

PATENTE DE INVENCION

=====
Case X3526.

410947

410947



25 GEN 1972

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CARBAMATOS DE NORACIMETADOL

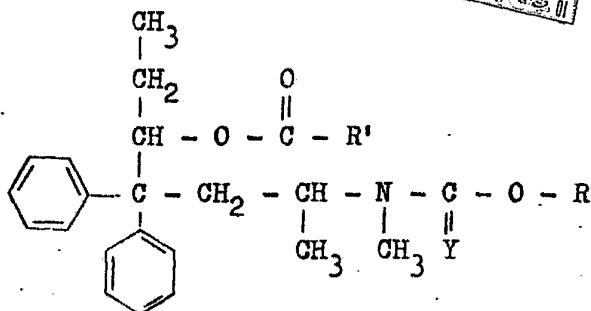
=====
ELI. LILLY AND COMPANY
COYC
=====

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, residente en 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, EE.UU. de A.

=====
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar carbamatos de noracimetadol de fórmula I:

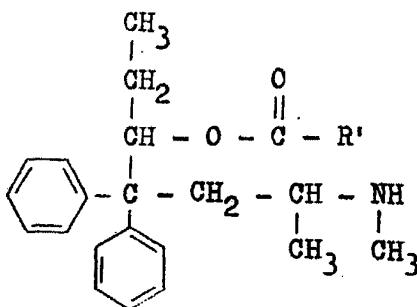
410947

- 2 -



en la que R' es metilo o etilo, Y es oxígeno o azufre y R es alquilo con 1 a 5 átomos de carbono o fenilo, caracterizado porque comprende acilar o tioacilar noracetilmetadol o su análogo de ácido propiónico, de fórmula II:

5.



en la que R' se define como anteriormente.

El metadón (denominado sistemáticamente dl-4,4-difenil-6-dimetilamino-3-heptanona) es analgesicamente activo con

10.

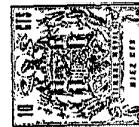
una capacidad de adicción baja. Por consiguiente, el compuesto llega a ser un serio candidato para utilizarse en el tratamiento de la adicción a la heroína puesto que proporciona la posibilidad de reprimir los síntomas que acompañan a la retirada de heroína en las personas adictas a la misma. Un adicto,

15.

en el proceso de retirada de la heroína, es capaz de soportarlo mediante la toma de una dosis diaria de metadón y llevar a cabo todavía trabajos útiles y ganarse la vida, si bien la persona en cuestión puede convertirse en un adicto del metadón en el proceso. Adicionalmente, el adicto, con el fin de sopor-

20.

tar su habito, no tiene necesidad ya de recurrir al robo o a



prostitución. El metadón es oralmente activo y el costo diario para un adicto es mucho más pequeño en comparación con el costo diario de la heroína.

5. Sin embargo, el metadón sufre el inconveniente, al igual que la droga heroína, de que puede ser "inyectado" al igual que la heroína y resulta más adictiva ya que produce más euforia, cuando se administra por esta vía que cuando se toma por vía oral. En segundo lugar, sería deseable poseer un compuesto capaz de sustituir la heroína en un adicto que tuviera
10. una duración de acción algo más larga que el metadón, al objeto de que no fuera necesario para la persona adicta recurrir diariamente al mantenimiento clínico para recibir su medicación.

15. El metadón fué descubierto en Alemania durante la II Guerra Mundial y se ha vendido como un analgésico a la vista de las hostilidades creadas en la mayoría de los países del mundo. Los productos de reducción del metadón son alcoholes conocidos como metadoles y los derivados acílicos del grupo alcohólico se conocen como acimetadoles. Tanto los metadoles
20. como los acimetadoles son analgésicos activos. Los derivados nor del metadón (por el término nor se quiere dar a entender aquellos compuestos que tienen un grupo metilamino en lugar de un grupo dimetilamino, en el compuesto metadón) son inestables al lado de los derivados nor de los metadoles, y los acimetadoles son muy estables. Los noracimetadoles se describen en la
25. Patente USA No. 3.021.360, concedida el 13 de febrero de 1962.

30. Grupos ilustrativos de R, cuando este radical representa un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 2-pentilo, n-amilo, isoamilo, 3-pentilo,



3-metil-2-butilo, 2-metil-2-butilo y similares.

