

19 SET. 1974

430200

P.- 56.347

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

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61k

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

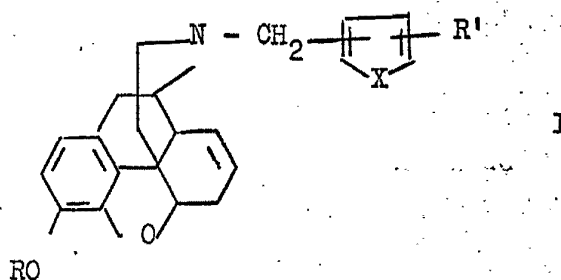
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(METE  
ROARILMETIL)- $\Delta^7$ -DESOXI-NORMORFINAS y - NOR  
CODEINAS"

(Clase Internacional C07d; A61k)

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



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 preparación, así como su utilización para  
la preparación de medicamentos.

15

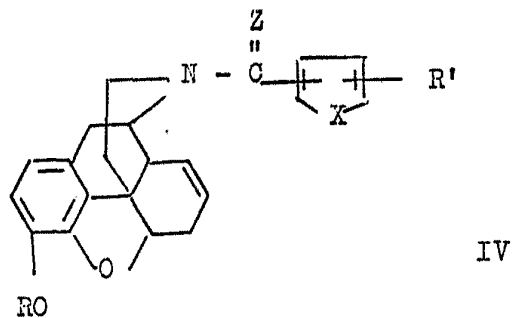
Se prefieren compuestos de la fórmula I,  
en donde R representa hidrógeno.

20

Los compuestos de acuerdo con el invento  
pueden ser preparados mediante reducción de productos  
de alcoholación de los compuestos de la fórmula IV

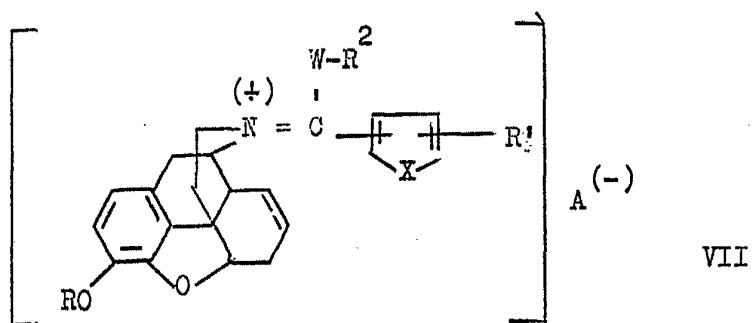
25

5



con la fórmula general

10



15

en donde R, R' y X poseen los significados arriba citados, W significa oxígeno o azufre y A<sup>(-)</sup> significa el anión de un ácido inorgánico y R<sup>2</sup> significa un grupo alcoholo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

20

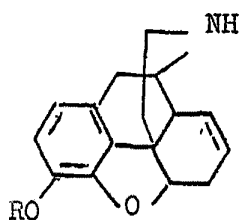
La reducción puede efectuarse de acuerdo con diferentes procedimientos. Es ventajosa la utilización de hidruros metálicos complejos con poder reductor reducido, por ejemplo borohidruro de sodio.

25

Es posible además producir la reducción mediante hidrógeno nascente o mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney; resultando en el último caso compuestos "dihidro". Se evitan reacciones secundarias trabajando en disolventes inertes y renunciando eventualmente a aislar los compuestos de la fórmula VII. Los productos de la reacción son aislados, purificados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos, y en caso deseado son transformados en compuestos por adición de ácido apropiados.

Compuestos de partida de la fórmula VII pueden ser sintetizados por alcoholación de compuestos de la fórmula IV con halogenuros o tosilatós de alcoholo.

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 pue-

den obtenerse además por tiónación de correspondientes derivados de carboxamida, por ejemplo con pentacloruro de fósforo.

5 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, 10 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 15 succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzico, ácido para-aminobenzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 20 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido etanfósónico 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 25 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 anti-  
5 tusivos.

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  
10 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  
15 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  
20 utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos  
25

5 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 métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

10 Clorhidrato de N-furfuril-dihidrodeseoxi-norcodeína por reducción de metoyoduro de N-(2-tiofuroil)-dihidrodeseoxi-norcodeína.

