

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO 450.897	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION 21-8-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.729

Case 1/550

⑭ PRIORIDADES: ⑮ NUMERO P 25 38 075.0	⑯ FECHA 27-8-75	⑰ PAIS Rep.Fed.A1.
---	--------------------	-----------------------

⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-----------------------	--	-------------------------------------

㉑ TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(R-TETRAHIDROFURFURIL)- -NOROXIMORFONA Y N-(S-TETRAHIDROFURFURIL)-NOROXIMORFONA NUEVAS"
--

㉒ SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN

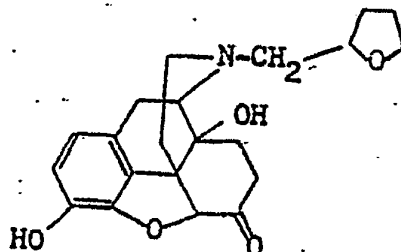
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
--

㉓ INVENTOR (ES) Dr. Herbert Merz, Dr. Gerhard Walther, Dr. Adolf Langbein, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Helmut Wick
--

㉔ TITULAR (ES)

㉕ REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El invento concierne a un procedimiento para
la preparación de nuevas N-tetrahidrofurfuril-noroximorfonas diastereoisó-
meras de la fórmula general

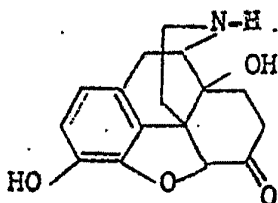


Ia

Ib

10 en donde la fórmula Ia designa el diastereoisómero con el radical N-(R-
-tetrahidrofurfurilo) y la fórmula Ib designa el diastereoisómero con
el radical N-(S-tetrahidrofurfurilo) así como sus sales por adición de
ácido.

15 Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se de-
rivan del compuesto fundamental noroximorфона. Este último es uno de
los estereoisómeros pertenecientes a la fórmula estructural



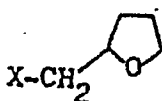
II

que se obtiene en forma estereamente uniforme a partir de tebaína. Con
la designación noroximorфона se caracteriza inequívocamente este estereo-
isómero levógiro.

25 Con el radical N-(tetrahidrofurfurilo) se in-
troduce un nuevo centro de asimetría en la molécula de la noroximorfo-
na. Para la estructura de N-(tetrahidrofurfuril)-noroximorфона existen
por consiguiente dos diastereoisómeros Ia y Ib que sólo se diferencian
en la configuración en el átomo de carbono 2' del radical N-tetrahidro-
furfurilo. Estos dos compuestos son exclusivamente objeto del presente
30 invento. La asociación estérea se deduce de la síntesis más abajo des-

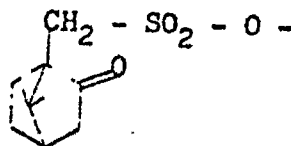
1 crita con mayor detalle a partir de noroximorfona y derivados de (+)-R-
ó (-)-S-tetrahidrofurfurilo.

Es objeto del invento el procedimiento para la
preparación de compuestos de las fórmulas Ia y Ib mediante reacción de
5 la noroximorfona levógira de la fórmula II con derivados de tetrahidro-
furfurilo de la fórmula



III

10 en donde X significa un grupo separable aniónicamente, por ejemplo un
átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, un
grupo arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi o (+)-canfo- β -sulfoniloxi
con la fórmula parcial



15

Dependiendo de que se emplee un compuesto R-te-
trahidrofurfurílico, un compuesto S-tetrahidrofurfurílico o el correspon-
diente compuesto R,S racémico de la fórmula III, se obtienen como produc-
20 tos de reacción los compuestos de las fórmulas Ia y Ib o una mezcla (Ia,
b) de los dos diastereoisómeros. Esta última puede ser desdoblada en ca-
so deseado con ayuda de procedimientos apropiados, por ejemplo cristali-
zación de la base o de sus sales o por cromatografía en columna.