Compuestos representados por la fórmula anterior I, incluyen los siguientes:

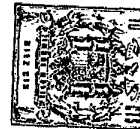
5. N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)-
carbamato de t-butilo
- N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-propionoxi-n-hexil)-
carbamato de neopentilo
- N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)-
carbamato de sec-amilo
10. N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-propionoxi-n-hexil)-
carbamato de n-propilo.

Podrá observarse que los compuestos representados por la fórmula I anterior, poseen dos átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, son posibles cuatro formas diferentes de cada compuesto, consistiendo éstas en dos pares diastereo-isoméricos, cada uno de los cuales puede resolverse en isómeros dextro- y levo-rotativos. Puesto que en la actualidad no es posible asignar una configuración espacial absoluta a los pares diastereo-isoméricos, éstos han sido designados arbitrariamente como isómeros α y β , habiéndose dado la designación α para aquel par diastereo-isomérico, o más apropiadamente, para el par racémico, que tiene una solubilidad inferior.

15. 20.

Ambos pares diastereo-isoméricos α y β tienen utilidad ya que son analgésicamente activos. Con el par α -dl, el isómero l tiene actividad analgésica, siendo el isómero d analgésicamente inactivo. A pesar de que se prefiere el empleo del isómero α -l puro como analgésico o para utilizarse en el tratamiento de los síntomas de la retirada de la heroína, el par α -dl ó diastereo-isomérico, sin resolver, resulta útil para

25. 30. las mismas finalidades de acuerdo con su contenido analgésico,



siendo el contenido analgésico la mitad del contenido del isómero l activo puro.

5. Con el par diastereoisomérico β -dl, el isómero β -l es más activo analgésicamente. Al igual que con el par α -dl, el racemato sin resolver es útil como analgésico y para aliviar los síntomas de retirada de la heroína.

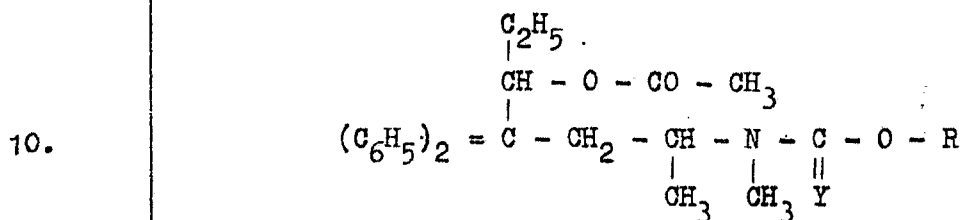
10. Como anteriormente se ha establecido, los compuestos representados por la fórmula I anterior poseen acción analgésica, tal y como se midió por el método de Robbins, J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 44 497 (1955). Según este procedimiento, el cual consiste en una modificación del método descrito por Davies et al, Brit. J. Pharmacol. 1 255 (1946), se dividieron unas ratas en grupos de cuatro y a las mismas se administraron concentraciones apropiadas del analgésico a ensayar, administrándose un nivel de dosificación por grupo de ratas. Uno de dichos grupos de ratas se utilizó como grupo de control y se administró al mismo, oralmente, el medio utilizado para la administración del analgésico mismo. La actividad analgésica de los compuestos administrados fué medida mediante un incremento en el tiempo de reacción para un estímulo doloroso con respecto al tiempo de reacción del grupo de control de ratas para idéntico estímulo. En este caso, el estímulo doloroso consiste en aplicar calor, siendo agarrado el rabo de las ratas entre los dedos pulgar e índice del operador, equidistante entre los laterales de una varilla eléctricamente calentada.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La siguiente Tabla I proporciona los resultados del ensayo de compuestos representativos de fórmula I como analgésicos, mediante el método anteriormente descrito. En dicha tabla, la columna 1 muestra el sustituyente Y para la fórmula



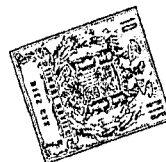
mostrada en el encabezamiento de la tabla, la columna 2 muestra el sustituyente R, la columna 3 muestra la dosis oral en mg/kg, la columna 4 muestra el tiempo de acción analgésica máxima, siendo este tiempo aquél en el cual se mide la respuesta analgésica, y la columna 5 muestra la prolongación de tiempo en segundos para la respuesta del grupo tratado para el estímulo doloroso con respecto al tiempo de respuesta del grupo de control.

