

334942



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ENDO LABORATORIES INC.

RESIDENCIA: 1000 Stewart Avenue, Garden City,

New York 11533.- EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

DERIVADOS NITROGENADOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 521.708 del 19-1-66

IG.



26 DIC

1 Este invento se refiere a nuevos y útiles derivados
de morfina con sustituyentes seleccionados en el átomo de
nitrógeno, cuyo efecto es comunicar propiedades anti-narcó-
ticas a las moléculas al mismo tiempo que les comunican una
5 útil actividad analgésica.

Durante muchos años se ha intentado preparar nuevos
derivados de morfina que no produzcan adictos, conserven el
poder analgésico y sin embargo estén relativamente exentos
de efectos secundarios, tales como depresión respiratoria.
10 En su mayor parte, estos esfuerzos no han sido recompensados.

Se ha observado en los últimos años que cuando se in-
troducen sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de
un derivado de normorfina, los compuestos resultantes no son
productores de hábito y, de hecho, son en realidad antinarcó-
15 ticos. Ocasionalmente, se ha encontrado que tales anti-narcó-
ticos poseen también propiedades analgésicas. Sin embargo,
semejante analgesia, en el caso de que se encuentre presente,
se ha caracterizado generalmente por tener un poder reducido,
presentar efectos secundarios alucinógenos y depresión de la
20 respiración.

Entre los anti-narcóticos, los derivados N-alílicos
y N-propargílicos de la 14-hidroxi-dihidronormorfina des-
critos en la patente inglesa nº 939.287 han resultado nota-
bles porque son potentes revertidores de la narcosis sin in-
25 ducir alucinaciones ni la depresión respiratoria caracterís-
tica de otros anti-narcóticos. Desgraciadamente, las pruebas
realizadas en animales experimentales han demostrado que es-
tos compuestos están desprovistos de propiedades analgésicas.

Al estudiar otros derivados de 14-hidroxi-dihidronormor-
30 finona que según indicación de von Braun (Ber. 59, 1081



1 -(1926)) podría esperarse que presentaran también actividad
anti-narcótica, hicimos el sorprendente descubrimiento de que
la N-(3'-metil-2'-butenil)-14-hidroxi dihidronormorfinona,
N-ciclopropilmetil-14-hidroxi dihidronormorfinona y N-ciclo-
5 butilmetil-14-hidroxi dihidronormorfinona de Fórmula I más ade-
lante (Z es O), a diferencia de los derivados N-alílicos y
N-propargílicos, son analgésicos así como anti-narcóticos.
Además, su acción analgésica no va acompañada de los efectos
secundarios indeseables característicos de los anti-narcóti-
10 cós analgésicos previamente conocidos.

Además hicimos el descubrimiento de que las 14-hidroxi
dihidronormorfinas adecuadamente sustituidas de Fórmula I
más abajo (Z es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$), preparadas como productos interme-
15 dios en nuestro proceso de preparación de 14-hidroxi dihidro-
normorfinonas, son también anti-narcóticos con útiles propie-
dades analgésicas.

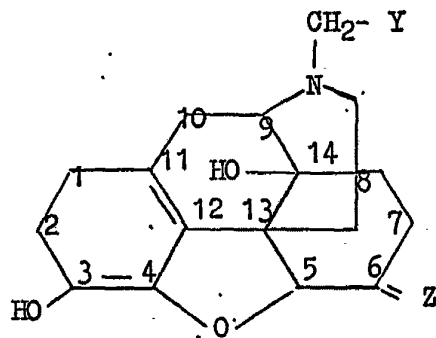
Para comprobar los límites de este descubrimiento, pre-
paramos también los derivados N-alílicos y N-propargílicos
de la 14-hidroxi dihidronormorfina y nos sorprendió hallar
20 que estos compuestos, a diferencia de las 14-hidroxi dihidro-
normorfinonas de la patente inglesa nº 939.287, son también
poderosos analgésicos así como anti-narcóticos.

Este hallazgo es contrario a todos los conocimientos
anteriores que indicaban concordantemente (patentes ingle-
25 sas núms. 975.601 y 975.602) la equivalencia cualitativa de
los derivados 6-ceto y 6-hidroxi de la serie de la morfina.

