



ESPAÑA

(19) ES	(21) NÚMERO <b>456283</b>	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION 25-2-77		

P.- 64.602

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
Int. Cl. <sup>4</sup> <u>C07D 513/08</u>		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL <u>C07D/A61K</u>	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCIÓN "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-BENZO/ <u>b</u> TIENO/ <u>2,3</u> MORFANO".
--

(51) SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADE, S.A.
---

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

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

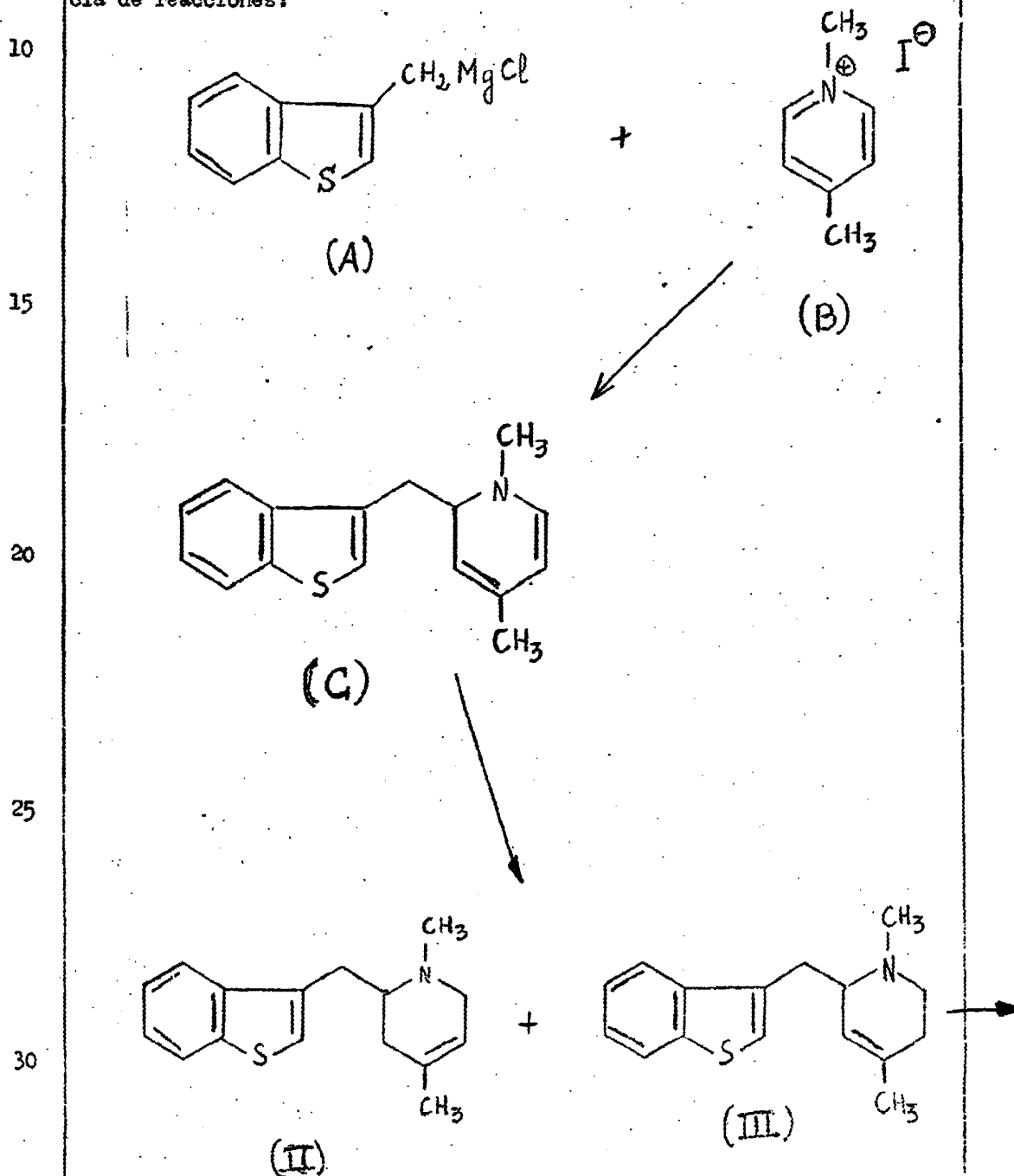
(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE DONALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