25

Como agentes de alcoholación son apropiados,
por ejemplo, los halogenuros de tetrahidrofurfurilo, especialmente los
bromuros y yoduros, y los ésteres tetrahidrofurfurílicos de ácidos fuer-
tes, especialmente de ácidos sulfónicos. Es muy ventajosa en lo que se -
refiere a una síntesis adecuada de los diastereoisómeros estéreamente -
30 puros la utilización de ésteres de ácido (+)-canfo- β -sulfónico de al-

1 coholes R- ó S-tetrahidrofurfurílicos, que se pueden obtener por reac-
ción de alcohol tetrahidrofurfurílico racémico con cloruro de ácido (+)-
-canfo- β -sulfónico y desdoblamiento de la mezcla de ésteres diastereoisó-
meros resultantes en tal caso, mediante cristalización.

5 Con el fin de hacer reaccionar totalmente la
noroximorfona relativamente cara, se utilizan cantidades calculadas del
agente de alcoholación de la fórmula III o preferiblemente un exceso del
mismo. En el caso de agentes de alcoholación inertes para reaccionar, -
tales como por ejemplo cloruro de tetrahidrofurfurilo, se aconseja la -
10 adición de yoduro de sodio o potasio en la reacción. En lo que se refie-
re a obtener una reacción fácil y completa es conveniente llevar a cabo
la alcoholación en presencia de una sustancia fijadora de ácidos, tal -
como por ejemplo trietilamina, dicitclohexiletamina, carbonato de pota-
sio, carbonato de sodio, óxido de calcio, bicarbonato de potasio y espe-
15 cialmente bicarbonato de sodio. Si bien puede renunciarse al disolvente
o se puede llevar a cabo la reacción también en un derivado tetrahidro-
furfurílico en exceso de la fórmula III, es ventajosa la utilización de
un disolvente inerte apropiado. Como disolventes se han acreditado, por
ejemplo, cloroformo, tolueno, nitrometano, tetrahidrofureno, dimetilfor-
20 mamida o mezclas de estos y otros disolventes. La temperatura de reac-
ción puede ser hecha variar dentro de amplios límites, que están esta-
blecidos hacia abajo por una velocidad de reacción demasiado pequeña y
hacia arriba por el aumento en grado considerable de reacciones secunda-
rias. Son convenientes temperaturas dentro de los márgenes de los pun-
25 tos de ebullición de los disolventes utilizados y se prefieren tempera-
turas de 60 a 150°, especialmente alrededor de 100°.

Los productos de reacción obtenidos de acuer-
do con el procedimiento son aislados con ayuda de métodos de laboratorio
conocidos. Eventualmente, los productos brutos obtenidos de este modo -
30 pueden ser sometidos a operaciones de purificación conocidas, antes de

1 que sean cristalizados en forma de las bases o de sus sales.

Los bromuros de tetrahidrofurfurilo ópticamen
te activos que pueden utilizarse como compuestos de partida de la fórmu
la III son preparados a partir de los alcoholes ópticamente activos co-
5 nocidos (F.C. Harman y R. Barker, J. Org. Chem. 29, 873-877 (1964)) por
bromación con tribromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

(+)-R-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 66-67°/16 mm Hg / α / 25 =
D
= + 3,9° (c = 5, nitrometano)

(-)-S-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 67°/16 mm Hg / α / 25 =
D
10 = 3,8° (c = 5, nitrometano)

Los ésteres tetrahidrofurfurílicos de ácido
(+)-canfo- β -sulfónico diastereoisómeros de la fórmula III se obtie-
nen como productos de la reacción de cloruro de ácido (+)-canfo- β -sul-
fónico con alcohol tetrahidrofurfurílico racémico en piridina. Por cris-
15 talización de la mezcla de diastereoisómeros en tetracloruro de carbo-
no/éter de petróleo se separan el R-éster tetrahidrofurfurílico de áci-
do (+)-canfo- β -sulfónico y el S-éster tetrahidrofurfurílico de ácido
(+)-canfo- β -sulfónico. Este último posee, después de recristalización
en tetracloruro de carbono y éter de petróleo, un punto de fusión de --
20 66-67°.

Si se introduce el radical tetrahidrofurfuri-
lo con ayuda de los agentes de alquilación de la fórmula III utilizan-
do compuestos tetrahidrofurfurílicos racémicos o sus compuestos etapas
previas, se obtiene como producto de reacción una mezcla de los diaste-
25 reoisómeros Ia y Ib. Estos pueden ser desdoblados por cristalización o
por cromatografía en columna.

