



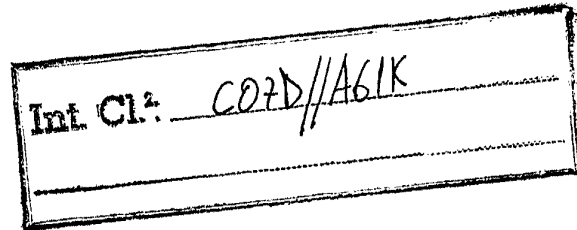
P.- 55.834

Case 1/404

III Ausscheidung
Verfahren d)

Div. III

420630



MEMORIA DESCRIPTIVA

420630

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(FURIL-METIL)-
-MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d)

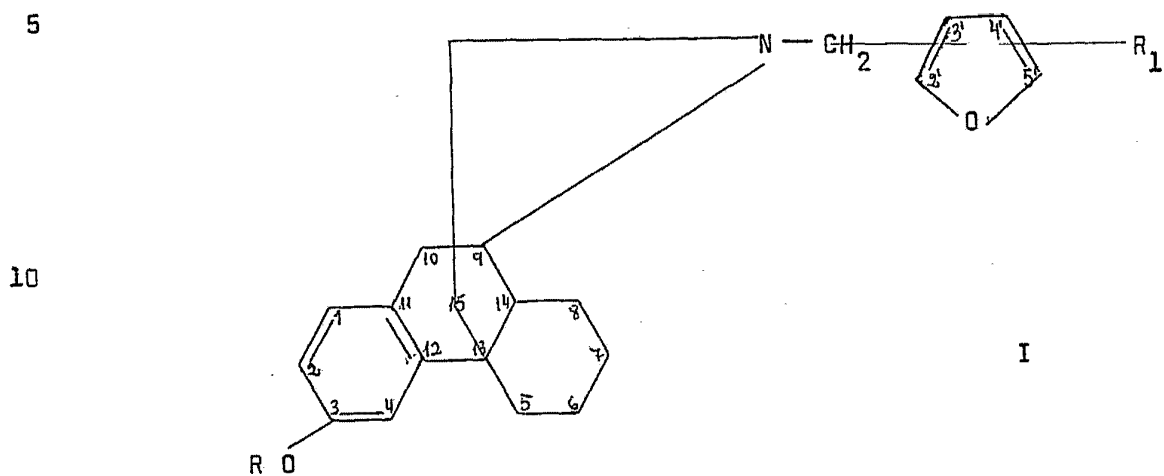
24.10.73

- 1 -



420630

Objeto del invento son nuevos N-(fúril-me
til)-morfinanos de la fórmula general



15

y sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades
terapéuticas. En la fórmula I, R significa un átomo de hi-
drógeno o un grupo metilo o acetilo; R₁ significa un átomo
de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Se prefieren morfi-
20 nanos de la fórmula general

20

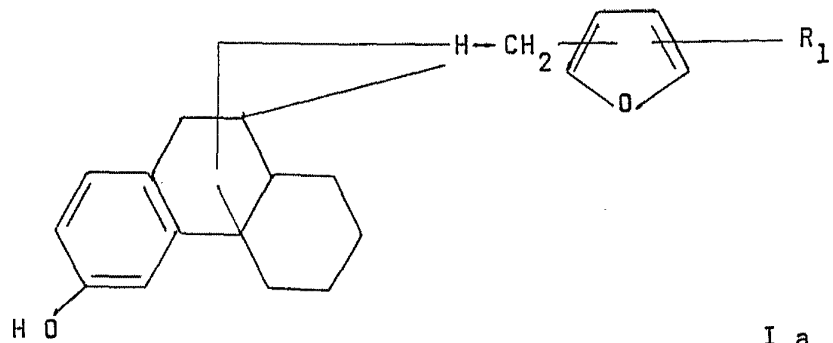
25

24.10.73

420630



5



y sus sales por adición de ácido, en la que R_1 posee los significados arriba citados.

10

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son ópticamente activos. El invento abarca tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas, como también los antípodas ópticos puros.

15

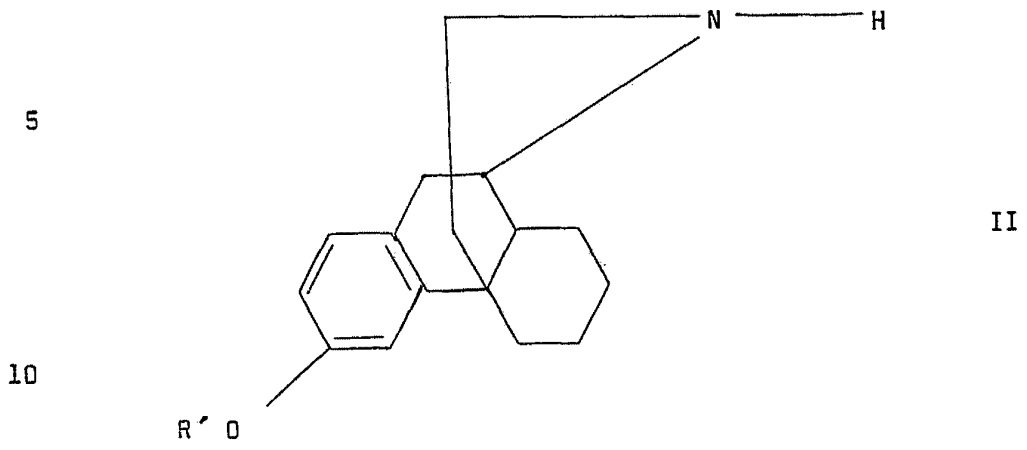
La preparación de los morfinaños de la fórmula general I de acuerdo con el invento se puede efectuar de acuerdo con el siguiente procedimiento, que parten de un nor-morfinaño de la fórmula general

