



297205

PATENTE DE INVENCIÓN

U.S. 318.835

297205

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de producción de compuestos - analgésicos".

Solicitante: RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana, residente en 405 Lexington Avenue, New York, N.Y., EE.UU. de A.

Esta invención se relaciona con nuevos derivados del 1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10, 4a-iminoetanofenantreno, con su preparación y con intermedios para el mismo. Además, se relaciona con un procedimiento de producción de anal

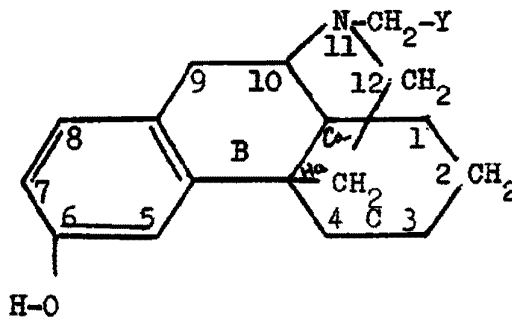
297205



gesia en seres humanos.

Los nuevos compuestos de esta invención poseen actividad farmacodinámica. Son útiles en los seres humanos como agentes productores de analgésicos, suavizando así el dolor, y son también útiles como antagonicos de determinados agentes analgésicos fuertes, tales como la morfina y la meperidina.

Mis nuevos compuestos son los N-(CH₂-Y)-6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantrenos que tienen la fórmula estructural (a efectos de simplificación se han denominado en la presente descripción arbitrariamente dos de los anillos por B y C):



Fórmula I

en la que Y, es un miembro del grupo consistente en ciclopropilo y ciclobutilo.

Mis nuevos compuestos pueden existir en formas estereoquímicamente isómeras, es decir, isómeros ópticos e isómeros geométricos. Si se desea, el aislamiento o la producción de una particular fórmula estereoquímica pueden conseguirse mediante aplicación de los principios genera-

297205

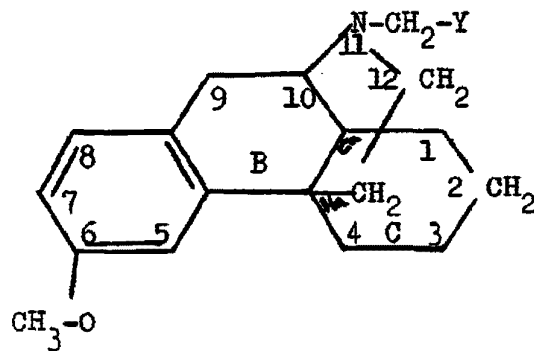


- les conocidos en el arte anterior. Los isómeros cis y trans son alternativamente y más simplemente denominados como morfinanos e isomorfina-
nos, respectivamente, en lugar de como iminoe-
5. tanofenantrenos. Así, empleando esta nomenclatu-
ra, las formas que tienen anillos B/C cis pue-
den designarse por N-(CH₂-Y)-3-hidroxi-morfina-
nos y las formas que tienen anillos B/C trans -
pueden designarse por N-(CH₂-Y)-3-hidroxiisomor-
10. finanos.

- La preparación de mis nuevos N-(CH₂-
-Y)-6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-
-iminoetanofenantrenos se lleva a cabo conve-
nientemente interaccionando un cloruro ácido de
15. fórmula Y-CO-Cl con 6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-
-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantreno y redu-
ciendo luego el resultante N-(CO-Y)-6-hidroxi-1,
3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenan-
treno por tratamiento con hidruro de litio y alu-
20. minio. Si se desea, el correspondiente compues-
to 6-metoxilo puede emplearse como material ini-
cial, en cuyo caso las operaciones de acilación
y reducción, que resultan en la formación de los
N-(CH₂-Y)-6-metoxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-
25. -iminoetanofenantrenos de fórmula estructural



297205



Fòrmula II

van seguidas de una operaciòn de O-demetilaciòn para convertir el grupo 6-metoxilo en un grupo 6-hidroxiilo.