Los compuestos de acuerdo con el invento de -
las fórmulas generales Ia y Ib son bases y pueden ser transformados de
modo usual en sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compati-
30 bles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, --

1 ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, --
ácido nítrico o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propi^ó
nico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico,
5 ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fu
márico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico,
ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico; ácido salicí-
lico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido es
córbito, 8-cloroteofilina, ácido metanosulfónico o ácido etanofosfónico.

10 Los dos compuestos de acuerdo con el invento
poseen un componente de efecto analgésico y un componente de efecto an-
tagonista de la morfina. En el caso de la N-(R-tetrahydrofurfuril)-noro
ximorfona predomina la analgesia, que alcanza una intensidad 50 veces -
mayor que la de la morfina, tal como se comprobó en el ensayo de convul
siones en un ratón en el caso de administración por vía subcutánea. En
15 lo que se refiere al efecto antagonista esta sustancia posee 1/5 hasta
1/3 de la intensidad de efecto de la Nalorfina. A diferencia de ello, -
en el caso de N-(S-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona, con un efecto an-
tagonista casi igual, disminuye enteramente el efecto analgésico. Tal -
20 como puede esperarse basándose en el componente de efecto antagonista,
los compuestos de las fórmulas Ia y Ib no poseen ningún cuadro de efec-
tos similares a los de la morfina, tal como el fenómeno de la cola de -
Straub y en la conducción en carrusel en el ratón. De acuerdo con la opi
nión predominante hay que suponer que tales compuestos no provocan nin-
25 gún hábito en el hombre. Incluso en los márgenes de dosis investigados
más altos, hasta de 10.000 veces la DE_{50} de la analgesia, no se observó
ningún tipo de efectos secundarios, lo cual apunta a una elevada ampli-
tud terapéutica, que no existe en el caso de otros analgésicos fuertes.

Los compuestos de acuerdo con el invento, así
30 como sus sales por adición de ácidos, pueden ser administrados por vía

1 enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administra-
ción por vía enteral y parenteral se encuentra entre aproximadamente —
0,5 y 100 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmu-
5 la I o sus sales por adición de ácidos pueden ser combinados con agen-
tes analgésicos o con otras sustancias activas de otros tipos, por ejem-
plo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administra-
ción galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, suposi-
torios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en tal caso pue-
den encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, -
10 excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados
o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La prepara-
ción de tales formas de administración galénicas se efectúa de modo - -
usual de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento -
15 de modo no limitativo.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

Mezcla de diastereoisómeros de clorhidrato —
de N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona y clorhidrato de N-(S-tetrahi-
20 drofurfuril)-noroximorfona.

5,75 g (0,02 moles) de noroximorfona, 8,25 g
(0,05 moles) de bromuro de tetrahidrofurfurilo racémico, 6,3 g (0,07 mo-
les) de bicarbonato de sodio y 3,32 g (0,02 moles) de yoduro de potasio
son agitados a 100°C durante 8 horas en 50 ml de dimetilformamida. A —
25 continuación se concentra por evaporación en vacío y el residuo se agi-
ta con cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar en el en-
budo de decantación la fase acuosa es extraída una vez más con 50 ml de
cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son lavadas dos veces cada
vez con 50 ml de agua, son secadas con sulfato de sodio y concentradas
30 por evaporación en vacío. Se obtiene un residuo de concentración por eva-

1 poración (8 g de aceite de color pardo oscuro) que consiste en una mezcla
bruta de las dos N-tetrahidrofurfuril-noroximorfonas estereoisómeras.
En el cromatograma en capa delgada (gel de sílice, cloroformo/metanol/amoniaco
concentrado 95:5:0,1) se reconocen los dos diastereoisómeros, -
5 después de revelado con vapor de yodo, en forma de manchas con los valores
Rf 0,3 (derivado R-tetrahidrofurfurílico) y 0,4 (derivado S-tetrahidrofurfurílico).
El residuo de concentración por evaporación es disuelto con aproximadamente 40 ml de etanol
y la solución es acidificada con 8 ml de HCl etanólico 2,5 n. En tal caso se inicia
10 cristalización, que es completada por adición gradual de éter absoluto (10-20 ml).
Se deja reposar durante la noche en la nevera, luego se filtra con succión y se
lava con una mezcla de etanol/éter 1:1 y después con éter. El producto
cristalizado es secado primero en aire, y luego a 80°. Se obtienen
4,4 g (53,8%) de una mezcla de los compuestos del título con el punto
15 de fusión 305° (con descomposición). Después de recristalización en etanol
la mezcla funde a 315° (con descomposición).

