

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo <sup>(19)</sup> ES con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

*K*

NUMER <b>457780</b> A I
FECHA DE PRESENTACION 14-4-77

**PATENTE DE INVENCION**

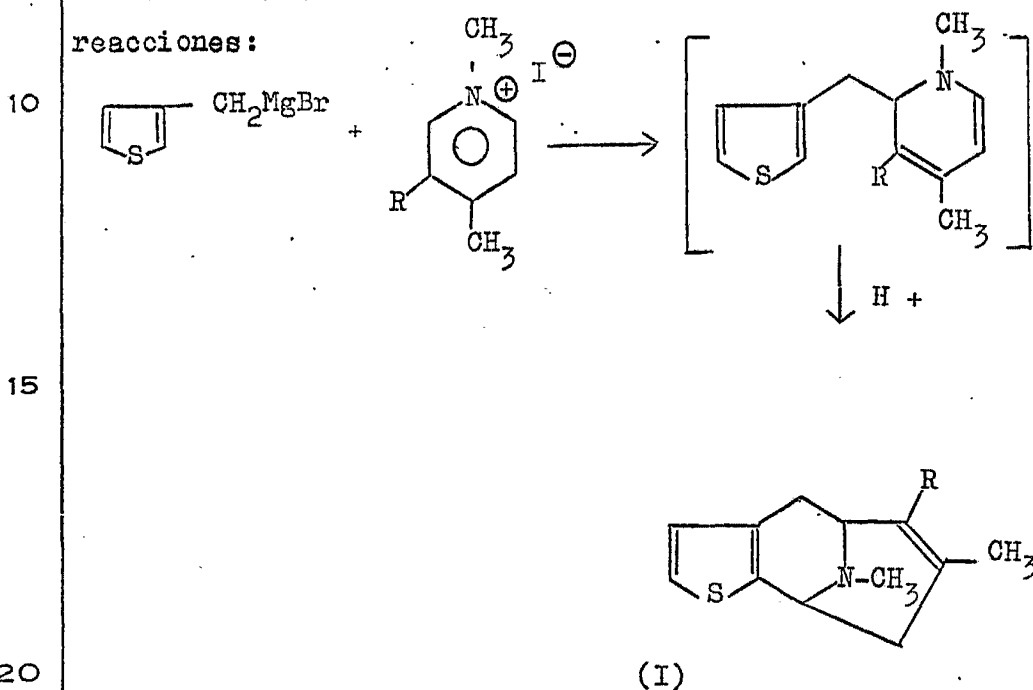
P.- 65.117

<sup>(30)</sup> PRIORIDADES:		
<sup>(31)</sup> NUMERO	<sup>(32)</sup> FECHA	<sup>(33)</sup> PAIS
<sup>(47)</sup> FECHA DE PUBLICIDAD	<sup>(51)</sup> CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	<sup>(62)</sup> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
<sup>(64)</sup> TITULO DE LA INVENCION  "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 7,10-DIMETIL-5,9-IMINO-4,5,8,9-TETRAHIDRO-CICLOCTA/b7TIOFENOS"		
<sup>(71)</sup> SOLICITANTE (ES)  LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34		
<sup>(72)</sup> INVENTOR (ES) Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch Cartes, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado.		
<sup>(73)</sup> TITULAR (ES)		
<sup>(74)</sup> REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 El presente invento se refiere a la obtención de  
 7,10-dimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidro-cicloocta[*b*]tio-  
 fenos de fórmula genérica I, en la que R puede ser H (I, R =  
 = H) o bien un grupo alquilo, por ejemplo metilo (I, R = CH<sub>3</sub>),  
 5 y las sales de adición de los mismos con ácidos farmacológi-  
 camente aceptables, por ejemplo los picratos. Los compuestos  
 mencionados son sustancias nuevas de posible interés como  
 analgésicos, que se preparan según la siguiente secuencia de  
 reacciones:



25 En la primera etapa del proceso se obtiene en con-  
 diciones de alta dilución y en atmósfera inerte el bromuro  
 de 3-tienilmagnesio, que se hace reaccionar a la temperatura  
 de reflujo con un yoduro de N-metilpiridinio en el seno de  
 éter anhidro, obteniéndose un intermedio dihidropiridina  
 inestable, que sin posterior purificación, se trata en medio  
 ácido. Tras alcalinizar la disolución resultante y extraer  
 con un disolvente orgánico se obtiene el correspondiente  
 30 7,10-dimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidro-cicloocta[*b*]tio-

1 feno (I), que se purifica y caracteriza en forma de picrato.

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

5 EJEMPLO 1

Obtención del 7,10-dimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidro-cicloocta**h**/tiofeno (I,R = H)

Para la obtención del bromuro de 3-tienilmagnesio se ha utilizado el "reactor cíclico modificado" que consta  
10 de una columna de flujo continuo provista de un embudo de decantación, refrigerante y matraz de reacción. Se empaqueta la columna del reactor con 70 gr. de magnesio en virutas alternando con ligeras capas de cloruro mercuríco y se cubre  
con una disolución saturada de cloruro mercuríco en éter  
15 anhidro. Se deja en reposo 12 horas y a continuación se introducen en un matraz 250 ml. de éter anhidro y se hace refluir durante 2 horas. Se sustituye el matraz por otro provisto de agitación mecánica en el que se introducen 10 gr. de ioduro de 1,4-dimetilpiridinio en 150 cc. de éter anhi-  
20 dro. En el embudo de decantación se introducen 8 gr. de bromuro de 3-tenilo en 75 ml. de éter anhidro. Se añaden unos ml. de la 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 2 horas. Durante todo el  
25 proceso se mantiene atmósfera de nitrógeno en el sistema. Finalizada la adición se prosigue el reflujo durante 1 h. 30 minutos. La disolución etérea se vierte sobre 250 ml. de disolución acuosa saturada de cloruro amónico y hielo, la mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se  
30

