

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	11 NUMERO	10 A1
		472408	
		22 FECHA DE PRESENTACION	
		07. AGO. 1978	

3 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 27 16 687.6		32 FECHA 15-4-77	33 PAIS R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 468.798	
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2'-HIDROXI-2-(5-ISOXAZOLILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS"			
71 SOLICITANTE (ES) C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/583-II Verf.c-DIV II)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana			
72 INVENTOR (ES) Dr. Herbert Merz y Dr. Klaus Stockhaus			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.570)			

MCS/.

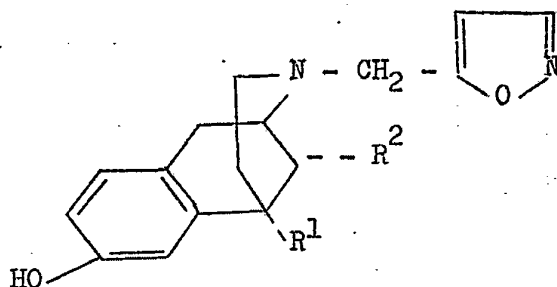
POOR QUALITY

Por la memoria de la patente belga 779 058 son conocidos 2'-hidroxi-2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos, que poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos anteriormente conocidos son activos en especial como analgésicos y/o como antagonistas de la morfina. Por razón de su toxicidad relativamente elevada, las sustancias anteriormente conocidas poseen una amplitud terapéutica sólo relativamente pequeña.

Misión de la presente invención fue crear nuevos benzomorfanos que poseyesen el mismo espectro de actividad pero que fuesen menos tóxicos.

Objeto de la invención es un procedimiento para preparar nuevos 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolil-metil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

15



I

20

en que

R^1 significa metilo, etilo o propilo, y

R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido.

En el caso de que R^2 designe un radical alcoholo, hay que diferenciar dos series diastereoisómeras; en la serie α los radicales R^1 y R^2 están dispuestos en posición cis, por el contrario en la serie β están dispuestos en

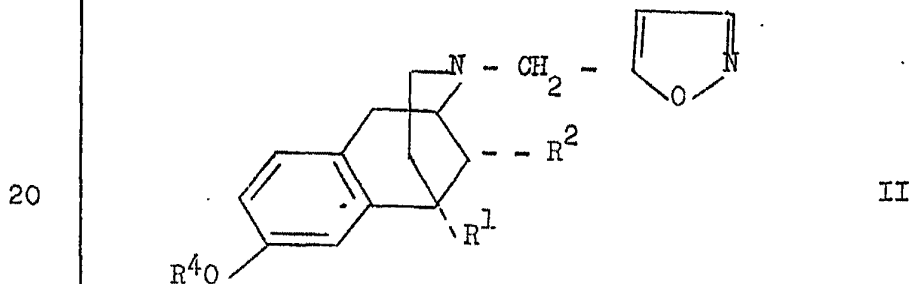
30

posición trans. Objeto de la invención son sólo los compuestos de la serie α , designados por la forma de representación de la fórmula I.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse en forma de los racematos o de los antípodas ópticos levógiros o dextrógiros.

Es preferida la preparación de los 5,9- α -dialcohol-2'-hidroxi-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos y sus sales por adición de ácido. Especialmente preferido es el 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos y sus sales por adición de ácido. De los compuestos mencionados en último lugar son muy especialmente preferidos los derivados levógiros.

15 La preparación de compuestos de la fórmula I, se efectúa al transformar un compuesto de la fórmula



25 en que R^1 y R^2 poseen los significados antes citados, y R^4 representa un grupo alcohol, en compuestos de la fórmula I por desdoblamiento de éter. R^4 puede ser de preferencia metilo, bencilo o metoximetilo.

30 El desdoblamiento de éter puede ser llevado a cabo por los procedimientos más diversos, que tienen que

ser variados según la naturaleza del radical R^4 y elegidos de modo que permanezca inalterado el anillo de isoxazol. Por ejemplo, los radicales metoximetilo pueden ser separados ya con ácidos minerales diluídos. Los radicales metilo sólo son separados por ácidos minerales concentrados, por ejemplo ácido bromhídrico. Es especialmente adecuado el desdoblamiento de éter con tribromuro de boro.

Los productos de reacción obtenidos según el procedimiento se aíslan con ayuda de métodos de laboratorio conocidos, se purifican y se cristalizan en forma de las bases o de sus sales.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser obtenidos por alcoholación de un O-alcohol-norbenzomorfanó con 5-bromometilisoxazol.

Los compuestos de la fórmula general I obtenibles según la invención son bases, y pueden ser transformados de modo habitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, o ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, valérico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, láctico, pirúvico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, salicílico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, ascórbico, 8-cloroteofilina, metansulfónico o etanfósónico.

