

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO 454.084	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION 09. DIC. 1976	

P.- 64.516

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES: ③② NUMERO P 25 38 075.0	③③ FECHA 27.8.75	③④ PAIS Rep. Fed. Al.
---	---------------------	--------------------------

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 450.897
------------------------	---	---

④④ TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(R-TETRAHIDROFURFURIL)-NOROXIMORFONA Y N-(S-TETRAHIDROFURFURIL)-NOROXIMORFONA NUEVAS"
--

④⑤ SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN
--

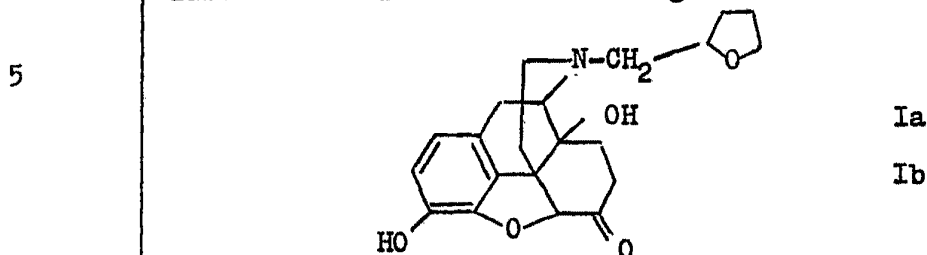
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
--

④⑥ INVENTOR (ES) Dr. Herbert Merz, Dr. Gerhard Walther, Dr. Adolf Langbein, Dr. Klaus Stockhaus y Dr. Helmut Wick
--

④⑦ TITULAR (ES)

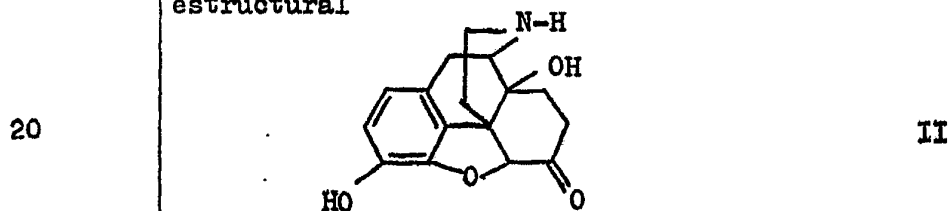
④⑧ REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

1 El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de nuevas N-tetrahydrofurfuril-noroximorfonas
diastereoisómeras de la fórmula general



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

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



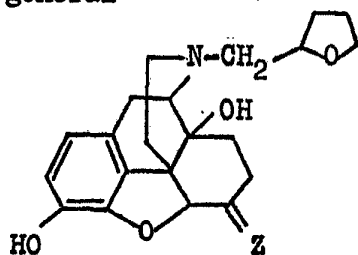
25 que se obtiene en forma estereamente uniforme a partir de
tebafina. Con la designación noroximorfona se caracteriza
inequívocamente este estereoisómero levógiro.

30 Con el radical N-(tetrahydrofurfurilo) se intro-
duce un nuevo centro de asimetría en la molécula de la no-
roximorfona. Para la estructura de N-(tetrahydrofurfuril)-
-noroximorfona existen por consiguiente dos diastereoisóme

1 ros Ia y Ib que sólo se diferencian en la configuración en
el átomo de carbono 2' del radical N-tetrahidrofurfurilo.
Estos dos compuestos son exclusivamente objeto del presen-
te invento. La asociación estérea se deduce de la síntesis
5 más abajo descrita con mayor detalle a partir de noroximor-
fona y derivados de (+)-R- ó (-)-S-tetrahidrofurfurilo.

