



19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	<b>454.085</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			09. DIC. 1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.517  
Case 1/550-II  
Div. II

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 25 38 075.0	27-8-75		Rep.Fed.A1.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		Nº 450.897

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

71	SOLICITANTE (S)
	C. H. BOEHRINGER SOHN

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

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

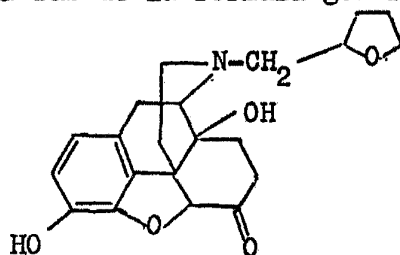
73	TITULAR (ES)

74	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

5



Ia

Ib

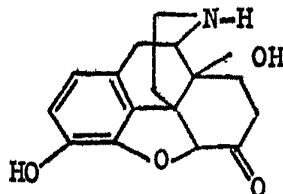
10

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-tetrahydrofurfurilo) así como sus sales por adición de ácido.

15

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

20



II

25

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

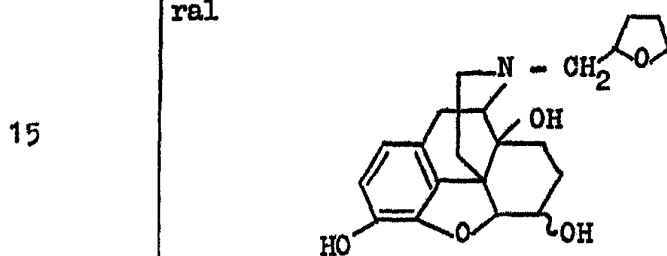
30

Con el radical N-(tetrahydrofurfurilo) se introduce un nuevo centro de asimetría en la molécula de la noroximorфона. Para la estructura de N-(tetrahydrofurfuril)-noroximorфона 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 presente  
5 invento. La asociación estérea se deduce de la síntesis más  
abajo descrita con mayor detalle a partir de noroximorfona  
y derivados de (+)-R- ó (-)-S-tetrahidrofurfurilo.

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

10 c) Por oxidación o deshidrogenación de una N-tetrahidrofur-  
furyl-7,8-dihidro-14-hidroxi-normorfina o N-tetrahidrofurfu-  
ril-7,8-dihidro-14-hidroxi-norisomorfina de la fórmula gene-  
ral



20 La oxidación o deshidrogenación se puede llevar a  
cabo de acuerdo con los más diferentes procedimientos conoci-  
dos. Como agentes oxidantes entran en consideración, por ejem-  
plo, permanganato de potasio, ácido crómico, óxido de plata.  
No obstante, es más ventajosa la oxidación según Oppenauer,  
que se efectúa preferiblemente utilizando benzofenona y bu-  
25 tilato terciario de potasio. Se trabaja convenientemente en  
un disolvente inerte apropiado, cuyo punto de ebullición se  
encuentra en una temperatura de reacción favorable, y se po-  
ne en ebullición a reflujo, vigilándose el final de la reac-  
ción mediante cromatografía en capa delgada. El benceno se  
ha acreditado especialmente como disolvente. Es favorable  
30 utilizar un exceso de benzofenona, con el fin de desplazar

1 en el sentido deseado el equilibrio de la reacción.

Los productos de reacción obtenidos de acuerdo con el procedimiento son aislados con ayuda de métodos de laboratorio conocidos. Eventualmente, los productos brutos obtenidos de este modo pueden ser sometidos a operaciones de purificación conocidas, antes de que sean cristalizados en forma de las bases o de sus sales.

Compuestos de la fórmula general III se obtienen por reacción de correspondientes nor-compuestos con bromuro de tetrahidrofurfurilo. Los bromuros de tetrahidrofurfurilo ópticamente activos son preparados a partir de los alcoholes ópticamente activos conocidos (F.C. Harman y R. Barker, J. Org. Chem. 29, 873-877 (1964)) por bromación con tribromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

15 (+)-R-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 66-67°/16 mm  
 $\text{hg}/\alpha/25 = + 3,9^{\circ}$  (c = 5, nitrometano)  
D

(-)-S-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 67°/16 mm Hg  
 $/\alpha/25 = + 3,8^{\circ}$  (c = 5, nitrometano)  
D

20 Si se introduce el radical tetrahidrofurfurilo utilizando bromuro de tetrahidrofurfurilo racémico se obtiene como producto de reacción una mezcla de los compuestos de partida diastereoisómeros de la fórmula III. Estos pueden ser desdoblados por cristalización o por cromatografía en columna.

25 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 compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido

30

1 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluor  
hídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o  
ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico,  
ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproi  
5 co, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido ma  
leico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido  
tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, áci  
do para-hidroxi benzoico, ácido salicílico, ácido para-amino  
benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido ascórbico,  
10 8-cloroteofilina, ácido metanosulfónico o ácido etanofosfó  
nico.

Los dos compuestos de acuerdo con el invento po  
seen un componente de efecto analgésico y un componente de  
efecto antagonista de la morfina. En el caso de la N-(R-te  
15 trahidrofurfuril)-noroximorfona predomina la analgesia, que  
alcanza una intensidad 50 veces mayor que la de la morfina,  
tal como se comprobó en el ensayo de convulsiones en un ra  
tón en el caso de administración por vía subcutánea. En lo  
que se refiere al efecto antagonista esta sustancia posee  
20 1/5 hasta 1/3 de la intensidad de efecto de la Nalorfina. A  
diferencia de ello, en el caso de N-(S-tetrahidrofurfuril)-  
noroximorfona con un efecto antagonista casi igual, disminu  
ye enteramente el efecto analgésico. Tal como puede esperar  
se basándose en el componente de efecto antagonista, los com  
25 puestos de las fórmulas Ia y Ib no poseen ningún cuadro de  
efectos 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 opinión predominante hay que supo  
ner que tales compuestos no provocan ningún hábito en el  
30 hombre. Incluso en los márgenes de dosis investigados más al

1           tos, 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 amplitud terapéutica, que no existe en el caso  
de otros analgésicos fuertes.

