

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

11

21

NUMERO

468.173

AI

22

FECHA DE PRESENTACION

22-3-1978

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
12325/77	23-3-1977	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFINA"

71 SOLICITANTE (S)
RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED (SJA/SR/FA8482 PAT-406)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O. Box 26, 1-17 Burlington Lane, Londres, W4 2RN, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
RYSZARD JUREK KOBYLECKI, IAN GEOFFREY GUEST, JOHN WILLIAM LEWIS y GORDON WILLIAM KIRBY

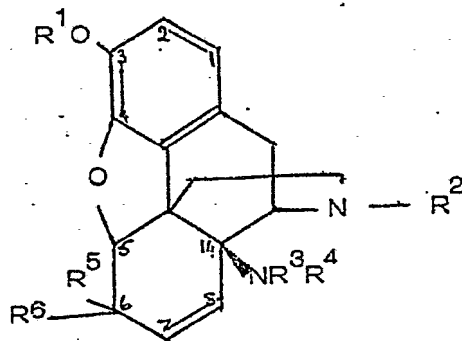
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.456)

jga.

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

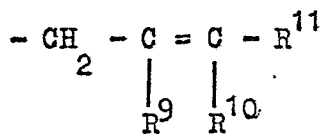
De acuerdo con este invento, se crean compuestos
de la fórmula:



10 en que

R^1 es hidrógeno o alcoholo C_{1-3} ;

15 R^2 es hidrógeno, cicloalcoholo- C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} , propar-
gilo o el grupo



en que R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno, metilo o cloro;

R^3 es hidrógeno, alcoholo C_{1-12} , preferiblemente alcoholo
 C_{5-8} , alqueno C_{3-8} , cicloalcoholo- C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} ,

25 Ar-alcoholo C_{1-5} o Ar-alqueno C_{3-5} , con tal que R^3 no
contenga el sistema $-CH = CH-$ fijado al átomo de nitróge-
no en posición 14;

R^4 es hidrógeno, alcoholo C_{1-8} o el grupo COR^7 en que R^7
es hidrógeno, alcoholo C_{1-11} , alqueno C_{2-7} , Ar, Ar-alco-
30 hilo C_{1-5} , Ar-alqueno C_{2-5} , cicloalcoholo C_{3-8} , ciclo-

- 1 alcohol C_{3-8} -alcoholo C_{1-3} , O-alcoholo C_{1-4} u O-Ar;
 Ar es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alcoholo
 C_{1-3} , hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ;
 R^5 es hidrógeno y R^6 es hidroxilo; o R^5 y R^6 son conjunta-
 mente oxígeno; o R^5 y R^6 pueden ser ambos metoxi cuando
 5 R^1 es metilo;

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

En otro aspecto del invento se crean compuestos de la fórmula I en que:

- 10 R^1 es metilo;
 R^2 es $-COY$ en que Y es hidrógeno, alcoholo C_{1-6} , cicloalcoholo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , fenoxi, benciloxi o β, β, β -tricloroetoxi;
 R^3 y R^4 son hidrógeno;
 15 R^5 y R^6 son ambos metoxi o son conjuntamente oxígeno; y la línea de puntos indica un enlace.

Significados apropiados de R^1 considerados por el invento incluyen hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

- 20 Significados apropiados de R^2 incluyen hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, alilo, 3-metalilo, 3,3-dimetalilo, propargilo, ter-butoxi carbonilo, formilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo, tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo y 3,3-
 25 -dicloroalilo y 3-cloroalilo.

Significados apropiados de R^3 considerados por el invento incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, alilo, 3-metalilo, 3,3-dimetalilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, bencilo,

30

1 α -fenetilo, β -fenetilo, 3-fenpropilo y 4-fenbutilo.

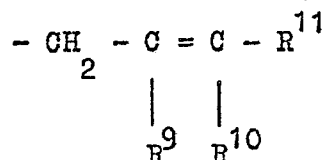
Significados apropiados de R^4 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, cinanoilo, fenilacetilo, 3-fenpropionilo, 4-fenilbutirilo, 5 ciclopropilcarbonilo y ciclobutilcarbonilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en una sal por adición de ácido no tóxica farmacéuticamente aceptable por tratamiento con un ácido apropiado, por ejemplo un ácido inorgánico, tal como ácido 10 clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o un ácido orgánico, tal como ácido acético, propiónico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico o cinámico.

El invento crea también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal 15 farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I manifiestan actividad farmacológica en métodos de ensayo con animales. En 20 particular, los compuestos en que R^2 es cicloalcohol C_{3-7} alcoholo C_{1-4} , propargilo o



25 manifiestan actividad en el sistema nervioso central.

Los compuestos de fórmula I en que R^2 es hidrógeno o $-COY$ se usan principalmente como compuestos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula I

1 Los compuestos de fórmula III en que R^x es cicloalcohol C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} ó COY, en que Y es hidrógeno, alcoholo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenoxi, benciloxi o β, β, β -tricloroetoxi, son nuevos compuestos y ha de entenderse que el invento incluye también estos compuestos y sus métodos de preparación aquí descritos.

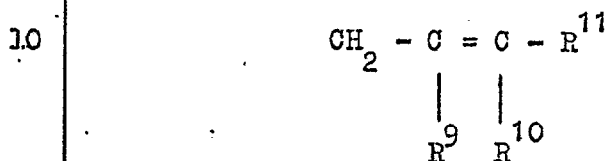
5 Los compuestos de fórmula I en que R^2 es R^x , R^3 y/o R^4 son distintos de hidrógeno pueden ser preparados a partir de los compuestos análogos de fórmula I en que R^2 es R^x , R^3 y/o R^4 son hidrógeno, por métodos normalizados de alcoholación con un órgano-halogenuro $R^8 X$ (en que R^8 tiene los mismos significados que R^3 distintos de hidrógeno, y X es cloro, bromo o yodo) o por acilación por ejemplo con un anhídrido de acilo ($R^7 CO$)₂ o cloruro de acilo $R^7 COCl$ (en que R^7 es como antes se define).

10 Los compuestos de fórmula I en que R^1 es metilo, R^5 y R^6 son ambos metoxi y R^4 es COR^7 en que R^7 es como antes se define, pueden ser reducidos por ejemplo con hidruro de litio y aluminio para proporcionar compuestos de fórmula I.

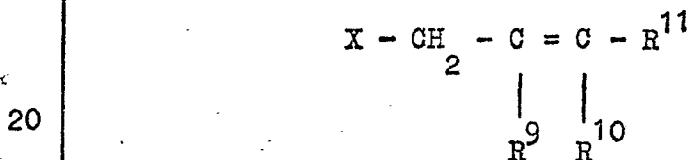
15 Los compuestos de fórmula I en que R^2 es hidrógeno pueden ser preparados a partir de los compuestos análogos de fórmula I en que R^2 es -COY, por métodos normalizados para la eliminación de grupos protectores de N. Métodos apropiados para eliminar el grupo benciloxicarbonilo incluyen hidrogenólisis catalítica y la utilización de HBr/ácido acético, tribromuro de boro o ácido trifluoroacético. Los grupos acilo y alcoxicarbonilo pueden ser eliminados utilizando ácido clorhídrico acuoso o ácido trifluoroacético. El fenoxicarbonilo puede ser eliminado

1 utilizando hidrato de hidrazina. Se apreciará que dado
que estos reaccionantes pueden provocar transformación en
otras partes de la molécula, la selección de los reactivos
más apropiados para eliminar la protección dependerá
5 del compuesto final considerado. A su vez, la selección
del grupo protector dependerá de cuales agentes eliminadores
de protección puedan ser utilizados.

Los compuestos de fórmula I en que R² es ciclo-
alcohol C₃₋₇-alcoholo C₁₋₄, propargilo o el grupo



pueden ser preparados a partir de los compuestos análogos
de fórmula I en que R² es hidrógeno, por tratamiento, res-
pectivamente, con un halogenuro de cicloalcohol C₃₋₇-alco-
15 hilo C₁₋₄, halogenuro de propargilo o halogenuro de alque-
nilo



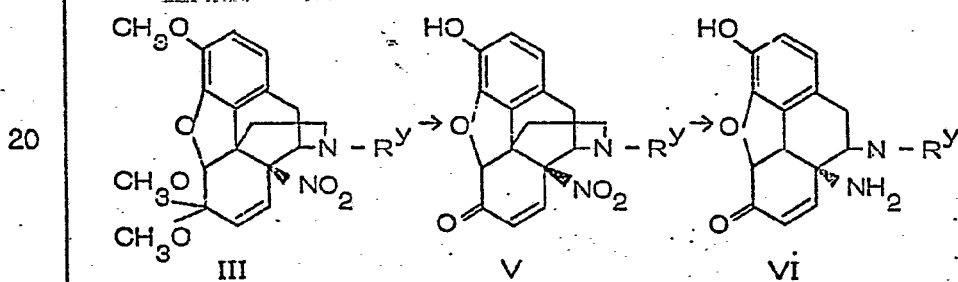
(en que X es cloro, bromo o yodo).

