



25 MAY 1968

PATENTE DE INVENCION

HB-5571/58 (JP).

354319

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de
derivados de la morfino-acetamidas-3"

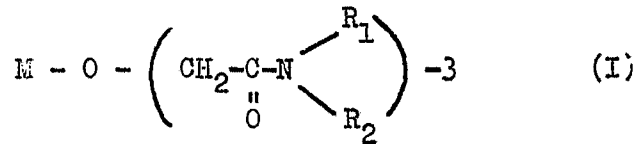
=.=.=.=.=

Solicitante: LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, residente en
58-60 rue de la Glacière, Paris, Francia.

=.=.=.=.=

La presente invención tiene por objeto un proce-
dimiento para la obtención de nuevas morfino acetamidas-
3 ya sean insustituída en el nitrógeno, o bien N-mono o
N,N-disustituídas que responden a la fórmula general

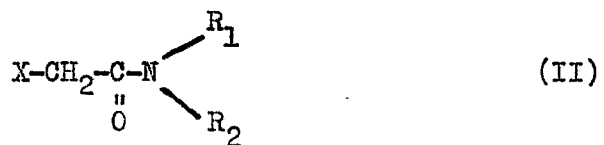
5. (1)



5. en la que
 M-O- designa un radical de morfina (la cual puede entonces representarse por M-OH-3), los radicales R₁ y R₂ representan cada uno un radical alquilo inferior, pudiendo ser idénticos o diferentes, o bien uno de ellos en un radical alquilo inferior y el otro un átomo de hidrógeno, o bien pueden estar enlazados entre sí para formar un heterociclo.

10.
 Las sales de adición que los compuestos (I), forman con todos los ácidos minerales y orgánicos, farmacéutica y terapéuticamente compatibles con ellos, constituyen igualmente parte de la invención.

15.
 Según el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I), se hace reaccionar una halógeno-2 acetamida ya sea insustituída
 20. en el nitrógeno, o bien N-mono o N,N-disustituída de fórmula general (II)



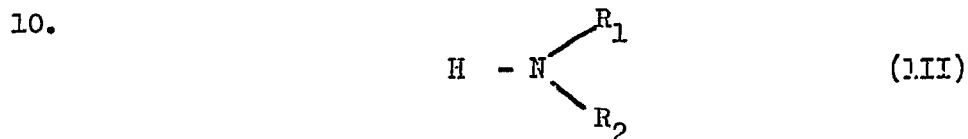
25. en la morfina base, en el seno de un alcohol, tal como etanol y en presencia de un agente alcalino
 30. acceptor de ácido halogenhídrico, tal como etilato de sodio, efectuándose la reacción calentando la mezcla durante algunas horas a la temperatura del re-



flujo del alcohol empleado.

En la fórmula general (II), X es un halógeno y R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula general (I).

5. Los compuestos de fórmula general (II) se preparan de forma conocida, haciendo reaccionar ya sea un halogenuro de un ácido halógeno-2 acético, o bien un halógeno-2 acetato de alquilo sobre una amina primaria o secundaria de fórmula general (III)



en la que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en las fórmulas (I).

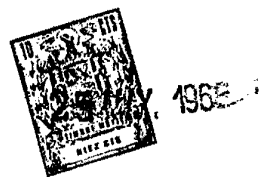
15. Se preparan las sales de los nuevos compuestos (I) poniendo en presencia, en cantidades requeridas, el ácido y la base elegidas y más generalmente por cualquier procedimiento conocido de preparación de las sales de adición minerales u orgánicas.

20. La invención comprende además los usos industriales de los compuestos (I) y en especial sus usos farmacéuticos, como medicamentos antitusivos y otros, cuando se les administra en estado puro, o en asociación con otros medicamentos compatibles con ellos farmacológica y terapéuticamente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin presentar sin embargo carácter limitativo, en cuanto a su alcance general.

EJEMPLO 1

30. En un matraz de 250 ml de tres tubuladuras,



- provisto de un agitador mecánico, de un termómetro sumergido y de un refrigerante coronado de un protector de cloruro de calcio, se disuelven 0,75 g (0,033 átomos gramo) de sodio metálico en 75 ml de alcohol
5. etílico absoluto; se añaden sucesivamente 7,5 g (0,025 moles) de monohidrato de morfina y 3,5 g (0,033 moles) de N-metil cloro-2 acetamida. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a la temperatura ambiente, se la calienta durante tres horas a reflujo, se la deja
10. reposar una noche, se escurre el cloruro de sodio precipitado, se lava este último en alcohol y se evapora el disolvente del filtrado al baño-maria bajo vacío. Se recristaliza el residuo dos veces sucesivamente en la metiletilcetona, y se recupera así la
15. morfina (monocloroaceta-piperidida)-3 en forma de un compuesto cristalizado blanco, soluble en el agua y los alcoholes, que funde a 188-190°C.