Ejemplo 2

Clorhidrato de N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona y clorhidrato de
N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona por desdoblamiento de la mezcla
20 de diastereoisómeros.

5,75 g (0,02 moles) de noroximorfona son hechos reaccionar tal como se describe
en el Ejemplo 1 con 8,25 g (0,05 moles) de bromuro de tetrahidrofurfurilo
racémico. La mezcla bruta de diastereoisómeros que resulta después del
tratamiento de la mezcla de reacción es desdoblada por cromatografía
25 en columna. Para este fin se la disuelve en 80 ml de un agente eluyente
a base de cloroformo/metanol/amoniaco concentrado en la proporción en volumen
90:10:0,1 y se incorpora esta solución sobre una columna de cromatografía,
que había sido preparada del modo usual a partir de 1,5 kg de gel de sílice
y del agente eluyente mencionado. La columna es eluida con el agente
30 eluyente mencionado. La columna es eluida con el agente de elución, el

1 eluato es recogido fraccionadamente y las fracciones son investigadas -
por cromatografía en capa delgada. Las fracciones que contienen N-(R-te-
trahidrofurfuril)-noroximorfona pura ($R_f = 0,3$) así como las que contie-
nen N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona pura ($R_f = 0,4$) son reunidas
5 en cada caso entre sí mismas y son concentradas por evaporación en va-
cío. Las bases obtenidas como residuos de concentración por evaporación
son transformadas en los correspondientes clorhidratos del modo descri-
to en el Ejemplo 1. De este modo se obtienen 1,4 g de clorhidrato de
N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona con un punto de fusión de 313°
10 (con descomposición) y 1,2 g de clorhidrato de N-(S-tetrahidrofurfuril)-
noroximorfona con un punto de fusión de 316° (con descomposición). Des-
pués de recristalización en etanol los puntos de fusión de las sustan-
cias puras se encuentran en 321° (con descomposición) y 317° (con des-
composición) respectivamente.

15 Ejemplo 3

Clorhidrato de N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona.

6,48 g (0,02 moles) de clorhidrato de noroxi-
morfona, 3,64 g (0,022 moles) de R-(+)-bromuro de tetrahidrofurfurilo,
4,2 g (0,05 moles) de bicarbonato de sodio y 3,32 g (0,02 moles) de yo-
20 duro de potasio son calentados a 100° con agitación durante 20 horas en
50 ml de dimetilformamida. Después de ello se concentra por evaporación
en vacío y el residuo es tratado por reparto entre cloroformo y agua -
tal como se describe en el Ejemplo 1. El residuo de concentración por -
evaporación de la fase en cloroformo consta del producto de reacción -
25 bruto, que se purifica convenientemente mediante cromatografía sobre -
óxido de aluminio. Para ello se disuelve nuevamente con 50-100 ml de -
cloroformo y la solución se filtra sobre una columna con 150 g de óxido
de aluminio (neutro, actividad IV). Se eluye primeramente con cloroformo
luego con cloroformo/metanol 99:1 y finalmente con cloroformo/meta-
30 nol 98:2. El eluato es recogido fraccionadamente, y las fracciones indi-

1 viduales son investigadas por cromatografía en capa delgada. Las fraccio-
nes con la sustancia pura buscada son reunidas y concentradas por evapo-
ración en vacío. El residuo de concentración por evaporación consta de
N-(R-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona, que es transformada en su clor-
5 hidrato análogamente al Ejemplo 1. Rendimiento 2,4 g (29,7 %), punto de
fusión 317° (con descomposición). Después de recristalización en 100 ml
de etanol y 75 ml de éter la sustancia funde a 317° (con descomposici-
ción). Tiene una rotación específica de $[\alpha]_D^{25} = -140,5^{\circ}$ (c = 1, en
etanol al 95 %).