- Debido a la presencia de una agrupaciòn amina terciaria bàsica, los compuestos de fòrmula I reaccionan con àcido orgànico e inorgànico formando sales de adiciòn àcida; y debido a la presencia de una agrupaciòn amina terciaria bàsica y una agrupaciòn fenòlica a àcida, -
5. mis nuevos compuestos tienen propiedades anfòteras; y por consiguiente, para un compuesto determinado, las particulares especies moleculares - que predominaràn dependeràn del pH del ambiente. Asi, en un medio fuertemente àcido, el nitrògeno amino serà protonado y la predominante especie -
10. molecular serà una sal de adiciòn àcida. Por - otra parte, en medios fuertemente alcalinos, la especie molecular predominante serà la de un ion fenolato; y bajo condiciones de pH intermedias -
- 15.

297205



- entre estos extremos, la proporción de la especie molecular indisociada incrementará hasta alcanzar un máximo al aproximarse el punto isoelectrico, denominándose la forma que es aislable -
5. en el punto isoelectrico como forma isoelectrica.

- Las sales de adición ácida se preparan de manera convencional, por ejemplo mediante mezcla directa del ácido y la base libre o forma -
10. isoelectrica o, cuando esto no resulte apropiado, disolviendo el ácido o la base libre, o ambos, o forma isoelectrica, separadamente en agua o en - un disolvente orgánico y mezclando las dos soluciones, o disolviendo el ácido y la base libre o
15. forma isoelectrica conjuntamente en un disolvente. La resultante sal de adición ácida se aísla por - filtración, si es insoluble en el medio de reacción, o por evaporación del medio de reacción para dejar la sal de adición ácida como residuo. -
20. Las mitades ácidas o aniones de estas formas salinas no son de por sí ni nuevas ni críticas y por consiguiente pueden estar constituidas por cualquier anión ácido o sustancia análoga a un ácido, capaz de formación salina con la base libre o for-
25. mas isoelectricas de mis compuestos.

- Las formas fenolatos se obtienen fácilmente tratando por ejemplo la forma isoelectrica - con un álcali fuerte, tal como hidróxido sódico. - Los fenolatos metálicos alcalinos son solubles en
30. agua.

297205



- Las formas de sales de adición ácida -
y las formas fenòxidos de mis nuevos compuestos -
son ùtiles no solo como agentes analgèsicos y co-
mo antagonicos de determinados agentes analgèsi--
5. cos fuertes, como anteriormente se indica, sino -
que ademàs son ùtiles para caracterizar o identi-
ficar y en procedimiento de aislamiento o purifi-
cación. Ademàs, las sales de adición ácida y los
fenòxidos son fuentes de las formas bàsicas libres
10. y las formas isoeleètricas, por reacciòn com ba--
ses o àcidos, respectivamente, y en consecuencia
todas las sales de adición ácida y los fenòxidos,
aparte de consideraciones de solubilidad, toxici-
dad, forma física, etc., de un compuesto determi-
15. nado, son ùtiles para los fines de mi invención.

- Se comprenderà por lo que antecede que
si una o mäs de las características, tales como -
solubilidad, peso molecular, aspecto físico, toxi-
20. cidad, etc., de una determinada forma de base li-
bre, isoeleètrico, fenòxido o de sal de adición -
àcida de un compuesto particular hacen inadecuada
a tal forma para la finalidad a mano, puede con--
vertirse facilmente en otra forma mäs adecuada.

- Los materiales iniciales (N-(H)-6-hidro
25. xilo y metoxilo-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a--
-iminoetanofenantrènicos para la preparaciòn de -
mis nuevos compuestos son obtenibles por procedi-
mientos conocidos en el arte. Las formas trans, -
3-hidroxiomorfinano y 3-metoximorfinano, son anti--
30. guas; y las formas cis, 3-hidroxiisomorfinano y -



297205

3-metoxiisomorfinano, pueden prepararse fácilmente a partir del conocido N-metil-3-metoxiisomorfinano por reacciones de N-demetilación y O-demetilación.

5. Las estructuras de los compuestos de esta invención siguieron a los métodos de síntesis que se utilizaron y a los análisis elementales de los productos obtenidos.

