

10374-123  
To/gk  
EX-HU-III

nº 429.708

P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

ALKALOIDA VEGYESZETI GYÁR

entidad húngara, domiciliada en Tiszavasvári,  
 Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE  
VOS DERIVADOS DE 7,8-DIHIDROISOMORFINA"

=====

Inventores: Rezsó Bognár, Sándor Makleit, Géza  
Kiss, Sándor Berényi, Teréz Mile,  
József Knoll, Sándor Elek, István  
Gyökér, Attila Zoltai, György Tóth  
y László Litkei

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº  
AA-750 de fecha 4 septiembre 1973.

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de 7,8-dihidroisomorfina y de productos farmacéuticos que los contienen. Más particularmente, esta invencción se refiere a la preparación y uso de nuevos com-  
5. puestos, derivados de 6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfi-  
na y 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfina así  
como a sus derivados 3-protegidos o a las sales de estos  
compuestos. Estos compuestos pueden prepararse, según la  
10. invención, como sigue: los grupos hidroxí fijados en las  
posiciones 3 y 6 de la 7,8-dihidromorfina y de la 14-hidro  
xi-7,8-dihidromorfina se bloquean por medio de grupos pro-  
tectores apropiados, haciéndose reaccionar el compuesto ob-  
tenido con una acida de metal o una substancia que propor-  
15. ciona grupos acido bajo las condiciones de reacción y, si  
se desea, el grupo bloqueador O, fijado en la posición 3  
de la substancia obtenida, se parte y/o, si se desea, el  
producto se convierte en su sal o la base libre se libera  
de la sal. - - - - -
20. Los nuevos compuestos preparados y utilizados se-  
gún la invención pueden emplearse en la terapia humana prin-  
cipalmente como agentes analgésicos. Pueden administrarse  
ya sea solos o conjuntamente con otros derivados de morfina

u otras sustancias biológicamente activas, respectivamente. Algunos representantes de los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención pueden emplearse como intermedios en la síntesis de derivados de morfina, permitiendo así desarrollar la química de la morfina. - - - -

5. Los compuestos 7,8-dihidromorfina y 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina, utilizados como sustancias de partida del procedimiento según la invención, son conocidos. Los grupos hidroxilo fijados en las posiciones 3 y 6 de las moléculas pueden protegerse, antes de la acidólisis, por varios métodos. El grupo hidroxilo en la posición 3 puede protegerse preferentemente con un grupo acilo, tetrahidropirano o metilenoetoxi; estos grupos pueden eliminarse ya sea durante o después de la acidólisis. - - - - -

10. Si deben prepararse los derivados 3-sustituídos, el grupo hidroxilo fijado en la posición 3 de la 7,8-dihidromorfina y de la 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina se protege con un grupo acilo, alquilo, aralquilo o arilo y el grupo protector no se elimina ni durante ni después de la acidólisis. - - - - -

15. Según un método preferido de la invención el grupo hidroxilo fijado en la posición 3 se protege por medio del someter los compuestos dihidroxilo a acilación parcial, particularmente a acetilación, formilación o benzoylación. Como agentes esterificantes pueden utilizarse preferentemente los correspondientes anhídridos pero pueden también

20.

25.

aplicarse otros agentes esterificantes. - - - - -

5. El grupo hidróxi fijado en la posición 6 puede también bloquearse con un grupo acilo. Si se mantienen con condiciones de acilación más severas, la acilación de los grupos hidróxi fijados en las posiciones 3 y 6 tiene lugar si multáneamente y se forman derivados 3,6-diacilo. - - - - -

10. Pueden formarse intermedios particularmente preferidos para la etapa de acidólisis por medio de la esterificación del grupo hidróxi en la posición 6 con un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo, siendo los más preferidos de entre ellos los grupos tosililo, mesilo, brosililo, nosilo y mesisilo. - - - - -

15. Si, por ejemplo, el grupo hidróxi en la posición 3 se bloquea por esterificación parcial utilizando anhídrido acético y subsiguientemente se esterifica el grupo hidróxi en la posición 6 con cloruro de p-toluensulfonilo, se obtiene un intermedio cuya acidólisis tiene lugar con rendimiento excelente. - - - - -

