

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

-5 DIC. 1978 <sup>(10)</sup> ES <sup>(11)</sup> 468170 <sup>(10)</sup> A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	468170
FECHA DE PRESENTACION	22-3-78

PATENTE DE INVENCION

<sup>(30)</sup> PRIORIDADES:	<sup>(32)</sup> FECHA	<sup>(33)</sup> PAIS
<sup>(31)</sup> NUMERO		
12342/77	23-3-77	Gran Bretaña

<sup>(47)</sup> FECHA DE PUBLICIDAD	<sup>(51)</sup> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<sup>(62)</sup> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

<sup>(54)</sup> TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE MORFINA"

<sup>(71)</sup> SOLICITANTE (S) (PAT 405 SJA/SR/FA8487)

RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

P.O. Box 26, 1-17 Burlington Lane, Londres, W4 2RW, Inglaterra.

<sup>(72)</sup> INVENTOR (ES)

RYSZARD JUREK KOBYLECKI, IAN GEOFFREY GUEST, JOHN WILLIAM LEWIS y GORDON WILLIAM KIRBY

<sup>(73)</sup> TITULAR (ES)

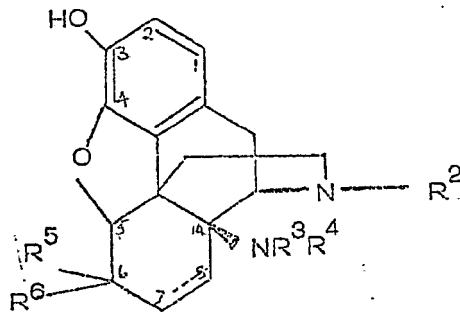
<sup>(74)</sup> REPRESENTANTE (P.- 68.384)

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

POOR QUALITY

1 Esta invención se refiere a derivados de morfina,  
a procedimientos para su preparación y a composiciones far-  
macéuticas de los mismos.

5 De acuerdo con esta invención, se proporcionan com-  
puestos de la fórmula:



I

donde

R<sup>2</sup> es metilo o Ar-alcoholo C<sub>1-5</sub>;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholo C<sub>1-12</sub>, preferiblemente alcoholo  
C<sub>5-8</sub>, alquenilo C<sub>3-8</sub>, cicloalcohol C<sub>3-7</sub> alcoholo C<sub>1-4</sub>, Ar-  
-alcoholo C<sub>1-5</sub> o Ar-alquenilo C<sub>3-5</sub>, con la condición de  
que R<sup>3</sup> no contiene el sistema -CH=CH- unido al átomo de  
nitrógeno en la posición 14;

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alcoholo C<sub>1-8</sub> ó el grupo COR<sup>7</sup> en el que  
R<sup>7</sup> es hidrógeno, alcoholo C<sub>1-11</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, Ar, Ar-  
-alcoholo C<sub>1-5</sub>, Ar-alquenilo C<sub>2-5</sub>, cicloalcoholo C<sub>3-8</sub> o  
cicloalcohol C<sub>3-8</sub> alcoholo C<sub>1-3</sub>;

25 Ar es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alcoholo  
C<sub>1-3</sub>, hidroxí o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

1  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es hidroxilo; o bien  $R^5$  y  $R^6$  son, juntos, oxígeno;

la línea de trazos indica un enlace opcional; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Valores adecuados de  $R^2$  considerados por la invención incluyen metilo y fenetilo.

10 Valores adecuados de  $R^3$  considerados por la invención incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, alilo, 3-metililo, 3,3-dimetililo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, bencilo,  $\alpha$ -fenetilo,  $\beta$ -fenetilo, 3-fenpropilo y 4-fenbutilo.

15 Valores adecuados de  $R^4$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, cinamoilo, fenilacetilo, 3-fenpropionilo, 4-fenilbutirilo, ciclopropilcarbonilo y ciclobutilcarbonilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

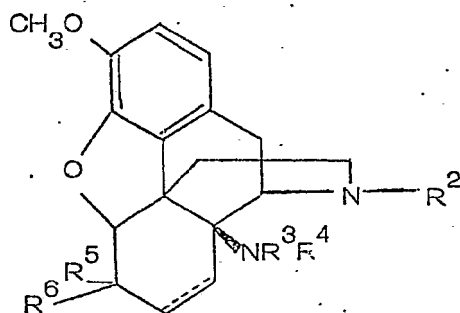
20 La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden convertirse en una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable por tratamiento con un ácido apropiado, por ejem-

1 plo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, sul-  
fúrico o fosfórico; o un ácido orgánico, tal como los áci-  
dos acético, propiónico, malónico, succínico, fumárico,  
tartárico, cítrico, benzoico, o cinámico.

5 Las 14- $\beta$ -amino-morfina de Fórmula I exhiben acti-  
vidad en métodos de ensayo con animales. En particular, los  
compuestos exhiben actividad sobre el sistema nervioso cen-  
tral.

10 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a  
partir de los compuestos de Fórmula II:



II

15 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y la línea de trazos son como  
se ha definido anteriormente, por tratamiento con tribro-  
20 muro de boro o tricloruro de boro. La reacción se lleva a  
cabo convenientemente en presencia de un hidrocarburo alifá-  
tico clorado tal como cloroformo, tetracloruro de carbono,  
tetracloroetileno, o hexacloroetano, y lo más conveniente-  
mente en cloruro de metileno, a una temperatura de  $-50$  a  $0^\circ$   
25 y preferiblemente de  $-30$  a  $-10^\circ\text{C}$ .

1                    Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^5$  y  $R^6$  son  
juntos oxígeno se pueden preparar también a partir de los  
compuestos de Fórmula II en los que  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha  
definido anteriormente y  $R^5$  y  $R^6$  son ambos metoxi, por tra-  
5                    tamiento similar con tribromuro de boro o tricloruro de bo-  
ro.

10                   Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^3$  y/o  $R^4$   
son diferentes de hidrógeno se pueden preparar también a  
partir de los compuestos análogos de Fórmula I en los que  
 $R^3$  y/o  $R^4$  son hidrógeno por métodos estándar de alcoholiza-  
ción con un haluro orgánico  $R^8X$  (donde  $R^8$  tiene los mismos  
valores que  $R^3$  diferentes de hidrógeno, y X es cloro, bro-  
mo o yodo) o por acilación con un anhídrido de acilo  $(R^7CO)_2O$   
o cloruro de acilo  $R^7COCl$  (donde  $R^7$  es como se ha defi-  
15                   nido anteriormente).

20                   Los compuestos de Fórmula I en los que está ausen-  
te en enlace opcional, pueden prepararse a partir de com-  
puestos análogos de Fórmula I en los que está presente el  
enlace opcional por hidrogenación en presencia de un cata-  
lizador tal como paladio al 10% sobre carbono, realizando  
la reducción en un disolvente tal como acetato de etilo,  
cloruro de metileno o un alcohol inferior tal como metanol,  
etanol o isopropanol.

25                   Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^5$  es hidró-  
geno y  $R^6$  es hidroxilo pueden prepararse también a partir de

1 los compuestos análogos de Fórmula I en los que  $R^5$  y  $R^6$  son juntos oxígeno por tratamiento con borohidruro de sodio en un alcohol inferior tal como metanol o etanol.