10. Mi invención se ilustra con los siguientes ejemplos, sin limitarse sin embargo a ellos.

EJEMPLO 1

15. Se reflujo durante 12 horas una mezcla de 1,9 gramos de (-)3-hidroximorfinano, 80 ml. de diclorometano, 14 ml. de trietilamina y 2,1 gramos de cloruro de ciclopropilcarbonilo. La mezcla de reacción fue enfriada, lavada con ácido clorhídrico diluido y luego con agua, secada sobre carbonato potásico y evaporada, produciendo 3,0 gramos de material amorfo. Una porción de este material fue purificada mediante destilación en trayectoria corta sobre un dedo frío para producir el derivado bis-ciclopropilcarbonilo de (-)3-hidroximorfinano como sólido amorfo blanco y puro, $[\alpha]_D^{30} = -164^{\circ}$ (c 2,15, 95% etanol).

25. Se añadió una solución de 2,65 gramos del derivado bis-ciclopropilcarbonilo de (-)3-hidroximorfinano en 70 ml. de tetrahidrofurano purificado a 0,6 gramos de hidruro de litio y aluminio en 50 ml. de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas y luego -
- 30.



297205

- se descompuso el exceso de hidruro con 6 ml. de acetato etilico. Luego se añadió una solución acuosa saturada de tartatro amónico (125 ml.) y se agitó la mezcla durante una hora. Se separó
5. la capa de tetrahidrofurano y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir 2,07 gramos de material cristalino. Este producto fue recristalizado a
10. partir de acetato etilico para producir (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroximorfinano como agujas blancas que fundieron a 187,5-189°C y tenían $(\alpha)_D^{30} = -120^\circ / c 2,25, 95\% \text{ etanol}$. Su espectro infrarrojo mostró absorción de ciclopropano a 1.016 cm^{-1} .
- 15.

EJEMPLO 2

- Se trató una mezcla de 7,1 gramos de beta-dihidrotebainona, 150 ml. de diglimo purificado (eter dietilenoglicol-dimetilico) y 29-30 ml. de
20. 95% hidracina, con agitación, con 30 gramos de pastillas de hidróxido potásico y se calentó la mezcla a una suave reflujo, cuando se inició el desprendimiento de nitrógeno (la temperatura de reflujo fué de 114°C, el punto de ebullición de
25. la hidracina). Al cabo de 6,5 horas se vertió la mezcla de reacción en 300 ml. de agua fría y se conservó en frío durante varias horas. El material cristalino fue recogido y lavado con 50% etanol-agua. La recristalización de este producto a
30. partir de un 95% de etanol produjo 6,9 gramos de



297205

(-)-4-hidroxi-N-metil-3-metoxiisomorfinano como semihidrato, con punto de fusión de 138-150°C.

- Se agitó durante media hora una mezcla de 4,0 gramos de semihidrato de (-)-4-hidroxi-N-metil-3-metoxiisomorfinano, 3,4 gramos de una dispersión al 49% de hidruro sódico en aceite mineral y 100 ml. de tolueno seco, hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. A esta mezcla se añadieron lentamente 8,0 gramos de 2,4-dinitrofluorobenceno en 40 ml. de tolueno, seguido de 20 ml. de dimetilformamida purificada. La resultante mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante una hora, refluendose luego durante una hora. La resultante solución pardo oscuro fué minuciosamente lavada con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Después de la evaporación del tolueno, se introdujo el residuo en éter, se extrajo con varias porciones de ácido 0,1N clorhídrico y se volvió a extraer en éter después de basificar la capa acuosa con amoníaco. La evaporación del éter produjo 11 a 12 gramos de residuo, que fue sometido a elusión a través de una columna de 100 gramos de alúmina Merck de grado I en éter para producir 10,6 gramos de éter 2,4-dinitrofenilo de (-)-4-hidroxi-N-metil-3-metoxiisomorfinano como espuma amarilla clara. Este producto no cristalizó fácilmente ni formó un picrato cristalino o hidrocloruro, y fué utilizado sin ulterior purificación.