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

15 6,16 g (0,02 moles) de clorhidrato de dihidrodeseoxi-norcodeína son disueltos en 150 ml de metanol, 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 ácido furan-2-carboxílico en el espacio de 10 minutos. Se continúa agitando durante 30 minutos más  
20 a la temperatura ambiente y a continuación se concentra la solución en vacío. El residuo es agitado con 150 ml de cloroformo y 100 ml de agua. La fase orgánica es separada, extraída por agitación sucesivamente con 50 ml de ácido clorhídrico 2N y dos veces cada vez  
25 con 70 ml de agua, y después de haber secado sobre

sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene de este modo el producto de la reacción (8,2 g), que es transformado ulteriormente en la siguiente etapa de reacción.

5 b) N-(2-tiofuroil)-dihidrodesoxi-codeína

El producto de la etapa de reacción precedente es disuelto en 100 ml de piridina absoluta y la solución es calentada a reflujo durante 3 horas después 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 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.

20 c) Yoduro de N-(2-tiofuroil)-dihidrodesoxi-norcodeína

Una solución de 6,4 g de N-(2-tiofuroil)-dihidrodesoxi-norcodeína (véase Ejemplo 1 b) en 100 ml de acetona absoluta es mezclada con 14,2 g (0,1 moles) de yoduro de metilo y calentada a reflujo.

Después de aproximadamente 2 horas comienza a separarse en forma cristalina el producto de reacción. La mezcla de reacción es enfriada, mezclada con 250 ml de éter y el producto cristalizado es filtrado con succión.

5

Rendimiento bruto: 4,8 g; punto de fusión 146-150°C (secado sobre  $P_2O_5$ ).

d) Clorhidrato de N-furfuril-dihidrodexoi-norcodeína

10

El metoyoduro obtenido de acuerdo con c) es añadido en porciones a una solución de 1,85 g de borohidruro de sodio en una mezcla de 36 ml de etanol y 18 ml de agua. La temperatura sube de este modo a 45°C. Con el fin de completar la reacción se agita ulteriormente durante 1 hora más.

15

A continuación se añaden de modo cuidadoso, gota a gota, 45 ml de ácido clorhídrico 2N y se ponen en ebullición a reflujo durante 15 minutos. De deja enfriar, se alcaliniza con amoníaco y se extrae por agitación tres veces cada vez con 100 ml de cloroformo. La fase orgánica es lavada con 100 ml de agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El residuo (3,2 g) fue purificado por cromatografía en columna de modo análogo al Ejemplo 1 c) y fue transformado en el clorhidrato.





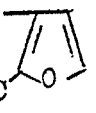

20

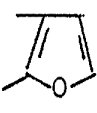
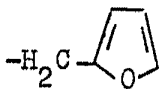



25

Rendimiento: 2,6 g; punto de fusión 233-235°C.



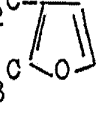



De acuerdo con el procedimiento antes descrito se preparan los siguientes compuestos.



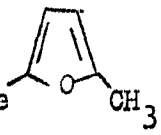
5 A. Derivados - "dihidrodeseoxi"

| R  | Sustituyente en N  | Base Sal  | P. de f. °C              |
|----|--|---|--------------------------|
| H  | $\begin{matrix} -H & C \\ & 2 \end{matrix}$         | HCl   | 190-193                  |
| 10 | $\begin{matrix} CH_3 - \\ 3 \end{matrix}$ $-H_2C$  | $\begin{matrix} HOOC-CH \\ " \\ HC-COOH \end{matrix}$ | 180-182                  |
| 15 | H $-H_2C$   | HCl   | 190 (con descomposición) |
| 20 | H $-H_2C$   | HCl   | 190 (con descomposición) |
| 25 | $-COCH_3$ $-H_2C$                                 | HCl   | 185-187                  |
| 25 | H $-H_2C$   | Base  | 166-167                  |

| R              | Sustituyente en N   | Base<br>Sal   | P. de f. °C                       |
|----------------|---|---|-----------------------------------|
| H              | $\begin{array}{c} -\text{H}_2\text{C} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$    | Base  | 165 - 167,5                       |
|                | $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} -\text{H}_2\text{C} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$  | $\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH} \\    \\ \text{HC}-\text{COOH} \end{array}$ | 128 - 131 con des-<br>composición |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{H}_2\text{C}$    | HCl   | 225 - 228                         |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{H}_2\text{C}$    | HCl   | 220 - 223                         |
| $-\text{CH}_3$ | $\text{H}_3\text{C}$   | HCl   | 207 - 209 con des-<br>composición |

