



301465

MEMORIA DESCRIPTIVA

QUE SE ACOMPAÑA A LA SOLICITUD DE REGISTRO DE

PATENTE DE INTRODUCCION

por diez años, en España y Provincias de Ultramar,

a favor de

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEU-
TICOS, S.A. "FAES", domiciliada en LAMIACO (BIIBAO)

por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO BIS-
NICOTINATO DE MORFINA"

La presente Memoria se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo ester bis-nicotínico de la morfina, que tiene particular importancia debido a sus notables propiedades farmacológicas, descritas con más detalle en lo que sigue.

5

El procedimiento que se emplea en la preparación de este compuesto ha sido descrito en la patente austriaca nº 202.282 del año 1.958, donde se dice que la obtención



10 de este producto transcurre normalmente cuando se condensa la morfina o alguna de sus sales (preferentemente el clorhidrato) con derivados funcionales del ácido nicotínico, como son por ejemplo, el anhídrido nicotínico ó los halogenuros del ácido nicotínico en forma de las sales haloideas correspondientes.

15 Eventualmente también pueden emplearse directamente el ácido nicotínico y la morfina, mediante la adición, por ejemplo, de oxiclورو de fósforo, En caso de utilizarse las sales haloideas de los halogenuros de nicotinoilo, particularmente el clorhidrato del cloruro de nicotinoilo, ó bien
20 el ácido nicotínico, la reacción transcurre ventajosamente en presencia de bases terciarias. Como tales sirven, por ejemplo, la piridina, quinoleína, dimetilanilina y otras semejantes.

25 En caso necesario puede recurrirse al empleo de disolventes inertes, cuales son los alquilbencenos y clorobencenos.

30 Por esterificación de la morfina, se modifican valiosamente sus propiedades farmacológicas. Así, el éster bisnicotínico de la morfina, se ha mostrado en las investigaciones farmacológicas y clínicas como un nuevo analgésico muy activo. En comparación con otros alcaloides, clorhidrato de morfina por ejemplo, se distingue por sus efectos analgésicos notablemente más intensos y su acción más rápida y persistente por casi el doble de tiempo. Además, este nuevo éster es muy bien tolerado y en los ensayos clínicos no
35 se observarán efectos secundarios indeseables.

Los siguientes ejemplos aclararán mejor las condiciones de trabajo en que se lleva a efecto el procedimiento cuya Patente de Introducción se solicita, sin que por otra



40

parte, se considere circunscrita esta Patente a los detalles referidos en estos ejemplos, que tienen carácter meramente descriptivo y en ningún caso limitativo.

45

50

55

60

Ejemplo 1º) Se calientan a 100°C 11,1 partes del trihidrato de clorhidrato de morfina con objeto de eliminar el agua de cristalización y el producto anhidro se añade con agitación sobre 60 partes de anhídrido nicotínico fundido a unos 120°C. Se continúa agitando a la misma temperatura aproximadamente unos 80 minutos; se deja enfriar la masa y se trata con 55 partes de bicarbonato sódico en 300 volúmenes de agua, calentando suavemente. Con ello el exceso de ácido nicotínico se disuelve en forma de sal sódica, quedando el producto suspendido como un fino polvo cristalino. Después de añadir una pequeña cantidad de carbonato sódico, se deja reposar algún tiempo, se escurre, lava con agua y seca. Se obtienen 13,4 partes de producto bruto, que se disuelven en 125 volúmenes de ácido clorhídrico al 2,5%, se decolora con carbón si es preciso y el filtrado se trata con solución de bicarbonato sódico, obteniéndose 11,4 partes de dinicotinoil morfina en forma de cristales blancos que funden a 175-175,5°C. La combinación contiene agua de cristalización que pierde por secado a 100°. En agua es prácticamente insoluble, su clorhidrato en cambio se disuelve perfectamente.

65

La condensación puede realizarse también a partir de morfina base.