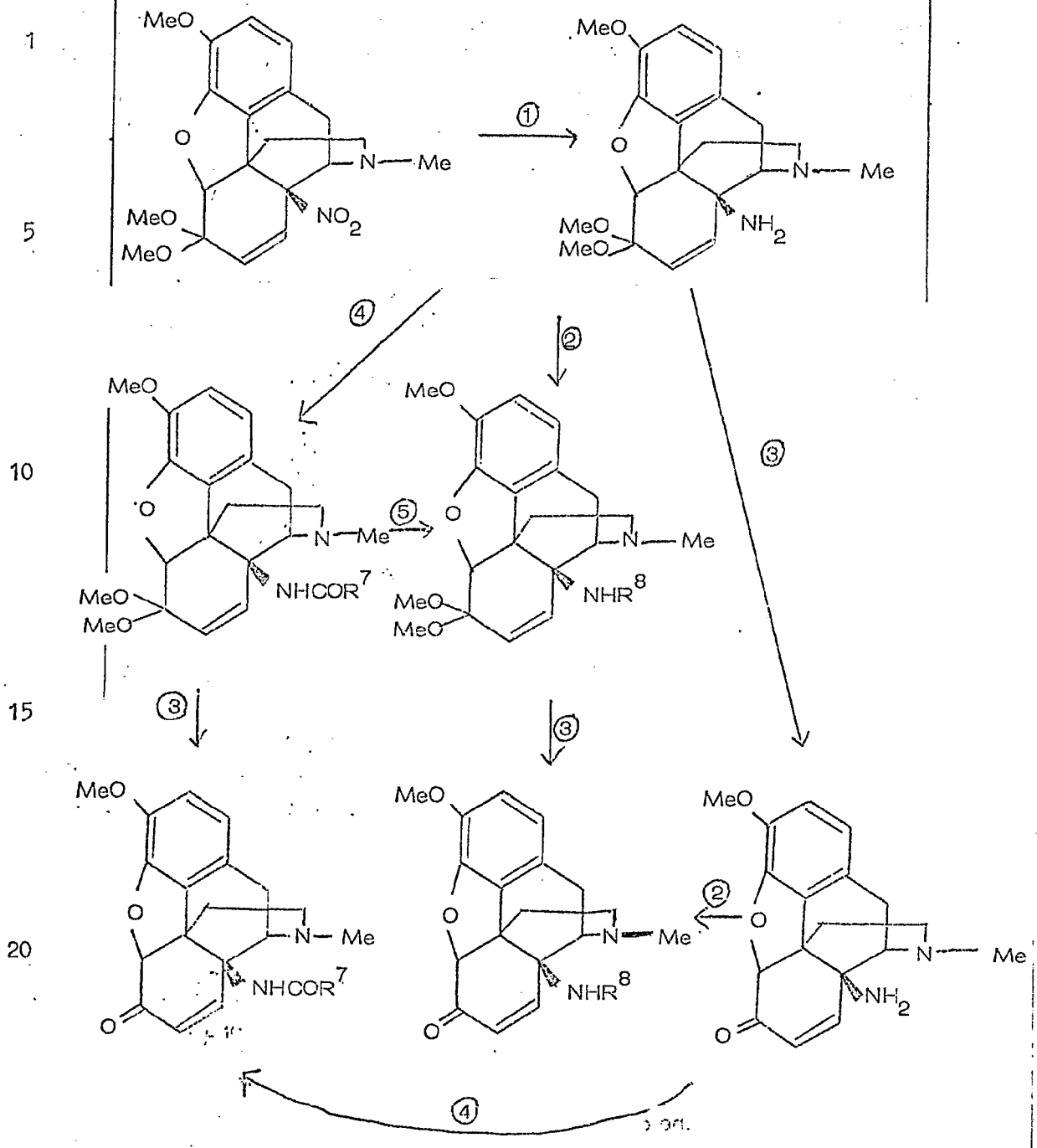
5 El compuesto de Fórmula I en el que  $R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son juntos oxígeno, y el enlace opcional está presente, esto es, el compuesto 14- $\beta$ -aminomorfina, se puede preparar también por tratamiento de 14- $\beta$ -nitrocodeína (o su dimetil-cetal) en cloruro de metileno con tribromuro de boro o tricloruro de boro entre  $-50^\circ$  y  $0^\circ C$ , preferiblemente entre  $-30^\circ$  y  $-10^\circ C$ , y reducción de la 14- $\beta$ -nitromorfina resultante con, por ejemplo, ditionito de sodio.

10 Los compuestos de Fórmula II en la que  $R^2$  es metilo,  $R^5$  y  $R^6$  son juntos oxígeno o  $R^5$  y  $R^6$  son ambos metoxi, y el enlace opcional está presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente y variaciones evidentes del mismo:

20

25

090378



25  
090378

1                    En el esquema de reacción, en la primera etapa (reac-  
ción 1) el 14- $\beta$ -nitrocodeinona-dimetil-cetal se reduce con  
cloruro de amonio y polvo de zinc en metanol para producir  
5                    14- $\beta$ -aminocodeinona. En las etapas subsiguientes del es-  
quema, la conversión de un cetal en una cetona (reacción 3)  
puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido mineral  
acuoso tal como ácido clorhídrico. El grupo amino puede al-  
cohilarse (reacción 2) por tratamiento con un haluro orgá-  
nico tal como bromuro de ciclopropilmetilo, convenientemen-  
10                   te en acetona acuosa en presencia de bicarbonato de sodio y  
yoduro de potasio. El grupo amino puede acilarse (reacción  
4) por métodos estándar tales como cloruro de ácido/piri-  
dina, cloruro de ácido/trietilamina/cloroformo, cloruro de  
15                   ácido/bicarbonato de sodio/agua/cloroformo, o anhídrido de  
ácido/piridina. Los compuestos de acilo en los que  $R^5 = R^6 =$   
metoxi, pueden reducirse (reacción 5) por tratamiento con,  
por ejemplo, hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofura-  
no.

20                   Los compuestos de Fórmula II en los que el enlace  
opcional está ausente se pueden preparar a partir de los  
compuestos análogos de Fórmula II en los que el enlace op-  
cional está presente por reducción catalítica utilizando  
el método que se ha descrito arriba en la transformación  
similar con los compuestos de Fórmula I. Análogamente, los  
25                   compuestos de Fórmula II en los que  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es

1 hidroxil, pueden prepararse por las mismas técnicas que se han descrito arriba para los compuestos análogos de Fórmula I.

5 Los compuestos de Fórmula II en los que  $R^2$  es Ar-alcohol  $C_{1-5}$  pueden prepararse por métodos análogos a los descritos arriba para los compuestos de Fórmula II en los que  $R^2$  es metilo.

10 Los compuestos de Fórmula II en los que  $R^2$  es hidrógeno se pueden preparar por separación de grupos protectores en N a partir de compuestos análogos de Fórmula II en los que  $R^2$  es  $-COY$ , donde Y es hidrógeno, alcohol  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , fenoxi, benciloxi ó  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxi, por métodos estándar para la separación de grupos protectores en N. Estos compuestos de Fórmula II en los que  $R^2$  es  $COY$   
15 se pueden preparar por métodos análogos a los que se han descrito arriba para los compuestos de Fórmula II en los que  $R^2$  es metilo. Métodos adecuados para separar el grupo benciloxicarbonilo incluyen hidrogenolisis catalítica y el uso de  $HBr$ /ácido acético, tribromuro de boro o ácido  
20 trifluoroacético. El grupo fenoxicarbonilo puede separarse utilizando hidrato de hidrazina. Se apreciará que como estos reactivos pueden causar transformación en otras partes de la molécula, la selección del más adecuado de los reactivos para la desprotección dependerá del compuesto final que se pretenda obtener. A su vez, la selección del grupo  
25

1 protector dependerá de cuál sea el agente de desprotección que pueda utilizarse.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales las temperaturas están en grados centígrados. Los Ejemplos 1 a 76 describen la preparación de compuestos intermedios, y los Ejemplos 77 a 153 la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

14- $\beta$ -Aminocodeinona

10 Se disolvió 14- $\beta$ -nitrocodeinona-dimetil-cetal (800 mg) en metanol absoluto caliente (100 ml) y la solución se trató con cloruro de amonio (1,25 g) y polvo de zinc (1,25 g) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción caliente se filtró y el

15 filtrado se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo y se pasó a través de una columna de alúmina de calidad III. La columna se eluyó con cloroformo y los eluyentes reunidos se evaporaron a vacío y el residuo se recristalizó en metanol acuoso para dar 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal en forma de agujas incoloras (0,58 g, 79%), p.f. 133-4°. Una solución del cetal en ácido clorhídrico diluido se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2

20 horas y el pH se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos reunidos se seccionaron y el disolvente se separó a vacío para dar 14- $\beta$ -amino-

1 codeinona en forma de agujas incoloras a partir de éter  
de petróleo (p. eb. 80-100°), p.f. 193-4°.