B. Derivados "desoxi"

| R       | Sustituyente en N  | Base<br>Sal                            | P. de f. °C |
|---------|--|--|-------------|
| H       | $-H_2C$                       | HCl                                    | 245 - 247   |
| -H      | $H_3C$<br>$\Rightarrow H_2C$  | Base                                   | 147 - 149   |
| -H      | $H_2C$<br>$H_3C$            | HCl                                    | 240 - 242   |
| -H      | $-H_2C$                     | Base                                   | 196 - 198   |
| $-CH_3$ | $-H_2C$ -                   | HCl x C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | 190         |
| $-CH_3$ | $-H_2C$                     | HCl                                    | 221 - 223   |

| R  | Sustituyente en N  | Base Sal | P. de f. °C                       |
|----|--|----------|-----------------------------------|
| 5  | -CH <sub>3</sub> -H <sub>2</sub> C                          | HCl      | 232 - 234                         |
| 10 | -CH <sub>3</sub> H C <br>3      -H <sub>2</sub> C           | HCl      | 213 - 214 con des-<br>composición |
| 15 | -CH <sub>3</sub> <br>H <sub>3</sub> e      CH <sub>3</sub> | Base     | 140 - 141                         |

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 14 de Septiembre de 1.972, bajo el Número P 22 45141.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

5

- REIVINDICACIONES -

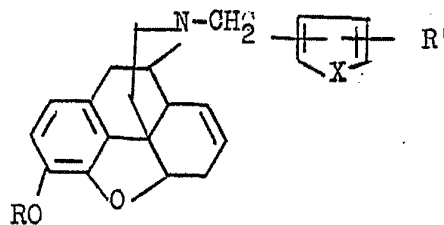
10

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

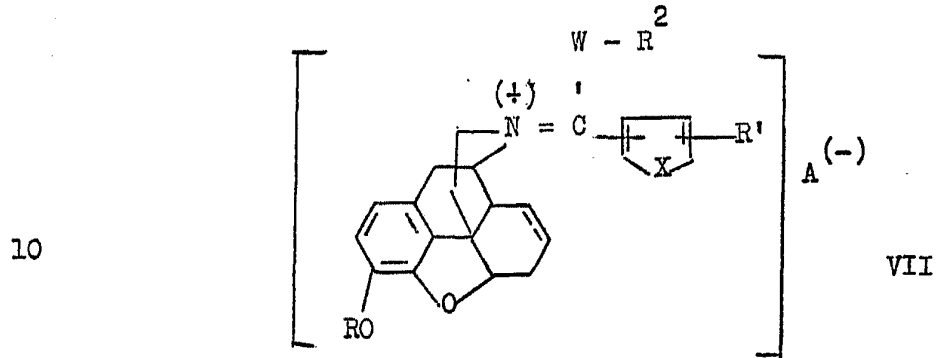
20



I

25

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 amonio  
 5 cuaternario de la fórmula



en la que R, R' y X tienen los significados arriba  
 citados, W significa oxígeno o azufre, A significa  
 15 el anión de un ácido orgánico o inorgánico y R<sup>2</sup> sig-  
 nifica alcohol con 1 a 6 átomos de carbono; y en  
 caso deseado el compuesto obtenido de acuerdo con el  
 procedimiento precedente se transforma en sus sales  
 20 por adición de ácido.

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.

25 3ª.- Procedimiento para la preparación de

N-(heteroarilmetil)- $\Delta^7$  - desoxi-normorfinas y -nor-  
codeínas.

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

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

Madrid, 19 SET. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes  
*Alta*

5.9.74/RTA.-