

19 SET



Int. Cl. CO7D/A61K

P.- 56.344

Case 1/467  
Dr. cr/Kö  
Verfahren b) Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

270197

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROA-  
RILMETIL)- $\Delta^7$ -DESOXI-NORMORFINAS Y -NORCODEINAS"

(Clase Internacional CO7d; A61k)

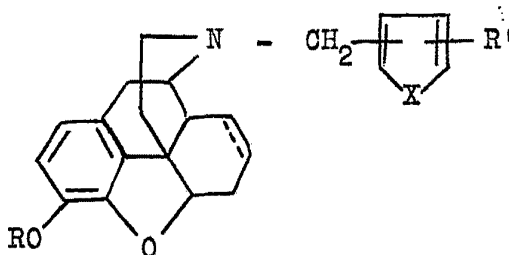
31.8.74  
H.M.C.

- 1 -

19 SEP 1974

Objeto del invento son nuevas N-(heteroaril-  
metil)- $\Delta^7$ -desoxinormorfinas y -norcodeínas o corres-  
pondientes compuestos "dihidro" de la fórmula general

5

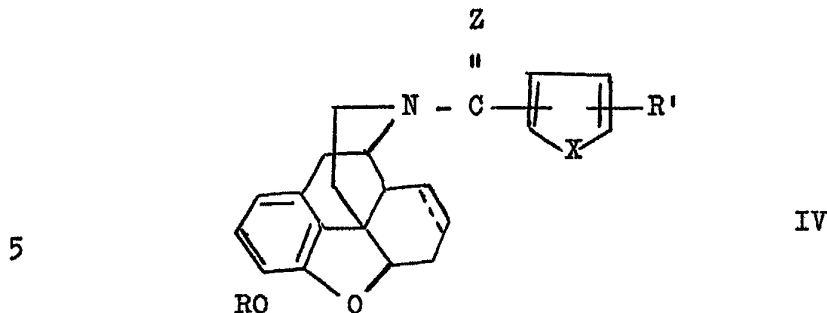


10

en donde R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R'  
significa hidrógeno o metilo y X significa oxígeno o  
azufre y sus sales por adición de ácido con valiosas  
propiedades terapéuticas, un procedimiento para su pre-  
paración, así como su utilización para la preparación  
de medicamentos.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en  
donde R representa hidrógeno.

Los compuestos de acuerdo con el invento pue-  
den ser preparados mediante reducción de compuestos  
de la fórmula general



en donde R, R' y X poseen los significados arriba citados y Z significa oxígeno o azufre.

10 La reducción de las carboxamidas puede llevarse a cabo de acuerdo con diferentes métodos. Es especialmente apropiada la reducción con hidruros complejos adecuados, especialmente hidruro de litio y aluminio. Se emplea el hidruro en la cantidad calculada o

15 en un exceso, preferiblemente en una cantidad hasta del doble de la calculada. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente dietiléter, diisopropiléter y especialmente tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción puede

20 variar dentro de amplios límites y se encuentra ventajosamente entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. Los productos de la reacción son aislados, purificados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos, y en caso deseado son transformados en compuestos

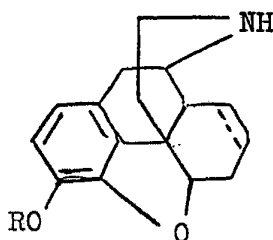
25 por adición de ácido apropiados.

19 SEP 1951

En la reducción de derivados O-acílicos (fórmula I, R: radical acilo) con hidruros metálicos complejos, junto con la reducción del grupo carbonilo se efectúa simultáneamente también la separación del radical O-acilo y en este caso se obtienen compuestos de la fórmula I, en donde R significa un átomo de hidrógeno.

Los métodos de reducción de tioamidas son conocidos. Puede efectuarse la reducción con hidruros complejos, hidrógeno nascente (por ejemplo zinc/ácido acético o amalgama de aluminio/agua) con níquel Raney o por vía electroquímica.