30. Se agitó con hidrógeno a presión at---



297205

- mosfèrica una mezcla de 10,6 gramos del èter 2,4-nitrofenilo de (-)4-hidroxi-N-metil-3-metoxiisomorfinao y 650 mg. de òxido de platino (previamente reducido en 50 ml. de etanol) en 350 ml. de
5. etanol absoluto, hasta que no se observò màs absorciòn (aproximadamente 15 horas). La absorciòn inicial fuè extremadamente ràpida. La absorciòn total fue de 3,4 litros aproximadamente (valor teòrico, 3,2 litros). El catalizador se separò
 10. mediante filtraciòn ràpida y el etanol se separò bajo presiòn disminuida. La soluciòn se tornò ràpidamente roja al exponerse al aire. El residuo rojo-pardo, que era el èter, 2,4-diaminofenilo de (-)4-hidroxi-N-metil-3-metoxiisomorfinao, se usò
 15. rapidamente en la siguiente reacciòn sin purificaciòn ni caracterizaciòn; se disolviò en 75 ml. de tetrahidrofurano purificado y se diluyò con 400 ml. de amoniaco lÌquido; luego se aÑadiò sodio en pequeños terrones con agitaciòn hasta que
 20. persistiò un color azul intenso durante dos minutos. Se agregò aproximadamente 10 ml. de etanol para descomponer el exceso de sodio. Despues de dejar evaporarse el amoniaco y ponerse a la temperatura ambiente el matraz, se dividiò el residuo muy oscuro entre èter y una soluciòn acuosa
 25. al 10% de hidròxido sòdico. Despues de un minucioso lavado de las capas etèreas con una soluciòn acuosa al 10% de hidròxido sòdico, se secaron dichas capas sobre carbonato potàsico y se evaporaron bajo presiòn disminuida para producir 6,2 gra-
 - 30.



297205

- mos de aceite pardo. La elución de este aceite -
pardo a través de 70 gramos de alúmina neutra de
grado I con benceno-éter, produjo 5,6 gramos de
(-)-N-metil-3-metoxiisomorfinano en forma de acei
5. te incoloro. Después de su purificación a través
de su picrato, seguido de destilación molecular
a 93,-97°C a $1-3 \times 10^{-3}$ mm. de mercurio, tenía -
(alfa)_D²⁷ = -45° (c 1,51, 95% etanol) formò un -
picrato cristalino, con punto de fusión de 203-
10. 214°C (acetona).

- A una solución fría y agitada de 1,9
gramos de bromuro de cianógeno en 15 ml. de clo-
roformo, se añadió rápidamente una solución de -
3,9 gramos de (-)-N-metil-3-metoxiisomorfinano en
15. 40 ml. de cloroformo. Se agitó la solución con -
enfriamiento durante una hora y luego se refluó
suavemente durante 2 horas adicionales. La eva--
poración del cloroformo produjo 5,5 gramos de un
aceite naranja turbio. El aceite se introdujo en
20. éter, se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido
y carbonato sódico diluido. El secado y evapora--
ción del éter produjo 3,8 gramos de un aceite na-
ranja muy viscoso. Se efectuó la elución del acei
te a través de una columna de 120 gramos de alù-
25. mina neutra de grado I con benceno-éter para pro-
ducir 2,1 gramos de (-)-N-ciano-3-metoxiisomorfi--
nano en forma de aceite viscoso incoloro, cuyo --
espectro infrarrojo mostró una fuerte adsorción a
2.200 cm^{-1} , atribuible al grupo N-ciano. Una muesg
30. tra analítica de este compuesto fue preparada me-



257205

diante destilación molecular a 120-124°C a 1×10^{-3} mm. de mercurio; tenía (alfa)_D³⁰ = -161° (c 1,28, 95% etanol).

- Se reflujo durante 18 horas una mezcla
5. de 2,1 gramos de (-)N-ciano-3-metoxiisomorfinano en 140 ml. de ácido clorhídrico al 6%. La solución ácida se basificó con amoníaco y se extrajo con éter. La solución etérea fue extractada con ácido clorhídrico diluido, se basificó la solución ácida con amoníaco y se extrajo la solución básica con éter. El secado y evaporación del éter produjo 1,7 gramos de un aceite amarillo (si se deja reposar, este aceite absorbe fácilmente dióxido de carbono atmosférico y forma un sólido de baja fusión).
 10. La purificación de este aceite mediante su picrato, seguido de destilación molecular a 100-105°C a 1×10^{-3} mm. de mercurio, produjo (-)3-metoxiisomorfinano. Este producto tenía (alfa)_D²⁸ = -35° (c 1,99, 95% etanol). El picrato cristalizó fácilmente a partir de acetona, con punto de fusión de 225-228°C. El L(+)-tartato cristalino fundió a 193,5-195,5°C.
 - 15.
 - 20.

