

500.72

P.- 40.339

Case 1/311

P 16 70 318.7

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C	07
17 FEB. 1969	

para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por **20** años

a nombre de **C. H. SOEHRINGER SOHN**

entidad / ~~alemana~~ alemana

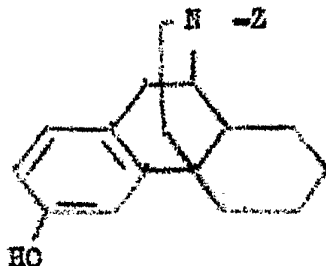
con domicilio en **Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana**

por: **"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS (-) -3-
HIDROKIMORFINANOS N-SUSTITUIDOS"**

(Clase Internacional 007a A61k)

El invento concierne a nuevos (-)-3-hidroxi-morfinanos N-sustituídos de la fórmula general

5

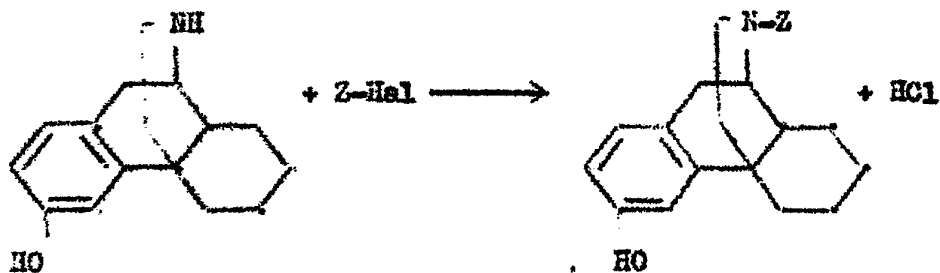


10 en que Z significa el radical 2-ciclohexenilo o el radical 1-ciclohexenilmetilo, así como a sus sales por adición de ácido.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por la reacción de (-)-3-hidroxi-morfinano con un compuesto de la fórmula general Z-Hal, en que Z posee los significados antes indicados, y Hal representa un átomo de halógeno, de acuerdo con el esquema de reacción:

15

20



25

La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente orgánico apropiado y de un agente fijador de ácido, por ejemplo bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, óxido de calcio, óxido de magnesio o dicitclohexiletilamina, convenientemente a temperaturas entre 30 y 150°C.

30

Los participantes en la reacción pueden ser empleados en

este caso en la proporción en moles 1:1; preferiblemente se aplica sin embargo el compuesto Z-11a1 en exceso. En calidad de disolvente se prefieren alcoholatos, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

5 En caso deseado, un compuesto de la fórmula general I puede ser transformado en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua. Acidos apropiados para la formación de sal son por ejemplo ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; y además ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido salicílico, 10 ácido metanosulfónico o ácido toluensulfónico.

15 En el caso de los nuevos compuestos se trata de analgésicos con acción antagonista de la morfina, es decir, se trata de compuestos que pueden ser empleados en calidad de analgésicos para animales de sangre caliente, sin provocar toxicomanía.

20 Según es conocido, la morfina y otros fuertes narcóticos en aplicación regular provocan toxicomanía, es decir los animales de sangre caliente tratados con dicha droga experimentan una necesidad psíquica y física de aplicar el narcótico a intervalos de tiempo cada vez mas cortos, para mantener su bienestar. Si se le retira el agente, reacciona de acuerdo con los síntomas del síndrome de abstinencia, con temblores, espasmos y accesos de sudor, etc.

30 Los analgésicos con acción antagonista de la mor

5 fina son sustancias capaces de eliminar total o parcial-
mente las acciones de la morfina y, por ejemplo en el ca-
so de animales morfínomanos (animales que se habituaron o
acostumbraron a la morfina), son capaces de provocar es-
tos fenómenos de supresión o retirada. Como estas sustan-
cias poseen sin embargo una acción analgésica propia, pue-
den ser empleadas en calidad de analgésicos, pudiéndose -
llegar a la conclusión, en virtud de la comprobada acción
antagonista de la morfina, de que en su aplicación no pro-
ducen ninguna toxicomanía o hábito.

10 La acción analgésica de compuestos que han mos-
trado en animales una acción antagonista de la morfina es
sin embargo solo difícilmente o de ninguna manera compro-
bable en ensayos con animales; se muestra frecuentemente
15 solo en la clínica. En los Estados Unidos se han desarro-
llado analgésicos centrales que en ensayos con animales -
solo mostraban antagonismo de la morfina y en los cuales
no se pudo comprobar ninguna analgesia. Estos compuestos,
de manera sorprendente, se mostraron a continuación en -
20 hombres como fuertes analgésicos, y como simultáneamente
se han mostrado en animales como antagonistas de la morfi-
na, no se ha de contar en su aplicación con ningún peli-
gro de toxicomanía.