Análisis $C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356) :

20.	Calculado %	C 67,40	H 6,79	N 7,86
	Encontrado %	67,67	7,01	7,60

EJEMPLO 2

- En un matraz de 50 ml de dos tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante coronado de un protector de cloruro de calcio, se disuelven 0,3 g (0,013 átomos gramos) de monohidrato de morfina y 1,6 g (0,013 moles) de N,N-dimetil cloro-2 acetamida. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a la temperatura ambiente, se la calienta a continuación durante tres horas a reflujo, se la deja
- 25.
- 30.



5. reposar durante la noche, se escurre el cloruro de sodio, se lava este último en alcohol y se evapora el disolvente del filtrado al baño-maria bajo vacío. Se recristaliza el residuo en 25 ml de metilacetona, y se recupera así la morfina (N,N-dimetilacetamida)-3 en forma de una sustancia cristalizada blanca no higroscópica, soluble en agua y alcoholes y que funde a 140-142°C.

	Análisis	$C_{21}H_{26}N_2O_4$	(370) :	
10.	Calculado %	C 68,09	H 7,07	N 7,56
	Encontrado %	68,66	7,29	7,29

EJEMPLO 3

15. En un matraz de 50 ml de dos tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante coronado de un protector de cloruro de calcio, se disuelven 0,3 g (0,013 átomos gramos) de sodio metálico en 30 ml de alcohol etílico absoluto, se añaden 3 g (0,01 moles) de monohidrato de morfina y 2,1 g (0,013 moles) de piperidino cloro-2 acetamida. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a la temperatura ambiente, se la lleva durante 3 horas a la temperatura de reflujo, se la deja reposar durante la noche, se escurre el cloruro de sodio precipitado, se lava este último en alcohol y se deja el disolvente del filtrado al baño maría bajo vacío. Se recristaliza el residuo en 15 ml de metilacetona, y se recupera así la morfina (piperido-acetamida)-3 en forma de un compuesto cristalizado blanco, soluble en el agua y los alcoholes, y que funde a 136-138°C.

30.	Análisis	$C_{24}H_{30}N_2O_4$	(410) :	
-----	----------	----------------------	---------	--



Calculado %	C 70,22	H 7,36	N 6,82
Encontrado %	70,01	7,36	6,65

EJEMPLO 4

5. En un matraz de 250 ml de dos tubuladuras, provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante coronado de un protector de cloruro de calcio, se disuelven 0,7 g (0,03 átomos gramos) de sodio metálico en 85 ml de alcohol etílico absoluto, se añaden 8,2 g (0,027 moles) de monohidrato de morfina y
10. 4,9 g (0,03 moles) de monocloroaceta-morfolido. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a la temperatura ambiente, se la lleva durante 3 horas a la temperatura de reflujo, se la deja reposar durante la noche, se escurre el cloruro de sodio precipitado,
15. se lava este último en alcohol y se elimina el disolvente al baño-maria bajo vacío. Se recristaliza el residuo en 25 ml de metiletilcetona, y se recupera así la morfina (morfolino-acetamida)-3 en forma de un compuesto cristalizado blanco no higroscópico,
20. soluble en agua y alcoholes y que funde a 132-134°C.

Análisis $C_{23}H_{28}N_2O_5$ (412) :

Calculado %	C 66,97	H 6,84	N 6,79
Encontrado %	66,90	6,74	6,44

25. Haciendo reaccionar sobre la morfina, según el procedimiento objeto de la presente invención, cualquier halógeno-2 acetamida ya sea N-insustituído, o bien N-mono o N,N-disustituído, diferente de los utilizados en los ejemplos I, II, III y IV, se preparan otros compuestos de fórmula general (I) que forman igualmente parte de la invención, en especial
30. la morfina (N-fenil-acetamida)-3, la morfina (N-ben



cilacetamida)-3, la morfina (N-ciclopropilacetamida)-3, la morfina (N-ciclopropilmetilacetamida)-3 la morfina (N-ciclopropil N-metilacetamida)-3.

5. Las bases obtenidas se salifican eventualmente por medio de cualquier ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable por cualquiera de los procedimientos conocidos de preparación de las sales de adición.

10. Las morfina acetamidas-3 ya sean N-insustituidas, o bien N-mono o N,N-disustituidas de fórmula general (I) son sustancias cristalizadas cuyas sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos son solubles en el agua.

