

16 OCT. 1974 431056

P.- 58.643

Case 1/498-III
Dr. Cr. /Ha

Int. Cl. CO7D; A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

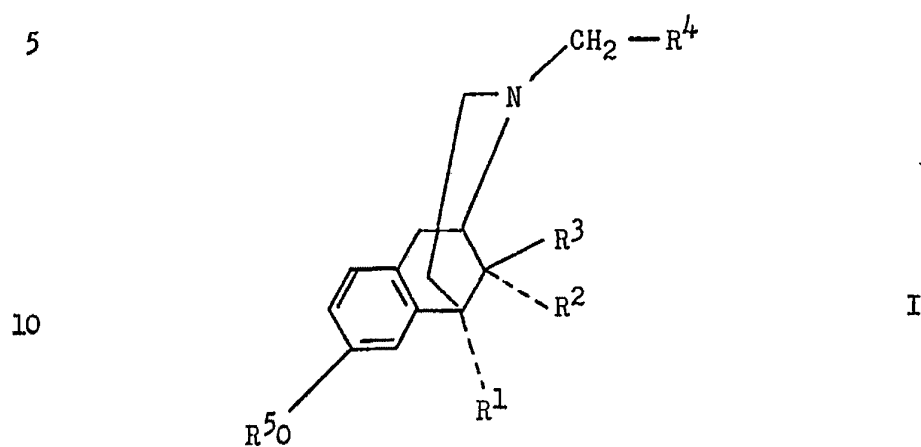
Por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN
entidad alemana
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N-(METOXIMETIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y
-MORFINANOS"

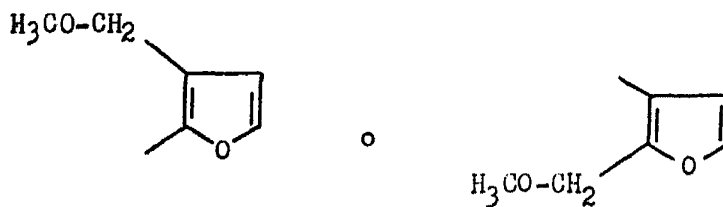
(Clase Internacional CO7d, A61k)

Objeto del invento son nuevos N-(metoximetil-
furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula
general



15 en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan un átomo de hidrógeno o radicales alcoholo con
1 a 3 átomos de carbono y R^3 significa un átomo de hidró-
geno o un grupo metilo (benzomorfanos), o R^1 y R^2 signifi-
can conjuntamente una cadena 1,4-butileno y R^3 significa
20 un átomo de hidrógeno (morfinanos), R^4 significa un radi-
cal metoximetil-furilo de la fórmula parcial

5



10

y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o acetilo, así como las sales por adición de ácido de estos compuestos, su utilización como medicamentos y un procedimiento para su preparación.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno y los radicales R^1 hasta R^4 tienen los significados antedichos.

15

En los benzomorfanos, los radicales R^1 y R^2 , si significan grupos alcohilo, están dispuestos en posición cis; por consiguiente se trata de α -benzomorfanos.

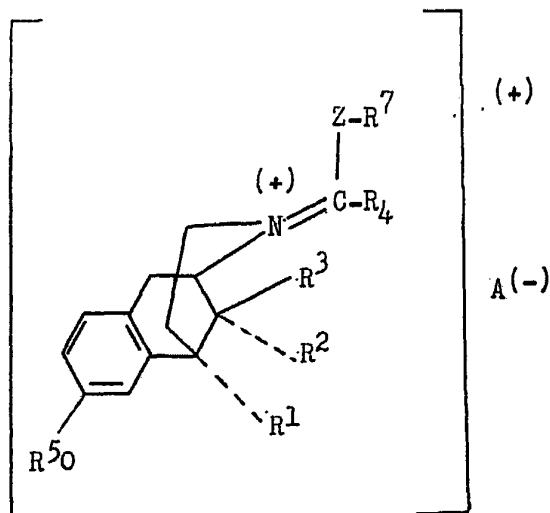
20

Los compuestos de la fórmula I aparecen en formas estereoisómeras. El invento abarca tanto los racematos como también los antípodas ópticamente activos, preferiblemente las formas (-) de la fórmula I.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por reducción de un compuesto de la fórmula

5

10



II

15

en donde R^1 hasta R^5 y Z tienen los significados arriba mencionados y R^7 significa un radical alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo y $A^{(-)}$ significa el anión de un ácido orgánico o inorgánico.