LFG

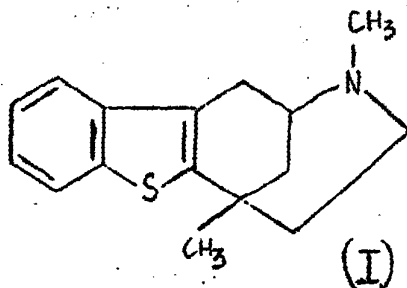
1 El presente invento se refiere a la obtención del 2,5-dimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano(I), a la de dos intermedios de su preparación, el 2-(3-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) y el 2-(3-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (III) y las sales de adición de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables.

Los compuestos mencionados son sustancias nuevas, de posible interés como analgésicos, que se preparan según la siguiente secuencia de reacciones:



1

5



10

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 ioduro de 1,4-dimetilpiridinio (B) en el seno de éter anhidro, obteniéndose el intermedio inestable 2-(3-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 disolución acuoso metanólica. La ca

15 pa orgánica proporciona una mezcla de la que por destilación y posterior cristalización fraccionada de los correspondientes picratos se aísla la 2-(3-benzo**[b]**-tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) y la 2-(3-benzo**[b]**-tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (III) en forma de picrato.

20

En una siguiente etapa del proceso, la mezcla bruta antes obtenida se calienta a 135°C. durante 12 h. en presencia de un ácido fuerte, como por ejemplo bromhídrico acuoso al 48%. Se vierte sobre hielo y agua, se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con éter, proporcionando el 2,5-dimetil-benzo**[b]**tieno**[2,3-f]**-morfano (I).

25

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

30

EJEMPLO 1: Obtención de la 2-(3-benzo**[b]**tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (II) y de la 2-(3-benzo**[b]**tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (III).

1 Para la obtención del cloruro de 3-benzo[b]tienilmetilmag-  
nesio se ha utilizado el "reactor cíclico modificado" que consta de una  
columna de flujo continuo provisto de un embudo de decantación, refrige-  
rante y matraz de reacción. Se empaqueta la columna del reactor con 70  
5 gr. de magnesio en virutas, alternando con ligeras capas de cloruro mer-  
cúrico y se cubre con una disolución saturada de cloruro mercúrico en  
éter anhidro. Se deja en reposo durante 48 h. y a continuación se intro-  
ducen en el matraz 250 ml. de éter anhidro y se hacen refluir durante 2h.

Se sustituye el matraz por otro provisto de agitación mecánica en el  
10 que se introducen 19gr. de ioduro de 1,4dimetilpiridinio en suspensión con  
300 ml. de éter anhidro. En un embudo de decantación se disponen 14 gr.  
de 3-clorometilbenzo[b]tiofeno disueltos en 250 ml. de éter anhidro. Se  
añaden unos ml. de disolución de halogenuro sobre la columna de magnesio  
y cuando se aprecia el inicio de la reacción se calienta el matraz a la  
15 temperatura de reflujo, prosiguiéndose la adición lentamente durante 5h..  
Durante todo el proceso se mantiene la atmósfera de nitrógeno en el  
sistema.

Finalizada la adición se prosigue el reflujo durante 4h.,  
la disolución etérea resultante se vierte sobre 250 ml. de disolución  
20 acuosa de cloruro amónico y hielo, la mezcla se alcaliniza con hidróxido  
amónico concentrado y se extrae con éter. La disolución etérea se ex-  
trae con ácido clorhídrico al 10%, la capa acuosa se alcaliniza con hi-  
dróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo, desecado con  
sulfato magnésico y evaporado, proporciona 11,3 gr. del intermedio ines-  
25 table 2-(3-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridina. A una  
disolución de 11.3 gr. de dicho intermedio en 50 ml. de metanol se le aña-  
den 30 ml. de hidróxido sódico 1 N y 2 gr. de tetrahidruro de boro y so-  
dio. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo y se agita durante  
12 h. El producto resultante se extrae con éter y se seca con sulfato  
30 magnésico. Una vez evaporado el éter se obtienen 7,5 gr. de una mezcla

