



Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en el presente descripción y  
tenido de la ley de la propiedad industrial.

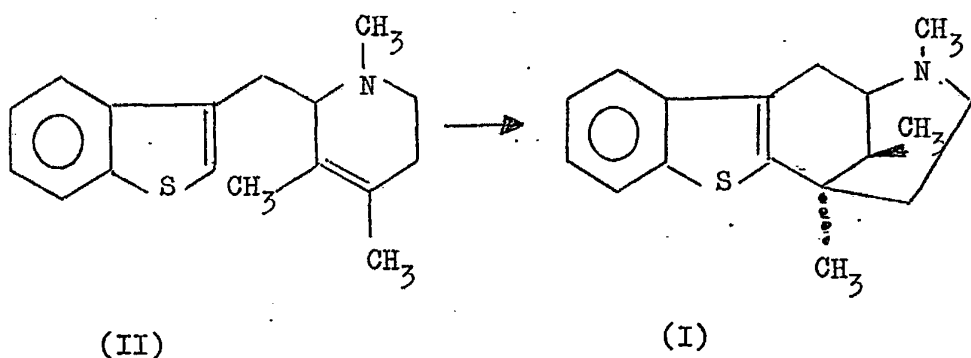
ES 459923 A1  
FECHA DE PRESENTACION  
20 JUN 1977

20 OCT. 1976

PATENTE DE INVENCION

|   |          |                                      |
|---|----------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:   |          |                                      |
| 31 NUMERO   | 32 FECHA | 33 PAIS                              |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  |          |                                      |
| 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D; A61K  |          | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br>"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL $\beta$ -2,5,9-TRIMETIL-BENZO<br>[b]TIENO [2,3-f]MORFANO"                    |          |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)<br>LABORATORIOS MADE, S.A.   |          |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34  |          |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)<br>Ricardo Granados Jarque, Mercedes Alvarez Domingo, Juan Bosch<br>Cartes, Cristóbal Martínez Roldán y Fernando Rabadán Peinado |          |                                      |
| 73 TITULAR (ES)   |          |                                      |
| 74 REPRESENTANTE<br>D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ  |          | (P.-65.603)                          |

1 El presente invento se refiere a la obten-  
 ción del  $\beta$ -2,5,9-trimetil-benzo/b/tieno/2,3-f/morfa-  
 no de fórmula I y a las sales de adición del mismo con  
 ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo su pi-  
 5 crato, a partir de 2-(3-benzo/b/tienilmetil)-1,3,4-tri-  
 metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II, compuesto  
 que se describió en la solicitud de patente española nº  
 456.280 de la firma solicitante presentada el 25 de Fe-  
 brero de 1977, en la que también se describe un procedi-  
 10 miento para su preparación.



20 El compuesto I mencionado es una sustancia  
 nueva, de posible interés como analgésico que se prepara  
 según el método del invento calentando a temperatura de  
 reflujo durante 36 horas el hidrocloreto del compuesto II  
 en el seno de un disolvente como el disulfuro de carbono  
 25 en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo el bromuro  
 de aluminio.

Una vez finalizada la reacción y fría la  
 mezcla, se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado  
 y se extrae con éter, proporcionando una mezcla de la que  
 30 por destilación y posterior cromatografía en columna de gel

1 de sílice, se aísla el isómero  $\beta$  del 2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano, que se purifica en forma de picrato.

5 El siguiente ejemplo se dá sólo a título de ilustración y de ningún modo se ha de considerar como limitativo del alcance del invento.

EJEMPLO: Obtención del  $\beta$ -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano

10 A una suspensión de 5,6 gr. del hidrocloruro del compuesto (II) en 110 ml. de sulfuro de carbono, se le añaden 15 gr. de bromuro de aluminio. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo, con agitación durante 36 horas. Finalizada la reacción y una vez fría la mezcla,  
15 se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo se deseca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y se obtienen 4,5 gr. de un aceite rojizo que se purifica por destilación a presión reducida. (p. eb. 100-190°C/0,07 mmHg). Se recogen 3,4 gr.  
20 de un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice, recogiendo las fracciones eluidas con cloroformo. Se obtienen 1,6 gr. del isómero  $\beta$ -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano (I).

25 Rendimiento 32%. Posteriormente se cristaliza su picrato, que recristalizado en etanol absoluto, presenta un punto de fusión de 229-231°C.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{24}N_4O_7S$ .  
C, 55,23; H, 4,80; N, 11,19; S, 6,40. Hallados  
C, 55,38; H, 4,96; N, 11,42; S, 6,04.

PROPIEDADES FARMACEUTICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

En lo que sigue se describen las propiedades farmacológicas de los dos productos, aunque hay que hacer notar que las correspondientes al producto II ya se describieron en la solicitud de patente española 456.280.

Productos

I -  $\beta$ -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano.

II - 2-(3-benzo[b]tienimetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

Son productos con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad ha sido comparada con el dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

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 las 48 horas del tratamiento. El cálculo de las dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) se ha efectuado por el test de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

| <u>Producto</u>   | <u>DL<sub>50</sub></u> |
|-------------------|------------------------|
| I                 | > 2 g/kg               |
| II                | 127,3 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 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.

TABLA II

| Tratamiento       | Dosis mg/kg | Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm S.E.M.$<br>(1) | Significación de Diferencias<br>Controles Dextropropoxif. |      |
|-------------------|-------------|---|---|------|
| Control           | --          | 39,8 $\pm$ 4,260  | ---   | ---  |
| Producto I        | 25          | 54,5 $\pm$ 8,097  | N.S.  | N.S. |
| Dextropropoxifeno | 25          | 69,3 $\pm$ 8,6  | p < 0,01  | ---  |

El producto I carece de actividad analgésica térmica.