Es objeto del invento el procedimiento para la
preparación de compuestos de las fórmulas Ia y Ib:

10 Por desdoblamiento de cetal de un compuesto de
la fórmula general



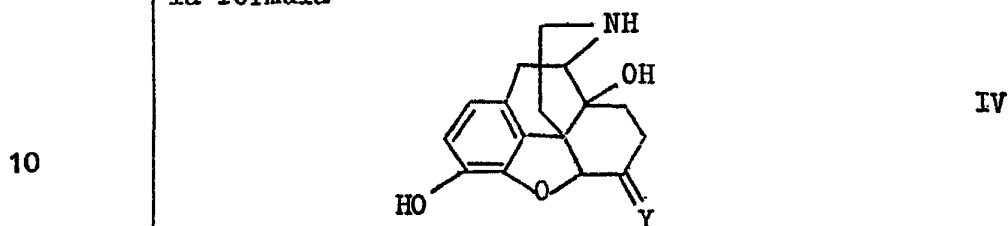
en donde Z significa un grupo cetal, por ejemplo un grupo
bisalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi
20 o un grupo α, ω -dioxialcohileno con 2 a 4 átomos de car-
bono, especialmente el grupo etilendioxi.

El desdoblamiento de cetal se lleva a cabo me-
diante ácidos diluidos. Convenientemente se trabaja en un
disolvente orgánico, en el cual es soluble el cetal de la
25 fórmula III, así como también el ácido utilizado para el
desdoblamiento. Los límites de temperatura se extienden des-
de 0° a aproximadamente 100°.

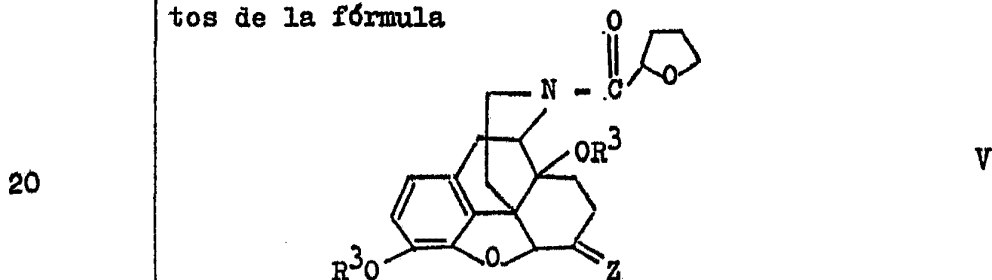
Los productos de reacción obtenidos de acuerdo
con el procedimiento son aislados con ayuda de métodos de
30 laboratorio conocidos. Eventualmente, los productos brutos

1 obtenidos de este modo pueden ser sometidos a operaciones
de purificación conocidas, antes de que sean cristalizados
5 en forma de las bases o de sus sales.

Compuestos de partida de la fórmula III se obtie
5 nen por reacción de noroximorфона o noroximorфона-cetal de
la fórmula



en donde Y es un átomo de oxígeno o tiene el significado de
Z con cloruro de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico y even
15 tualmente subsiguiente cetalización, obteniéndose compues-
tos de la fórmula



en donde Z es tal como antes se ha definido, y R³ signifi-
ca un átomo de hidrógeno o el radical tetrahidro-2-furoilo.
25 Luego, compuestos de la fórmula V son reducidos con hidru-
ro de litio y aluminio para formar los compuestos de partida
de la fórmula III.

Los compuestos de acuerdo con el invento de las
fórmulas generales Ia y Ib son bases y pueden ser transfor
30 mados de modo usual en sus sales por adición de ácidos fi-

1 siológicamente compatibles. Acidos apropiados para la for-
mación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales tales
como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídri-
co, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
5 ácido nítrico o ácidos orgánicos tales como ácido acético,
ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pi-
válido, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, áci-
do succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico,
10 ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido máli-
co, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido sali-
cílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido ci-
námico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metanosul-
fónico o ácido etanofosfónico.

15 Los dos compuestos de acuerdo con el invento poseen
un componente de efecto analgésico y un componente de efec-
to antagonista de la morfina. En el caso de la N-(R-tetrahi-
drofurfuril)-noroximorfona predomina la analgesia, que al-
canza una intensidad 50 veces mayor que la de la morfina,
tal como se comprobó en el ensayo de convulsiones en un ra-
20 tón en el caso de administración por vía subcutánea. En 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-tetrahidrofurfuril)-
25 -noroximorfona, con un efecto antagonista casi igual, dis-
minuye enteramente el efecto analgésico. Tal como puede es-
perarse basándose en el componente de efecto antagonista,
los compuestos de las fórmulas Ia y Ib no poseen ningún cua-
dro de efectos similares a los de la morfina, tal como el
fenómeno de la cola de Straub y en la conducción en carru-
30 sel en el ratón. De acuerdo con la opinión predominante hay

