

4310576 OCT. 1974

P.- 58.644

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

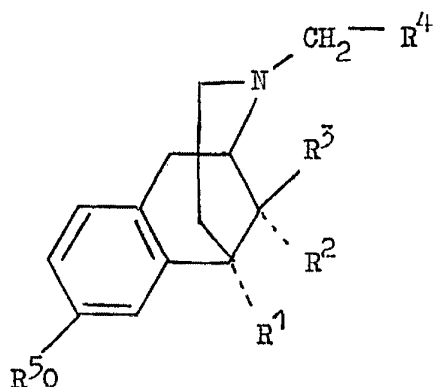
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N-(ME
TOXIMETIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y -MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

20-9-74.

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

5

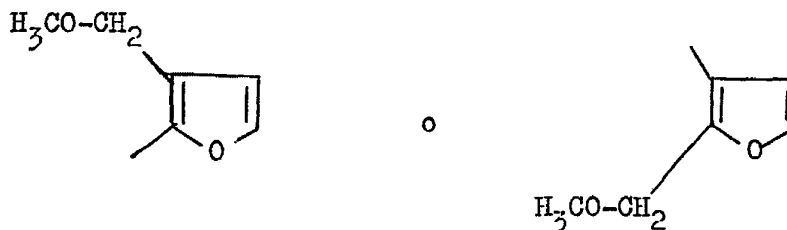


I

10

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
 15 hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos), o R^1 y R^2
 significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno y R^3
 significa un átomo de hidrógeno (morfinanos), R^4 signi
 fica un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

20



25

20-9-74.

y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como las sales por adición de ácido de estos compuestos, su utilización como medicamentos y un procedimiento para su preparación.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno y los radicales R¹ hasta R⁴ tienen los significados antedichos.

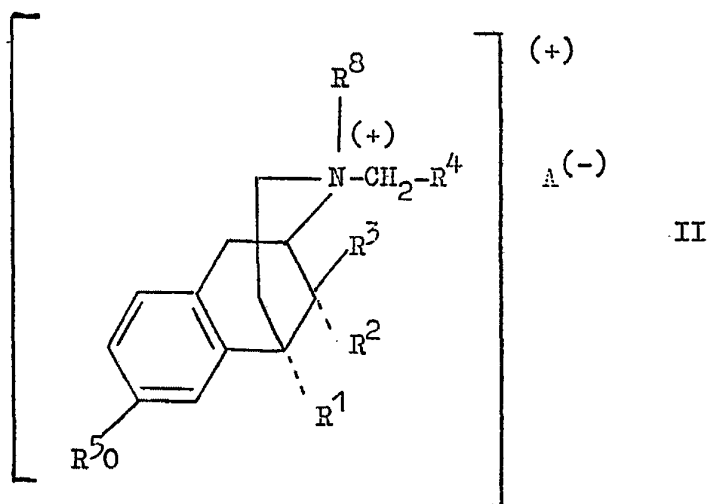
10 En los benzomorfanos, los radicales R¹ y R², si significan grupos alcohol, están dispuestos en posición cis; por consiguiente se trata de α -benzomorfanos.

15 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 mediante degradación según Hofmann de un compuesto de amonio cuaternario de la fórmula

20-9-74.

5

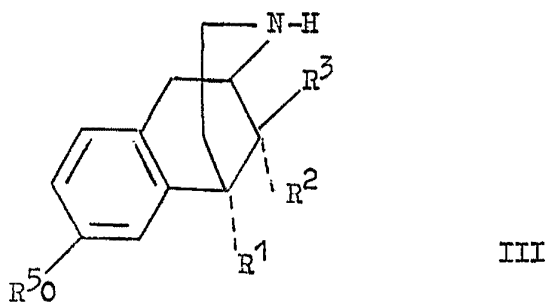


10 en donde R^1 hasta R^5 y $A^{(-)}$ poseen los significados arriba mencionados y R^8 representa un grupo eliminable por medio de eliminación según Hofmann, por ejemplo β -fenililetilo, naftiletilo o 1,2-difeniletilo.

15 La reacción se efectúa por acción de bases sobre las sales cuaternarias y se puede llevar a cabo en las más diferentes variantes.

La preparación de compuestos de la fórmula II se efectúa por reacción de compuestos "nor" de la fórmula

20



25

20-9-74.

