

431058

16 OCT. 1974

P.- 58.645

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

Int. Cl.: C07D; A61K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

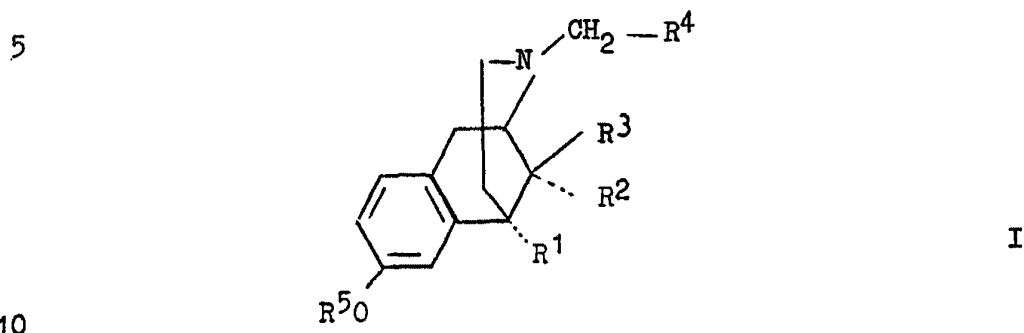
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N-(METOXIMETIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS
Y -MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

21.9.74

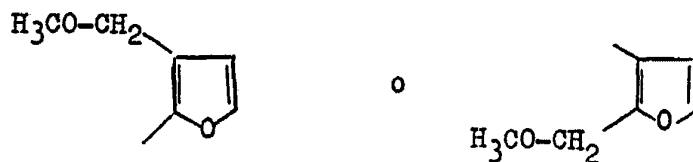
- 1 -

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



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
significa un radical metoximetil-furilo de la fórmula
parcial

20



25

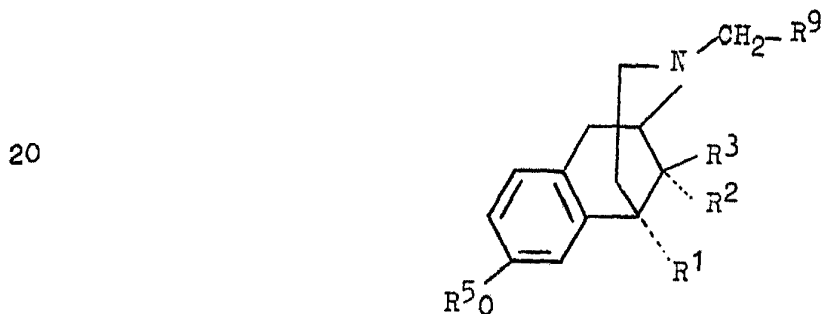
21.9.74

y R⁵ representa 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.

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

10 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.

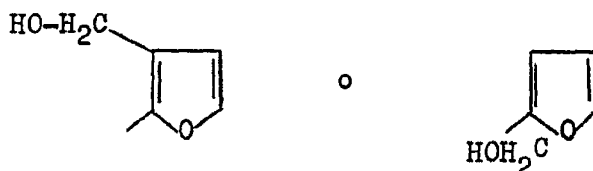
15 La preparación de compuestos de la fórmula I, en donde R⁵ significa un grupo metilo o acetilo, se puede efectuar por metilación de compuestos de la fórmula



25

en la que R^1 hasta R^3 son como arriba se han definido, R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o acetilo, y R^9 designa un radical hidroximetilfurilo de la fórmula parcial

5



10

La metilación se puede llevar a cabo de acuerdo con diferentes métodos. Como agentes de metilación se pueden emplear sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, diazometano o halogenuro de feniltrimetilamonio.

15

De modo ventajoso, en lugar de los alcoholes de la fórmula general II se emplean los correspondientes alcoholatos, a los que, no obstante, no se necesita aislar, sino que se someten convenientemente a metilación después de su formación. Para la preparación de los alcoholatos se ha acreditado especialmente el hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en disolventes apropiados, por ejemplo en tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura de reacción no es crítica, y se prefieren temperaturas entre 0°C y 100°C.

