

416038

15



P.- 54.526

Case 1/460

416038

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.^a: C07D//A61K

Fe. 18-6-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROA-
RILMETIL)-7 α -ACIL-6,14-ENDOETENO-TETRAHIDRONORORIPAVI-
NAS Y -TEBAINAS"

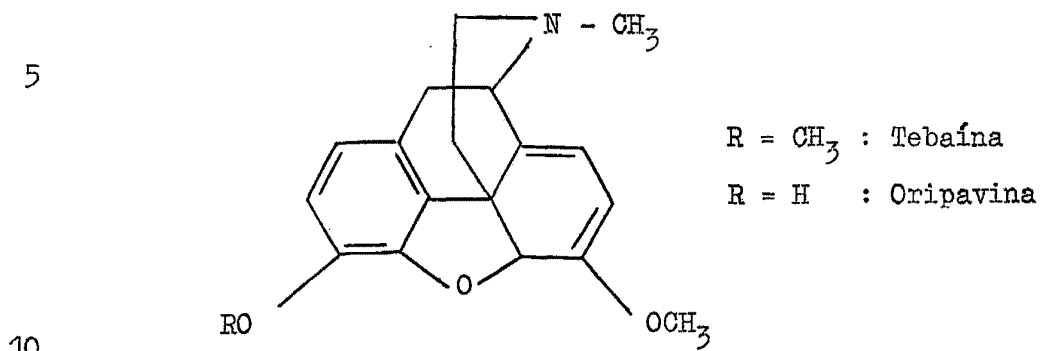
(Clase Internacional C07d)

6-3-74.

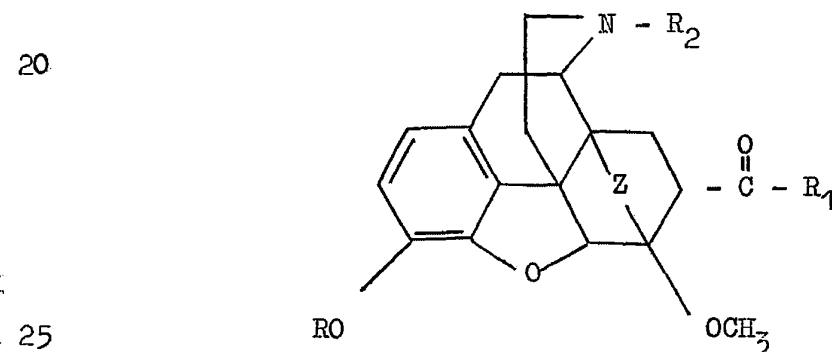
416038



De J. Amer. Chem. Soc. volumen 89, página 3267 (1967) es sabido que los aductos Diels-Alder a base de tebaína u oripavina



15 y vinilcetonas se caracterizan por efectos analgésicos sobre el sistema central en parte intensos. Además, en la memoria de solicitud de patente holandesa 6.805.648 y en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.562.297 están descritos correspondientes derivados alílicos y ciclopropilmetílicos de la fórmula

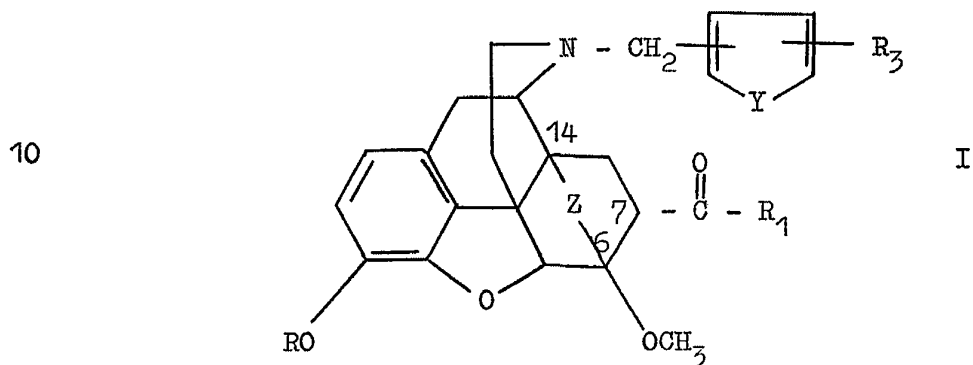


6-3-74.



en donde R significa hidrógeno o metilo, R_1 significa hidrógeno, metilo, fenilo, R_2 significa alilo o ciclopropilo y Z significa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que tienen propiedades analgésicas y antagonistas en en
5 sayos con animales.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula general



15 en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 significa hidrógeno, metilo o fenilo, Z significa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Y significa oxígeno o azu
fre y R_3 significa hidrógeno o metilo, así como sus sa
les por adición de ácido, poseen igualmente valiosas
20 propiedades terapéuticas.

