



252980

252980

RAMÓN Y CAJAL INSTITUTO

a favor de:

D. D. BERNARDINI de R., de nacionalidad alemana, residente en
Ingeniería de Rueda (Alemania), por: "ELECTRODINAMICA DE LA
CORRIENTE DE FUERZA CUANDO SE MOVEN EN LOS CAMPOS MAGNETICOS,
DE LA ELECTRODINAMICA Y DE SUS RELACIONES ALTERNAS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de nuevas
células cuaternarias, terapéuticas entre valiosas, de la naturaleza
nada receptiva ante la sus derivadas sustituidas en los áce-
stados de un solo por los otros inferiores.

5 La razón es, que la electrodinámica está entre otras rep-
te la parte de la química, mientras que por sí sola está como
indiferente. Sin embargo, su acción resulta fuertemente entor-
pecida por sus diversos efectos secundarios, como agitación,
retardos, disminuciones, etc.

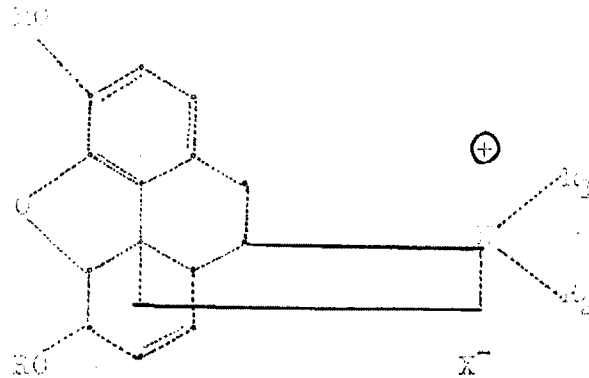
252380



10

ciencia bien, se ha comprobado que los compuestos de la fórmula

15



20

donde R representa hidrógeno o un resto acilo inferior, el cloro, bromo o yodo y R₁ y R₂ representan el resto alilo, propilo y propargilo, pueden obtenerse por transformación de morfina o de N-R₁- o bien N-R₂-morfina, o de sus derivados acilados en el número 3, con halógenos de propano, alilo o de propargilo. Estos compuestos ofrecen frente a la morfina una actividad analgésica considerablemente superior a la de la N-alilmorfina, no ha sido posible observar hasta aquí efectos secundarios.

25

El efecto anestésico de estas sales sustituidas es particularmente notorio y no puede ser como alguno previera, porque las sales sustituidas no revelan por lo demás un tal efecto.

La observación de sus sales sustituidas es verdadera de todas las que se conocen:

30

La transformación de la morfina y sus derivados de la N-R₁- o de la N-R₂-morfina y de sus derivados acilados en el número 3 con halógenos de propano, alilo o propargilo puede verificarse en ausencia o en presencia de un disolvente, a largo rato suficiente o a temperatura elevada, en este último caso, convenientemente, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Es así que necesario un exceso del halógeno, que,

35



252980

en ausencia de un disolvente, es convenientemente equivalente a 10 - 15 veces la cantidad en peso de la base empleada. Los rendimientos de producto purificado equivalen al 50 - 80% de la teoría.

40 Si los restos R_1 y R_2 de la fórmula general son distintos, la modificación de la sustitución de introducción del resto R_1 o R_2 conduce a formas estereoisómeras. Así, por ejemplo, de 1-propargilmonomina con bromuro de sodio, y de 1-dialilmonomina con bromuro de propargilo, se obtienen sales cuaternarias que no se distinguen en su punto de fusión ni en su rotación específica. Sin embargo la mezcla de estas dos sales revela la presencia del punto de fusión. Sin embargo, estos dos compuestos se distinguen en su espectro infrarrojo por sus distintas bandas características.

50 Si se compara el efecto analéptico de monomina de morfina y de 1-dialilmonomina por una parte y de morfina y de bromuro de 1-dialilmonomina por otra, se comprueba que la eficiencia analéptica de la monomina no es reproducible sino en parte con la 1-dialilmonomina, mientras que como indica la Tabla siguiente (ver página 55) es por completo después de una adición del bromuro de 1-dialilmonomina. Este efecto se obtuvo según la invención. La acción de sustancias fué investigada por vía subcutánea y la analgesia fué determinada en ratones por el método de Landner, comprobándose el porcentaje de ratones en los cuales podía demostrarse la analgesia.