- A una solución de 3,8 gramos de (-)3-metoxiisomorfinano en 60 ml. de diclorometano y 10 ml. de trietilamina, se añadieron 2,4 gramos de cloruro de ciclopropilcarbonilo en 20 ml. de diclorometano. Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 10 horas, se lavó con ácido diluido hasta que las aguas de lavado fueron ácidas y luego se lavó con una solución acuosa diluida de carbonato sódico
- 25.
 - 30.



297205

co. La solución de diclorometano se pasó a través de 10 gramos de alúmina Merck de grado I. La evaporación del diclorometano produjo 4,9 gramos de (-)N-ciclopropilcarbonil-3-metoxiisomorfinano

5. en forma de vidrio amarillo. Se destiló una pequeña porción de este vidrio sobre un dedo frío a 145-148°C a 1×10^{-3} mm. de mercurio, para dar un vidrio incoloro que tenía $(\alpha)_D^{26} = -178$ (c 1,48, 95% etanol).

10. Se trató lentamente una suspensión de 0,7 gramos de hidruro de litio y aluminio en 50 ml. de éter anhidro, con 4,8 gramos de (-)N-ciclopropilcarbonil-3-metoxiisomorfinano en 75 ml. de éter y la resultante mezcla fue agitada luego durante

15. 12 horas a temperatura ambiente. El exceso de hidruro fue descompuesto cuidadosamente con 3 ml. de solución acuosa saturada de sulfato sódico. Después de la separación de las sales aluminicas, se extrajo la solución etérea con ácido

20. clorhídrico diluido. Se basificó la solución ácida con amoníaco y se extrajo con éter. El secado y evaporación del éter produjo 4,2 gramos de (-)N-ciclopropilmetil-3-metoxiisomorfinano en forma de aceite incoloro. La destilación molecular de

25. una pequeña porción de este producto a 125-127°C a 1×10^{-3} mm. de mercurio. Produjo una muestra analítica que tenía $(\alpha)_D^{27} = -90$ (c 1,91, 95% etanol).

Se calentaron hidrocloreuro de piridina

30. (3 gramos) y 1,0 gramos de (-)N-ciclopropilmetil-



297205

- 3-metoxiisomorfinano conjuntamente, bajo una suave corriente de nitrògeno a 215-220°C, durante 16 minutos. Luego se diluyò la mezcla de reacciòn con 30 ml. de agua, se basificò con amoniac y se extractò con cloroformo. El secado y evaporaciòn del cloroformo produjo 1,1 gramos de (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxiisomorfinano en forma de aceite viscoso naranja. Se formò el hidrocloreuro con medio ml. de àcido clorhídrico concentrado; la recristalizaciòn a partir de etanol-agua despuès de la decoloraciòn, produjo 0,6 gramos de hidrocloreuro de (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxiisomorfinano cristalino incoloro, con punto de fusiòn de 258-266°C (sin corregir); $(\alpha)_D^{25} = -83^\circ$ (c 0,50, 95% etanol).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3

- Se refluuyò durante 12 horas una mezcla de 1,40 gramos de (-)3-hidroxiomorfinano, 9,8 ml. de trietilamina y 1,75 gramos de cloruro de ciclobutilcarbonilo en 75 ml. de diclorometano. La resultante soluciòn fuè lavada con àcido 3N clorhídrico, y luego con agua, y se secò y concentrò. Se obtuvieron 2,29 gramos del derivado bis-ciclobutilcarbonilo de (-)3-hidroxiomorfinano. Este producto amorfo se absorbiò fuertemente a 1.730-1.750 y a 1.610-1.630 cm^{-1} en el infrarrojo; se empleò sin ulterior purificaciòn en la siguiente operaciòn.
- 20.
- 25.

- Se calentò bajo reflujo durante 21 horas una soluciòn de 2,28 gramos del derivado bis-
- 30.