Los compuestos de la fórmula I obtenibles según la invención y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso

central. Es de destacar en especial su efecto analgésico así como su efecto antagonista de la morfina, que puede ser demostrado, por ejemplo, en el ratón en el ensayo de contracciones y en el ensayo de Haffner. Tal cuadro de actividad antagonista agonística se interpreta según la teoría predominante, por un potencial de mal uso o abuso

5 inexistente o muy bajo. En la misma dirección apunta la comprobación de que el 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-izoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó no es capaz de suprimir los

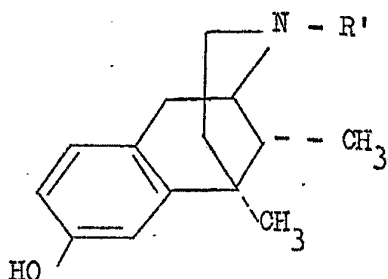
10 fenómenos de abstinencia en el caso de ratas y monos adictos a la morfina. El compuesto que se acaba de mencionar es superior al 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9- α -dimetil-6,7-benzomorfanó, estructuralmente el más próximo, respecto a la intensidad del efecto analgésico y a la amplitud terapéutica. Esto es asimismo válido para una comparación del

15 compuesto según la invención con el 2-(3-metilfurfuril)-2'-hidroxi-5,9- α -dimetil-6,7-benzomorfanó anteriormente conocido, que además de ello no posee el componente antagonista deseado. De los analgésicos que se encuentran en

20 el mercado, entra en consideración como sustancia de comparación la Pentazozina. Esta posee la misma estructura fundamental de benzomorfanó que los compuestos según la invención y un cuadro de actividad antagonista agonística similar, pero es claramente inferior a los últimos en la

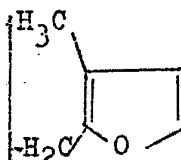
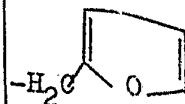
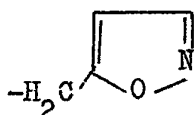
25 amplitud terapéutica. En la tabla siguiente están reunidos los datos farmacológicos relevantes para un reconocimiento de la superioridad.

5



como metansulfonatos R' =

10



Pentazo
zina

15

Ensayo de contracción
de analgesia, ratón
via subcutánea, dosis
efectiva DE₅₀, mg/kg 0,6

18

0,6

1,4

20

Antagonismo de la mor-
fina ratón 0,1
(Nalorfina = 1)

1

inactivo

0,025

Toxicidad, ratón, via
subcutánea dosis letal 1080
DL₅₀, mg/kg

292

305

220

25

Indice DL₅₀/DE₅₀ 1800

16

508

157

Los compuestos de la fórmula general I prepara-
bles según la invención, así como sus sales por adición
de ácido, pueden ser empleados por vía enteral o también
parenteral. La dosis para la aplicación enteral y parente

30

5 ral está entre aproximadamente 0,5 a 100 mg, de preferen-
cia entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus
sales por adición de ácido pueden ser combinados con otros
agentes analgésicos o con sustancias activas de otros ti-
pos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos
etc. Formas de administración galénicas adecuadas son,
por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones,
suspensiones, polvos o emulsiones; en este caso pueden en-
contrar utilización para su preparación las sustancias
10 auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galé-
nicos habitualmente empleados, o sustancias para la con-
secución de un efecto de liberación retardada. La prepara-
ción de tales formas de administración galénicas se reali-
za de modo habitual por métodos de fabricación conocidos.

15 Las tabletas pueden constar de varias capas.
Consecuentemente se pueden preparar grageas por recubri-
miento de núcleos preparados de modo análogo al de las ta-
bletas, con los agentes empleados habitualmente en recu-
brimientos de grageas, por ejemplo poli(vinilpirrolidona)
20 o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o
azúcar.

25 Para la consecución de un efecto de liberación
retardada o para la evitación de incompatibilidades, el
núcleo puede constar también de varias capas. Análogamen-
te, también la envoltura de las grageas puede estar cons-
tituída por varias capas para la consecución de un efecto
de liberación retardada, pudiendo emplearse las sustan-
cias auxiliares antes mencionadas en el caso de las table-
tas.

30 Los zumos de las sustancias activas o combina-

ciones de sustancias activas según la invención pueden
contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como
sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agen
te mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas,
5 tales como vainillina o extracto de naranja. Además, aque
llos pueden contener sustancias auxiliares de suspensión
o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa só
dica, agentes humectantes, por ejemplo productos de con
densación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sus
10 tancias protectoras tal como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de mo
do habitual, por ejemplo con adición de agentes de conser
vación, tales como para-hidroxibenzoatos, o de estabiliza
dores, tales como complexonas, y se envasan en frascos pa
15 ra inyección, viales o ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o
combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas,
por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipien
tes inertes, tal como lactosa o sorbita, y encapsulándolas
20 en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por
ejemplo, por mezclado de las sustancias activas o combina
ciones de sustancias activas previstas para ello con los
excipientes habituales, tales como grasas naturales o
25 poli(etilenglicol) o sus derivados.