Los compuestos de fórmula I en que R¹ es hidró-
geno pueden ser preparados a partir de los compuestos aná-
logos de fórmula I en que R¹ es metilo, por tratamiento
25 con tribromuro de boro o tricloruro de boro. Convenientemente,
la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidrocarburo
alifático clorado tal como cloroformo, tetracloruro de carbono,
tetracloroetileno o hexacloroetano y
30 del modo más conveniente en cloruro de metileno, a una

1 temperatura de -50 a 0° y preferiblemente de -30 a -10°C .

Los compuestos de fórmula I en que R^1 es hidrógeno, y R^5 y R^6 son conjuntamente oxígeno pueden ser preparados también a partir de los compuestos análogos de fórmula I en que R^1 es metilo y tanto R^5 como R^6 son metoxi, por tratamiento similar con tribromuro de boro o tricloruro de boro.

Los compuestos de fórmula I en que R^1 es hidrógeno, R^2 es cicloalcohol C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} , R^3 y R^4 son hidrógeno; R^5 y R^6 son conjuntamente oxígeno, y está presente el enlace opcional (es decir los compuestos de fórmula VI), pueden ser preparados tratando compuestos de fórmula III con tribromuro de boro o tricloruro de boro a -50 hasta $+0^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a -30 hasta -10° y reduciendo el compuesto resultante de fórmula V por ejemplo con ditionito de sodio (en las fórmulas III, V y VI $R^y =$ cicloalcohol- C_{3-7} -alcoholo C_{1-4})



25 Los compuestos de fórmula I en que R^1 es metilo, y R^5 y R^6 son conjuntamente oxígeno pueden ser preparados a partir de los compuestos análogos de fórmula I en que R^1 es metilo y tanto R^5 como R^6 son metoxi, por tratamiento con un ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico.

30

1 Los compuestos de fórmula I en que R⁵ es hidró-
geno y R⁶ es hidroxilo pueden ser preparados a partir de
los compuestos análogos de fórmula I en que R⁵ y R⁶ son
conjuntamente oxígeno, por tratamiento con borohidruro de
5 sodio en un alcohol inferior tal como metanol o etanol o
por tratamiento con ácido formamidino-sulfínico.

Los compuestos de fórmula I en que está ausente
el enlace opcional pueden ser preparados a partir de com-
puestos análogos de fórmula I en que está presente el en-
lace opcional, por hidrogenación en presencia de un cata-
10 lizador tal como un catalizador de platino o preferible-
mente un catalizador de paladio tal como paladio al 10%
sobre carbón, llevando a cabo la reducción en un disolven-
te tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o un
alcohol inferior tal como metanol, etanol o isopropanol.

15 Los compuestos de fórmula I en que R¹ es alcohilo
C₁₋₃ pueden ser preparados a partir de los compuestos
análogos de fórmula I en que R¹ es hidrógeno por métodos
normalizados para preparar aril-éteres, por ejemplo trata-
miento del correspondiente fenóxido con un halogenuro de
20 alcohilo C₁₋₃.

Ha de entenderse que el invento comprende tam-
bién los procedimientos para la preparación de los compues-
tos de fórmula I que aquí se describen.

25 El invento es ilustrado por los siguientes ejem-
plos no limitativos en que las temperaturas están en gra-
dos centígrados.

1

EJEMPLO 114- β -nitro-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal

Una solución de N-ciclopropilmetilnortebaína (1,48 g) en metanol absoluto (150 ml) fue purgada con nitrógeno seco durante 15 minutos. Se añadió una solución de amoníaco seco en metanol absoluto (3 ml), seguido por tetranitrometano (1,2 ml). La solución fue agitada durante la noche (15 horas) en la oscuridad. El metanol fue eliminado en vacío, y el semisólido resultante fue triturado con cloroformo. El material sólido fue recogido por filtración, bien lavado con cloroformo y desechado. La evaporación del filtrado dió un aceite coloreado de naranja, que fue aplicado a la parte superior de una corta columna de alúmina de calidad III y eluido con cloroformo. Los eluyentes combinados fueron evaporados y dieron 14- β -nitro-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal en forma de un sólido de color amarillo pálido que fue recristalizado en etanol como placas brillantes (1,21 g, 67%), p.f. : 215-216°.

10

15

20

EJEMPLO 214- β -nitro-N-ciclobutilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal

25

Este fue preparado por el método general del Ejemplo 1, y se obtuvo como placas brillantes de color amarillo pálido al recristalizar en etanol, p.f. 213-214°.

1

EJEMPLO 314- β -nitro-N-fenoxicarbonilnorcodeinon-dimetil-cetal

Este fue preparado por el método general del Ejemplo 1, y se obtuvo en forma de placas incoloras al recristalizar en una mezcla de dietiléter/éter de petróleo (p.e. 40-60°), p.f. 186-187,5°.

EJEMPLO 4

10

14- β -nitro-N-benciloxicarbonilnorcodeinon-dimetil-cetal

Este fue preparado por el método general del Ejemplo 1, y se obtuvo como placas incoloras al recristalizar en diisopropiléter, p.f. 163-164°.

15

EJEMPLO 514- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal

Una solución caliente de 14- β -nitro-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal (2,5 g) en metanol absoluto (250 ml) fue tratada con polvo de zinc (4,0 g) y cloruro de amonio (4,0 g) y calentada a reflujo con agitación durante 1 1/2 horas. El metanol fue eliminado de la mezcla de reacción enfriada en vacío, y el residuo fue triturado con cloroformo, los residuos sólidos fueron eliminados por filtración, y bien lavados con cloroformo. Los extractos orgánicos fueron agitados con hidróxido de sodio acuoso 2 N para eliminar sales de zinc, y la capa en cloroformo fue separada, lavada con agua, secada y evaporada para dar un aceite incoloro. El aceite fue hecho pasar hacia abajo

30

30038

1 de una corta columna de alúmina de calidad III en cloroformo para eliminar impurezas polares y los eluyentes fueron evaporados en vacío. El residuo oleoso cristalizó al triturar con una mezcla de éter de petróleo/dietiléter, el producto sólido fue cristalizado en éter de petróleo (p.e. 5 60-80°) para dar 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal en forma de cristales voluminosos e incoloros (1,47 g, 66%) p.f. 153,5-155°.

EJEMPLO 6

10

14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal (1,0 g) en HCl 2 N (20 ml) fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas. El 15 pH fue ajustado a 7,0 con bicarbonato de sodio y la solución resultante fue extraída con cloroformo, los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados para dar un sólido incoloro, que después de recristalización en éter de petróleo (p.e. 60-80°C) a -30° dieron 20 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona en forma de un polvo cristalino incoloro (0,55 g, 70%) p.f. 122-125°.

EJEMPLO 7

25

14- β -amino-N-benciloxicarbonilnorcodeinon-dimetil-cetal

Este fue preparado utilizando el método general del Ejemplo 5 y se obtuvo con un rendimiento de 97% en forma de una espuma estable. La recristalización de esta espuma en etanol acuoso dió 14- β -amino-N-benciloxicarbonilnor

30

1 codeinon-dimetil-cetal como un polvo microcristalino inco-
loro, p. f. 72-75º.

EJEMPLO 8

14- β -metilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

5 (a) Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (2,0 g) en acetona acuosa al
10% (100 ml) fue tratada con bicarbonato de sodio (5 g) y
yoduro de metilo (1,07 g) y calentada a reflujo durante 45
10 minutos. Los disolventes fueron eliminados en vacío, el re-
siduo oleoso disuelto en HCl 2 N (20 ml) y mantenido a la
temperatura ambiente durante 2 horas. El pH fue ajustado a
7,0 con bicarbonato de sodio, y la solución fue extraída
con cloroformo. Los extractos combinados fueron lavados, se-
15 cados y evaporados en vacío para dar un aceite. El material
deseado fue separado de la mezcla de productos por cromato-
grafía sobre gel de sílice (cloroformo/10% de metanol). Se
obtuvo 14- β -metilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona
(0,23 g) en forma de agujas amarillas por recristalización
20 en éter de petróleo (p.e. 60-80º), p.f. 128 - 129º.