20

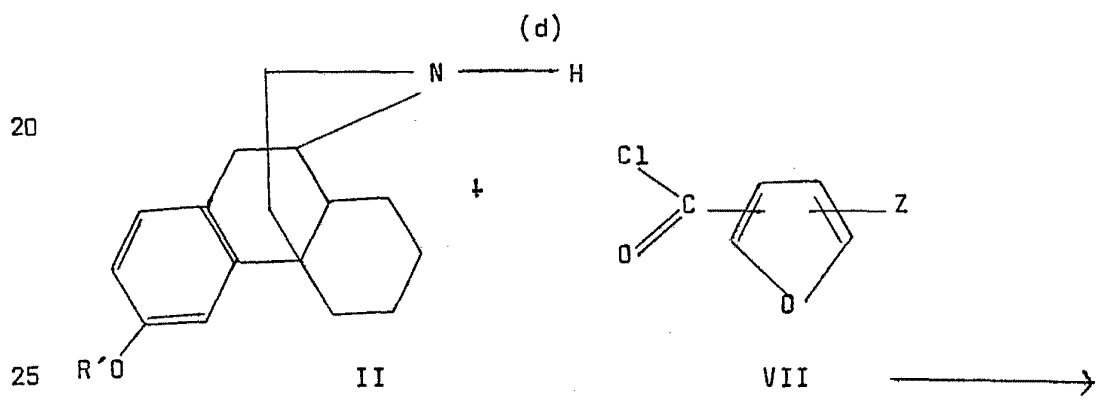
25

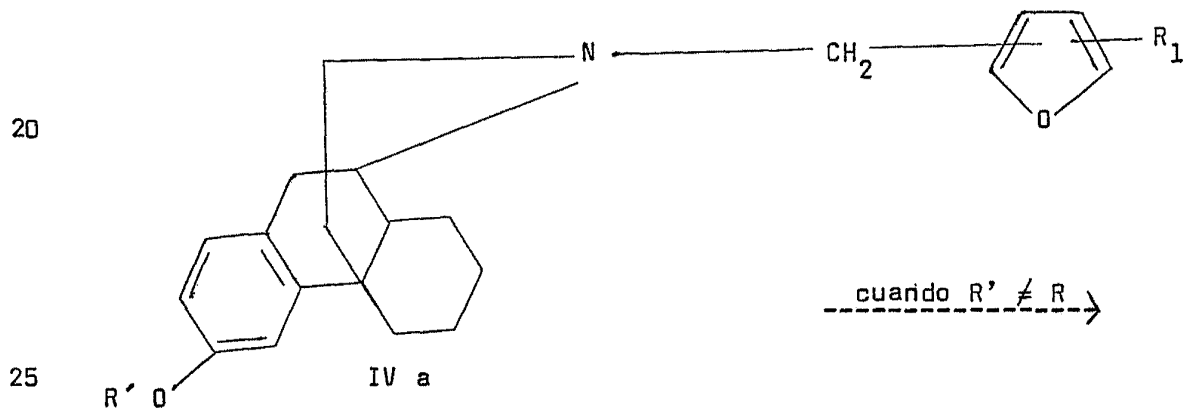
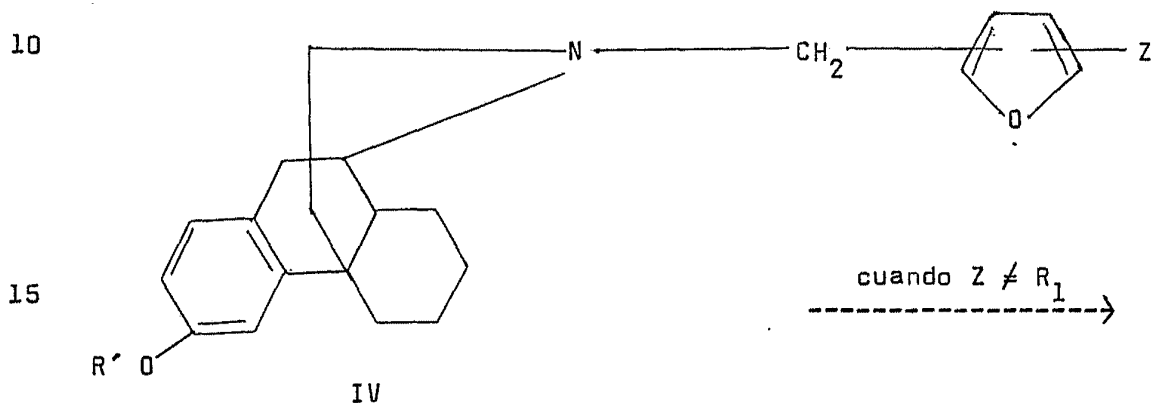
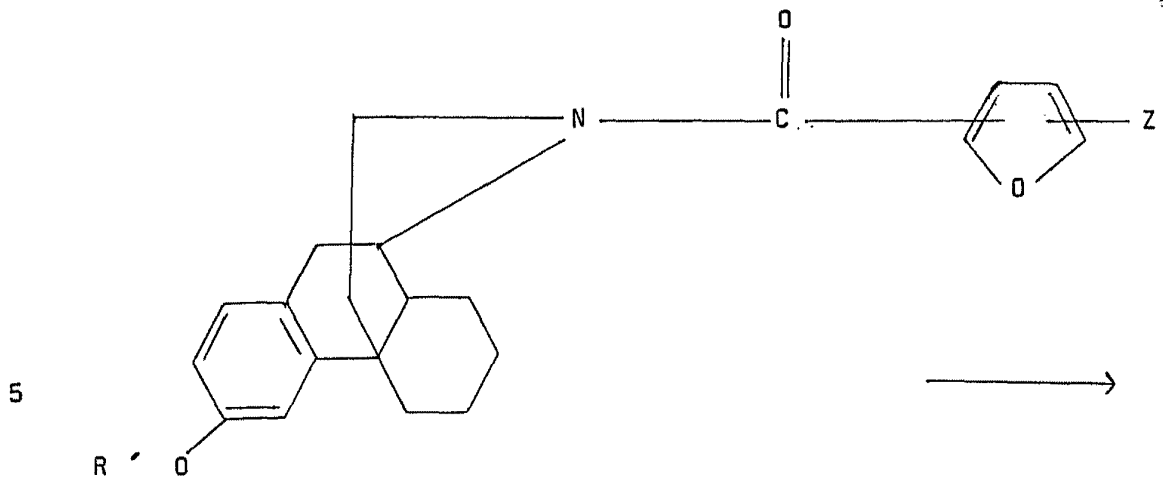
24.10.73