20. La acidólisis es una etapa importante de la síntesis según la invención. En esta etapa el grupo hidroxisubgtituido en la posición 6 se reemplaza por un grupo ácido. Esta reacción se realiza poniendo en contacto el compuesto bloqueado con una sustancia que proporciona grupos ácido. Pueden utilizarse como reactivos ácidos de metal, por ejem  
25. plo ácido sódico, potásico o lítico o sustancias que pro-

porcionan grupos ácido durante su descomposición. - - - -

5. Los grupos bloqueadores relativamente inestables fijados en la posición 3 se parten fácilmente bajo las condiciones de acidólisis, con lo que puede desbloquearse el grupo hidroxilo de la posición 3 simultáneamente con la introducción del grupo ácido. De esta forma, por ejemplo, un derivado 3-O-acetilo, puede convertirse fácilmente en el correspondiente compuesto 3-hidroxilo. - - - - -

10. Los compuestos preparados como se ha descrito anteriormente pueden aislarse de la mezcla de reacción ya sea como bases libres o en forma de sus sales. - - - - -

15. Las sales obtenidas en la reacción anterior pueden convertirse en otras sales que tengan un valor farmacológico mayor o propiedades fisicoquímicas más favorables. Deben mencionarse entre las sales los tartratos, acetatos, salicilatos, benzoatos, cloruros y formatos. - - - - -

20. Los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención pueden convertirse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, parenteral o rectal. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por técnicas conocidas, utilizando los vehículos y/o agentes auxiliares convencionales. - - - - -

25. De los compuestos preparados y utilizados según la invención la 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroiso morfina posee relevantes propiedades terapéuticas. Al com-

Parar este compuesto con los narcóticos y analgésicos más importantes, los inventores han hallado que la 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfina tiene índices terapéuticos más favorables que cualquiera de las sustancias conocidas con actividades biológicas similares, incluyendo también la 6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfina propuesta previamente para el mismo fin (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 58, 203 [1968], Orvostudomány 22, 265 [1971].)

5. Otra ventaja de los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención es que el hábito se da con mayor frecuencia que con otros analgésicos lo cual, dado que se hallan implicados derivados de morfina, es un factor esencial cuando se juzga su valor terapéutico. - - - - -
- 10.

15. La invención se explica en detalle por medio de los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

20. 10 g de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina se suspenden en 1 l de agua y se añaden a la suspensión 100 g de carbonato sódico. Se añaden 50 ml de anhídrido acético en tres porciones iguales, a la mezcla vigorosamente agitada. Cuando cesa el burbujeo, la mezcla se agita durante cierto tiempo y luego se extrae con 5 x 200 ml de cloroformo. Las disoluciones en cloroformo se combinan, se lavan con 2 x 50 ml de hidróxido sódico y 200 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta la sequedad. Se obtiene 3-O-acetil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfina con un rendimiento
- 25.

dimiento casi cuantitativo. El producto obtenido puede procesarse adicionalmente sin ninguna etapa de purificación.-

Ejemplo 2

5. Se disuelven 10 g de 3-O-acetil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfina en 40 ml de piridina seca y se añade gota a gota una disolución de 7 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 40 ml de piridina seca a la disolución agitada a una temperatura entre 0 y -5°C. La mezcla de reacción se agita durante un tiempo y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte sobre 1 l de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con 3 x 200 ml de cloroformo. Las disoluciones en cloroformo se combinan, se lavan con 2 x 100 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta la sequedad. El residuo se tritura con éter seco para proporcionar 3-O-acetil-6-O-tosil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfina cristalina; p.f.: 193-194°C. - - - - -

10.

15.