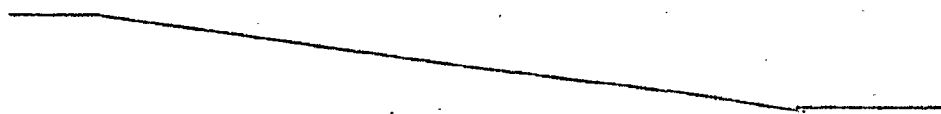


TABLA III

| Tratamiento       | Dosis mg/kg | Tiempo de salto en segundos $\bar{x} \pm S.E.M.$<br>(1) | Significación de Diferencias<br>Controles Dextropropoxif. |      |
|-------------------|-------------|---|---|------|
| Control           | --          | 38 $\pm$ 4,253  | ---   | ---  |
| Producto II       | 30          | 78,6 $\pm$ 11,041                                       | p < 0,005   | N.S. |
| Dextropropoxifeno | 30          | 83,7 $\pm$ 12,267                                       | p < 0,005   | ---  |

El producto II presenta la misma potencia analgésica que el 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 las tablas 4 y 5.

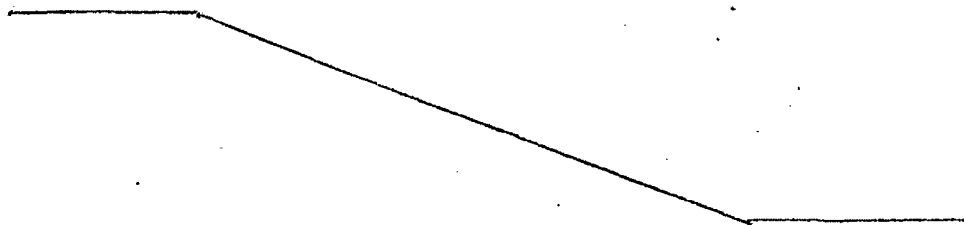


TABLA IV

| Tratamiento       | Dosis mg/kg | Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.<br>(1) | Significación de Diferencias<br>controles Dextropropoxif. |          |
|-------------------|-------------|--|---|----------|
| Control           | --          | 58,4 $\pm$ 4,684                                 | ---   | ---      |
| Dextropropoxifeno | 25          | 7,8 $\pm$ 1,281                                  | p < 0,00005   | ---      |
| Producto I        | 25          | 16,9 $\pm$ 2,558                                 | p < 0,00005   | p < 0,01 |

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

TABLA V

| Tratamiento       | Dosis mg/kg | Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm$ S.E.M.<br>(1) | Significación de diferencias<br>Control Dextropropoxif. |          |
|-------------------|-------------|--|---|----------|
| Control           | ---         | 112,43 $\pm$ 3,24                                | ---   | ---      |
| Dextropropoxifeno | 30          | 31,77 $\pm$ 5,8                                  | p < 0,00005   | --       |
| Producto II       | 30          | 55,75 $\pm$ 7,9                                  | p < 0,0005  | p < 0,05 |

El producto II presenta actividad analgésica, pero de menor intensidad que el dextropropoxifeno.

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

1

REIVINDICACIONES

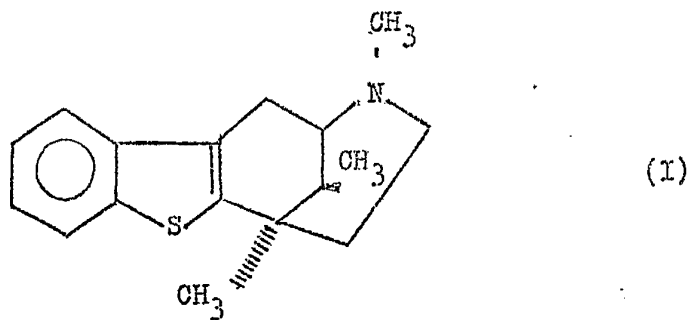
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para la obtención del  $\beta$ -2,5,9-trimetil-benzo[b]tieno[2,3-f]morfano de fórmula (I), y de sus sales de adición farmacológicamente aceptables, por ejemplo el picrato,

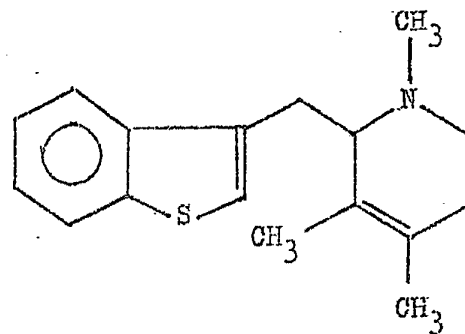
15



20

caracterizado porque se calienta a la temperatura de reflujo durante 36 horas el hidrocloruro de la 2-(3-benzo[b]tienilmetil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula II,

25



30

1 en el seno de disulfuro de carbono en presencia de un áci-  
do de Lewis como el bromuro de aluminio, tras lo cual se  
alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con un disol-  
vente orgánico, por ejemplo éter, con lo que se obtiene el  
5 compuesto de fórmula I, que se purifica por cromatografía  
en columna seguida de recristalización de su picrato.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la obtención del  $\beta$ -  
-2,5,9-trimetil-benzo[*b*]tieno[2,3-*f*]morfano.

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

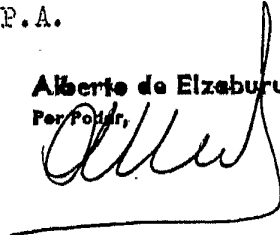
Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 23. MAY 1978

P.A.

15

Alberto de Elzaburu  
Per. Fotógr.



20

25

30

190578

VAL