



ESPAÑA

19	ES	11	462986	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			07.OCT.1977		

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
			C07D1A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,5,9-TRIMETIL-TIENOMORFANOS"	

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

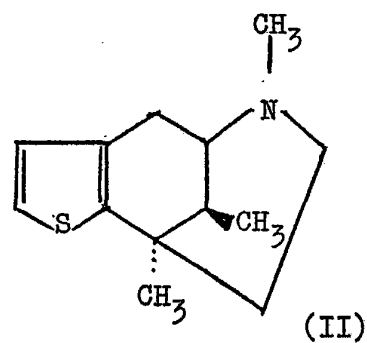
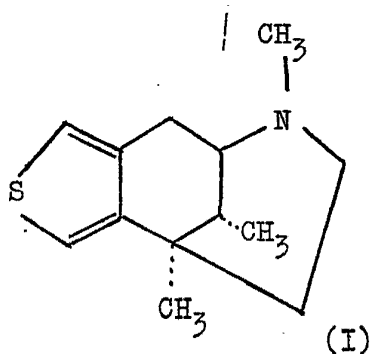
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid-34	

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

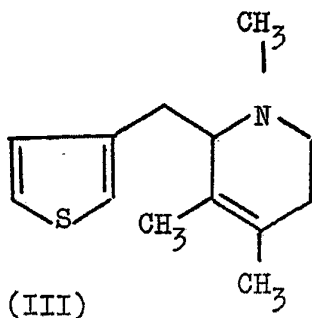
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 66.361)

El presente invento se refiere a la preparación de 2,5,9-trimetil-tienomorfanos, concretamente el α -2,5,9-trimetil-tieno [3,4-f]morfano de fórmula I y el β -2,5,9-trimetil-tieno [2,3-f]morfano de fórmula II, así como a la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroclozuros.



Los compuestos mencionados son sustancias nuevas de posible interés farmacológico como analgésicos y de acuerdo con el método del invento se preparan por reacción de la 2-(3-tienil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula III



con un ácido de Lewis, por ejemplo el bromuro de aluminio.

El compuesto de fórmula III se halla descrito con la referencia II, en la solicitud de Patente española nº 434.845 perteneciente a la firma solicitante, pre

sentada el 19 de Febrero de 1975.

Los compuestos I y II citados se obtienen calentando el hidrocloreto del compuesto III en el seno de un disolvente como el sulfuro de carbono, en presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo el bromuro de aluminio. Tras verter sobre agua, alcalinizar y extraer con un disolvente orgánico se obtiene un residuo que se cromatografía a través de gel de sílice con lo que se obtiene los compuestos I y II, que se purifican por repetidas cristalizaciones de los correspondientes hidrocloretos.

El siguiente ejemplo se da sólo a título de ilustración y en ningún modo ha de considerarse como limitativo del alcance del invento.

EJEMPLO 12 Obtención de α -2,5,9-trimetil-tieno $\overline{[3,4-f]}$ morfano (I) y de β -2,5,9-trimetil-tieno $\overline{[2,3-f]}$ morfano (II)

Una mezcla de 5,14 gr del hidrocloreto de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, 100 ml de disulfuro de carbono y 16 gr de bromuro de aluminio se calienta a reflujo durante 17 horas, al cabo de las cuales se enfría, se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan con sulfato magnésico anhidro y se evaporan. El residuo se destila a presión reducida dando una mezcla (rendimiento 76%) que se separa por cromatografía en columna de gel de sílice. A partir de 3,44 gr de mezcla se eluyen 2,15 gr con benceno/cloroformo: 2/8. Se precipita el hidrocloreto, y por sucesivas recristalizaciones de

acetona-éter se obtiene el hidrocloreuro del compuesto II, de punto de fusión 250-30°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{20}ClNS$: C = 60,57; H = 7,81; N = 5,43; Cl = 13,75. Encontrado C = 60,39; H = 7,81; N = 5,32; Cl = 13,85.

Al eluir con cloroformo/metanol: 6:4 se obtienen 1,23 gr, de los que se precipita el hidrocloreuro. Tras sucesivas recristalizaciones de acetona-éter se obtiene el compuesto I, en forma de hidrocloreuro, de punto de fusión 215-200°C. Análisis calculado para $C_{13}H_{20}ClNS.H_2O$. C = 56,64; H = 7,98; N = 5,08. Encontrado C = 56,94; H = 8,36; N = 5,09.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS PRODUCTOS DEL INVENTO

Productos

- I - alfa -2,5,9-trimetil-tieno [3,4,f] morfano
II - beta -2,5,9-trimetil-tieno [2,3-f] morfano

Son productos con actividad analgésica. Su toxicidad y actividad han sido comparadas con las del dextropropoxifeno.