420630

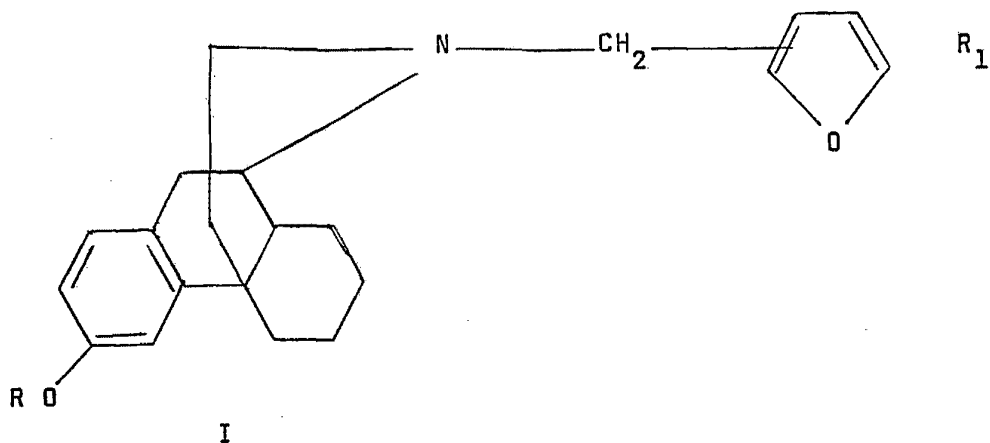


15 en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, aralcohilo o un radical acilo:





420630



10

Significados de los símbolos:

R = H, CH₃, CH₃CO

R' = H, alcoholo, aralcoholo, acilo

R₁ = H, CH₃, C₂H₅

15

Z = H, CH₃, C₂H₅ o un sustituyente que es susceptible de ser transformado en H, CH₃, C₂H₅.

20

La preparación de acuerdo con el modo de procedimiento se efectúa por reacción de un morfinao de la fórmula II con un cloruro de ácido furancarboxílico de la fórmula VII o pasando por una etapa intermedia de la fórmula VIII para formar compuestos de la fórmula IV y - si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en la que Z no posee el significado de R₁ - por transformación del sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y en caso deseado - con

25

420630



el fin de efectuar la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno - por desalcoholación de compuestos de la fórmula IVa, en la que R' no significa hidrógeno, y en caso deseado - con el fin de efectuar la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que R designa un radical metilo o acetilo - por alcoholación o acilación de compuestos de la fórmula IVa, en la que R' es un átomo de hidrógeno.

La reacción se efectúa en la primera etapa de acuerdo con el método de Schotten-Baumann con formación de N-furoilmorfinanos de la fórmula VIII. Si se parte de morfinanos de la fórmula II, en la que R' significa un átomo de hidrógeno (3-hidroxi-morfinano), en el caso de utilización de 2 moles de un cloruro de ácido furancarboxílico de la fórmula VII se llega a derivados N,O-difuroílicos de la fórmula VIII (R' es en este caso un radical furoilo eventualmente sustituido).

