



P.- 56.872

Case 1/460
Dr. Gr./Rau
Verfahren 4
Div. III

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

24309

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, Republica Federal Alemana

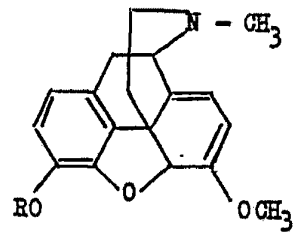
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROARIL
METIL)-7 α -ACIL-6,14-ENDOETENO-TETRAHIDRONORORIPA
VINAS Y -TERAINAS"

(Clase Internacional C07d)



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

5



R = CH₃ : tebafina
R = H : oripavina

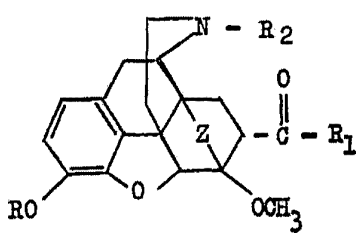
10

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 ciclopro

15

pilmetílicos de la fórmula

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 prop

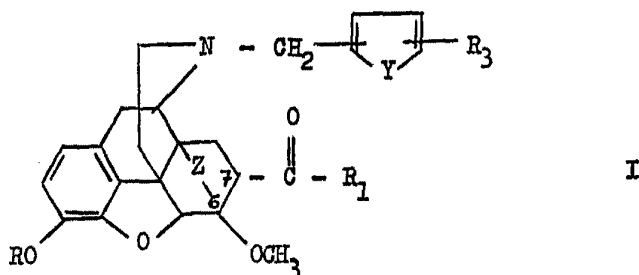
25



propiedades analgésicas y antagonistas en ensayos con animales.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula general

5



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 o azufre y R₃ significa hidrógeno o 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 R₁ designa un grupo metilo e Y designa un átomo de oxígeno y los restantes radicales poseen los significados arriba indicados.

20

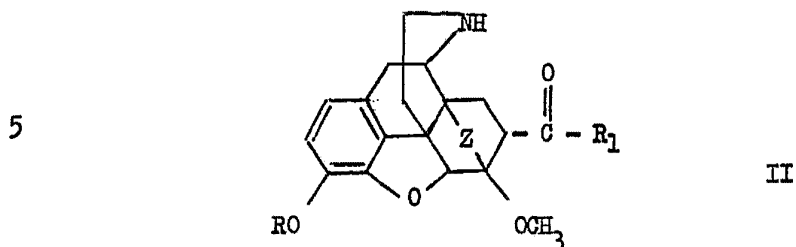
En posición 7 pueden resultar isómeros. α significa que se trata de compuestos en los cuales el grupo acilo se encuentra por debajo del plano del papel.

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

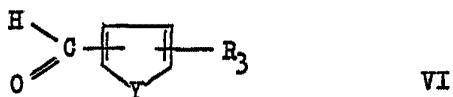
25

14 MAR. 1974

Reacción de un compuesto de la fórmula



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



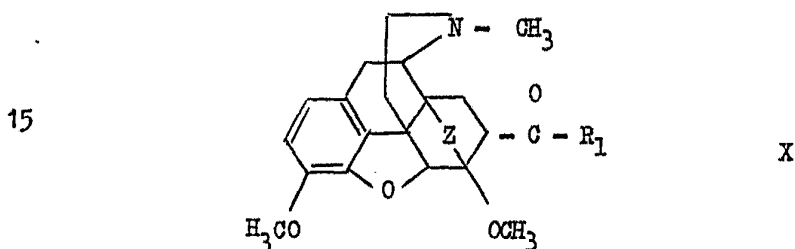
20 en donde Y y R₃ poseen los significados arriba indicados, en
presencia de ácido fórmico. La reacción se puede llevar a ca
bo en solución acuosa; no obstante, puede efectuarse también
en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos apropiados
o en ácido fórmico al 100% sin adición de otro disolvente. De
25 los aldehídos de la fórmula VI se utilizan cantidades calcu
ladas o un exceso, preferiblemente de hasta 1,5 moles de al
dehído por cada mol de compuesto de la fórmula II. El ácido
fórmico es empleado convenientemente en un exceso de 2 a 5
moles. Se trabaja a temperaturas entre 50 y 200°C, preferi-



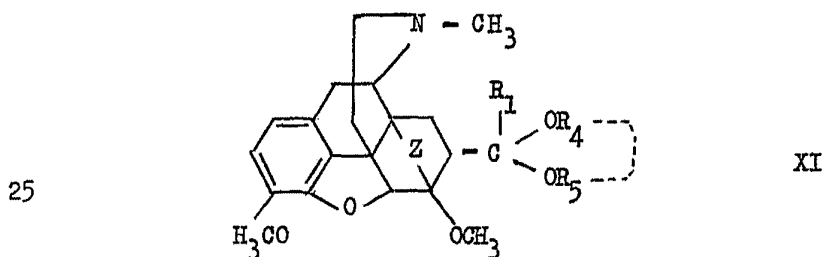
blemente a 80 hasta 150°C. Los productos se reacción son aislados de acuerdo con métodos conocidos.