EJEMPLO 2

14-β-Metilaminocodeinona

5 (a) Una solución de 14-β-aminocodeinona-dimetil-  
-cetal (2,5 g) en cloroformo (100 ml) se trató con bicar-  
bonato de sodio (5 g) y agua (50 ml). A la mezcla agitada  
se añadió cloroformiato de etilo (0,9 g) gota a gota, y  
la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 mi-  
10 nutos adicionales. Se separó la capa orgánica, y la fase  
acuosa se extrajo con cloroformo, después de lo cual los  
extractos reunidos se secaron y se evaporaron a vacío. El  
aceite residual se adsorbió sobre alúmina de calidad III  
y se eluyó con cloroformo, después de lo cual los eluyen-  
15 tes combinados se evaporaron a vacío. El aceite residual  
se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se aña-  
dió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de alu-  
minio y litio (1,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mez-  
cla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos  
20 y a reflujo durante 2 horas más. El exceso de hidruro de  
aluminio y litio se descompuso con solución saturada de  
sulfato de sodio y la suspensión se filtró y el sólido se  
lavó con cloroformo. Los filtrados reunidos se lavaron con  
agua, se secaron y se evaporaron a vacío, y el aceite re-  
25 sidual se disolvió en un exceso de ácido clorhídrico dilui-

1 do y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2  
horas. El pH se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio y se  
extrajo con cloroformo y los extractos reunidos se lavaron  
5 con agua, se secaron y se evaporaron. El residuo se recrisc-  
talizó en éter-éter de petróleo para dar 14- $\beta$ -metilamino-  
codeinona como agujas incoloras (0,90 g, 38%), p.f. 157-8°.

(b) Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-  
-cetal (3,0 g) en acetona acuosa al 10% (100 ml) se trató  
10 con bicarbonato de sodio (5,0 g), yoduro de metilo (2,38 g)  
y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La acetona se se-  
paró a vacío, y el residuo se disolvió en ácido clorhídri-  
co diluido y se dejó en reposo a la temperatura ambiente  
durante 2 horas. La solución se filtró para separar una pe-  
queña cantidad de material insoluble, se ajustó el pH a  
15 7,0 con bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de me-  
tileno, y los extractos orgánicos se lavaron con agua, se  
secaron, y se evaporaron. El material deseado se separó  
de la mezcla de productos por cromatografía sobre gel de  
sílice (cloroformo/metanol al 10%). Se obtuvo 14- $\beta$ -metil-  
20 aminocodeinona (0,51 g) como agujas incoloras por recrisc-  
talización en éter de petróleo (p. eb. 60-80°), p.f. 158-9°.

#### EJEMPLO 3

##### 14- $\beta$ -Etilaminocodeinona

25 Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal  
(4,0 g) en piridina seca (20 ml) se enfrió a 0°, se trató

1 con cloruro de acetilo (6 ml), y la mezcla se dejó volver  
a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron las  
materias volátiles a vacío, y el residuo se repartió entre  
cloroformo y solución diluida de hidróxido de sodio. Se se-  
5 pararon los extractos orgánicos, se secaron, y se evapora-  
ron para dar un aceite, que se pasó a través de una colum-  
na corta de alúmina de calidad III en cloroformo, y los elu-  
yentes se evaporaron para dar una espuma. Esta espuma se  
disolvió en THF seco (50 ml) y se añadió gota a gota, duran-  
10 te 5 minutos, a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (2,0 g) en THF se-  
co (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas.  
Se añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio,  
gota a gota, a la mezcla de reacción enfriada para descom-  
poner el exceso de  $\text{LiAlH}_4$ , y las sales de aluminio precipi-  
15 tadas se separaron por filtración, y se lavaron a fondo con  
cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se  
secaron, y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió  
en ácido clorhídrico diluido, se dejó en reposo a la tem-  
peratura ambiente durante 2 horas, se ajustó el pH a 7,0  
20 con bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloro-  
formo. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se se-  
caron, y se evaporaron para dar un aceite, que se pasó a  
través de una columna corta de alúmina de calidad III en  
cloroformo, y los eluyentes se evaporaron para dar 14- $\beta$ -  
25 -etilaminocodeinona (1,59 g, 41,8%) como agujas incoloras

090378

1 a partir de éter de petróleo (60-80°), p.f. 226,5-228°.

EJEMPLO 4

14-β-Octilaminocodeinona

5 Una solución de 14-β-aminocodeinona-dimetil-cetal  
(5,0 g) en cloroformo (100 ml) y trietilamina (5 ml) se en-  
frió a 0°, se trató con cloruro de octanoilo (2,5 g) y se  
dejó que se calentase suavemente hasta la temperatura am-  
biente durante 1 hora. Se separaron los disolventes por  
evaporación, se disolvió el producto en éter dietílico, se  
10 separaron las sales iónicas por filtración, y se separó el  
éter a vacío para dar un sólido cristalino incoloro que se  
recristalizó en éter de petróleo (p.eb. 40-60°) para dar  
14-β-octanoilaminocodeinona-dimetil-cetal como cristales  
15 incoloros, p.f. 89-90,5°. Se añadió este compuesto por por-  
ciones durante 5 minutos a una suspensión enfriada de  $\text{LiAlH}_4$   
(2,5 g) en THF seco (60 ml), y se dejó que la mezcla se ca-  
lentara suavemente a la temperatura ambiente, después de lo  
cual se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.  
Se destruyó el exceso de  $\text{LiAlH}_4$  por adición gota a gota de  
20 una solución acuosa saturada de sulfato de sodio, se sepa-  
raron las sales de aluminio por filtración, se lavaron bien  
con cloroformo, y los extractos orgánicos se lavaron con  
agua, se secaron, y el disolvente se separó a vacío. El  
aceite resultante se disolvió en una mezcla de cloroformo  
25 (50 ml) y ácido clorhídrico diluido (65 ml), y se dejó en

1 reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH a 7,0 con bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo, los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron y los disolventes se separaron a vacío. El  
5 aceite resultante se pasó a través de una columna corta de alúmina de calidad III en cloroformo, y los eluyentes se evaporaron a vacío. Este producto no pudo cristalizarse y se convirtió en su sal clorhidrato por adición de una solución de HCl seco en éter dietílico y se recrystalizó en una  
10 mezcla de acetona/metanol/éter dietílico para dar 14- $\beta$ -octilaminocodeinona.HCl (1,83 g), como cristales amarillo pálido, p.f. 164-7°.