70

Ejemplo 2º) Se vierten en 60 volúmenes de piridina a la temperatura ambiente, 8 partes de clorhidrato de morfina seco y 40 partes de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo alternativamente, de tal modo que la temperatura no pase de 25-30°C, manteniendo la agitación y la misma temperatura durante 6-8 horas. Al final, la masa aparece pastosa



75

80

85

90

95

100

y se procede a disolverla en una cantidad de agua igual a 200 veces la de clorhidrato de morfina empleado. A la solución filtrada se añade bicarbonato sódico hasta que cese el desprendimiento de anhídrido carbónico y luego solución de carbonato sódico hasta que termine la precipitación. El producto se separa al principio en forma de finísimas gotas, las cuales se transforman rápidamente en cristales fácilmente filtrables. Después de lavar con agua y secar, se obtienen 10 partes de la nueva combinación, idéntica a la obtenida según el ejemplo 1º). Para purificarla se disuelve en ácido clorhídrico 0,1 N calentando suavemente, se decolora, filtra y precipita con bicarbonato sódico y solución de carbonato sódico; el precipitado se escurre, lava con agua y seca. El producto funde con pérdida de agua de cristalización a 174,5-175°C.

Ejemplo 3º) Se anhidrizan 19 partes de clorhidrato de morfina trihidratado y se suspenden en 80 volúmenes de piridina junto con 19 partes de ácido nicotínico; enseguida, con enfriamiento y continuada agitación, se añaden 15 partes de oxiclóruo de fósforo en porciones y teniendo cuidado que la temperatura no suba de 25°C. La mezcla se deja estar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se trata luego con 1.000 volúmenes de agua y tan pronto como está todo disuelto, se destilan el agua y la piridina, preferentemente al vacío. Después el líquido residual se vuelve a disolver en 400 volúmenes de agua, se trata con bicarbonato hasta que cese el desprendimiento de anhídrido carbónico y se añade finalmente algo de carbonato sódico. Del líquido comienza separarse pronto unos cristales que después de unas horas de reposo se recogen, lavan con agua y secan. El rendimiento es de 19 partes. Por disolución en ácido clorhídrico normal, decoloración con carbón activo y precipitación con bicarbonato y carbonato sódicos, se obtiene un producto blanco que

- 5 - 301465



105 funde a 174,5-175°, idéntico al obtenido en los ejemplos anteriores.

110 Descrita suficientemente en lo que precede la naturaleza y objeto de la presente solicitud, así como el modo de llevarla ventajosamente a la práctica, demostrado que se trata de un positivo adelanto sobre lo hasta ahora conocido y practicado, y que su adopción resultará beneficiosa, se solicita registro de Patente de Introducción por diez años en España y Provincias de Ultramar, con arreglo a las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 115 1º Procedimiento para obtener el nuevo éster bis-nicotínico de la morfina, caracterizado porque se esterifica el ácido nicotínico o sus derivados funcionales, tales como el anhídrido nicotínico ó las sales haloideas de los haluros de nicotinoilo, particularmente el clorhidrato del cloruro del ácido nicotínico, con la morfina.
- 120 2º Procedimiento según la reivindicación 1º, caracterizado también porque cuando se emplea el ácido nicotínico, la esterificación de la morfina se conduce en presencia de un agente anhidrizante, como el oxiclорuro de fósforo.
- 125 3º Procedimiento según las reivindicaciones 1º y 2º, caracterizado además porque se emplea en la esterificación una sal de la morfina, preferentemente el clorhidrato.
- 130 4º Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación se realiza en presencia de una base terciaria, como piridina, quinoleína, dimetilánilina, u otras análogas.

La presente Patente de Introducción debe recaer sobre:

- 5º "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO BISCOTINATO DE MORFINA"

- 6 -

301465



Todo ello según queda sustancialmente descrito en esta Memoria y sus Reivindicaciones para los fines especificados.

Madrid, 26 de junio de 1.964

El Ingeniero Agente

~~BRAULIO BERGUERA~~

P. P.