

431059

14 OCT. 1974

P. - 58.646
Case 1/498-VI
Dr. Cr./Ha

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. : C07D;A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

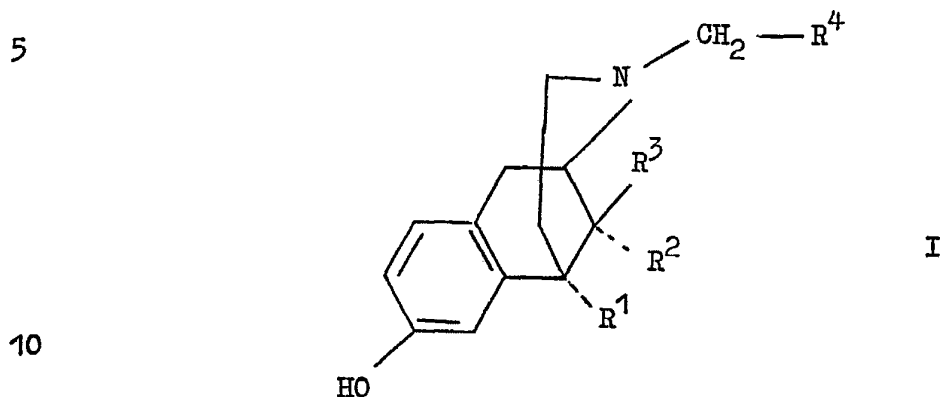
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N-(METOXI-METIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y --MOR
FINANOS"

(Clase Internacional C07d A61k)

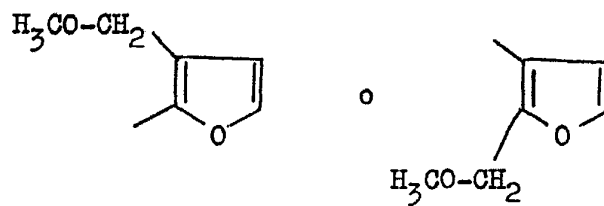
19-9-74.

Objeto del invento son nuevos N-(metoxi-
metil-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 alcohilo
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) y R^4 signi-
fica un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

20



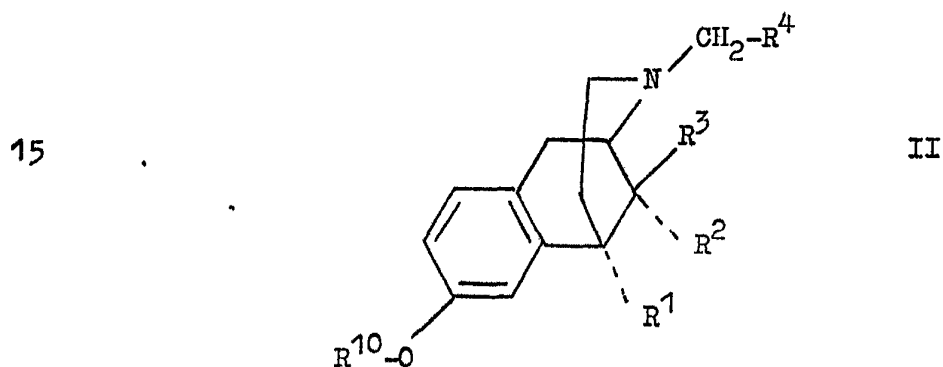
25

19-9-74.

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

5 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.

10 Los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener por desdoblamiento de éster de compuestos de la fórmula general



20 en donde R^1 hasta R^4 son como arriba se han definido y R^{10} representa un radical acilo derivado de un ácido orgánico o inorgánico. Tienen importancia práctica sobre todo radicales acilo alifáticos inferiores o radicales acilo aromáticos y heterocíclicos simples, especialmente acetilo, propionilo, benzoilo, 2-metoximetil-3-furoilo

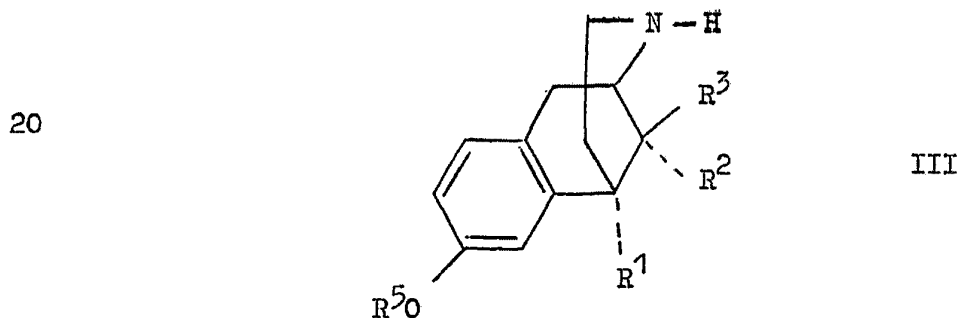
25
19-9-74.

y 3-metoximetil-2-furoilo.

El desdoblamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con diferentes modos de procedimiento. El más sencillo es la hidrólisis ácida o alcalina, que preferiblemente se lleva a cabo en solución acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica. La temperatura de reacción puede ser hecha variar dentro de amplios límites; del modo más sencillo se trabaja a 20 hasta 100°C.

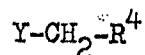
También se puede desdoblar la agrupación O-acilo por reducción. Entre los procedimientos utilizables es apropiada especialmente la reducción con hidruros complejos, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio.

Los compuestos de partida de la fórmula II se pueden preparar por reacción de O-acil-norbenzomorfanos o -normorfinanos de la fórmula general



25 en la que R¹ hasta R³ poseen los significados arriba
19-9-74.

mencionados y R^5 significa un grupo acilo, con compuestos de la fórmula



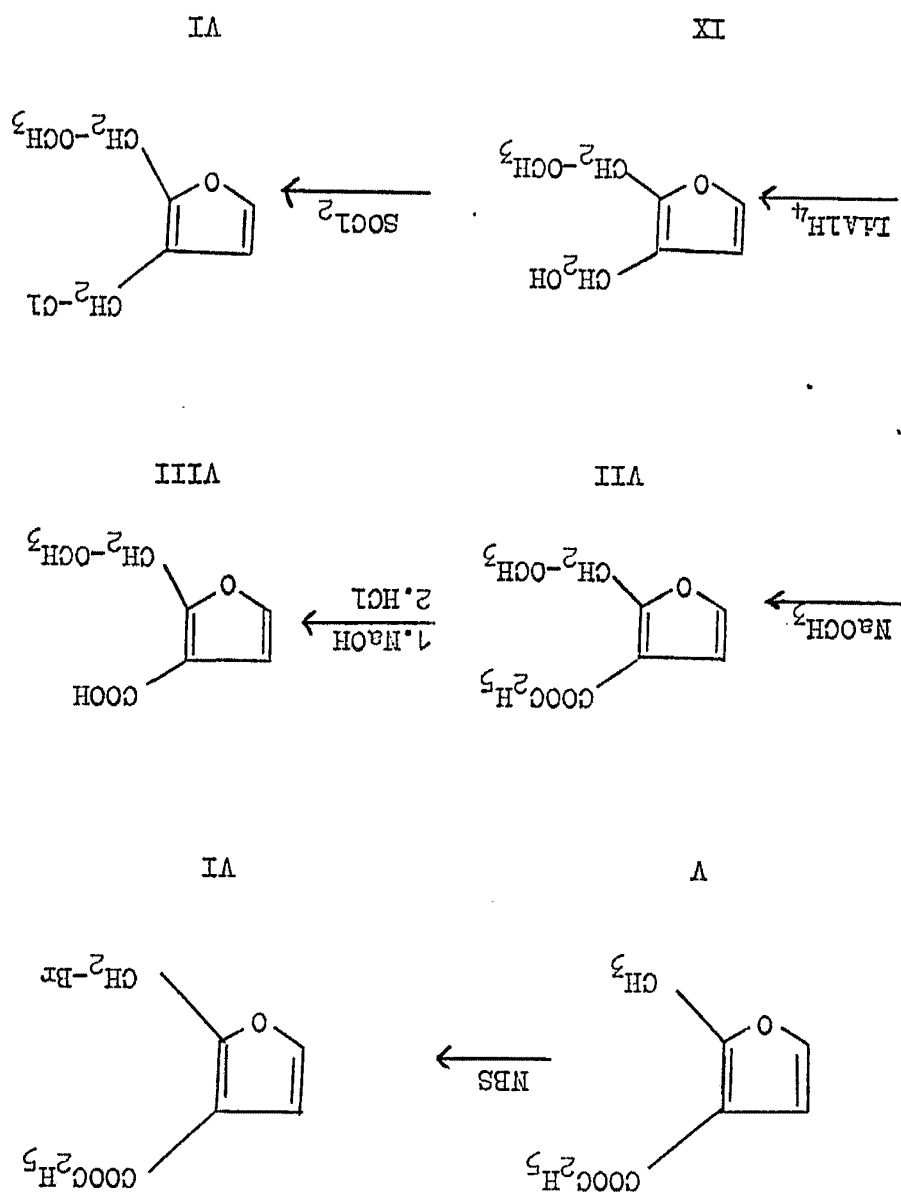
IV

5 en la que R^4 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,
10 son nuevos. Pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo:

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
15 de varias etapas el 2-metoximetil-3-clorometilfurano de la fórmula IV

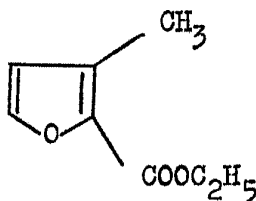
19-9-74.