(b) Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnor-
codeinon-dimetil-cetal (4,0 g) en cloroformo (60 ml) fue
enfriada a 0º, tratada con trietilamina (4 ml) y cloroformio-
miato de etilo (1,2 g) y agitada a la temperatura ambiente
25 durante 1 hora. Los disolventes fueron eliminados en vacío,
el residuo fue triturado con dietiléter, las sales iónicas
fueron eliminadas por filtración, bien lavadas con cloroformo,
y los filtrados fueron evaporados. El sólido resultan-
te fue añadido a una suspensión enfriada con hielo de hidru

1 ro de aluminio y litio (2 g) en tetrahidrofurano (60 ml) y
la mezcla resultante fue agitada a la temperatura ambiente
durante 24 horas. El hidruro de litio y aluminio en exceso
fue descompuesto por adición de una solución acuosa satura
da de sulfato de sodio, las sales de aluminio fueron elimi
5 nadas por filtración y bien lavadas con cloroformo. Los ex
tractos combinados fueron evaporados, y el residuo fue di
suelto en una mezcla de cloroformo y HCl 2 H, y mantenido
a la temperatura ambiente durante 2 horas. El pH fue ajús
tado a 7,0 con bicarbonato de sodio, la mezcla fue extraí
da con cloroformo, los extractos combinados fueron lavados
10 con agua, secados y evaporados. El aceite resultante fue
hecho pasar hacia abajo por una corta columna de alúmina
calidad III para eliminar material polar y los eluyentes
fueron evaporados. El aceite resultante cristalizó al tri
15 turar con dietiléter, y dió 14- β -metilamino-N-ciclopropil
metilnorcodeinona como agujas amarillas en éter de petró
leo (p.e. 60-80°), p.f. 128-129°, idénticas al caso (a) an
terior.

20

EJEMPLO 914- β -etilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil
-norcodeinon-dimetil-cetal (5,0 g) en cloroformo (60 ml)
25 fue enfriada a 0°, tratada con trietilamina (5 ml) y cloru
ro de acetilo (1,1 g) y agitada durante 1 hora a la tempe
ratura ambiente. El cloroformo fue eliminado en vacío y el
semisólido resultante fue triturado con dietiléter, las sa
les iónicas fueron eliminadas por filtración y bien lava
30

1 das con dietiléter. Los filtrados fueron evaporados y el
sólido resultante fue reducido por adición en porciones a
una suspensión agitada, enfriada con hielo, de hidruro de
aluminio y litio (3 g) en tetrahidrofurano (60 ml) durante
5 minutos, la mezcla resultante fue agitada luego a la tem-
5 peratura ambiente durante 20 horas. El hidruro de litio y
aluminio en exceso fue descompuesto por adición de una so-
lución acuosa saturada de sulfato de sodio, las sales de
aluminio fueron eliminadas por filtración, bien lavadas con
cloroformo, y los extractos combinados fueron evaporados.
10 El residuo fue disuelto en una mezcla de cloroformo y HCl
2 N y mantenido a la temperatura ambiente durante 2 horas.
El pH fue ajustado a 7,0 con bicarbonato de sodio, la mez-
cla fue extraída con cloroformo, los extractos combinados
fueron lavados con agua, secados y evaporados para dar un
15 aceite. El aceite fue hecho pasar hacia abajo por una cor-
ta columna de alúmina calidad III en cloroformo para elimi-
nar impurezas polares, y los eluyentes fueron evaporados,
para dar un aceite, que cristalizó al triturar con dietil-
éter para dar 14- β -etilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeino-
20 na (2,18 g) en forma de rosetas incoloras, en éter de pe-
tróleo (p.e. 60-80°), p.f. 166-169,5°.

EJEMPLO 10

14- β -ciclopropilmetilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

25 Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (2,5 g) en piridina (6 ml) fue
enfriada a 0°, tratada con cloruro de ciclopropilcarbonilo
30 (0,65 g), y la mezcla fue agitada durante 1 hora a tempera

1 tura ambiente. La mezcla fue vertida en agua, extraída con
cloroformo, los extractos fueron lavados con solución sa-
turada de bicarbonato de sodio, bien lavados con agua, se
cados y evaporados en vacío para dar un aceite. Este acei-
5 te fue disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) y fue reduci-
do por adición gota a gota durante 5 minutos a una suspen-
sión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,3 g) en te-
trahidrofurano (60 ml), siendo luego la suspensión calen-
tada a reflujo durante 2 horas. El hidruro de litio y alu-
minio en exceso en la mezcla de reacción enfriada fue des-
10 truido por la adición de una solución acuosa saturada de
sulfato de sodio, las sales de aluminio fueron eliminadas
por filtración y bien lavadas con cloroformo. Los filtra-
dos combinados fueron diluidos con agua (100 ml), extraí-
dos con cloroformo, los extractos combinados fueron lava-
15 dos con agua, secados y evaporados en vacío para dar un
aceite. El aceite fue disuelto en una mezcla de HCl 2 N y
cloroformo y mantenidos durante 2 horas a la temperatura
ambiente. El pH fue ajustado a 7,0 con bicarbonato de so-
dio, la mezcla fue extraída con cloroformo, los extractos
20 combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados.
El aceite resultante fue hecho pasar hacia abajo por una
corta columna de alúmina de calidad III en cloroformo, y
los eluyentes fueron evaporados. El aceite resultante cris-
talizó al triturar con dietiléter, y fue recrystalizado
25 en una mezcla de éter/éter de petróleo (p.e. 60-80º) para
dar 14- β -ciclopropilmetilamino-N-ciclopropilmetilnorcodei-
nona (1,19 g, 47%) en forma de placas incoloras, p.e.
105-106º.

1

EJEMPLO 1114- β -formilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal (2,0 g) en ácido fórmico al 90% (15 ml) fue calentada a 50-55° durante 5 horas. La solución enfriada fue neutralizada con solución saturada de bicarbonato de sodio, fue extraída en cloruro de metilenc, los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados. El producto sólido fue recristalizado en una mezcla de dietiléter/diclorometano/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 14- β -formilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona (1,15 g, 60%) en forma de largas agujas incoloras, p.f. 227-230°.

10

15

EJEMPLO 1214- β -acetilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal (1,0 g) en piridina (6 ml) fue enfriada a 0°, tratada con anhídrido de ácido acético (3 ml) y agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. La piridina fue eliminada en vacío, y el residuo oleoso fue disuelto en HCl 2 N y permaneció durante 2 horas a la temperatura ambiente. El pH fue ajustado a 7,0 con bicarbonato de sodio, la mezcla fue extraída con cloruro de metileno, los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados en vacío. El aceite resultante fue hecho pasar hacia abajo por una corta columna de alúmina de calidad III para eliminar impurezas polares y los elu-

20

25

30

30038

1 yentes fueron evaporados. La trituration con éter del acei-
te resultante provocó cristalización y se obtuvo 14- β -
acetilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona (0,63 g, 64%)
por recristalización en dietiléter/éter de petróleo (p.e.
40-60°) en forma de largas agujas incoloras, p.f. 189-189,5°.

5

EJEMPLO 13

14- β -propionilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

10 Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (2,5 g) en cloroformo (60 ml)
fue enfriada a 0°C, tratada con trietilamina (2,5 ml), clo-
ruro de propionilo (1,0 g) y agitada durante 1 hora. La so-
lución fue tratada con HCl 2 N (50 ml) y agitada durante
2 horas. La mezcla fue neutralizada con bicarbonato de so-
15 dio y extraída con cloroformo. Los extractos combinados
fueron lavados con agua, secados y evaporados para dar un
aceite, que cristalizó al triturar con dietiléter. El pro-
ducto sólido fue recristalizado en una mezcla de acetona/
/diisopropiléter para dar 14- β -propionilamino-N-ciclopro-
20 pilmetilnorcodeinona (2,48 g) en forma de placas brillan-
tes incoloras, p.f. 221-224°.

