

2

P.- 46.219

385522

PO9-23661 Div. II  
Grelan

SACO CLASIFICACION C 07 A 61 D K
---

**Memoria descriptiva**



**para solicitar** PATENTE DE INVENCIÓN **por 20 años**

**a nombre de** GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

**entidad / de nacionalidad** japonesa

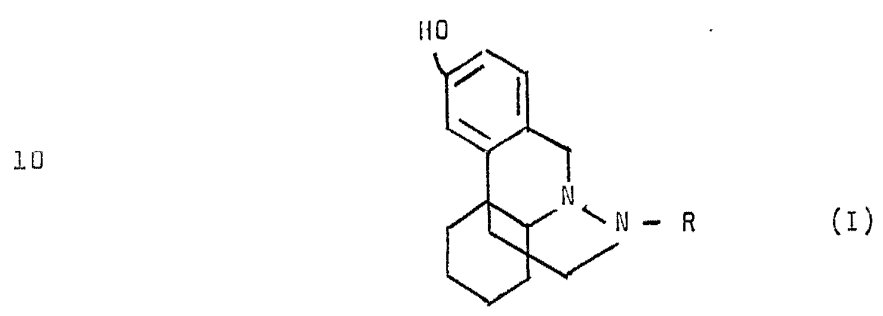
**con domicilio en** 3-9, Nozawa-3-chome, Setagaya-ku, Tokyo, Japón.

**por:** "UN METODO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE AZAMORFINA NO" (Clase Internacional C07d)

385522

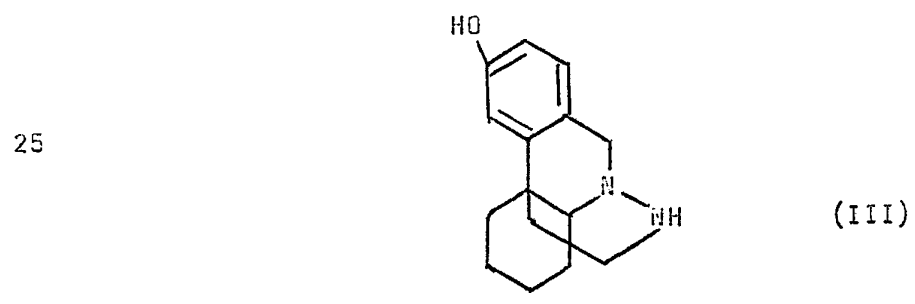


El presente invento se refiere a un método -  
para la producción de compuestos de azamorfínán. Más -  
concretamente, el presente invento se refiere a un mé-  
todo para la producción de compuestos de azamorfínán -  
5 representados por la fórmula general (I):



15

donde R representa un grupo aralcohilo, un grupo alque-  
nilo inferior o un grupo cicloalcoholalcoholo inferior,  
que comprende introducir el resto R en el grupo amino  
secundario de un 3-hidroxi-9-azaminomorfínán indicado  
20 por la fórmula (III)



30 Dichos compuestos son, todos, compuestos nue-



vos, y los autores de la presente invención han hallado que tienen generalmente una actividad analgésica notable, tan fuerte como la que tiene la morfina. Además, debido al hecho inesperado de que la aplicación de dichos compuestos no invita a depender de la droga, tienen gran valor terapéutico.

Por tanto, el principal objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de fórmula (I), que son útiles, por ejemplo, como potentes analgésicos que no invitan a depender de la droga.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para producir dichos compuestos útiles de fórmula general (I).

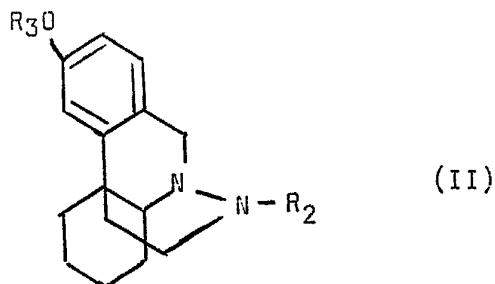
La introducción del resto R en el grupo amino secundario de 3-hidroxi-9-azamorfínán, se lleva a cabo por cualquiera de los medios (A) ó (B):

(A) Hacer reaccionar 3-hidroxi-9-azamorfínán de la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula general (V):

R X (V)

(donde R tiene el mismo significado antes definido, y X es un resto ácido).