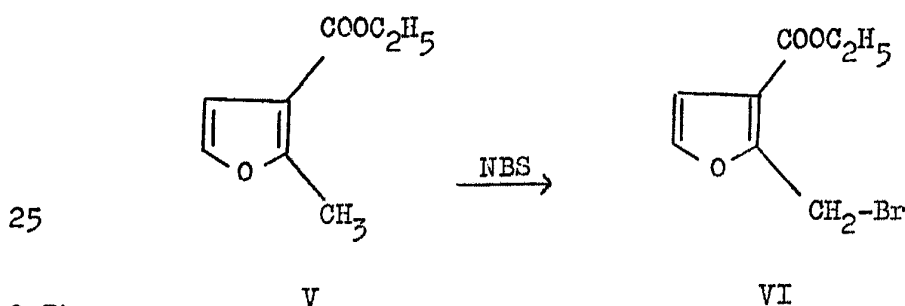
5 en la que R¹ hasta R³ y R⁵ poseen los significados arriba mencionados, con cloruro de β-feniletilo, cloruro de naftiletilo o cloruro de 1,2-difeniletilo y subsiguiente cuaternización de las aminas terciarias con compuestos de la fórmula



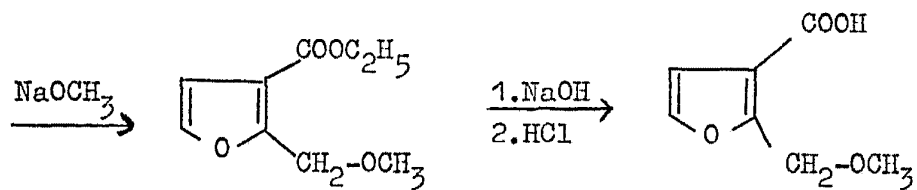
en la que R⁴ es como arriba se ha definido e Y significa un grupo nucleófilo eliminable, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo.

Los agentes de alcoholación de la fórmula general IV, necesarios para efectuar la alcoholación, son nuevos. Pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo:

15 Partiendo del 2-metil-3-etoxicarbonilfurano de la fórmula V descrito en Organic Synthesis, Collectiv Volume IV, 649 se obtiene, de modo correspondiente al siguiente esquema de reacción en una síntesis de varias etapas, el 2-metoximetil-3-clorometilfurano de la fórmula IV



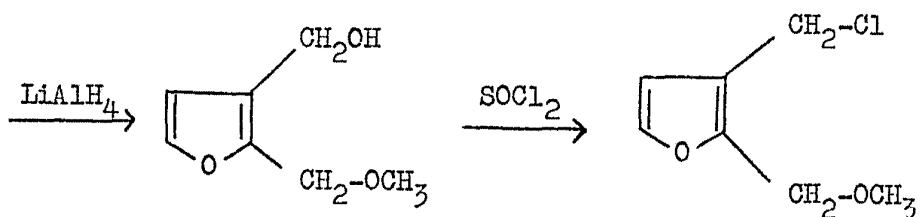
20-9-74.



5

VII

VIII



10

IX

IV

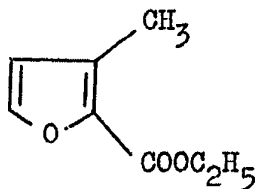
15

Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Punto de ebullición
VI	80 %		94-96 α / 0,3 mmHg
VII	85 %		106-109 α / 14 mmHg
VIII	90 %	80 - 83 α	
IX	75 %		122-124 α / 14 mmHg
20 IV	59 %		96-103 α / 14 mmHg

NBS : N-bromosuccinimida.

24 De manera análoga, partiendo de 2-etoxi-carbonil-3-metilfurano de la fórmula

20-9-74.



X

5

cuya preparación se describe en J. Amer. Chem. Soc. 82,
1433 (1950), se puede preparar el correspondiente 2-clo
rometil-3-metoximetil-furano.

Los compuestos de la fórmula general I
de acuerdo con el invento son bases y pueden ser trans-
formados de manera usual en sus sales por adición de
ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados
para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos
minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídri-
co, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúri-
co, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos,
tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butí-
rico, ácido valérico, ácido piválico, ácido caproico,
ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido
maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido pirúvi-
co, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido
benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico,
ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámi-
co, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansul-
fónico, ácido etanfósónico y similares.

25

20-9-74.

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 morfina 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 descrita 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 rápido 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

25
20-9-74.

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.

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, goma arábiga, talco, dióxido

20-9-74.

do de titanio o azúcar.

Para lograr un efecto de liberación retar
dada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede
consistir también en varias capas. De igual modo tam-
5 bién la envoltente de grageas puede estar constituida
por varias capas, con el fin de lograr un efecto de li-
beración retardada, pudiendo utilizarse las sustancias
auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las table-
tas.