1 de tetrahidropiridinas. Rendimiento global del proceso 38.0%. Dicha  
mezcla se destila (4,5 gr) (125-180°C/ 0,1 mmHg) y a continuación se pre-  
cipita el picrato. Tras sucesivas recristalizaciones de etanol se ais-  
la el picrato de la 2-(3-benzo/b) tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-  
5 hidropiridina (II). Una muestra analítica recristalizada de etanol abs.  
tiene punto de fusión 162-164°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{22}O_7N_4S$

Calculados. C=54.34%; H=4.52%; N=11.50%; S=6.59%

Hallados. C=54.21%; H=4.84%; N=11.39%; S=6.33%

10 Las aguas madres de las primeras recristalizaciones rinden un sólido que  
tras varias recristalizaciones de etanol-acetato de etilo proporcionan  
el picrato de la 2-(3 benzo/b) tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-  
piridina (III), que tiene un punto de fusión 158-161°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{22}O_7N_4S$  (III)

15 Calculados C=54.34%; H=4.52%; N=11.50%; S=6.59%

Hallados C=54.32%; H=4.73%; N=11.50%; S=6.34%

EJEMPLO 2: Obtención del 2,5-dimetil-benzo/b) tieno/2,3-f)-  
morfano (I)

Una disolución de 3 gr. de la mezcla de tetrahidropiridi-  
20 nas obtenida anteriormente en 42 ml. de ácido bromhídrico acuoso al 48%  
se calienta a 130-5°C. durante 12 h. La mezcla se deja enfriar, se vier-  
te sobre agua y hielo, se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae  
con éter. La disolución etérea se deseca con sulfato magnésico y se eva-  
para el disolvente, proporcionando 3 gr. de un aceite que se purifica por  
25 destilación (1.1 gr) (99-160°C/0,07 mm Hg). Rendimiento 36.6%. Se pre-  
cipita el hidrocloreuro que se purifica por recristalización de acetona-  
-éter obteniéndose un sólido de punto de fusión 225-230°C

Análisis calculado para  $C_{16}H_{20}N_2S \cdot 1/2 H_2O$

Calculados. C=63.48%; H=6.95%; N=4.62%

30 Hallados. C=63.48%; H=7.23%; N=4.48%

1 FARMACOLOGIA DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTOPRODUCTOS

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

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

5 III - 2-(3-benzo[b]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

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

A - TOXICIDAD AGUDA

10 Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones albinos, I. C.R. Swiss, de ambos sexos, de  $30 \pm 2$  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

15 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.

TABLA I

<u>Producto</u>	<u><math>DL_{50}</math> (mg/kg)</u>
20 I	35,2
II	916,3
III	275
Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA25 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.

30 Los productos en estudio se han administrado por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se les ha puesto en el plato caliente con-

1 tándose el número en segundos, que tardan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo son inyectados con agua destilada.

Los resultados están en las tablas 2,3 y 4.

TABLA II

5

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. (1) $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de diferencias Dextropropoxifeno Control	
Control	—	64 $\pm$ 7,919	—	—
10 Dextropropoxifeno	50mg/kg	164 $\pm$ 7,319	—	p < 0.00005
Producto I	50mg/kg	168,67 $\pm$ 11,334	N.S.	p < 0.00005

(1) Valores medios  $\pm$  error standard de la media.

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

TABLA III

20

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias Dextropropoxifeno Control	
Control	—	48,8 $\pm$ 5,033	—	—
Dextropropoxifeno	50mg/kg	91,3 $\pm$ 7,894	—	p < 0.0005
25 Producto II	50mg/kg	63 + 8,368	p < 0.05	N.S.

El Producto II carece de actividad analgésica térmica.