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

NBS : N-bromosuccinimida.

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



X

cuya preparación se describe en J. Amer. Chem. Soc. 82, 1433 (1950), se puede preparar el correspondiente 2-clorometil-3-metoximetilfurano.

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 formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídri-

25
19-9-74.

co, 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, 5 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, 10 ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico 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, impulsión de movimiento circular continuo en el ratón). La falta de estos efectos secundarios de la morfina permite también 25 obtener la conclusión de la falta de otras propiedades

19-9-74.

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, dis-

25
19-9-74.

5 gregantes 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.

10 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.

15 Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, también la envoltura 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.

20 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,
25
19-9-74.

5 plo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pueden contener, además de ello, 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 las combinaciones de sustancias activas previstas para ello, con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

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

19-9-74.

A. Ejemplos de preparación

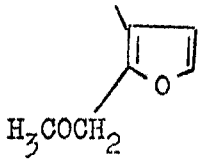
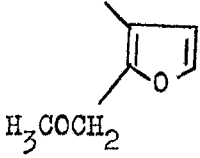
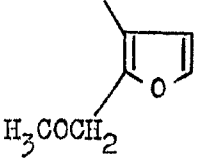
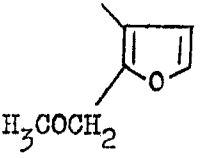
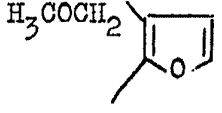
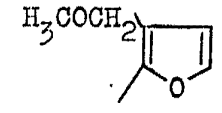
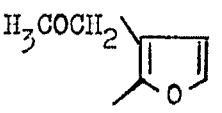
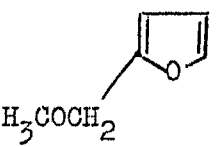
Ejemplo 1

N-(3-metoximetil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

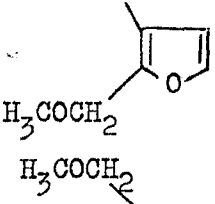
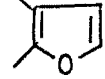
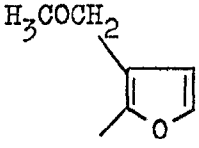
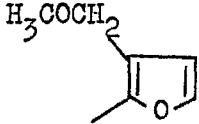
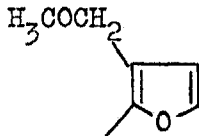
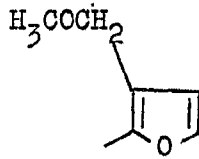
1,0 g de N-(3-metoximetil-furfuril)-3-ben-
5 zoloxi-morfinano son puestos en ebullición a reflujo
durante 30 minutos con 20 ml de metanol y 20 ml de
NaOH 2 N. A continuación se diluye con agua y se mezcla
con 50 ml de cloruro de amonio 2 N. La mezcla se extrae
tres veces, cada vez con 50 ml de cloroformo. Los ex-
10 tractos en cloroformo reunidos son lavados con 50 ml de
agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por
evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en me-
tanol acuoso. Rendimiento: 0,65 g; punto de fusión:
163±0.

15 . Análogamente a los ejemplos precedentes
se pueden preparar los siguientes compuestos de la fór-
mula I:

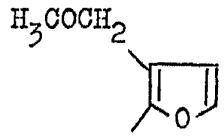
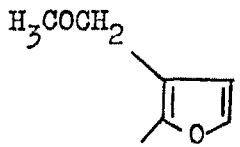
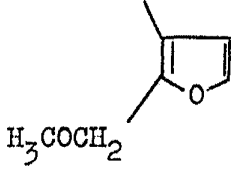
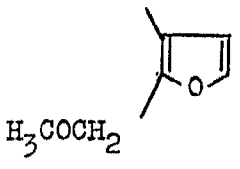
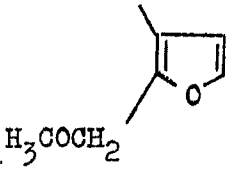
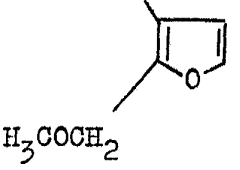
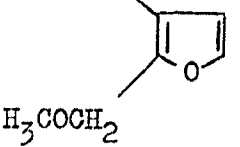
19-9-74.