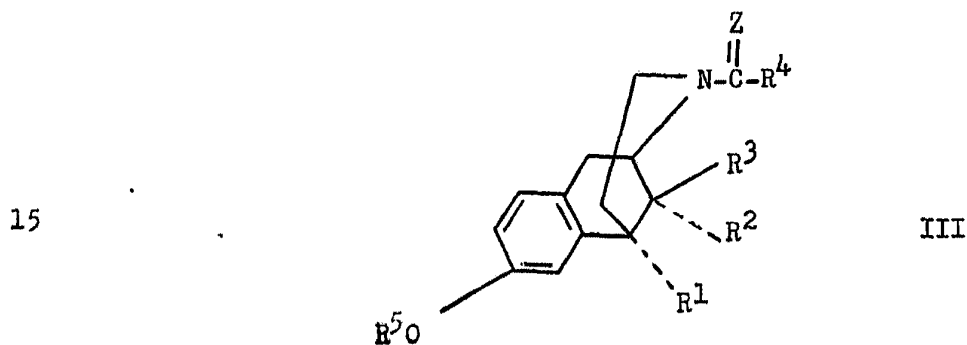
20

25

La reducción se puede efectuar de acuerdo con diferentes modos de procedimiento. Por ejemplo, se pueden aplicar todas las medidas que se indican para la reducción de las tiocarboxamidas; no obstante, se establece una limitación debido a la descomponibilidad de los compuestos de la fórmula II y a su tendencia a reacciones secundarias (por ejemplo hidrólisis, aminólisis). Se ha manifestado como ventajoso hacer reaccionar adicionalmente los compuestos de la fórmula II tal como están, sin aislamiento. Es

5 ventajosa la utilización de hidruros metálicos complejos con poder reductor disminuído, por ejemplo borohidruro de sodio. Además es posible efectuar la reducción con hidrógeno naciente o con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney. Dependiendo de las condiciones de reacción se pueden desdoblar grupos O-acilo en el transcurso de la reducción.

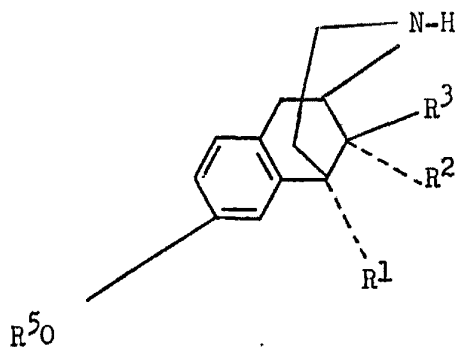
10 Los compuestos de la fórmula II se obtienen por reacción con agentes de alcoholilación, de compuestos de la fórmula



20 en la que R^1 hasta R^4 poseen los significados arriba mencionados, R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un radical acilo, y Z significa un átomo de oxígeno o de azufre.

Se obtienen carboxamidas de la fórmula general III por reacción de compuestos "nor" de la fórmula

5

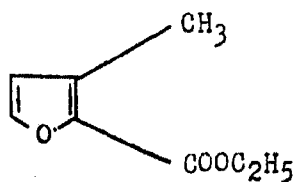


IV

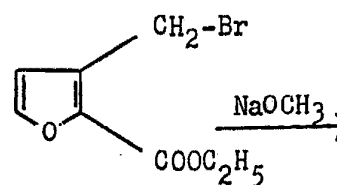
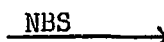
10

en la que R^1 hasta R^3 y R^5 poseen los significados arriba mencionados, con cloruros de ácido metoximetil-furancarboxílico. El cloruro de ácido 3-metoximetil-2-furancarboxílico, hasta ahora no conocido, puede ser preparado, partiendo de 2-etoxicarbonil-3-metilfurano de la fórmula V, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.

