



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 A 1
21	154086	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	09. DIC. 1975	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.518

Case 1/550-III  
Div. III

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

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

60 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

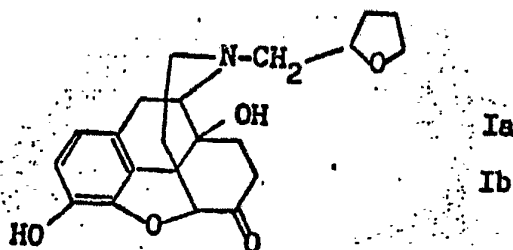
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

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

73 TITULAR (ES)

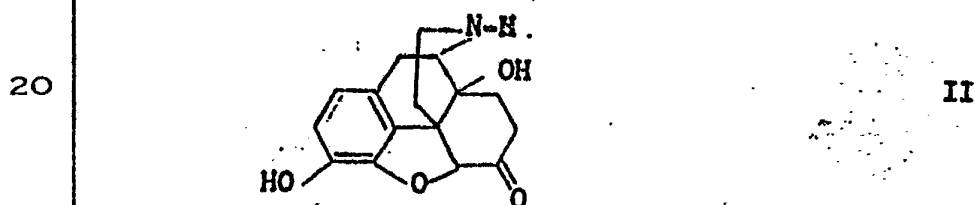
74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

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



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 derivan del compuesto fundamental noroximorфона. Este último es uno de los estereoisómeros pertenecientes a la fórmula estructural.

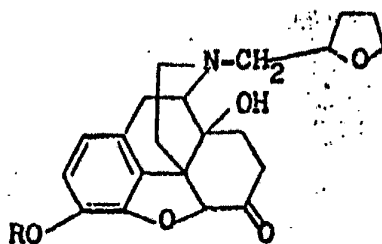


25 que se obtiene en forma estereamente uniforme a partir de tebaína. Con la designación noroximorфона se caracteriza inequívocamente este estereoisómero levógiro.

30 Con el radical N-(tetrahidrofurfurilo) se introduce un nuevo centro de asimetría en la molécula de la noroximorфона. Para la estructura de N-(tetrahidrofurfuril)-noroximorфона existen por consiguiente dos diastereo

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

Es objeto del invento el procedimiento para  
la preparación de compuestos de las fórmulas Ia y Ib por  
10 desdoblamiento de éter de un compuesto de la fórmula ge  
neral



III

en donde R significa un radical alcohilo inferior con 1 a  
4 átomos de carbono, especialmente un grupo metilo o etilo,  
20 un grupo aralcohilo con 7 a 9 átomos de carbono, espe  
cialmente el grupo bencilo, o un radical alcoxialcohilo  
con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente el grupo meto  
ximetilo.

Los productos de reacción obtenidos de acuer  
25 do con el procedimiento son aislados con ayuda de métodos  
de laboratorio conocidos. Eventualmente, los productos  
brutos obtenidos de este modo pueden ser sometidos a ope  
raciones de purificación conocidas, antes de que sean cris  
talizados en forma de las bases o de sus sales.

30 Compuestos de la fórmula general III se obtie-

1 nen por reacción de correspondientes nor-compuestos con bromuro de tetrahidrofurfurilo.

Los bromuros de tetrahidrofurfurilo ópticamente activos que pueden utilizarse como compuestos de partida de la fórmula III 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):

(+)-R-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 66-67<sup>o</sup>/16 mm Hg  $[\alpha]_D^{25} = + 3,9^{\circ}$  (c = 5, nitrometano).

(-)-S-bromuro de tetrahidrofurfurilo: P. Eb. 67<sup>o</sup>/16 mm Hg  $[\alpha]_D^{25} = + 3,8^{\circ}$  (c = 5, nitrometano)

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.

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 clorhídrico, ácido bromhídrico, 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, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

1 málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico,  
ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido fatálico,  
ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido  
metanosulfónico o ácido etanofosfónico.

5 Los dos compuestos de acuerdo con el inven-  
to poseen un componente de efecto analgésico y un compo-  
nente de efecto antagonista de la morfina. En el caso de  
la N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona predomina la  
10 analgesia, que alcanza una intensidad 50 veces mayor que  
la de la morfina, tal como se comprobó en el ensayo de con-  
vulsiones en un ratón en el caso de administración por vía  
subcutánea. En lo que se refiere al efecto antagonista es-  
ta sustancia posee 1/5 hasta 1/3 de la intensidad de efec-  
to de la Nalorfina. A diferencia de ello, en el caso de  
15 N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona, con un efecto an-  
tagonista casi igual, disminuye enteramente el efecto anal-  
gésico. Tal como puede esperarse basándose en el compo-  
nente de efecto antagonista, los compuestos de las fórmu-  
las Ia y Ib no poseen ningún cuadro de efectos similares  
20 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 suponer que  
tales compuestos no provocan ningún hábito en el hombre.  
Incluso en los márgenes de dosis investigados más altos, has-  
25 ta de 10.000 veces la DE<sub>50</sub> 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.