Los compuestos de este invento son de Fórmula I



1



Fórmula I

5

donde Z es O e Y es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metil-1-propenilo, o

10

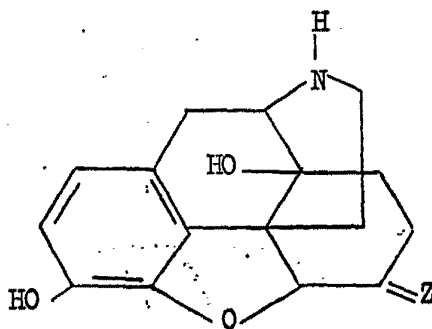
Z es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ e Y es el definido anteriormente o vinilo, etilo, etinilo o 2-metiletinilo

y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con esta invención los compuestos de Fórmula I se preparan:

15

a) alquilando un derivado de morfina de Fórmula II



Fórmula II

20

donde Z es el definido anteriormente con un agente de sustitución de fórmula



25

donde X es halógeno o el resto Y-CH₂-sulfato o el resto de un grupo arilsulfonato o alquilsulfonato o la forma oxidada de dicho agente de sustitución de fórmula



30

donde X es halógeno o el resto de un grupo éster o anhídrido e Y es el definido anteriormente,



1 - b) reducir después el producto formado para reducir cualquier grupo carbonilo (C=O) en el átomo de nitrógeno a grupo metileno (CH₂) y separar cualquier sustituyente en el grupo 3-OH,

5 c) separar después cualquier grupo protector que pueda encontrarse presente en el grupo 6-ceto,

d) si se desea, cuando Y es ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metil-1-propenilo, oxidar cualquier grupo 6-OH a grupo 6-ceto,

10 e) y, si se desea, preparar las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos anteriores.

La preparación de los compuestos de esta invención queda ilustrada por el Esquema de Reacción que ilustra la preparación de N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfina y N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfina. Por procedimientos semejantes se obtienen los otros compuestos de esta invención.

20 Cuando el reactivo sustituyente se encuentra en su forma oxidada, deben emplearse agentes reductores fuertes tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro potásico en presencia de cloruro de litio, hidruro de aluminio en presencia de cloruro de aluminio, borohidruro sódico en presencia de cloruro de aluminio, diborano y similares, para reducir el carbonilo de la amida del producto intermedio. Estos agentes reductores también reducen los grupos carbonilo cetónicos a alcoholes. Si se desea conservar el grupo carbonilo cetónico en el producto final, bien puede protegerse durante la etapa de reducción por conversión temporal en un acetal, tal como etilenacetal cíclico, trimetilenacetal cíclico, un alquilacetal inferior como dimetilacetal o dipropilacetal, 25 un alquilenol-éter inferior como éter metílico, éter etílico 30