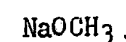
15



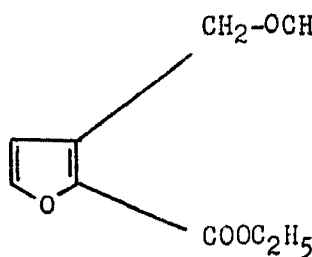
V



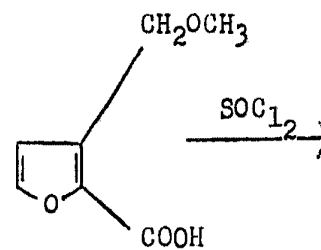
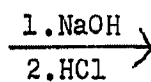
VI



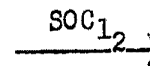
20



VII

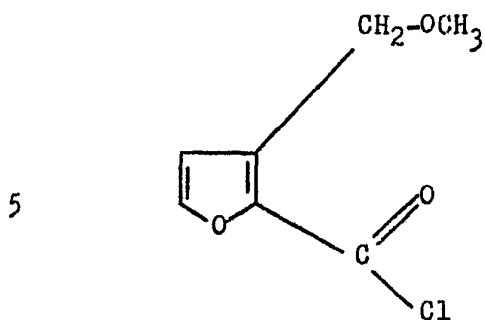


VIII



25

20-9-74



IX

10

Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Punto de ebullición
VI	65 %		70-77°/ 0,3 mmHg
VII	88 %		117-120°/ 16 mmHg
VIII	86 %	147 - 148	
IX	89 %		111-112°/ 16 mmHg

15 Según el mismo modo de síntesis se puede obtener el cloruro de ácido 2-metoxi-metil-3-furancarboxílico isómero por reacción de ácido 2-metoximetil-3-furancarboxílico con cloruro de tionilo, con un rendimiento de 77% y un punto de ebullición de 105 a 106°C/14 mm de Hg.

20 A partir de las correspondientes carboxamidas de la fórmula III se pueden preparar las correspondientes tio-carboxamidas mediante reacción con pentasulfuro de fósforo.

25 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-

bles. 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 piválico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, 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 un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Los nuevos compuestos constituyen intensos analgésicos, que en su mayor parte alcanzan, o incluso superan, en diferentes ensayos farmacológicos (ensayo de Haffner, ensayo de placa caliente, ensayo de convulsiones en ratones) a la intensidad de efecto de la morfina. No obstante, se diferencian de la morfina por la ausencia del cuadro típico de efectos de la morfina (fenómeno de cola con morfina según Straub, impulsos de movimiento circular continuo en el ratón). La falta de estos efectos secundarios de la mor

fina permite obtener la conclusión también de la falta de otras propiedades indeseables de la morfina, por ejemplo el efecto de hábito en el hombre. La relación entre el fenómeno de cola de Straub en el ratón y el potencial de hábito está descrito en la bibliografía, por ejemplo en I. Schemano y H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents (un ensayo de exploración rápidos acerca de la susceptibilidad potencial de formación de hábito de los nuevos agentes analgésicos) y Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964).

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 enteral y por vía parenteral se encuentra en aproximadamente 10 a 300 mg, preferiblemente entre 25 y 75 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados también con otros agentes antidolorosos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos, emulsiones; en estos casos 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 los métodos de fabricación conocidos.

5 Las tabletas pueden constar de varias capas. De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, 10 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. De igual modo también la envolvente de grageas puede estar constituida por varias 15 capas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden 20 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. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes 25 espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agen

tes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

5 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación tales como para-hidroxi-benzoatos o estabilizadores, tales como complexonas y cargándolas en frascos para inyección o en ampollas.

10 Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes 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 sus derivados.

20 Los siguientes Ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.

Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó.

25 a) 5,9 α -dimetil-2-2-metoximetil-3-furoil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó.

20-9-74

En una suspensión de 3,26 g (0,015 moles) de 5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 33 ml de cloruro de metileno absoluto y 6 ml de trietilamina se incorpora gota a gota con agitación en el espacio de 1 hora una solución de 5,75 g de cloruro de 2-metoxi-metil-3-furoilo. A continuación, se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas. Luego se enfría y, en presencia de hielo, se lava sucesivamente 2 veces con 30 ml de HCl 2 N cada vez y 3 veces con 30 ml de agua cada vez. Después de secar con sulfato de sodio la solución en cloruro de metileno se concentra por evaporación en vacío. El residuo (7,7 g) consta de 5,9 α -dimetil-2-(2-metoximetil-3-furoil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó, que es hecho reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa de reacción.

b) 5,9 α -dimetil-2-(2-metoximetil-3-tiofuroil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó.

