

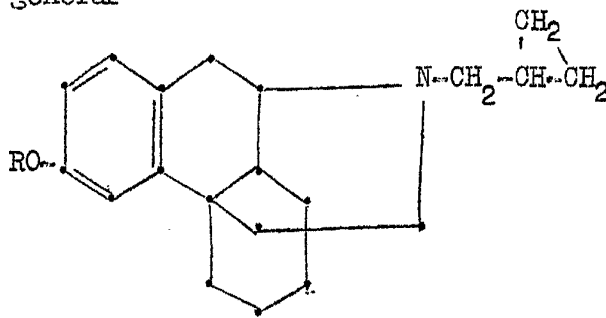


PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFINANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de morfinano y a un procedimiento para su preparaci3n. Los nuevos derivados de morfinano que este invento proporciona son compuestos de la f3rmula general



5.

(I)

307709



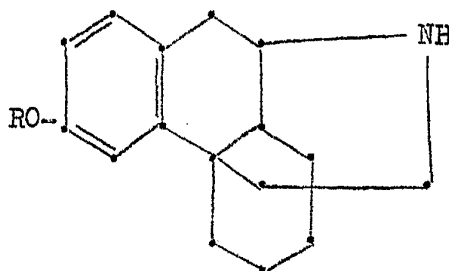
= 2 =

en que R es hidrógeno, un grupo hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado, o un grupo acilo,

y sales de estos compuestos.

5. Debe entenderse que la expresión "grupo hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado" comprende los grupos de alkinilo, alkenilo y alkilo inferior que contienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquílicos preferidos son el grupo metilo y el etilo; un grupo alqueni-
10. lo preferido es el grupo alilo; y un grupo alkinilo preferido es el grupo propargilo. En su significado de grupo acilo, el símbolo R en la fórmula I anterior representa con preferencia el radical acilo de un ácido alcancarboxílico inferior, particularmente del ácido acético. Otro ejemplo de un
15. grupo acilo es el grupo nicotinoilo.

El procedimiento de acuerdo con este invento consiste en sustituir el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula general



(II)

307709

= 3 =

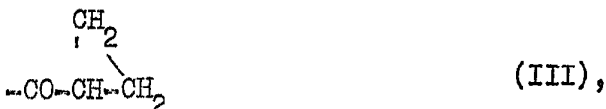


donde R tiene el significado expuesto antes,

por el grupo ciclopropilmetilo y, si se desea, en convertir el producto así obtenido en un éter, un éster y/o una sal.

Los materiales de partida de la fórmula II anterior son compuestos conocidos.

Según una modalidad de este invento, la substitución del átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un compuesto de la fórmula II anterior se realiza tratando ese compuesto con un derivado de ácido que dé el radical



10. y reduciendo el grupo carbonilo del producto de la reacción a grupo metileno.

Derivados de ácido apropiados que dan el radical de la fórmula III anterior son los ésteres del ácido ciclopropan-carboxílico. Los haluros de este ácido, como el cloruro

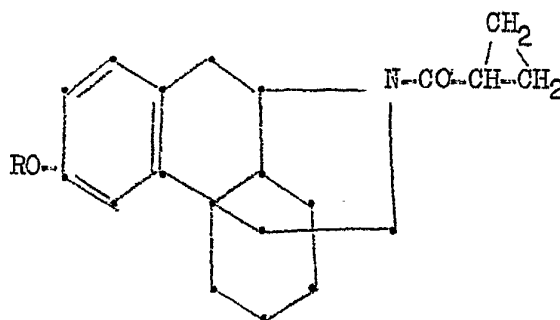
15. y el bromuro de ácido ciclopropan-carboxílico, merecen especial preferencia.

307709



= 4 =

- La reacción del derivado de ácido ciclopropanocarboxílico con un compuesto de la fórmula II se efectúa con preferencia en un disolvente que carezca de grupos hidroxilo y en presencia de un agente combinador de ácido. Disolventes idóneos de este tipo son la dimetilformamida, el dioxano y la acetona. Agentes combinadores de ácido apropiados son, por ejemplo, los carbonatos de metal alcalino. Esta reacción se efectúa a temperatura entre unos 50 y 90°C. Se prefiere utilizar 1 mol del derivado de ácido ciclopropanocarboxílico por mol del material de partida de la fórmula II, con lo cual se forman compuestos de la fórmula general
- 5.
- 10.