Se obtienen compuestos de la fórmula IV por acilación de compuestos de la fórmula II



II

con derivados de ácidos carboxílicos o de ácidos tiocarboxílicos. Las tioamidas de la fórmula IV pueden obtenerse además por tionación de correspondientes derivados de carboxamida, por ejemplo con pentacloruro de



fósforo.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido píválico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanfónico y similares.

Las desoxi-normofinas y -norcodeínas de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Muestran un pronunciado antagonismo de la morfina en el ratón y por lo tanto pueden ser utilizados como an-

19 SET. 1974

tídoto en el caso de envenenamientos con productos opiáceos y para combatir el hábito de productos opiáceos. Además de ello los compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido manifiestan también efectos analgésicos y antitusivos.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido, pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre 10 y 300 mg, preferiblemente entre 50 y 150 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser utilizados también como aditivos a productos opiáceos o también pueden ser combinados con otros agentes antidolorosos o analgésicos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes o hipnóticos. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénica se efectúa de modo usual según los méto-



dos de fabricación conocidos.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

A.- Ejemplos de preparación

5 Ejemplo 1

Clorhidrato de N- $\overline{\text{f}}\text{urilmetil-(3)}\overline{\text{7}}$ -nordesomorfin

Una suspensión de 7,2 g (0,03 moles) de nor-  
desomorfin (dihidrodexoinormorfin) en 210 ml de me-  
tanol es mezclada, con vigorosa agitación, con una so-  
lución de 7,5 g de carbonato de potasio en 12 ml de  
10 agua. A esto se añaden en el espacio de 15 minutos  
4,31 g (0,033 moles) de cloruro de ácido furan-(3)-car-  
boxílico. La mezcla de reacción es agitada durante 4  
horas más, a continuación el metanol es eliminado en  
15 vacío y el residuo es agitado con cloroformo y agua.  
La fase orgánica es separada, extraída por agitación  
con ácido clorhídrico 2N y después de ello es lavada  
con agua dos veces. Después del secado sobre sulfato  
de sodio la solución en cloroformo se concentra por  
20 evaporación en vacío.

El residuo, que consiste en N- $\overline{\text{f}}\text{uroil-(3)}\overline{\text{7}}$ -  
nordesomorfin y contiene pequeñas porciones de N,O-  
di- $\overline{\text{f}}\text{uroil-(3)}\overline{\text{7}}$ -nordesomorfin, puede ser reducido sin  
purificación adicional. Para ello se le disuelve en 200  
25 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añade gota a go-

19 SEP 1974

ta esta solución, con agitación y enfriamiento a 5-10°C, a una suspensión de 2,3 g (0,06 moles) de hidru-  
ro de litio y aluminio en 75 ml de tetrahidrofurano ab-  
soluta. A continuación la mezcla de reacción se pone  
5 en ebullición durante una hora con agitación y a re-  
flujo. Se enfría en baño de hielo, se añaden cuidado-  
samente 4,5 ml de agua con vigorosa agitación y a con-  
tinuación se mezcla con 250 ml de solución saturada  
de tartrato diamónico. Después de agitar durante una  
10 hora se separa la capa en tetrahidrofurano (que es la  
fase superior) y se concentra por evaporación en vacío.  
La capa acuosa es extraída por agitación 3 veces cada  
vez con 50 ml de cloroformo. Con los extractos en clo-  
roformo reunidos se disuelve el residuo de la solución  
15 en tetrahidrofurano y la solución en cloroformo se la-  
va con agua. Después del secado con sulfato de sodio  
se concentra por evaporación en vacío.

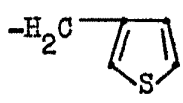
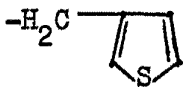
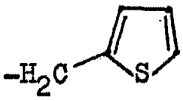
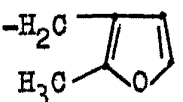
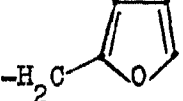
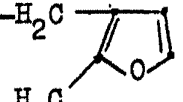
Rendimiento: 6,8 g (67,3% de la teoría); pun-  
to de fusión 165-169°C.

