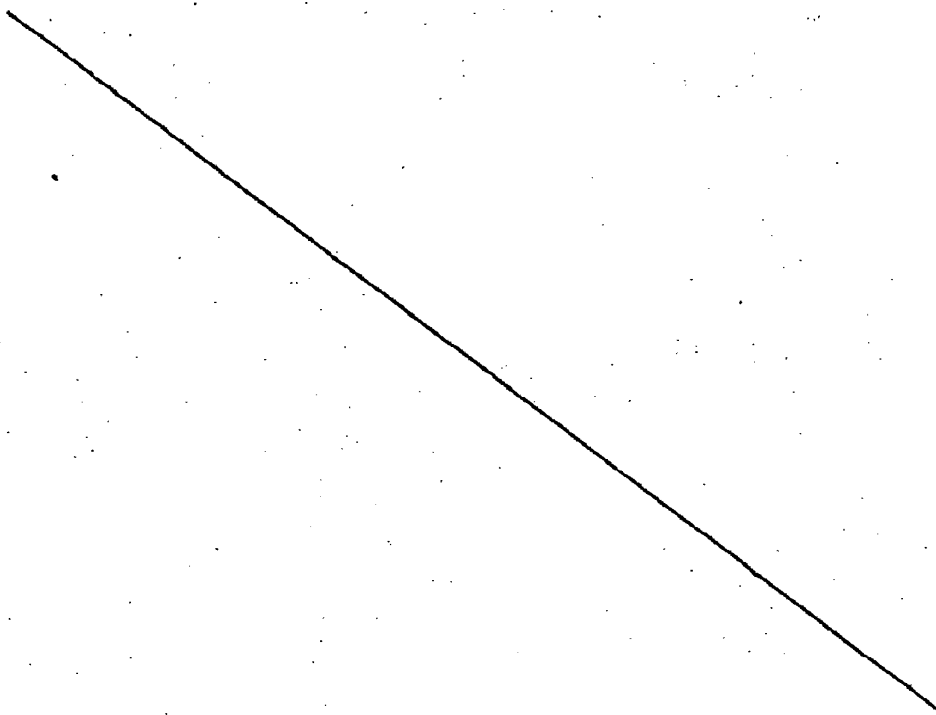
15 Los resultados están expresados en las tablas 4 y 5.

15

20

25

30



T A B L A 4

TRATAMIENTO	DOSIS	Nº DE RETORCIMIENTOS	SIGNIFICACION DIFERENCIAS
		$\bar{x} \pm$ S.E.M.	Dextroprop. Control
Control	—	100,5 \pm 13,633	—
Producto I	25mg/kg	53,1 \pm 16,895	N.S.
Dextropropoxifeno	25mg/kg	47,444 \pm 7,151	p < 0.005

El Producto I tiene actividad analgésica, no significativamente diferente a la del dextropropoxifeno a igualdad de dosis.

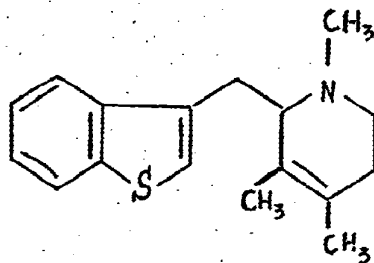
T A B L A 5

TRATAMIENTO DOSIS Nº DE RETORCIMIENTOS SIGNIFICACION DE DIFERENCIAS
 $\bar{x} \pm$ S.E.M. Dextropropoxifeno Control

Control	—	112,43 \pm 3,24	—	—
Producto II Dextropropoxi- feno	30mg/kg 30mg/kg	55,75 \pm 7,99 31,77 \pm 5,8	p < 0.05 —	p < 0.0005 p < 0.00005

El Producto II presenta actividad analgésica, pero de menor potencia que el dextropropoxifeno.

1 posterior purificación, se hace reaccionar en medio básico,
por ejemplo de hidróxido sódico, con tetrahidruro de boro
y sodio en disolución acuosa metanólica, conduciendo al
producto intermedio 2-(3-benzo[*b*]tieniletil)-1,3,4-tri-
5 metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula (II)



(II)

15

el cual si se desea se transforma en sus sales de adición
20 con ácidos farmacológicamente aceptables por ejemplo los
halohidratos, y que en una segunda etapa de síntesis se
calienta a 135°C en presencia de un ácido mineral fuerte,
por ejemplo el ácido bromhídrico, con lo cual se obtiene
el α -2,5,9-trimetil-benzo[*b*]tieno-[2,3-*f*]morfano de fór-
25 mula (I).

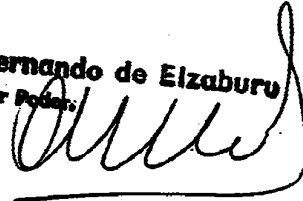
2a.- En calidad de productos industriales nuevos
el α -2,5,9-trimetil-benzo[*b*]tieno-[2,3-*f*]morfano y el
2-(3-benzo[*b*]tienilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahi-
dropiridina y sus sales de adición con ácidos farmacológi-
30 camente aceptables, como por ejemplo los halohidratos.

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

Madrid 09. FEB. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



16

