

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

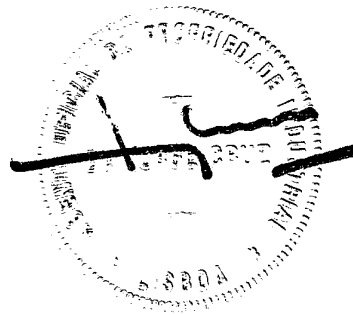
N.º 95.069

REQUERENTE: G.D. SEARLE & CO., norte-americana,
industrial, em Chicago, Illinois 60680-5110
Estados Unidos da América do Norte, e
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, Instituição
de Utilidade Pública, Estados Unidos da
América do Norte

EPÍGRAFE: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (+)-ISÓMEROS
DE DERIVADOS DE ENDOETENO/ENDOETANOEPOXI-
MOFINANO, ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-TÚSSICOS

INVENTORES: KENNER C. RICE, JOHN M. FARAH, Jr., e
NEILE A. GRAYSON

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Em 24 de Agosto de 1989 sob o No.
398.213, nos Estados Unidos da América do Norte



G. D. SEARLE & CO., e NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

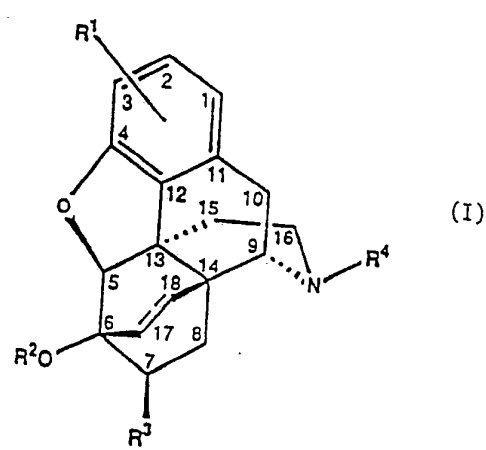
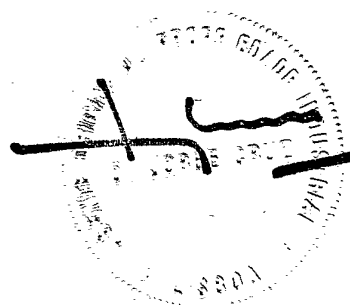
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (+)-ISÔMEROS DE DERIVADOS DE ENDO-
ETENO/ENDOETANO-EPOXIMORFINANO, ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-TÚSSICOS"

=====

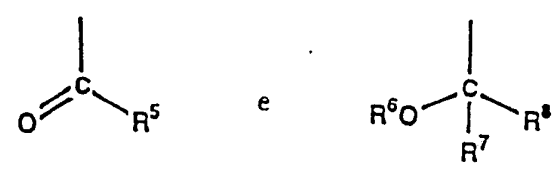
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

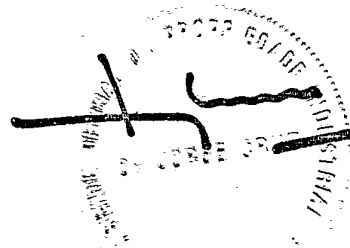
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma nova classe de derivados de epoximorfinano que são úteis como agentes anti-tússicos. Os compostos desta classe agora preparados são caracterizados por terem potência anti-tússica mas não provocarem efeitos secundários narcóticos. Compostos de interesse são os da fórmula (I):



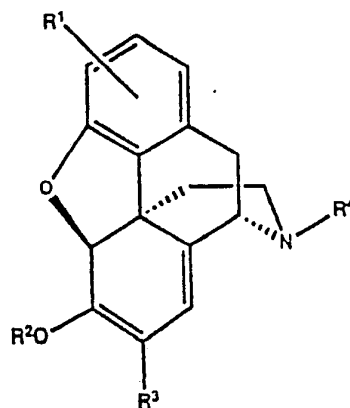
em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, alcoxi, alquilcarboxilo e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que R^3 é seleccionado a partir de



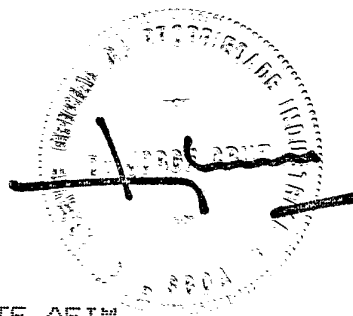
em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, fenilo, benzilo, fenetilo e fenpropilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo e cicloalquilo; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.