252980



60	Dosis de substancia inventada por via subcutanea.						Porcentaje de ratones curados
	2,5 mg/kg de morfina + 2,5 mg/kg de N-Alil-norcodina						0 %
65	5	"	"	+ 5	"	"	20 %
	10	"	"	+ 10	"	"	10 %
	15	"	"	+ 15	"	"	10 %
	20	"	"	+ 20	"	"	0 %
70	2,5 mg/kg de morfina + 2,5 mg/kg de bromuro de N-dialil-norcodina						0 %
	5	"	"	+ 5	"	"	0 %
	10	"	"	+ 10	"	"	0 %
	15	"	"	+ 15	"	"	0 %
75	20	"	"	+ 20	"	"	0 %

Los compuestos según la invención, aplicados por sí solos, actúan con efecto analgésico en el hombre.

Ejemplo 1

Bromuro de N-dialilnorcodina

80

Se agrietan durante 12 horas, revolviendo y con resaca, 20 g de N-Alilnorcodina con 300 g de bromuro de amilo. Se deja agrietar, se filtra por un tamiz y se lava con éter, reconstituyendo el producto en bruto, obtenido con rendimiento prácticamente cuantitativo, en alcohol en ebullición con adición de cloroformo.

85

El producto así obtenido es bromuro de N-dialilnorcodina puro. Punto de fusión 132°, con descomposición. Fácilmente soluble en agua. Rendimiento, 21 g (75% de la teoría).

Ejemplo 2

Bromuro de N-dialilnorcodina



259600

90 Se calentó durante 12 horas 20 g de N-dilnornorfina en 200 ml de cloro-
 forma; se añadió la solución con 50 g de bromuro de alilo. Se
 dejó reposar a temperatura ambiente. Después de algunas horas,
 se separó el bromuro de N-dilnornorfina, que puede ser pu-
 rificado de la sal cuaternaria. Punto de fusión 184°. Rendimiento
 10 g (50% de la teoría).

Ejemplo 2

Preparación de N-acetil-N-dilnornorfina

Se calentó durante 12 horas 20 g de N-acetil-N-dilnornor-
 fina con 200 g de bromuro de alilo. El precipitado que se separa
 100 puede ser recristalizado en cloroformo y constituir un pure de
 N-acetil-N-dilnornorfina prácticamente puro. Punto de fusión
 188°. Rendimiento 21 g (30% de la teoría).

Ejemplo 4

Preparación de N-propargil-N-dilnornorfina

Se transformó, de acuerdo con el Ejemplo 3, N-propargil-
 N-dilnornorfina con una cantidad 10 veces mayor de bromuro de
 105 alilo y se preparó. Punto de fusión 190-192°. Rendimiento 50%
 de la teoría.

Ejemplo 5

110 Preparación de N-propargil-N-dilnornorfina

Se calentó durante 12 horas, con reflujo, N-propargilnornor-
 fina con una cantidad 10 veces mayor de bromuro de alilo. La se-
 paración de la sal cuaternaria es completada por enfriamiento.
 Luego se filtra por aspiración y se recristaliza en agua. Rendi-
 miento 60 - 70%. Punto de fusión 185-186° (descomposición)

$$[\alpha]_D^{26} = -99 \pm 1$$

(C = 1, metanol) (430,1)	Calculado N 3,3	Br 18,6
	Hallado	3,1 19,0

252880



120 Se obtiene un compuesto de igualse estos analíticos si se
 disuelve N-alfilmororfina en una cantidad 15 veces mayor de ace-
 tona y se calienta durante 12 horas, con reflujo, con una cantidad
 8 veces mayor de bromuro de propilo, reprecipitando en agua
 los cristales que se separan.

Ejemplo 6

125 Bromuro de N-propilpropililmororfina

Se transforma N-propililmororfina con bromuro de propilo
 de la manera descrita en el Ejemplo 5.

Punto de fusión 182° (en agua)

(428,1)	Calculado	C 5,3	Hr	18,6
---------	-----------	-------	----	------

130	Encontrado	5,1		18,0
-----	------------	-----	--	------

Ejemplo 7

Bromuro de N,6-diacetil-N-propil-N-alfilmororfina

Se transforma diacetil-N-propililmororfina con bromuro de ali-
 lo, como en el Ejemplo 5.

135 Se reprecipita en cloroformo/éter

Punto de fusión 170°

$C_{28}H_{32}O_4Br$, H_2O (535,3)

Calculado	C	58,2	H	6,5	Br	12,6
-----------	---	------	---	-----	----	------

Encontrado	57,7	6,6		12,6
------------	------	-----	--	------

140 Ejemplo 8

Bromuro de N-propilpropil-N-propil-mororfina

Se calienta durante 15 horas, con reflujo, N-propililmororfina
 con una cantidad 10 veces mayor de acetona y una cantidad 10 veces
 mayor de bromuro de propilo. Se deja enfriar, se filtra. Con ag-
 itación en propano, se lava con éter y se reprecipita.