El residuo de concentración por evaporación de la precedente etapa de reacción (7,7 g) es disuelto con 75 ml de piridina absoluta y la solución, tras haberse sañadido 1,95 g de pentasulfuro de fósforo, es puesta en ebullición con agitación y a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se separa por decantación de las resinas y la solución se concentra por evaporación en vacío. El residuo es agitado con 120 ml de cloruro de meti

leno y 75 ml de agua. Tras separar las fases en el embudo separador, la capa acuosa es extraída una vez más con 75 ml de cloruro de metileno. Las soluciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas sucesivamente con 60 ml de agua, 75 ml de HCl 1 N y 3 veces, cada vez con 60 ml de agua, en cada caso en presencia de hielo, son secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. Residuo aproximadamente 7,5 g.

5
10 c) Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfolano.

15 5 g de la tioamida (Ejemplo 1 b)) son disueltos en 25 ml de acetona absoluta y la solución, tras añadir 3,14 ml de yoduro de metilo, es puesta en ebullición a reflujo suavemente durante 2 horas. A continuación se concentra por evaporación en vacío y el residuo se disuelve con 10 ml de tetrahidrofurano absoluto. La solución se añade gota a gota con agitación a una solución de 2 g de borohidruro de sodio en 20 ml de agua y 40 ml de etanol. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 1 hora más a la temperatura ambiente. Después se añaden (primero cuidadosamente, gota a gota) 50 ml de HCl 2 N y se pone en ebullición a reflujo durante 15 minutos. Después de ello se separa el etanol por destilación en vacío y desde la solución acuosa se pone en libertad la base con amoníaco concentrado. Se extrae 3 veces con cloroformo, los extractos en cloroformo reunidos se lavan con agua,

luego se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (170 g) y la base purificada es cristalizada en forma de metansulfonato. Rendimiento: 1,1 g; punto de fusión 219°C. Después de recristalización en metanol/éter la sustancia funde a 224-225°C.

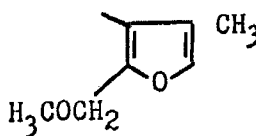
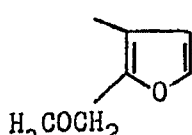
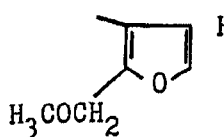
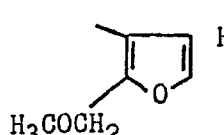
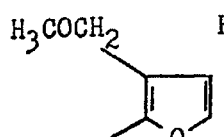
Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos de la fórmula I.

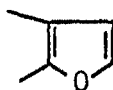

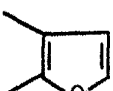
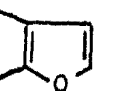
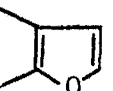
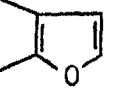
10

15

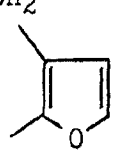
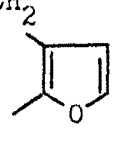
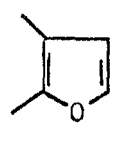
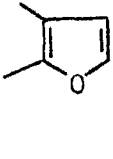
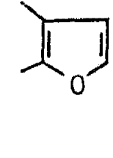
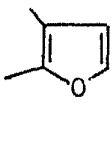
20

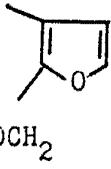
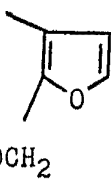
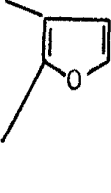
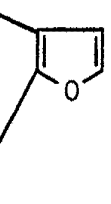
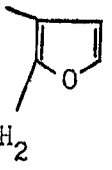
25

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
2	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	142 - 144 Clorhidrato
3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H			173 - 175 Metansulfonato
4	CH ₃	H	H		H	160 - 163 Metansulfonato
5	n-C ₃ H ₇	H	H		H	189 - 191 Metansulfonato
6	CH ₃	CH ₃	H		H	161

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C.
5	(-)CH ₃	CH ₃	H	H ₃ COCH ₂ 	H	158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$ (c = 1, en metanol)
10	(+)CH ₃	CH ₃	H	H ₃ COCH ₂ 	H	158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (c = 1, en metanol)
15	(-)CH ₃	CH ₃	H	 H ₃ COCH ₂	H	220 - 221 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} =$ -72,2° (c = 1, en metanol)
20	(+)CH ₃	CH ₃	H	 H ₃ COCH ₂	H	220 - 221 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} =$ + 72° (c = 1, en metanol)
	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H ₃ COCH ₂ 	H	224 Clorhidrato
25	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H ₃ COCH ₂ 	H	128 - 129