(B) Hacer reaccionar 3-hidroxi-9-azamorfínán (III) con un agente de acilación para obtener N-acil-9-azamorfínán indicado por la fórmula general (II):



30

5.11.70

385522



(en la que  $R_2$  es un grupo acilo carboxílico correspondiente al R antes mencionado, y  $R_3$  es hidrógeno o un acilo carboxílico) y reducir luego el N-acil-9-azamorfinán (II).

5 Las reacciones para la producción de los productos deseados, se muestran en el esquema adjunto.

En este esquema, cada uno de los R,  $R_2$  y  $R_3$  tiene el mismo significado antes definido.

10 El grupo alqueno inferior representado por R es ejemplificado por vinilo, 2,2-dimetilvinilo, 1-propenilo, alilo, 3,3-dimetilalilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo o similares.

15 El grupo cicloalcoholalcoholo inferior representado por R está ejemplificado por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclohexiletilo, ciclopentilpropilo o similares.

20 El grupo aralcoholo representado por R está ejemplificado por bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo o similares.

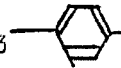
25 El grupo acilo carboxílico  $R_2$ , correspondiente a R, está ejemplificado por benzilo, fenacetilo, ciclopropilcarbonilo, 3,3-dimetilacrililo o similares. En el grupo ácido carboxílico representado por  $R_3$  se incluyen  $R_2$  y grupos alcoholo inferior-carbonilo tales como acetilo, propionilo o similares.

30 Más particularmente, en el medio (A), se hace reaccionar 3-hidroxi-9-azamorfinán con un compuesto representado por RX (donde R tiene el mismo significado antes mencionado, y X representa un resto ácido), -

385522

19 40



para dar 9-azamorfinán N-sustituído (I). Esta reacción se efectúa usualmente en un disolvente, pero también puede transcurrir sin disolvente. Cuando se usa un disolvente, puede ser cualquier disolvente siempre que sea inerte para la reacción, y puede estar ejemplificado por el metanol, etanol, benceno, tolueno, acetona, cloroformo, etc. Entre los restos ácidos representados por X se incluyen, por ejemplo, Br-, Cl-, I-, HSO<sub>3</sub>-, ClO<sub>4</sub>-, OH-, CH<sub>3</sub>--SO<sub>3</sub>-, etc. La temperatura de reacción es aproximadamente de 20 a 200°C. El tiempo de reacción no puede ser prescrito, pero usualmente está comprendido entre 1 y 20 horas con resultados satisfactorios. Esta reacción se puede efectuar en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, o similares, como catalizador.

En el medio (B), la acilación se efectúa según medios en sí conocidos, es decir, se obtienen N,O-diacil-9-azamorfinanos (II) haciendo reaccionar 3-hidroxi-9-azamorfinán con un agente de acilación: El agente de acilación está ejemplificado por varios haluros de ácido carboxílico (como el haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro o fluoruro) o anhídridos de ácido. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica. Es preferible usar como base para este fin una amina terciaria tal como piridina, trietilamina o trietanolamina. Para esta reacción se puede usar cualquier disolvente, a no ser que no esté implicado en la reacción, y son ejemplos el éter, benceno, tolueno, cloroformo o xileno. El --

385522



tiempo de reacción es aproximadamente de 0,5 a 10 ho-  
ras, y en la mayoría de los casos es suficiente que -  
la temperatura de reacción sea aproximadamente de 0 a  
100°C: Cuando se usa en esta reacción un haluro de áci-  
do carboxílico, el uso de una base inorgánica tal co-  
mo hidróxido sódico o hidróxido potásico dará buenos  
resultados. El compuesto de N-monoacil-9-azamorfina-  
n, es decir, el compuesto (II) en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno,  
se obtiene hidrolizando el N,O-diacil-9-azamorfina-  
n (II) con un ácido mineral o un álcali.

Para ello se usa como ácido mineral, por ejem-  
plo, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clor-  
hídrico o ácido fosfórico, y se usa como álcali hidróxi-  
do sódico o hidróxido potásico, por ejemplo, La con-  
centración de ácido mineral o álcali es aproximadamente  
de 1 a 20%. La temperatura de reacción es de 20 a 100°C.  
y en la mayoría de los casos es suficiente con que el  
tiempo de reacción sea de aproximadamente 0,5 a 10 ho-  
ras. Se puede usar cualquier disolvente, siempre que  
no esté implicado en la reacción, pero, en general, el  
agua da resultados favorables.