10 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-
15 tancias aromáticas tales como vainillina o extracto de
naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares
de suspensión o agentes espesantes, tales como carboxi-
metilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo
productos de condensación de alcoholes grasos con óxido
20 de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidro-
xibenzoatos.

Las soluciones para inyección son prepara-
das de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de con
servación tales como para-hidroxibenzoatos o estabiliza-
25 dores, tales como complexonas y cargándolas en frascos

20-9-74.

para inyección o en ampollas.

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.

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 sus derivados.

Los siguientes Ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

A. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

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

a) Cuaternización de 5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(β -feniletíl)-6,7-benzomorfanio con 2-metoximetil-3-clorometil-furano.

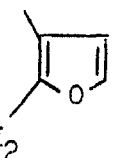
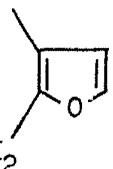
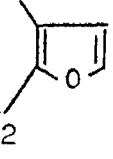
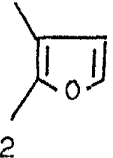
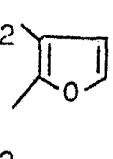
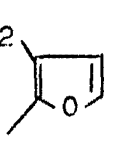
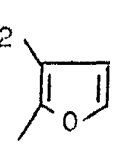
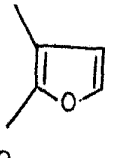
1,6 g (5 milimoles) de 5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(β -feniletíl)-6,7-benzomorfanio son puestos en ebullición con agitación y a reflujo durante 10 horas con 0,9 g de 2-metoximetil-3-clorometil-furano en una mezcla de 30 ml de acetona absoluta y 30 ml de nitrometano-9-74.

tano absoluto. A continuación se concentra en vacío y la sal cuaternaria se precipita con éter absoluto. Se filtra con succión, se lava con éter absoluto y se seca en el desecador de vacío. Rendimiento 1,4 g.

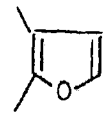
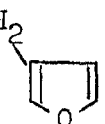
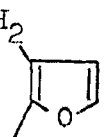


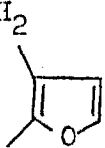
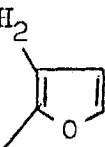
5 b) Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó.

10 La sal cuaternaria (véase etapa de reacción precedente; 1,4 g) es puesta en ebullición con agitación y a reflujo durante 2 horas con 50 ml de lejía de sosa 3 N. A continuación se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se alcaliniza con amoníaco concentrado. Se extrae 3 veces con cloroformo, los extractos en cloroformo reunidos se lavan con agua, se
15 secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y es cristalizado en forma de metansulfonato. Se obtiene 0,6 g del compuesto del título, lo cual corresponde a un rendimiento total de 25%
20 pasando por las etapas a) y b).

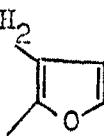
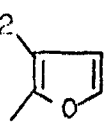
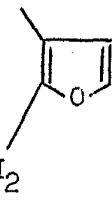
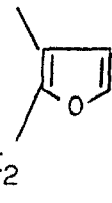
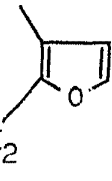
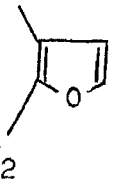
23 De modo análogo a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos de la fórmula I.

Ejem- plo No	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
7	(-)-CH ₃	CH ₃	H		H	158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = -95^{\circ}$ (c = 1, en meta- nol)
8	(+)-CH ₃	CH ₃	H		H	158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = +95^{\circ}$ (c = 1, en meta- nol)
9	(-)-CH ₃	CH ₃	H		H	220 - 221 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = -72,2^{\circ}$ (c = 1, en meta- nol)

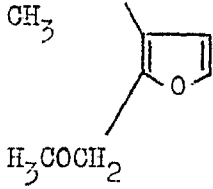
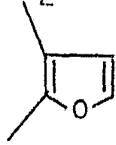
20-9-74.

Ejem- plo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
10	(+)CH ₃	CH ₃	H		H	220 - 221 Clorhidrato [α] _D ²⁵ = + 72° (c 1, en meta- nol) 224 Clorhidrato
11	CH ₃	C ₂ H ₅	H		H	128 - 129
12	C ₂ H ₅	CH ₃	H		H	186 - 187 Clorhidrato
13	CH ₃	H	H		H	197 - 198 Clorhidrato
14	C ₂ H ₅	H	H		H	212 Oxalato
15	n-C ₃ H ₇	H	H		H	163
16	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -H				H	

20-9-74.