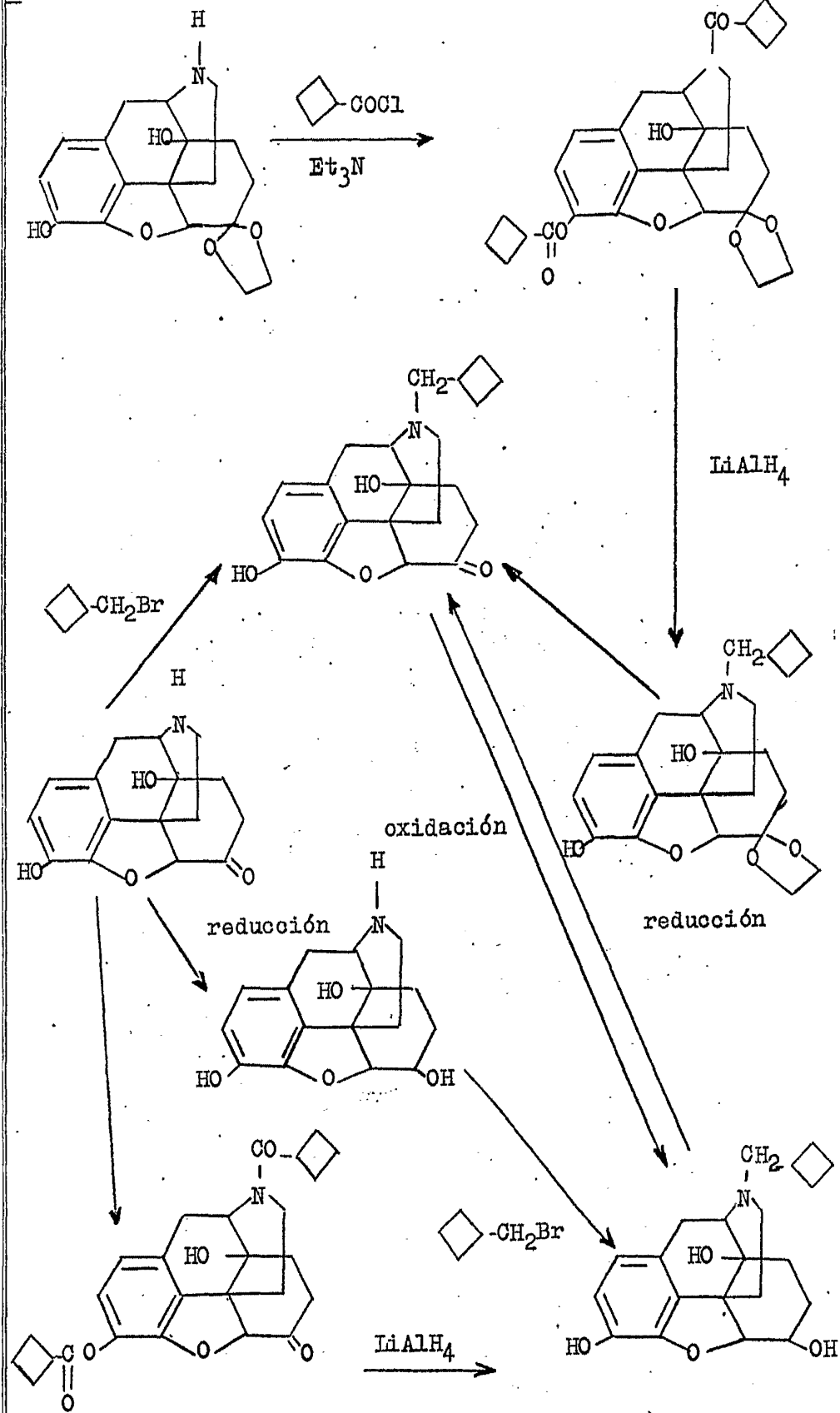


1 o éter butílico, o un grupo similar resistente a la reduc-
ción por hidruros, o bien puede permitirse que se reduzca a
alcohol y más tarde volver a oxidara cetona por oxidación de
Oppenauer utilizando terc-butóxido potásico y benzofenona,
5 isopropóxido de aluminio y 1-tetralona o una pareja similar
de reactivos o por otro procedimiento oxidante que implique
reactivos tales como ácido crómico, trióxido de cromo en pi-
ridina o similares.

10 La reducción del grupo carbonilo 6-ceto a grupo 6-hidro-
xilo es un proceso mediante el cual se pueden producir teó-
ricamente dos compuestos isómeros. Se pretende que los proce-
dimientos del presente invento incluyan los que conducen a
los productos de reacción crudos (que pueden ser mezclas de
isómeros) así como los que conducen a los productos puros
15 finales.

Debido a la ausencia de efectos secundarios, los com-
puestos de esta invención tienen una toxicidad muy baja,
siendo la DL₅₀ (dosis que mata al 50 % de los animales), por
vía subcutánea, de 400 a 600 mg por kg en ratones.

20 Para demostrar el poder analgésico de los compuestos
de esta invención e indicar de esta forma el uso de estos
agentes como analgésicos no productores de hábito por dere-
cho propio en animales y en el hombre, se inyectó N-(3'-
metil-2'-butenil)-14-hidroxi dihidronormorfinona, en forma
25 de su sal hidrocioruro, por vía intramuscular, a un hombre
en estado post-operatorio. El efecto analgésico producido
por una dosis de 35 mg fue aproximadamente el mismo que el
producido por una dosis de 15 mg de sulfato de morfina o
por una dosis de 100-200 mg de hidrocioruro de meperidina.
30 Y lo que es más importante, se halló que el compuesto estaba



ESQUEMA DE REACCION



1 exento de los efectos secundarios que han perjudicado a to-
dos los analgésicos no productores de hábito anteriores.

5 Para demostrar el poder anti-narcótico de los compues-
tos de esta invención e indicar así el uso de estos agentes
para contrarrestar dosis excesivas de narcóticos, en la de-
tección de hábito a los narcóticos y en condiciones post-
operatorias para acelerar la recuperación de una operación
quirúrgica o parto después de analgesia narcótica (en vete-
raria y en el hombre), se narcotizaron ratas con 0,4 mg
10 por kg de oximorfona. A continuación se inyectó a los anima-
les, que cayeron redondos, por vía subcutánea, solamente
0,005 mg por kg de N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-dihidronor-
morfinona. Rápidamente se recuperaron de su estupor y adqui-
rieron la viveza, actividad y locomoción normales.