EJEMPLO 14

25 14- β -cinamoilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil- -cetal

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (2,0 g) en piridina (10 ml) fue
enfriada a 0°, tratada con cloruro de cinamoilo (0,90 g) y

1 agitada durante la noche a la temperatura ambiente. La pi-
ridina fue eliminada en vacío, el residuo disuelto en clo-
roformo, lavado con solución de bicarbonato de sodio y con
5 agua, secado y evaporado en vacío. El residuo oleoso fue
hecho pasar hacia abajo por una corta columna de alúmina
de calidad I en cloroformo, los eluyentes fueron evapora-
dos para dar un aceite, que fue cristalizado al triturar
con una mezcla de éter/dioxano. El producto sólido fue re-
cogido por filtración y recristalizado en dioxano para dar
10 14- β -cinamoilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-
-cetal (1,32 g, 55 %) en forma de agujas incoloras, p.f.
126-128°.

EJEMPLO 15

14- β -cinamoilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

15 (a) Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (4,0 g) en HCl 2 N (10 ml) fue
mantenida a la temperatura ambiente durante 2 horas. Esta
solución fue neutralizada por un gran exceso de bicarbona-
20 to de sodio, fue enfriada a 0°, tratada con agua (50 ml),
con cloroformo (100 ml), con cloruro de cinamoilo recién-
temente preparado (a partir de ácido cinámico [2,04 g]), y
agitada vigorosamente a la temperatura ambiente durante
30 minutos. La capa en cloroformo fue separada, la capa
25 acuosa fue extraída con cloroformo, y los extractos combi-
nados fueron lavados con agua, secados y evaporados. El
aceite resultante fue hecho pasar hacia abajo por una cor-
ta columna de alúmina de calidad I en cloroformo y los elu-
yentes fueron evaporados. El aceite resultante cristalizó

1 al triturar con dietiléter/etanol, el producto fue recogido por filtración y recristalizado en dietiléter para dar 14- β -cinamoilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona (2,79 g) en forma de cristales incoloros en forma de agujas con p.f. 127°. (Una preparación repetida utilizando métodos
5 idénticos dió como resultado un producto de configuración cristalina diferente p.f. 180-181°, idéntico según cromatografía en capa delgada, y análisis de IR, RMN y elemental).

(b) El compuesto puede también ser preparado por la
10 hidrólisis ácida prolongada de 14- β -cinamoilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal.

EJEMPLO 16

15 14- β -dimetilamino-N-benciloxicarbonilnorcodeinon-dimetil-
-cetal

Una solución de 14- β -amino-N-benciloxicarbonil
norcodeinon-dimetil-cetal (2,27 g) en acetona (80 ml) fue
tratada con carbonato de potasio anhidro (5,0 g), con agua
20 (10 ml) y con yoduro de metilo (50 ml) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 20 horas. (Después de 15 minutos se observó un cambio de color [de amarillo oscuro a paja], indicando la cromatografía en capa delgada la conversión en el derivado monometílico). La acetona fue eliminada en
25 vacío, el residuo fue disuelto en agua, extraído con cloroformo, los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados, para dar el producto en forma de un sólido cristalino (2,2 g).

1

EJEMPLO 1714- β -acetilamino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnormorfinona

5 Esta fue preparada a partir de 14- β -acetilamino-N-ciclopropilmetil-normorfinona por hidrogenación catalítica con Pd/C al 10% en solución metanólica. El producto 14- β -acetilamino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnormorfinona fue obtenido como agujas incoloras largas por recristalización en una mezcla de diclorometano/éter de petróleo (p.e. 40-60°), p.f. 219-220°.

10

EJEMPLO 1814- β -acetilamino-N-ciclopropilmetilnormorfina

15 Una solución de 14- β -acetilamino-N-ciclopropilmetilnormorfinona (1,1 g) en metanol (200 ml) fue tratada con borchidruro de sodio (0,30 g) y agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución fue acidificada con ácido acético glacial, neutralizada con bicarbonato de sodio, y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. 20 El residuo sólido fue triturado con diclorometano y las sales iónicas fueron eliminadas por filtración; la evaporación del filtrado y la trituración con éter de petróleo dieron un sólido incoloro. El producto dió 14- β -acetilamino-N-ciclopropilmetilnormorfina (0,57 g) al recristalizar 25 en diclorometano/éter de petróleo (p.e. 40-60°), que fundía lentamente en el margen de 193-200°.

30

30038

1

EJEMPLO 1914- β -dimetilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

5

10

15

20

25

30

Una solución de 14- β -dimetilamino-N-benciloxicar
bonilnorcodeinon-dimetil-cetal (2,35 g) en dietil-éter fue
tratada a 0° con HBr/ácido acético (20 ml) y agitada a la
temperatura ambiente durante 1 1/2 horas. La mezcla fue
disuelta en hielo-agua, extraída con éter de petróleo (p.e.
40-60°) (3 veces) para eliminar bromuro de bencilo, el pH
fue ajustado a 7,0 con bicarbonato de sodio, y luego fue
extraído con cloroformo. Los extractos en cloroformo combi
nados fueron secados y evaporados en vacío para dar una es
puma incolora (1,50 g). La espuma fue disuelta en acetona
(50 ml), tratada con agua (5 ml), con carbonato de potasio
(5 g), con yoduro de potasio (5 g) y con bromuro de ciclo
propilmetilo (0,75 g), y calentada bajo reflujo durante
1 1/2 horas. La acetona fue eliminada bajo presión reduci
da, el residuo fue disuelto en agua, extraído con cloroformo,
y los extractos combinados fueron lavados, secados y
evaporados. El aceite resultante fue hecho pasar hacia aba
jo por una corta columna de alúmina de calidad III en ace
tato de etilo, y los eluyentes fueron evaporados. El acei
te resultante cristalizó al reposar y fue recrystalizado en
ciclohexano para dar 14- β -dimetilamino-N-ciclopropilmetil
norcodeinona (1,01 g) en forma de placas de color amarillo
pálido, p.f. 185-186,5°.

1

EJEMPLO 2014- β -cinamoilaminonorcodeinona

Una solución de 14- β -amino-N-benciloxicarbonil norcodeinon-dimetil-cetal (10,0 g) en cloroformo (100 ml) fue enfriada a 0°, tratada con trietilamina (0,5 ml) y cloruro de cinamoilo recientemente preparado (a partir de ácido cinámico, 3,0 g) y agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes fueron eliminados en vacío y el residuo fue triturado con éter, las sales iónicas fueron eliminadas por filtración y bien lavadas con éter. Los filtrados combinados fueron evaporados en vacío para dar un aceite incoloro. El aceite fue disuelto en HBr/ácido acético (20 ml) y mantenido a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución fue diluida con agua fría, extraída con dietiléter (3 veces), neutralizada con bicarbonato de sodio, y la solución fue extraída con cloroformo. Los extractos combinados fueron lavados, secados y evaporados para dar un aceite, que cristalizó al triturar con dietiléter. El producto, 14- β -cinamoilaminonorcodeinona (6,7 g) tenía un p.f. 175-176°.

20

15

10

5

C

EJEMPLO 2114- β -cinamoilamino-N-alil-norcodeinona

Una solución de 14- β -cinamoilaminonorcodeinona (2,0 g) en acetona (200 ml) fue tratada con agua (20 ml), con bicarbonato de sodio (5 g) y con yoduro de alilo recientemente destilado (0,86 g), y fue calentada a reflujo durante 6 horas. Los disolventes fueron eliminados en va-

30

25

30038

1 cío, el residuo fue disuelto en agua (100 ml) y extraído
con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron la-
vados con agua, secados y evaporados en vacío para dar un
aceite incoloro, que fue hecho pasar hacia abajo por una
5 corta columna de alúmina de calidad III en acetato de eti-
lo. Los eluyentes fueron evaporados y el aceite resultan-
te cristalizó al triturar con éter de petróleo. El produc-
to 14- β -cinamoilamino-N-alilnorcodeinona (0,75 g) fue re-
cristalizado en una mezcla de dietiléter/éter de petróleo
10 (p.e. 60-80°) en forma de un polvo microcristalino incolo-
ro, p.f. 128-131° como un vidrio transparente.