Los compuestos de N-monoacil-9-azamorfina-  
n se pueden preparar monoacilando 3-hidroxi-9-azamorfina-  
n por medios conocidos per se, por ejemplo haciendo  
reaccionar 3-hidroxi-9-azamorfina-  
n con una cantidad -  
equimolar de dicho agente de acilación, a temperatura  
relativamente baja.

Los medios (B) se continúan reduciendo el N-  
acil-9-azamorfina-  
n (II) con un agente reductor, para -  
dar el correspondiente compuesto (I) de 9-azamorfina-  
n.



Para este fin se emplean adecuadamente como agente reductor hidruros metálicos complejos tales como hidruro de litio aluminio. Esta reacción se efectúa usualmente en un disolvente, y son adecuados los etéreos, tales como éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc. La temperatura de reacción es, adecuadamente, de aproximadamente 20 a 100°C, y el tiempo de reacción es suficiente con aproximadamente de 1 a 48 horas, en la mayoría de los casos.

Tras la reacción de los medios (A) ó (B), el producto de dicha reacción puede ser recuperado por medios usuales (por ejemplo alteración de la acidez, extracción por transferencia, concentración, cristalización, recristalización o cromatografía). Los compuestos así producidos contienen un grupo amino básico en su estructura, y todos son capaces de formar sales de adición de ácido con diversos ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos, así como sales de amonio cuaternario. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar con ellos según métodos usuales, para producir las sales correspondientes, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido malónico, ácido acético, ácido propiónico y ácido bencenosulfónico, o haluros de alcohol tales como yoduro de metilo.

Además, por contener tanto grupos amino básicos como un grupo fenólico, los 3-hidroxi-9-azamorfinaos así producidos según la invención presentan una naturaleza anfótera. Por tanto, se debe observar que

385522



se deben incluir en el ámbito de la presente invención las sales ácidas, sales de amonio cuaternario y sales alcalinas (por ejemplo sal potásica, sal sódica, etc.) de los compuestos (I) de azamorfinán.

5                    Como se ha explicado antes, los compuestos -  
obtenidos según el método de la invención son nuevos,  
y presentan, así como sus sales inorgánicas u orgáni--  
cas, efectos medicinales prominentes, por ejemplo acti-  
10                    vidad analgésica o sedante. Además, producen poca o -  
ninguna dependencia física al paciente. Por tanto, son  
muy útiles como productos farmacéuticos.

                  Por ejemplo, los siguientes son algunos de  
los resultados de ensayos farmacológicos con un com-  
puesto típico de fórmula general (I), es decir, brom-  
15                    hidrato de 3-hidroxi-N-fenetil-9-azamorfinán (denomina-  
do compuesto A), en comparación con clorhidrato de -  
 morfina o clornhidrato de petidina.

Toxicidad aguda:

                  Los valores DL<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo  
20                    en ratones, cuando se administran por vía intraperito-  
neal, son los siguientes:

Compuesto A	713 mg/kg
Morfina-HCl	437 mg/kg

Actividades analgésicas:

25                    (a) Los compuestos de ensayo fueron sometidos al ensayo D'Amour & Smith, de la manera descrita -  
en Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,  
vol. 72, pág. 74 (1941), empleando ratones, y se calcu-  
laron los respectivos valores DE<sub>50</sub> (dosis eficaces me-  
30                    dias):

385522

13 NO



Compuesto A	2,4 mg/kg
Morfina-HCl	1,4 mg/kg
Petidina-HCl	19,5 mg/kg

(b) Lainhibición de los compuestos de ensayo, cuando son administrados subcutáneamente con síndrome de contorsión inducido con fenilquinona, fué - observada de la manera descrita en British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, vol. 1, pág. 4 (1946) empleando 10 ratones por grupo, cada uno de los cuales pesaba  $20 \pm 2$  g, y el resultado se muestra en la tabla siguiente:

