



ESPAÑA

22 FEB 1978

CONSEJO

19 ES	11	456281	10 A 1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION 25.2.77		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.600

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-BENZO [b] TIENO [3,2-f] MORFANO"

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

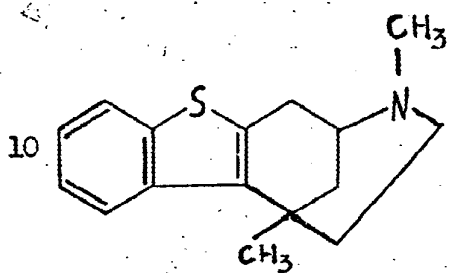
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34

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

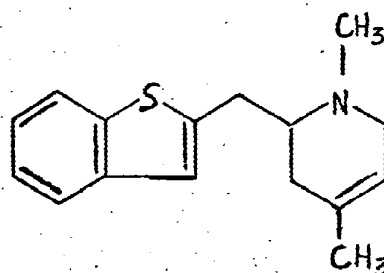
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

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



(I)



(II)

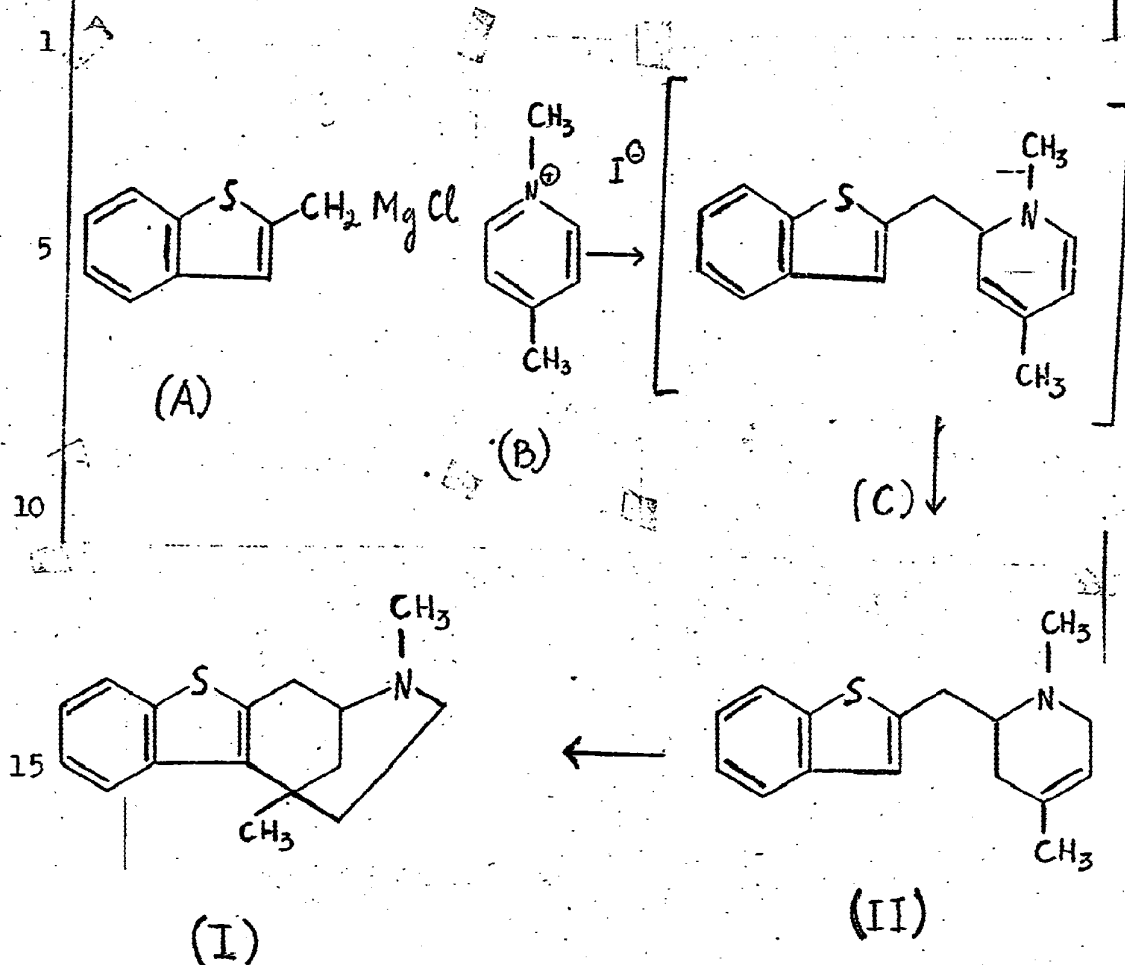
15

20

Los compuestos mencionados son sustancias nuevas
de posible interés como analgésicos que se preparan según
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 2-clorometil-benzo**[b]**tiofeno (A) que se hace reaccionar a temperatura de reflujo con el yoduro de 1,4-dimetil-piridinio (B) en el seno de éter anhidro obteniéndose el intermedio inestable 2-(2-benzo**[b]**tienilmetil-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina (C).