Ejemplo 3

20. Se disuelven 10 g de 3-O-acetil-6-O-tosil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfina en 310 ml de dimetilformamida y se añade una disolución de 20 g de acido sódico en 46 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 24 horas y luego se vierte en 1 l de agua y se extrae con 3 x 250 ml de cloroformo. Las disoluciones en cloroformo se combinan, se lavan con 2 x 100 ml de disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico,

25.

sico y se evaporan hasta la sequedad a una temperatura no superior a 60°C. El residuo se tritura con acetona para obtener 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfina cristalina con un excelente rendimiento. El producto funde a 222-223°C. - - - - -

Ejemplo 4

Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 2 con la diferencia de que se utiliza cloruro de metansulfonilo como agente esterificante. Se obtiene 3-O-acetil-6-O-mesil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfina cristalina, que funde a 179-181°C. - - - - -

Ejemplo 5

Se disuelven 10 g del derivado de 6-O-tosilo ó 6-O-mesilo, preparados como se ha descrito en los Ejemplos 2 ó 4, en 300 ml de N-metilpirrolidona y se someten a acidólisis como se ha descrito en el Ejemplo 3. Se obtiene, con buen rendimiento, 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfina que funde a 222-223°C. La reacción puede también realizarse en triamida hexametilfosforosa. - - - - -

Ejemplo 6

Se suspenden o disuelven 1,5 g de 6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfina y 15 g de bicarbonato sódico, respectivamente, en 150 ml de agua con agitación. Se añaden 7,5 ml de anhídrido acético, en tres porciones, a la mez-

- cla agitada, añadiéndose la siguiente porción sólo cuando cesa el burbujeo de la mezcla. Después de la adición, la mezcla se agita durante 5 minutos; así, la reacción tiene lugar entre 35 y 40 minutos. La disolución acuosa se extrae con 3 x 15 ml de cloroformo. Las disoluciones en cloroformo se combinan, se lavan con 2 x 10 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el filtrado se evapora hasta la sequedad. El 1,6 g obtenido de sustancia resinosa se disuelven en 21,5 ml de etanol absoluto caliente y se añade una disolución caliente de 0,67 g de ácido D-tartárico en 7,5 ml de etanol. Los cristales que se separan con el enfriamiento se separan por filtración para proporcionar bitartrato de 3-O-acetil-6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfina. El producto funde a 178-180°C (alfa)<sub>D</sub> = -117° (c = 0,45, en agua). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

#### Ejemplo 7

- Se disuelven 14,85 g de 3-O-etil-7,8-dihidromorfina en 60 ml de piridina absoluta y se añade con agitación una disolución de 6,014 g (4,06 ml) de cloruro de metansulfonilo en 60 ml de piridina absoluta, gota a gota, a la disolución agitada, en unos 20 minutos. Durante la adición, la temperatura de la mezcla se mantiene entre 0 y 5°C. La mezcla se agita durante otras 2 horas después de lo cual se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche.
- 20.
- 25.
- La mezcla de reacción se vierte en 1,5 l de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se trata como se ha descrito en los Ejemplos anteriores. Los disolventes, in-

- cluyendo la piridina, se eliminan por destilación y la substancia resinosa obtenida se disuelve en éter absoluto caliente. La substancia empieza a cristalizar inmediatamente. De esta forma se obtienen 11,86 g (64%) de 6-O-mesildihidrodionina; p.f.: 135-136°C,  $(\alpha)_D = -96,1^\circ$  (c = 0,52, en cloroformo). - - - - -
- 5.

Ejemplo 8

- Se disuelven 11,0 g de 6-O-mesildihidrodionina en 330 ml de dimetilformamida y se añade una disolución de 18,19 g de acida sódica en 51,2 ml de agua. La mezcla homogénea de reacción se calienta a 100°C durante 24 horas y después se enfría y se vierte en 1,65 l de agua. La disolución acuosa se extrae con 4 x 200 ml de cloroformo. Las disoluciones en cloroformo se combinan, se lavan con 2 x 110 ml de disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el filtrado se evapora a una temperatura no superior a 50°C. El producto resinoso obtenido se disuelve en éter absoluto. La substancia libre separada se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta la sequedad. Se obtienen 6,8 g de una substancia resinosa pura. Esta substancia se disuelve en 102 ml de etanol seco y se añade una disolución caliente de 3 g de ácido D-tartárico en 30 ml de etanol. El tartrato se separa como placas cristalinas amarillas. El producto se recristaliza dos veces a partir de agua. De esta forma se obtiene bitartrato de 3-O-etil-6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfinina, que funde a 55-56°C;  $(\alpha)_D = -192^\circ$  (c = 0,5,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

en cloroformo). - - - - -

El bitartrato se disuelve en agua y la disolución se alcaliniza con carbonato sódico para proporcionar 3-O-etil-6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorquina cristalina. -