15 El poder anti-narcótico no está relacionado directa-
mente con el poder analgésico, porque la N-ciclopropilmetil-
14-hidroxi-dihidronormorfinona, que tiene propiedades analgési-
cas en la rata, es aproximadamente dos veces más potente co-
mo anti-narcótico que la N-alil-14-hidroxi-dihidronormorfinona,
20 que no tiene ninguna.

Aunque un compuesto tal como la N-alil-14-hidroxi-dihi-
dronormorfinona está estrechamente relacionado en estructura
con los compuestos de nuestra invención, hicimos además el
notable descubrimiento de que los efectos analgésicos produ-
cidos por nuestros nuevos compuestos pueden ser antagoniza-
dos por la N-alil-14-hidroxi-dihidronormorfinona. Entonces es
25 evidente que los nuevos compuestos, aunque químicamente seme-
jantes, son biológicamente distintos de sus semejantes pre-
viamente descritos.

30 La naturaleza no causante de adictos de los compuestos

26



1 de esta invención fue demostrada por los resultados negati-
 vos de pruebas en monos que eran físicamente dependientes de
 los narcóticos. Además, los compuestos de esta invención no
 producen narcosis en las ratas ni la excitación (incluido el
 5 fenómeno de la cola de Straub) en ratones que son caracterís-
 ticos de todos los analgésicos productores de hábito.

Una parte de la farmacología animal acumulada en el
 curso de nuestros estudios está resumida en las Tablas I y II.
 Para evaluar los compuestos se empleó el ensayo de contorsio-
 10 nes para analgesia descrito por Blumberg et al (Proc. Soc.
 Exp. Biol. Med. 118, 763 (1965)).

TABLA I

Dosis requerida para producir un efecto analgésico del 50 %

en ratones

| 15 | <u>N-sustituyente</u> | <u>6-función</u> | <u>DA₅₀, mg/kg</u> |
|----|-----------------------|------------------|-------------------------------|
| | alilo* | ceto | >100 |
| | alilo | hidroxi | 4,0 |
| | propargilo | ceto | >100 |
| | propargilo | hidroxi | 1,0 |
| 20 | ciclobutilmetilo | ceto | 0,40 |
| | ciclobutilmetilo | hidroxi | 0,17 |

* Productos de la técnica anterior

25

30



260

TABLA II

Dosis requerida para producir un efecto analgésico del 50 %

| <u>N-sustituyente</u> | <u>en ratas</u> | |
|-------------------------|------------------|-------------------------------|
| | <u>6-función</u> | <u>DA₅₀, mg/kg</u> |
| alilo [‡] | ceto | >100 (síntomas tóxicos a 50) |
| propargilo [‡] | ceto | >200 |
| ciclopropilmetilo | ceto | 0,5 |
| ciclobutilmetilo | ceto | 0,06 |
| 3'-metil-2'-butenilo | ceto | 0,7 |

[‡]

Compuestos de la técnica anterior

Los compuestos son particularmente útiles en forma de sales de adición de los mismos con ácidos farmacológicamente aceptables, como por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, cítrico y otros, de los que existen muchos habitualmente empleados en el campo farmacéutico en conexión con la administración de compuestos nitrogenados.

Las dosis de los compuestos son: para efecto anti-narcótico, alrededor de 0,1 a 10 mg; y para analgesia, alrededor de 0,5 a 50 mg.

Estos nuevos compuestos en forma de sus sales de adición con ácidos farmacológicamente aceptables pueden ser administrados en ampollas o viales para acción anti-narcótica. Para analgesia, estos compuestos, en forma de las sales mencionadas o de la base libre, pueden prepararse, además de en ampollas o viales como se ha mencionado, en tabletas (hipodérmicas, sublinguales u orales, formuladas según métodos farmacéuticos conocidos), como líquidos, por ejemplo jarabes y elixires, o como supositorios rectales, etc. En pocas palabras en dosis o unidades administrables en forma de combina-



1 -ciones del compuesto activo y un vehículo aceptable.

Los detalles de procedimientos preparatorios adecuados se describen en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5 N-(3'-Metil-2'-butenil)-14-hidroxi dihidronormorfinona

Una solución de 14,4 g de 14-hidroxi dihidronormorfinona, 14,9 g de 1-bromo-3-metil-2-buteno y 550 ml de dimetilformamida se calienta a 65°C durante 6 días. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se disuelve en 270 ml de agua. La solución resultante se clarifica con carbón activo y se ajusta a pH 9. Se obtienen 11,9 g de producto crudo, p.f. 248-250°. Por recristalización en cloroformo y metanol se eleva el p.f. a 265,5°.