EJEMPLO 22

14- β -amino-N-ciclopropilmetilnormorfinona

15 (a) Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetil-
norcodeinon-dimetil-cetal (2,0 g) en diclorometano (60 ml)
fue enfriada a -60°, tratada con tribromuro de boro (3,0
ml), y la mezcla fue agitada a -20- hasta -30° durante 1
hora. La mezcla de reacción fue diluída con metanol (10
20 ml), alcalinizada hasta pH 13 por adición gota a gota de
solución 2N de hidróxido de sodio, dejada reposar durante
5 minutos, y luego neutralizada por paso de CO₂ gaseoso.
La mezcla de reacción fue extraída con cloroformo/metanol
(4:1), los extractos fueron secados y evaporados para dar
25 un sólido oleoso pardo. Este fue aplicado a una corta colum-
na de alúmina de calidad III en cloroformo, y eluído con
cloroformo/metanol al 10%. Los eluatos amarillos pálidos
fueron evaporados para dar un sólido amarillo, que fue re-
30 cristalizado en una mezcla de dietiléter/éter de petróleo

1 (p.e. 40-60°) para dar 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnor
morfinona (2,56 g, 33%) en forma de agujas de color amari
llo pálido, p.f. 138-141°.

(b) (i) Una solución de 14- β -nitro-N-ciclopropilme
5 tilnorcodeinona (o el correspondiente dimetilcetal) en
cloruro de metileno fue enfriada a -60°, tratada con tri-
bromuro de boro y agitada a -20 hasta -30° durante 1 hora.
La mezcla de reacción fue tratada con metanol, vertida en
solución diluida de hidróxido de sodio, neutralizada por
paso de CO₂ gaseoso, y extraída con cloruro de metileno.
10 La evaporación de los extractos y la recrystalización del
aceite resultante a partir de una mezcla de dietiléter/
éter de petróleo (p.e. 40-60°) dió 14- β -nitro-N-ciclopro
pilmetilnormorfinona en forma de cristales configurados en
forma de agujas de color amarillo pálido.

15 (ii) Una solución de 14- β -nitro-N-ciclopropil
metilnormorfinona en metanol fue tratada con una suspensión
acuosa de ditionito de sodio (en exceso) y la mezcla resul
tante fue calentada a débil reflujo durante la noche. La
eliminación del disolvente, la extracción del residuo de
20 reacción y la evaporación de los extractos dió 14- β -ami
no-N-ciclopropilmetilnormorfinona idéntica a la descrita
en (a) anteriormente.

EJEMPLO 23

25 14- β -metilamino-N-ciclopropilmetilnormorfinona

Una solución de 14- β -metilamino-N-ciclopropil
metilnorcodeinona (1,0 g) en diclorometano (60 ml) fue en
30 friada a -60°, tratada con tribromuro de boro (1,5 ml) y

1 -agitada a -20 hasta -30° durante 1 hora. La mezcla fue di-
luída con metanol (5 ml), vertida en solución diluída de
hidróxido de sodio, se dejó reposar durante 5 minutos, se
neutralizó por paso de CO_2 gaseoso, y la mezcla resultante
se extrajo con cloroformo/metanol (4:1). Los extractos com-
5 binados fueron secados, evaporados en vacío, y el aceite
resultante fue aplicado a una corta columna de alúmina de
calidad III, eluídos con cloroformo para eliminar impure-
zas no polares, y luego con cloroformo/10 % de metanol, y
los eluyentes fueron evaporados para dar un sólido que fue
10 recristalizado en una mezcla de dietiléter/éter de petróleo
(p.e. $40-60^{\circ}$) para dar 14- β -metilamino-N-ciclopropilmetil
normorfinona (0,44 g, 46%) en forma de un sólido cristali-
no de color amarillo pálido, que funde por encima de 155°
con descomposición.

15

EJEMPLO 2414- β -amino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dime-
til-cetal

20

25

30

Una solución de 14- β -amino-N-ciclopropilmetilnor-
codeinon-dimetil-cetal (2,0 g) en metanol (100 ml) fue hi-
drogenada a la presión atmosférica sobre Pd/C al 10% (400
mg) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. El cataliza-
dor fue eliminado por filtración, el filtrado fue evapora-
do hasta sequedad, el aceite resultante fue cristalizado en
éter de petróleo (p.e. $40-60^{\circ}$) a -60° . El sólido fue recri-
stalizado en éter de petróleo (p.e. $40-60^{\circ}$) a -60° para dar
14- β -amino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetil-norcodeinon-di-
metil-cetal (1,59 g, 76%) en forma de un sólido microcrista-
talino incoloro, p.f. $108-112^{\circ}$.

EJEMPLO 2514- β -formilamino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnorcodeinona

1
5
10
15
20

(a) Una solución de 14- β -amino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal (1,50 g) en ácido fórmico al 90% (15 ml) fue calentada a 80° durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada fue neutralizada con solución saturada de bicarbonato de sodio, extraída con cloroformo, los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados. El aceite resultante cristalizó al triturar con dietiléter y fue recrystalizado en una mezcla de acetona/diisopropiléter para dar 14- β -formilamino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnorcodeinona (1,10 g, 79%) en forma de agujas incoloras, p.f. 210-213°C.

(b) La reducción catalítica de una solución en acetato de etilo de 14- β -formilamino-N-ciclopropilmetilnorcodeinona utilizando Pd/C al 10% a la presión atmosférica, dió también 14- β -formilamino-7,8-dihidro-N-ciclopropilmetilnorcodeinona, idéntica la descrita en (a) anteriormente.

EJEMPLO 2614- β -amino-N-ciclobutilmetilnorcodeinon-dimetil-cetal

25
30

Este fue preparado por el método general del Ejemplo 5 y se obtuvo en forma de cristales voluminosos incoloros al recrystalizar en éter de petróleo (p.e. 60-80°), p.f. 133,5 - 135°C.

1

EJEMPLO 2714- β -amino-N-ciclobutilmetilnorcodeinona

5

Esta fue preparada por el método general del Ejemplo 6, y se obtuvo en forma de agujas incoloras al recristalizar en éter de petróleo (p.e. 60-80°), p.f. 173-176°.

EJEMPLO 2814- β -formilamino-N-ciclobutilmetilnorcodeinona

10

Esta fue preparada por el método general del Ejemplo 11, y se obtuvo en forma de agujas incoloras al recristalizar en una mezcla de dietiléter/éter de petróleo (p.e. 40-60°), p.f. 203,5°.

15

EJEMPLO 2914- β -amino-N-ciclobutilmetilnormorfinona

20

Esta fue preparada por el método general del Ejemplo 23, y se obtuvo en forma de finas agujas incoloras al recristalizar en mezcla de dietiléter/éter de petróleo (p.e. 40-60°), p.f. 135-138°C (en forma de masa fundida vítrea).

EJEMPLO 30

25

14- β -hexanoilaminonorcodeinona

30

(i) Una solución de 14- β -amino(N-benciloxicarbonil)-norcodeinon-dimetil-cetal en diclorometano fue acilada con cloruro de hexanoilo utilizando el método general del Ejemplo 13, y el dimetilcetal resultante fue hidrolizado en una

1 solución en tetrahidrofureano utilizando el procedimiento del Ejemplo 13. La resultante 14-β-hexanoilamino-(N-benciloxicarbonil)-norcodeinona se obtuvo en forma de cristales incoloros en dietiléter, p.f. 84-85°.

5 (ii) Una solución de 14-β-hexanoilamino(N-benciloxicarbonil)norcodeinona en anisol fue tratada con una solución recientemente preparada de HBr/ácido acético y agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue vertida en hielo/agua, extraída con éter (3 veces), y los extractos fueron desechados. La capa acuosa fue neutralizada con solución concentrada de hidróxido de sodio, extraída con diclorometano, los extractos fueron lavados, secados y evaporados, para dar un aceite amarillo pálido que
 10 cristalizó al triturar con una mezcla de dietiléter/metanol para dar un sólido incoloro, que fue recogido por filtración, bien lavado con dietiléter, y secado en vacío, p.f. 168,5-170°.

EJEMPLO 31

20 14-β-hexanoilaminonormorfinona

Una solución de 14-β-hexanoilaminonorcodeinona fue desalcoholada utilizando el método general del Ejemplo 23, y el producto se obtuvo en forma de cristales voluminosos incoloros al recrystalizar en etanol, p.f. 267,5-269°.