5. Ejemplo 9

Se disuelve 0,17 g (7,4 m.moles) de sodio metálico en 10 ml de etanol anhidro y se añade 1,0 g (2,97 m.moles) de 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorquina; se añade luego 0,85 g (4,76 m.moles) de clorhidrato de etilcloruro de morfolinilo pulverizado fino y la mezcla de reacción se hierve en baño de vapor de agua durante 1 hora. Después de enfriar, se filtra el cloruro sódico y la disolución se acidula a pH 5-6 con ácido clorhídrico diluido al 10% y se evapora hasta la sequedad. El residuo se disuelve en 20-25 ml de agua y luego se alcaliniza con una disolución de hidróxido sódico al 50% y se extrae con 3 x 30 ml de cloroformo. Las disoluciones combinadas de cloroformo se lavan con 2 x 10 ml de agua y se secan sobre sulfato magnésico. Se obtiene un producto resinoso que se convierte entonces en un medio alcohólico en la sal de ácido tartárico. Rendimiento: 0,87 g (50%); p.f.: 192-194°C;  $(\alpha)_D = -152^\circ$  (c = 0,5, en cloroformo);  $C_{29}H_{39}O_8N_5 = 585,64$ . - - - - -

Los datos referentes a las actividades biológicas de la 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorquina (de

nominada a continuación Compuesto "A") se resumen en las siguientes Tablas. - - - - -

5. Las Tablas 1 a 3 indican los datos referentes a la actividad analgésica del Compuesto "A". A fines de comparación se dan también los datos respectivos de 5 conocidos analgésicos. Los límites del 95% de seguridad se indican entre paréntesis. - - - - -

10. En la Tabla 4 se dan los resultados del ensayo de disposición de dependencia física (ensayo de "salto") realizado 2 días sobre ratones. Los resultados obtenidos para el Compuesto "A" se comparan con los obtenidos para la morfina y la acidomorfina, respectivamente. - - - - -

Tabla 1

Compuesto	DL <sub>50</sub> mg/kg s.c. (ratas)	DE <sub>50</sub> (placa caliente <sup>†</sup> ) mg/kg s.c. (ratas)
Morfina	310 (267,2-349,6)	4,7 (2,9-7,8)
Metadona	28 (24,5-31,9)	1,9 (1,4-2,5)
Petidina	280 (194,4-403,2)	4,9 (4,1-5,5)
Pentazocina	280 (241,3-328,8)	9,1 (4,78-17,29)
Acidomorfina	13 (11,7-19,0)	0,016 (0,0067-0,038)
Compuesto "A"	200 (161,2-243,6)	0,012 (0,0071-0,020)

<sup>†</sup>Woolfe, G. y McDonald, A.P.: J. Pharmace. Expt. Ther. 80, 300 (1944) - - - - -

Tabla 2

Compuesto	Índice terapéutico DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> (ratas)	DE <sub>50</sub> (ensayo de ex- citación de la co- la ++) s.c. mg/kg (ratas)
Morfina	66	1,8 (1,03-3,15)
Metadona	14,7	1,6 (1,1-2,3)
Petidina	57,1	4,3 (2,7-6,6)
Pentazocina	30,8	12,2 (8,1-18,3)
Acidomorfina	812,5	0,012 (0,0089-0,016)
Compuesto "A"	16666,6	0,029 (0,022-0,037)

