

430199

19 SET. 1974

P.- 56.346

Case 1/467

Dr. cr/K8

Verfahren d) Div. III

Int. Cl.: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

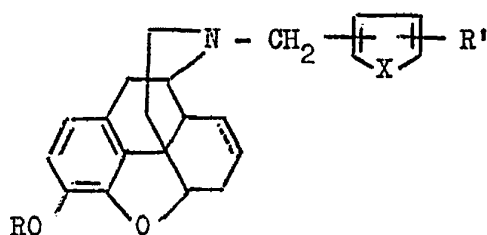
establecida en D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
N-(HETEROARILMETIL)- $\Delta^7$ -DESOXI-NORMORFINAS  
y - NORCODEINAS".

(Clase Internacional C07d; A61k)

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

5



10

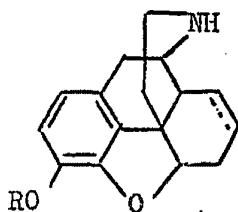
en donde R significa hidrógeno, metilo o acetilo, R' sig-  
nifica hidrógeno o metilo y X significa oxígeno o azufre  
y sus sales por adición de ácido con valiosas propieda-  
des terapéuticas, un procedimiento para su preparación,  
así como su utilización para la preparación de medicamen-  
tos.

15

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

20

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



25

31.8.74

en donde R tiene los significados arriba indicados de acuerdo con Mannich con compuestos de la fórmula general

5



10

en donde R' significa metilo y X significa hidrógeno, en presencia de formaldehído. La reacción se efectúa en solución ácida, especialmente debilmente ácida y preferiblemente en ácido acético, en disolventes o mezclas de disolventes apropiados, tales como agua, alcoholes, tetrahidrofurano, dioxano y otros. Se pueden emplear las bases libres de la fórmula II o sus sales, por ejemplo los clorhidratos. El formaldehído puede pasar a utilizarse en forma de paraformaldehído o preferiblemente en forma de solución acuosa (formalina) en la cantidad calculada o en un exceso. Los furanos son utilizados en la cantidad calculada o en un pequeño exceso. Como temperaturas de reacción entran en consideración temperaturas entre 0° y el punto de ebullición del disolvente; preferiblemente, se

25

trabaja entre 20 y 40°C. Después de la reacción, los productos de dicha reacción son aislados, purificados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos, y en caso deseado son transformados en compuestos por adición de ácido apropiados.

5

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 degradación 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 pueden obtenerse los correspondientes derivados de nor-morfina.

10

15

20

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 etanfósnico 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 raton 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 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 galénicas se efectúa de modo usual según los métodos de fabricación conocidos.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

N-(5-metil-furfuril)-desoxi-norcodeína

Una solución de 2,3 g (7,5 milimoles) de clorhidrato de desoxi-norcodeína en 100 ml de ácido acético al 50% es mezclada con 0,83 g de formalina al 30% y 0,68 g (8,3 milimoles) de 5-metil-furano y es agitada a la tem-

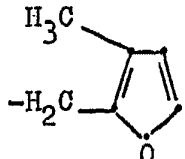
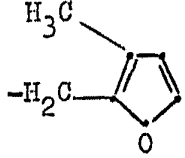
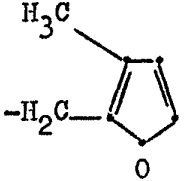
peratura ambiente durante 12 horas.

A continuación se alcaliniza con amoníaco y se extrae por agitación tres veces, cada vez con 70 ml de cloroformo. La fase orgánica es concentrada por evaporación en vacío, después de haber secado sobre sulfato de sodio. El residuo consiste en el producto bruto de la reacción, que es purificado por cromatografía.

Rendimiento : 1,6 g; punto de fusión 140-141°C.

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

A. Derivados "dihidrodeseoxi"

	R	Sustituyente en	Sal	P. de f. °C
15	-CH <sub>3</sub>		HCl	207 - 209 con descomposición
20	-CH <sub>3</sub>		HCl	213 - 214 con descomposición
25	-H		Base	147 - 149

La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en la República Federal Alemana, el 14 de Sep-  
tiembre de 1972, bajo el Nº P 22 45141.8, se acoge a los  
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

5

10

#### REIVINDICACIONES

15

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

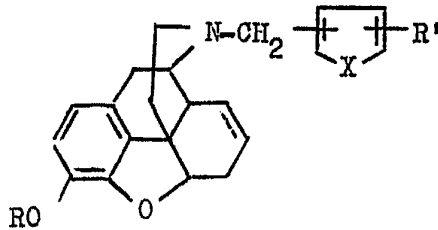
20

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

25

31.8.74

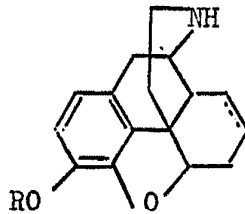
5



10

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

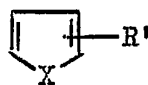
15



20

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

25



31.8.74

en donde X y R' son como arriba se han definido, y con formaldehído; y en caso deseado el compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento precedente se transforma en sus sales por adición de ácido.

5

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

10

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 diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

19 SET. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes

20

25

31.8.74

EBL.