25

30

1

EJEMPLO 3214- β -hexanoilamino(N-propargil)norcodeinona

5

Una solución de 14- β -hexanoilaminonorcodeinona en acetona fue alcoholada utilizando el método general del Ejemplo 8a, y el producto se obtuvo en forma de cristales incoloros al cristalizar en etanol acuoso, p.f. 162,5-164,5°.

EJEMPLO 33

10

14- β -hexanoilamino(N-dimetilalil)norcodeinona

15

Una solución de 14- β -hexanoilaminonorcodeinona en acetona fue alcoholada utilizando el método general del Ejemplo 8a, y el producto se obtuvo en forma de cristales incoloros al cristalizar en etanol acuoso, p.f. 252-253°.

EJEMPLO 34

20

14- β -hexanoilamino(N-3-cloroalil)-norcodeinona

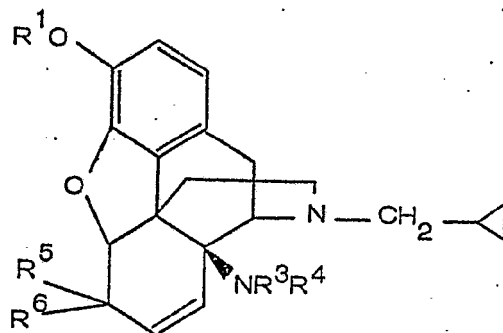
25

Una solución de 14- β -hexanoilaminonorcodeinona en acetona fue alcoholada utilizando el método general del Ejemplo 8a, empleando una mezcla cis:trans de isómeros (20% cis : 80% trans) de 1,3-dicloro-prop-1-eno. Dos productos muy similares fueron aislados por cristalización fraccionada parcial en dietiléter/éter de petróleo (p.e. 40-60°), y tenían p.f. 81-83° y p.f. 130-140° respectivamente.

La tabla describe la preparación de compuestos de la fórmula

30

1



5

preparada tal como se indica por el método de los ejemplos
anteditos, dando la columna final de la tabla el disol-
vente de recristalización.

10

15

20

25

30

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
35	Me	n-C ₃ H ₇	H	=	O	9	115-118,5	P
36	Me	n-C ₄ H ₉	H	=	O	9	110-113,5	P
37	Me	n-C ₅ H ₁₁	H	=	O	9	89,5-90	P
38	Me	n-C ₆ H ₁₃	H	=	O	9	43-45	P ⁷
39	Me	n-C ₇ H ₁₅	H	=	O	9	195-196*	A/M/E
40	Me	H	COC ₃ H ₇	=	O	13	203-205,5	DIPE/A/H
41	Me	H	COC ₄ H ₉	=	O	13	176,5-178,5	DIPE/A
42	Me	H	COC ₅ H ₁₁	=	O	13	119,5-120	E/P
43	Me	H	COC ₆ H ₁₃	=	O	13	63-66	E/P
44	H	n-C ₄ H ₉	H	=	O	23	110-113,5	E/P
45	H	n-C ₅ H ₁₁	H	=	O	23	216-218	CH
46	H	n-C ₆ H ₁₃	H	=	O	23	219-224	E/P
47	H	n-C ₇ H ₁₅	H	=	O	23	168-170	C/P
48	H	CH ₂ -c-C ₈ H ₅	H	=	O	23	174-176	CH

Ej.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
49	H	H	CHO	=	O	23	219-221	A/P
50	H	H	COCH ₃	=	O	23	156-157	E/P
51	H	H	COC ₂ H ₅	=	O	23	208-213	E/P
52	H	H	COC ₃ H ₇	=	O	23	116-118	E/P
53	H	H	COC ₄ H ₉	=	O	23	114-115	E/P
54	H	H	COC ₅ H ₁₁	=	O	23	94-96	E/P
55	H	H	COC ₆ H ₁₃	=	O	23	126-128	E/P
56	H	H	COCH=CHPh	=	O	23	223-224	E/A/P
57	H	H	COCH ₃	H	OH ⁴	18	212-214	DCM/P
58	Me	n-C ₈ H ₁₇	H	=	O	9	166-169*	M/E
59	Me	CH ₂ CH ₂ -c-C ₃ H ₅	H	=	O	9	124-127	P
60	Me	CH ₂ -c-C ₈ H ₁₅	H	=	O	9	126-128,5	P
61	Me	CH ₂ -c-C ₇ H ₁₃	H	=	O	9	106-109	E/P
62	Me	CH ₂ CH=CH ₂	H	=	O	8a	130-132	CH

Ej	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	P.f. °C	Disolvente
63	Me	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	H	=	O	9	247-249	E/P
64	Me	(CH ₂) ₃ CH=CHCH ₃	H	=	O	9	143-145*	M/E
65	Me	CH ₂ Ph	H	=	O	8a	123-125	P
66	Me	(CH ₂) ₂ Ph	H	=	O	8a	115-120	E/P
67	Me	(CH ₂) ₄ Ph	H	=	O	9	91-93	P
68	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-OMe)	H	=	O	9	84,5-86	P
69	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	H	=	O	9	96-97,5	P
70	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Me)	H	=	O	9	120-121	P
71	Me	CH ₂ CH=CH Ph	H	=	O	8a	114-116,5	E/P
72	Me	(CH ₂) ₃ CH=CH Ph	H	=	O	9	185-196*	M/E
73	Me	H	CO-C ₇ H ₁₅	=	O	13	56-59	E/P
74	Me	H	CO-c-C ₃ H ₅	=	O	13	262-235	Et
75	Me	H	COCH ₂ -c-C ₃ H ₅	=	O	13	198,5-200,5	Et
76	Me	H	CO-c-C ₇ H ₁₃	=	O	13	106-109	E/P

Ej	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
77	Me	H	CO-c-C ₈ H ₁₅	=	O	13	81-85	E/P
78	Me	H	COCH=CH ₂	=	O	13	196-198	E/P
79	Me	H	COCH=CHCH ₃	=	O	13	180-183	E/P
80	Me	H	COCH=C(CH ₃) ₂	=	O	13	148-150	E/P
81	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	=	O	13	157-158	E/P
82	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₃	=	O	13	93-95	Et/W
83	Me	H	COCH=CHCH ₂ CH ₃	=	O	13	124-128	E/P
84	Me	H	CO Ph	=	O	13	265-267	Et
85	Me	H	COCH ₂ Ph	=	O	13	186-187	E/P
86	Me	H	CO(CH ₂) ₃ Ph	=	O	13	110,5-115	Et/W
87	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-OMe)	=	O	13	180,5-182,5	Et/W
88	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	13	92-94,5	DIPE
89	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	13	87-88,5	DIPE/P
90	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-OMe)	=	O	13	235-242	DIPE
91	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	13	201-203	DIPE

1
5
10
15
20
25
30

Fj	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
92	Me	H	COCH=CHC ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	13	175,5-177	DIPE
93	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₃ (3,4-Cl)	=	O	13	221-223,5	E/P
94	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CH Ph	=	O	13	92-94	E/P
95	H	n-C ₈ H ₁₇	H	=	O	23	147-148	CH
96	H	CH ₂ CH ₂ -c-C ₈ H ₅	H	=	O	23	107,5-109	CH
97	H	CH ₂ -c-C ₇ H ₁₃	H	=	O	23	169-173	E/P
98	H	CH ₂ -c-C ₈ H ₁₅	H	=	O	23	122-125	CH
99	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	=	O	23	185-186	CH
100	H	(CH ₂) ₃ CH=CHCH ₃	H	=	O	23	174-177*	M/E
101	H	CH ₂ Ph	H	=	O	23	196-197	CH
102	H	(CH ₂) ₂ Ph	H	=	O	23	212-214	E/P
103	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	=	O	23	154-156	CH
104	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-OH)	H	=	O	23	83-85	E/P
105	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	H	=	O	23	190-194	CH

30 25 20 15 10 5 1

Ej	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
106	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Me)	H	=	O	23	97-101	CH
107	H	CH ₂ CH=CH Ph	H	=	O	23	120-122	E/P
108	H	H	CHO	=	O ^A	23	244-245	E/P
109	H	H	CO-C ₇ H ₁₅	=	O	23	136-138	E/P
110	H	H	CO-c-C ₃ H ₅	=	O	23	245-246	Et/W
111	H	H	COCH ₂ -c-C ₃ H ₅	=	O	23	215-217	E/P
112	H	H	CO-c-C ₇ H ₁₃	=	O	23	122-124	E/P
113	H	H	COCH=CH ₂	=	O	23	122-126	E/P
114	H	H	COCH=CHCH ₃	=	O	23	115-120	E/P
115	H	H	COCH=C(CH ₃) ₂	=	O	23	152-155,5	E/P
116	H	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	=	O	23	131-133	E/P
117	H	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₃	=	O	23	170-174	E/P
118	H	H	COCH=CHCH ₂ CH ₃	=	O	23	122-124	E/P
119	H	H	COPh	=	O	23	100-133	E/P

