



P.- 56.871

Case 1/460
Dr. Gr./Rau
Verfahren 3
Div. II

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

42-508

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana.

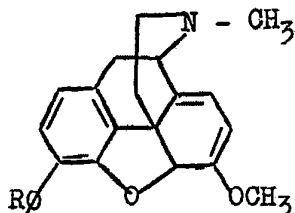
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROARIL-
METIL)-7 α -ACIL-6,14-ENDOETENO-TETRAHIDRONORORIPA-
VINAS Y -TEBAINAS"

(Clase Internacional C07d)



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

5



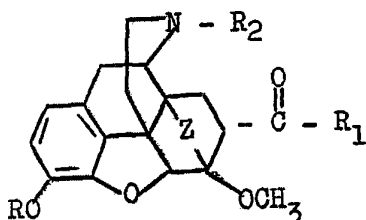
R = CH₃ : tebaína

R = H : oripavina

10

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

15



20

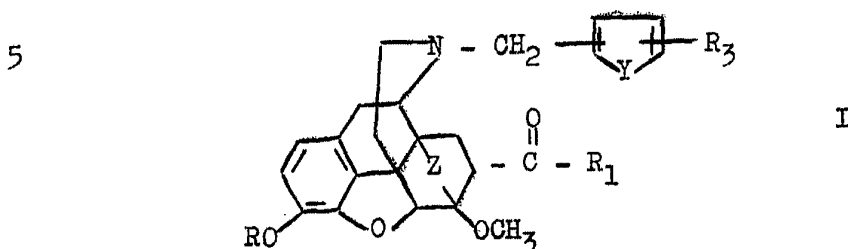
en donde R significa hidrógeno o metilo, R₁ significa hidrógeno, metilo, fenilo, R₂ significa alilo o ciclopropilo y Z significa un grupo -CH = CH- o -CH₂-CH₂-, que tienen propiedades analgésicas y antagonistas en en

25



sayos con animales.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula general



10 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 y R_3 significa metilo, así como sus sales por adición de ácido, poseen igualmente valiosas propiedades terapéuticas.

15 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 indicados.

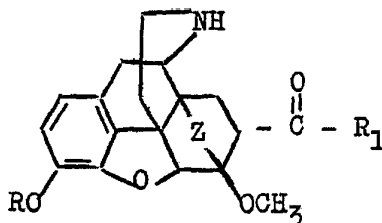
20 En posición 7 pueden resultar isómeros. α significa que se trata de compuestos en los cuales el grupo acilo se encuentra por debajo del plano del papel.

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



Reacción de un compuesto de la fórmula

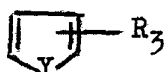
5



II

10

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



V

15

en donde Y y R₃ son como arriba se han definido.

20

La reacción de compuestos de la fórmula II con formaldehído y derivados de la fórmula V se efectúa en solución débilmente ácida, especialmente en ácido acético, preferiblemente en ácido acético al 50%. Disolventes apropiados son además alcoholes, agua, tetrahidrofurano, dioxano, que también pueden emplearse en mezclas entre ellos. Los derivados de la fórmula V son empleados en estado disuelto o suspendido en el disolvente en la cantidad calculada o en un pequeño exceso. El formal

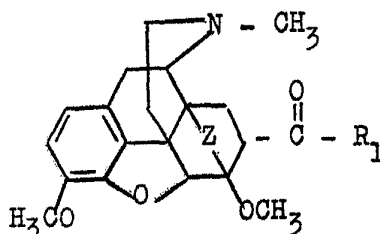
25



dehido puede pasar a utilización como paraformaldehido o preferiblemente en forma de solución acuosa, en la cantidad calculada o en un exceso. En calidad de temperaturas de reacción se consideran las de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes, preferiblemente, se trabaja a 25°C . Después de la reacción los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

Los materiales de partida necesarios para la realización del procedimiento son conocidos de la bibliografía en una parte predominante. Si hasta el momento no se han descrito los correspondientes compuestos de partida, éstos pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos análogos a los conocidos en la bibliografía.