Ejem- plo No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
17	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		H	138 - 139 levógiro
18	(+)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		II	138 - 139 dextrogiro
19	CH ₃	C ₂ H ₅	II		H	236 - 238 Clorhidrato
20	C ₂ H ₅	CH ₃	H		II	104 - 106 Clorhidrato
21	-CH ₂ (CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		II	128 - 130
22	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		II	116 - 118 levógiro

20-9-74.

Ejem- plo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
23	CH ₃	CH ₃	CH ₃		H	202 - 204
24	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	153 Clorhidrato

20-9-74.

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A : Tabletas

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

Preparación:

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

Ejemplo B:

20	5,9 α -dimetil-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxil-6,7-benzomorfanol	75 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	65 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
26	Almidón soluble	5 mg

20-9-74.

Preparación.

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 arábiga.

Ejemplo C: Supositorios

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

Preparación:

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 supositorio contiene 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo D : Ampollas

20 Clorhidrato de (-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó 25 mg
Cloruro de sodio 5 mg
Agua bidestilada c. s. hasta 5 ml

Preparación:

25 La sustancia activa y el cloruro de sodio
20-9-74.

son disueltos en agua bidestilada y la solución es filtrada de modo estéril y cargada en ampollas.

Ejemplo E: Gotas

5	Clorhidrato de (-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó	0,70 g
	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.

10 Preparación:

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.

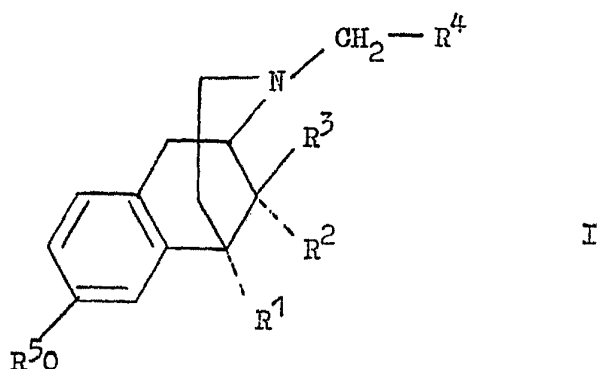
15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 27 de Octubre de 1973, bajo el Nº P 23 54 002.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

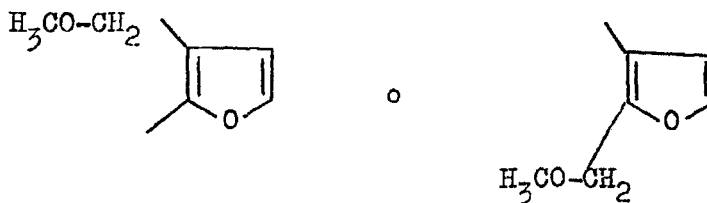
20 Los puntos de invención propia y nueva
20-9-74.

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:

5 1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula general

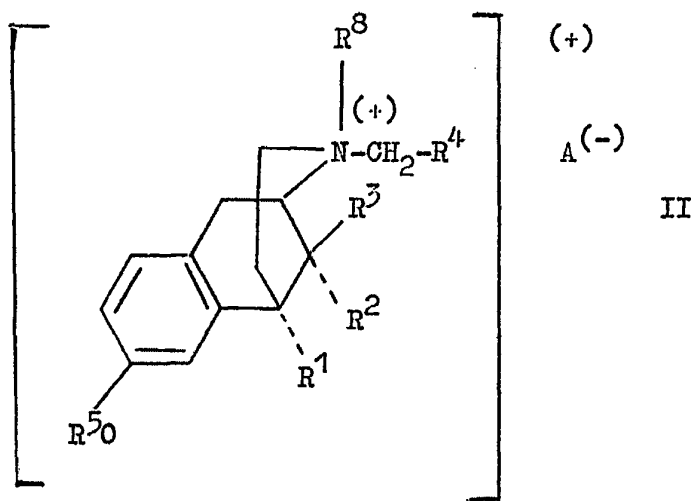


10 en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos); o R¹ y R² significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno y R³ significa un átomo de hidrógeno (morfinanos), R⁴ significa un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial



20-9-74.

y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar con álcalis fuertes a un compuesto de amonio cuaternario de la fórmula



5 en donde R¹-R⁵ y A⁽⁻⁾ poseen los significados arriba mencionados, y R⁸ representa un grupo eliminable por eliminación según Hofmann, por ejemplo β-feniletilo, naftiletilo o 1,2-difeniletilo, y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

10

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

14
20-9-74.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque la alcoholación en N se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

5 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos.

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

10 Esta Memoria consta de veintidós hojas es critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 OCT. 1974

P. A.

Oscar de Elzaburu
Por Fedus

20-9-74.

G.D.S.