De acuerdo con el invento se prefieren compuestos de la fórmula general I, en donde R_1 designa un grupo metilo e Y designa un átomo de oxígeno y los
restantes radicales poseen los significados arriba in-
25 dicados.

6-3-74.

416038

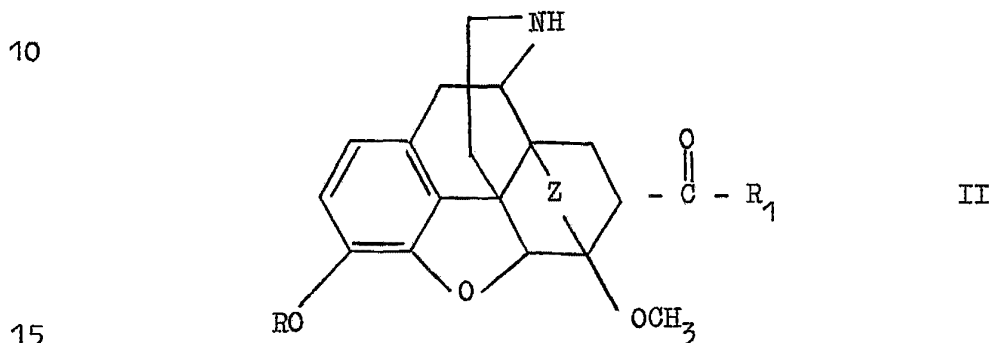


En posición 7 pueden resultar isómeros.

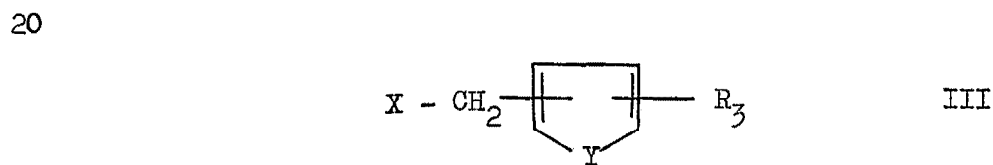
α significa que se trata de compuestos en los cuales el grupo acilo se encuentra por debajo del plano del papel.

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I puede efectuarse mediante:

Reacción de un compuesto de la fórmula



en donde R, R₁ y Z poseen los significados arriba citados, con un derivado de la fórmula



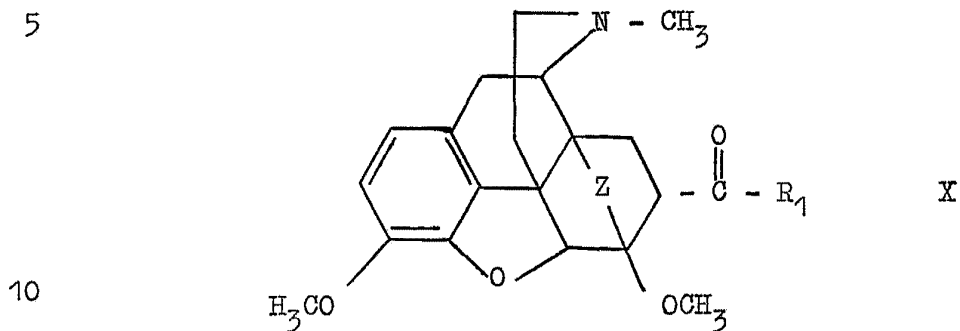
en donde Y y R₃ poseen los significados arriba citados

5-3-74.