- En contraste con ello, el empleo de un exceso del derivado de ácido carboxílico dará por resultado, en el caso del compuesto 3-hidroxilo de la fórmula II, la acilación de la posición 3 además de la N-acilación. En este caso se elimina el grupo acilo durante la reducción subsiguiente, lo que implica un considerable gasto de agente reductor.
- 15.

307709



= 5 =

5. La reducción del grupo carbonilo del producto de la reacción a grupo metileno se efectúa de preferencia con un hidruro de aluminio-metal alcalino, tal como el hidruro de litio y aluminio, y en un disolvente apropiado, como el éter, el dioxano o el tetrahidrofurano.

En el caso de que se use un material de partida de la fórmula II en el que el símbolo R represente un grupo acilo, dicho grupo acilo se desdobla por medio de la etapa de reducción y los productos obtenidos en este caso son por lo tanto compuestos 3-hidroxi.

Según otra modalidad de este invento, la substitución del átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un compuesto de la fórmula II anterior se efectúa tratando ese compuesto con un haluro de ciclopropilmetilo, preferentemente con bromuro de ciclopropilmetilo.

20. Esta reacción se efectúa también preferentemente en presencia de un disolvente que carezca de grupos hidroxilo, como la dimetilformamida, el dioxano o la acetona, y en presencia de un agente combinador de ácido, por ejemplo de un carbonato de metal alcalino. Una gama preferida de temperatura para llevar a cabo la reacción de un compuesto de la fórmula II con un haluro de ciclopropilmetilo es la de unos 40 a 80°C.

307709



= 6 =

El 3-hidroxi-morfinano, y en particular su (-)-isómero, es un material de partida preferido en el procedimiento de este invento.

5. Cuando el producto resultante de cualquiera de las reacciones de sustitución anteriores es un derivado racémico u ópticamente activo de N-ciclopropilmetil-morfinano, de la fórmula I en que el sustituyente en la posición 3 es un grupo hidroxil libre (R = H), puede convertirse este grupo  
10. en un grupo hidroxil eterificado (R = alquilo, alquénilo o alquínilo) o en un grupo hidroxil esterificado (R = acilo) de manera ya conocida, por ejemplo mediante reacción con un agente alquilante, como un hidruro de fenil-trialquil-  
-amonio, o con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido. También pueden obtenerse éteres alifáticos por hidrogenación de éteres alquénicos.

15. Los compuestos de la fórmula I que se han descrito en lo que precede son básicos y pueden ser convertidos en sales de adición de ácido y por tratamiento con ácidos inorgánicos corrientes, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido bromhídrico o el ácido fosfórico, o con  
20. ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido toluensulfónico, el ácido metansulfónico y el ácido succínico. Estas sales son solubles en el agua y en los alcoholes inferiores,

307709



= 7 =

mientras que las bases libres son prácticamente insolubles en el agua, pero son solubles en los disolventes orgánicos ordinarios, como los alcoholes inferiores, el éter, el benceno y la acetona.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido, en particular los miembros de la serie (-), despliegan actividad analgésica central y también actividad antagonista de los efectos secundarios de los analgésicos de morfina y análogos de la morfina. En consecuencia, pueden hallar empleo, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos mezclados con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden elaborarse en forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o bien en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Si es preciso, pueden esterilizarse y/o contener materiales aditivos, tales como agentes de preservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o neutralizadores. También pueden contener además otros materiales de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

307709

= 8 =



EJEMPLO 1.