20-9-74

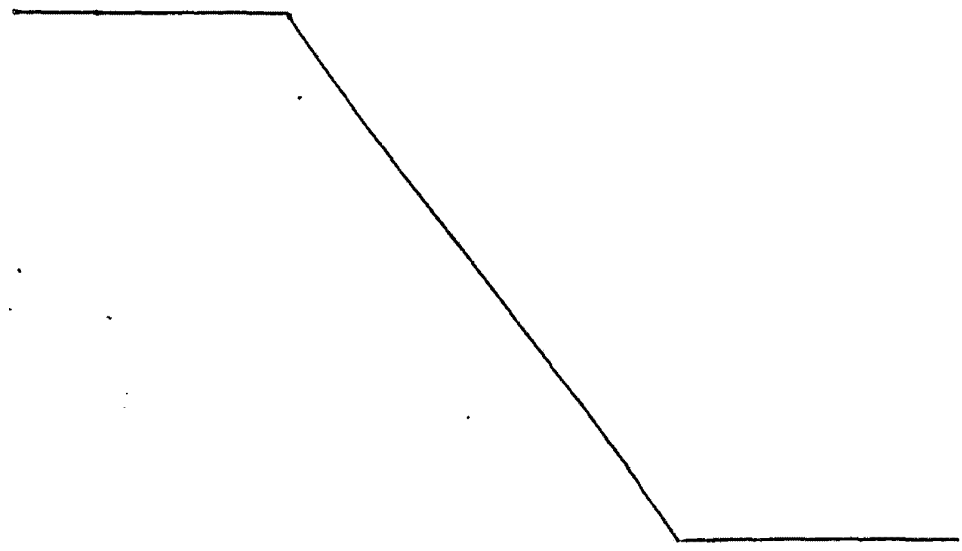
	Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C.
5	13	CH ₃	H	H	H ₃ COCH ₂	H	186 - 187 Clorhidrato
							
10	14	C ₂ H ₅	H	H	H ₃ COCH ₂	H	197 - 198 Clorhidrato
							
	15	n-C ₃ H ₇	H	H	H ₃ COCH ₂	H	212 Oxalato
							
15	16	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	H	H ₃ COCH ₂	H	163
							
20	17	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	H	H ₃ COCH ₂	H	138 - 139 levógiro
							
25	18	(+)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	H	H ₃ COCH ₂	H	138 - 139 dextrogiro
							

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C	
5	19	CH ₃	C ₂ H ₅	H		H	236 - 238 Clorhidra- to
10	20	C ₂ H ₅	CH ₃	H		H	104 - 106 Clorhidra- to
15	21	-CH ₂ (CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	H		H	128 - 130
20	22	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	H		H	116 - 118 levógiro
25	23	CH ₃	CH ₃	CH ₃		H	202 - 204

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
24	CH ₃	CH ₃	H	H ₃ COCH ₂	CH ₃	163 Clorhidrato

5

25	(+) CH ₃	CH ₃	H	H ₃ COCH ₂	COCH ₃	86 - 88 Oxalato dextrogiro
----	---------------------	-----------------	---	----------------------------------	-------------------	----------------------------------



20-9-74

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A : Tabletetas

5	Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2-(2-metoxi metil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-ben zomorfono	50 mg
	Lactosa	95 mg
	Fécula de maíz	45 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
10	Estearato de magnesio	3 mg
	Almidón soluble	<u>5 mg</u>
		200 mg

Preparación:

15 La sustancia activa es mezclada con una parte
de las sustancias auxiliares y es granulada con una so-
lución en agua del almidón soluble. Después del secado
del granulado se añade a la mezcla el resto de las sus-
tancias auxiliares y la mezcla se comprime para formar
20 tabletetas.

Ejemplo B:

	5,9 α -dimetil-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidro xi-6,7-benzomorfono	75 mg
	Lactosa	100 mg
25	Fécula de maíz	65 mg

Acido silícico coloidal	2 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Almidón soluble	5 mg

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 (-)-5,9 α -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	50 mg
	Lactosa	200 mg
	Masa para supositorios	c. s. hasta 1,7 g

Preparación:

15 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí, la mezcla es suspendida de manera homogénea en la masa fundida para supositorios. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados, para formar supositorios de 1,7 g de peso. Cada cono de supositorios contiene 50 mg
20 de sustancia activa.