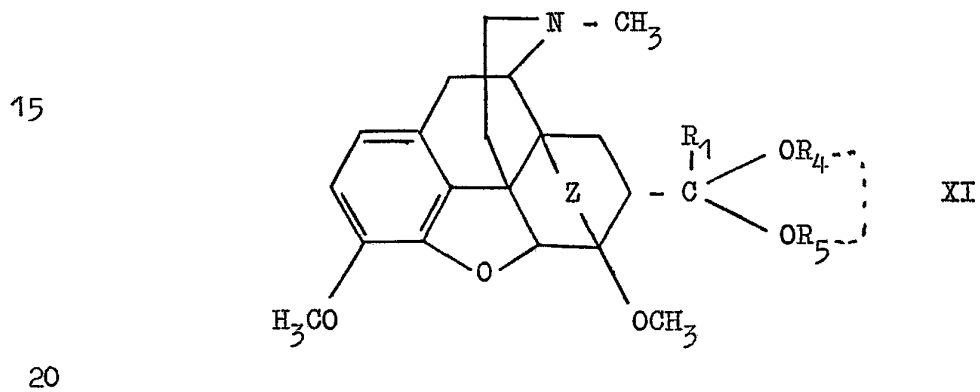
416038



da de la fórmula II se transforman, por ejemplo, los aductos Diels-Alder a base de tebaína y vinilcetonas de la fórmula



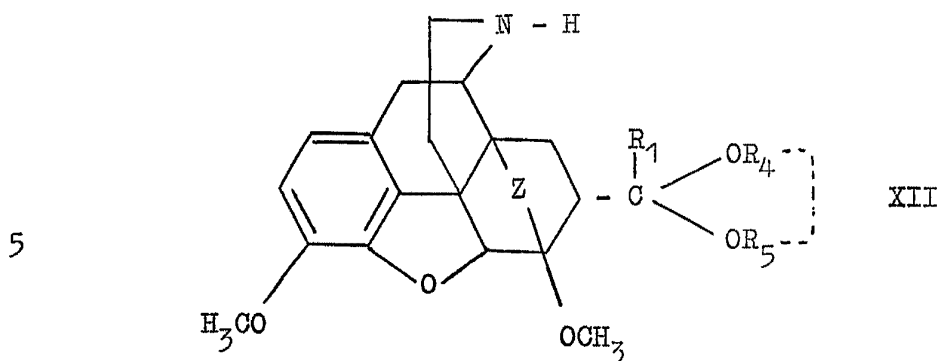
primero en los cetales de la fórmula



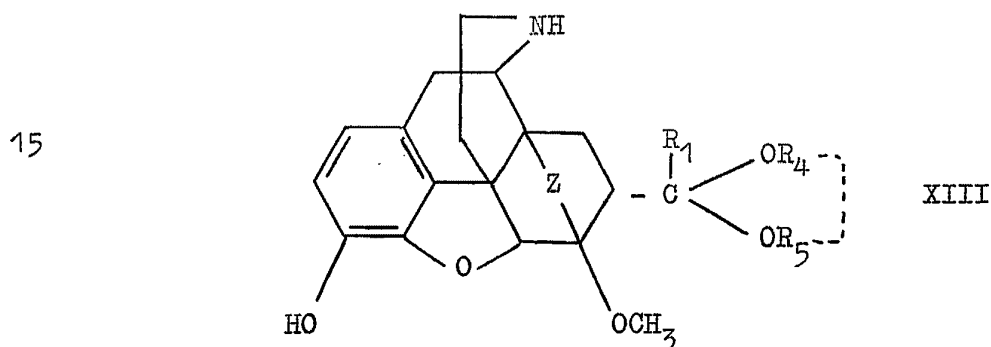
a partir de los cuales se pueden obtener por degradación con bromocianógeno los correspondiente compuestos nor de la fórmula

6-3-74.

416038



10 Por desdoblamiento alcalino de éter pueden transformarse los derivados de tebaína de la fórmula XII en los correspondientes derivados de oripavina de la fórmula



20 Por saponificación de los cetales de las fórmulas XII y XIII pueden obtenerse las correspondientes cetonas.

25 Se obtienen derivados O-acéticos de la fórmula II, por ejemplo, por bencilación de compuestos de la fórmula XIII, desdoblamiento en medio alcalino de anisol para formar los correspondientes compuestos 3-hi-

6-3-74.