Dicho intermedio, sin posterior purificación, se reduce en medio básico con tetrahidruro de boro y sodio en

1 disolución acuoso-metanólica. La capa orgánica proporciona
una mezcla de la que por destilación puede aislarse el com-
puesto II, 2-(2-benzo[*b*]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6
5 tetrahidropiridina, del que se obtiene el hidrocloruro co-
rrespondiente.

En una segunda etapa del proceso la mezcla bru-
ta antes obtenida se calienta a 135°C. durante 14h. en pre-
sencia de un ácido fuerte como por ejemplo bromhídrico a-
cuoso al 48%. Se vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza
10 con hidróxido amónico y se extrae con éter proporcionando
el 2,5-dimetil-benzo[*b*]tieno[3,2-*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-(2-benzo[*b*]tienilmetil)-
1,4 dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II)

Para la obtención del cloruro de 2-benzo[*b*]tie-
20 nilmetilmagnesio se ha utilizado el "reactor cíclico modi-
ficado" que consta de una columna de flujo continuo pro-
vista de embudo de decantación, refrigerante y matraz de
reacción.

Se empaqueta la columna del reactor con 70gr.
25 de magnesio en virutas, alternando con ligeras capas de
cloruro mercuríco y se cubre con una disolución saturada
de cloruro mercuríco en éter anhidro. Se deja en reposo
durante 48 h. y a continuación se introducen en el matraz
250 ml. de éter anhidro y se hace refluir durante 2h. Se
30 sustituye el matraz por otro provisto de agitación mecá-

1 nica en el que se introducen 49,3 gr. de yoduro de 1,4-dimetilpiridinio en suspensión con 500 ml. de éter anhidro. En un embudo de decantación se disponen 36 gr. de 2-clorometilbenzo[b]tiofeno disueltos en 400 ml. de éter anhidro,
5 se añaden unos ml. de disolución de halogenuro sobre la columna de magnesio y cuando se aprecia que se ha iniciado la reacción se calienta el matraz a la temperatura de reflujo, prosiguiéndose la adición lentamente durante 6h. Durante todo el proceso se mantiene la atmósfera de nitrógeno
10 no en el sistema.

Finalizada la adición se prosigue el reflujo durante 4h., la disolución etérea resultante se vierte sobre 500 ml. de disolución acuosa de cloruro amónico y ~~diéto~~, la mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae
15 con éter. La disolución etérea se extrae con ácido clorhídrico al 10%, la capa acuosa se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo desecado con sulfato magnésico y evaporado proporciona 42,5 gr. del intermedio inestable 2-(2-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina. A los 42,5 gr. de
20 dicho intermedio disueltos en 275 ml. de metanol se añaden 166 ml. de hidróxido sódico 1N y 6,8 gr. de tetrahidruro de boro y sodio. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo y se agita durante 12 h. El producto resultante se
25 extrae con éter y se seca con sulfato magnésico. Una vez evaporado el éter se obtienen 22,6 gr. de una mezcla de tetrahidropiridinas. Rendimiento global del proceso 45%. De dicha mezcla puede aislarse el 2-(2-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) por destilación
30 ción (p. eb. 113-130/0,03 mm Hg) seguida de cristalización

1 del correspondiente hidrocioruro. Una muestra analítica recristalizada de acetona éter tiene un punto de fusión = 214-8°C.

5 Análisis calculado para $C_{16}H_{20}ClNS$: C, 65,40; H, 6,85; N, 4,76; S, 10,91; Cl, 12,06. Hallados: C, 65,49; H, 6,88; N, 4,49; S, 10,70; Cl, 12,15.

Ejemplo 2º: Obtención del 2,5-dimetil-benzo[*b*]tieno-3,2-f/morfano (I)

10

Una disolución de 6,5 gr. de la mezcla de tetrahidropiridinas obtenida anteriormente en 87,3 ml. de ácido bromhídrico acuoso al 48% se calienta a 130-5°C durante 14h. La mezcla se deja enfriar, se vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo desecado con sulfato magnésico y evaporado proporciona 5,47 gr. de un aceite que se purifica por destilación, recogiendo la fracción que destila entre 125-270°C/0,08 mm Hg. Rendimiento 68%. Se precipita el hidrocioruro que se purifica por recristalización de acetona-éter obteniéndose un sólido de punto de fusión = 135-8°C.

25 Análisis calculado para: $C_{16}H_{20}ClNS \cdot H_2O$: C, 61,65; H, 7,09; N, 4,49. Hallados : C, 61,34; H, 7,29; N, 4,31.