O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na reacção de um composto da fórmula:



com um composto da fórmula $R^9C(=O)CH=CH_2$, em que R^9 é um radical precursor para inclusão dentro do substituinte R^3 , e é, tipicamente, hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado.



PEDIDO DE PATENTE AFIM

Este pedido de patente é uma continuação em parte do Pedido de Patente dos E.U.A. No. de Série 07/398,213, apresentado em 24 de Agosto de 1989.

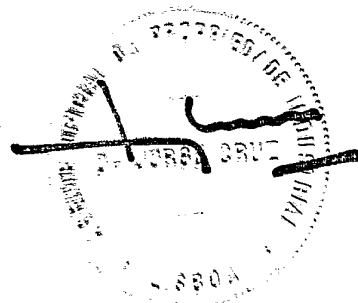
CAMPO DO INVENTO

Este invento diz respeito a agentes anti-tússicos para a supressão da tosse. De particular interesse é a classe de (+)-enantiômeros de derivados de epoximorfinano, que possuem potência anti-tússica mas os quais não apresentam efeitos narcóticos secundários.

ANTECEDENTES DO INVENTO

A tosse é uma acção reflexa que é um sintoma de muitas doenças. A tosse é desejável e essencial para limpar as vias aéreas em numerosas situações clínicas. Em muitas circunstâncias, contudo, é aconselhável a supressão da tosse por meio de tratamento com drogas anti-tússicas, visto a tosse persistente poder irritar o sistema respiratório e enfraquecer o paciente. A tosse persistente pode, deste modo, exacerbar condições de doença existentes ou causar outras complicações.

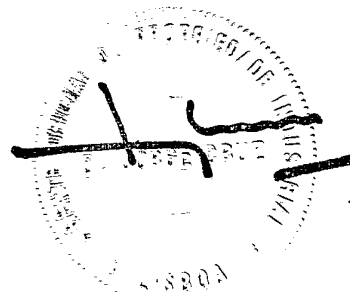
Existem muitos agentes supressores da tosse conhecidos. Por exemplo, certos opiatos tais como derivados análogos da morfina incluindo, em particular, (-)-codeína, podem actuar sobre o sistema nervoso central de modo a suprimir o reflexo da tosse. Pensa-se que a supressão da tosse por meio de opiatos ou por meio de benzomorfinanos tais como dextrometorfano é produzida dentro



do sistema nervoso central [N.B. Eddy et al, World Health Organization: Geneva, Ch. 3, 127-156 (1970)]. Embora nunca tenham sido especificamente identificados como os locais onde os agentes anti-tússico centralmente activos operam, os núcleos reguladores na medula dorsal processam os sinais aferentes da irritação traqueobrônquica, que resultam na estimulação eferente do reflexo da tosse [H. L. Borison, Am. j. Physiol., 154, 55-62 (1948)].

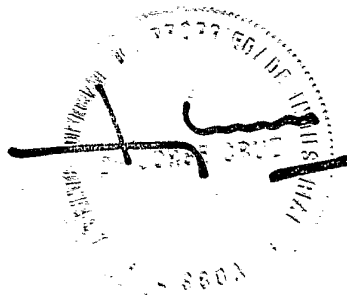
Os efeitos anti-tússicos tem sido descritos relativamente a vários isómeros (+) de certos derivados opiato naturais incluindo (+)-morfina, (+)-di-hidromorfina e (+)-di-hidrocodeína [T. Takebe, IN: K. Gato (ed.) Kitasato Institute, 115-122 (1964)], e também relativamente à (+)-codeína [T. T. Chau et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 215, 668-672 (1980)]. Outros isómeros (+) de opiatos naturais, tais como (+)-tebaína, (+)-oximorfona e (+)-morfina-6-ona, têm mostrado ter actividade anti-tússica significativa [A. Brossi et al, "Proceedings of the 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Products", IUPAC, Poznan, Poland, Abst., p. 27 (1984)]. Também a (+)-codeína e a (+)-morfina tem sido estudadas em ligação com ensaios locais que se acredita que possam diagnosticar a actividade anti-tússica [T. T. Chau et al, NIDA Research Monograph 49, 77-84 (1983)].

Alguns isómeros não naturais [i.e., os isómeros (+)] de opiatos que têm actividade anti-tússica, têm também mostrado não apresentar efeitos narcóticos secundários tipicamente associados com os isómeros (-) de opiatos [T. Takebe, Id., supra]. Por exemplo, o isómero não natural da morfina não se ligou a receptores de opiato in vitro [Y. F. Jacquet et al, Science, 198, 844-845 (1977)] e consequentemente a (+)-morfina não induz nem analgesia nem depressão respiratória [T. Takebe, Id., supra]. Similarmente, a (+)-codeína não se liga a receptores de opiato in vitro e consequentemente a (+)-codeína não é analgésico in vivo.