#### EJEMPLO 5

#### 14- $\beta$ -Ciclopropilmetilaminocodeinona

15 (a) Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (3,0 g) en acetona acuosa al 10% (50 ml) se trató con yoduro de potasio (10 g), bicarbonato de sodio (10 g), se calentó a reflujo, se trató con bromuro de ciclopropilmetilo (1,0 g) y se calentó bajo un reflujo suave durante  
20 5 horas. La acetona se separó a vacío y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con cloroformo y los extractos reunidos se secaron y se evaporaron para dar un aceite residual que se disolvió en ácido clorhídrico diluido y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. El  
25 pH se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio, la mezcla se

1 extrajo con cloroformo, y los extractos reunidos se secaron  
y se evaporaron. El aceite residual se adsorbió sobre alú-  
mina básica de calidad I, se eluyó con cloroformo, y se  
5 aisló así la 14- $\beta$ -ciclopropilmetilaminocodeinona (1,78 g,  
58%) como el componente menos polar por recristalización en  
éter de petróleo (60-80°), p.f. 148-150°.

(b) La reducción de 14- $\beta$ -ciclopropilcarbonilami-  
nocodeinona-dimetil-cetal (preparado por el método general  
del Ejemplo 3) con  $\text{LiAlH}_4$ , seguida por hidrólisis ácida  
10 utilizando el mismo procedimiento general dió también 14-  
-ciclopropilmetilaminocodeinona.

#### EJEMPLO 6

##### 14- $\beta$ -Formilaminocodeinona

15 Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-ce-  
tal (2,0 g) en ácido fórmico al 95% (10 ml) se calentó a  
55° durante 6 horas, con agitación. La mezcla de reacción  
enfriada se vertió en un exceso de bicarbonato de sodio y  
se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos reunidos  
se lavaron con agua, se secaron y el disolvente se separó  
20 a vacío para dar un aceite, que se adsorbió sobre alúmina  
de calidad III y se eluyó con cloroformo. Los eluyentes se  
evaporaron a vacío y el sólido residual se recristalizó en  
diclorometano/éter de petróleo (p.eb. 60-80°) para dar 14-  
- $\beta$ -formilaminocodeinona (1,39 g, 73,5%) como agujas inco-  
25 loras, p.f. 255-6°.

EJEMPLO 714- $\beta$ -Acetilaminocodeinona

Se añadió anhídrido acético (1 ml) a una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona (0,164 g) en piridina seca (2 ml) y la mezcla se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 12 horas. Las materias volátiles se separaron a vacío, y el residuo se diluyó con un exceso de solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Los extractos reunidos se secaron y se evaporaron a vacío, y el sólido resultante se recristalizó en metanol para dar 14- $\beta$ -acetilaminocodeinona (0,174 g, 94%) como agujas incoloras, p.f. 257-8°.

EJEMPLO 814- $\beta$ -Butirilaminocodeinona

Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (4,0 g) en piridina (20 ml) se enfrió a 0°, se trató con cloruro de butirilo (6 ml), y se dejó que la mezcla se calentase suavemente a la temperatura ambiente durante 1 hora. Las materias volátiles se separaron a vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de cloroformo (50 ml) y ácido clorhídrico diluido (50 ml) y se dejó en reposo durante una noche. El pH se ajustó a 7,0 con bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se hizo pasar a través de una co-

1 lumna corta de alúmina de calidad III, y los eluyentes se evaporaron. El sólido residual se recrystalizó en éter de petróleo (p.eb. 60-80°) para dar 14- $\beta$ -butirilaminocodeinona (0,58 g) como agujas incoloras, p.f. 229-231°.

5 EJEMPLO 9

14- $\beta$ -Cinamoilaminocodeinona

Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (2,0 g) en cloroformo (100 ml) se trató primero con una solución de bicarbonato de sodio (10 g) y luego con cloruro de cinamoilo (obtenido a partir de ácido cinámico  $\sqrt{5g}$ ) y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se trató con ácido clorhídrico concentrado y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se alcalinizó la mezcla con solución diluida de hidróxido de sodio y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina de calidad I con elución mediante cloroformo, seguida por recrystalización en metanol para dar 14- $\beta$ -cinamoilaminocodeinona (1,85 g, 75%), como placas incoloras, p.f. 273-5°.

15 EJEMPLO 10

14- $\beta$ -Amino-7,8-dihidrocodeinona-dimetil-cetal

Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (4 g) en metanol seco (500 ml) se hidrogenó a la presión

1 atmosférica sobre carbono con 10% de paladio (1 g). Se se-  
paró el catalizador por filtración y se separó el disolven-  
te a vacío para dar un aceite que se disolvió en cloruro de  
5 metileno y se hizo pasar a través de una columna corta de  
alúmina de calidad III, y los eluyentes se evaporaron a va-  
cío, El aceite resultante se cristalizó por adición de pen-  
tano y el sólido se recrystalizó en pentano para dar 14- $\beta$ -  
-amino-7,8-dihidrocodeinona-dimetil-cetal (3,2 g, 79,6%),  
10 en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f. 89-90,5°.

10 EJEMPLO 11

14- $\beta$ -Acetilamino-7,8-dihidrocodeinona

Este material se preparó a partir de 14- $\beta$ -amino-  
-7,8-dihidrocodeinona-dimetil-cetal por el método general  
del Ejemplo 8, y se recrystalizó en éter dietílico/éter de  
15 petróleo para dar 14- $\beta$ -acetilamino-7,8-dihidrocodeinona co-  
mo cristales en forma de aguja incoloros, p.f. 198-199,5°.

EJEMPLO 12

14- $\beta$ -Aminocodeína

Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona en metanol se  
20 trató por porciones con borohidruro de sodio a la tempera-  
tura ambiente. La separación del disolvente de la mezcla  
de reacción enfriada dió 14- $\beta$ -aminocodeína, p.f. 185-186°.

EJEMPLO 13

14- $\beta$ -Alilaminocodeinona

Una solución de 14- $\beta$ -amino-(N-benciloxicarbonil)-nor-

25

090378

1 codeinona-dimetil-cetal en acetona se alcoholó con yoduro de alilo utilizando el método del Ejemplo 5, y el producto intermedio se utilizó como sigue sin purificación ulterior.

5 Una solución del compuesto intermedio arriba indicado (13,0 g) en THF (50 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una suspensión agitada y enfriada con hielo de  $\text{LiAlH}_4$  (6,5 g) en THF (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El exceso de  $\text{LiAlH}_4$  se descompuso por adición cuidadosa de una solución saturada de sulfato de sodio y las sales de aluminio se separaron por filtración, se lavaron bien con  $\text{CHCl}_3$ , y los filtrados reunidos se evaporaron a un volumen pequeño. El aceite resultante se acidificó con HCl 2N (50 ml) y se dejó en reposo durante 2 horas. La mezcla se neutralizó, 10 se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ , se lavaron los extractos, se secaron y se evaporaron para dar un aceite pardo, que se hizo pasar a través de una columna corta de alúmina de calidad III, y los eluyentes de color amarillo pálido se evaporaron para dar un aceite amarillo que cristalizó por trituración con 15 éter dietílico. El sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se recristalizó en acetona/éter de petróleo (60-80°) para dar 20 agujas incoloras (3,89 g), p.f. 171-172,5°.

EJEMPLO 14

14-β-(5'-Fenilpent-4'-enil)aminocodeinona

25

090378

1 (a) Una solución de ácido 5-fenilpent-4-enoico (5 g) en  $\text{CHCl}_3$  se trató con trietilamina (6,3 g), se enfrió a  $-30^\circ$ , se trató con cloroformiato de isobutilo (4,27 g) y la solución resultante se agitó a  $-20^\circ$  durante 5 minutos.

5 La solución se trató después con una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (10,8 g) en  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) y se dejó que la solución se calentase suavemente a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución se agitó con agua (2 x), se separó la capa de cloroformo, se secó, y se evaporó para dar un aceite amarillo, que cristalizó por trituración con éter de petróleo. El sólido se recogió y se secó.