10

15

La sal hidrocioruro, preparada pasando cloruro de hidrógeno por una solución en cloroformo de la base, funde a 264-265°.

EJEMPLO 2

N-Ciclopropilmetil-14-hidroxi dihidronormorfinona

Método a). Una solución de 14,4 g de 14-hidroxi dihidronormorfinona, 13,5 g de bromuro de ciclopropilmetilo y 550 ml de dimetil formamida se calienta a 70° durante una semana. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en agua. La solución resultante se clarifica con carbón activo y se ajusta a pH 9. El producto precipita. Se recoge y recristaliza en acetona. Se obtienen 10,0 g de producto, p.f. 168-170°.

20

25

La sal hidrocioruro, preparada tratando la base con un exceso de ácido clorhídrico 6 N, funde a 274-276° después de recristalización en metanol.

30

Método b). Una mezcla de 28,7 g de 14-hidroxi dihidro-



1 morfina, 31,1 g de etilenglicol, 20,0 g de ácido p-toluen-
sulfónico y 250 ml de benceno se calienta a reflujo con agi-
tación durante 35 horas. Después de enfriar, se separa por
5 decantación la capa bencénica y la capa glicólica se diluye
con 200 ml de agua y 10 ml de solución acuosa concentrada de
amoníaco. Cristaliza el etilenacetal cíclico. Se recoge, se
lava con metanol y se recrystaliza en metanol-cloroformo 1:1
dando 23,8 g, p.f. 311-313°.

10 Sobre una mezcla de 15,0 g del acetal en 200 ml de clo-
ruro de metileno y 64 g de trietilamina se añaden 16 g de
cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico en 100 ml de clo-
ruro de metileno a lo largo de un período de 25 minutos. La
mezcla resultante se calienta a continuación a reflujo duran-
te 5 horas y se enfría. Por filtración se separa hidrocloru-
15 ro de trietilamina. El filtrado se evapora a sequedad y se
diluye con agua. Se separa el derivado N,O-diciclopropilcar-
bonílico; p.f. 219-220° después de recrystalización en ace-
tona.

20 El derivado N,O-diciclopropilcarbonílico también se pre-
para por reacción del anhídrido del ácido ciclopropilcarboxí-
lico o del éster etílico del ácido ciclopropilcarboxílico en
lugar del cloruro del mencionado ácido.

Una muestra de 10 g del compuesto diciclopropilcarboní-
lico en 300 ml de tetrahidrofurano se agita durante 24 horas
25 con 3,0 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla resul-
tante se calienta a reflujo a continuación durante 1 hora,
se enfría, se diluye con 31 ml de acetato de etilo y después
con 300 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico.
La materia inorgánica se separa por filtración. La capa de
30 tetrahidrofurano se evapora a sequedad y el residuo se re-



26

1 -cristaliza en acetona-benceno. El etilenacetal cíclico de N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfinona así producido funde a 220-221°.

5 Calentando una porción de 2 g del N-ciclopropilmetil-acetal resultante con 20 ml de ácido clorhídrico 1N durante 2 horas en un baño de vapor se hidroliza el acetal para dar hidrocioruro de N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfinona, p.f. 274-276°.

EJEMPLO 3

10 N-Ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfinona

Método a). Una solución de 14,4 g de 14-hidroxi-dihidronormorfinona, 15 g de bromuro de ciclobutilmetilo y 500 ml de dimetilformamida se calienta a 70° durante una semana. El disolvente se separa por destilación a presión reducida (50-15 100 mm) a una temperatura no superior a 70° y el residuo se disuelve en agua. La solución resultante se clarifica con carbón activo y se ajusta a pH 9. Precipita N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfinona que se purifica por extracción con cloroformo y recristalización en éter, p.f. 151-152°. 20 La sal hidrocioruro funde a 256-258°.

Utilizando p-toluensulfonato de ciclobutilmetilo, preparado a partir de ciclobutilmetanol y cloruro de p-toluensulfonilo, en lugar de bromuro de ciclobutilmetilo, se obtiene el mismo compuesto, p.f. 151-152°.