297205

- ciclobutilcarbonilo de (-)3-hidroxi-morfinano y -
0,5 gramo de hidruro de litio y aluminio en 120
ml. de tetrahidrofurano purificado. El exceso -
de hidruro se descompuso mediante la adición de -
5. acetato etilico y se tratò la mezcla con 125 ml.
de solución acuosa saturada de tertrato amónico,
se agitó durante una hora y se extractò varias -
veces con diclorometano. La solución de dicloro-
metano lavada, secada y concentrada produjo 1,86
10. gramos de material crudo con punto de fusión de
216,5-219,5°C que, después de varias cristaliza-
ciones a partir de acetato etilico, produjo 1,09
gramo de (-)N-ciclobutilmetil-3-hidroxi-morfinano
en forma de sólido blanco que fundió a 219,2-
15. 219,8°C y tenía $(\alpha)_D^{28} = -92 \pm 1^\circ$ (c 1,03, pi-
ridina). Su metayoduro, preparado en metanol y -
cristalizado a partir de metanol acuoso al 50%,
fundió a 256-257°C (descomposición).

- Cuando se emplean las formas racémica
20. y (+) en lugar de las formas (-) de los materia-
les iniciales empleados en los anteriores ejem-
plos, los productos finales son naturalmente las
formas racémicas y (+), respectivamente, de los
N-(CH₂-Y)-6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-
25. -10,4a-iminoetanofenantrenos de la fórmula I an-
terior.

- En seres humanos, los nuevos compues-
tos de esta invención son agentes valiosos y efi-
caces para producir analgesia cuando se adminis-
30. tran al nivel general de 0,001 a 5 mg. aproximada-



297205

- mente por kg. de peso del sujeto, dependiendo la dosificación naturalmente del compuesto particular que se emplea, del modo de administración, etc. Cuando se emplea una administración intramuscular,
5. la dosis preferida es aproximadamente del orden de 0,004 mg. por kg. a 0,016 mg. por kg. Para una administración oral se emplea la forma de fase libre o una sal; y para una administración parentérica (ordinariamente intramuscular) se emplea
10. una solución acuosa de una sal atóxica soluble, - por ejemplo. la sal lactato. Los siguientes resultados clínicos que se obtuvieron en seres humanos son ilustrativos.

- Una solución de 2,0 gramos de (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi morfina, obtenido como
15. se describe en el ejemplo 1 anterior, en 0,086 ml. de ácido láctico al 85%, se diluyó con agua a un volumen de 100 ml. Al administrarse intramuscularmente la resultante solución (pH 4,3) a sujetos
20. humanos post-operativos (peso medio del orden de 70 kg) a una dosis de 0,5 mg. (calculado como base), se produjo en los sujetos una efectiva y satisfactoria analgesia y la droga fué bien tolerada. El grado de analgesia producida por el nivel de
25. dosificación de 0,5 mg. fue superior al producido por 10 mg. de morfina.

- En animales, los compuestos de esta invención resultaron producir un antagonismo de la analgesia por la morfina y meperidina, y poseer
30. propiedades relajadoras, autoconvulsivas y depresso



297205

ras del sistema nervioso central. A este respecto se ofrecen seguidamente resultados ilustrativos.

- Al ensayarse como analgèsicos en ratas mediante un procedimiento de ensayo Dàmour-Smith
5. modificado (bloqueoamiento de la respuesta con agitación de la cola causada por aplicación de calor radiante a la misma), el (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano produjo resultados negativos a niveles de dosificación subcutánea de 60 y 120 mg. por kg. en tanto que el (-)N-ciclobutilmetil-3-hidroxi-morfinano produjo resultados positivos, siendo el porcentaje de máximo efecto posible a niveles de dosificación subcutánea de 30, 60 y 120 mg. por kg. del 57%, 41% y 79%, respectivamente. Em-
 10. pleando ratones en el método de placa caliente de Eddy con el lamido de garra como punto final, la Ed_{50} calculada fue de 73 mg. por kg, para el (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano y para la meperidina fue de 45 mg por kg.
 15. El (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano y al (-)N-ciclobutilmetil-3-hidroxi-morfinano contrarrestaron eficazmente la analgesia por morfina y meperidina en las ratas. Se administraron dosificaciones graduadas del antagonista subcutáneamente 10 minutos antes de la medicación con hidroc-
 20. cloruro de meperidina (60 mg. por kg. de peso del cuerpo) y sulfato de morfina (15 mg. por kg. de peso del cuerpo) 30 minutos más tarde se ensayaron todos los animales a efectos de respuesta al calor
 25. radiante aplicado a la cola y se calcularon las do-
 - 30.