1 que suponer que tales compuestos no provocan ningún hábito
en el hombre. Incluso en los márgenes de dosis investigados
más altos, hasta de 10.000 veces la DE_{50} de la analgesia,
5 no se observó ningún tipo de efectos secundarios, lo cual
apunta a una elevada amplitud terapéutica, que no existe
en el caso de otros analgésicos fuertes.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo
10 con el invento, así como sus sales por adición de ácidos,
pueden ser administrados por vía enteral o también por vía
parenteral. La dosificación para la administración por vía
enteral y parenteral se encuentra entre aproximadamente 0,5
y 100 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg. Los compuestos
de la fórmula I o sus sales por adición de ácidos pueden
15 ser combinados con agentes analgésicos o con otras sustan-
cias activas de otros tipos, por ejemplo sedantes, tranqui-
lizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galéni-
cas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supo-
sitorios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en
tal caso pueden encontrar utilización para su preparación
20 los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubri-
cantes 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 de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.

25 Los siguientes ejemplos explican el invento de
modo no limitativo:

Ejemplo 1

30 Mezcla de diastereoisómeros de clorhidrato de N-(R-tetrahi-
drofurfuril)-noroximorfona y clorhidrato de N-(S-tetrahidro-
furfuril)-noroximorfona.

1 a) N-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfo (mezcla de diastereoisómeros)

5 9,86 g (0,03 moles) de clorhidrato de noroximorfo
na son disueltos en 120 ml de metanol. La solución es mez-
clada, con vigorosa agitación, con una solución de 15 g de
carbonato de potasio en 24 ml de agua. A la suspensión que
resulta en tal caso se añaden, continuando la agitación,
7,55 g (0,051 moles) de cloruro de ácido tetrahydrofuran-2-
10 -carboxílico en forma de 5 porciones, que se distribuyen en
un espacio de tiempo de 30 minutos. A continuación se sigue
agitando durante 1 hora. más y luego se concentra por eva-
poración en vacío. El residuo es agitado con 150 ml de clo-
roformo y 50 ml de agua. Tras separar en el embudo de decan-
tación se extrae la fase acuosa una vez más con 50 ml de clo-
15 roformo y las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas
sucesivamente con 50 ml de HCl 1n y 50 ml de agua. Después
del secado con sulfato de sodio y de la concentración por
evaporación en vacío queda un residuo, que consta de una
mezcla de las N-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfonas diaste-
20 reoisómeras.

b) Cetalización de las N-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfo-
nas diastereoisómeras.

El residuo de concentración por evaporación de la
etapa de reacción precedente es mantenido a una temperatura
25 de 80° durante 2 horas en vacío (0,01 mm de Hg) con 50 ml
de etilenglicol y 1 g de ácido para-toluenosulfónico. A con-
tinuación se enfría y se incorpora con agitación en una solu-
ción de 15 g de carbonato de sodio en 45 ml de agua. Se ex-
trae con cloroformo (50, 25 y nuevamente 25 ml), los extrac-
30 tos en cloroformo reunidos se lavan con solución de carbona-

1 to de sodio, y después de secar con sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío. El residuo consiste en los etilencetales de las N-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfonas diastereoisómeras.

5 c) Reducción con hidruro de litio y aluminio.

El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente es disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota con agitación en una suspensión enfriada con hielo/agua de 1,52 g (0,04 moles) de LiAlH_4 en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto. Luego se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfría y se mezcla con agitación gota a gota con 3 ml de agua y luego se agita con 225 ml de solución saturada de tartrato diamónico. Después de separar en el embudo de decantación la solución en tetrahidrofurano es concentrada por evaporación en vacío. La fase acuosa es extraída con cloroformo (100, 50 y nuevamente 50 ml). Con los extractos en cloroformo reunidos se disuelve el residuo de concentración por evaporación de la fase en tetrahidrofurano. La solución en cloroformo es lavada dos veces, cada vez con 50 ml de agua, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo consiste en los etilencetales de las N-tetrahydrofurfuril-noroximorfonas diastereoisómeras.