15. Los nuevos compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas que les hacen preciados para la terapéutica:

20. a) se oponen enérgicamente al reflejo tusígeno provocado en el gato por excitación eléctrica del extremo central del nervio laríngeo superior cuando se les administra por vía intravenosa o por vía digestiva; en esta prueba, su dosis activa se sitúa entre 0,5 y 2 mg/Kg por vía intravenosa y entre 2 y 10 mg/kg por vía digestiva;

25. b) están en general dotados de una toxicidad reducida, inferior a la de la codeína y para algunos incluso a la de la folcodina; y presentan la ventaja sobre la codeína, de no ser convulsivos.

25 MAY.



$M - O - CH_2 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$		
5.	$- N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$	<p>Compuesto N^o</p> <p>DL 50 (mg/kg) en el ratón por vía intravenosa determinada según Litchfield y Wilcoxon (límites de confianza 95%)</p>
10.	$- N \begin{matrix} / H \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	<p>1</p> <p>285 (266 - 305)</p>
15.		<p>2</p> <p>310 (276 - 347)</p>
20.		<p>3</p> <p>140 (132-148)</p>
25.	$- N \begin{matrix} / CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	<p>4</p> <p>320 (306-334)</p>
	Codeina	78 (70 -88)
	Folcodina.....	245 (220 - 270)



1968

c) administrados por via parenteral o por via oral, no ejercen efecto inhibitor sobre el tránsito intestinal del ratón contrariamente a la codeina;

5. d) de una forma inesperada, su actividad analgésica es reducida con respecto a la de la codeina, mientras que la actividad antitusiva es intensa; esta disposiciones señala la pureza de la acción antitusiva de los compuestos según la invención.

10. e) las sustancias, cuyo procedimiento de obtención constituye el objeto de la presente invención han sido objeto de ensayos en el animal a fin de comprobar si son capaces de provocar hábito a semejanza de la morfina de la cual derivan.

15. Estas experiencias han sido completamente negativas, sacandose como conclusión el que las sustancias en cuestión no provocan ni hábito, ni fenómenos de abstinencia.

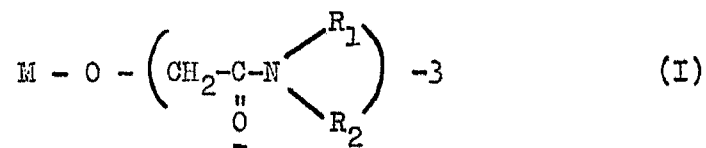
NOTA

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a
25. una solicitud de patente presentada en Francia con el número 108.086 de 26 de mayo de 1967, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita
30. Patente de Invención por 20 años en España sobre: " PRO-

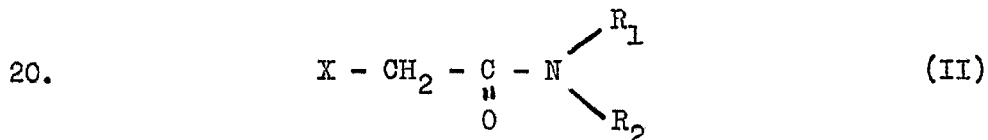


PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA MORFINO-ACETAMIDAS-3", caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de la morfino-acetamidas-3, ya sean N-insustituídas o bien N-mono o N,N-disustituídas de fórmula general (I)



10. en la que M-O- representa un radical de morfina, pudiendo entonces representarse por M-OH-3; los radicales R₁ y R₂ representan cada uno un radical alquilo inferior, pudiendo ser idénticos o diferentes, o bien uno de ellos es un radical alquilo inferior y el otro un átomo de hidrógeno o bien pueden estar enlazados entre sí para formar un heterociclo, caracterizado porque se hace reaccionar una halógeno-2 acetamida ya sea N-insustituída, o bien N-mono o N,N-disustituído de fórmula general (II)



25. en la que X es un átomo de halógeno y R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula general (I); sobre la morfina base, en el seno de un alcohol, tal como etanol, y en presencia de un agente alcalino aceptor de ácido halogenhídrico, tal como etilato de sodio, efectuándose se la reacción calentando la mezcla durante algunas horas a la temperatura del reflujo del alcohol empleado.

30. 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de la morfino-acetamidas-3, tal y como queda descri



25 FEB 1968

to sustancialmente en la presente Memoria.

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

Madrid,

25 FEB 1968

LES LABORATOIRES DAUSSE.

J. GOMEZ ACEBO Y MOLINA
D. L. E. Hernández Ruiz