25 Método b). Sobre una pasta clara de 110,5 g de 14-hidroxi-dihidronormorfinona en 2,5 l de cloruro de metileno y 280 ml de trietilamina se añade una solución de 106 g de cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico en 500 ml de cloruro de metileno. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 30 20-25° durante la adición. Transcurridos 5 minutos, la mez-



1 -cla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo y se
sigue calentando durante 5 horas. A continuación se enfría,
se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora
a sequedad. El residuo se cristaliza en benceno y pentano
5 dando 138,5 g del derivado dicitobutanocarbonílico, p.f.
unos 112° (desc.).

El derivado dicitobutanocarbonílico (136,7 g) se di-
suelve en 200 ml de tetrahidrofurano y se añade gota a gota
sobre una suspensión de 34,2 g de hidruro de litio y alumi-
10 nio en 1 litro de tetrahidrofurano. La temperatura de la mez-
cla sube hasta reflujo durante la adición. Se mantiene el
reflujo durante 2 horas después de haber completado la adi-
ción. Después de enfriar, se añaden gota a gota 110 ml de
acetato de etilo, seguido de 30 ml de agua y seguido de una
15 solución de 53 g de cloruro amónico en 125 ml de agua. La
mezcla resultante se filtra y el precipitado inorgánico se
lava con metanol. Por evaporación de los filtrados reunidos
se obtienen 66 g de N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronor-
morfina, p.f. 229-231°.

20 Una suspensión de terc-butóxido potásico recién prepa-
rada (obtenida a partir de 5 g de potasio metálico) en ben-
ceno anhidro se calienta a reflujo durante 2,5 horas con 13 g
de N-ciclobutilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfina y 82 g de
benzofenona. La mezcla resultante se extrae con 3 porciones
25 de 80 ml de ácido clorhídrico 3N. Los extractos ácidos se
combinan, se ajustan a pH 9 y se extraen con cloroformo. El
extracto en cloroformo se evapora a sequedad y el producto
de color oscuro se extrae con éter. La solución etérea se
separa del material alquitranoso insoluble y se concentra.

30 El producto, p.f. 151-152°, resulta ser el mismo que el obte-



1 nido por el Método a).

5 Método c). Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Método b), se convierte el etilenacetal cíclico de 14-hidroxidihidronormorfinona en el compuesto diciticlobutanocarbonílico con cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico y después con hidruro de litio y aluminio en el etilenacetal cíclico de N-ciclobutilmetil-14-hidroxidihidronormorfinona cristalino, p.f. 167-168°. Por hidrólisis del acetal con ácido clorhídrico diluido se obtiene el hidrocioruro del producto, p.f. 257-258°,
10 idéntico al hidrocioruro obtenido por el Método a).

Utilizando en lugar de hidruro de litio y aluminio borohidruro potásico en presencia de cloruro de litio, se obtiene también el etilenacetal cíclico de N-ciclobutilmetil-14-hidroxidihidronormorfinona, p.f. 167-168°.

15

EJEMPLO 4

N-Alil-14-hidroxidihidronormorfina

Método a). Sobre 6,0 g de N-alil-14-hidroxidihidronormorfinona en 400 ml de etanol se añaden 0,7 g de borohidruro sódico en pequeñas porciones. Una vez terminada la adición,
20 se agita la mezcla durante 2 horas y después se concentra. Se añade agua y el producto cristalino así obtenido se recrystaliza en metanol; p.f. 200-201°.

Método b). Una solución de 10,0 g de N-alil-14-hidroxidihidronormorfinona en 150 ml de tetrahidrofurano se añade,
25 a lo largo de un período de 30 minutos, sobre una suspensión de 5 g de hidruro de litio y aluminio en 600 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita durante toda la noche. El exceso de hidruro se destruye por adición de acetato de etilo y después agua. La capa orgánica da el producto que funde
30 de a 200-201° después de recrystalización en metanol.



26

1

EJEMPLO 5

Bioxalato de N-(3'-metil-2'-butenil)-14-hidroxi-dihidronormorfina

5

La N-(3'-metil-2'-butenil)-14-hidroxi-dihidronormorfina, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1, se reduce con hidruro de litio y aluminio en la forma descrita en el Ejemplo 4, Método b), seguido de tratamiento con una solución de ácido oxálico en acetona. El bioxalato, después de recristalización en acetona y metanol, funde a 179-180°.

