

430203

19 SET. 1974

P.- 56.350

Case 1/467  
Dr. cr/Kö  
Verfahren k) Div. VII

Int. Cl.: CO7D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

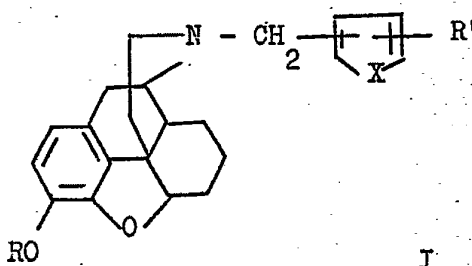
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETERO  
ARILMETIL)-DESOXIDIHIDRONORMORFINAS y -NORCO  
DEINAS"

(Clase Internacional CO7d; A61k)

Objeto del invento son nuevas N-(hetero-  
arilmetil)-desoxidihidronormorfinas y -norcodeínas  
de la fórmula general



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 va-  
15 liosas propiedades terapéuticas, un procedimiento  
para su preparación, así como su utilización para la  
preparación de medicamentos.

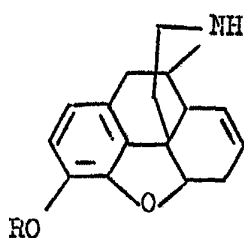
Se prefieren compuestos de la fórmula I, en  
donde R representa hidrógeno.

20 N-(heteroarilmetil)-dihidro-desoxi-normor-  
finas y -norcodeínas de la fórmula I pueden obtener-  
se por hidrogenación de las correspondientes N-(he-  
teroarilmetil)- $\Delta^7$ -desoxinormorfinas y -norcodeínas  
de la fórmula I.

25 La hidrogenación se efectúa con hidrógeno  
activado catalíticamente en presencia de catalizadores

de hidrogenación usuales. La reacción se efectúa normalmente a temperaturas de -20 hasta +60°C, preferiblemente a temperaturas que se encuentran algo por encima de la temperatura ambiente. Habitualmente la hidrogenación se efectúa a la presión normal; no obstante, pueden utilizarse también presiones de 1 hasta 5 atmósferas manométricas. En calidad de disolvente pueden utilizarse todos los disolventes apropiados para la hidrogenación catalítica. Preferiblemente se trabaja en alcoholes. 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.

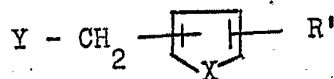
La preparación de los compuestos de partida se realiza mediante alcoholación de compuestos de la fórmula general



II

en donde R tiene los significados arriba indicados, con

compuestos de la fórmula



III

5

en donde R' y X son como arriba se han definido e Y  
significa un grupo fácilmente separable anionicamente,  
por ejemplo halógeno, preferiblemente cloro, bromo o  
10 yodo o un grupo arilsulfoniloxi, aralcohilsulfoniloxi  
o alcohilsulfoniloxi.

15

20

25

Los compuestos de la fórmula general I de  
acuerdo con el invento son bases y pueden ser trans-  
formados de modo usual en sus sales por adición de  
ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados  
para la formación de sales son ácidos minerales, ta-  
les 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 piválico, ácido caproico, ácido  
oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido ma-  
leico, 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-cloroteofilína, ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanfosfónico y similares.

5

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.

10

15

20

25

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 métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

Clorhidrato de N- $\Delta^7$ -túrilmetil-(3)-dihidrodexoi-norcodeína






500 mg (1,3 milimoles) de clorhidrato de N- $\Delta^7$ -túrilmetil-(3)- $\Delta^7$ -desoxinorcodeína, p. de f.: 232-234°C, son disueltos en 60 ml de metanol e hidrogenados en presencia de 0,5 g de Pd al 5% sobre C a la presión normal y a 20°C. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se interrumpe la hidrogenación, se elimina el catalizador por filtración y se concentra en vacío la solución metanólica. El residuo es llevado a cristalización con acetona y recri-

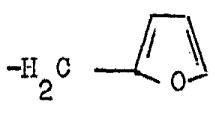
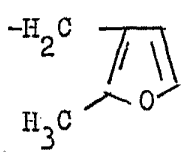
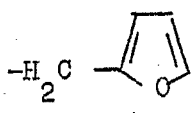
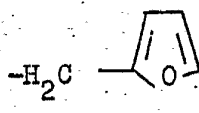
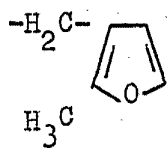
talizado en acetonitrilo/éter.

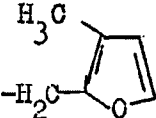
Rendimiento: 310 ml (61,6% de la teoría);  
punto de fusión 225-228°C.

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

A. Derivados "dihidrodeseoxi"

R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
5 10	H $-H_2C$ 	HCl	190-193
15	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup> $-H_2C$ 	HOOC-CH " HC-COOH	180-182
20	H $-H_2C$ 	HCl	190 con descomposición
25	H $-H_2C$ 	HCl	190 con descomposición
25	-COCH <sub>3</sub> $-H_2C$  H <sub>3</sub> C	HCl	185-187

R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
5	-H 	Base	166-167
10	-H 	Base	165-167,5
15	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{matrix}$ -H <sub>2</sub> C 	HOOC-CH " HC-COOH	128-131 con des- composición
20	-CH <sub>3</sub> -H <sub>2</sub> C 	HCl	233-235 con des- composición
25	-CH <sub>3</sub> -H <sub>2</sub> C 	HCl	2230-223

R	Sustituyente en N	Base Sal	P. de f. °C
5	$-\text{CH}_3$ 	HCl	207-209 con descomposición

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

15

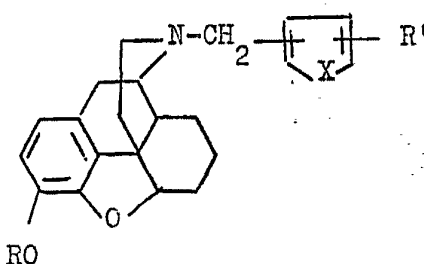
-- REIVINDICACIONES --

20

25 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)-desoxidihidromorfina y -norcodeínas 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 hidrogenan N-(heteroarilmetil)- $\Delta^7$ -desoxi-normorfina y -norcodeínas; y en caso deseado el compuesto obtenido de acuerdo con uno de los modos de procedimiento precedentes se transforma en sus sales 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.

3ª.- Procedimiento para la preparación de

N-(heteroarilmetil)-desoxidihidronormorfinas 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 once hojas escritas  
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

19 SET. 1974

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

5.9.74/RPA.-