10 Ejemplo 4

Clorhidrato de N-(S-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona.

16,2 g (0,05 moles) de clorhidrato de noroxi-
morfona, 17,4 g (0,055 moles) de R-éster tetrahydrofurfurílico de ácido
(+)-canfo- β -sulfónico, 10,5 g (0,075 moles) de bicarbonato de sodio
15 y 7,5 g (0,05 moles) de yoduro de sodio son calentados a 100° con agita-
ción durante 20 horas en 250 ml de dimetilformamida. A continuación se
trata análogamente al Ejemplo 1 y se transforma la base en el clorhidra-
to. Se obtienen 6,0 g (37,1%) de producto cristalizado con un punto de
fusión de 318° (con descomposición), que se aumenta a 321° después de re-
20 cristalización en metanol/éter. La sustancia tiene una rotación espeuf-
fica de $[\alpha]_D^{25} = -173,1^{\circ}$ (c = 1, en etanol al 95%).

Ejemplo 5

N-(S-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona a partir de clorhidrato de N-(S-
-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona.

25 9,5 g de clorhidrato de N-(S-tetrahydrofurfu-
ril)-noroximorfona son agitados con 200 ml de cloroformo, 100 ml de agua
y amoníaco en exceso. La fase en cloroformo separada contiene la N-(S-
-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona puesta en libertad a partir de su —
clorhidrato. Después de secar con sulfato de sodio se concentra por eva-
30 poración en vacío la solución en cloroformo. El residuo es disuelto con

1 una mezcla de 55 ml de cloroformo y 5 ml de metanol y la solución es --
mezclada con 20 ml de éter y 20 ml de éter de petróleo. A partir de la
solución cristaliza N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona, que tras --
reposar durante la noche es filtrada con succión en la nevera y es seca
5 da a 80°. Rendimiento 8,0 g. El punto de fusión de 125° no se altera -
al recristalizar.

Ejemplo 6

Mezcla de diastereoisómeros de bromhidrato de N-(R-tetrahidrofurfuril)-
-noroximorfona y bromhidrato de N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona.

10 1,5 g de la mezcla de los clorhidratos diaste
reoisómeros, obtenida según el Ejemplo 1, son transformados análogamen
te al Ejemplo 5 en la correspondiente mezcla de las bases diastereoisó
meras, que resulta en forma de residuo de concentración por evaporación
del extracto en cloroformo. Una solución alcohólica de este residuo - -
15 (aproximadamente 10 ml) es justamente acidificada con ácido bromhídrico
al 65% y es mezclada con éter hasta el enturbiamiento incipiente. Cris
taliza una mezcla de los bromhidratos diastereoisómeros (1,0 g) que fun
de a 325°.

20

- REIVINDICACIONES -

25

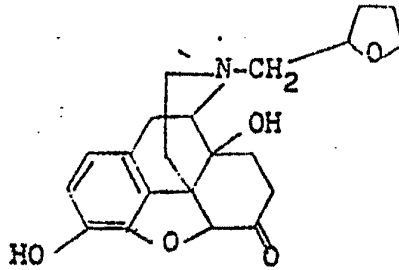
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención
en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicacio
nes siguientes:

30

1ª.- Procedimiento para la preparación de

1 N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona y N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona nuevas de la fórmula general

5

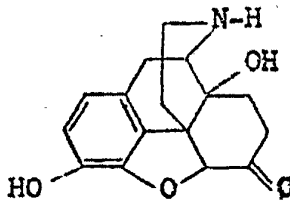


I a

I b

10 así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar (-)-noroximorfona de la fórmula

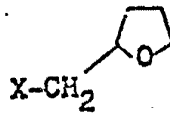
15



II

con un derivado tetrahidrofurfurílico de la fórmula

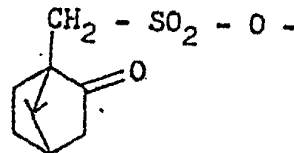
20



III

25 en donde X significa un grupo susceptible de ser separado aniónicamente, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi o (+)-canfo-β-sulfoniloxi de la fórmula parcial

25



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

1

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

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

5

Madrid, 09.DIC.1976

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

MIM