20 La N-[furilmetil-(3)]-nordesomorfina pura  
tiene, después de recristalización en acetato de etilo,  
un punto de fusión de 169-171°C. El clorhidrato prepa-  
rado de modo usual cristaliza en agua en forma de mo-  
nohidrato. Punto de fusión 190-193°C.

25 De acuerdo con los modos de procedimiento

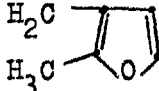
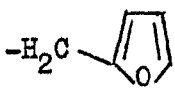
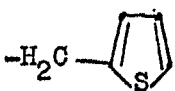
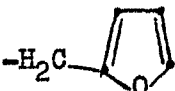
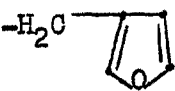
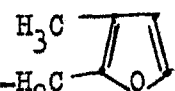
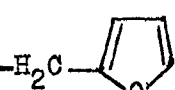
arriba descritos se preparan los siguientes compuestos.

A. Derivados "dihidrodexoi"

5	R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
	CH <sub>3</sub> -		HOOC-CH    HC-COOH	180-182
10	H		HCl	190 (con descomposición)
	H		HCl	190 (con descomposición)
15				
	-COCH <sub>3</sub>		HCl	185-187
20	-H		Base	166-167
	-H		Base	165-167,5
25				



R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
5	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$ 	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH} \\    \\ \text{HC}-\text{COOH} \end{array}$	128-131 (con descomposición)
10	$-\text{CH}_3$ 	HCl	225-228
15	$-\text{CH}_3$ 	HCl	220-223
20	$\text{H}$ 	HCl	207-209 (con descomposición)
25	$-\text{H}$ 	Base	245-247
			147-149

R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
		HCl	240-242
5	-H 	Base	196-198
	-CH <sub>3</sub> 	HCl xC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	190
10	-CH <sub>3</sub> 	HCl	221-223
15	-CH <sub>3</sub> 	HCl	232-234
	-CH <sub>3</sub> 	HCl	213-214 (con descomposición)
20	-CH <sub>3</sub>  CH <sub>3</sub>	Base	140-141
25			

19. SET. SA

Ejemplo 2

Clorhidrato de N-furfuril-dihidrodexoxi-norcodeína  
por reducción de la tioamida)

a) N-(2-furoil)-dihidrodexoxi-norcodeína

5                   6,16 g (0,02 moles) de clorhidrato de dihi-  
drodexoxi-norcodeína son disueltos en 150 ml de meta-  
nol, se agrega una solución de 5,2 g de carbonato de  
potasio en 8 ml de agua y se añaden gota a gota, con  
agitación a 20°C, 2,6 g (0,022 moles) de cloruro de  
10   ácido furan-2-carboxílico en el espacio de 10 minutos.  
Se continúa agitando durante 30 minutos más a la tem-  
peratura ambiente y a continuación se concentra la so-  
lución en vacío. El residuo es agitado con 150 ml de  
cloroformo y 100 ml de agua. La fase orgánica es sepa-  
15   rada, extraída por agitación sucesivamente con 50 ml  
de ácido clorhídrico 2N y dos veces cada vez con 70 ml  
de agua, y después de haber secado sobre sulfato de  
sodio se concentra por evaporación en vacío. Se obtie-  
ne de este modo el producto de la reacción (8,2 g),  
20   que es transformado ulteriormente en la siguiente eta-  
pa de reacción.

b) N-(2-tiofuroil)-dihidrodexoxi-codeína

El producto de la etapa de reacción preceden-  
te es disuelto en 100 ml de piridina absoluta y la so-  
25   lución es calentada a reflujo durante 3 horas después