297203

sis productoras de un antagonismo del 50% (AD_{50}) - del efecto analgésico de la morfina y la meperidina. Los resultados obtenidos usando el compuesto - ciclopropilmetílico fueron los siguientes, empleando 5. do nalorfina como droga de referencia:

	AD_{50} - Morfina		AD_{50} - Meperidina	
	mg/kg [‡]	micromolèculas gramo por kg [‡]	mg/kg	micromolècu las-gramo
Nalorfina	0.130	0.42	0.134	0.43
Compuesto <u>ci</u> clopropilme- tilico	0.038	0.128	0.034	0.114

[‡] Expresado en términos de la base.

En un ensayo similar, se observò que la AD_{50} para el (-)N-ciclobutilmetil-3-hidroximorfina- no frente a la meperidina era de 6,4 mg. por kg. - subcutáneamente.

En un procedimiento de ensayo con criba inclinada, usando ratones, se comparò el (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroximorfinano con meprobamato. Los números de batones que cayeron durante un periodo - de observación de 30 minutos se emplearon como cálculo de los respectivos valores de ED_{50} , que resultaron ser de 15 mg. por kg. de peso del cuerpo para el compuesto ciclopropilmetílico y aproximadamente

237205



- 128 mg. por kg. para el meprobamato. La administración intravenosa de 5 mg. por kg. de (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano en gatos anestesiados produjo una marcada reducción del reflejo linguomandibular al tiempo que tuvo un efecto solamente muy ligero sobre el reflejo rotular; el compuesto de ensayo era aproximadamente de 4 a 5 veces más potente que la mefenesina a este respecto. El (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano -
5. resultò ser también un potente anticonvulsivo al ensayarse en ratones de acuerdo con los procedimientos de electro-shock máximo y con metrazol; - fue aproximadamente de 1/2 a 1/3 tan activo como el fenobarbital en el bloqueamiento de agarrotamientos debidos a metrazol intravenoso (50 mg. por kg), siendo los valores calculados de ED₅₀ de - 20,5 ± 2,0 mg. por kg. p.i. y 8,9 ± 2,7 mg. por kg. p.i., respectivamente; y las convulsiones por electro -shock máximo, provocadas por 50 mA aplicadas a ambas córneas, dejó de producirse en un 50% de los ratones después de 24,5 mg por kg. p.i. del compuesto ciclopropilmetilico y 6,2 mg. por kg. de 5,5-difenilhidantoina.
- 10.
- 15.
- 20.

Los estudios que se realizaron sobre la toxicidad intravenosa aguda del (-)N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano en ratones y ratas, irritación intradèrmica en conejos y tolerancia de la dosificación en monos, se resumen como sigue:

25.

Toxicidad aguda en ratones y ratas.- El compuesto de ensayo se probò a 3 niveles de dosifi-

30.



297205

cación empleando 10 animales por dosis. La dosis letal intravenosa calculada para un 50% de los animales (LD_{50}) fuè de $24 \pm 2,0$ mg. por kg. para los ratones y de $23 \pm 1,4$ mg. por kg. para las

5. ratas.

Irritacion intradèrmica en los cone-
jos.- Se observò una suave irritaciòn tras la administraciòn de una soluciòn al 0,25% del compuesto de ensayo. La concentraciòn irritante umbral de acuerdo con el procedimiento Trypan Blue fue calculada como del 0,25%.

10.

Tolerancia de dosis simples i.m. en monos.- Dos grupos de monos rhesus recibieron, cada uno de ellos, el compuesto de ensayo en -

15. días alternos. Se administraron dosis intramusculares simples de 0,25 a 8,0 mg. por kg. en forma de soluciòn al 2%. Se observaron cuidadosamente los monos a efectos de cambios en el ritmo respiratorio, ritmo cardiaco, comportamiento general,

20. aspecto de los ojos, hàbitos de alimentaciòn y defecaciòn. Se examinaron los puntos de inyecciòn a efectos de evidencia de dolor, rojez e hinchazòn. Los resultados indican que:

0,25 mg. por kg fuè muy bien tolerado; no se observò ninguna actividad farmacològica;

25.

de 0,5 a 4,0 mg. por kg. fue tolerado; se observaron la sedaciòn incoordinaciòn, depresiòn respiratoria e inactividad relacionadas con

30. la dosis. Ademàs, se observò una ligera depresiòn

297205



del ritmo cardiaco a 4,0 mg. por kg;

- 8,0 mg. por kg diò lugar a intensas reacciones farmacològicas: severas ataxia y posturaciòn, moderada depresión del ritmo respiratorio y ritmo cardiaco, profusa salivaciòn. Comenzò una recuperaciòn gradual una hora despuès de la inyecciòn, que se completò al cabo de 6 a 8 horas.
- 5.

