



10 SEP

P.- 56.345

Case 1/467  
Dr. cr/Kö  
Verfahren e) Div. II

Int. Cl. C07D/A61K

4301981

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de G.H. BOEHRINGER-SOHN

entidad alemana

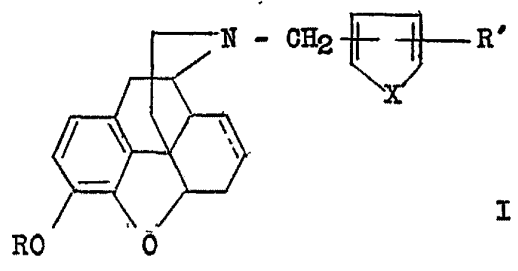
establecida en D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETEROARIL  
METIL)-  $\triangle^7$  -DESOXI-NORMORFINAS y - NORCODEINAS."  
(Clase Internacional C07d; A61k)

19 SEP 1974

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

5



10

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

15

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

20

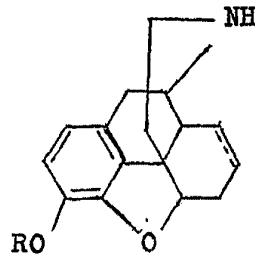
Los compuestos de acuerdo con el invento pueden  
ser preparados por:

Reacción de compuestos de la fórmula general II

25



19

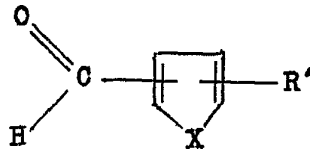


II

5

en la que R tiene el significado antes citado, de acuerdo con Leuckart-Wallach, con aldehídos de la fórmula general

10



V

15

en donde R' y X tienen los significados arriba indicados, en presencia de ácido fórmico.

La reacción de un compuesto "nor" de la fórmula II con aldehídos de la fórmula V en presencia de ácido fórmico se lleva a cabo preferiblemente en solución acuosa, pero puede efectuarse también en disolventes orgánicos apropiados o en masa fundida, sin disolvente. De los aldehídos de la fórmula V se utilizan las cantidades calculadas o un exceso, preferiblemente de 1,5 a 2 moles de aldehído por cada mol de compuesto "nor" de la fórmula

20

25



5 II. El ácido fórmico es empleado convenientemente en un exceso, preferiblemente hasta de 10 moles. Se trabaja a temperaturas entre 50 y 200°C, preferiblemente de 80 a 150°C. Los productos de reacción son aislados de acuerdo con métodos conocidos, purificados y cristalizados, y en caso deseado transformados en apropiados compuestos por adición de ácido.

10 Los compuestos de partida de la fórmula II son ampliamente conocidos. Compuestos "nor" hasta ahora no conocidos pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos habituales. Así, por ejemplo, se puede someter a tosilación a la codeína y luego transformarla en  $\Delta^7$ -desoxi-codeína con hidruro de litio y aluminio. La subsiguiente desmetilación, por ejemplo mediante de-  
15 gradación con bromocianógeno, proporciona  $\Delta^7$ -desoxi-norcodeína, la cual puede ser transformada, por hidrogenación del doble enlace, en la correspondiente dihidrodesoxi-norcodeína. Por desdoblamiento de éter de una  $\Delta^7$ -desoxi-norcodeína o dihidro-desoxi-norcodeína pue-  
20 den obtenerse los correspondientes derivados de nor-morfina.

25 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. Ácidos 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 pivalico, 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-normorfinas 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 antídoto 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

19 SEP 1974



5 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, preferible-  
mente entre 50 y 150 mg. Los compuestos de la fórmula I o  
sus sales por adición de ácido pueden ser utilizados tam-  
bién como aditivos a productos opiáceos o también pueden  
ser combinados con otros agentes antidolorosos o analgési-  
cos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo,  
10 agentes sedantes, tranquilizantes o hipnóticos. Formas de  
administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, ta-  
bletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones  
o polvos; en este caso pueden encontrar utilización para  
su preparación los agentes auxiliares, excipientes, dis-  
gregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados  
15 o sustancias para lograr un efecto de liberación retarda-  
da. La preparación de tales formas de administración galé-  
nica se efectúa de modo usual según los métodos de fabri-  
cación conocidos.