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Contracciones medias	Inhibición, %
Control	0	17,8 $\pm$ 2,4	0
15 Compuesto A	0,5	12,2 $\pm$ 2,8	31,5
	1,0	3,9 $\pm$ 1,8	79,0
Morfina-HCl	0,5	16,3 $\pm$ 3,0	0
	1,0	3,2 $\pm$ 0,8	82,0
20 Petidina-HCl	4,0	13,8 $\pm$ 2,8	11,5
	8,0	2,4 $\pm$ 0,7	86,5

Los compuestos (I) de azamorfínán de la presente invención pueden ser empleados sin peligro como analgésicos, por sí mismos o en forma de composición farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo o coadyuvante adecuado y usual, administrable oralmente o por inyección, sin producir daño al paciente. La composición farmacéutica puede adoptar la forma de tabletas, gránulos, polvos, cápsulas o inyecciones, y puede administrarse oral o subcutánea o intramuscularmente.

38 5 522



5 Cuando dichos azamorfinanos son administra-  
dos por inyección, las dosis diarias usuales están com-  
prendidas entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente  
100, preferiblemente entre aproximadamente 10 y 50 mg,  
para seres humanos adultos. En el caso de administra-  
ción oral, el compuesto se emplea en el intervalo de  
aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg, más pre-  
feriblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente  
100 mg, para seres humanos adultos.

10 Para mayor explicación de la presente inven-  
ción se presentan los siguientes ejemplos, en los que  
las palabras "miligramo(s)" y "mililitro(s)" se abrevi-  
an simplemente como "g" y "ml", respectivamente.

15 EJEMPLO 1

20 Se trata a reflujo con agitación una suspen-  
sión de 10 g. de hidruro de litio aluminio en 500 ml.  
de dioxano anhidro, mientras se añade a la misma, go-  
ta a gota, una solución de 4,6 g. de N-fenacetil-3-fe-  
nacetiloxi-9-azamorfinán en 200 ml. de dioxano. La to-  
talidad de la mezcla se trata más a reflujo, durante -  
6 horas, y se deja enfriar. El exceso de hidruro de li-  
tio aluminio es descompuesto bajo enfriamiento con --  
25 nielo, con una solución de hidróxido sódico al 10%. La  
capa de dioxano es decantada y secada sobre carbonato -  
potásico, seguido por introducción de bromuro de hidró-  
geno. El dioxano es separado por destilación, obtenién-  
dose 1,5 g. de bromhidrato de 3-hidroxi-N-fenetil-9-aza-  
30 morfinán, en forma de agujas incoloras que funden a de



243 a 244°C. (descomposición).

Espectro de absorción infrarroja:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3200 (hidroxilo), 2300-2400 (absorción de sal), 742,  
788 (anillo aromático).

5 Análisis elemental:  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ON}_2 \cdot \text{HBr}$

Calculado: C, 64,53; H, 6,31; N, 6,52

Hallado: C, 64,39; H, 5,72; N, 6,40.

El compuesto se convierte en el bromhidrato correspondiente fundiendo a 233-234°C.

10

### EJEMPLO 2

Una suspensión de 10 g. de hidruro de litio aluminio en 300 ml. de dioxano anhidro es tratada a  
15 reflujo con agitación, y se añade a la misma, gota a  
gota, una solución de 5 g. de N-bencil-3-benzoiloxi-  
9-azamorfinán en 200 ml. de dioxano. La totalidad de  
la mezcla es tratada más a reflujo, durante 6 horas.  
Tras enfriar, el exceso de hidruro de litio aluminio  
20 es descompuesto bajo enfriamiento con hielo, con hi-  
dróxido sódico al 10%. La capa de dioxano es decantada  
y secada sobre carbonato potásico, seguido por intro-  
ducción de cloruro de hidrógeno en la misma. El dioxa-  
no es separado por destilación, dejando una sustancia  
25 aceitosa que cristaliza con una mezcla de isopropanol  
y éter, y se recristaliza más con el mismo disolvente,  
obteniéndose 2,1 g. de clorhidrato de N-bencil-3-hi-  
droxi-9-azamorfinán, en forma de agujas incoloras que  
funden a 245°C.

30

Espectro de absorción infrarroja:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ , -

385522



$\text{cm}^{-1}$ : 3200 (hidroxilo), 2800 a 2200 (absorción por una sal), 738, 770 (anillo aromático).