25 Además de ésto, la teoría opina desde hace algu-
nos años que compuestos que muestran una acción antagonis-
ta de la morfina especialmente intensa en ensayo con ani-
males y que simultáneamente muestran una intensa acción -
analgésica, también llevan aparejadas acciones secundarias
psicotomínicas (alucinógenas) intensas, mientras que -
30 agentes antagonistas de la morfina relativamente débiles

actúan en hombres generalmente de forma intensamente analgésica y no poseen ninguna acción secundaria o solamente pequeñas acciones secundarias (vease para ello A.S. Keate y J. Telford, "Drug Design", volumen 45, páginas 162-176 (1.964).

Los nuevos compuestos fueron ensayados en ratones en cuanto a su acción analgésica y antagonista de la morfina, realizándose en particular los siguientes ensayos:

1.- Ensayo de la acción analgésica.

a) Según el método de S. Haffner (vease "Deutsche medizinische Wochenschrift", volumen 54, página 731-733 (1.929). Este método consiste en que ratones blancos son pellizcados en la raíz de la cola con una pinza bajo presión constante. Los animales no tratados previamente muestran en este caso claramente una reacción de dolor tal como quejidos o movimientos de defensa; mediante analgésicos fuertes estas reacciones pueden ser debilitadas o eliminadas totalmente.

b) Ensayo de contorsión (vease E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, "Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine", volumen 23, página 97 (1.957).

Los ratones reciben intraperitonealmente una cierta cantidad de fenilquinona; esta sustancia produce en los animales ataques espasmódicos. Por administración subcutánea o peroral de un analgésico, los ataques pueden ser reducidos o eliminados totalmente.

Como D.E.₅₀ se designa la dosis que en a) prolonga en aproximadamente 50% el tiempo de reacción normal de los animales, y en b) disminuye en aproximadamente 50%

los ataques espasmódicos.

2.- Ensayo de la acción antagónica de la morfina.

5 De acuerdo con el método de Haffner (vease en 1 a).

De acuerdo con el método indicado en 1 a para comprobar la acción analgésica puede tener lugar también el ensayo de la acción antagonista de la morfina. Con este fin, ratones blancos reciben por inyección subcutánea 10 porciones de 15mg/kg de morfina cada uno; esta es en el caso presente la dosis que en el ensayo en cuanto a la analgesia según el método descrito por Haffner en el caso del 80% de los animales produce una total insensibilidad frente a la excitación de dolor.

15 Subsiguientemente los animales reciben dosis crecientes de la sustancia que ha de ser investigada, también inyectadas subcutáneamente; se presenta un antagonismo de la morfina cuando el porcentaje de 80% de animales insensibles (analgésicos) se hace mas pequeño con cantidades 20 crecientes del agente antagonista.

En la siguiente tabla están reunidos los resultados de ensayo obtenidos:

Compuesto	Analgesia	
	Haffner	Contorsión
Clorhidrato de (-)-N-(2-ciclohexenil)-3-hidroximorfinano	Inactivo	2,1 mg/kg

Clorhidrato de (-)-N-(1-ciclohexenilmetil)-3-hidroximorfinano Inactivo 80 mg/kg

5 Compuesto Antagonismo D.L.₅₀ s.c.
de morfina

10 Clorhidrato de (-)-N-(2-ciclohexenil)-3-hidroximorfinano 10 mg/kg
50% de analgesia > 250 mg/kg
30 mg/kg
10% de analgesia
100 mg/kg
10% de analgesia

15 Clorhidrato de (-)-N-(1-ciclohexenilmetil)-3-hidroximorfinano 10 mg/kg
50% de analgesia > 200 mg/kg
30 mg/kg
20% de analgesia
100 mg/kg
0% de analgesia

20 Para la aplicación en la terapéutica se mezclan sales por adición de ácido apropiadas de los nuevos compuestos con sustancias de carga o vehículos, agentes de extensión, de disgregación, aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes, disolventes o solubilizadores o agentes para lograr un efecto de liberación retardada farmacéuticos usuales, que permiten una aplicación enteral o parenteral. En calidad de formas de preparado farmacéutico se consideran por ejemplo tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones, pudiendo añadir además de las nuevas sustancias activas, también agentes de conservación o de estabilización, emulgen

25

30

tes, sustancias tampón y eventualmente otros agentes terapeúticos apropiados. Los preparados farmacéuticos deben contener en general 10 a 300 mg, preferiblemente 50 a 200 mg de sustancia activa por dosis.