Ejemplo 1

Metansulfonato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazo
30 lilmetil)-6,7-benzomorfanó.

a) Clorhidrato de 5,9- α -dimetil-2-(5-isoxazolilmetil)-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó.

Por reacción de 5,9- α -dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó con 5-bromometilisoxazol se obtiene el compuesto del título, que se cristaliza como clorhidrato, y que después de

5

recristalización en metanol/agua/éter funde a 192°C.

b) Bromhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

0,2 g (0,58 milimoles) de clorhidrato de 5,9- α -dimetil-2-(5-isoxazolilmetil)-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó se disuelven en 2,5 mililitros de cloroformo. La solución se mezcla con agitación a 20°C con 1,0 g de tribromuro de boro, y la mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se mezcla con 20 g de hielo y 2 mililitros de amoníaco concentrado, así como 25 mililitros de amoníaco concentrado, y después de agitación, se separa en embudo de decantación. La fase acuosa se extrae aún una vez con 10 mililitros de cloroformo. Después de lavado con agua y de secado con sulfato sódico, los extractos clorofórmicos reunidos se evaporan en vacío. El residuo se cristaliza como bromhidrato.

10

15

20

Rendimiento: 0,16 g = 72,7%, punto de fusión: 167°C.

Análogamente se representaron:

Metansulfonato de (-)-5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó; punto de fusión 189 - 190°C, $\alpha_D^{25} = -95,0^\circ$;

25

Metansulfonato de 9- α -etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-9-metil-6,7-benzomorfanó; punto de fusión 188 - 191°C;

30

Metansulfonato de 5-etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazo

-lilmetil)-9- α -metil-6,7-benzomorfanó; punto de fusión
211 - 213°C;

5 Metilsulfonato de 5,9- α -dietil-2'-hidroxi-2-
-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó; punto de fusión
180 - 182°C.

Clorhidrato de 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-
-5-metil-6,7-benzomorfanó; punto de fusión 211°C;

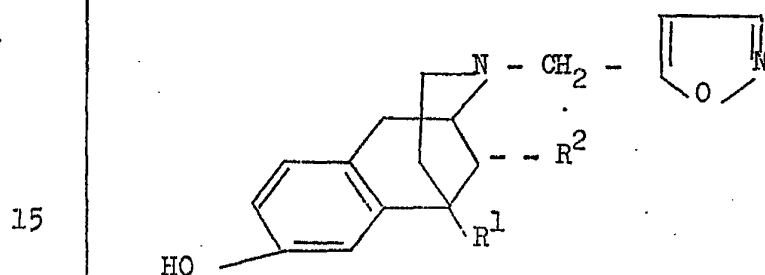
5-etil-2'-hidroxi-2-(isoxazolilmetil)-5,7-benzo
morfanó; punto de fusión 186 - 188°C;

10 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-5-(n-propil)-
-6,7-benzomorfanó; punto de fusión 178°C.

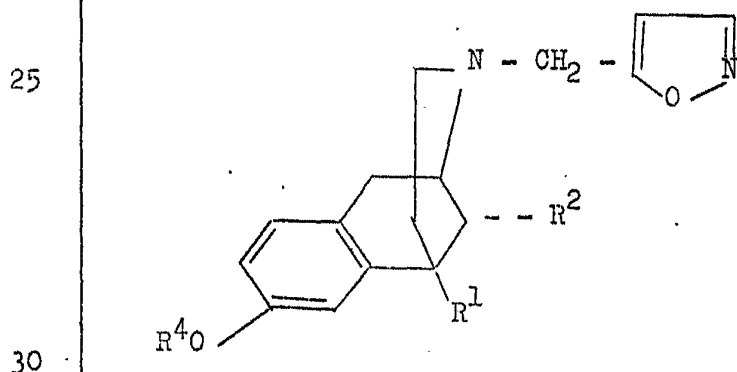
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
 5 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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos de la
 10 fórmula general



en que R¹ significa metilo, etilo o propilo, y R² significa
 20 ca hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque un benzomorfano de la fórmula



en que R¹ y R² poseen los significados antes mencionados, y R⁴ representa un radical alcohilo, de preferencia metilo, bencilo o metoximetilo, se somete a desdoblamiento de éter con ácidos o con ácidos de Lewis, y porque eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inócuas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20°C - 150°C.

3ª.- Procedimiento para la preparación de 2-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 07.AGO.1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