19 SEP 1974

de haber añadido 5 g de pentasulfuro de fósforo. El disolvente es evaporado en vacío y el residuo es recogido con 200 ml de cloroformo y 100 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa es extraída dos veces más, cada vez con 50 ml  
5 de cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son extraídas por agitación con 100 ml de ácido clorhídrico 2N en presencia de hielo y a continuación son lavadas varias veces con agua. Después del secado sobre sulfato de sodio se concentra en vacío en el evaporador rotatorio. Rendimiento: 8,95 g.  
10

c) Clorhidrato de N-furfuril-dihidrodexoi-norcodeína

Una solución de 2,5 g del producto de reacción obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2 b) en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto es incorporada gota a gota con agitación en una suspensión enfriada con hielo  
15 de 0,5 g de LiAlH<sub>4</sub> en 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación la mezcla de reacción es puesta en ebullición a reflujo durante una hora. Luego se enfría de nuevo con hielo, se mezcla con agitación gota a gota con 4 ml de agua; y finalmente se agregan 140 ml  
20 de solución saturada de tartrato diamónico. Después de buena agitación en el embudo separador se separa la fase en tetrahidrofurano (que es la superior) y se la concentra por evaporación en vacío. La fase acuosa es  
25 extraída por agitación tres veces cada vez con 80 ml

19 SEP 1974

de cloroformo. Con los extractos en cloroformo reunidos se disuelve el residuo de concentración por evaporación de la solución en tetrahidrofurano y la solución en cloroformo se lava con 100 ml de agua. Después  
5 del secado con sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío.

El residuo (1,6 g) es purificado por cromatografía sobre óxido de aluminio. Para ello se dispone una solución lo más concentrada que sea posible de la  
10 N-furfuril-dihidrodesoxinorcodeína bruta en cloroformo sobre una columna con 40 g de óxido de aluminio (actividad III, neutro), y la columna se eluye con cloroformo. Después de comprobación por cromatografía en capa delgada se reúnen las fracciones que tienen sus-  
15 tancia pura y se concentran en vacío. La base es transformada en el clorhidrato de modo usual. Rendimiento: 1,35 g; punto de fusión 233-235°C (en metanol/éter).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 14 de Septiembre de 1972, bajo el Nº P 22 45 141.8, se acoge a  
20 los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

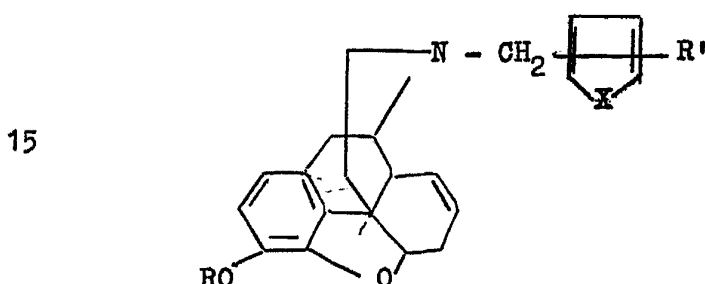


19 SET. 1974

### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)- $\Delta^7$ -desoxi-normorfinas y -norcodeínas y correspondientes compuestos "dihidro" de la fórmula general



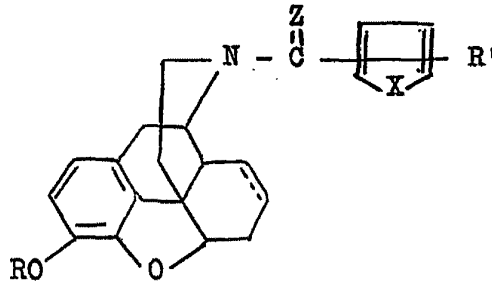
en la que R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R' significa hidrógeno o metilo y X significa oxígeno o azufre, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula



19 SET. 1974



5



10

en donde R, R' y X tienen los significados arriba indicados y Z significa oxígeno o azufre; y en caso deseado el compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento precedente se transforma en sus sales por adición de ácido.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente en tetrahidrofurano.

20

3ª.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroarilmetil)- $\Delta^7$ -desoxi-normorfinas y -norcodeinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 19 SET. 1974

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

31.8.74  
H.M.C.

- 16 -