5 Los siguientes ejemplos explican la preparación de las sustancias de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1

(-)-N-(1-Ciclohexenilmetil)-3-hidroxi-morfinano.

2,43 g (0,01 moles) de (-)-3-hidroxi-morfinano,
10 1,26 g de bicarbonato de sodio y 1,93 g (0,011 moles) de bromuro de ciclohexenilmetilo son calentados bajo reflujo durante 2 horas en una mezcla de 15 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano. Después de someter a evaporación en vacío, se extrae por agitación con cloroformo
15 y agua, y la capa acuosa es extraída una vez más con cloroformo. Las soluciones cloroformicas reunidas son lavadas tres veces con agua, son secadas con sulfato de sodio, y se evapora el disolvente. El residuo de base es disuelto en aproximadamente 10 ml de etanol, es acidificado con
20 ácido bromhídrico al 48%, y la solución es mezclada con éter absoluto hasta formación de turbiedad. Cristalizan 3,5 g (81,5% de la teoría) de bromhidrato de (-)-N-(1-ciclohexenilmetil)-3-hidroxi-morfinano de punto de fusión -
251-253°C.

25 De manera análoga, se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 175°C (con descomposición).

Ejemplo 2

(-)-N-(2-ciclohexenil)-3-hidroxi-morfinano.

2,43 g (0,01 moles) de (1-)-3-hidroxi-morfinano,
30 1,6 g de carbonato de sodio y 1,93 g (0,012 moles) de bro-

muro de 2-ciclohexenilo son puestos a ebullición bajo re-
 flujo durante 2 horas en 15 ml de dimetilformamida y 25 -
 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es tratada
 tal como se describe en el Ejemplo 1. El residuo de base
 5 es cristalizado a partir de etanol al 80%. Se obtienen -
 2,5 g (77,5% de la teoría) de base de punto de fusión -
 171-172°C. Bromhidrato; punto de fusión 163°C (con des-
 composición). Clorhidrato; punto de fusión 115°C (con des-
 composición).

10

Ejemplo 3.

Grageas.

Bromhidrato de (-)-N-(1-ciclo
 hexenilmetil)-3-hidroximorfi
 nano

50 mg

15

Lactosa

65 mg

Fécula de maiz

90 mg

Fosfato de calcio secundario

35 mg

Almidones solubles

3 mg

Estearato de magnesio

3 mg

20

Acido silícico coloidal

4 mg

250 mg

Ejemplo 4

Amoollas.

Clorhidrato de (-)-N-(2-ciclo
 hexenil)-3-hidroximorfinano

20,0 mg

25

Cloruro de sodio

18,0 mg

Agua destilada, hasta

2 ml

30

Esta solicitud que corresponde a la presentada
 en la República Federal Alemana, el 19 de Febrero de 1.968.

na P-16 70 318.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

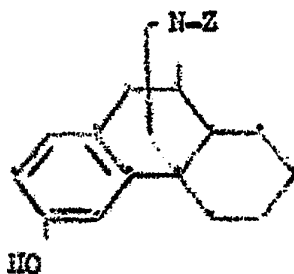
5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se -
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
(-)-3-hidroximorfinaos N-sustituidos de la fórmula gene-
ral:

15



20

en que Z significa el radical 2-ciclohexenilo ó 1-ciclohex-
enilustilo así como sus sales por adición de ácido, caracte-
rizado porque se hace reaccionar (-)-3-hidroximorfina-
no con un compuesto de la fórmula general Z-Hal, en que
Z posee los significados antes citados y Hal significa un
átomo de halógeno, preferiblemente en presencia de un di-
solvente orgánico y de un agente fijador de ácido, y se -
transforma al compuesto de la fórmula I así obtenido en -
caso de secado, según métodos usuales, en una sal por adi-

30

ción fisiológicamente compatible.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se realiza la reacción en una mezcla de
dimetilformamida y tetrahidrofurano.

5 3.- Procedimiento para la preparación de nuevos
(-)-3-hidroxi morfinaos N-sustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de once hojas escritas a u
quina por una sola cara.

Madrid,

17 FEB 1969

[Handwritten signature]