FARMACOLOGIA DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos

30 I, - 2,5-dimetil-benzo[*b*]tieno-3,2-f/morfano.

1 II.- 2-(2-benzo[b]tienilmetil-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-
hidropiridina.

5 Son productos con actividad analgésica. Se ha es-
tudiado la actividad de estos productos comparándolos con
la del dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

10 Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones al-
binos, 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 adminis-
15 trado por vía intraperitoneal, contando el número de muer-
tes a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis
letal 50 (DL_{50}) se ha efectuado por el test de Litchfield-
Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

20 TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL₅₀</u> (mg/kg)
I	90,8
II	916,3
25 Dextropropoxifeno	140

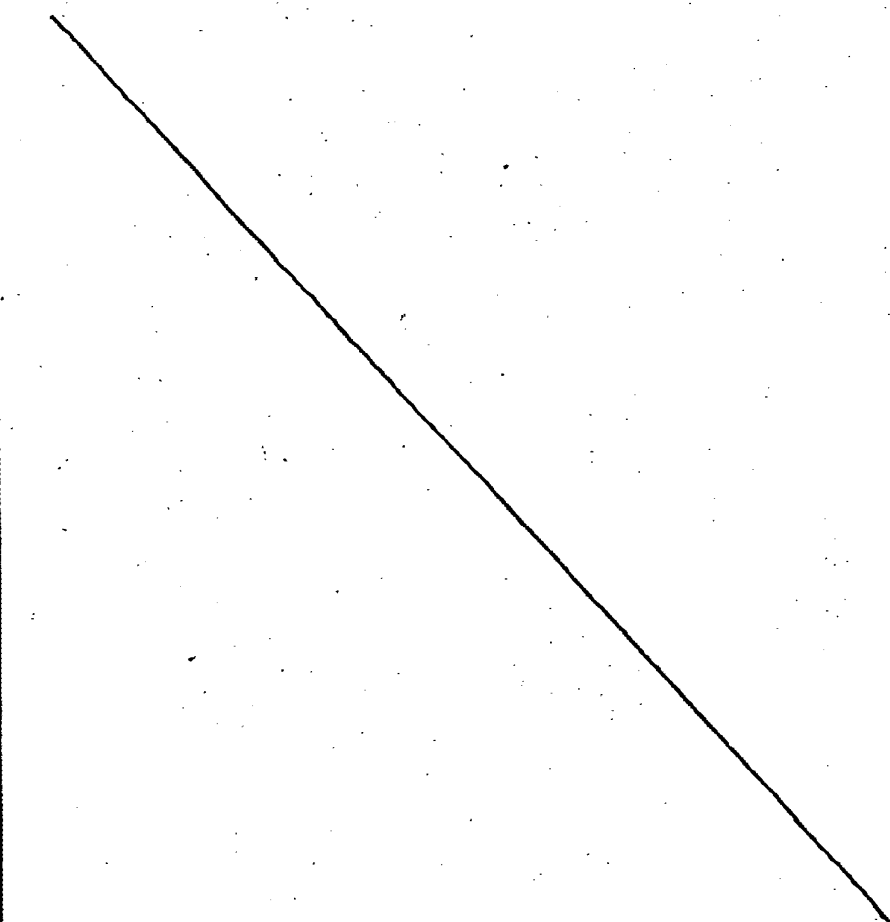
B - ACTIVIDAD ANALGESICA

30 1.- Analgesia Térmica

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 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. Los resultados están expresados en las tablas 2 y 3.

10
15
20
25
30



T A B L A II

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. (1)	Significación de Diferencias con	
			$\bar{x} \pm S.E.M.$	Control
Control	—	30,9	\pm 5,016	—
Dextropropo				
xifeno	25mg/kg	70,8	\pm 13,592	—
Producto I	25mg/kg	48,9	\pm 8,956	N.S.
				p < 0.02
				N.S.

El Producto I carece de actividad analgésica térmica.

T A B L A III

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Dextropropoxifeno	Diferencias con Control
Control	---	48,8 \pm 5,033	---	---
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	91,3 \pm 7,894	---	p < 0,00005
Producto II	50 mg/kg	63 \pm 8,368	p < 0,05	N.S.

El Producto II carece de actividad analgésica térmica.



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.