En la segunda etapa de este procedimiento, las amidas de ácido carboxílico de la fórmula VIII son reducidas para formar los compuestos de la fórmula IV. Entre los métodos de reducción apropiados se utiliza preferiblemente la reducción con hidruros complejos, especialmente con hidruro de litio y aluminio. Se emplea bien sea la cantidad calculada bien sea, ventajosamente, un exceso del hidruro, preferiblemente hasta del doble de la canti-

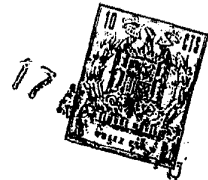
420630



dad calculada. Se trabaja convenientemente en disolventes inertes o mezclas de disolventes inertes apropiados, por ejemplo éter, preferiblemente en tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es susceptible de variar dentro de amplios límites. Se prefieren temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes. En el caso de la reducción de derivados N,O-difuroílicos de la fórmula VIII con hidruros metálicos complejos, además de efectuarse la reducción del grupo carbonilo se separa al mismo tiempo también el radical O-acilo, y se obtienen en este caso compuestos de la fórmula IV, en la que R' es hidrógeno. Los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula IV, Z además de tener el significado de R₁ puede representar por ejemplo un grupo carboxilo, formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo. Compuestos de la fórmula IV, en la que Z es un grupo carboxilo, se pueden transformar por ejemplo por descarboxilación en derivados de la fórmula IVa, en la que R₁ designa un átomo de hidrógeno. Compuestos de la fórmula IV, en la que Z representa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo o formilmetilo, se pueden transformar por reducción en compuestos de la fórmula IVa, en la que R₁ significa un grupo metilo o etilo.

420630



5 En este caso la reducción se puede efectuar de acuerdo con diferentes métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por hidrogenación catalítica, reducción con sodio/alcohol o con zinc/ácido acético o de acuerdo con Wolff-Kisner. Compuestos de la fórmula IV, en los que Z significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, se pueden transformar por hidrogenación catalítica en compuestos de la fórmula IVa, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno.

10 Los materiales de partida utilizados para el procedimiento de preparación, especialmente los nor-morfinanos de la fórmula II, son conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El procedimiento de preparación se puede llevar a cabo tanto con derivados de morfina de la fórmula II racémicos como también con derivados ópticamente activos, resultando en este último caso productos finales ópticamente activos. Por otro lado, también es posible desdoblar, de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía, racematos o mezclas racémicas de los compuestos finales de la fórmula I en antípodas ópticos.

20 De acuerdo con los modos de procedimiento arriba descritos se pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento:

25

420630



N-furfuril-3-hidroxi-morfinano
N-furfuril-3-metoxi-morfinano
N-furfuril-3-acetoxi-morfinano
N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
5 N-(3'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(3'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
N-(5'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(5'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
10 N-[furil-metil-(3')] -3-hidroxi-morfinano
N-[furil-metil-(3')] -3-metoxi-morfinano
N-[furil-metil-(3')] -3-acetoxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
15 N-(5'-etil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N-[2'-metil-furil-metil-(3')] -3-hidroxi-morfinano
N-[2'-metil-furil-metil-(3')] -3-metoxi-morfinano
N-[2'-metil-furil-metil-(3')] -3-acetoxi-morfinano
N-[2'-etil-furil-metil-(3')] -3-hidroxi-morfinano
20 N-[2'-etil-furil-metil-(3')] -metoxi-morfinano
N-[2'-etil-furil-metil-(3')] -acetoxi-morfinano
N-(4'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
N-(4'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(4'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
25 N-[4'-metil-furil-metil-(3')] -3-hidroxi-morfinano



420630

- N-[4'-metil-furil-metil-(3')]7-3-metoxi-morfinano
- N-[4'-metil-furil-metil-(3')]7-3-acetoxi-morfinano
- N-[5'-metil-furil-metil-(3')]7-3-hidroxi-morfinano
- N-[5'-metil-furil-metil-(3')]7-3-metoxi-morfinano
- 5 N-[5'-metil-furil-metil-(3')]7-3-acetoxi-morfinano.

Los N-(furil-metil)-morfinanos de la fórmula general I 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

10 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico, ácido oxálico,

10 ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico y compuestos similares.

15 Los N-(furil-metil)-morfinanos de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Se pueden utilizar en calidad de analgésicos exentos de toxicomanía y antitusivos. Algunos de los

20 compuestos de acuerdo con el invento muestran además de

25

24.10.73



420630

ello un pronunciado antagonismo de la morfina en el ratón. En el ensayo farmacológico en cuanto a la analgesia con animales de ensayo tales como ratones y ratas todos los compuestos de acuerdo con el invento se muestran como inacti-
5 tivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wo-
 chenschrift, volumen 55, página 731 (1929)). Sin embargo, los compuestos en ensayos de analgesia farmacológicos más sensibles, por ejemplo en el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 80, página 300 (1944)),
10 o en el ensayo de la contracción (J. Pharmacol. exp. The-
 rap. volumen 154, página 319 (1966)) muestran una inequí-
 voca actividad analgésica dependiente de la dosis. De acue-
 do con la doctrina vigente (Adv. Chem. Ser. volumen 49, pá-
 gina 162-169 (1964)) la inactividad en el ensayo de Haffner
15 es un signo seguro de que los compuestos no provocan nin-
 gún fenómeno de toxicomanía similar al de la morfina. Por
 el comportamiento positivo en el ensayo de la placa calien-
 te o el ensayo de la contracción se demuestra no obstante
 por otro lado que existe un efecto analgésico.