10

(b) El material anterior se redujo por el método del Ejemplo 4.

15

EJEMPLO 1514- $\beta$ -Pentanoilaminocodeinona

Una solución de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (5,0 g) en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y trietilamina (5 ml) se enfrió a  $0^\circ$ , se trató con cloruro de pentanoilo (1,9 g) y se dejó que se calentara suavemente a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se lavó con agua, se evaporó a un volumen pequeño, se disolvió en THF (50 ml), se trató con  $\text{HCl}$  2N (50 ml) y se dejó en reposo durante 2 horas. La mezcla se neutralizó, se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ , se lavaron los extractos, se secaron y se evaporaron para dar un sólido in-

20

25

090378

1 coloro que se recristalizó en una mezcla acetona/éter diisopropílico para dar el producto en forma de placas incoloras, p.f. 213-217°.

#### EJEMPLO 16

##### 5 14-β-p-Hidroxicinamoilaminocodeinona

Una solución de 14-β-aminocodeinona-dimetil-cetal (3 g) en CHCl<sub>3</sub> (60 ml) y trietilamina (3 ml) se trató con cloruro de p-acetoxicinamoilo recién preparado a partir del ácido (1,68 g) y cloruro de tionilo<sup>7</sup>, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se separaron por evaporación, y el residuo aceitoso se disolvió en HCl concentrado y la solución se calentó en el baño de vapor durante 10 minutos. La solución de color anaranjado/amarillo brillante se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con metanol/CHCl<sub>3</sub> (1:1), y los extractos reunidos se secaron y se evaporaron. El sólido amarillo brillante resultante se recristalizó en metanol para dar el producto deseado (1,61 g) como agujas amarillas brillantes, p.f. 316-317°.

#### 20 EJEMPLO 17

##### 14-β-(Pent-2-enoil)aminocodeinona

El producto deseado se preparó por una reacción de anhídridos mixtos a partir de ácido pent-2-enoico y 14-β-aminocodeinona-dimetil-cetal utilizando el método general del Ejemplo 14a, y la hidrólisis para dar la codeinona

1 correspondiente se realizó empleando el método general para  
hidrólisis de ácidos reseñado en el Ejemplo 15. El produc-  
to, recristalizado en etanol acuoso, tenía un punto de fu-  
sión de 224-226°.

5 EJEMPLO 18

14- $\beta$ -Dimetilaminocodeinona

(a) Una solución de 14- $\beta$ -amino-(N-benciloxicar-  
bonil)-norcodeinona-dimetil-cetal en acetona se alcoholó  
con un gran exceso de yoduro de metilo utilizando el mé-  
todo del Ejemplo 5. Después de un período de 36 horas, la  
mezcla se diluyó con agua, se extrajo con cloroformo, los  
extractos se lavaron, se secaron, y se evaporaron. El aceite  
de color amarillo pálido resultante cristalizó por tritu-  
ración con éter, y el sólido resultante, consistente en  
14- $\beta$ -dimetilamino(N-benciloxicarbonil)norcodeinona-dime-  
til-cetal, se utilizó sin purificación posterior.

(b) La reducción de este material se llevó a ca-  
bo con  $\text{LiAlH}_4$  utilizando el método general del Ejemplo 3 se-  
guido por hidrólisis del ácido utilizando el mismo procedi-  
miento general para dar 14- $\beta$ -dimetilaminocodeinona como  
placas en ciclohexano, p.f. 205-207,5°.

EJEMPLO 19

14- $\beta$ -Hexanoilamino-(N-bencil)norcodeinona

(a) Una solución de 14- $\beta$ -amino-(N-benciloxicar-  
bonil)norcodeinona-dimetil-cetal se aciló con cloruro de

1 hexanoilo en una solución de cloroformo/trietilamina por  
calentamiento a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reac  
ción se lavó con agua, se secó, y se evaporó para dar un  
aceite rojo. La mezcla se purificó por cromatografía sobre  
5 gel de sílice, y el 14- $\beta$ -hexanoilamino-(N-benciloxicarbo-  
nil)norcodeinona-dimetil-cetal se hidrolizó con un ácido  
acuoso en solución en THF, para dar la correspondiente co-  
deinona como un aceite incoloro,

10 (b) Una solución del material anterior en acetato  
de etilo/ácido acético (5:1) se hidrogenó durante 48 horas,  
sobre carbono con 10% de paladio. Se separaron los disol-  
ventes, se neutralizó la mezcla, se extrajo con cloroformo,  
se secaron los extractos y se evaporaron para dar un aceite  
15 incoloro, que cristalizó por trituración con éter para dar  
un sólido incoloro que se utilizó sin purificación ulterior.

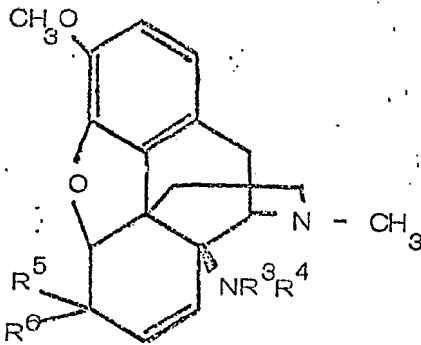
(c) Una solución de 14- $\beta$ -hexanoilamino-norcodei-  
nona se alcoholó utilizando el método del Ejemplo 5 con  
bromuro de bencilo, para dar 14- $\beta$ -hexanoilamino-(N-ben-  
cil)norcodeinona en forma de agujas en etanol, p.f. 206-  
20 -210°.

#### EJEMPLO 20

#### 14- $\beta$ -Hexanoilamino-N-(2-fenetil)-norcodeinona

Se preparó este compuesto por un método análogo  
al Ejemplo 19 como laminillas en etanol acuoso, p.f. 163-  
25 -166°.

1 La Tabla 1 describe la preparación de compuestos  
adicionales de la Fórmula:



10 preparados por los métodos de los ejemplos anteriores, dan-  
do la última columna de la Table el disolvente empleado pa-  
ra la recristalización.

15

20

25

090378

TABLA I

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	p.f. °C	Disolvente
21	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	=	0	3	137-138	E/P
22	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	=	0	3	141-144	P
23	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	=	0	3	122-122,5	P
24	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	=	0	3	137-139,5	E/P
25	n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	=	0	4	72-76	P
26	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H	=	0	4	191-195	A/M/E
27	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	=	0	3	177-181	P
28	CH <sub>2</sub> Ph.	H	=	0	3	163,5-165	H
29	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph.	H	=	0	3	194-197	P
30	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	H	=	0	3	124-125	P
31	H	COC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	=	0	7	209,5-212	A/DIPE
32	H	COC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	=	0	7	175-178	E/P
33	H	COC <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	=	0	8	174-177,5	A/DIPE

TABLA 1 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	p.f. °C	Disolvente
34	H	CO <sub>2</sub> H <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	=	0	8	157-158	A/DIPE
35	H	CO <sub>2</sub> Ph	=	0	8	152-155	A/DIPE
36	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	=	0	8	190-191	E/P
37	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	=	0	4	107-107,5	P
38	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	=	0	4	164-167 +	M/E
39	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	H	=	0	4	125-126	Et/W
40	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>	H	=	0	4	132-133	P/A
41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	=	0	4	151-152	P
42	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	H	=	0	4	96-98	P
43	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Ph	H	=	0	4	237-237,5 <sup>+</sup>	M/A/E
44	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph	H	=	0	4	150-152 <sup>+</sup>	M/E
45	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Cl)	H	=	0	4	135-136,5	P