[T. T. Chau et al, J. Pharmacol. Exp. Therap., 215, 668-672 (1980)]. Em paradigmas de discriminação de droga, os isômeros (+) de morfina e codeína ficaram inativos como opiatos ou como psicotomiméticos [S. Herling et al, J. Pharmacol. Exp. Therap., 227, 723-731 (1983)].

Os derivados (-)-tebaína, os quais são opiatos naturais, são conhecidos por apresentarem outras propriedades farmacológicas sobre o SNC. Por exemplo, a Patente dos E.U.A. No. 3 474 101 de K. W. Bentley descreve uma série de derivados de 6,14-endo-etenetetra-hidrotebaína, incluindo a 6,14-endo-eteno-7- α -(2-hidroxi-3-metil-2-butil)tetra-hidro-oripavina [também conhecida como (-)-etorfina]. Estes compostos, especialmente a (-)-etorfina, são considerados como possuindo propriedades analgésicas potentes. O composto (-)-etorfina tem sido investigado extensivamente quanto ao seu perfil farmacológico. Foi determinado, por exemplo, que a (-)-etorfina, embora sendo um analgésico altamente potente, induz também depressões respiratórias severas [G. F. Blane et al, Br. J. Pharmac. Chemother., 30, 11-22 (1967)]. Este efeito narcótico secundário pode ser atribuído à ligação estável, estereo-selectiva, da (-)-etorfina a receptores de opiato [E. J. Simon et al, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 7, 1947-1949 (1973)]. Estudos de (-)-etorfina no homem indicaram um potencial de abuso elevado [D. R. Jasinski et al, Clin. Pharmacol. Ther., 17, 3, 267-272 (1975)]. Estas propriedades de efeitos narcóticos secundários tornam a (-)-etorfina inadequada clinicamente relativamente a qualquer utilidade terapêutica em seres humanos.



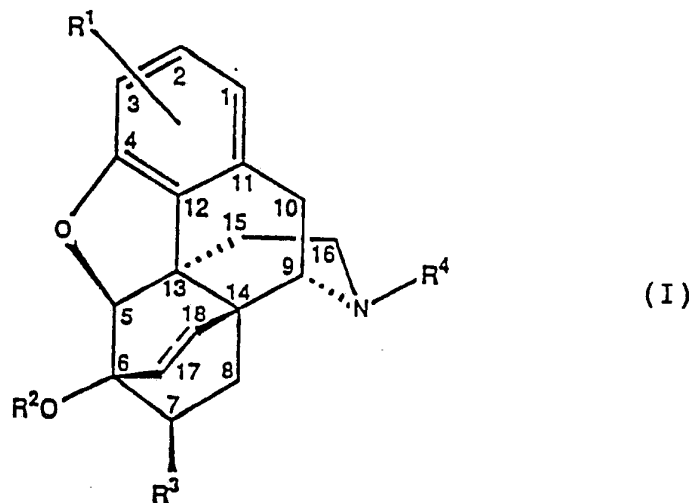
- 7 -

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

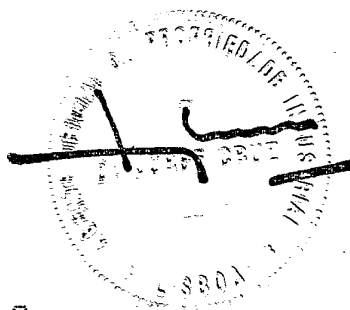
A Fig. 1 é um gráfico que mostra a supressão da tosse em porquinhos-da-india por meio de administração oral do composto comercialmente disponível (-)-codeína e por meio de administração oral de (+)-etorfina, a qual é um composto mdo invento.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

A supressão da tosse num indivíduo susceptível á, ou que sofra de, tosse pode ser efectuada por meio da administração a tal indivíduo de uma quantidade anti-tússica eficaz ou de uma quantidade supressora da tosse eficaz de um derivado de endoeteno/endoetano-epoximorfinano de fórmula (I):

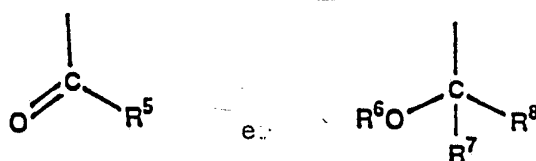


em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcóxialquilo, alcóxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, arilóxi, ariltio, alquiltio,