20 Los compuestos de la fórmula general I de
 acuerdo con el invento así como sus sales por adición de
 ácido se pueden administrar por vía oral, enteral o también
 parenteral. La dosificación para la administración por vía
 oral se encuentra entre 100 y 300 mg, preferiblemente en-
25 tre 50 y 150 mg. Los compuestos de la fórmula I, o sus sa

420630



les por adición de ácido, pueden ser combinados también con otros agentes analgésicos o antidolorosos o con sustancias activas de otro tipo, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, de vehículo, 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 preparación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo

15

Ejemplo 1

(±)-N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

2,46 g (0,01 moles) de (±)-3-hidroxi-morfinano son disueltos bajo calentamiento en 35 ml de metanol y son mezclados bajo agitación con una solución de 2,5 g de carbonato de potasio en 4 ml de agua. Después de enfriar a 20°C se añaden, en el espacio de 10 minutos, 1,74 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 3-metil-furan-2-carboxílico y se agita vigorosamente la mezcla de reacción du-



420630

5 rante 5 horas. A continuación se elimina el metanol en vacío y se extrae el residuo por agitación con cloroformo y agua. La capa en cloroformo es separada y es lavada con ácido clorhídrico 2 N y luego 2 veces con agua. Después de secar con sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío. Para la eliminación de restos de agua y de cloroformo el residuo es disuelto con benceno absoluto y la solución es concentrada nuevamente por evaporación.

10 El residuo de (\pm)-N-(3'-metil-2'-furoil)-3-hidroxi-morfinano es disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota bajo agitación y enfriamiento a 10°C en una suspensión de 0,76 g (0,02 moles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano. A continuación se sigue agitando

15 a la temperatura ambiente durante la noche. Luego, se enfría en baño de hielo, se añaden gota a gota, bajo vigorosa agitación, 1,5 ml de agua y se mezcla después de ello con 75 ml de solución saturada de tartrato diamónico.

20 Después de agitar durante una hora se separa en el embudo separador y se concentra por evaporación en vacío la capa en tetrahidrofurano. La capa acuosa es extraída 3 veces con cloroformo. Con los extractos en cloroformo reunidos, el residuo de evaporación de la solución en tetrahidrofurano y la solución son lavados con agua.

25 Después de secar con sulfato de sodio se concentra por eva



420630

poración. El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato. Para ello se disuelve en 20 ml de etanol, se acidifica precisamente de modo incipiente con ácido clorhídrico etanólico 5 N y se mezcla con éter absoluto hasta enturbiamiento. El clorhidrato que cristaliza es filtrado con succión en la nevera después de reposar durante la noche y es lavado con etanol/éter y luego con éter. Se seca en aire y luego durante corto tiempo a 80°C. Rendimiento 2,8 g correspondientes a 75% de la teoría; punto de fusión 235°C.

Ejemplo 2

(-)-N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

1,84 g (0,0075 moles) de (-)-3-hidroxi-morfinano son suspendidos en 19 ml de cloruro de metileno absoluto y 3 ml de trietilamina y son mezclados bajo agitación en el espacio de aproximadamente 30 minutos con una solución de 0,40 g (0,0185 moles) de cloruro de ácido 3-metil-2-furancarboxílico en 9,5 ml de cloruro de metileno absoluto. A continuación se pone en ebullición bajo reflujo durante 4 horas más. Después de ello se enfría y se lava en presencia de hielo 2 veces cada vez con 7,5 ml de ácido clorhídrico y luego 3 veces con agua. Después de



420630

5 secar con sulfato de sodio, la solución en cloruro de metileno es concentrada por evaporación en vacío. El residuo consiste en (-)-N,O-di-(3'-metil-2'-furoil)-3-hidroxi-morfinao, el cual puede ser empleado sin purificación adicional para la reducción con hidruro de litio y aluminio.

10 Para ello se disuelve el residuo en 70 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añade gota a gota la solución bajo agitación y enfriamiento a 5 - 10°C en una suspensión de 0,57 g (0,0150 moles) de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se sigue agitando a la temperatura ambiente durante la noche y luego se pone en ebullición bajo reflujo durante 15 minutos. Después de ello se enfría en baño de hielo y se mezcla bajo agitación gota a gota con 1,2 ml de agua y después de ello con 60 ml de solución saturada de tartrato diamónico. Se agita vigorosamente durante 1 hora y se trata luego análogamente al Ejemplo 1. El residuo de la solución en cloroformo es cristalizado en metanol/agua. Rendimiento 2,4 g correspondientes a 71,5% de la teoría; punto de fusión 108°C. El punto de fusión no se altera al recrystallizar en metanol/agua.

25 Ejemplo 3
(±)-N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinao

420630



De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 se hace reaccionar (+)-3-hidroxi-morfinano con una cantidad molar doble de cloruro de ácido 3-metil-2-furancarboxílico para formar (+)-N,O-di-(3-metil-2'-furoil)-3-hidroxi-morfinano, el cual es reducido con hidruro de litio y aluminio para formar el compuesto arriba designado, con un rendimiento de 92% y un punto de fusión de 108°C.

Ejemplo 4

(-)-N-(4'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hace reaccionar (-)-3-hidroxi-morfinano con cloruro de ácido 4-metil-2-furancarboxílico para formar (-)-N-(4'-metil-2'-furoil)-3-hidroxi-morfinano, que es reducido con hidruro de litio y aluminio. Se obtiene el compuesto arriba designado con un rendimiento de 49% y un punto de fusión de 172°C.

Ejemplo 5

(-)-N-[4'-metil-furil-metil-(3')]-3-hidroxi-morfinano

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, a partir de (-)-3-hidroxi-morfinano y cloruro de áci

420630



do 4-metil-furan-3-carboxílico, se obtiene el compuesto designado con un rendimiento de 61% y un punto de fusión de 195-198°C.