30

TABLA IV

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias Dextropropoxifeno Control	
Control	—	48,8 $\pm$ 5,033	—	—
Dextropropoxifeno	50mg/kg	91,3 $\pm$ 7,894	—	p < 0.0005
Producto III	50mg/kg	48,9 $\pm$ 5,292	p < 0.0005	

El producto III carece de actividad analgésica térmica.

### 2.- Analgésia química

Se ha estudiado el efecto analgésico en ratones albinos I.C.R. Swiss, con la técnica del retorciamento 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 el número de retorcimientos en cada ratón a los 20 minutos siguientes a la administración del ácido acético.

Los resultados están en las tablas 5, 6 y 7.

TABLA V

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias Control Dextropropoxifeno	
Control	—	101,4 $\pm$ 8,973	—	—
Dextropropoxifeno	25 mg/kg	21,5 $\pm$ 5,929	p < 0.00005	—
Producto I	25 mg/kg	3,1 $\pm$ 1,234	p < 0.00005	p < 0.01

El producto I tiene actividad analgésica de mayor intensidad que el dextropropoxifeno.

TABLA VI

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

TABLA VII

Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de Diferencias	
			Control	Dextropropoxifeno
Control	—	109,9 $\pm$ 6,362	—	—
Dextropropoxifeno	25mg/kg	27,8 $\pm$ 8,365	p < 0.00005	—
Producto III	25mg/kg	22,5 $\pm$ 6,263	p < 0.00005	N.S.

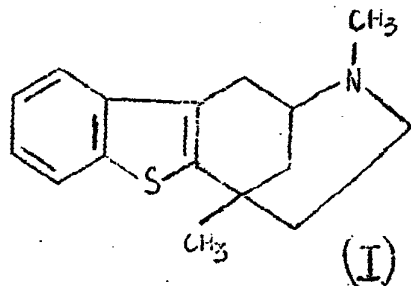
El producto III presenta actividad analgésica no significativa diferente a la del dextropropoxifeno.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España,

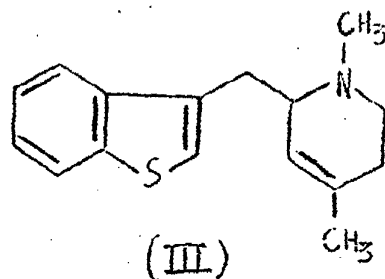
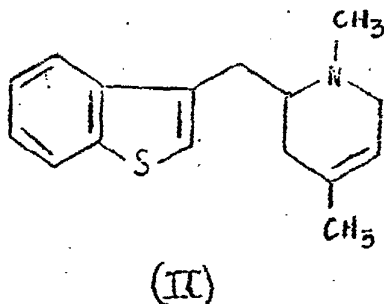
1 por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



15 caracterizado porque en una primera etapa de síntesis se hace reaccionar el cloruro de 3-benzo[*b*]tienilmetilmagnesio 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 que se obtiene el intermedio 2-(3-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 a una mezcla de 2-(3-benzo[*b*]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, de fórmula (II) y 2-(3-benzo[*b*]tienilmetil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula (III)

20



30 que pueden separarse por cristalización fraccionada de sus

1 picratos, y que en una segunda fase de síntesis se calien-  
ta dicha mezcla a 135°C con un ácido mineral fuerte, por  
ejemplo con ácido bromhídrico al 48%, con lo que se obtie-  
ne el 2,5-dimetil-benzo[*b*]tieno[2,3-*f*]morfano de fórmula  
5 (I).

2ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-  
-DIMETIL-BENZO[*b*]TIENO[2,3-*f*]MORFANO".

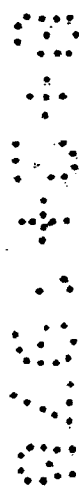
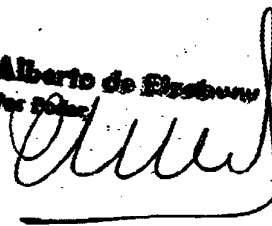
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 08.FEB.1978

P.A.

15 **Alberto de Sotomayor**  
Per Sotomayor



30 *AS*

030278

VAL