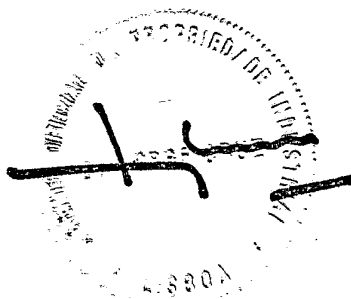
- 8 -

amino, amido e carboxilo; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alquenilalquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltio, amino, amido, carboxilo e



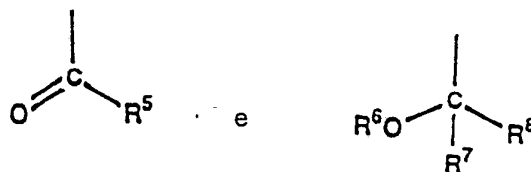
em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenilalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; e em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, representa uma ligação simples ou uma ligação dupla; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de Fórmula I são enantiómeros [(+)] dextro-rotatórios opticamente activos. Espera-se que estes isómeros (+) (i.e., os isómeros "não naturais") possuam propriedades anti-tússicas, não narcóticas, enquanto seria de prever que

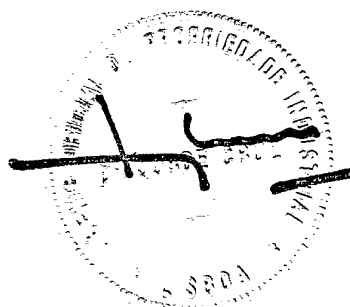


os compostos opostos isómeros (-) possuísem propriedades narcóticas. Visto que a nomenclatura dos compostos isómeros (-) razoavelmente bem estabelecida, os compostos isómeros (+) deste invento poderão ser nomeados por referência à tal nomenclatura dos isómeros (-). Deste modo, o composto 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etnotetra-hidro-oripavina é também conhecido como (-)-etorfina. Um composto do invento, por exemplo, (+)-etorfina, pode ser nomeado como enantiómero (+) da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etnotetra-hidro-oripavina.

Um classe de compostos preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R¹ é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxi-alquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquil-carboxilo, fenoxi e feniltio; em que R² é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxi-alquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R³ é seleccionado a partir de alquilo, hidroxi-alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilalquilo, acilo, alcoxialquilo e

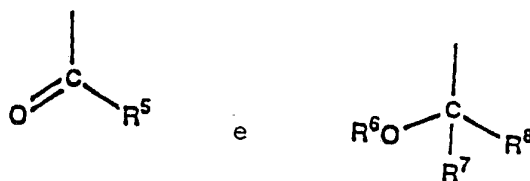


em que cada um de R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R⁴ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxi-alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R¹, R², R³ e R⁴ tendo uma



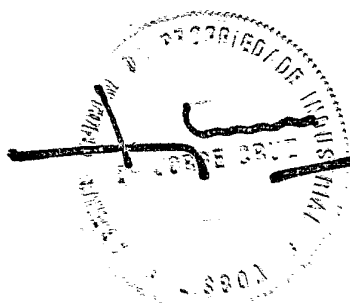
posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

Um classe de compostos mais preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxi, alquilcarboxilo e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo e



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

Um classe de compostos ainda mais preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, alquilcarboxilo, alcoxi e



fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que R^3 é seleccionado a partir de



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, fenilo, benzilo, fenetilo e fenpropilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, halo, alquilo e cicloalquilo.

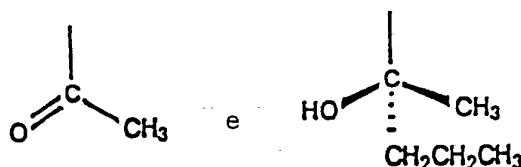
Um classe de compostos mais preferida ainda dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxilo, alquilcarboxilo, alcoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e cicloalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo e alilo.

Um classe de compostos altamente preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxilo, metilcarboxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi,

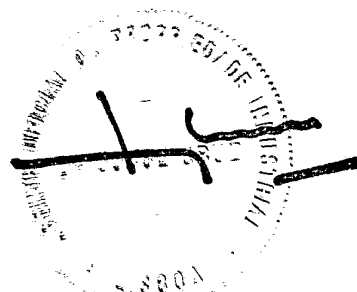
terc-butoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, acetilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metilo, alilo e ciclopropilcarbonilo.

Um classe de compostos mais altamente preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que cada um de R^5 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; e em que R^4 é hidrogénio.