20 El siguiente Ejemplo explica el invento, pe-  
ro sin limitarlo:

Ejemplo 1.-

25 Clorhidrato de N-(2-tienilmetil)-nordesomorfin

31-8-74




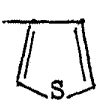



19 SET. 1974

5,14 g (0,02 moles) de nordesomorfinas son mezclados con  
agitación con 2 g (0,04 moles) de ácido fórmico al 98%  
en baño de aceite de 150°C para formar una masa fundida  
homogénea (en el espacio de aproximadamente 15 minutos).  
5 Después de ello se agregan 2,5 g (0,022 moles) de tiofen-  
-2-aldehído y la mezcla de reacción se agita a 150°C du-  
rante 30 minutos más estando superpuesto el refrigerante  
de reflujo. Después del enfriamiento la resina es trata-  
da con ácido metansulfónico diluido, la solución ácida  
10 es separada por decantación de porciones no disueltas y  
es extraída por agitación con éter. La fase acuosa es tra-  
tada con carbón, es alcalinizada con amoníaco y la base  
es extraída con éter. Los extractos en éter reunidos son  
lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y concen-  
15 trados por evaporación en vacío. Se obtienen 1,72 g (24,2%  
de la teoría) de N-(2-tienilmetil)-nordesomorfinas. Para  
la preparación del clorhidrato la base es disuelta en ace-  
tona y es mezclada con ácido clorhídrico metanólico preci-  
samente hasta reacción debilmente ácida incipiente. Los  
20 cristales resultantes son recristalizados en butanona/ace-  
tato de etilo y a continuación en agua con adición de car-  
bón. El monohidrato obtenido se descompone a temperaturas  
por encima de 190°C.

De acuerdo con el procedimiento antes descrito  
25 se preparan los siguientes compuestos:



A. Derivados "dihidrodésoxi" 19 SET. 1974

R	Sustituyente en	Base Sal	P.de f. °C
H	$-H_2C$ 	HCl	190-193
$CH_3-$	$-H_2C$ 	$HOOC-CH$ $\parallel$ $HC-COOH$	180-182
H	$-H_2C$ 	HCl	190 con descomposición
$-COCH_3$	$-H_2C$  $H_3C$	HCl	185-187
$-H$	$-H_2C$ 	Base	166-167









19 SEP 1974

R	Sustituyente en	Base Sal	
-H		Base	165-167, 5
			128-131 con descomposición
-CH <sub>3</sub>		HCl	233-235 con descomposición
-CH <sub>3</sub>		HCl	225-228
-CH <sub>3</sub>		HCl	220-223
-CH <sub>3</sub>		HCl	207-209 con descomposición

B. Derivados "desoxi"



19 SET. 1974

R	Sustituyente en	Base Sal	P. de f. °C
H	-H <sub>2</sub> C 	HCl	245-247
-H	H <sub>3</sub> C -H <sub>2</sub> C- 	Base	147-149
-H	H <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> C 	HCl	240-242
-H	-H <sub>2</sub> C 	Base	196-198
-CH <sub>3</sub>	-H <sub>2</sub> C- 	HCl x C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	190
-CH <sub>3</sub>	-H <sub>2</sub> C 	HCl	221-223



19 SEP 1974

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 14 de Septiembre de 1972, bajo el nº P 22 45141.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

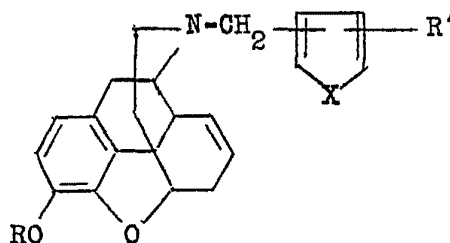
10

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:

15

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

20



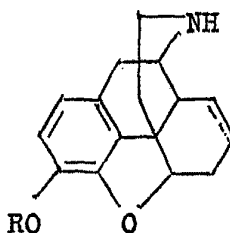
25

31-8-74

19 SEP 1974

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 hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5

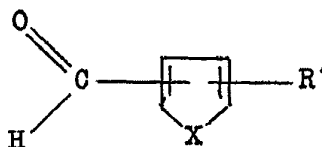


II

10

en donde R es como arriba se ha definido, con un aldehído de la fórmula

15



V

20

en donde R' y X tienen los significados arriba citados, en presencia de ácido fórmico; y en caso deseado el compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento precedente se transforma en sus sales por adición de ácido.

25

19 SET. 1974



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.

5

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

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

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

10

Madrid,

19 SET. 1974

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

15

20

25

31-8-74

