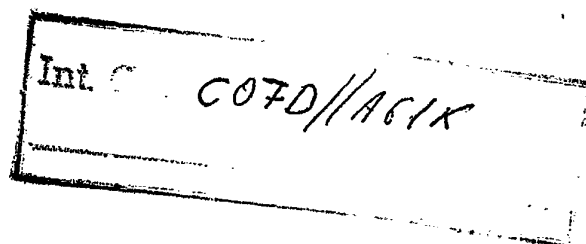




P.- 56.873

Case 1/460
Dr.Cr./Rau
Verfahren 6
Div. IV



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

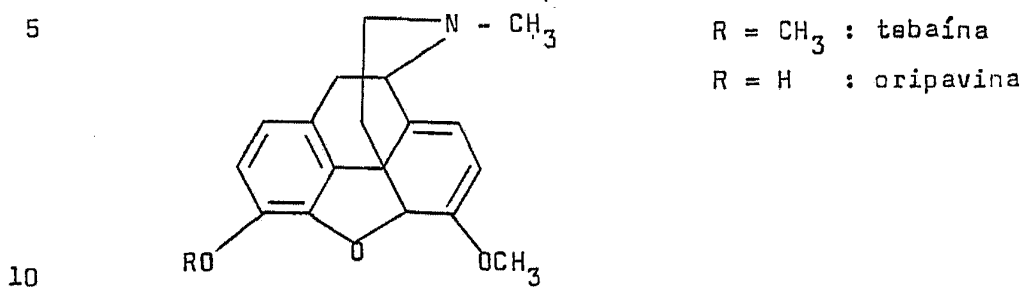
con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROARILMETIL)-7 α -ACIL-6,14-ENDOETENO-TETRAHIDRONORORIPAVINAS Y -TEBAINAS"

(Clase Internacional C07d)

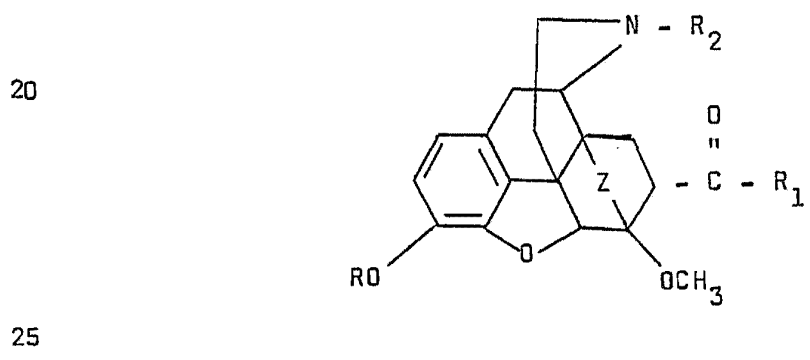


De J. Amer. Chem. Soc. volumen 89, página 3267 (1967) es sabido que los aductos Diels-Alder a base de tebaína u oripavina



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

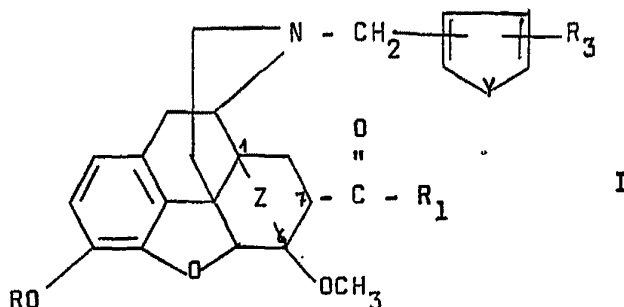
15





en donde R significa hidrógeno o metilo, R_1 significa hidrógeno, metilo, fenilo, R_2 significa alilo o ciclopropilo y Z significa un grupo $-CH = CH-$ o $-CH_2-CH_2-$, que tienen propiedades analgésicas y antagonistas en ensayos con animales.

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula general



en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 significa hidrógeno, metilo o fenilo, Z significa un grupo $-CH = CH-$, Y significa oxígeno o azufre y R_3 significa hidrógeno o metilo, así como sus sales por adición de ácido, poseen igualmente valiosas 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 restan



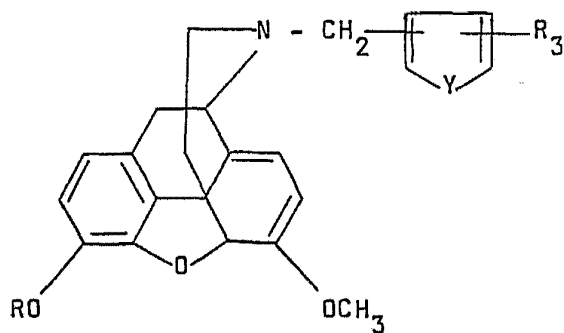
tes radicales poseen los significados arriba indicados.

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.