30 Los compuestos de la fórmula general I de acuer-  
do con el invento, así como sus sales por adición de ácidos,

1 pueden ser administrados por vía enteral o también por  
vía parenteral. La dosificación para la administración  
por vía enteral y parenteral se encuentra entre aproxi-  
madamente 0,5 y 100 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg.  
5 Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de  
adición de ácidos pueden ser combinados con agentes anal-  
gésicos o con otras sustancias activas de otros tipos, por  
ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. For-  
mas de administración galénicas apropiadas son por ejem-  
10 plo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspen-  
siones, polvos o emulsiones; en tal caso pueden encontrar  
utilización para su preparación los agentes auxiliares,  
excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usual-  
mente utilizados o sustancias para lograr un efecto de  
15 liberación retardada. La preparación de tales formas de  
administración galénicas se efectúa de modo usual de acuer-  
do con los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento  
de modo no limitativo.

20 Ejemplo 1

Mezcla de diastereoisómeros de N-(R-tetrahydrofurfuril)-  
-noroximorfona y N-(S-tetrahydrofurfuril)-noroximorfona  
a) Clorhidrato de N-tetrahydrofurfuril-noroxicodona (mez-  
cla de diastereoisómeros).

25 Por reacción de clorhidrato de noroxicodona  
(3,38 g = 0,01 moles) con bromuro de tetrahydrofurfurilo  
racémico, se obtiene una mezcla de los clorhidratos de  
N-tetrahydrofurfuril-noroxicodona diastereoisómeros, que  
funde a 253°C.

30 b) Desdoblamiento de éter.

1                    0,1 g de clorhidrato de N-tetrahidrofurfu  
ril-noroxicodona (mezcla de diastereoisómeros) son calen-  
tados a 200°C durante 30 minutos con 1 g de clorhidrato de  
piridina. Después del enfriamiento la mezcla de reacción  
5                    es disuelta con 2 ml de agua y la solución es mezclada  
gradualmente con 1 g de carbonato de sodio. Luego la piri-  
dina es eliminada por destilación con vapor de agua. La  
solución acuosa remanente es extraída tres veces con el  
mismo volumen de cloroformo, los extractos en cloroformo  
10                   son reunidos, lavados con agua y concentrados por evapora-  
ción en vacío tras secar con sulfato de sodio. El residuo  
consiste en una mezcla de N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroxi-  
morfona y N-(S-tetrahidrofurfuril)-noroximorfona con los  
valores de Rf respectivos de 0,3 y 0,4.

15

20

#### REIVINDICACIONES

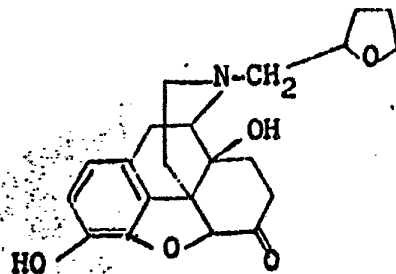
25

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 reivindicaciones siguientes:

30

1ª.- Procedimiento para la preparación de

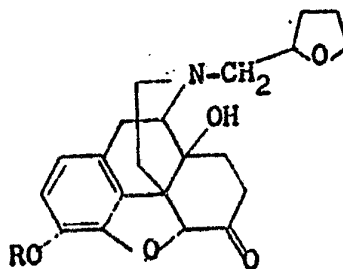
1 N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorфона y N-(S-tetrahidro  
 5 furfuril)--noroximorфона nuevas de la fórmula general



I a

I b

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



III.

15 en donde R significa un radical alcoholo inferior con 1 a  
 4 átomos de carbono, especialmente un grupo metilo o etilo  
 20 o un radical aralcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, espe-  
 cialmente el grupo bencilo o un radical alcoxialcoholo, es-  
 pecialmente el grupo metoximetilo; y eventualmente los com-  
 puestos de la fórmula general I se transforman en sus sales  
 por adición de ácidos fisiológicamente inocuas.

25 2ª.- Procedimiento para la preparación de  
 N-(R-tetrahidrofurfuril)-noroximorфона y N-(S-tetrahidro  
 furfuril)-noroximorфона nuevas.

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

30

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

                     Madrid, 09.DIC.1973

                     P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
                     **For Podes**



5

10

15

20

25

30