5           Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con  
el invento, así como sus sales por adición de ácidos, pueden  
ser administrados por vía enteral o también por vía parente-  
10           ral. 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 ser combinados  
con agentes analgésicos o con otras sustancias activas de  
15           otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnó-  
ticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas  
son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, solucio-  
nes, suspensiones, polvos o emulsiones; en tal caso pueden  
20           encontrar utilización para su preparación los agentes auxi-  
liares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos  
usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de  
liberación retardada. La preparación de tales formas de ad-  
ministración galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo  
con los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento de mo-  
do no limitativo.

25           Ejemplo 1

Clorhidrato de N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona

a) Mezcla de N-(S-tetrahidrofurfuril)-14-hidroxi-dihidronor-  
morfina y N-(S-tetrahidrofurfuril)-14-hidroxi-dihidronoriso-  
morfina.

30           2,89 g (0,01 moles) de una mezcla de 14-hidroxi-

1 -dihidro-normorfina y 14-hidroxi-dihidronorisomorfina (obte-  
nida por reducción de 14-hidroxi-dihidronormorfina con boro-  
hidruro de sodio), 1,82 g (0,011 moles) de bromuro de S-te-  
trahidrofurfurilo y 1,26 g (0,015 moles) de bicarbonato de  
5 sodio son calentados a 100° con agitación durante 24 horas  
en 40 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se con-  
centra por evaporación en vacío, y el residuo se agita con  
cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar en  
10 el embudo de decantación, la fase acuosa es extraída una vez  
más con 50 ml de cloroformo. Las fases de cloroformo reuni-  
das son lavadas dos veces cada vez con 50 ml de agua son se-  
cadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación  
en vacío.

15 El residuo es purificado por cromatografía sobre  
gel de sílice (400 g; cloroformo/metanol/amoníaco concentra-  
do 80:20:1). La sustancia purificada es cristalizada en ace-  
tona y proporciona 1,45 g de una mezcla de N-(S-tetrahidro-  
furfuril)-14-hidroxi-dihidro-normorfina y N-(S-tetrahidrofur-  
fural)-14-hidroxi-dihidro-norisomorfina que manifiesta un  
20 punto de fusión de 208-210°.

b) Clorhidrato de N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona.

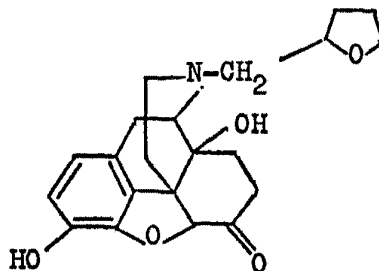
1,35 g (0,0036 moles) de la mezcla de N-(S-tetra-  
hidrofurfuril)-14-hidroxi-dihidro-normorfina y N-(S-tetrahi-  
drofurfuril)-14-hidroxi-dihidro-norisomorfina son puestos en  
25 ebullición a reflujo durante 2 horas juntamente con 8,2 g  
de benzofenona y 1,5 g de butilato terciario de potasio en  
100 ml de benceno absoluto. A continuación se enfría y se ex-  
trae tres veces, cada vez con 10 ml de HCl 3n. Los extractos  
reunidos son alcalinizados con amoníaco y la base liberada es  
30 extraída con cloroformo (50 ml). La emulsión resultante fue

1 filtrada con succión sobre tierra de infusorios, las dos  
fases del producto filtrado fueron separadas en el embudo  
de decantación y la fase en cloroformo fue concentrada por  
evaporación en vacío tras secar con sulfato de sodio. El re-  
5 siduo de concentración por evaporación es purificado por cro-  
matografía sobre óxido de aluminio. La base purificada es  
transformada en el clorhidrato, que es obtenido con un ren-  
dimiento de 0,35 g y funde a 320° y, después de recrystalizar  
en metanol/éter, a 321° (con descomposición),  
10

### 15 REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan 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:

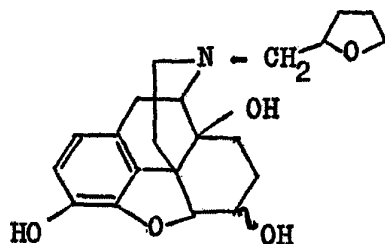
25 1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(R-te-  
trahidrofurfuril)-noroximorfona y N-(S-tetrahidrofurfuril)-  
noroximorfona nuevas de la fórmula general



Ia

Ib

1 así como sus sales por adición de ácido, caracterizado por-  
que se oxida o deshidrogena una N-tetrahidrofurfuril-7,8-di-  
5 hidro-14-hidroxi-normorfina o una N-tetrahidrofurfuril-7,8-  
-dihidro-14-hidroxinorisorfina de la fórmula general



III

y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se  
transforman en sus sales por adición de ácidos fisiológica-  
mente inocuas.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque las reacciones se llevan a cabo en pre-  
sencia de un disolvente orgánico o de una mezcla de disol-  
ventes orgánicos.

20 3ª.- Procedimiento según una cualquiera de las rei-  
vindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque la reacción se  
lleva a cabo a una temperatura de -10°C hasta la temperatu-  
ra de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolven-  
tes.

25 4ª.- 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.

Esta Memoria consta de DIEZ hojas escritas a má-

1 quina por una sola cara.

Madrid, 09.02.1976

P.A.

5

Alberto de Elzaburu  
For Poder



10

15

20

25

30

VAL.-