- 20 g de (-)-3-hidroxi-morfinano se disuelven a 70° de temperatura de baño en 250 cc de dimetilformamida y se tratan con 12 g de carbonato potásico anhidro. A la misma temperatura se instilan, despacio y agitando, 10 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico. Se calienta la mezcla reaccional a 80° y agitando, durante 4 horas, y luego se separan las sales inorgánicas por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en cloro-
5. formo y se le lava consecutivamente con ácido clorhídrico 3-n y con agua. Después de secar y de destilar el cloro-
10. formo, se obtiene el 3-hidroxi-N-ciclopropilcarbonil-morfinano bruto, que funde a 272°. Se disuelve este producto bruto en 400 cc de tetrahidrofurano anhidro y se le instila
15. en una solución de 8 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano anhidro, mientras se agita en atmósfera de nitrógeno. Después se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 3 horas y se le instila primeramente éter acuoso y a continuación agua, muy despacio y siempre bajo
20. nitrógeno, con el fin de destruir el exceso de hidruro de litio-aluminio. Las sales así formadas de litio-aluminio se separan filtrando por succión, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en éter, se le sacude con ácido clorhídrico diluido y se alcaliniza
25. con amoníaco la solución ácidoacuosa resultante, lo cual hace

307709

= 9 =



que se segregue (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano, que es extraído con éter y lavado con agua. Evaporando la solución etérea, cristaliza la base, la cual funde a 190-191°; punto de fusión del clorhidrato: 233°;  $[\alpha]_D^{24} = -67,5^\circ$  (c = 1 en metanol).

#### EJEMPLO 2.

Agitando, se disuelven en 140 cc de dimetilformamida 25,7 g de (-)-3-metoxi-morfinano y la solución obtenida se trata con 14 g de carbonato de potasio pulverizado finamente. Se añaden luego a gotas y a 22°, en el curso de 1 hora, 12,5 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, lo que hace que la temperatura suba hasta 35°. Se agita a continuación la mezcla durante 2 horas a 50° y, después de filtrar la solución, se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida y a 70°, se disuelve el residuo en éster acético, se lava la solución con agua hasta neutralidad, con ácido clorhídrico diluido y por último con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, con lo que se obtienen 31 g de (-)-3-metoxi-N-ciclopropilcarbonil-morfinano.

Se disuelve esta última substancia en 90 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añade la solución resultante, a gotas, en el curso de 1 hora y a 40-50°, a una solución de 11 g de hidruro de litio y aluminio en 110 cc de tetrahidrofurano anhidro, después de lo cual se agita la mezcla durante

307709

= 10 =



4 horas a 50°. Luego de enfriar con hielo y de añadir a gotas agua, se aísla por filtración el (-)-3-metoxi-N-ciclopropilmetil-morfinano. El clorhidrato preparado a base de él funde a 210-211° después de recristalización en acetato de butilo.  $[\alpha]_D^{25} = -60,6^{\circ}$  (c = 1.2568 en metanol).

EJEMPLO 3.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 2 se obtiene (-)-3-etoxi-N-ciclopropilcarbonil-morfinano, de punto de fusión 133-134°, por reacción de (-)-3-etoxi-morfinano con cloruro de ciclopropilcarbonilo.

Reduciendo este compuesto de carbonilo con hidruro de litio y aluminio según el ejemplo 2, se obtiene el (-)-3-etoxi-N-ciclopropilmetil-morfinano, cuyo clorhidrato funde a 238-240°C después de recristalización en acetato de butilo.  $[\alpha]_D^{25} = -60,2$  (c = 1,4544 en metanol).

EJEMPLO 4.

Se disuelven en 100 cc de dimetilformamida 12 g de (-)-3-hidroxi-morfinano. Después de añadir 7 g de carbonato potásico, se trata la solución con 7,5 g de bromuro de ciclopropilmetilo, que se añade a gotas en un período de 10 minutos. Se calienta la mezcla reaccional a 50° hasta el otro día y luego se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas. El residuo obtenido evaporando la dimetilfor-



manida bajo presión reducida se trata con éter y con ácido clorhídrico 3-n. Se neutraliza con amoníaco la solución ácida resultante y se extrae de ésta el (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano con una mezcla (1:1) de benceno y butanol. Se lava el extracto con agua hasta neutralidad y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La base bruta así obtenida se trata con ácido clorhídrico etanólico y se concentra repetidamente hasta sequedad bajo presión reducida. Cristalizando el residuo en acetona, se obtienen 11,5 g del clorhidrato de (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfilano, fundente a 235°C.

