

416037



P.- 54.525

Case 1/458

416037

F. 18-6-75

Int. Cl.²: C07D A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

P

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(HETEROARIL-
METIL)-5,9 . -DIALCOHIL-6,7-BENZOMORFANOS"

(Clase Internacional C07d)

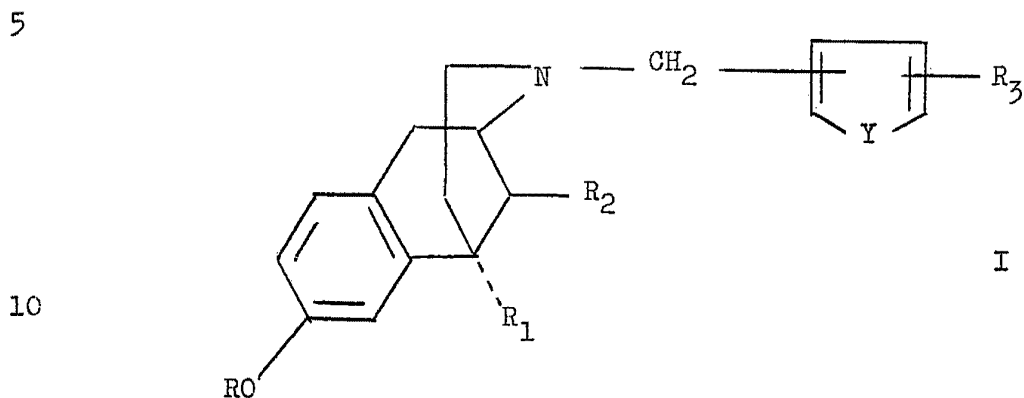
8-10-74

-1-

416037

30 OCT 1974

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 6,7-benzomorfanos de la fórmula general



15

y de sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula, R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de

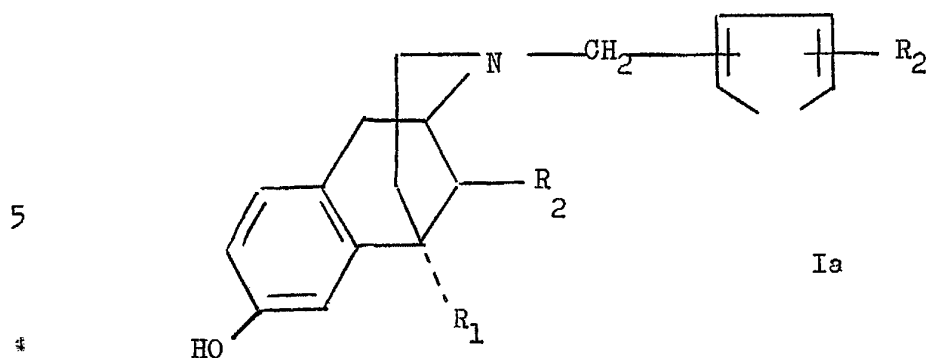
20

carbono, R_3 significa hidrógeno o metilo, e Y significa un átomo de oxígeno o de azufre.

Se prefiere la preparación de compuestos de la fórmula general

25

416037


 30 OCT 1974


10

en donde R_1 hasta R_3 así como Y poseen los significados arriba citados.

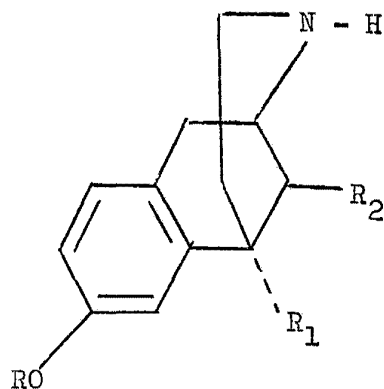
En los compuestos de las fórmulas generales I y Ia que pueden prepararse de acuerdo con el invento, los radicales R_1 y R_2 están dispuestos en posición trans uno con relación al otro. Los benzomorfanos con esta configuración son designados como 5,9 β -dialcohol-benzomorfanos, a diferencia de los compuestos α isómeros, en los cuales los radicales R_1 y R_2 se encuentran en posición cis uno con relación al otro. El invento comprende tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas como también los antípodas ópticos puros.