Análisis elemental:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$

Calculado: C, 71,23; H, 7,43; N, 7,55

5 Hallado: C, 70,90; H, 7,60; N, 7,44

De formas similares se obtienen también clorhidrato de N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-9-azamorfinán y N-alil-3-hidroxi-9-azamorfinán, a partir de 3-benzofloxi-N-ciclopropilmetil-9-azamorfinán y N-alil-3-benzofloxi-9-azamorfinán, respectivamente.

10

#### EJEMPLO 3

Se disuelven en 100 ml. de etanol 4,8 g. -  
15 de clorhidrato de 3-benciloxi-N-fenetil-9-azamorfinán.  
Se añade a la solución 1 g. de paladio al 10% en carbono. La reducción catalítica se efectúa en una corriente de hidrógeno gaseoso, a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica, hasta que se absorben 240 -  
20 ml. de hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción es filtrada para eliminar el catalizador, y se hace pasar a través del filtrado amoniaco gaseoso. El disolvente es separado por evaporación, y el residuo es recristalizado con etanol, obteniéndose 2,18 g. de 3-hidroxi-  
25 -N-fenetil-9-azamorfinán, en forma de prismas incoloros que funden a de 178 a 180°C. La estructura química de este compuesto se confirma por el espectro de absorción infrarroja, y no se observa depresión del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto del ejemplo 5.

30



Por métodos similares se preparan también -  
 N-ciclopropilmetil-3-hidroxi-9-azamorfínán y N-alil-3-  
 hidroxi-9-azamorfínán, a partir de N-ciclopropilcarbo-  
 nil-3-hidroxi-9-azamorfínán y N-acrilofíl-3-hidroxi-9-  
 5 azamorfínán, respectivamente.

Una mezcla de 1 g. de 3-hidroxi-N-fenetil-9-  
 azamorfínán, 10 ml. de yoduro de metilo y 100 ml. de  
 metanol es tratada a reflujo durante 3 horas. Tras la  
 reacción, la mezcla de reacción es concentrada para -  
 10 obtener cristales crudos. Los cristales son recristali-  
 zados con etanol, obteniéndose 0,8 g. de yoduro de 3-  
 hidroxi-N-metil-N-fenetil-9-azamorfolinio, en forma -  
 de polvo incoloro que funde a de 187 a 188°C. (descom-  
 posición).

15

EJEMPLO 4

Una solución de 1,8 g. de bromuro de fenetilo  
 y 1,3 g. de bicarbonato sódico en 100 ml. de dimetil-  
 20 formamida es añadida a 2,5 g. de 3-hidroxi-9-azamorfí-  
 nán, y la mezcla es tratada a reflujo durante 5 horas,  
 bajo calentamiento. Tras la reacción, la mezcla de --  
 reacción es filtrada, y el filtrado es concentrado bajo  
 presión reducida. El residuo es cristalizado por adi-  
 25 ción de éter, y los cristales crudos así obtenidos son  
 recristalizados con etanol, obteniéndose 2,8 g. de 3-  
 hidroxi-N-fenetil-9-azamorfínán en forma de prismas -  
 incoloros que funden a de 178 a 180°C. La estructura -  
 química de este compuesto es confirmada por el espectro  
 30 de absorción infrarroja, y no se observa depresión del

385522



punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto del ejemplo 6.

Por métodos similares se obtienen también -  
N-bencil-3-hidroxi-9-azamorfinán, N-ciclopropilmetil-  
5 -3-hidroxi-9-azamorfinán y N-alil-3-hidroxi-9-azamorfi-  
nán, a partir de bromuro de bencilo, bromuro de ciclo-  
propilo y bromuro de alilo, respectivamente.

#### EJEMPLO 5

10

Se suspenden 2 g. de hidruro de litio alumi-  
nio en 20 ml. de dioxano anhidro. Se añaden a la sus-  
pensión, gota a gota, 3,5 g. de N-benzofil-3-hidroxi-9-  
azamorfinán en 50 ml. de dioxano anhidro. La mezcla -  
15 es tratada a reflujo durante 5 horas, bajo agitación.  
Tras enfriar, el exceso de hidruro de litio aluminio es  
descompuesto con una pequeña cantidad de agua, y la -  
capa de dioxano es separada por decantación. El mate-  
rial sólido restante es disuelto en ácido clorhídrico  
20 acuoso. La solución acuosa es cambiada a alcalina con  
amoníaco acuoso, y la mezcla es sometida a extracción  
con cloroformo. La capa de cloroformo es combinada con  
dicha capa de dioxano, y es secada con sulfato sódico  
anhidro. La solución resultante es concentrada, y el -  
25 residuo es recristalizado con uenceno-hexano, obtenién-  
dose 2,0 g. de N-bencil-3-hidroxi-9-azamorfinán, en -  
forma de prismas incoloros que funden a 124°C.