145 Punto de fusión 190° - 92°.

Ejemplo 9

Bromuro de N-dipropil-mororfina

Se transforma N-propililmororfina con bromuro de propilo, como
 en el Ejemplo 5.

150

252980



172 de la Unión 172 - 173a (decomposición)

Ejemplo 10

Bromuro de N-nitilil-normorfina

169

Se calienta durante 24 horas, hasta la ebullición, N-nitilil-normorfina con 10 partes de acetona y 10 partes de cloruro de calcio. Se filtra por decantación el precipitado que se ha separado, se lava con éter y se recristaliza en agua.

Punto de fusión 1792

Ejemplo 11

160

Bromuro de 3,6-diacetil-N-propil-N-propargil-normorfina

Se calienta durante 5 horas, hasta la ebullición, diacetil-N-propil-normorfina en una cantidad 20 veces mayor de bromuro de propargilo. Se añade la solución enfriada a una cantidad 10 veces mayor de éter y se recristaliza en agua el precipitado obtenido.

165

Punto de fusión 180 - 1822 (decomposición).

Ejemplo 12

Agonistas

170

Bromuro de N-nitilil-normorfina	0,0400	g
Cloruro de sodio	0,0050	g
Agua destilada (regulada con ácido clorhídrico sobre un p. de 5,2)	hasta 1,0	ml

Ejemplo 13

175

Tabletas

180

Bromuro de N-nitilil-normorfina	0,010	g
Láctico de leches	0,105	g
Almidón de maíz	0,105	g
Almidón soluble	0,000	g
Cloruro de sodio de distribución	0,002	g
Polvos de talco	0,005	g
Rec. de una tableta	0,227	g



252380

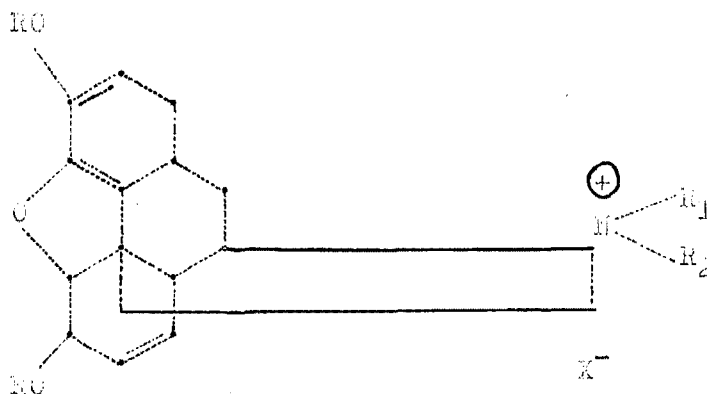
de todas las sustancias según la invención
de 20 - 120 mg., y preferiblemente de 40 - 100 mg.

185 La presente solicitud que corresponde a la presentación en España
el 30 de octubre de 1958, bajo el número B 30 919 IVB/12 p, y el
2 de Septiembre de 1958, bajo el número B 34 630 IVB/12 p, se
accede a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial y del artículo 44 del Convenio de la
190 Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas sales cuaternarias,
terapéuticamente valiosas, de la normorfina y respectivamente
de sus derivados sustituidos por restos acilo inferiores en los
dos átomos de oxígeno, de la fórmula general:

195



200

en la cual R representa hidrógeno o un resto acilo inferior, X
representa cloro, bromo o yodo, y R₁ y R₂ representen el resto
propilo, etilo o propargilo, caracterizado por el hecho de formar
compuestos con ácido, urea de propilo, de etilo o de propargilo,
205 normorfina o N-N₁- y respectivamente N-N₂-normorfina y sus deri-
vados sustituidos en el oxígeno.

2). Inicialmente según la reivindicación 1), caracterizado por
realizarse la transformación a una sustancia diferente.

252380



110 3). Inicialmente se ún las actividades 1) y 2), obteniéndose por consecuencia la transacción a temperatura elevada, con un aumento de la temperatura de solidificación de la base del solvente.

4). Inicialmente según las actividades 1) y 2), se obtiene que se realice la transacción en presencia de un disolvente, y consecuentemente se un disolvente solo.

5). "Inicialmente se ún las actividades 1) y 2) con el fin de obtener un producto que sea más estable, en el momento de la solidificación".

120 Esta memoria consta de nueve hojas foliadas y consecutivamente de un solo lado de sus caras.

[Handwritten signature]