La preparación de los benzomorfanos de la fórmula general I puede efectuarse por reacción de un 5,9 β -dialcohol-6,7-benzomorfanos de la fórmula

416037



5

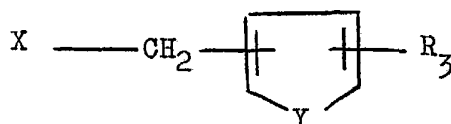


II

10

en donde R, R₁ y R₂ son como se han definido arriba, con un compuesto de la fórmula

15



III

20

en donde R₃ e Y poseen los significados arriba indicados y X significa halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o Alc-SO₂-O ó Ar-SO₂-O- o trialcoholamonio, preferiblemente trimetilamonio.

25

La reacción del derivado de benzomorfan de la fórmula II se lleva a cabo con la cantidad calculada o con un pequeño exceso del agente de alcoholación de la fórmula III, convenientemente en presencia de sustancias

416037



30 OCT 1974

5 fijadoras de ácidos. En calidad de agentes fijadores de ácidos pueden utilizarse aminas tales como, por ejemplo, trietilamina, dicitclohexiletilamina o carbonatos metálicos, tales como por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bicarbonatos metálicos, preferiblemente bicarbonato de sodio, o hidróxido u óxidos metálicos. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes inertes, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. Preferiblemente se utilizan mezclas de tetrahidrofurano y dimetilformamida. La temperatura de reacción puede variar dentro de amplios límites y se prefieren temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes. Después de la reacción, los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

15 Los materiales de partida utilizados para el procedimiento de preparación son ampliamente conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El procedimiento de preparación arriba descrito puede llevarse a cabo tanto con benzomorfanos racémicos como también con benzomorfanos ópticamente activos, resultando en este último caso productos finales ópticamente activos. Por otro lado también es posible desdoblar racematos o mezclas racémicas de los compuestos finales de la fórmula

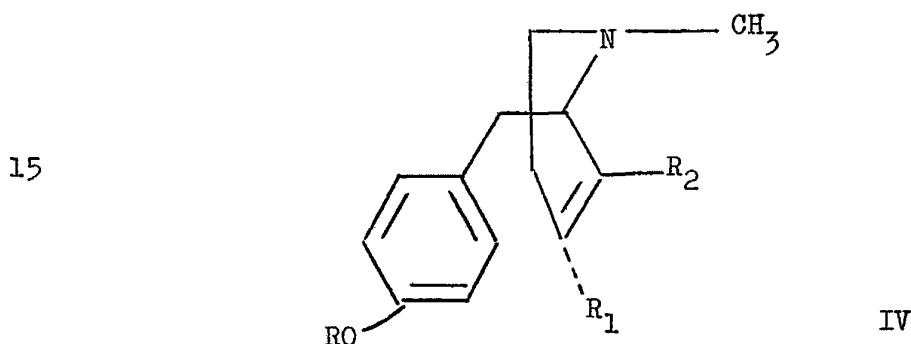
416037



I para formar antípodas ópticos según métodos conocidos en la bibliografía.

5 Procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula II han sido descritos de modo múltiple en la bibliografía. Una recopilación sobre las diferentes posibilidades de preparación se encuentra en N. B. Eddy y E. L. May, Synthetic Analgesics, parte II B, Pergamon Press Ltd., Oxford/1966. Los benzomorfanos de la fórmula III pueden obtenerse, por ejemplo, mediante cierre de anillo de compuestos de la fórmula

10



20 En este caso resultan predominantemente isómeros α (en los cuales los radicales R_1 y R_2 están dispuestos en posición cis uno con relación al otro). Los correspondientes compuestos β se recuperan a partir de las aguas madres de los derivados α .

25

416037



Los compuestos heterocíclicos de la fórmula III, constituyen productos comerciales normales, cuya adquisición no plantea ninguna dificultad.

5 Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido 10 láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfوسفónico, y similares.

20 Los 2-(heteroaril-metil)-5,9 β -dialcohol-6,7-benzomorfanos que pueden prepararse de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un útil efecto terapéutico sobre el sistema nervioso central. Los correspondientes compuestos furilmetílicos pueden utilizarse en calidad de analgésicos libres de hábito y como 25

416037



antitusivos. En la serie de los correspondientes derivados tienilmetílicos pueden encontrarse por el contrario agentes puramente antagonismas del opio. Los compuestos del presente invento se diferencian de los correspondientes derivados de la serie α especialmente por una toxicidad esencialmente más pequeña.