EJEMPLO 5.

15 g de bromuro de alil-fenil-dimetil-amonio se tratan con una solución de 1,45 g de sodio metálico en 25 cc de metanol anhidro y con 25 cc de tolueno anhidro. La solución así obtenida se añade a 9,5 g de (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano y la mezcla resultante se agita durante 1½ horas a 40°C. Luego, mediante destilación, se concentra la solución hasta que el punto de ebullición del destilado es de 110°C (punto de ebullición del tolueno). Después de enfriar y de lavar con agua, con solución de hidróxido sódico 1-n y otra vez con agua, se concentra la solución hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetona y la solución resultante se trata con ácido d-tartárico hasta reacción congo débilmente ácida. Se separa

307709

= 12 =



por filtración el producto cristalino así obtenido y se le  
recristaliza en acetona. El tartrato resultante de (-)-3-  
-aliloxi-N-ciclopropilmetil-morfinano funde a 145-147°C.

$[\alpha]_D^{25} = -34,82$  (c = 1,4825 en metanol).

5. EJEMPLO 6.

4 g de la base obtenida del tartrato del ejemplo 5 se  
hidrogenan en 150 cc de metanol anhidro empleando como cata-  
lizador 1 g de carbón paladiado.

10. El filtrado que se obtiene después de eliminar el  
catalizador se concentra hasta sequedad bajo presión redu-  
cida. Se disuelve en acetona el residuo resultante y se  
trata la solución con ácido d-tartátrico hasta reacción congo  
débilmente ácida. El producto cristalino obtenido después  
de añadir acetona, se recristaliza en acetato de butilo,  
15. lo que da tartrato de (-)-3-propiloxi-N-ciclopropilmetil-  
-morfinano, de punto de fusión 143-144°C;  $[\alpha]_D^{25} = -32,52$   
(c = 0,939 en metanol).

EJEMPLO 7.

20. Agitando, se añaden 50 cc de anhídrido acético a  
14,7 g de (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano. Se  
calienta a 80°C, durante 4 horas, la mezcla resultante, se  
elimina luego por evaporación bajo presión reducida el  
exceso de anhídrido acético, se disuelve el residuo en  
100 cc de éter, se decanta la solución etérea cuatro veces

307709

= 13 =



- con 30 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se la lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato magnésico. El residuo (17 g) que se obtiene después de eliminar el éter por evaporación consta de (·)-3-acetoxi-N-ciclopropilmetil-morfinano y es disuelto en 30 cc de acetona. Se trata la solución resultante con 6 g de ácido maleico y se obtiene así en forma cristalina el maleinato de la base anterior. Después de recristalizada en etanol, esta sal tiene un punto de fusión de 203-204°C  $[\alpha]_D^{25} = -45,05^{\circ}$  (c = 1,01 en metanol.)
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8.

Se prepararon de manera convencional supositorios de la composición siguiente:

- |     |   |      |
|-----|---|------|
| 15. | Clorhidrato de (·)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano | 2 mg |
|     | Lactosa   | 8 mg |
|     | Manteca de cacao  | 2 g  |

20. EJEMPLO 9.

Se preparó de manera convencional una solución para aplicación parentérica que contenía, por cc:

- |   |      |
|---|------|
| Clorhidrato de (·)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano | 2 mg |
|---|------|

307709



= 14 =

Ester metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,8 mg
Ester propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,1 mg
Agua	hasta 1 cc

EJEMPLO 10.