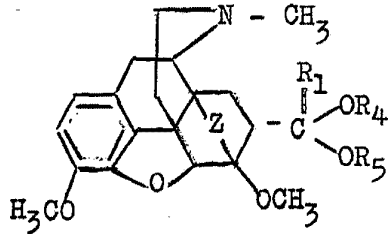
Para la obtención de compuestos de partida de la fórmula II se transforman, por ejemplo, los aductos Diels-Alder a base de tebaína y vinilcetonas de la fórmula





primero en los cetales de la fórmula

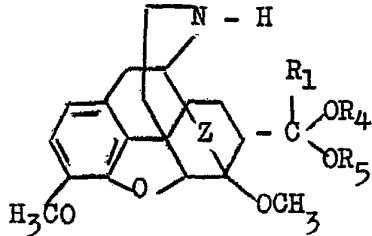
5



XI

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

10

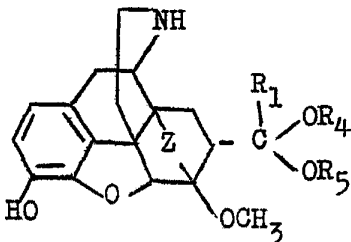


XII

15

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



XIII

25



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

5 Se obtienen derivados O-acetílicos 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-hidroxílicos, subsiguiente acetilación y seguidamente desbencilación, a la que sigue un desdoblamiento de cetal.

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

15 Los compuestos de la fórmula general V, son conocidos en su totalidad. Muchas de estas sustancias constituyen productos comerciales.

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, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácidos orgánicos
25 tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butíri-



co, ácido valérico, ácido pivalico, ácido 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, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfosfónico y similares.

5

10 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 terapéuticamente útil. Pueden utilizarse como analgésicos libres de hábito y antitusivos. Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan además de

15 ello un pronunciado antagonismo de la morfina en pequeños animales 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

20 compuestos de acuerdo con el invento se manifiestan como inactivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wochenschrift volumen 55, página 731 (1929)). No obstante, los compuestos manifiestan en ensayos farmacológicos en cuanto a analgesia más sensibles, por ejemplo

25 el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol. Exp. Therap.



volumen 80, página 300 (1944)) o 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 a 169 (1964)) la inactividad en el ensayo de Haffner es una señal segura de que los compuestos no provocan ningún fenómeno de hábito similar a 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.

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, 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 métodos de fabricación conocidos.

Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con sustancias 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).

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 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 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.

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. 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.

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.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden obtenerse



nerse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas 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 El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo 1

N-(5-metilfurfuril)-7 α -acetil-6,14-endoeteno-tetrahidro-nortebaina.

15 4,04 g (0,01 moles) de clorhidrato de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaina son transformados en la base con cloruro de metileno y solución acuosa diluída de amoníaco. Esta base es disuelta en 10 ml de ácido acético al 50% y mezclada bajo agitación con 1,0 g de solución acuosa al 30% de formaldehído (0,01 moles de CH₂O).
20 Luego se añaden gota a gota lentamente, con agitación, 0,82 g (0,01 moles) de 2-metilfurano y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 15 horas. Después se alcaliniza con amoníaco concentrado añadiendo hielo. La base es extraída con cloruro de metileno, la
25 fase orgánica es lavada varias veces con agua, secada so-



15/10

bre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es transformado en el clorhidrato. Se obtienen 1,8 g con un rendimiento de 39% y un punto de fusión de 180-185°C.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 19 de Junio de 1972, bajo el número P 22 29 770.7, 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 la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

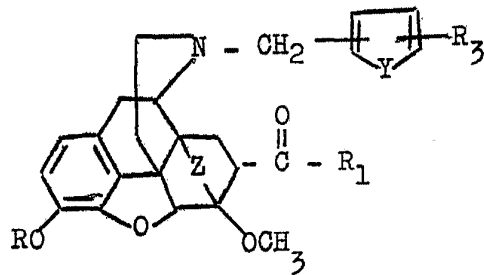
1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronororipavinas y -tebaínas de la fórmula general

6-3-74

- 13 -



5

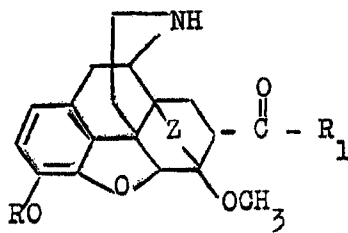


I

10

en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R₁ significa hidrógeno metilo o fenilo, Z significa un grupo -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, Y significa oxígeno y R₃ significa metilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

15



II

20

en la que R, R₁ y Z son como arriba se han definido, con un derivado de la fórmula

25



V

en donde Y y R₃ son como arriba se han definido, y con formaldehido; y eventualmente se transforman los com-

Re

6-3-74



puestos obtenidos de la fórmula I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas de los compuestos de partida morfínicos.

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

15 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1ª a 3ª, 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.

5ª.- "Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronororipavinas y -tebaínas"

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



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

Madrid, 15 MAR. 1974

P.A. **Alberto de Izaso**
Por Poder *Alta*

6-3-74

PBG.

Res