5

Compuestos de la fórmula general I, pueden ser preparados por reacción de compuestos de la fórmula

10

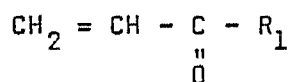


VII

15

en donde R, R₃ e Y poseen los significados arriba citados, con vinilcetonas de la fórmula

20



VIII

25

15



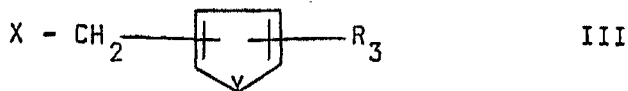
en donde R_1 es como arriba se ha definido.

5 La reacción de adición Diels-Alder se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula VII en disolventes apropiados, preferiblemente benceno a 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente a la temperatura de reflujo, con la correspondiente vinilcetona recientemente destilada. Después de la reacción los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

10 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.

15 Los compuestos de partida de la fórmula VII se preparan mediante alcoholación de nortebaína o norori-pavina con compuestos de la fórmula III,

20



25 en donde Y y R_3 poseen los significados arriba citados y



X significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo o un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi o un grupo trialcoholamonio; preferiblemente un grupo trimetilamonio.

5 Los compuestos de la fórmula general VIII 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, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácidos orgánicos tales como
15 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,
20 ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico y similares.

25 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen



15 MAR. 1974

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 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 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.

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 alginico, 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).

5 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 arábica, talco, dióxido de titanio
10 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.

15 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
20 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 carboximetilcelu-



losa 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 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.

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

15 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 polietilén glicol o derivados de éste.

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

Ejemplo 1

Clorhidrato de N-(3-furilmetil)-6,14-endoeteno-7 α -formil-
-tetrahidronortebaína.

25 2,97 g (0,01 moles) de nortebaína, 1,26 g



de bicarbonato de sodio y 1,2 g (0,011 moles) de 3-cloro-
metilfurano son disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano/di-
metilformamida (2:1) y son puestos en ebullición a refluj-
5 jo durante 3 horas. La mezcla es concentrada en vacío y
el residuo es disuelto en cloruro de metileno. Después de
lavar varias veces con agua, la fase orgánica es secada
sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es cro-
matografiado sobre óxido de aluminio básico de la activi-
dad III con cloroformo. Se obtienen 1,8 g de 3-furilmetil-
10 nortebaína. Esta es disuelta en 50 ml de benceno, mezcla-
da con 2 ml de acroleína y puesta en ebullición a reflujo
durante 40 horas. Después de que está terminada la reac-
ción, la solución es concentrada en vacío. El residuo es
disuelto en ácido clorhídrico diluído, y es extraído por
15 agitación dos veces con benceno. La fase acuosa es alcali-
nizada con amoníaco y extraída por agitación con cloru-
ro de metileno. Después de secar sobre sulfato de sodio
quedan como residuo, después de la concentración en vacío
1,3 g de aceite que son transformados en el clorhidrato
20 mediante ácido clorhídrico etanólico. Recristalizando en
alcohol/éter se obtienen 1,3 g de clorhidrato de punto de
fusión 190 a 193°C. El rendimiento es de aproximadamente
28% de la teoría.

25



Ejemplo 2.

N-(2-metil-3-furilmetil)-6,14-endoeteno-7 α -formil-tetra-
hidro-nortebaína

5

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 partiendo de nortebaína y 2-metil-3-clorometilfurano se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimiento de 37% y un punto de fusión de 117 a 120°C.

10

Ejemplo 3

N-(3-metil-furfuril)-6,14-endoeteno-7 α -formil-tetrahidro-
-nortebaína

15

2,97 g (0,01 moles) de nortebaína son suspendidos en 50 ml de metanol y mezclados con una solución de 2,5 g de carbonato de potasio en 4 ml de agua. Después de enfriar a 10°C se añaden en el espacio de 10 minutos 1,74 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico y la mezcla se agita vigorosamente durante 5 horas. A continuación el metanol es eliminado mediante concentración por evaporación y el residuo es agitado con cloruro de metileno y agua. La capa en cloruro de metileno es separada, lavada dos veces con ácido clorhídrico 2 N y dos

20

25



veces con agua. Después de secar y concentrar en vacío que
da como residuo un aceite de color claro, que es empleado
inmediatamente para la reducción. Para ello es disuelto
en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y es añadido gota
a gota a 5-10°C a una suspensión de 0,76 g (0,02 moles)
de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofura-
no. Se agita adicionalmente durante la noche a la tempera-
tura ambiente. Luego se enfría en baño de hielo y, bajo
vigorosa agitación, se añaden gota a gota 1,5 ml de agua
y se mezcla después de ello con 75 ml de solución satura-
da de tartrato diamónico. Después de agitar durante una
hora se deja sedimentar en el embudo separador, se sepa-
ra la capa en tetrahidrofurano (superior) y se la concen-
tra por evaporación. La capa acuosa es extraída por agi-
tación tres veces con cloruro de metileno. Con la fase en
cloruro de metileno se disuelve el residuo, se lava varias
veces con agua y después del secado sobre sulfato de so-
dio se concentra. El aceite remanente es recristalizado
en metanol. Se obtienen 2 g de N-3-metil-furfuril-norte-
baína de punto de fusión 151 a 154°C. Estos 2 g son disuel-
tos en 150 ml de benceno, mezclados con 3 ml de acroleína
y puestos en ebullición a reflujo durante 40 horas. Se so-
mete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 19
y se obtienen 1,3 g del compuesto antedicho con un rendi-
miento de 38% de la teoría y un punto de fusión de 112 a



115°C.