En el ensayo farmacológico de analgesia con animales de ensayo tales como ratones y ratas, todos los compuestos se manifiestan como inactivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wochenschrift 55, página 731 (1929)). Los compuestos, especialmente los derivados furilmetílicos, muestran, no obstante, en ensayos farmacológicos en cuanto a analgesia que son más sensibles, por ejemplo en el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol Exp. Therap., Volumen 80, página 300 (1944)), o en el ensayo de convulsiones (J. Pharmacol. Exp. Therap. Volumen 154, página 319 (1966)) un inequívoco efecto analgésico dependiente de la dosis. De acuerdo con la opinión generalizada (Adv. Chem. Ser. volumen 49, páginas 162-169, (1964)) la inactividad en el ensayo de Haffner es un signo de que los compuestos no provocan ningún fenómeno de hábito similar a los de la morfina. Por un comportamiento positivo en el ensayo de la placa caliente o en el ensayo de convulsiones se demuestra por otro lado, no obstante, que existe una actividad analgésica.

416037

30 OCT. 1974

Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre aproximadamente 10 y 300 mg, preferiblemente entre 50 y 200 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados también con otros agentes calmantes del dolor o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso pueden utilizarse para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de manera usual de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.

Las tabletas pueden constar de varias capas. De modo correspondiente pueden prepararse grageas mediante revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o

416037



azúcar.

5 Para lograr un efecto de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Asimismo, también la envolvente de las grageas puede estar constituida por varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

10 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden
15 contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

20 Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos o agentes estabilizadores tales como complexonas y pueden ser cargadas en frascos para inyección o ampollas.

25 Las cápsulas que contienen sustancias activas

416037

30 00



o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes tales como lactosa o sorbita y encapsulando en cápsulas de gelatina.

5 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

10 Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.

15 Clorhidrato de 2-(furfuril)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfan, 1,26 g (0,015 moles) de bicarbonato de sodio y 1,28 g (0,011 moles de cloruro de furfurilo son puestos en ebullición con agitación y reflujo durante 4
20 horas en una mezcla de 15 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano. A continuación se concentra por evaporación en vacío y se agita el residuo con 50 ml de cloroformo y 25 ml de agua. La fase acuosa es separada y es extraída por agitación una vez más con 10 ml de cloroformo.
25 mo. Las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con

416037



30 OCT. 1974

5 agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas por
evaporación en vacío. El residuo es disuelto con 20 ml
de etanol absoluto y la solución es acidificada con 4 ml
de ácido clorhídrico etanólico 2,5 N. Tras haberse añadi-
do éter absoluto hasta enturbiamiento cristaliza el clor-
hidrato. Después de reposar durante la noche en la neve-
ra se filtra con succión, se lava con etanol/éter 1:1, y
luego con éter, y se seca en primer término en aire y fi-
nalmente a 80°C. Rendimiento: 3,1 g 91,5% de la teoría;
10 punto de fusión 249-251°C, inalterado después de recris-
talización en etanol/éter.

Ejemplo 2

15 Clorhidrato de 2-(3-tienilmetil)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-
6,7-benzomorfanó

1,09 g (0,005 moles) de 2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-
6,7-benzomorfanó, 0,63 g de bicarbonato de sodio y 1,0 g
de 3-bromometil-tiofeno son puestos en ebullición con
agitación y reflujo durante 4 horas en 10 ml de dimetil-
20 formamida y 20 ml de tetrahidrofurano. A continuación se
somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo
1. La base obtenida como residuo en cloroformo es disuelta
con 10 ml de etanol absoluto añadiendo ácido clorhídrico
etanólico, y la solución es mezclada con éter hasta entur-
25 biamiento. Se separa por cristalización el clorhidrato.