416038



droxílicos, subsiguiente acetilación y seguidamente desbencilación, a la que sigue un desdoblamiento de cetal.

Derivados 6,14-endoeténicos de compuestos de la fórmula II (en los cuales Z significa un grupo
5 -CH=CH-) pueden ser transformados por hidrogenación catalítica en los correspondientes derivados 6,14-endoetánicos saturados.

Los compuestos de la fórmula general III son conocidos en su totalidad. Muchas de estas sustancias constituyen productos comerciales.
10

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido de modo usual. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo,
15 ácidos minerales, tales como 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
20 caproico, ácido cáprico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxalacético, ácido pirúvico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico,
25 ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ascór

6-3-74.

416038



bico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico y similares.

5 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen sobre el sistema nervioso central un efecto terapéutica
mente útil. Pueden utilizarse como analgésicos libres de hábito y antitusivos. Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan además de ello un pro
nunciado antagonismo de la morfina en pequeños animales
10 roedores, tales como por ejemplo ratones y ratas. En el ensayo farmacológico en cuanto a analgesia con animales de ensayo, ratones y ratas, todos los compuestos de acuerdo con el invento se manifiestan como inactivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wochenschrift
15 volumen 55, página 731 (1929)). No obstante, los compues
tos manifiestan en ensayos farmacológicos en cuanto a analgesia más sensibles, por ejemplo el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol. Exp. Therap. volumen 80, página 300 (1944)) o el ensayo de convulsiones (J.
20 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 a 169 (1964)) la inactividad en el ensayo de Haffner es una señal segura de que los com
25 puestos no provocan ningún fenómeno de hábito similar a

6-3-74.

416038



los de la morfina. Por el comportamiento positivo en el ensayo de la placa caliente o en el ensayo de convulsiones se demuestra por otro lado que existe una actividad analgésica.

5 Los compuestos de la fórmula general I 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 1 y 400 mg, preferiblemente entre 25 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 agentes sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, 10 tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, gotas, suspensiones o polvos; en este caso, pueden encontrar utilización 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 modo usual según 15 métodos de fabricación conocidos.

25 Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustan-

6-3-74.

416038



5 cías auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

10 Las tabletas pueden consistir también en varias capas. De modo correspondiente, pueden prepararse grageas revistiendo 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
15 de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas puede estar
20 constituida por varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo encontrar utilización las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

25 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el inven-

6-3-74.

416038



to 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. Estas pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como ésteres de ácido para-hidroxibenzoico.

5
10

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

15

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

20

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 polietilénglicol o derivados de éste.

25

6-3-74.

416038



Los siguientes Ejemplos explican el inven
to, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1

Clorhidrato de N-(2-metil-3-furilmetil)-7 α -acetil-6,14-
5 -endoeteno-tetrahidro-nortebaína.

4,04 g (0,01 moles) de clorhidrato de
6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidronortebaína, 2,52 g
(0,03 moles) de bicarbonato de sodio y 1,43 g (0,011 mo
les) de 2-metil-3-clorometilfurano son puestos en ebu-
10 llición a reflujo durante 4 horas en 50 ml de tetrahi-
drofurano/dimetilformamida (2:1). La mezcla es concen-
trada en vacío, el residuo es recogido en cloruro de me-
tileno y lavado 6 veces con agua. Después del secado
con sulfato de sodio y de la concentración en vacío que
15 dan 4,6 g de residuo. Este es disuelto en 10 ml de eta-
nol, acidificado con 2 ml de ácido clorhídrico etanóli-
co 5 N y mezclado con 10 ml de éter. Cristalizan 3 g de
cristales con un punto de fusión de 172-174°C (con for-
mación de espuma). El rendimiento es de 60% de la teo-
20 ría.

Ejemplo 2

N-furfuril-7 α -acetil-6,14-endoeteno-tetrahidro-norte-
baína

De acuerdo con el procedimiento descrito
25 en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-en-
6-3-74.

416038



doeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y cloruro de furfurilo se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 29% y un punto de fusión de 187 a 190°C.

5

Ejemplo 3

Clorhidrato de N-(3-furilmetil)-7 α -acetil-6,14-endoeteno-tetrahidro-nortebaína.