5

Ejemplo 6

(-)-N-(5'-metil-furil-metil-(3'))-3-hidroxi-morfinano

10

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, por reacción de (-)-3-hidroxi-morfinano y cloruro de ácido 5-metil-furan-3-carboxílico y por reducción con hidruro de litio y aluminio, se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimiento de 80% y un punto de fusión de 196-198°C.

15

Ejemplo 7

N-furfuril-3-acetoxi-morfinano

El compuesto se obtiene por acetilación de N-furfuril-3-hidroxi-morfinano con anhídrido de ácido acético en piridina. El clorhidrato funde a 165-167°C.

20

Ejemplo 8

N-furfuril-3-metoxi-morfinano

25

Este compuesto se obtiene a partir de N-furfuril-3-hidroxi-morfinano por O-metilación con diazometano en tetrahidrofurano o con hidróxido de fenil-trime-

420630



til-amonio en dimetilformamida. El producto de reacción es aislado en forma de clorhidrato, que funde a 202-204°C.

Ejemplo 9

5 (±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (±)-
-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son disueltos en 100 ml de metanol y la solución es mezclada con 25 ml de lejía de sosa 2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo
10 reflujo durante 10 minutos y después de esto el metanol es eliminado en vacío. El residuo es agitado con 25 ml de cloruro de amonio 2 N y 50 ml de cloroformo, la capa en cloroformo es separada, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en
15 forma de clorhidrato de modo análogo al Ejemplo 1 de la solicitud española Nº 399.875. Rendimiento: 2,9 g correspondientes a 80,5 % de la teoría; punto de fusión 238-240°C.

Ejemplo 10

20 (±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (+)-
-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 minutos en una mezcla de 100 ml de metanol y 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. A continuación
25 se alcaliniza con amoníaco y se elimina el metanol en va-



420630

cío. El residuo es repartido entre cloroformo y agua, y la fase en cloroformo es tratada tal como se describe en el Ejemplo 9 y el residuo es aislado en forma de clorhidrato. Rendimiento 2,7 g correspondientes a 75% de la teoría; punto de fusión: 238-240°C.

Ejemplo 11

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (±)-
10 -N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son agitados con 25 ml de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter. La fase en éter es separada, lavada con agua, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 50 ml de éter absoluto y la solución es incorpo-
15 rada gota a gota bajo agitación a 10°C en una suspensión de 0,38 g (0,01 moles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y después de ello se pone en ebullición bajo reflujo durante 30 minutos. Luego se en-
20 fría en baño de hielo y se mezcla bajo agitación gota a gota con 0,4 ml de agua, 0,4 ml de lejía de sosa al 15% y nuevamente con 1,2 ml de agua. El precipitado es filtrado con succión y es lavado a fondo con éter. Después de evaporación del producto filtrado queda como residuo el pro-
25 ducto de reacción, el cual es aislado en forma de clorhi-



420630

drato tal como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud española Nº 399.875. Rendimiento 3,0 g correspondientes a 83,5% de la teoría; punto de fusión después de recristalización en etanol/éter: 238-240°C.

5

Ejemplo 12

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

3,8 g (0,01 moles) de (±)-N-furfuril-3-me
toxi-morfinano son calentados durante 30 minutos con 35 g
de clorhidrato de piridina en baño de aceite de 200°C. A
10 continuación se mezcla con 20 g de carbonato de sodio y
50 ml de agua y se elimina la piridina por destilación con
vapor de agua. Después se enfría, se extrae con cloroformo
y la solución secada con sulfato de sodio se purifica
15 por filtración sobre óxido de aluminio (75 g, etapa de actividad III, neutra). Se recogen aproximadamente 300 ml de eluato en fracciones, se reúnen las fracciones con sustancia pura y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato tal como se
20 describe en el Ejemplo 1 de la solicitud española Nº 399.875. Rendimiento 2,2 g, correspondientes a 61% de la teoría; punto de fusión de la sustancia recristalizada 238-240°C.

25



420630

Ejemplo 13

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de (±)-
-N-furfuril-3-metoxi-morfinano son calentados con 21 g de
5 KOH en 140 ml de dietilenglicol durante 5 horas en baño
de aceite a 200°C. A continuación se diluye con 860 ml de
de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y
luego se alcaliniza con amoníaco. Se extrae con cloroformo
y se lavan con agua los extractos en cloroformo reu-
10 nidos. Después del secado con sulfato de sodio se purifica
sobre óxido de aluminio tal como se describe en el Ejem-
plo 12 y se cristaliza en forma de clorhidrato. Rendimien-
to 2,5 g, correspondientes a 69,5% de la teoría; punto de
fusión 238-240°C.

15

Ejemplo 14

(±)-N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfi-
nano

2,43 g (0,01 moles) de (±)-3-hidroxi-morfi-
20 nano son acilados tal como se describe en el Ejemplo 6 de
la solicitud española Nº 399.875 para formar (±)-N-(3'-me-
til-2'-furoil)-3-hidroxi-morfinano. Este es disuelto en
50 ml de piridina absoluta y la solución es mezclada con
1,5 g de anhídrido de ácido acético. Después de 24 horas
25 se concentra por evaporación en vacío y el residuo es re-

420630



partido entre agua y cloroformo en presencia de hielo. La fase en cloroformo es lavada en presencia de hielo 2 veces cada vez con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y luego 2 veces con agua. A continuación se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo, que consiste en (\pm)-N-(3'-metil-2'-furoil)-3-acetoxi-morfinano es reducido análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento: 2,65 g, correspondientes a 71% de la teoría; punto de fusión 235°C.