416037



Después de reposar durante la noche en la nevera, se filtra con succión, se lava con etanol/éter 1:1 y finalmente con éter. El producto cristalizado es secado en primer término en aire, y luego a 80°C. Rendimiento: 1,1 g =
5 63% de la teoría; punto de fusión: 286°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-(furfuril)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-
10 6,7-benzomorfanio

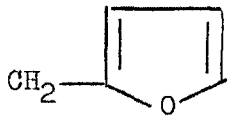
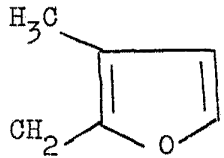
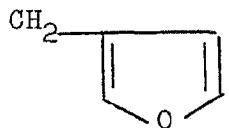
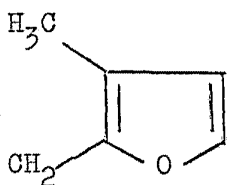
2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfanio y 8,0 g (0,03 moles) de yoduro de furfuril-trimetil-amonio son calentados en baño de aceite de 150°C durante 1,5 horas en 5 ml de dimetilformamida. A
15 continuación se concentra por evaporación en vacío y se agita el residuo con 50 ml de cloroformo y 50 ml de agua. La solución acuosa es extraída una vez más con 25 ml de cloroformo y los extractos en cloroformo reunidos son lavados dos veces con agua, secados con sulfato de sodio y
20 concentrados por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato de modo análogo al Ejemplo 1. Rendimiento: 1,85 g = 55,5% de la teoría; punto de fusión 247-250°C. Una muestra recristalizada en etanol/éter funde a 249-251°C.

25

416037



De modo análogo a los Ejemplos precedentemente descritos se prepararon los compuestos que están recopilados en la Tabla siguiente.

Nº	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	p. de f. °C
4		(±)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	164
5		(±)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	195-196
6		(±)	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	276-278
7		(±)	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	232

416037



30 007

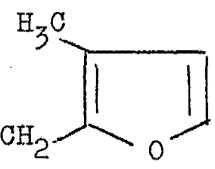
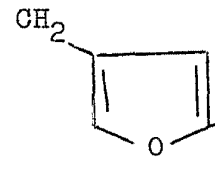
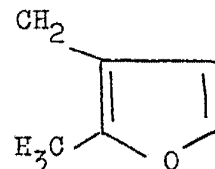
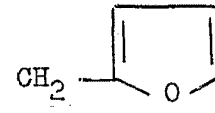
Nº	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	p. de f. °C
8		(±)	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	282
9		(±)	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	261-263
10		(±)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	237
11		(±)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	190-192

8-10-74

-15-

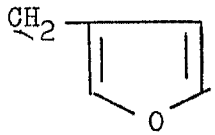
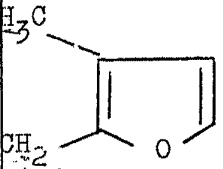
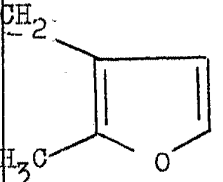
416037


 30 OCT. 1974

Nº.	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	P. de f. °C.
12		(\pm)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	197-199
13		(\pm)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	204-205
14		(\pm)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	244-246
15		(\pm)	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	228-231

416037


 30 OCT 1974

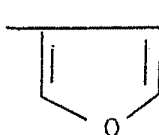
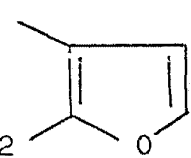
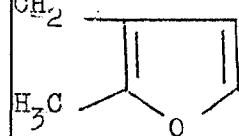
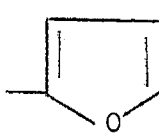
Nº.	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	P. de f. °C
16		(±)	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	221-224
17		(±)	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	194-196
18		(±)	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ SO ₃ H	183-185

8-10-74

-17-

416037

30 OCT 1974

Nº	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	P. de f. °C
19	CH_2 	(±)	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	215
20	H_3C 	(±)	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	228
21	CH_2 	(±)	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	248
22	CH_2 	(±)	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃ SO ₃ H	230

416037

30 OCT. 1974



Nº	Sustituyente en N	Rotación óptica	R	R ₁	R ₂	Sal de la base	P. de f. °C
23		(-)	H	CH ₃	CH ₃	HCl	288-290
24		(±)	H	CH ₃	CH ₃	HCl	288-290

8-10-74

-19-

416037



5 La presente solicitud que
corresponde a la presentada en la República Federal Alema-
na, el 19 de Junio de 1972, bajo el número P 22 29 695.3,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tututo sobre Propiedad Industrial.