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y 3-clorometilfuranol no se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 86% de la teoría. Dado que ni la base ni el clorhidrato cristalizan, la base fue purificada por cromatografía sobre óxido de aluminio neutro de actividad II con cloroformo, y el clorhidrato fue secado en forma de espuma. Valor Rf = 0,7 (cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice Merck, agente eluyente : cloroformo/metanol/amoníaco = 90/9/1).

15

Ejemplo 4

20

Clorhidrato de N-furfuril-6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina

25

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina y cloruro de furfurilo se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con

6-3-74.

416038



un rendimiento de 55% de la teoría y un punto de fusión de 210°C hasta 215°C.

Ejemplo 5

5 Clorhidrato de N-(3-furilmetil)-6,14-endoeteno-7 α -acetil-
-tetrahidro-nororipavina.

De acuerdo con el modo de procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina y 3-clorometilfurano se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado
10 con un rendimiento de 57% de la teoría y un punto de fusión de 228°C (con descomposición).

Ejemplo 6

15 Clorhidrato de N-(2-metil-3-furilmetil)-6,14-endoeteno-
-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina y 2-metil-3-clorometilfurano se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con
20 un rendimiento de 76% de la teoría y un punto de fusión de 185°C (con descomposición).

Ejemplo 7

1-furfuril-7 α -benzoil-6,14-endoeteno-tetrahidro-norte-
baína

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -ben
25 6-3-74.

416038

15



zoil-tetrahydro-nortebafina y cloruro de furfurilo se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimiento de 71% de la teoría y un punto de fusión de 164 hasta 166°C.

5 Ejemplo 8

N-(3-furilmetil)-7 α -benzoil-6,14-endoeteno-tetrahydro-
-nortebafina.

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -benzoil-tetrahydro-nortebafina y 3-clorometilfurano se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 73% y un punto de fusión de 148 a 150°C.

10 Ejemplo 9

Clorhidrato de N-(2-metil-3-furilmetil)-7 α -benzoil-6,14-
-endoeteno-tetrahydro-nortebafina.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -benzoil-tetrahydro-nortebafina y 2-metil-3-clorometilfurano se obtuvo el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 68% de la teoría y un punto de fusión de 180 a 184°C.

20 Ejemplo 10

N-furfuril-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahydro-nortebafina

25 De acuerdo con el procedimiento descrito
6-3-74.

416038



en el Ejemplo 1 partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-
-tetrahidro-nortebaína y cloruro de furfurilo se obtie-
ne el compuesto arriba citado con un rendimiento de 67%
de la teoría y un punto de fusión de 111 a 112°C.

5

Ejemplo 11

N-(3-furilmetil)-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-
-nortebaína.

10

De acuerdo con el modo de trabajo citado
en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-
-tetrahidro-nortebaína y 3-clorometilfurano se obtiene
el compuesto arriba citado con un rendimiento de 59,4%
de la teoría y un punto de fusión de 104 a 106°C.

Ejemplo 12

15

Clorhidrato de N-(3-tienilmetil)-6,14-endoeteno-7 α -ace-
-til-tetrahidro-nororipavina

20

De acuerdo con el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-
-tetrahidro-nororipavina y 3-clorometiltiofeno se obtie-
ne el clorhidrato del compuesto arriba citado con un
rendimiento de 66% de la teoría y un punto de fusión de
234 a 236°C.

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-(3-tienilmetil)-6,14-endoetano-7 α -ace-
-til-tetrahidro-nortebaína

25
6-3-74.

De acuerdo con el procedimiento citado en

416038



5 el Ejemplo 1, a partir de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y 3-cloro-metil-tiofeno se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 71,7% de la teoría y un punto de fusión de 182 a 189°C.

Ejemplo 14

N-tetil-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína

10 De acuerdo con el procedimiento citado en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y 2-clorometiltiofeno se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimiento de 70% de la teoría y un punto de fusión de 138 a 139°C.

Ejemplo 15

15 Clorhidrato de N-(2-metil-3-furilmetil)-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína.

20 De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y 2-metil-3-cloro-metilfurano se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 67% de la teoría y un punto de fusión de 175 a 178°C.