10

EJEMPLO 6

Hidrocloruro de N-propargil-14-hidroxi-dihidronormorfina

15

Este compuesto se prepara a partir de N-propargil-14-hidroxi-dihidronormorfina, p.f. 256-257°, por reducción con borohidruro sódico en la forma descrita en el Ejemplo 4, Método a). El producto se convierte en su sal de hidrocloruro; p.f. 223-224° después de recristalización en metanol-acetona.

20

De forma semejante se prepara la N-(2-butenil)-14-hidroxi-dihidronormorfina. La reacción de 1-bromo-2-butino con dihidro-14-hidroxi-normorfina en dimetilformamida, como se ha descrito en el Ejemplo 5, produce N-(2-butenil)-14-hidroxi-dihidronormorfina que a continuación se reduce con borohidruro sódico para dar el producto.

EJEMPLO 7

N-Ciclopropilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfina

25

La N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-dihidronormorfina, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 2, se reduce con borohidruro sódico como se describe en el Ejemplo 4, Método a). El producto funde a 217-218° después de recristalización en metanol.

30



267

EJEMPLO 8

N-ciclobutilmetil-14-hidroxi dihidronormorfina

1
5
10
15
Método a). Sobre una mezcla de 83,8 g de 14-hidroxi dihidronormorfina y 83,8 g de cloruro de ciclobutilcarbonilo en 2 litros de cloruro de metileno se añaden 101 g de trietilamina. Después de la adición de la amina, la mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas, se enfría, se extrae con agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo amorfo se disuelve en 650 ml de tetrahidrofurano y se añade lentamente sobre una suspensión de 38 g de hidruro de litio y aluminio en 3 litros de tetrahidrofurano. Después de agitar durante toda la noche, el exceso de hidruro se destruye con acetato de etilo. La mezcla resultante se trata de la forma habitual para dar 65,0 g de producto, p.f. 230,5°, cristalizado en metanol-acetona.

20
Método b). En la forma descrita en el Ejemplo 4, Método a), se reduce con borohidruro sódico en metanol la N-ciclobutilmetil-14-hidroxi dihidronormorfina, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 3 y se obtiene un producto que es idéntico al preparado por el método a) de este ejemplo.

25
Método c). Se reduce la 14-hidroxi dihidronormorfina con borohidruro sódico en la forma descrita en el Ejemplo 1. El producto, 14-hidroxi dihidronormorfina, se trata con bromuro de ciclobutilmetilo, como se describe en el Método b), para dar el producto, p.f. 230°, idéntico al del Método a).

EJEMPLO 9

Hidroccloruro de N-propil-14-hidroxi dihidronormorfina

30
Una porción de 28,7 g de 14-hidroxi dihidronormorfina se mezcla con 15,0 g de bromuro de n-propilo y 150 ml de dimetilformamida y se calienta en baño de vapor durante 5 ho