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



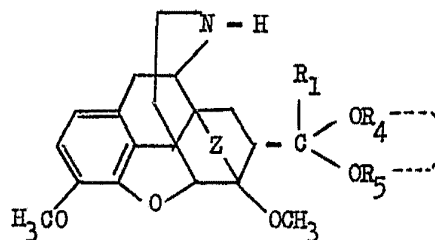
20 primero en los cetales de la fórmula





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

5

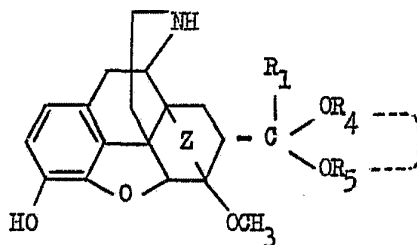


XIII

10

Por desdoblamiento alcalino de éter pueden transformarse los derivados de tebafina de la fórmula XIII en los correspondientes derivados de oripavina de la fórmula

15



XIII

20

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

25

Se obtienen derivados O-acetílicos de la fórmula la II, por ejemplo, por bencilación de compuestos de la fórmula



la XIII, desdoblamiento en medio alcalino de anisol para formar los correspondientes compuestos 3-hidroxílicos, subsiguiente acetilación y seguidamente desbenzocilación, a la que sigue un desdoblamiento de cetal.

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

10 Los compuestos de la fórmula general VI 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. Acidos 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 tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, 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-ami

15
20
25



74 MAR. 1974

nobenzoico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfosfónico y similares.

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 anti-tusivos. Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan además de ello un pronunciado antagonismo de la morfina en pequeños animales roedores, tales como por ejemplo ratones y ratas. En el ensayo farmacológico en cuantto 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 volumen 55, página 731 (1929)). No obstante, los compuestos 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. 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.

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, 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.

10

15

20

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

25



5 algínico, agentes aglutinantes tales como almidón o ge
latinas, agentes lubricantes tales como estearato de mag
nesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de libe-
ración retardada tales como carboxipolimetileno, carboxi
metilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(aceta-
to de vinilo).

10 Las tabletas pueden consistir también en va
rias capas. De modo correspondiente, pueden prepararse
grageas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo
a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en re-
vestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirroli
dona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de tita-
nio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retar-
15 dada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede
consistir también en varias capas. Igualmente, también
la envolvente de grageas puede estar constituida por va
rias 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 .

20 Zumos de las sustancias activas o combina-
ciones de sustancias activas de acuerdo con el invento
pueden contener adicionalmente también un agente edulco
rante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar,
así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sus-
25 tancias aromáticas tales como vainillina o extracto de na



ranja. 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, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

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.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

25

6.3.74

74 MAR 1974

Ejemplo 1

Clorhidrato de N-furfuril-7 α -acetil-6,14-endoetano-tetra-
hidro-nortebafina

5 4,04 g (0,01 moles) de clorhidrato de 6,14-
endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebafina son transforma
dos en la base con cloruro de metileno y solución acuosa
diluida de amoníaco. Esta base es mezclada con agitación
con 1,0 g (0,02 moles) de ácido fórmico al 98% en baño de
10 aceite de 150°C para formar una masa fundida homogénea (du-
rante alrededor de 15 minutos). Después se añaden a esto
1,05 g (0,011) moles de furfurool recientemente destilado y
se calienta a 150°C estando montado encima el refrigerante
a reflujo después de 30 minutos. A continuación se calien-
15 ta a ebullición con 25 ml de agua y 25 ml de ácido clorhi-
drico 2 N, y la mezcla se vierte en caliente en un embudo
separador, enjuagándose ulteriormente con agua caliente.
Después del enfriamiento se alcaliniza con amoníaco y se
extrae por agitación con cloruro de metileno. Después del
20 lavado con agua, del secado con sulfato de sodio y de la
concentración quedan como residuo 1,2 g de aceite que son
transformados en el clorhidrato. Se obtienen a partir de
alcohol/éter 0,8 g de sustancia con un rendimiento de 17%
de la teoría y un punto de fusión de 187 a 190°C.

25



Ejemplo 2

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

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba
citado. Dado que ni la base ni el clorhidrato cristalizan,
la base fué purificada por cromatografía sobre óxido de
aluminio neutro de actividad II con cloroformo, y el
10 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).

Ejemplo 3

15 Clorhidrato de N-furfuril-6,14-endoeteno-7 α '-acetil-tetra-
hidro-nororipavina.

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en
el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α '-acetil-tetra-
hidro-nororipavina se obtiene el clorhidrato del compuesto
20 arriba citado con un punto de fusión de 210°C hasta 215°C.