5. Se prepararon de manera convencional comprimidos de la composición siguiente:

	Clorhidrato de (-)-3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano	1,5 mg
	Lactosa	0,9 g
10.	Almidón de maíz	0,54 g
	Carbonato cálcico	0,04 g
	Acido esteático	0,02 g

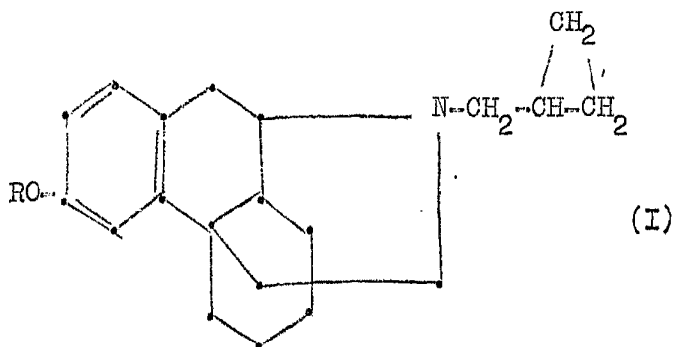


## N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 16087/63 del 31 de diciembre de 1963 y núm. 2423/64 del 27 de febrero de 1964, existiendo en ambas

5. unidad de invención:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de morfina, de la fórmula general



en que R representa hidrógeno, un grupo hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado, o un grupo acilo,

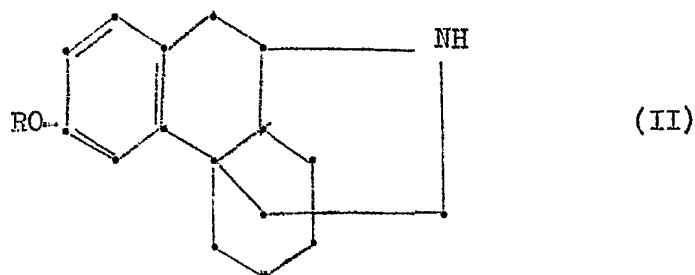
10.

y de las sales de estos compuestos, caracterizado porque con-

307709  
= 16 =



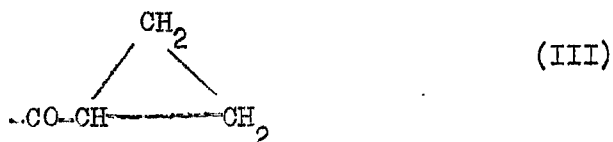
siste en substituir el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un compuesto racémico u ópticamente activo de la fórmula



en que R tiene el significado expuesto antes,

5. por el grupo ciclopropilmetilo y, si se desea, en convertir el producto así obtenido en un éter, un éster y/o una sal.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un derivado de ácido que dé el radical





y en reducir el grupo carbonilo del producto de la reacción a grupo metileno.

5. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, o 2, en el que se emplea como derivado de ácido que da el radical de la fórmula III un haluro de ácido ciclopropancarboxílico.
10. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, 2 o 3, en el que se emplea como derivado de ácido que da el radical de la fórmula III cloruro de ácido ciclopropancarboxílico.
5. 5. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reducción del grupo carbonilo a grupo metileno se efectúa con hidruro de litio/aluminio.
15. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un haluro de ciclopropilmetilo.
7. 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, en el que se usa, en concepto de haluro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclopropilmetilo.
20. 8. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los materiales de partida se emplean en cantidades aproximadamente equimolares.

307709



= 18 =

9. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa, como material de partida de la fórmula II, 3-hidroxi-morfinano, con lo cual se obtiene 3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano.
5. 10. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa, como material de partida de la fórmula II, 3-hidroxi-morfinano y el 3-hidroxi-N-ciclopropilmetil-morfinano así obtenido se convierte a continuación en un éter o un éster.
10. 11. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa, como material de partida de la fórmula II, 3-metoxi-morfinano, con lo cual se obtiene 3-metoxi-N-ciclopropilmetil-morfinano.
15. 12. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usa, como material de partida de la fórmula II, 3-etoxi-morfinano, con lo cual se obtiene 3-etoxi-N-ciclopropilmetil-morfinano.
20. 13. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que se usa, como material de partida, el (-)-isómero de un compuesto de la fórmula II.

307709



= 19 =

14. Procedimiento para la preparación de derivados de morfina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 30 de diciembre de 1964

p. a.

**JAIME ISERN**  
p. p.