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-(3-tienilmetil)-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína.

25 De acuerdo con el modo de trabajo descri-

6-3-74.

416038



to en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína y 3-bromometil-
tiofeno se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba
citado con un rendimiento de 44% de la teoría y un pun-
5 to de fusión de 224 C .

Ejemplo 17

N-tenil-6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavi-
na

De acuerdo con el modo de trabajo descri-
10 to en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-endoeteno-7 α -acetiltetrahidronororipavina y 2-clorometil-
tiofeno se obtiene el compuesto arriba citado con un
rendimiento de 49% de la teoría y un punto de fusión de
193 a 194 C .

15 Ejemplo 18

Clorhidrato de N-tenil-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahi-
dro-nortebaína.

De acuerdo con el método citado en el
Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahi
20 dro-nortebaína y 2-clorometil-tiofeno se obtiene el clor
hidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento
de 72% de la teoría y un punto de fusión de 185 a 186 C .

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en la República Federal Alemana, el 19 de
25 Junio de 1.972, bajo el N $^{\circ}$ P 22 29 770.7, se acoge a
6-3-74.

416038

15

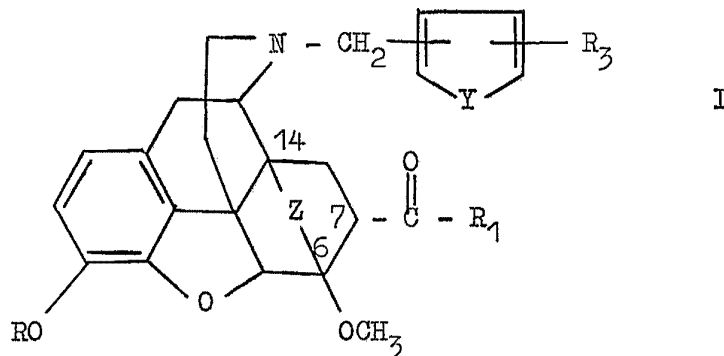


los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronororipavinas y -tebaínas de la fórmula general

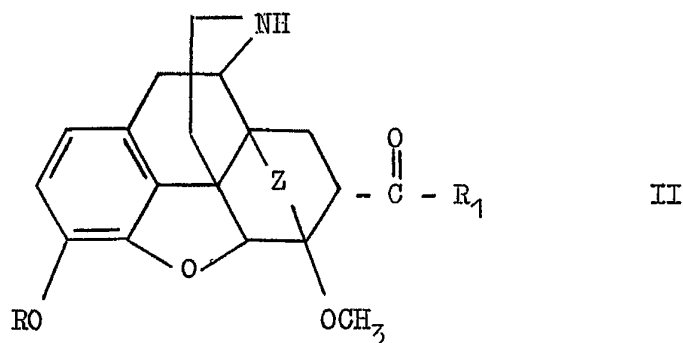


6-3-74.

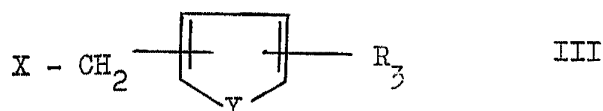




en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 significa hidrógeno metilo o fenilo, Z significa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Y significa oxígeno o azufre y R_3 significa hidrógeno o metilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R, R_1 y Z son como arriba se han definido, con un derivado de la fórmula



en la que R_3 e Y poseen los significados arriba citados y X significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un grupo alcoholisulfoniloxi o anil-

10
11
6-3-74.



416038

15



5 sulfoniloxi, preferiblemente el radical tosilo o un grupo trialcoholamonió, preferiblemente un grupo trimetilamonio; y eventualmente se transforman los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas de los compuestos de partida morfínicos.

10 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y/o 2^a, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

15 4^a.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

20 5^a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque la acilación en N o en C, o la alcoholación en N se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

25 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a, caracterizado porque en calidad de agente fija

6-3-74.



416038



dor de ácidos se utilizan aminas, carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos u óxidos metálicos.

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

10 8ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronororipavinas y -tebaínas.

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

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

Madrid, 15 MAR. 1974
Alberto de Albornoz
For ready
P. A. *Arta*

6-3-74.
G.D.S.