Um classe de compostos ainda mais altamente preferida dentro do âmbito da Fórmula I, é constituída por aqueles compostos em que R^3 é seleccionado a partir de

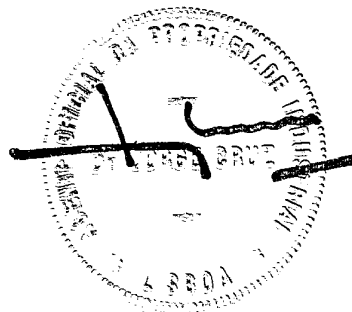


Os compostos dentro desta classe mais altamente preferida podem ser divididos em duas sub-classes dependendo da presença ou de uma ligação simples ou de uma ligação dupla entre o carbono da posição 17 e o carbono da posição 18 da ponte carbono-carbono que liga o carbono da posição 6 e o carbono da posição 14 da Fórmula I.



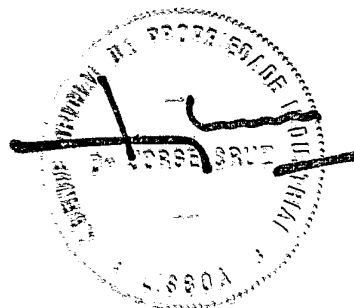
A primeira sub-classe de compostos dentro do âmbito da Fórmula I mais altamente preferida, é constituída por aqueles compostos, em que o referido composto tem uma ligação dupla entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14. Os compostos específicos dentro desta primeira sub-classe são os seguintes: (+)-enantiômero da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetra-hidro-oripavina [(+)-etorfinal]; (+)-enantiômero da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; e (+)-enantiômero da 7 α -acetil-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína [(+)-tevinona].

A primeira sub-classe de compostos dentro do âmbito da Fórmula I mais altamente preferida, é constituída por aqueles compostos, em que o referido composto tem uma ligação simples entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14. Um grupo de compostos específicos dentro desta segunda sub-classe é constituído pelos seguintes compostos: (+)-enantiômero da 7 α -acetil-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiômero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiômero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiômero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiômero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiômero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina. Dentro deste grupo, o (+)-enantiômero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina [(+)-diprenorfinal] é o de interesse mais elevado.

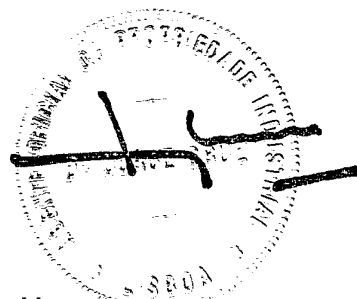


Outro grupo de compostos específicos dentro desta segunda sub-classe é constituído pelos seguintes compostos: (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metilterc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropil-carbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina. Dentro deste grupo, o (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina [(+)-buprenorfina] é o de interesse mais elevado.

O termo "hidrogénio" significa um átomo de hidrogénio único (H). Este grupo hidrogénio pode ser ligado, por exemplo, a um átomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo, ou, como outro exemplo, dois grupos hidrogénio podem ser ligados a um átomo de carbono para formar um grupo -CH₂-. Onde o termo "alquilo" for utilizado, quer isoladamente quer dentro de outros termos, tais como "haloalquilo", "aralquilo" e "hidroxialquilo", o termo "alquilo" compreende radicais lineares e ramificados tendo de um até cerca de dez átomos de carbono a menos que especificamente descrito de outro modo. Radicais alquilo preferidos são os radicais "alquilo inferior" tendo de um até cerca de cinco átomos de carbono. O termo "cicloalquilo" compreende radicais tendo de três a dez átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo. O termo "haloalquilo" compreende radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono está substituído com um ou mais grupos halo, de preferência seleccionados a partir de bromo, cloro e fluoro. Especificamente abrangidos pelo termo "haloalquilo" são os grupos