++ D'Amour, D.E. y Smith, D.L.: J. Pharma. Expt. Ther, 72.  
74 (1941) -----

Tabla 3

Compuesto	Índice tera péutico DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> (ratas)	DE <sub>50</sub> (ensayo de retorcetu ra +++) s.c. mg/kg (ratones)	Preparado de múscu los longitudinales (cerdo de Guinea++++) DL <sub>50</sub> mg/kg
Morfina	172,2	0,69 (0,65-0,76)	46,0
Metadona	17,5	0,71 (0,48-1,05)	-
Petidina	65,1	3,3 (1,49-6,93)	-
Pentazocina	23,0	8,1 (5,46-12,3)	-
Acidomorfina	1083,3	0,013 (0,009-0,018)	0,63
Compuesto "A"	6896,5	0,051 (0,036-0,070)	0,7

+++ Van der Wende, C. y Margolin, S.: Fed. Proc. 15, 494  
(1956) -----

++++ Paton, W.D.K. y Vizi, E.S.: Br. J. Pharmac. 35, 10  
(1969) -----

Tabla 4

Compuesto	Dosis total <sup>+</sup>	Dosis total: DE <sub>50</sub> (analgésico) <sup>++</sup>	Haloxona	
			100 mg/kg	Cambio al 2º día
			Salto medio por ratón	Ratones que saltan/ ratones examinados
Morfina	100	20	9,7	20/25
	200	40	46,4	25/25
	400	80	42,7	25/25
	1000	200	48,7	25/25
Acidomorfina	1	40	0,0	0/25
	10	400	1,4	10/25
	40	1600	10,1	19/25
	70	2800	7,4	12/25
Compuesto "A"	10	800	0,9	3/25
	70	5600	3,8	14/25

<sup>+</sup> La dosis total se introdujo intraperitonealmente en siete incrementos, gradualmente crecientes, dentro de 26 horas.

<sup>++</sup> DE<sub>50</sub> (analgésico): morfina: 5 mg/kg ip.; acidomorfina: 0,025 mg/kg ip.; Compuesto "A": 0,0125 mg/kg ip. (medido por el ensayo de placa caliente)

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: -

REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 7,8-dihidroisomorfinina y, más particularmente, de 6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfinina y 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfinina o sus derivados o sus sales 3-protegidos, caracterizado porque se bloquean los grupos hidroxilo fijados en las posiciones 3 y 6 de 7,8-dihidromorfinina y de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfinina, se hacen reaccionar los compuestos obtenidos con una acida metálica o una substancia que proporciona grupos acido bajos las condiciones de reacción y, si se desea, el grupo bloqueador O fijado en la posición 3 de las substancias obtenidas se parte y/o, si se desea, los productos se convierten en sus sales o sus bases libres de liberan de las sales. - - -

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo hidroxilo de la posición 3 de 7,8-dihidromorfinina y de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfinina se bloquea con un grupo acilo, tetrahidropirranilo o metileno<sub>2</sub>toxi y este grupo protector se elimina durante o después de la acidólisis. - - - - -

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo hidroxilo de la posición 3 de

7,8-dihidromorfina y de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina se bloquea con un grupo acilo, alquilo, aralquilo o arilo y este grupo protector no se elimina después de la acidólisis. - -

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el grupo hidroxilado en la posición 3 de 7,8-dihidromorfina y de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina se bloquea por acetilación parcial utilizando preferentemente anhídrido acético como agente esterificante. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo hidroxilado de la posición 6 de 7,8-dihidromorfina y de 14-hidroxi-7,8-dihidromorfina se esterifica con un grupo arilsulfonilo o alquilsulfonilo. - - - - -

15. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el derivado 7,8-dihidromorfina se hace reaccionar con ácido sódico. - - - - -

20. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se prepara una sal de adición de ácido orgánico o mineral de los derivados 3-O de bases de 6-deoxi-6-acido-7,8-dihidroisomorfina y de bases de 6-deoxi-6-acido-14-hidroxi-7,8-dihidroisomorfina, preferentemente un tartrato, acetato, salicilato, benzoato, cloruro o formato. - - - - -

8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 7,8-DIHIROISOMORFINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 31 AGO 1974  
P.A. M.CURELL SUÑOL