1

5

10

15

20

25

090378

TABLA 1 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	P.f. °C	Disolvente
46	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Me)	H	= 0	0	4	164,5-165,5	A/P
47	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-OMe)	H	= 0	0	4	126-128	E/P
48	CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	H	= 0	0	5	112-114,5	P
49	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	= 0	0	4	126-127	P
50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	H	= 0	0	4	117-119	P
51	CH <sub>2</sub> CH=CHPh	H	= 0	0	5	184-188	A/CH
52	H	COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	= 0	0	15	160-161,5	A/DIPE
53	H	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	= 0	0	15	196-197	DIPE/P
54	H	COCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	= 0	0	15	233,5-234,5	DIPE/A
55	H	CO-c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	= 0	0	15	284-285	Et
56	H	CO-c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>	= 0	0	15	284-286	Et
57	H	COCH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> -H <sub>5</sub>	= 0	0	15	228-230	Et/W

TABLA I (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	p.f. °C	Disolvente
58	H	COCH <sub>2</sub> Ph	=	0	15	241-242	Et/W
59	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	=	0	15	197-199	A/E/P
60	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	=	0	15	176-177	DIPE/A
61	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Ph	=	0	15	178,5-180	Et/W
62	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-Cl)	=	0	15	245-249	A/DIPE
63	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-Me)	=	0	15	240-242,5	A/DIPE
64	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-OMe)	=	0	15	200,5-202	Et/W
65	H	COCH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-Cl)	=	0	15	279-281,5	A/DIPE

TABLA 1 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	p.f. °C	Disolvente
66	H	COCH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-Me)	=	0	15	289,5-291	A/DIPE
67	H	COCH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - -(4-OMe)	=	0	15	256,5-258	Et
68	H	COCH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - -(3,4-Cl)	=	0	15	242-244	Et
69	H	COCH=CH <sub>2</sub>	=	0	15	113-115	Et/W
70	H	COCH=CHCH <sub>3</sub>	=	0	15	234-235	E/P
71	H	COCH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=	0	15	170-172	Et/W
72	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	=	0	15	206-208	Et/W
73	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH- -CH <sub>3</sub>	=	0	15	218-220	Et/W

1

5

10

15

20

25

090378

TABLA 1 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Método	p.f. °C	Disolvente
74	H	COCH <sub>2</sub> CH=CHPh	=	0	15	228-233	A/DIPE
75	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH- -Ph	=	0	17	187-189	Et/W
76	H	CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Me)	=	0	15	260-262	E

EJEMPLO 7714- $\beta$ -Aminomorfina

(a) Se añadió tribromuro de boro (3,0 ml) gota a gota a una solución agitada de 14- $\beta$ -aminocodeinona-dimetil-cetal (2,0 g) en cloruro de metileno (60 ml) a  $-78^{\circ}$  y después de 5 minutos a  $-78^{\circ}$  la mezcla de reacción se calentó suavemente a  $-15^{\circ}$  y luego se mantuvo a  $-10^{\circ}$  durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (10 ml) y la solución se vertió sobre un exceso de solución de hidróxido de sodio a  $0^{\circ}$ . Se separó la capa orgánica, se lavó con hidróxido de sodio, y se desechó. Las soluciones acuosas reunidas se acidificaron con ácido clorhídrico diluido, se ajustó el pH a 7,0 con bicarbonato de sodio y la solución acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos reunidos se secaron y se evaporaron para dar un sólido de color canela (1,25 g) que se recristalizó en cloroformo/éter de petróleo para dar 14- $\beta$ -amino-morfina como agujas incoloras, p.f. mayor que  $350^{\circ}$ .

(b) (i) Una solución de 14- $\beta$ -nitrocodeinona o el correspondiente dimetil-cetal en cloruro de metileno se enfrió a  $-60^{\circ}$ , se trató con  $\text{EBr}_3$  y se agitó entre  $-20^{\circ}$  y  $-30^{\circ}$  durante una hora. La mezcla de reacción se trató con metanol, y se vertió en solución diluida de hidróxido de sodio, que se neutralizó por paso de  $\text{CO}_2$  gaseoso, y luego se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación de los ex-

1 tractos dió una goma de color anaranjado-amarillo que se  
recristalizó en éter dietílico/éter de petróleo para dar  
cristales en forma de agujas de color amarillo pálido, p.f.  
200°, con descomposición.

5 (ii) Una solución de 14- $\beta$ -nitromorfinona en me-  
tanol se trató con una suspensión acuosa de ditionito de  
sodio (exceso) y la mezcla resultante se calentó a reflujo  
suave durante una noche. La separación del disolvente, la  
10 extracción del residuo de reacción y la evaporación de los  
extractos dieron 14- $\beta$ -aminomorfinona, idéntica a la des-  
crita en (a) arriba.

#### EJEMPLO 78

##### 14- $\beta$ -Metilaminomorfinona

15 Una solución de 14- $\beta$ -metilaminocodeinona (0,70 g)  
en cloruro de metileno (60 ml) se enfrió a -60°, se trató  
con tribromuro de boro (2,5 ml) y luego se agitó a tempera-  
tura comprendida entre -20 y -30° durante 2 horas. La mez-  
cla de reacción se diluyó con metanol (10 ml), se vertió  
sobre solución diluida de hidróxido de sodio suficiente pa-  
20 ra alcalinizarla, se agitó durante 5 minutos, se acidificó  
de nuevo con ácido clorhídrico concentrado, y el pH se ajus  
tó a 7,0 con bicarbonato de sodio. La solución resultante  
se extrajo con una mezcla de cloroformo y metanol (3:1), y  
los extractos orgánicos se secaron, y el disolvente se se-  
paró a vacío. El sólido resultante se purificó haciéndolo

25

090378

1 pasar a través de una columna corta de alúmina de calidad  
III, eluyendo con una mezcla de cloroformo/metanol (5:1),  
y los eluyentes se evaporaron para dar un sólido que por  
5 cristalización en cloroformo/éter de petróleo dió 14-  
-metilaminomorfinona (0,29 g, 44%), como cristales en for-  
ma de agujas de color amarillo pálido, p.f. 250-252° (con  
descomposición).

#### EJEMPLO 79

##### 14-β-Pentanoilamino-7,8-dihidromorfinona

10 Una solución de 14-β-pentanoilaminomorfinona  
(1,5 g) en metanol (60 ml) se hidrogenó a la presión at-  
mosférica sobre carbono con 10% de paladio (300 mg). Des-  
pués de cesar la absorción de hidrógeno, se separó el cata-  
lizador por filtración, se disolvió el aceite residual en  
15 éter, se trató con una solución saturada de HCl/éter para  
precipitar la sal de HCl, la cual se recogió por filtración  
y se recristalizó en metanol/éter dietílico en forma de un  
sólido cristalino incoloro (1,03 g), p.f. 199-200°.

#### EJEMPLO 80

##### 14-β-Hexanoilamino-(N-bencil)normorfinona

20 La desalcoholación de la codeinona correspondien-  
te se realizó utilizando el método del Ejemplo 78, y se  
obtuvo en forma de un polvo incoloro por recristalización  
en éter/éter de petróleo, p.f. 108-110° (una masa fundida  
25 vítrea).

1

EJEMPLO 8114- $\beta$ -Hexanoilamino-N-(2-fenetil)-normorfinona

5

La desalcoholación de la codeinona correspondiente se llevó a cabo utilizando el método del Ejemplo 78, y se obtuvo en forma de un polvo incoloro por recristalización en éter/éter de petróleo, lo que dió una forma vítrea después de la separación del disolvente a 80°, p.f. 94-96° (una masa fundida vítrea).