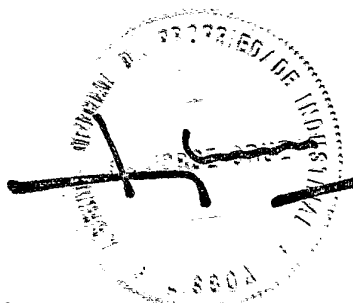


mono-haloalquilo, di-haloalquilo e poli-haloalquilo. Um grupo mono-haloalquilo, por exemplo, pode ter um átomo quer de bromo, quer de cloro, quer de fluoro dentro do grupo. Os grupos di-haloalquilo e poli-haloalquilo podem estar substituídos com dois ou mais dos mesmos grupos halo, ou pode ter uma combinação de diferentes grupos halo. Exemplos de um grupo di-haloalquilo são dibromometilo, diclorometilo e bromoclorometilo. Exemplos de um poli-haloalquilo são grupos trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo e 2,2,3,3-tetrafluoropropilo. O termo "alcoxi" compreende radicais contendo oxi lineares ou ramificados tendo uma porção alquilo de um até dez átomos de carbono, tais como metoxi, etoxi, isopropoxi e butoxi. O termo "alquiltio" compreende radicais contendo um grupo alquilo linear ou ramificado, de um até cerca de dez átomos de carbono ligado a um átomo de enxofre divalente, tal como um grupo metiltio. O termo "arilo" compreende radicais aromáticos tais como fenilo, naftilo e bifenilo. Grupos arilo preferidos são os que são constituídos por um, dois, ou três anéis benzeno. O termo "aralquilo" compreende radicais alquilo substituído com arilo tais como benzilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, fenilbutilo e difeniletilo. Os termos "benzilo" e "fenilmetilo" são permutáveis. Os termos "ariloxi" e "ariltio" significam, respectivamente, grupos arilo tendo um átomo de oxigênio ou de enxofre através dos quais o radical está ligado a um núcleo, exemplos dos quais são fenoxi e feniltio. O termo "acilo" quando utilizado isoladamente, ou dentro de um termo tal como aciloxi, significa um radical fornecido pelo resíduo depois de remoção de hidroxí a partir de um ácido orgânico, sendo exemplos de tal radical acetilo e benzoilo. "Alcanoilo inferior" é um exemplo de uma sub-classe de acilo mais preferida. O termo "amido" significa um radical constituído por um átomo de azoto ligado a um grupo carbonilo, radical esse que pode ser adicionalmente substituído da maneira aqui descrita. O radical amido pode ser ligado ao núcleo de um composto do invento



através da porção carbonilo ou do átomo de azoto do radical amido. O termo "alquenilalquilo" significa um radical tendo um local de insaturação de dupla ligação entre dois carbonos, e radical esse que pode ser constituído por apenas dois carbonos ou pode ser adicionalmente substituído com grupos alquilo que podem facultativamente conter uma insaturação de dupla ligação adicional. Para qualquer dos radicais anteriormente definidos, os radicais preferidos são aqueles que contêm entre um e cerca de dez átomos de carbono.

Dentro do âmbito dos compostos do invento aqui descritos estão os sais farmacêuticamente aceitáveis de tais compostos incluindo os sais de adição de ácidos e os sais de adição de bases. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" compreende os sais normalmente utilizados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de ácidos livres ou bases livres. A natureza do sal não é fundamental, desde que seja farmacêuticamente aceitável. Os sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis adequados dos compostos do invento podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos de tais ácidos inorgânicos são os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados a partir das classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfónicas de ácidos orgânicos, exemplos dos quais são os ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metano-sulfónico, etano-sulfónico, 2-hidroxietano-sulfónico, pantoténico, benzeno-sulfónico, tolueno-sulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclo-hexilamino-sulfónico, esteárico,

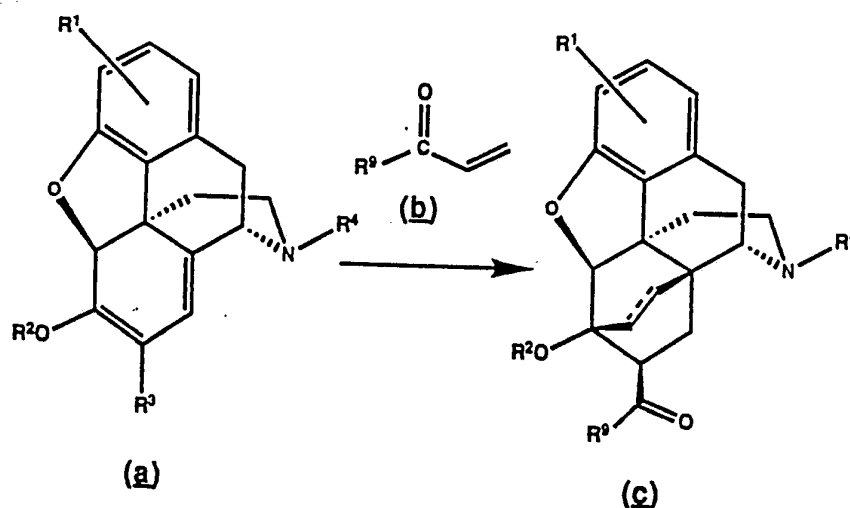


algénico, β -hidroxibutírico, malónico, galactárico e galacturónico. Sais de adição de bases farmacêuticamente aceitáveis dos compostos incluem sais metálicos obtidos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos obtidos a partir de N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaina. Todos estes sais são preparados por meios convencionais a partir dos conjugados correspondentes aqui descritos através de reacção, por exemplo, do ácido ou base apropriados com o composto.