30038

Ej	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Método	p.f. °C	Disolvente
120	H	H	COCH ₂ Ph	=	O	23	220-222,5	E/P
121	H	H	CO(CH ₂) ₃ Ph	=	O	23	163-167	CH
122	H	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	23	208-209	Et/W
123	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-OH)	=	O	23	163-165	E/P
124	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	23	279-281,5	Et
125	H	H	COCH=CHC ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	23	263,5-266	Et
126	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₃ (3,4-Cl ₂)	=	O	23	198-201*	M/E
127	H	CH ₃	CH ₃	=	O	23	116-117d	CH

1

- ▲ 7,8-dihidro
- * clorhidratos
- ≠ cristalización a baja temperatura
- 5 (d) descomposición

Disolventes de cristalización

- A = acetona
- C = cloroformo
- 10 D = dioxano
- E = dietil-éter
- H = hexano
- M = metanol
- P = éter de petróleo (60-80°)
- 15 DCM = diclorometano
- DIFE = di-isopropiléter
- CH = ciclohexano
- Et = etanol
- W = agua

20

25

30

. 30038

1 Los compuestos del invento exhiben acciones farmacológicas por intermedio de receptores opiáceos. Tienen actividad cuando son ensayados en la presencia y/o ausencia de un agente agonístico normalizado (etorfina) en la preparación por vas deferens para ratón estimulado trans

5 muralmente, descrita por Henderson G., Hughes J., Kosterlitz, H., (Brit. J. Pharmacol. 46, 764 [1972]).

En el método de ensayo antes mencionado, de Henderson y otros, ratones albino machos (cepa OLA MFI) son muertos por una ráfaga en la cabeza y se retiraron los "vasa deferentia" y se dispusieron en un baño de órgano aislado de 2 1/2 ml de volumen. Una respuesta "espasmódica" es producida por estimulación a baja frecuencia (0,1 Hz) con impulsos rectilíneos de 0,1 milisegundos. La respuesta es deprimida por un gran número de diferentes agentes farmacológicamente activos (anestésicos locales, depresores de músculos lisos, agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas, estimulantes de α -receptores presinápticos, β -estimulantes y agonísticos narcóticos) pero es posible establecer diferencias entre la depresión de espasmos producida por agentes agonísticos narcóticos y la depresión producida por otros mecanismos, repitiendo el ensayo en la presencia del antagonista narcótico Naloxona (se ha mostrado que el ensayo es un método extremadamente específico de detectar el agente agonístico narcótico y la actividad antagonística [Hughes J., Kosterlitz H., Leslie F.M., Brit. J. Pharmacol 51, 139-140]).

10

15

20

25

La acción antagonista narcótica de los compuestos del invento fue determinada por la aptitud de los compuestos para antagonizar el efecto obtenido por intermedio

1 de receptores opiáceos, producido por la etorfina en este tejido.

Los compuestos han sido examinados en cuanto a actividad agonística en la rata utilizando presión sobre la cola como el estímulo nociceptivo tal como se describe por Green, H.F., y Young P.A., Br. J. Pharmac. Chemother., 5 6, 572 (1951) y en cuanto a la actividad antagonista de morfina en ratas, utilizando el ensayo de sacudimiento de cola modificado respecto del método descrito para ratones por Ben Bassat y otros (Arch Int. Pharmacodyn. 122, 434. 10 [1959]). El estímulo nociceptivo en este ensayo es un baño de agua caliente (55°C).

Compuestos que exhiben actividad en el examen antinociceptivo antedicho son agentes agonísticos o agonísticos parciales en la población de receptores opiáceos y 15 pueden tener utilidad clínica, entre otras cosas, como agentes analgésicos o antidiarréicos. En el antedicho ensayo agonístico en vivo, el compuesto del Ejemplo 54, cuando era administrado subcutáneamente, tenía una DE_{50} de 0,0036 mg/kg y el compuesto del Ejemplo 38, cuando se administraba subcutáneamente, tenía una DE_{50} de 1,92 mg/kg. (En este 20 ensayo, la morfina [S.C.] tenía una DE_{50} de 0,66 mg/kg).

Compuestos que exhiben actividad en el antedicho experimento antagonista de morfina son agentes antagonistas o agonísticos parciales en la población de receptores opiáceos y pueden encontrar utilidad clínica, entre 25 otras cosas, como analgésicos, como antagonistas para utilizarse en caso de intoxicación por opio, como antagonistas en la inversión de efectos opiáceos, y como agentes de mantenimiento para utilizarse en el tratamiento de adicción o

1 toxicomanía opiácea. En el antedicho ensayo antagonista en vivo, el compuesto del Ejemplo 49, cuando era administrado subcutáneamente tenía una DA_{50} de 0,132 mg/kg, y el compuesto del Ejemplo 48, cuando era administrado subcutáneamente, tenía una DA_{50} de 0,0027 mg/kg (en este ensayo, la

5 Naloxona (S.C.) tenía una DA_{50} de 0,0056 mg/kg).

Las composiciones terapéuticas pueden estar en una forma apropiada para administración por vía oral, rectal o parenteral. Dichas composiciones orales pueden tener la forma de cápsulas, tabletas, gránulos o preparados líquidos tales como elixires, jarabes o suspensiones.

10

Las tabletas contienen como ingrediente activo un compuesto de fórmula I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en mezcla con excipientes que son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser diluyentes inertes tales como fosfato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa o dextrosa; agentes granuladores y desintegradores tales como almidón; agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma acacia; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

15

20

Las composiciones en la 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.

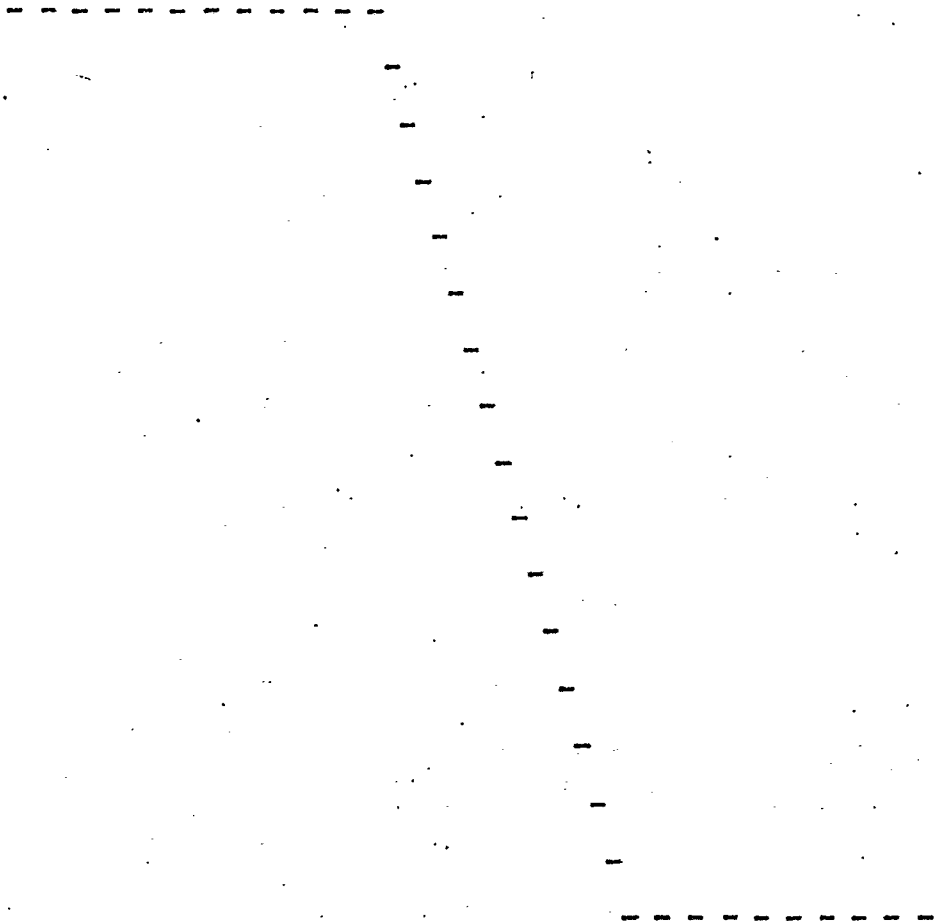
25

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

30 Las composiciones destinadas a administración por

1 - vía parenteral pueden tener la forma de un preparado estéril tal como soluciones, por ejemplo, en agua, solución salina, solución salina tamponada o alcoholes polihidroxílicos tales como propilenglicol o polietilenglicoles.