EJEMPLO 82

10

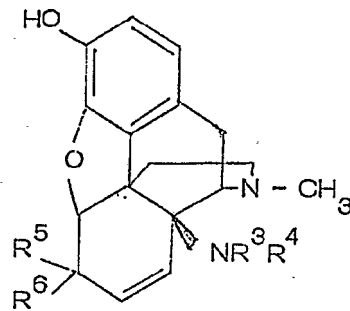
14- $\beta$ -Metilaminomorfinona

15

Se preparó ésta por el método del Ejemplo 78, utilizando tricloruro de boro, y se agitó entre 0 y 10°, durante 2 horas. El tratamiento de la mezcla de reacción dió un producto idéntico (cromatografía en capa delgada, espectro infrarrojo, y punto de fusión) al del Ejemplo 78.

La Tabla 2 describe la preparación de compuestos adicionales de la fórmula

20



25

preparados por el método del Ejemplo 78, dando la columna final de la Tabla el disolvente de recristalización.

090378

1

5

10

15

20

25

090378

TABLA 2

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	p.f. °C	Disolvente
83	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	=	0	110-112	CH
84	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	=	0	175-178 d	CH
85	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	=	0	181-183	CH
86	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	=	0	193-196	DCM/P
87	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	H	=	0	91-93	CH/P
88	H	CHO	=	0	> 300	DCM/Et/P
89	H	COCH <sub>3</sub>	=	0	> 300	DCM/P
90	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	=	0	156-157	A/P
91	H	COCH=CHPh	=	0	197-200	A/P
92	H	COCH <sub>3</sub>	=	0	260-280 d	Et
93	H	CO $\curvearrowright$	=	0	246-260	DCM/P

TABLA 2 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	p.f. °C	Disolvente
94	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	=	0	112-114	CH
95	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	=	0	189,5-191	A/CH
96	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	=	0	88-90	CH
97	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	=	0	73-77	CH/P
98	CH <sub>2</sub> Ph	H	=	0	212-214	CH
99	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	=	0	196-197	CH/A
100	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	H	=	0	162-163 <sup>++</sup>	M/E
101	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Ph	H	=	0	147-148 <sup>++</sup>	M/E
102	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> Ph	H	=	0	151-152 <sup>++</sup>	M/E
103	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	=	0	167-168,5	CH
104	CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	H	=	0	100-104	CH
105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	=	0	202-203	A/CH
106	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	H	=	0	94-96	CH

TABLA 2 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	p.f. °C	Disolvente
107	CH <sub>2</sub> CH=CHPh	H	=	0	235-236	CH
108	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=CHPh	H	=	0	175-177 <sup>a</sup>	M/E
109	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Me)	H	=	0	117-119	CH
110	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Cl)	H	=	0	125-127	CH
111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-OH)	H	=	0	94-96	E/P
112	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	=	0	196-197,5	CH
113	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	H	=	0	195-196	CH
114	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>	H	=	0	197-199	Et/W
115	H	COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	=	0	145-147	A/P
116	H	COC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	=	0	141-143	A/P
117	H	COC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	=	0	160-162	A/P
118	H	COC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	=	0	153-155	A/P
119	H	COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	=	0	198-202	A/P

TABLA 2 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	p.f. °C	Disolvente
120	H	CO C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	=	0	141-143	A/P.
121	H	CO C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	=	0	109-110	A/P
122	H	CO Ph	=	0	250-252	E/P
123	H	CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Me)	=	0	166-168	Et/W
124	H	CO CH <sub>2</sub> Ph	=	0	270-272	Et/W
125	H	CO (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	=	0	231-233	Et
126	H	CO (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	=	0	200-202	Et
127	H	CO (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Ph	=	0	176-177	CH
128	H	CO CH=CH <sub>2</sub>	=	0	267-269	E/P
129	H	CO CH=CHCH <sub>3</sub>	=	0	285-286	E/P
130	H	CO CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=	0	148-150	E/P
131	H	CO (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	=	0	131-133	E/P
132	H	CO CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	=	0	225-227	E/P

TABLA 2 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	p.f. °C	Disolvente
133	H	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	=	0	117-119	E/P
134	H	$\text{COCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	=	0	134-139	Et/W
135	H	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHPh}$	=	0	139-141	E/P
136	H	$\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{Cl})$	=	0	302-304	Et/W
137	H	$\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{Me})$	=	0	274-276	Et/W
138	H	$\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{OH})$	=	0	240-242	B/M
139	H	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{Cl})$	=	0	277-279	Et/W
140	H	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{Me})$	=	0	143-145	Et/W
141	H	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(4-\text{OH})$	=	0	260-261	B/M
142	H	$\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3(3,4-\text{Cl})$	=	0	195-197	E/P
143	H	$\text{CO}(\text{CH}_3)_3$	=	0	269-270	E/P
144	H	$\text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	=	0	209-210	Et/W
145	H	$\text{COCH}_2-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_5$	=	0	270-272	Et/W

1  
5  
10  
15  
20  
25  
090378

TABLA 2 (continuación)

Ejemplos	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	P.f. °C	Disolvente
146	H	CO-c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	=	0	276-280	Et/W
147	H	CO-c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>	=	0	278-280	Et/W
148	H	CO-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	=	0	198-199 <sup>+</sup>	M/E
149	H	CO-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	OH	232-238 <sup>+</sup> a	M/E
150	H	CO-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	OH	259-265 <sup>+</sup> a	M/E
151	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	=	0	225-226	CH
152	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	=	0	175-178 <sup>+</sup>	M/E
153	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H	=	0	143-145 <sup>+</sup>	M/E

7,8-Dihidro <sup>+</sup>Clorhidrato <sup>++</sup>Diclorhidrato a Descomposición

Disolventes de cristalización

- A - acetona
- DCM - diclorometano
- P - éter de petróleo
- DIFE - éter di-isopropílico
- C - cloroformo
- E - éter dietílico
- W - agua
- H - hexano
- CH - ciclohexano
- Et - etanol
- M - metanol
- B - n-butanol

1                    Los compuestos de la invención exhiben acciones  
farmacológicas mediadas por los receptores opiáceos. Di-  
chos compuestos tienen actividad cuando se ensayan en el  
5                    conducto deferente del ratón estimulado transmuralmente,  
como ha sido descrito por Henderson, G., Hughes, J., Kos-  
terlitz, H. (Brit. J. Pharmacol. 46, 764, [1972]).

                  En el método de ensayo arriba mencionado de Hen-  
derson y otros, ratones albinos macho (cepa OLA MFI) se ma-  
tan mediante un golpe en la cabeza, y los conductos defe-  
10                    rentes se extraen y se ponen en un baño de órganos aisla-  
dos de 2,5 ml de volumen. Se produce una respuesta de "ti-  
rón" por estimulación de baja frecuencia (0,1 Hz) con im-  
pulsos rectilíneos de 0,1 milisegundo. La respuesta es de-  
primida por un gran número de diferentes agentes farmaco-  
15                    lógicamente activos (anestésicos locales, depresores de la  
musculatura lisa, agentes de bloqueo de la neurona adrenér-  
gica, estimulantes de los  $\alpha$ -receptores presinápticos,  $\beta$ -  
estimulantes y agonistas de los narcóticos), pero es posi-  
ble diferenciar entre la depresión del tirón producida por  
20                    los agonistas de los narcóticos y la depresión producida  
por otros mecanismos, por repetición del ensayo en presen-  
cia del antagonista de los narcóticos naloxona. (Se ha de-  
mostrado que el ensayo es un método extremadamente especí-  
fico de detectar la actividad agonista y antagonista de los  
25                    narcóticos [Hughes J., Kosterlitz H., Leslie F.M., Brit. J.