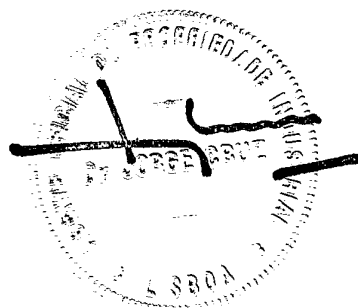
PROCEDIMENTOS GERAIS SINTÉTICOS

Os procedimentos gerais sintéticos mostram a preparação de compostos dentro da Fórmula I.

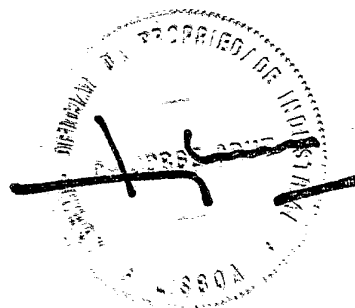
Passo I



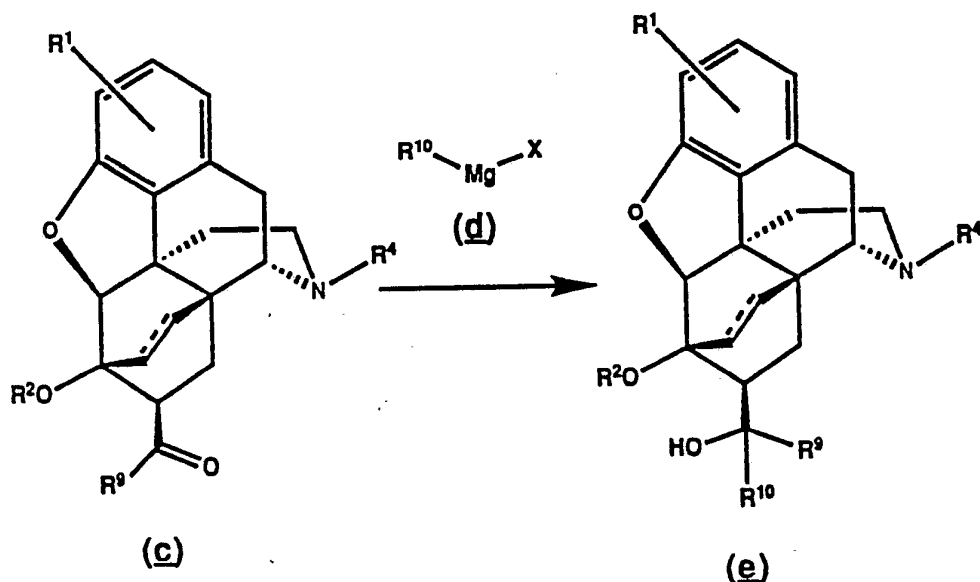
No passo I do procedimento geral, um material de partida (a) de isómero (+) de epoximorfinano (ou (+)-tebaína) é



convertido num intermediário (c) do tipo (+)-tevinona. A conversão é efectuada por meio da utilização de uma vinil-cetona (b) tendo um substituinte R^9 que é um residuo precursor para ser incluído dentro do substituinte R^3 no produto final formado no Passo II e como mostrado na Fórmula I. Tipicamente, R^9 é hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado, de preferência alquilo inferior tal como metilo ou etilo, ou aralquilo tal como benzilo ou fenetilo. Os substituintes R^1 até R^4 são definidos como se segue: R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxilo, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, alquiltio, amino, amido e carboxilo; R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltio, amino, amido e carboxilo; R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; e em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, do intermediário (+)-tevinona (c), representa uma ligação simples ou uma ligação dupla.