Ejemplo D : Ampollas

	Clorhidrato de (-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó	25 mg
25	Cloruro de sodio	5 mg

Agua bidestilada c. s. hasta 5 ml

Preparación:

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

Ejemplo E : Gotas

	Clorhidrato de (-)-5,9(-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó	0,70 g
10	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c. s. hasta	100,00 ml.

Preparación:

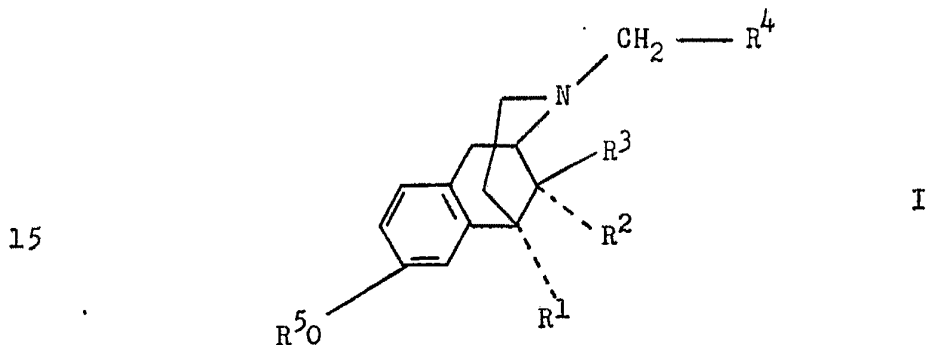
15 La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y cargada en frascos, cada uno de 100 ml.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 27 de Octubre de 1973, bajo el Nº P 23 54 002.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

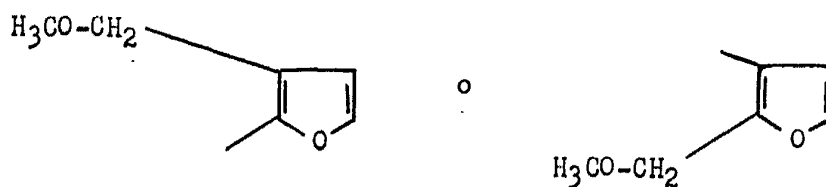
Los puntos de invención propia y nueva, que
5 se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos N-(metoxi-metil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y
10 -morfinanos de la fórmula



en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, sig-
20 nifican un átomo de hidrógeno o radicales alcoholo con 1
a 3 átomos de carbono y R^3 significa un átomo de hidró-
geno o un grupo metilo (benzomorfanos), o R^1 y R^2 signi-
fican conjuntamente una cadena 1,4-butileno y R^3 signifi-
ca un átomo de hidrógeno (morfinanos), R^4 significa un ra-
25 dical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

5

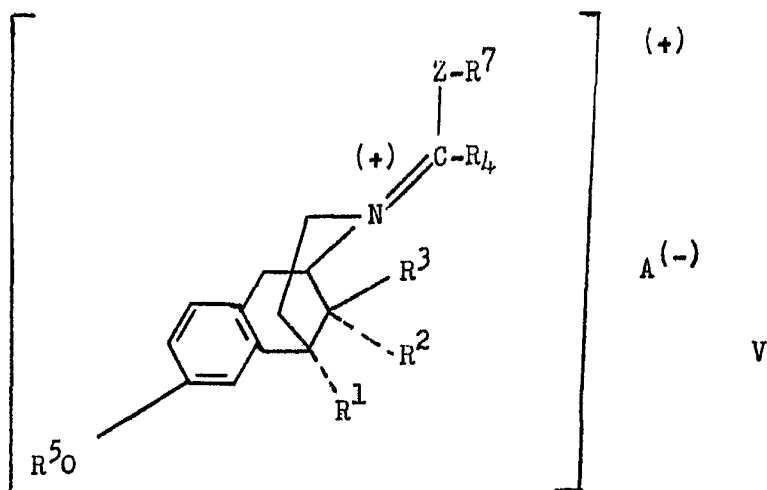


10

y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o acetilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce a un compuesto de la fórmula

15

20



25

en donde $R^1 - R^5$ y Z tienen los significados arriba mencionados y R^7 significa un radical alcoholilo con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo, y $A^{(-)}$ significa el anión de un ácido orgánico o inorgánico, y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológico.

lógicamente inocuas.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en
presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes.

5 3^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N-(METOXIMETIL-FUCLMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y -MORFINANOS.

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

10 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 OCT. 1974

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.

20-9-74

fb.

- 24 -