Análisis elemental:  $C_{22}H_{26}ON_2$

Calculado: C, 79,00; H, 7,84; N, 8,78

30 Hallado: C, 78,85; H, 7,86; N, 8,79.

385522



De formas similares se produce también N-fenacetil-3-hidroxi-9-azamorfinán a partir de N-fenacetil-3-hidroxi-9-azamorfinán.

5

EJEMPLO 6

Una mezcla de 3 g. de 3-hidroxi-9-azamorfinán, 2 g. de bromuro de alilo, 3 g. de bicarbonato sódico y 50 ml. de dimetilformamida se calienta bajo agitación a de 120 a 130°C, durante 3 horas. Tras la reacción, el disolvente y un exceso de bromuro de alilo -  
10 son eliminados por evaporación, y el residuo es sometido a extracción con cloroformo. La capa de cloroformo es lavada con agua, secada con sulfato sódico anhidro -  
15 y concentrada, para obtener un aceite rojo-marrón. El aceite solidifica por adición de un disolvente mixto - de éter y n-hexano, obteniéndose 3-hidroxi-N-alil-9-azamorfinán, en forma de polvo amarillo claro. El polvo es recristalizado con éter, dando 1,85 g. de polvo in-  
20 coloro que funde a de 141 a 142°C. (descomposición). - El rendimiento es 85%.

Análisis elemental:  $C_{18}H_{24}ON_2$

Calculado: C, 76,02; H, 8,51; N, 9,85

Hallado: C, 76,23; H, 8,45; N, 10,03.

25

Espectro de absorción infrarroja:  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$ :  
3400 (OH), 1650 (C = C).

EJEMPLO 7

30

Se disuelven 2,4 g. de 3-acrilofloxi-N-acri-

5.11.70

1385522



lofl-9-azamorfinán en 300 ml. de éter. Se añade a la -  
solución, gota a gota, bajo agitación, una suspensión  
preparada con 2,4 g. de hidruro de litio aluminio y -  
100 ml. de éter. La mezcla es calentada a reflujo du-  
5 rante 3 horas. Tras la reacción, el exceso de hidruro -  
de litio aluminio es descompuesto por adición de una -  
pequeña cantidad de agua, bajo enfriamiento con agua -  
de hielo. Se añade a la mezcla cloruro amónico, y la -  
totalidad de la mezcla es agitada enérgicamente. La -  
10 capa etérea es separada de la capa acuosa, lavada con  
agua, y secada sobre sulfato sódico anhidro. El disol-  
vente es separado por evaporación, y el residuo es cris-  
talizado con éter, obteniéndose 1,2 g. de N-alil-3-hi-  
droxi-9-azamorfinán, en forma de polvo incoloro que -  
15 funde a de 140 a 142°C. El rendimiento es 62%. El pro-  
ducto está en buen acuerdo con el compuesto preparado  
por el método del ejemplo 9, respecto al espectro in-  
frarrojo.

20

#### EJEMPLO 8

Una mezcla de 3,0 g. de 3-hidroxi-9-azamorfi-  
nán, 2,0 g. de bromuro de 3,3-dimetilalilo, 1 g. de bi-  
carbonato sódico y 50 ml. de dimetilformamida es calen-  
25 tada a de 150 a 155°C, bajo agitación, durante 4 horas.  
Tras la reacción, el disolvente y el exceso de bromuro  
de 3,3-dimetilalilo son separados por evaporación. Se -  
añade agua al residuo, y la mezcla es sometida a extrac-  
ción con cloroformo. La capa de cloroformo es secada -  
30 sobre sulfato sódico, y el disolvente es separado por -



evaporación, dejando un precipitado rojo-marrón que -  
 es cristalizado con éter, obteniéndose 2,16 g. de N-  
 (3,3-dimetilalil)-3-hidroxi-9-azamorfinán, en forma de  
 polvo amarillo claro que funde a de 183 a 185°C. El -  
 5 rendimiento es 68,3%.