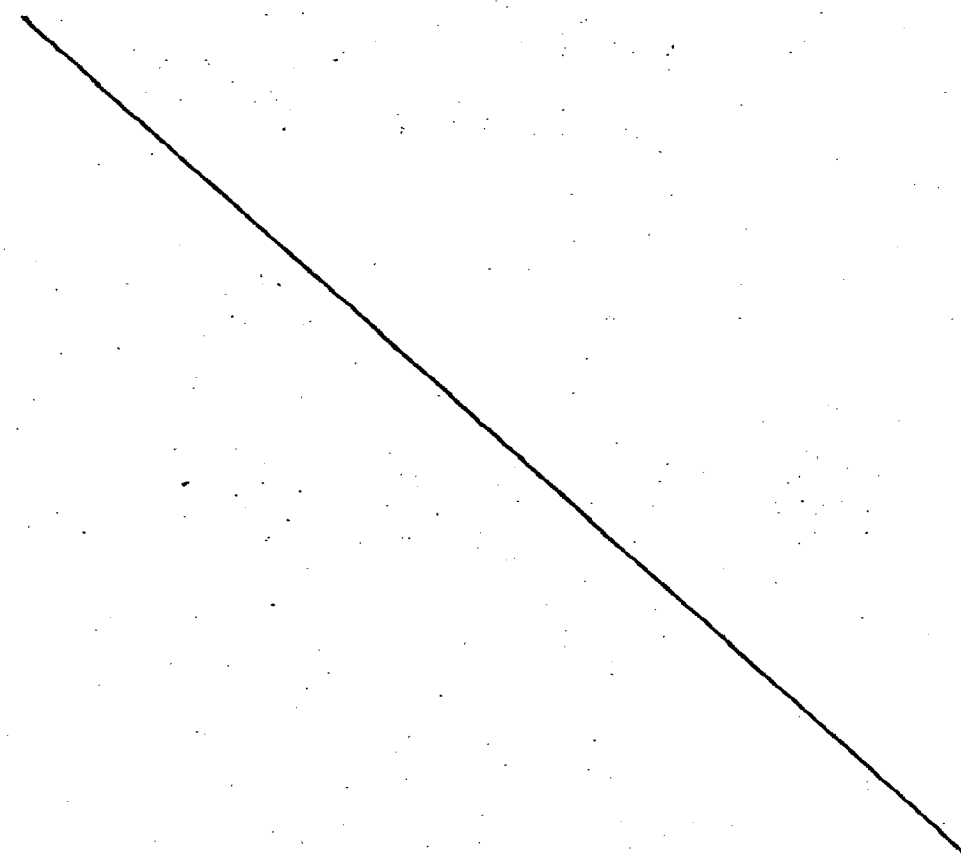
Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se inyecta 0,25 ml de ácido acético 1% por vía intraperitoneal. Se pone un lote de animales control que sólo reciben el ácido acético. Se cuenta 10 el número de retorcimientos en cada ratón a los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético. Los resultados están expresados en las tablas 4 y 5.

15

20

25

30



T A B L A IV

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	—	122,1 \pm 9,15	—	—
Dextropropoxifeno	30mg/kg	24 \pm 6,03	$p < 0.00005$	—
Producto I	30mg/kg	44,3 \pm 6,14	$p < 0.00005$	$p < 0.05$

El Producto I presenta actividad analgésica, pero de menor intensidad que el dextropropoxifeno.

T A B L A V

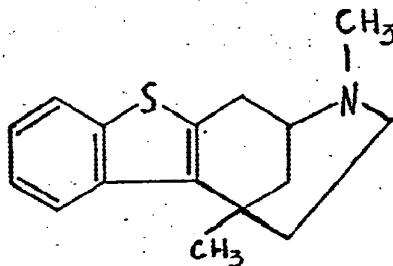
Tratamiento	Dosis	Nº de retroccimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.	Significación de diferencias Control Dextropropoxifeno
Control	—	109,9 \pm 6,362	—
Dextropropoxi feno	25mg/kg	27,8 \pm 8,365	p<0.00005
Producto	25mg/kg	41,2 \pm 6,024	p<0.00005 N.S.

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

- REIVINDICACIONES -

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:

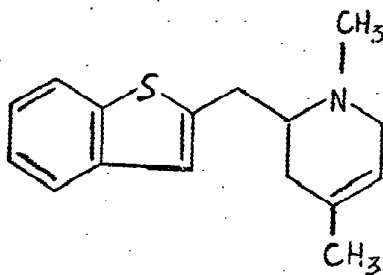
1ª.- Un procedimiento para la obtención de 2,5-dimetil-benzo[*b*]tieno[3,2-*f*]morfano de fórmula (I)



(I)

caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar el cloruro de 2-benzo[*b*]tienilmagnesio 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-(2-benzo[*b*]tienilmetil)-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 al producto

1 intermedio 2-(2-benzo[*b*]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-
 tetrahidro piridina de fórmula (II)



(II)

15 el cuál si se desea se transforma en sus sales de adición
 con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los
 halohidratos, y que en una segunda etapa de síntesis se ca-
 lienta a 135°C en presencia de un ácido mineral fuerte, por
 ejemplo al ácido bromhídrico, con lo cual se obtiene el 2,5-
 20 dimetil-benzo[*b*]tieno-[*3,2-f*]morfano de fórmula (I):

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

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

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

Madrid, 09.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Foder