- El peso del cuerpo y el consumo de alimentos por los monos intramuscularmente inyectados con el compuesto de ensayo fueron normales durante este estudio. No hubo evidencia alguna de dolor, rojez o hinchazòn en los puntos de inyecciòn. En los monos adictos a la morfina y con dosis del òrden de 0,04 a 0,25 mg. por kg, el compuesto de ensayo precipitò los sntomas de màxima intensidad propios de la supresiòn de aquella (siendo por consiguiente incapaz de sustentar la aficiòn a la morfina) y se distinguiò por una duraciòn notable de su acciòn (24 horas).
- 10.
- 15.
- 20.

Esta solicitud es continuaciòn en parte de mi anterior solicitud copendiente n° 169.089, depositada el 26 de Enero de 1962.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la pràctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles

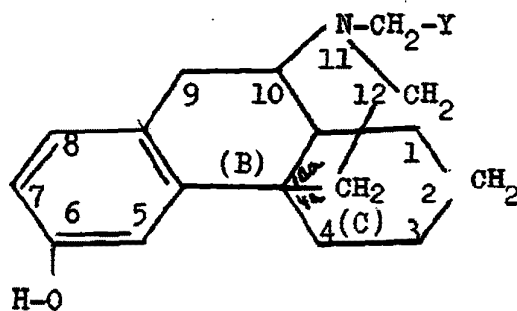


297205

de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace cons--

5. tar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en EE.UU. de América, acogien--
5. dose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo -
- lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO DE PRO-
10. DUCION DE COMPUESTOS ANALGESICOS"; caracterizandose por lo siguiente:

- 1ª.- "Procedimiento de producción de -
- compuestos analgèsicos", especialmente para la -
- producción de N-(CH₂-Y)-6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-
15. exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantrenos, que pueden existir en forma cis o trans y que responden a la fórmula general



- en la que Y es un grupo ciclopropilo o ciclobutilo,
- caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro
20. de ácido de fórmula Y-CO-Cl (Y teniendo Y el mismo sentido que antes) con 6-hidroxi- ò 6-metoxi-1,3, 4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantreno



297205

y se reduce el N-(CO-Y)-6-hidroxi-ò -6-metoxi-1, 3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenan-- treno así obtenido, por tratamiento con hidruro - de litio y de aluminio y, si hay lugar, se efec--

5. túa una O-demetilación para transformar el grupo 6-metoxi en grupo 6-hidroxi.

- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar - cloruro de ciclopropilcarbonilo con (-)iminoetano-
10. fenantreno apropiado (6-hidroxi-ò 6-metoxil-1,3, 4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminofenantreno) pa-- ra obtener el (-)N-ciclopropilmetil-6-hidroxi-1,3, 4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantre-- no $\left[(-)N\text{-ciclopropilmetil-3-hidroxi-morfinano}\right]$.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar cloruro de ciclobutilcarbonilo con (-)-6-hidroxi ò -6-metoxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminofenantreno, para obtener el (-)N-ciclo-
20. butilmetil-6-hidroxi-1,3,4,9,10,10a-exahidro-2H-10,4a-iminoetanofenantreno $\left[(-)N\text{-ciclobutilmetil-3-hidroxi-morfinano}\right]$.

- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto obtenido
25. se pone en reacción con un ácido o con una base - para obtener, respectivamente, la sal de adición - de ácido o el fenolato correspondiente.

- 5ª.- Procedimiento de producción de com-
puestos analgésicos; tal y como queda sustancial--
30. mente descrito en la presente Memoria.



297205

Esta Memoria consta de VEINTICUATRO -
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

4 FEB 1964

RESEARCH CORPORATION.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
S.A.