25 d) Desdoblamiento de cetal para formar las N-tetrahydrofurfuril-noroximorfonas diastereoisómeras.

El producto de la etapa de reacción precedente es puesto en ebullición a reflujo durante 30 minutos con 100 ml de HCl 2n. A continuación la base se pone en libertad con

30

1 amoníaco, y esta base se extrae con cloroformo (100, 50 y
nuevamente 50 ml). Las fases en cloroformo reunidas son la-
vadas con agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas
6 por evaporación en vacío. El residuo de concentración por
evaporación, es purificado mediante cromatografía en colum-
na sobre óxido de aluminio y el producto purificado es trans
formado en la mezcla de los clorhidratos diastereoisómeros.
Se obtienen de este modo 5,53 g (55%, referido a clorhidra-
to de noroximorfona empleado) de producto cristalizado con
10 un punto de fusión de 300° (con descomposición) que se ele-
va a 315° (con descomposición) después de recristalizar en
etanol/éter.

Ejemplo 2

15 Mezcla de diastereoisómeros de clorhidrato de N-(R-tetrahi-
drofurfuril)-noroximorfona y clorhidrato de N-(S-tetrahidro
furfuril)-noroximorfona.

a) Etilencetal de noroximorfona.

13,2 g (0,04 moles) de clorhidrato de noroximorfo
na son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas, con
20 vigorosa agitación y separación de agua, con 100 ml de ben-
ceno absoluto, 1 g de ácido para-toluenosulfónico y 40 ml
de etilenglicol. A continuación se concentra por evaporación
en vacío el benceno (y una parte del glicol). El residuo es
vertido en una solución de 5,3 g (0,05 moles) de carbonato
25 de sodio. El producto de reacción se separa en forma crista-
lizada. Después de reposar durante la noche en la nevera se
filtra con succión, se lava dos veces, cada vez con 10 ml
de agua fría, y se seca a 80°. Rendimiento 9,0 g, punto de
fusión no nítido por encima de 300°C. (descomposición). A
30 partir de las aguas madres se obtienen por extracción con

1 cloroformo/n-butanol (3 veces, cada vez con 60 ml de mezcla
1:1) 3,0 g de sustancia adicional en forma del residuo de
concentración por evaporación del extracto lavado con agua
y secado con sulfato de sodio.

5 b) O,N-di-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfon-etilencetal
(mezcla de diastereoisómeros).

12,0 g de noroximorfon-etilencetal (etapa de reac-
ción precedente) son disueltos en 80 ml de cloruro de meti-
leno y la solución es mezclada con 3,24 ml de trietilamina.
10 A esta solución se añaden gota a gota con agitación en el
espacio de 15 minutos 11,85 g (0,088 moles) de cloruro
de ácido tetrahydrofurano-2-carboxílico en forma de su so-
lución en 50 ml de cloruro de metileno. A continuación se
pone en ebullición a reflujo durante 4 horas, luego se en-
fría y, en presencia de hielo, se lava sucesivamente 2 veces
15 cada vez con 40 ml de HCl 2n y después 3 veces cada vez con
40 ml de agua. Después de secar la solución en cloruro de me-
tileno con sulfato de sodio se concentra por evaporación en
vacío. El residuo consta de la mezcla de diastereoisómeros
20 de los O,N-di-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfon-etilenceta-
les (15,2 g de aceite amarillo).

c) Reducción con hidruro de litio y aluminio.

5,0 g del residuo de concentración por evaporación
de la etapa de reacción precedente (aproximadamente 0,0095
25 moles) son disueltos en 40 ml de tetrahydrofurano absoluto.
Esta solución es incorporada gota a gota con agitación y
enfriamiento con hielo/agua en una suspensión de 1,3 g de
LiAlH₄ (0,034 moles). A continuación se pone en ebullición
a reflujo durante 2 horas. El tratamiento de la mezcla de
30 reacción se efectúa análogamente al Ejemplo 1, etapa de reac

1 ción c). El producto de reacción es obtenido como residuo de concentración por evaporación del extracto en cloroformo.

d) Desdoblamiento de cetal.