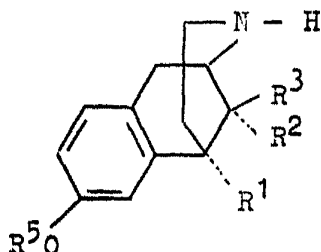
20

Si se parte de compuestos de la fórmula II, en

la que R⁵ significa un átomo de hidrógeno (grupo hidroxifenólico libre), además de la metilación del grupo hidroxialcohólico en el sustituyente en N, tiene lugar también una metilación del grupo hidroxifenólico.

5 Los materiales de partida necesarios para el procedimiento pueden ser preparados transformando los compuestos "nor" de la fórmula

10



15

en la que R¹ hasta R³ y R⁵ poseen los significados arriba mencionados, con etoxicarbonilhalogenometilfuranos, para formar N-(etoxicarbonil-furilmetil)-benzomorfanos, o -morfinanos, y transformándolos, por reducción con hidruro de litio y aluminio, en correspondientes derivados hidroximetilfurílicos.

20

25

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la forma-

tos 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 según 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 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 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 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 contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sus-

5 tancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

10 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 cargándolas en frascos para inyección o en ampollas.

15 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.

20 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.

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

Ejemplo 1.

Clorhidrato de 5,9 α -dimetil-2'-metoxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-6,7-benzomorfanó.

a) 2-(3-etoxicarbonil-furfuril)-5,9 α -dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

5

2,66 g (0,01 moles) de clorhidrato de 5,9 α -dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó son puestos en ebullición con agitación y a reflujo durante 4 horas en presencia de 2,1 g de bicarbonato de sodio en tetrahidrofurano/dimetilformamida con 2,6 g (0,011 moles) de éster etílico de ácido 2-bromometilfuran-3-carboxílico. A continuación se concentra por evaporación en vacío y el residuo se agita con 50 ml de cloroformo y 50 ml de agua. La fase acuosa, tras separación en el embudo separador, es extraída todavía una vez más con 25 ml de cloroformo. Las dos soluciones en cloroformo son reunidas, lavadas con 40 ml de agua, secadas con sulfato de sodio y luego concentradas por evaporación en vacío. El residuo consiste en 2-(3-etoxicarbonil-furfuril)-5,9 α -dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó, que es necesario para la siguiente reducción.

10

15

20

b) Clorhidrato de 5,9 α -dimetil-2-(3-hidroximetil-furfuril)-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó.

El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente es reducido, de modo

25

- análogo al Ejemplo 6b), utilizando 1,2 g de hidruro de litio y aluminio y el producto de reacción es aislado tal como allí se describe y es cristalizado como clorhidrato de manera análoga al Ejemplo 2. Rendimiento 3,3 g = 87,5% de la teoría, pasando por las dos etapas de reacción. El punto de fusión se encuentra en 191°C y no se modifica al recrystalizar en etanol/éter.
- 5 c) Clorhidrato de 5,9%-dimetil-2'-metoxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-6,7-benzomorfanó.
- 10 1,0 g(2,6 milimoles) del producto cristalizado de la precedente etapa de reacción son agitados con 25 ml de cloroformo, 25 ml de agua y 5 ml de amoníaco 2 N. La fase en cloroformo es separada en el embudo separador, la fase acuosa es extraída una vez más con 25 ml de cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con 25 ml de agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo consiste en la base correspondiente al clorhidrato empleado.
- 15
- 20 Este es disuelto con 15 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es mezclada con 0,24 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite. Se agita durante 10 minutos y luego se añaden 2,84 g de yoduro de metilo. A continuación se sigue agitando durante 2
- 25 horas a la temperatura ambiente. Luego se concentra por

evaporación y el residuo se agita con 25 ml de cloro-
formo y 25 ml de agua. Se separa en el embudo separa-
dor y se extrae la fase acuosa una vez más con 25 ml
de cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas
5 son lavadas con agua, secadas con sulfato de sodio y
concentradas por evaporación en vacío. El residuo de
concentración por evaporación es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (140 g) utilizando el agente eluyente cloroformo/metanol/amoníaco 95 : 5 : 0,1. La
10 base purificada es cristalizada en forma de clorhidrato.
Rendimiento 0,5 g = 48,5% de la teoría; punto de fusión
163°C, inalterado después de recristalización en etanol/
éter.