Tabla 1



| | Y | R | Dosis oral mg/kg | Acción analgésica máxima | Prolongación de tiempo en segundos | |
|-----|-----|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------|
| 5. | 0 | Etilo (α - <u>dl</u>) | 10,0 5,0 2,0 | 3 m. 3 m. 3 hr. | 13,3 ~6,5 ~2,0 | |
| | 15. | 0 | Etilo (α - <u>d</u>) | 20 | 4 m. | Inactivo |
| | | 0 | Etilo (α - <u>l</u>) | 5,0 2,5 | 4 hr. 4 hr. | max. ~9,5 |
| 20. | 0 | Etilo (β - <u>dl</u>) | 20 10 | 4 hr. 4 hr. | 13,7 3,9 | |
| | 0 | Isopropilo (α - <u>dl</u>) | 20 | 3 m. | 7,65 | |
| | 0 | Fenilo (α - <u>dl</u>) | 20 | 3 hr. | 3,0 | |
| | 0 | sec.-butilo (α - <u>dl</u>) | 20 | 3 hr. | 21,9 | |
| 25. | 0 | n-butilo (α - <u>dl</u>) | 20 | 3 m. | 16,3 | |
| | S | Etilo (α - <u>dl</u>) | 20 | 3 hr. | 9,55 | |

Otros compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula I, poseen una actividad analgésica comparable, si bien la dosis necesaria para dar una prolongación de tiempo de 6,5



segundos puede ser algo más elevada que las registradas en la tabla anterior. En adición, el tiempo de acción analgésica máxima variará en algún grado de un compuesto a otro; para ciertos compuestos, el tiempo de acción analgésica máxima es de unas 3 horas y para otros de unas 4 horas.

5.

Los compuestos de fórmula I demuestran también su acción analgésica en el ensayo de contorsionamiento del ratón descrito por Koster et al, Fed. Proc. Soc. Exptl. Biol. 18 412 (1969).

10.

Los compuestos de fórmula I son relativamente atóxicos ya que su dosis analgésicamente eficaz es baja en comparación con la dosis en la cual aparecen signos tóxicos. La siguiente Tabla 2 registra la dosis letal para el 50 % de ratas (LD_{50}) para N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)-

15.

carbamato de α -dl-etilo. En dicha tabla, la columna 1 proporciona la vía de administración del compuesto y la columna 2 muestra el valor LD_{50} determinado a partir de la mortalidad existente entre los grupos de ratas para diversos niveles de dosificación.

20.

Tabla 2

Toxicidad de N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)-carbamato de α -dl-etilo.

25.

| <u>Vía</u> | <u>LD_{50}</u> |
|-----------------|-----------------------------|
| oral | 116,6 \pm 6,7 |
| intraperitoneal | 130,4 \pm 15,7 |
| subcutánea | 656,4 \pm 43,4 |

30.

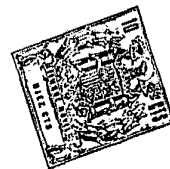
Puesto que los compuestos de fórmula I son eficaces analgésicamente por vía oral, esta vía de administración es la preferida. Para la administración oral, el compuesto puede colocarse en cápsulas de gelatina vacías telescópicamente, con



- o sin un medio diluyente farmacéutico convencional. Los compuestos pueden mezclarse también con varios excipientes, aglutinantes, etc., y comprimirse en tabletas. Adicionalmente, resulta posible también administrar los compuestos oralmente en una suspensión, generalmente en una suspensión salina con un 1 % aproximadamente de un agente de superficie activa, tal como monooleato de polioxietilensorbitan. Los compuestos pueden administrarse también intraperitonealmente o subcutáneamente, como una suspensión acuosa del tipo anteriormente indicado.
5. Los compuestos no son solubles en agua y no forman sales que pudieran ser solubles en agua. Por consiguiente, los compuestos no son adecuados para la inyección intravenosa y, de este modo, no pueden ser auto-administrados como el metadón. Naturalmente, una ventaja que realza a los compuestos de fórmula I, consiste en que no pueden auto-administrarse y, por lo tanto, no están sujetos a abusos como ocurre en el caso del metadón.
10. Una segunda ventaja de los compuestos de fórmula I es su duración de acción comparativamente larga que, en algunos casos, es superior a 6 horas.
15. Los compuestos de fórmula I son sólidos blancos cristalinos. Se preparan en general acilando norecetilmetadol o su análogo de ácido propiónico. La preparación de estos materiales de partida se ilustra en la Patente USA No. 3.021.360. El agente acilante es con preferencia un clorocarbonato, tal como clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de n-butilo o similares. La preparación se ilustra por el siguiente ejemplo específico.
20. EJEMPLO 1
25. N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de α -1-etilo.
- 30.