Ejemplo 4

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

25 De acuerdo con el modo de procedimiento descrito



en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 228°C (con descomposición).

5

Ejemplo 5

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

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 185°C (con descomposición).

Ejemplo 6

15

1-furfuril-7 α -benzoil-6,14-endoeteno-tetrahidro-nortebafina

20

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -benzoil-tetrahidro-nortebafina se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 164 hasta 166°C.

Ejemplo 7

25

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

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo



1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -benzoil-tetrahydro-nortebafina se obtuvo el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 148 a 150°C.

Ejemplo 8

5

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 se obtuvo el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 180 a 184°C.

10

Ejemplo 9

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

15

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahydro-nortebafina se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 111 a 112°C.

20

Ejemplo 10

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

25

De acuerdo con el modo de trabajo citado en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahydro-



nortebafina se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 104 a 106°C.

Ejemplo 11

5 Clorhidrato de N-(3-tienilmetil)-6,14-endoeteno-7X-acetil-tetrahidro-nororipavina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7X-acetil-tetrahidro-nororipavina se obtiene el clorhidrato del compuesto
10 arriba citado con un punto de fusión de 234 a 236°C.

Ejemplo 12

15 Clorhidrato de N-(3-tienilmetil)-6,14-endoetano-7X-acetil-tetrahidro-nortebafina

De acuerdo con el procedimiento citado en el Ejemplo 1, a partir de 6,14-endoetano-7X-acetil-tetrahidro-nortebafina se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba
citado con un punto de fusión de 182 a 189°C.

20

Ejemplo 13

N-tenil-6,14-endoeteno-7X-acetil-tetrahidro-nortebafina

De acuerdo con el procedimiento citado en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoeteno-7X-acetil-tetrahidro-nortebafina se obtiene el compuesto arriba citado con
25



un punto de fusión de 138 a 139°C.

Ejemplo 14

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

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebafina se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 175 a 178°C.

10

Ejemplo 15

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

15 De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nortebafina se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 224°C.

Ejemplo 16

20 N-tenil-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahidro-nororipavina.

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de clorhidrato de 6,14-endoetano-7 α -acetiltetrahidronororipavina se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 193 a 194°C.

25



Ejemplo 17

Clorhidrato de N-tenil-6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahydro-nortebafina.

5 De acuerdo con el método citado en el Ejemplo 1,
partiendo de 6,14-endoetano-7 α -acetil-tetrahydro-nortebafina
se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un
punto de fusión de 185 a 186°C.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presen
tada en la República Federal Alemana, el día 19 de Junio de
1972, bajo el N° P 22 29 770.7, se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

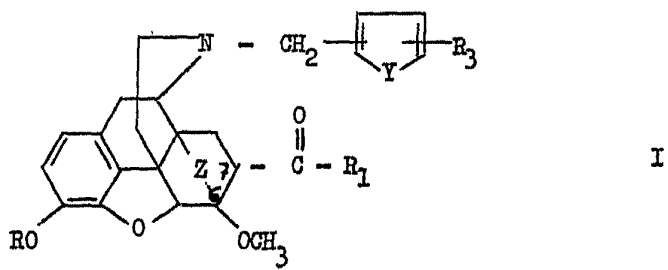
20 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
vención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en
las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(hetero
arilmetil)-7 α -acil-6,14-endoetano-tetrahydro-noroxipavinas y
-tebafinas de la fórmula general

Re
6.3.74



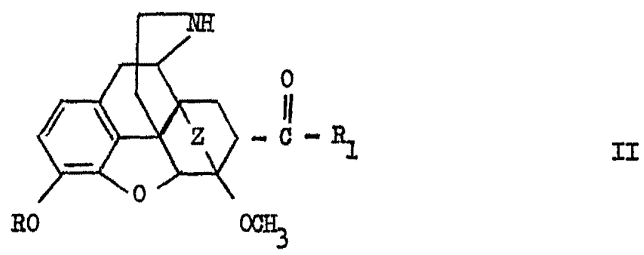
5



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 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

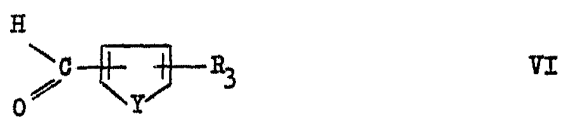
15



20

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

25



6.3.74



14 MAR. 1974

en donde R_3 e Y poseen los significados arriba citados, en presencia de hidrógeno o ácido fórmico; y eventualmente se transforman los compuestos 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.

20

5ª.- 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 para los fines que se han especificado.

25

6.3.74

Reg



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

Madrid, 14 MAR. 1974

P.A. Alberto de Ezpeuru

Por poder

5

10

15

20

25

6.3.74

E.B.I.