Ejem- plo No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. oC
2	CH ₃	CH ₃	H		224 - 225 Metansulfonato
3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		173 - 175 Metansulfonato
4	CH ₃	H	H		160 - 163 Metansulfonato
5	n-C ₃ H ₇	H	H		189 - 191 Metansulfonato
6	CH ₃	CH ₃	H		161
7	(-)-CH ₃	CH ₃	H		158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = -95\Omega$ (c = 1, en metanol)
8	(+)-CH ₃	CH ₃	H		158 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = +95\Omega$ (c = 1, en metanol)
9	(-)-CH ₃	CH ₃	H		220 - 221 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = -72,2\Omega$ (c = 1, en metanol)

19-9-74.

Ejem- plo No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. °C
10	(+)CH ₃	CH ₃	H		220 - 221 Clorhidrato $[\alpha]_D^{25} = + 72^a$ (c = 1, en metanol)
11	CH ₃	C ₂ H ₅	H		224 Clorhidrato
12	C ₂ H ₅	CH ₃	H		128 - 129
13	CH ₃	H	H		186 - 187 Clorhidrato
14	C ₂ H ₅	H	H		197 - 198 Clorhidrato
15	n-C ₃ H ₇	H	H		212 Oxalato

19-9-74.

Ejem- plo Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	p. de f. °C
16	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		138 - 139 levógiro
17	(+)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		138 - 139 dextrogiro
18	CH ₃	C ₂ H ₅	H		236 - 238 Clorhidrato
19	C ₂ H ₅	CH ₃	H		104 - 106 Clorhidrato
20	-CH ₂ (CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		128 - 130
21	(-)-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		H		116 - 118 levógiro
22	CH ₃	CH ₃	CH ₃		202 - 204

19-9-74.

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A : Tabletas

	Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-	
5	-benzomorfanó	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'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	75 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	65 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
25	Estearato de magnesio	3 mg
26	Almidón soluble	5 mg

19-9-74.

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 arábica.

Ejemplo C: Supositorios

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

27
19-9-74.

Ejemplo E: Gotas

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

Preparación:

10 La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada y 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.

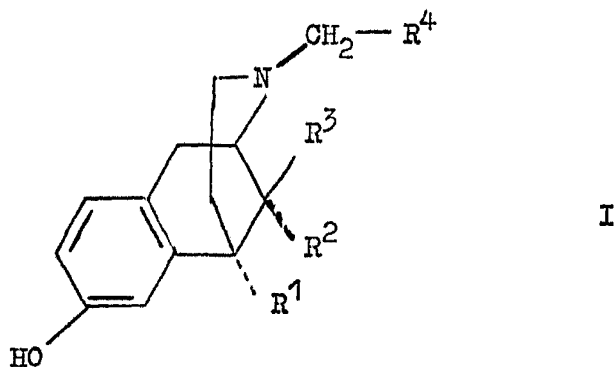
REIVINDICACIONES

19
19-9-74.

Los puntos de invención propia y nueva

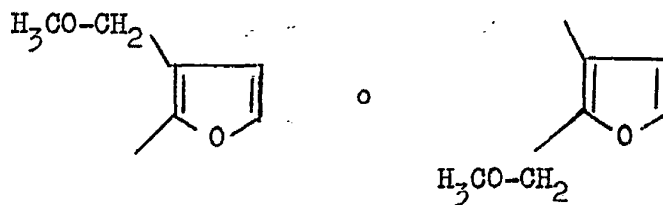
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

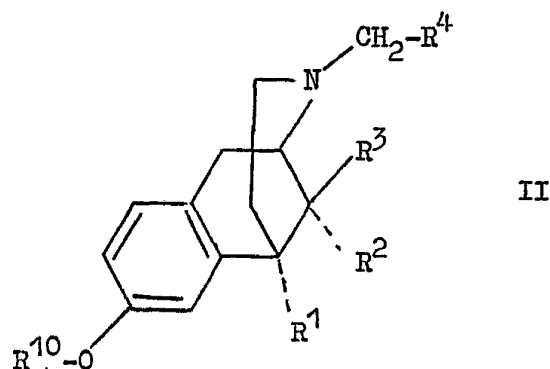


en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, y R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos), o R^1 y R^2 significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno y R^3 significa un átomo de hidrógeno (morfinanos), R^4 significa un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

19-9-'74.



así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a un desdoblamiento de éster a un compuesto de la fórmula general



5 en donde R¹ hasta R⁴ son como arriba se han definido y R¹⁰ representa un radical acilo derivado de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

10 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque las reacciones se llevan
12 a cabo en presencia de un disolvente o de una mezcla
19-9-74.

de disolventes.

3a.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoxi-metil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos.

5

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

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

Madrid,

16 OCT. 1974

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

19-9-74.

G.D.S.

- 21 -