1 Pharmacol. 51, 139-1407).

5 Se disuelve un compuesto de ensayo en agua destilada para producir una solución madre de concentración 1 mg/ml. Se realizan diluciones en serie utilizando solución de Krebs para producir concentraciones de 10  $\mu$ g, 1  $\mu$ g y 0,1  $\mu$ g/ml. El compuesto se ensaya añadiendo entre 0,1 y 0,3 ml de las soluciones al baño de órganos. Se traza luego una curva de respuesta a las dosis y se compara con la obtenida para la normorfina.

10 Se han evaluado también los compuestos por su actividad agonista narcótica en la rata utilizando presión en la cola como el estímulo nociceptivo como ha sido descrito por Green, H.F., y Young, P.A., Br. J. Pharmacol. Chemother, 6, 572, (1951). Los compuestos que exhiben actividad en este ensayo antinociceptivo son agonistas en la población receptora de opiáceos y pueden tener utilidad clínica entre otras cosas como analgésicos, neurolept-analgésicos y agentes antidiarreicos. En el ensayo de agonistas anterior, el compuesto del Ejemplo 84, cuando se administró subcutáneamente, tenía una  $DE_{50}$  de 0,0185 mg/kg y el del Ejemplo 91, cuando se administró subcutáneamente, tenía una  $DE_{50}$  de 0,00053 mg/kg. (En este ensayo, la morfina  $[S.C.]$  tenía una  $D.E._{50}$  de 0,66 mg/kg).

25 Las composiciones terapéuticas pueden encontrarse en una forma adecuada para administración oral, rectal o

1 parenteral. Tales composiciones orales pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, gránulos o preparaciones líquidas tales como elixires, jarabes o suspensiones.

5 Las tabletas contienen como ingrediente activo un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en mezcla con excipientes que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser diluyentes inertes tales como fosfato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa o dextrosa; agentes de granulación y desintegradores tales como almidón; 10 agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

15 Las composiciones en forma de cápsulas pueden contener el ingrediente activo mezclado con un diluyente sólido inerte tal como fosfato de calcio, lactosa o caolín en una cápsula de gelatina dura.

20 Las composiciones para administración rectal en la forma de supositorios pueden contener además del ingrediente activo excipientes tales como manteca de cacao o una cera apta para supositorios.

25 Las composiciones destinadas a la administración parenteral pueden encontrarse en forma de una preparación estéril tal como soluciones en, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada o alcoholes polihidroxi-

1 lados tales como propilenglicol o polietilenglicoles.

5 Para los fines de comodidad y exactitud de dosificación, las composiciones se emplean ventajosamente en forma de dosis unitarias. Para administración oral, la forma de dosificación unitaria puede contener 0,1 a 10 mg, del compuesto de Fórmula 1 o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La forma de dosificación unitaria parenteral puede contener desde 0,01 mg a 10 mg de dicho compuesto (o sal del mismo) por ml de preparación.

10

15

20

25

090378

VAL



1

REIVINDICACIONES

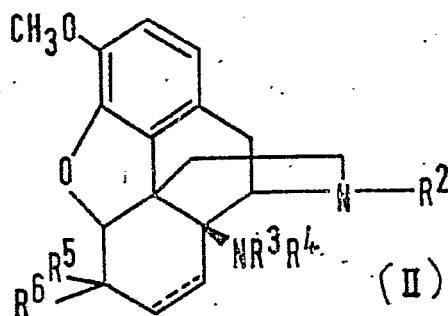
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general:

15

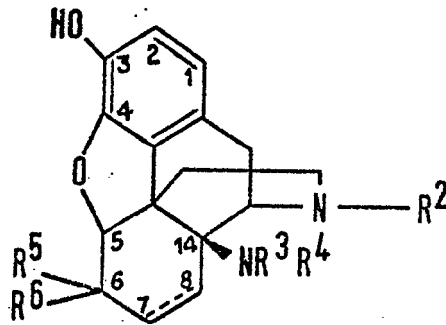


20

donde:  $R^2$  es metilo ó Ar-alcoholo  $C_{1-5}$ ;  $R^3$  es hidrógeno, alcoholo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{3-8}$ , cicloalcohol  $C_{3-7}$ -alcoholo  $C_{1-4}$ , Ar-alcoholo  $C_{1-5}$  ó Ar-alquenilo  $C_{3-5}$ , con la condición de que  $R^3$  no contiene el sistema  $-CH=CH-$  unido al átomo de nitrógeno en la posición 14;  $R^4$  es hidrógeno, alcoholo  $C_{1-8}$  o el grupo  $COR^7$  en el que  $R^7$  es hidrógeno, alcoholo  $C_{1-11}$ , alquenilo  $C_{2-7}$ , Ar, Ar-alcoholo  $C_{1-5}$ , Ar-alquenilo  $C_{2-5}$ , cicloalcoholo  $C_{3-8}$  ó cicloalcohol  $C_{3-8}$ -alcoholo  $C_{1-3}$ ; Ar es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alcoholo  $C_{1-3}$ , hidroxilo ó alcoxi  $C_{1-3}$ ;  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es hidroxilo; ó  $R^5$  y  $R^6$  son juntos oxígeno; la línea de tra-

30

1        zos indica un enlace opcional; se trata con tribromuro de boro o tricloruro de boro a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde  $-50^{\circ}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  para producir un compuesto de la fórmula general



3  
donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y la línea de trazos son como se ha definido arriba.

15        2ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general II dada en la reivindicación 1ª en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y la línea de trazos son como se define en la reivindicación 1ª y  $R^5$  y  $R^6$  son ambos metoxi se trata con tribromuro de boro o tricloruro de boro a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde  $-50$  a  $0^{\circ}\text{C}$  para producir un compuesto de la Fórmula general I como se ha definido en la reivindicación 1ª en la que  $R^5$  y  $R^6$  son juntos oxígeno.

20

25        3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª caracterizado adicionalmente por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un hidrocarburo alifático clorado.

30        4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª caracterizado adicionalmente por el hecho de que el hidrocarburo alifático clorado es cloruro de metileno.

1 5a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3a caracterizado adicionalmente por el hecho de que el hidrocarburo alifático clorado es cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o hexacloroetano.

5 6a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado adicionalmente por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde -30° a -10°C.

10 7a.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina caracterizado por el hecho de que un compuesto de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1a, en la que R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> son hidrógeno se trata con un haluro orgánico R<sup>8</sup>X (donde R<sup>8</sup> tiene los mismos valores que el grupo R<sup>3</sup> como se ha definido en la reivindicación 1a pero es diferente de hidrógeno, y X es cloro, bromo o yodo) o un anhídrido de acilo (R<sup>7</sup>CO)<sub>2</sub>O ó un cloruro de acilo R<sup>7</sup>COCl (donde R<sup>7</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1a) para producir un compuesto análogo de la Fórmula I donde R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno.

15 20 8a.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina caracterizado por el hecho de que un compuesto de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1a en la que está presente el enlace doble opcional se hidrogena en presencia de un catalizador para producir un compuesto análogo de Fórmula I en la que está ausente el enlace doble opcional.

25 30 9a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8a caracterizado adicionalmente por el hecho de que el catalizador es paladio al 10% sobre carbono.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

10ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina caracterizado por el hecho de que 14-β-nitrocodeinona o su dimetil-cetal en cloruro de metileno, se trata con tribromuro de boro o tricloruro de boro a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde -50º a 0ºC, y la 14-β-nitromorfinona resultante se reduce con ditionito de sodio para producir 14-β-aminomorfinona.

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10ª caracterizado adicionalmente por el hecho de que la reacción con tribromuro de boro o tricloruro de boro se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo que va desde -30º a -10ºC.

12ª.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de morfina.

15  
20  
25  
30

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

Esta Memoria consta de CUARENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22. MAR 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder

30  
150378

VAL