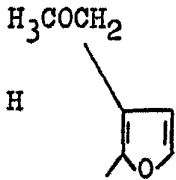
Ejemplo 2.

15 Clorhidrato de 5,9-dimetil-2'-metoxi-2-(2-metoximetil-
-fúril-(3)-metil)-6,7-benzomorfolano.

3,4 g (0,01 moles) de 5,9-dimetil-2'-hidroxi-
-2-(2-hidroximetilfúril-(3)-metil)-6,7-benzomorfolano son
disueltos en tetrahidrofurano absoluto. La solución se
20 mezcla con solución etérea en exceso de diazometano (160
ml, que contienen 0,03 moles de diazometano). La mezcla
de reacción es dejada reposar a la temperatura ambiente
durante 5 días, luego, para la destrucción del diazome-
tano en exceso, se mezcla con 5 ml de ácido clorhídrico
25 2 N y se concentra por evaporación en vacío. El residuo

es disuelto con 50 ml de cloroformo, y la solución es lavada sucesivamente 2 veces con 20 ml de KOH 2 N y 3 veces con 20 ml de agua. Luego se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es transformado en el clorhidrato y éste es cristalizado. Rendimiento: 2,7 g = 69% de la teoría; punto de fusión 141-143°C, después de recristalización 143-144°C.

Análogamente a los Ejemplos precedentes se puede preparar el siguiente compuesto:

Ejemplo N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de f. °C
3	(+) CH ₃	CH ₃	H		COCH ₃	86 - 88 Oxalato dextrógiro

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A : Tabletas

20	Metansulfonato de 5,9α-dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano	50 mg
	Lactosa	95 mg
	Fécula de maíz	45 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
25	Almidón soluble	<u>5</u> mg
		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:

10	5,9 α -dimetil-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	75 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	65 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
15	Almidón soluble	5 mg

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 arábica.

Ejemplo C: Supositorios

	Clorhidrato de (-)-5,9 α -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	50 mg
	Lactosa	200 mg
25	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

10	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:

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 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
20	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml.

Preparación:

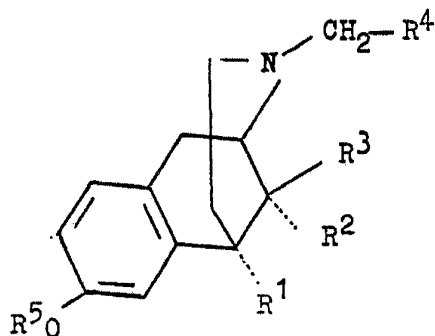
La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y cargada en frascos cada uno de 100 ml.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 27 de Octubre de 1973, bajo el N^o 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 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-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula general



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 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 significa un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

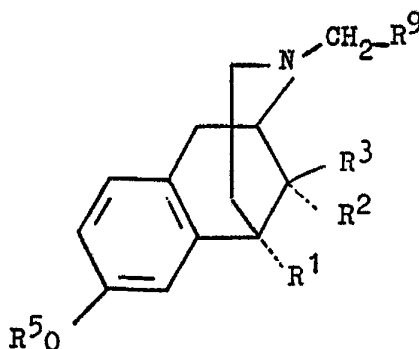
10



15

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

20



25

II

21.9.74

en la que R¹ hasta R³ son como arriba se han definido, R⁵ designa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo, y R⁹ designa un radical hidroximetilfurilo de la fórmula parcial

5



10

y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

15

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

20

3ª.- 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.

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

Madrid,

P.A.

16 OCT. 1974

Alberto de Elizabury
Por Poder