- Se disuelven 8 g de la base libre α -l-noracetilmetadol obtenida a partir de la correspondiente sal de hidrocioruro, en una mezcla de 10 ml de piridina y 100 ml de benceno. La mezcla se enfría a 0°C aproximadamente. Se añaden lentamente, con agitación, a la solución enfriada que contiene el α -l-noracetilmetadol, 2,4 g de clorocarbonato de etilo en 20 ml de benceno. Una vez completada la adición, se continúa la agitación durante 2 horas más a 0°C aproximadamente. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua. La capa orgánica se lava con porciones sucesivas de ácido clorhídrico acuoso diluido, agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y agua. La capa orgánica se seca y el disolvente se separa por evaporación in vacuo dejando como residuo 8 g aproximadamente de un aceite amarillo. La cromatografía de este aceite sobre gel de sílice, empleando un disolvente de acetato de etilo-benceno 1:10, proporciona unos 6 g de un aceite incoloro que se cristaliza en hexano. Este producto cristalino, N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de α -l-etilo, funde a 89-90°C aproximadamente, después de la recrystalización en hexano:
20. $[\alpha]_d^{25} = -35,31^\circ$ (C=1 en etanol).
 Analisis, Calculado: C, 72,96; H, 8,08; N, 3,40;
 Encontrado: C, 72,72; H, 8,19; N, 3,41.
- Otros compuestos que se preparan mediante el procedimiento del ejemplo anterior, incluyen los siguientes:
25. N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de α -dl-etilo. P.F. = 82-3°C.
 Análisis, Calculado: C, 72,96; H, 8,08; N, 3,40.
 Encontrado: C, 73,16; H, 8,29; N, 3,21.
- N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de β -dl-etilo. P.F. = 95-6°C.
- 30.



Análisis, Calculado: C, 72,96; H, 8,08; N, 3,40.

Encontrado: C, 73,13; H, 8,33; N, 3,68.

N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de α -dl-n-butilo. Aceite.

5. Análisis, Calculado: C, 73,77; H, 8,48; N, 3,19.

Encontrado: C, 74,04; H, 8,23; N, 2,99.

N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)carbamato de α -dl-sec-butilo. P.F. = 61-2°C.

Análisis, Calculado: C, 73,77; H, 8,48; N, 3,19.

10. Encontrado: C, 73,98; H, 8,29; N, 3,05.

Los compuestos representados por la fórmula I anterior, en la cual Y es azufre, se preparan haciendo reaccionar α -dl-noracetilmetadol ó α -l-noracetilmetadol o sus análogos propionílicos ó β -dl ó β -l, con tiofosgeno, para producir un cloruro de tiocarbamilo intermedio, cuya reacción con un alcohol o fenol, R-OH, produce el tiocarbamato deseado.

15. El N-metil-N-(1-metil-3,3-difenil-4-acetoxi-n-hexil)-tiocarbamato de α -dl-etilo, preparado mediante este procedimiento, es un aceite de elevado punto de ebullición que tiene el siguiente análisis: Calculado: N, 3,28; S, 7,50. Encontrado: N, 3,09; S, 7,49.

Todos los compuestos anteriormente descritos poseen espectros RMN que están de acuerdo con la estructura asignada.

25. El noracetilmetadol de partida puede prepararse mediante un procedimiento alternativo además del procedimiento mostrado en la Patente USA No. 3.021.360. Este procedimiento se ilustra a continuación.