Análisis elemental:  $C_{20}H_{28}ON_2$

Calculado: C, 76,83; H, 9,03; N, 3,97

Hallado: C, 76,80; H, 8,96; N, 3,09.

Espectro de absorción infrarroja:  $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ :  
 máx,  
 10 3400 (OH), 1600 (C = C),

#### EJEMPLO 9

A una solución de 1,5 g. de 3-(3,3-dimetila-  
 15 crilofloxi)-N-(3,3-dimetilacrilofl)-9-azamorfinán di-  
 sueltos en 200 ml. de éter, se añade gota a gota, bajo  
 agitación, una suspensión preparada con 2 g. de hidruro  
 de litio aluminio y 100 ml. de éter. La mezcla de reac-  
 ción es calentada a reflujo durante 5 horas. Tras en-  
 20 friar, el exceso de hidruro de litio aluminio es des-  
 compuesto con una pequeña cantidad de agua, bajo enfria-  
 miento con agua de hielo. Se añade cloruro amónico, y  
 la totalidad de la mezcla es agitada enérgicamente. La  
 capa etéres es separada de la capa acuosa, lavada con  
 25 agua y secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolven-  
 te es separado por evaporación, y el residuo es recris-  
 talizado con éter, obteniéndose 0,8 g. de N-(3,3-dime-  
 tilacrilofl)-3-hidroxi-9-azamorfinán, en forma de polvo  
 incoloro que funde a de 183 a 185°C. El rendimiento es  
 30 69,2%. La estructura química de este compuesto es con-

38 5 522



firmada por el espectro de absorción infrarroja, y -  
por el examen mixto con el compuesto del ejemplo 11.

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Japón con fecha 3 de Abril de 1.969, -  
5 bajo el número 25.204/69, se acoge a los beneficios -  
del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

10

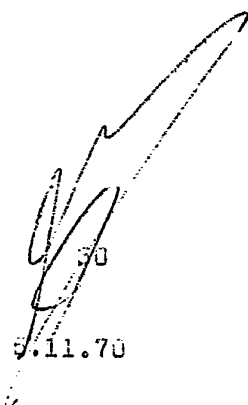
- REIVINDICACIONES -

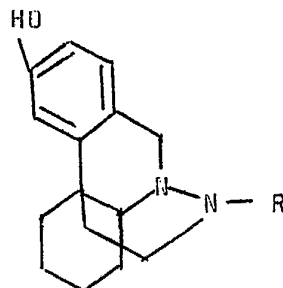
15

Los puntos de invención, propia y nueva, --  
20 que se presentan para que sean objeto de esta solici-  
tud de Patente de Invención en España por VEINTE años,  
son los siguientes:

1.- Un método para producir un compuesto -  
de azarofinano representado por la fórmula general:

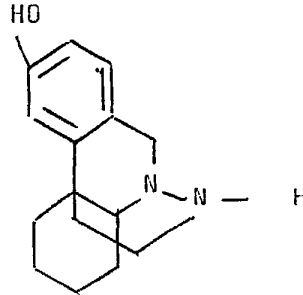
25

  
9.11.70





(donde R es un grupo aralcohilo, un grupo alquenilo inferior o un grupo cicloalcohilo inferior) que comprende introducir el resto R en el grupo amino secundario de 3-hidroxi-9-azamorfinán indicado por la fórmula siguiente:



- 15
- 2.- Un método según la reivindicación 1, en el que R es fenetilo.
- 3.- Un método según la reivindicación 1, en el que R es bencilo.
- 4.- Un método según la reivindicación 1, en el que R es ciclopropilmetilo.
- 20
- 5.- Un método según la reivindicación 1, en el que R es alilo.
- 6.- Un método según la reivindicación 1, en el que R es 3,3-dimetilalilo.
- 25
- 7.- Un método para producir un compuesto de azamorfinano.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

5.11.70

38 5 522



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

Madrid,

13 NOV. 1970

P.A.

Libertad de Expresión  
Por Poder *Orta*

5.11.70/RTA.-

385522