Ejemplo 4

5 N-furfuril-7 α -acetil-6,14-endoeteno-tetrahidro-nortebaína

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 187 a 190°C.

10

Ejemplo 5

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

15 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 fue purificada por cromatografía sobre óxido de aluminio neutro de actividad II con cloroformo, y el clorhidrato fue secado en forma de espuma. Valor
20 Rf = 0,7 (cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice Merck, agente eluyente : cloroformo/metanol/amoníaco = 90/9/1).

25



Ejemplo 6.

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

5 De acuerdo con el modo de trabajo descrito
en el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto
arriba citado con un punto de fusión de 210°C hasta 215°C.

Ejemplo 7

10

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

15 De acuerdo con el modo de procedimiento des-
crito en el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del com-
puesto arriba citado con un punto de fusión de 228°C (con
descomposición).

Ejemplo 8

20

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

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto arri-
ba citado con un punto de fusión de 185°C (con descomposi-
ción).



Ejemplo 9.

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

5 De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 164 hasta 166°C.

Ejemplo 10

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

15 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 148 a 15°C.

Ejemplo 11

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

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 180 a 184°C.

25



Ejemplo 12.

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

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 234 a 236°C.

Ejemplo 13

10 N-tenil-6,14-endoeteno-7 α -acetil-tetrahidro-nortebaína

De acuerdo con el procedimiento citado en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 138 a 139°C.

15 Ejemplo 14

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

20 De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un punto de fusión de 224°C.

Ejemplo 15

25



N-tenil-6,14-endoeteno-7 α -acil-tetrahidro-nororipavina

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto arriba citado con un punto de fusión de 193 a 194°C.

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 19 de Junio de 1972, bajo el Nº 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 esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

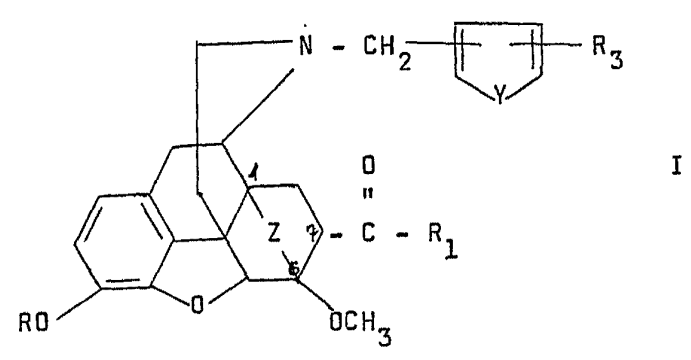
1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronororipavinas y -tebaínas de la fórmula general

25

Rey



5



10

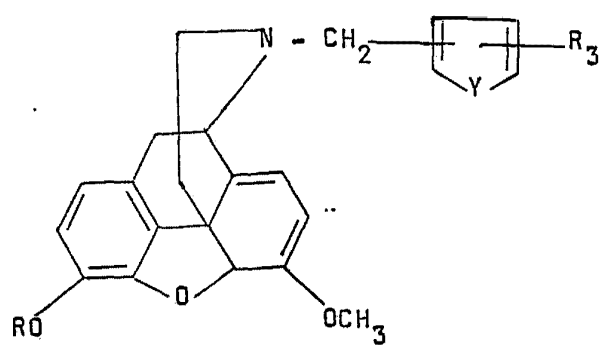
en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 significa hidrógeno metilo o fenilo, Z significa un grupo $-CH=CH-$ o $-CH_2-CH_2-$, Y significa oxígeno o azufre y R_3 significa hidrógeno o metilo, así como sus sales por adición de ácido, se hacen reaccionar de acuerdo con Diels-Alder compuestos de la fórmula

20

25



5

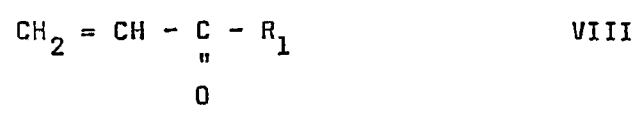


VII

10

en donde R, R₃ e Y poseen los significados arriba citados, con vinilcetonas de la fórmula

15



20

en donde R₁ posee los significados arriba citados; y eventualmente se transforman los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25

- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas de los compuestos de partida morfínicos.
- 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque las reacciones se lle

Rey



van a cabo en presencia de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos,

5 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.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)-7 α -acil-6,14-endoeteno-tetrahidronorripavinas y -tebaínas.

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

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

15

Madrid, 15 MAR. 1974
P.A. Alberto de Eizaguirre
por poder

20

25

6.3.74

- 21 -

EAS.-