5 Con fines de conveniencia y exactitud de dosificación, las composiciones son empleadas ventajosamente en forma de dosificación unitaria. Para administración por vía oral, la forma de dosificación unitaria pueden contener 0,1 a 10 mg del compuesto de fórmula I o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 10 Las formas de dosificación unitaria parenterales pueden contener de 0,01 mg a 10 mg de dicho compuesto (o sal del mismo) por 1 ml del preparado.



15

20

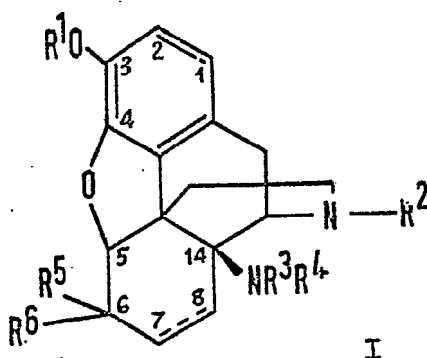
25

30

REIVINDICACIONES

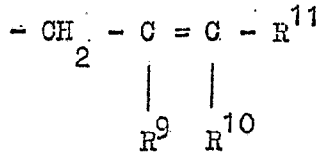
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de morfina de la fórmula general:



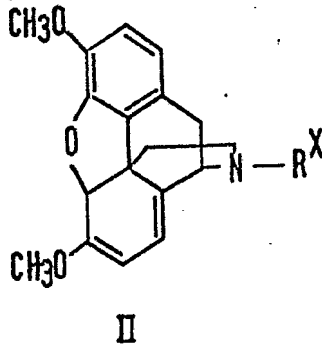
en que R^1 es hidrógeno o alcoholo C_{1-3} ; R^3 es hidrógeno, alcoholo C_{1-12} , alqueno C_{3-8} , cicloalcoholo C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} , Ar-alcoholo C_{1-5} o Ar-alqueno C_{3-5} , con tal que R^3 no contenga el sistema $-CH = CH-$ fijado al átomo de nitrógeno en posición 14; R^4 es hidrógeno, alcoholo C_{1-8} o el grupo COR^7 en que R^7 es hidrógeno, alcoholo C_{1-11} , alqueno C_{2-7} , Ar, Ar-alcoholo C_{1-5} , Ar-alqueno C_{2-5} , cicloalcoholo C_{3-8} , cicloalcoholo C_{3-8} -alcoholo C_{1-3} , O-alcoholo C_{1-4} u O-Ar; Ar es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alcoholo C_{1-3} , hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ; R^5 es hidrógeno y R^6 es hidroxilo; o R^5 y R^6 son conjuntamente oxígeno, o R^5 y R^6 pueden ser ambos metoxi cuando R^1 es metilo; la línea de puntos indica un enlace opcional; R^2 es hidrógeno, ci-

1 - cicloalcohol C₃₋₇ -alcoholo C₁₋₄, propargilo o el grupo



5 en que R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno, metilo o cloro; y cuando R¹ es metilo, R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno, R⁵ y R⁶ son ambos metoxi o conjuntamente oxígeno, y la línea de puntos indica un enlace; R² puede ser el grupo COY en que Y es hidrógeno, alcoholo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenoxi, benciloxi o β, β, β-tricloroetoxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

15



20

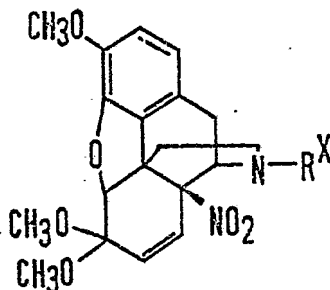
en que R^x es cicloalcohol C₃₋₇-alcoholo C₁₋₄ o COY es tratado con tetranitrometano en metanol, seguido por reducción del compuesto intermedio de fórmula III:

25

 -
 -
 -

1

5



III

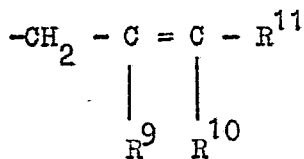
10

15

20

25

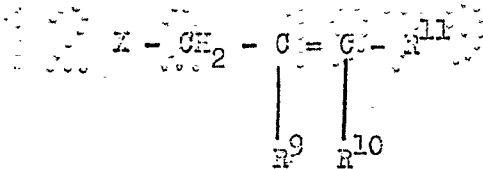
con cloruro de amonio y polvo de zinc en metanol para dar un compuesto de fórmula I en que R^1 es metilo, R^2 es cicloalcohol C_{3-7} -alcoholo C_{1-4} o COY, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 y R^6 son ambos metoxi, y está presente el enlace opcional y opcionalmente después de ello: (a) se convierte un compuesto de fórmula I así obtenido, en que R^3 y R^4 son hidrógeno, en un compuesto de la misma fórmula en que R^3 y/o R^4 son distintos de hidrógeno, por tratamiento con un órgano-halogenuro R^8X (en que R^8 tiene los mismos significados que R^3 distintos de hidrógeno y X es cloro, bromo o yodo) o un cloruro de acilo R^7COCl o anhídrido de acilo $(R^7CO)_2O$; (b) se convierte un compuesto de fórmula I así obtenido en que R^2 es COY, en un compuesto de la misma fórmula en que R^2 es hidrógeno eliminando el grupo protector de N/COY, y opcionalmente después de ello se convierte el compuesto resultante en un compuesto de la misma fórmula en que R^2 es propargilo o el grupo



30

por tratamiento con un halogenuro de propargilo o un halo

1. genuro de alquienilo de la fórmula



5

10

15

20

(en que X es cloro, bromo o yodo); (c) se convierte un compuesto de fórmula I así obtenido en que R¹ es metilo, en un compuesto de la misma fórmula en que R¹ es hidrógeno, por tratamiento con tribromuro de boro o tricloruro de boro a una temperatura dentro del margen de desde -50 a 0°C; (d) se convierte un compuesto de fórmula I así obtenido en que tanto R⁵ como R⁶ son metoxi, en un compuesto de la misma fórmula en que R⁵ y R⁶ son conjuntamente oxígeno por tratamiento con un ácido mineral acuoso, y opcionalmente después de ello se convierte el compuesto resultante en un compuesto de la misma fórmula en que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidroxilo por tratamiento con borohidruro de sodio o ácido formamidino-sulfínico; (e) se convierte un compuesto de fórmula I así obtenido, en que está presente el enlace opcional, en un compuesto de la misma fórmula en que el enlace opcional está ausente por hidrogenación en presencia de un catalizador.

25

30

07029

2a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en el que se prepara un compuesto de fórmula I en que R¹ es metilo, R² es COY en que Y es cicloalcohilo C₃₋₇, R³ y R⁴ son hidrógeno, R⁵ y R⁶ son ambos metoxi, y está presente el enlace opcional, caracterizado porque un compuesto de fórmula II según la reivindicación 1a, en que R^X es CO-cicloalcohilo C₃₋₇ es tratado con tetranitrometano en metanol, seguido por reducción del compuesto intermedio de fórmula III,

POOR
QUALITY

1 según la reivindicación 1ª, con cloruro de amonio y polvo de zinc en metanol.

5 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado además porque en la etapa de tratamiento opcional (b), cuando el grupo protector de N es benciloxi-carbonilo, éste es eliminado por tratamiento con HBr/ácido acético.

10 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en la etapa de tratamiento opcional (c) la reacción se lleva a cabo en un hidrocarburo alifático clorado.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado además porque el hidrocarburo alifático clorado es cloruro de metileno.

15 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª ó 5ª, caracterizado además porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro del margen de -30 a -10°C.

20 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado además porque en la etapa de tratamiento opcional (e) el catalizador es paladio al 10% sobre carbón.

8ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFINA".

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

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

Madrid, 12.FEB.1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Adj.