1 extrae con éter. La disolución etérea se extrae con ácido  
clorhídrico al 10%; la capa acuosa resultante se calienta a  
la temperatura de reflujo durante 1 hora, y a continuación  
se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se extrae  
5 con éter. La disolución resultante se seca con sulfato sódico.  
Una vez evaporado el disolvente se obtiene 35 g. de un  
aceite (rendimiento 37,7%) del que se precipita el picrato.  
Una muestra del mismo recristalizada de etanol absoluto presenta un grupo de fusión 165-70°C.

10 Análisis calculado para  $C_{18}H_{18}N_4SO_7$  (I, R = H).

C, 49,76; H, 4,14; N, 12,90; S, 7,37

Hallado: C, 49,59; H, 4,31; N, 12,78; S, 7,66

EJEMPLO 2.

15 Obtención del 6,7,10 trimetil-5,9-imino-4,5,8,9-  
-tetrahidro-cicloocta/7-tiofeno (I, R = CH<sub>3</sub>)

Análogamente del ejemplo 1 a partir del yoduro de  
1,3,4-trimetilpiridinio. Una muestra analítica del picrato  
correspondiente se recristaliza de etanol y presenta un punto  
de fusión 200-3°C.

20 Análisis calculado para  $C_{19}H_{20}N_4SO_7$  (I, R = CH<sub>3</sub>)

C=50,91; H=4,46; N=12,50; S=7,15

Hallado: C=50,74; H=4,69; N=12,40; S=7,37

25 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL 7,10-DIMETIL-5,9-  
-IMINO-4,5,8,9-TETRAHIDRO-CICLOOCTA/7 TIOFENO (R = H).

Es un producto con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

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

1 nidos en ayunas durante las 24 horas anteriores a la experien  
cia. 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 las 48  
5 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal (DL<sub>50</sub>)  
se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon. Los re-  
sultados obtenidos han sido:

TABLA I

10	<u>Producto</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
	I	159,4
	Dextropropoxifeno	140

B - ACTIVIDAD ANALGESICA

1.- Analgesia térmica

15 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  
20 el plato caliente contándose el número en segundos, que tar-  
dan en saltar. Se ponen lotes de animales control que sólo  
son inyectados con agua destilada.

Los resultados están expresados en la Tabla II.

25

30

TABLA II

Tratamiento	Dosis	Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.(1)$	Significación de diferencias	
			Dextropropoxifeno	Controles
Control	---	64 $\pm$ 7,911	---	---
I	50 mg/kg	114,2 $\pm$ 14,168	p<0.01	p<0.01
Dextropropoxifeno	50 mg/kg	164 $\pm$ 7,319	p<0.00005	---

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

El producto I presenta actividad analgésica, pero de menos potencia que 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 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 expresados en la Tabla III.

TABLA III

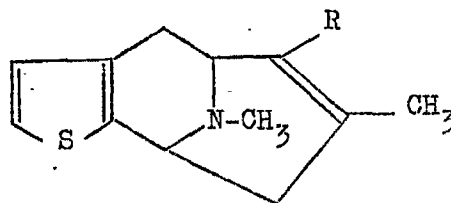
Tratamiento	Dosis	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M.$	Significación de diferencias con Dextropropoxifeno	
			Controles	propoxifeno
Control	---	130 $\pm$ 7,764	---	---
I	25 mg/kg	85,3 $\pm$ 13,915	p<0.02	N.S.
Dextropropoxifeno	25 mg/kg	68,4 $\pm$ 5,258	p<0.00005	---

El Producto I presenta la misma actividad analgésica que el 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 7,10-dimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahydro-cicloocta[b]tiofenos de fórmula genérica I.



(I)

1 en la que R puede ser H (I,R = H) o bien un grupo alquilo,  
por ejemplo metilo (I,R = CH<sub>3</sub>), y la de sus sales de adición  
farmacológicamente aceptables, por ejemplo los picratos; el  
procedimiento se caracteriza porque en una primera etapa de  
5 síntesis se hace reaccionar el bromuro de 3-tenilmagnesio,  
obtenido en condiciones de alta dilución y en atmósfera  
inerte, con un yoduro de N-metil-piridinio en el seno de  
éter anhidro mantenido a la temperatura de reflujo, con lo  
que se obtiene un intermedio dihidropiridina inestable, que  
10 sin posterior purificación se trata en medio ácido condu-  
ciendo a la formación del correspondiente 7,10-dimetil-5,9-  
imino-4,5,8,9-tetrahidro-cicloocta[b]tiofeno (I).

15 2a.- Un procedimiento para la obtención de 7,10-  
-dimetil-5,9-imino-4,5,8,9-tetrahidro-cicloocta[b]ticfe-  
nos.

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

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

20 Madrid, 03.MAR.1978

P.A.

25 **Alberto de Elzaburu**  
Por Poder,