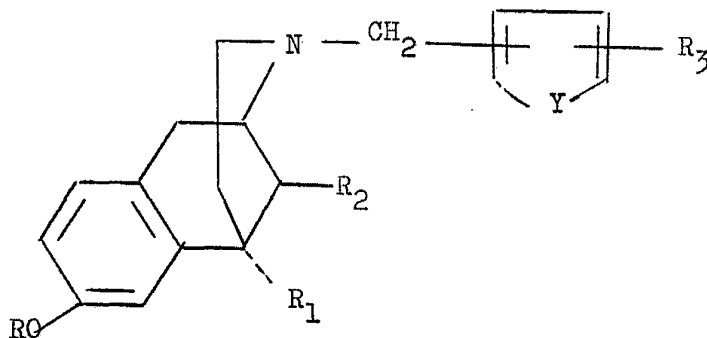
REIVINDICACIONES

10

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 que
15 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de
2-(heteroaril-metil)-5,9 β -dialcohol-6,7-benzomorfanos de
la fórmula general

20



25

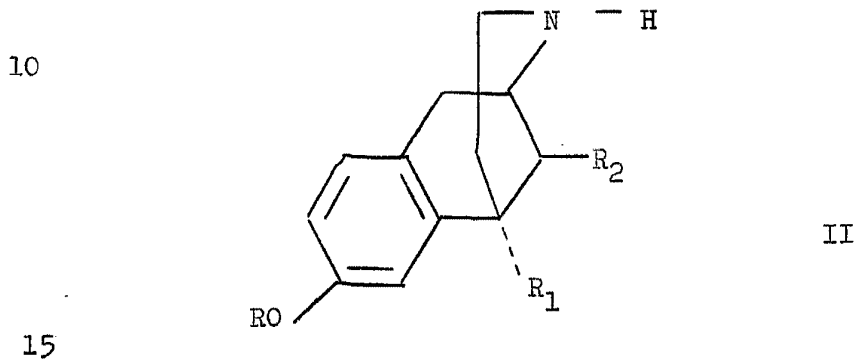




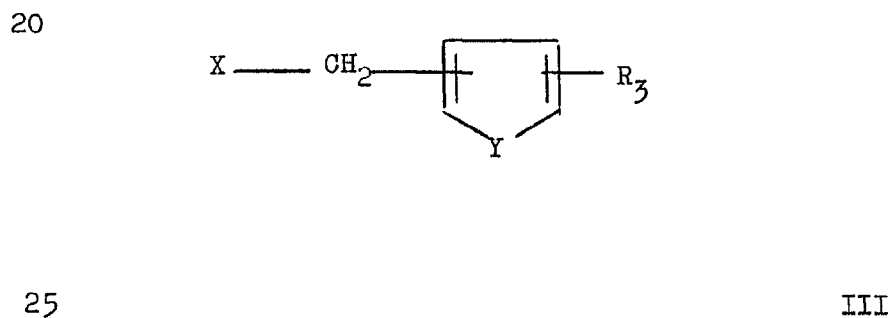
30 OCT 1974

416037

en donde R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno o metilo, e Y significa un átomo de oxígeno o de azufre, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a alcoholación un benzomorfolo de la fórmula



en donde R, R_1 y R_2 son como arriba se han definido, con un compuesto de la fórmula III



8-10-74

-21-



416037



5 en donde R_3 e Y poseen los significados arriba citados y X significa halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo o $Alc-SO_2-O$ ó $Ar-SO_2-O$ ó trialcoholamónio, preferiblemente trimetilamónio; y eventualmente se transforman los
compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean racematos o mezclas racémicas o formas ópticamente activas de los compuestos de partida de la fórmula II.

15 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

20 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde $-10^{\circ}C$ hasta la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

25 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la alcoholación en N se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª,



416037

30 OCT



caracterizado porque en calidad de agente fijador de ácidos se utilizan aminas, carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos u óxidos metálicos.

5 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 6^a, caracterizado porque en calidad de aminas se utilizan trietilamina, dicitclohexiletamina, en calidad de carbonatos metálicos se utilizan carbonato de sodio o carbonato de potasio, y en calidad de bicarbonatos metálicos se utilizan bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio.

10 8^a.- Procedimiento para la preparación de 2-(heteroaril-metil)-5,9^a-dialcohol-6,7-benzomorfanos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de ventitres hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 OCT. 1974

P.A.

Alberto de Elizalde

Por Poder



8-10-74/GM.