5 El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente es puesto en ebullición a reflujo durante 30 minutos con 50 ml de HCl 2n. Luego la solución enfriada es mezclada con amoníaco concentrado y la base precipitada es extraída con cloroformo (3 veces, cada
10 vez con 25 ml). Los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo (2,6 g) es transformado en la mezcla de los clorhidratos de N-tetrahydrofurfuril-noroximorфона diastereoisómeros. Se obtienen 1,8 g
15 (77% referido al cetal empleado del compuesto O,N-diacílico) de producto cristalizado con el punto de fusión 306° (con descomposición) que se eleva a 315° después de recristalización en etanol/éter.

Ejemplo 3

20 Mezcla de diastereoisómeros de clorhidrato de N-(R-tetrahydrofurfuril)-noroximorфона y clorhidrato de N-(S-tetrahydrofurfuril)-noroximorфона.

a) Tionación con pentasulfuro de fósforo.

25 10,0 g (aproximadamente 0,019 moles) del O,N-di-(tetrahydro-2-furoil)-noroximorfon-etilencetal (Ejemplo 2, etapa de reacción b)) son disueltos en 100 ml de piridina absoluta y la mezcla de reacción, tras añadir 2,52 g (0,011 moles) de pentasulfuro de fósforo, es puesta en ebullición a reflujo durante 3 horas. A continuación se separa la piridina
30 por destilación en vacío y el residuo es agitado con

1 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. Después de
separar en el embudo de decantación la fase acuosa es ex-
traída una vez más con 50 ml de cloruro de metileno. Las so-
luciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas en pre-
5 sencia de hielo tres veces, cada vez con 30 ml de agua, son
secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación
en vacío. Quedan como residuo 7,5 g de aceite amarillo.

b) Reducción con hidruro de litio y aluminio.

3,75 g del residuo de la etapa de reacción prece-
10 dente son disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto.
La solución es incorporada gota a gota con agitación en una
suspensión enfriada con hielo de 0,57 g de LiAlH_4 en 20 ml
de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se pone en ebu-
llición a reflujo durante 2 horas. El tratamiento se efectúa
15 análogamente al Ejemplo 1, etapa de reacción c). Se obtiene
el producto de reacción en forma del residuo de concentra-
ción por evaporación del extracto en cloroformo.

c) Desdoblamiento de cetal.

El residuo de la etapa de reacción precedente es
20 sometido al desdoblamiento de cetal análogamente al Ejemplo
1, etapa de reacción d). Se obtiene 1,0 g de los clorhidra-
tos de N-tetrahidrofurfuril-noroximorfonas diastereoisómeros
con un punto de fusión de 314-315°.

25

30

1

REIVINDICACIONES

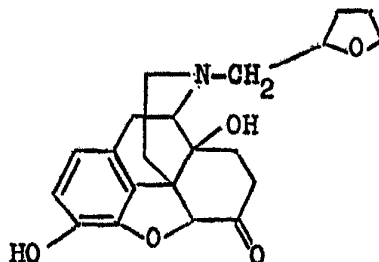
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona y N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona nuevas de la fórmula general

15



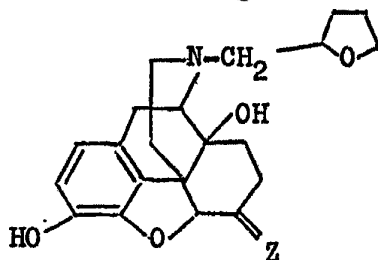
Ia

Ib

20

así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a un desdoblamiento de cetal con ácidos a un cetal de la fórmula general

25



III

30

en donde Z significa un grupo cetal, por ejemplo un grupo bi

1 salcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi o
un grupo α, ω -dioxietileno con 2 a 4 átomos de carbono, es
5 pecialmente el grupo etilendioxi; y eventualmente los compues
tos de la fórmula general I se transforman en sus sales por
adición de ácidos fisiológicamente inocuas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo a una tempera
tura de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disol-
vente.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de N-(R-te-
trahidrofurfuril)-noroximorfona y N-(S-tetrahidrofurfuril)-
-noroximorfona nuevas.

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

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

Madrid, 09.DIC.1976

P.A.

20

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

25

30

VAL.-