EJEMPLO 2

α -l-noracetilmetadol

30. Se convierten 30 g de hidrocloreuro de α -l-acetilmeta-



- dol a la base libre, y ésta se mezcla con 15,6 g de azodicarboxilato de dietilo, en 200 ml de n-hexano. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separa entonces in vacuo y el aceite residual se disuelve
5. en 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N. Se añade etanol para llevar a cabo la disolución completa. La mezcla se calienta durante unas 4 horas a 100°C aproximadamente. La mezcla de reacción se enfría y extracta con éter. La capa de éter se separa y desecha. La capa acuosa se basifica con hidróxido amónico
10. diluido y la base libre α -l-noracetilmetadol, preparada en la reacción anterior, se extracta en éter. La capa básica acuosa se extracta de nuevo con éter y se combinan las capas etéreas. Estas últimas se lavan entonces con agua y se secan. La eliminación del disolvente in vacuo, proporciona 30 g aproximadamente de un aceite. El aceite se disuelve en éter y la
15. solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco. El hidroccloruro de α -l-noracetilmetadol así preparado se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla disolvente de acetato de etilo-éter.
20. Aunque la preparación de los derivados carbamatos de noracimetadoles se ha ilustrado anteriormente con referencia a un isómero óptico, analgesicamente activo, puro, se utiliza el mismo método preparativo para las mezclas racémicas (α -dl ó β -dl). Los noracimetadoles puros, ópticamente
25. activos, que se utilizan como materiales de partida en la reacción anterior, no son sin embargo preparados a partir de los noracimetadoles, sino que la separación en los antípodas ópticos se inicia en una etapa inicial en la preparación de los noracimetadoles. El procedimiento que se utiliza preferiblemente
30. para la preparación de los isómeros ópticos puros de carba-



- matos de noracimetadol se inicia convenientemente con la separación del 2,2-difenil-4-dimetilaminopentanonitrilo en sus isómeros d y l. La forma racémica del 2,2-difenil-4-dimetilaminopentanonitrilo se convierte fácilmente al metadón mediante una serie conocida de reacciones, y esta misma serie de reacciones se aplica a la preparación de los compuestos d-metadón y l-metadón ópticamente activos. La reducción de d-metadón en una reacción estereoespecífica, utilizando una hidrogenación a baja presión y un catalizador de platino, proporciona el isómero puro, α -l-metadol. La acilación de este último compuesto proporciona el α -l-acimetadol. El α -l-acimetadol se convierte al correspondiente derivado nor, por tratamiento con azodicarboxilato de etilo, tal y como se ha ilustrado anteriormente en el ejemplo 2. Una reducción estereoespecífica del l-metadón con sodio, en etanol, proporciona el isómero óptico puro, β -l-metadol. La acilación de este alcohol, seguido por el tratamiento con azodicarboxilato de etilo, proporciona un isómero analgesicamente activo, en especial el β -l-noracetilmetadol ó el β -l-norpropionilmetadol.

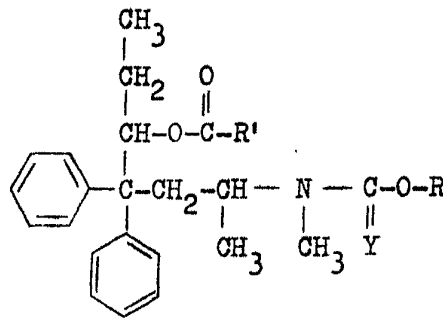
N O T A
=====

20. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
25. corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el No. de Serie 220.698 de 25 de enero de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de

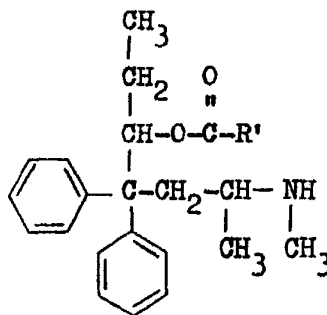


Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CARBAMATOS DE NORACIMETADOL; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para preparar carbamatos de nor-acimetadol, de fórmula I:



10. en la que R' es metilo ó etilo, Y es oxígeno o azufre y R es alquilo con 1 a 5 átomos de carbono o fenilo; caracterizado porque comprende acilar o tioacilar noracetilmetadol, o su análogo de ácido propiónico, de fórmula II:

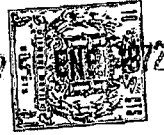


en la que R' se define como anteriormente.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el noracetilmetadol se acila con clorocarbamato de etilo, n-butilo ó sec-butilo.

20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con tiofosgeno para producir el derivado de cloruro de carbamilo y, a continuación, con un alcohol de fórmula ROH, en donde R se define como anteriormente.

m/c



410947

4.- Procedimiento para preparar carbamatos de nor-acimetadol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

25 FEB 1972
ELI LILLY AND COMPANY.

J. GOMEZ ACEBO Y MOEY
Firmado: J. Gomez Acebo y Moeay

ME