A - TOXICIDAD AGUDA

Se ha realizado la toxicidad aguda en ratones albinos 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 administrado por vía intraperitoneal, contando el número de muertes a las 48 horas del tratamiento. El cálculo de la dosis letal 50 (DL₅₀) se ha efectuado por el

test de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados obtenidos han sido:

TABLA I

<u>Producto</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
I	76,5
II	71
Dextropropoxifeno	140

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

Tratamientos	Dosis mg/kg	Δ Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$ (1)	Significación de Diferenc. controles dextropropoxif.	
Control	--	0,9 \pm 0,9	---	---
I	55	3,5 \pm 1,7	p < 0,05	N.S.
Dextropropoxifeno	55	5,7 \pm 2,5	p < 0,001	---

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

El producto I tiene la misma acción analgésica térmica que el dextropropoxifeno.

TABLA III

Tratamientos	Dosis mg/kg	Δ Tiempo de salto en seg. $\bar{x} \pm S.E.M.$ (1)	Significación de Diferenc. controles dextropropoxif.	
Control	--	0,9 \pm 0,9	---	---
II	55	3,5 \pm 2,4	p < 0,05	N.S.
Dextropropoxifeno	55	5,7 \pm 2,5	p < 0,001	---

El producto II tiene la misma acción analgésica térmica que el dextropropoxifeno.

2 - Analgesia Química

Se ha estudiado el efecto analgésico en ratones albinos I.C.R. Swiss, con la técnica del retorcimiento

to 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

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferenc. Controles Dextropropoxif.	
Control	--	79,4 \pm 4,9	---	---
I	30	3,2 \pm 2,2	p < 0,001	p < 0,001
Dextropropoxifeno	30	23,1 \pm 5,3	p < 0,001	---

El producto I tiene mayor acción analgésica química que el dextropropoxifeno.

TABLA V

Tratamientos	Dosis mg/kg	Nº de retorcimientos $\bar{x} \pm S.E.M. (1)$	Significación de Diferenc. Controles Dextropropoxif.	
Control	--	79,4 \pm 4,9	---	---
II	30	11,5 \pm 3,2	p < 0,001	p < 0,05
Dextropropoxifeno	30	23,1 \pm 5,3	p < 0,001	---

El producto II tiene mayor acción analgésica
química que el dextropropoxifeno.

=====

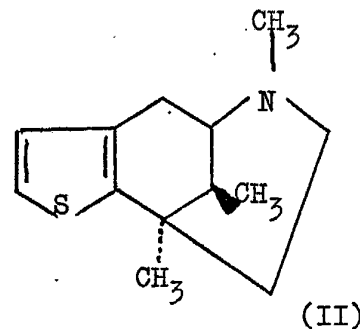
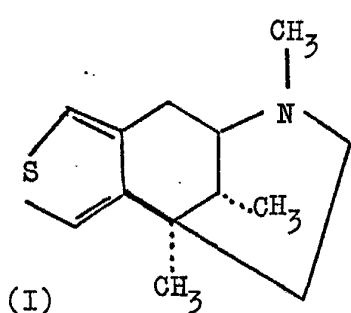
====

- REIVINDICACIONES -

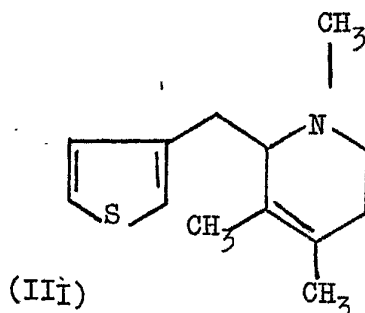
Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de 2,5,9-trimetil-tienomorfanos, concretamente el

α -2,5,9-trimetil-tieno [3,4-f] morfano de fórmula I y el β -2,5,9-trimetil-tieno [2,3-f] morfano de fórmula II, así como la de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo los hidroclo-
ruros,



caracterizado porque se calienta la 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de fórmula III,



en forma de hidrocloruro, en el seno de disulfuro de car-

bono, en presencia de un ácido de Lewis, como el bromuro de aluminio con lo que se obtiene una mezcla de los compuestos I y II que se separan por cromatografía en columna y se purifican por sucesivas recristalizaciones de sus hidroclo-
5 ros.

2a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,5,9-
TRIMETIL-TIENOMORFANOS.

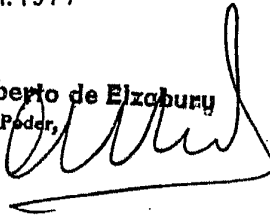
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 07.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzoburu
Por Poder,



15

A