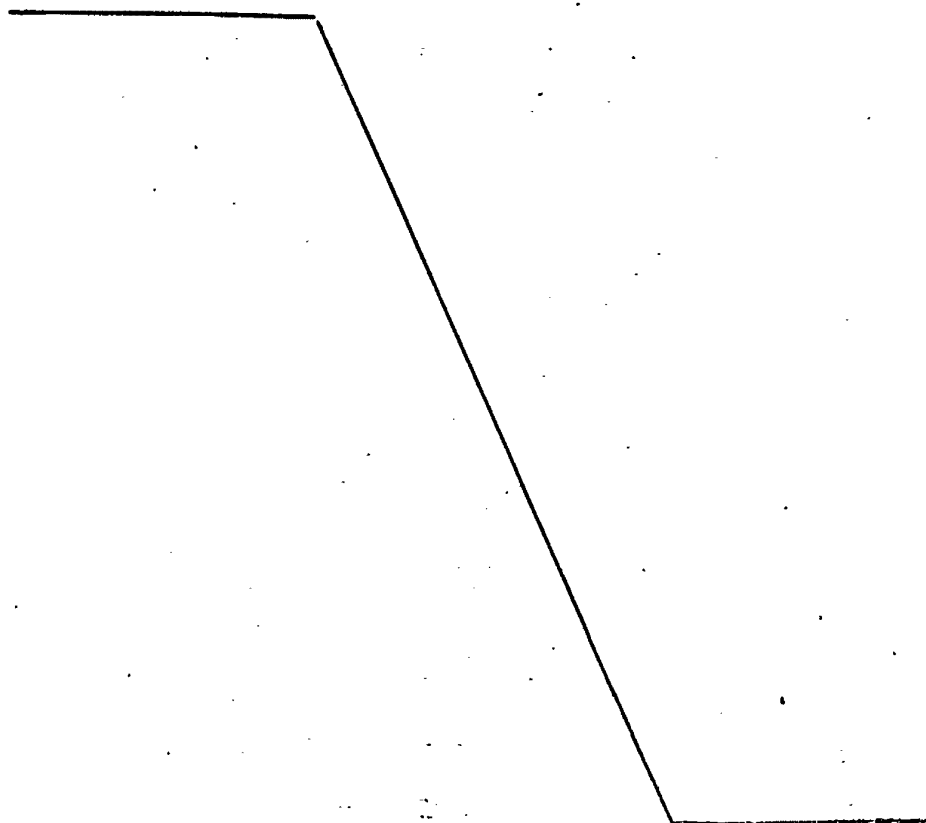
250



1 ras. La solución resultante se evapora a sequedad, se dilu-
ye con 100 ml de agua, se ajusta a pH 9,2 con solución acuosa
concentrada de amoniaco y se extrae con cloroformo. Algo de
14-hidroxi-dihidronormorfinona sin alterar es insoluble y se
5 separa en este punto. La solución en cloroformo se concentra
y el residuo se cristaliza en metanol-cloroformo; p.f. apro-
ximadamente 151°. Una porción de la base se purifica de nuevo
como sal de hidrocioruro, p.f. 219-222°, en metanol-acetona.

Una porción de 6,15 g de la base, N-propil-14-hidroxi-
10 dihidronormorfinona, se reduce con 1,1 g de borohidruro sódico
en etanol por el método del Ejemplo 4. a). La base resul-
tante funde a 234-236°. Se convierte en la sal hidrocioruro,
p.f. 281-282° después de recristalización en metanol-acetona.

15 En resumen, la Patente de Ivención que se solicita re-
caerá sobre las siguientes:



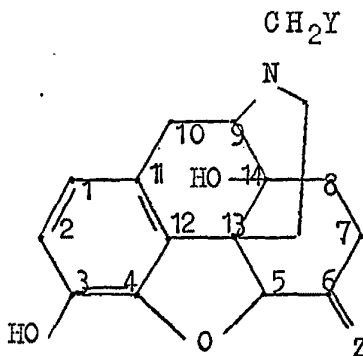
334.942

26



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados nitrogenados de compuestos de 14-hidroxi dihidronormorfina de fórmula

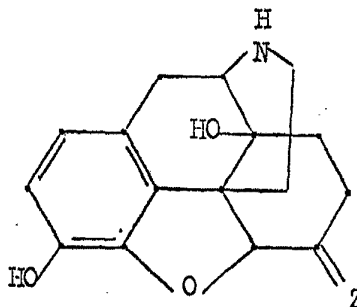


donde Z es O= e Y es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metil-1-propenilo, o

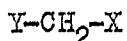
Z es $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ e Y es el definido anteriormente o es vinilo, etilo, etinilo o 2-metiletinilo

y las sales farmacológicamente aceptables de éstos, estando caracterizado dicho procedimiento por

a) alquilar un derivado de morfina de estructura



donde Z es el definido anteriormente, con un agente de sustitución de fórmula:



donde X es halógeno o el resto Y-CH₂-sulfato o el resto

de un grupo alquilsulfonato o arilsulfonato, o la forma



1 oxidada de dicho agente de sustitución de fórmula:



donde X es halógeno o el resto de un grupo éster o anhídrido e Y es el definido anteriormente,

5 b) reducir después el producto formado para convertir cualquier carbonilo (C=O) en el átomo de nitrógeno en un grupo metileno (CH₂) y separar cualquier sustituyente del grupo 3-OH;

10 c) separar después cualquier grupo protector, caso de encontrarse presente, del grupo 6-ceto.

d) si se desea, cuando Y es ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metil-1-propenilo, oxidar cualquier grupo 6-OH a grupo 6-ceto y

15 e) si se desea, preparar las sales farmacológicamente aceptables de los productos anteriores.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente sustituyente se encuentra en su forma oxidada y la reducción en la etapa b) se realiza con hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico.

20 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el grupo protector de la función 6-ceto es un etilenacetal cíclico que se separa por hidrólisis ácida.

25 4. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes Reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el grupo 6-OH se oxida utilizando terc-butóxido potásico y benzofenona.

30 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS NITROGENADOS".



Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas - mecanografiadas.

Madrid, 26 Diciembre 1.966

BERNARDO UNGRIA
p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', written over the typed name.

5

10

15

20

25

30