Los siguientes compuestos pueden prepararse según el modo de trabajo descrito en los ejemplos

10

15

20

25

24.10.73

420630



Compuestos de la fórmula I

	R	R ₁	furil- metilo	p. de f. °C	giro óptico
5	H	H	2	206-207	(-)
	H	5-CH ₃	2	206-207	(+)
	H	H	2	206-207	(+)
	H	H	2	205-206	(-)
	H	5-CH ₃	2	208	(-)
10	H	5-CH ₃	2	209	(-)
	H	5-C ₂ H ₅	2	200-203	
	H	5-C ₂ H ₅	2	160-163	(-)
	H	H	3	206	
	H	H	3	243	(-)
15	H	H	3	242	(+)
	H	2-CH ₃	3	180-182	
	H	2-CH ₃	3	176	(-)
	H	2-CH ₃	3	175	(+)
	H	2-C ₂ H ₅	3	180 (clorhidrato)	
20	H	2-C ₂ H ₅	3	160	
	H	2-C ₂ H ₅	3	158	(+)
	CH ₃	5-CH ₃	2		
	CH ₃	5-C ₂ H ₅	2		
25					

420630



Ejemplo A: Tabletas:

	N-furfuril-3-hidroxi-morfinano	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maiz	45,0 mg
5	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	en total	200,0 mg

10

Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla es comprimida para formar ta bletas.

15

Ejemplo B: Grageas:

20	N-furfuril-3-hidroxi-morfinano	75,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
25	Estearato de magnesio	3,0 mg

24.10.73



420630

Preparación:

5 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, que son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábica.

Ejemplo C: Supositorios.

10	Clorhidrato de N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano	50,0 mg
	Lactosa	250,0 mg
	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 mg

15

Preparación

La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí y la mezcla es suspendida de modo homogéneo en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

20

Ejemplo D: Ampollas

25	Clorhidrato de N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano	75,0 mg
----	--	---------

420630



Cloruro de sodio			5,0 mg
Agua bidestilada	c. s.	hasta	2,0 ml

5

Preparación.

La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua bidestilada y la solución es cargada de modo estéril en ampollas.

10

Ejemplo E: Ampollas

Clorhidrato de N-[2'-metil-furil-metil-			
- (3')]-3-hidroxi-morfinano			50,0 mg
Cloruro de sodio			7,0 mg
Agua bidestilada	c. s.	hasta	1,0 mg

15

Ejemplo F: Gotas

N-[2'-metil-furil-metil-(3')]-3-hidroxi-			
-morfinano			0,70 g
Ester metílico de ácido para-hidroxiben-			
zoico			0,07 g
Ester propílico de ácido para-hidroxiben-			
zoico			0,03 g
Agua desmineralizada	c. s.	hasta	100,0 ml

25

420630



Preparación:

La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y es cargada en frascos cada uno de 100 ml.

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 19 de Febrero de 1.971, bajo el número P 21 07 989.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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 siguientes.

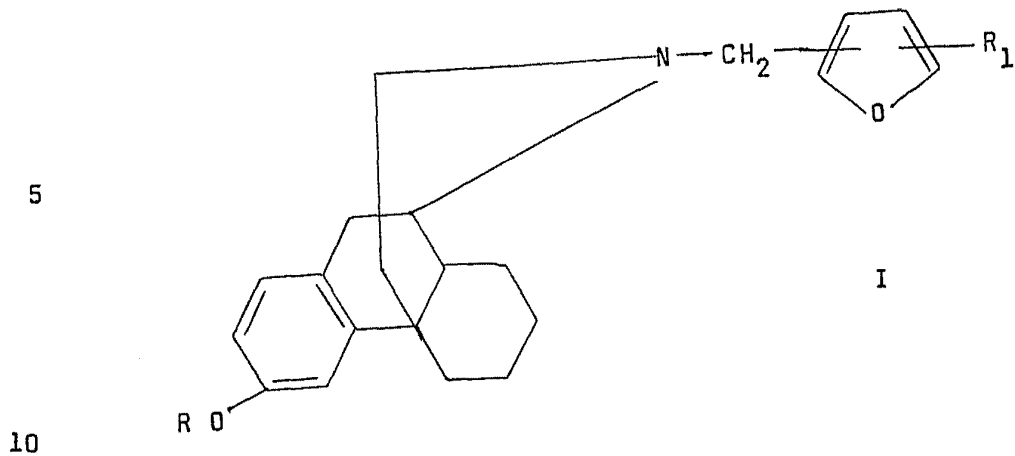
20

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(fúril-metil)-morfinanos de la fórmula general

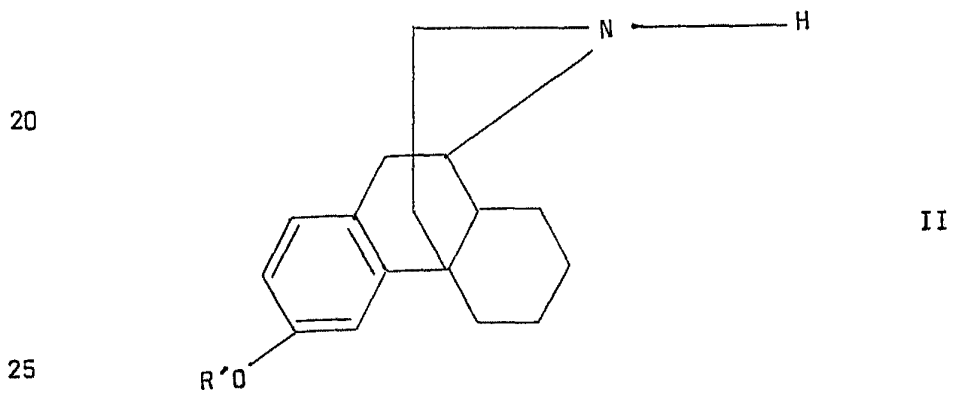
25

ME

420630



en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo me-
tilo o acetilo y R₁ significa un átomo de hidrógeno o un
grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de
15 ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un morfi-
nano de la fórmula



ME

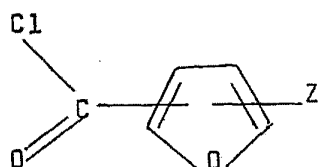
24.10.73

420630



en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o acilo, con un compuesto de la fórmula general

5

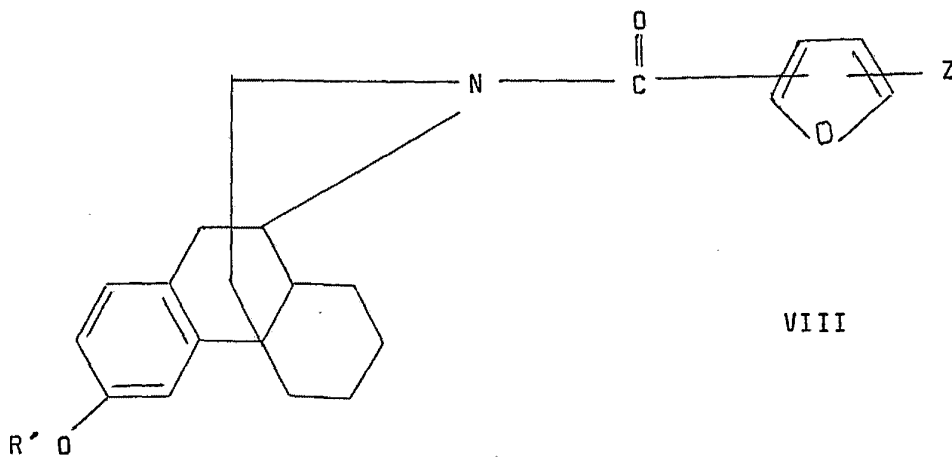


VII

10

en la que Z posee los significados arriba indicados, para formar un compuesto de la fórmula general

15



VIII

20

en la que R' y Z poseen los significados arriba indicados, y se reduce el producto de la fórmula VIII con un hidruro metálico, preferiblemente complejo, para formar un compuesto de la fórmula general IV, en que Z es co-

25

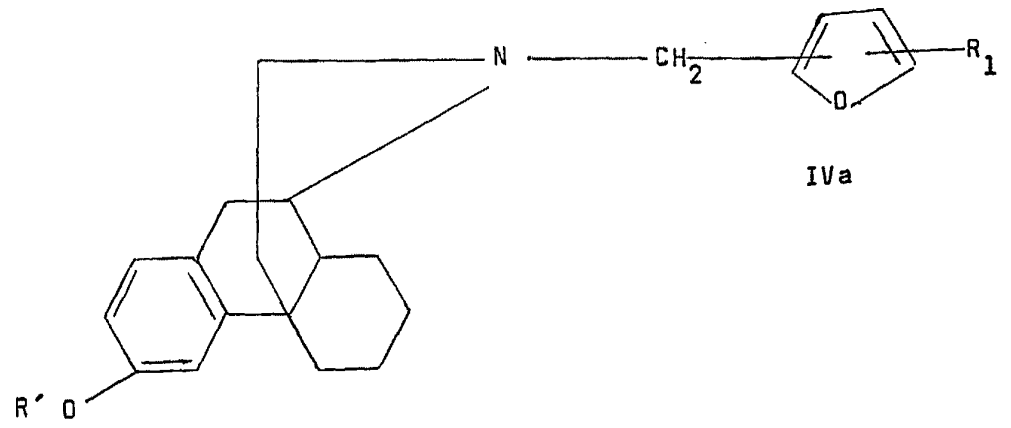
ME

17

420630

5 mo se ha definido arriba y R' significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo o aralcoholo; y -si se obtienen compuestos de la fórmula IV en la que Z no posee los significados de R₁-, se transforman los sustituyentes Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y en caso deseado - con el fin de efectuar la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno - se someten a desalcoholación o desacilación compuestos de la fórmula

10



20 en la que R₁ posee los significados arriba citados y R' significa un grupo alcoholo, aralcoholo o acilo; y en caso deseado - con el fin de preparar compuestos de la fórmula I, en la que R significa un grupo metilo o acetilo - se someten a metilación o acetilación compuestos de

25 la fórmula IVa, en la que R₁ posee los significados arri

MGE



17

420630

vente o mezcla de disolventes.

5 6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque la N-acilación o O-acilación o la N-alcoholilación se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque en calidad de agente fijador de ácidos se utilizan aminas, carbonatos metálicos, bicarbonatos metálicos, hidroxidos u óxidos metálicos.

8ª.- Procedimiento para la preparación de N-(fúril-metil)-morfinanos.

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

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 17 NOV. 1973
P.A. Oscar de Siza
Por Poder *[Signature]*

25

mte

24.10 73
EAS.-