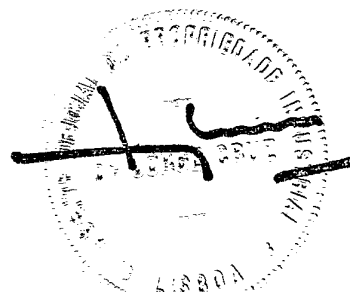


Passo II



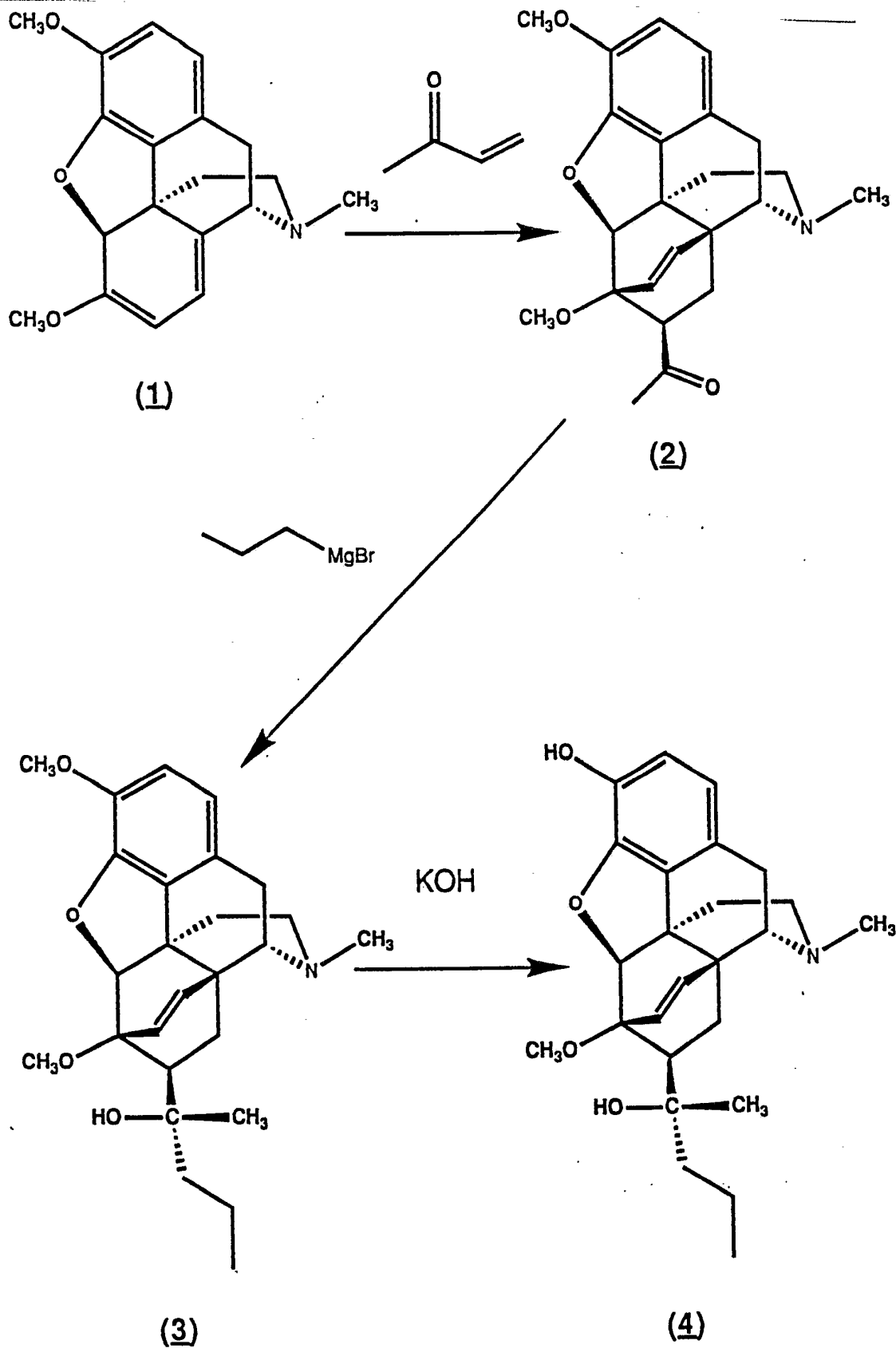
No passo II do procedimento geral, um intermediário (c) do tipo (+)-tevinona é convertido no composto (e) do tipo (+)-tevinol. A conversão é efectuada por meio da utilização de um reagente de Grignard (d) em que X é um haleto, tipicamente um brometo ou iodeto, e em que R^{10} é um resíduo precursor para inclusão dentro do substituinte R^3 do produto final formado no Passo II e como mostrado na Fórmula I. Tipicamente, R^{10} é um grupo alquilo linear ou ramificado, de preferência alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isibutilo, sec-butilo, ou terc-butilo. Os substituintes R_1 até R^4 são como definidos no Passo I.

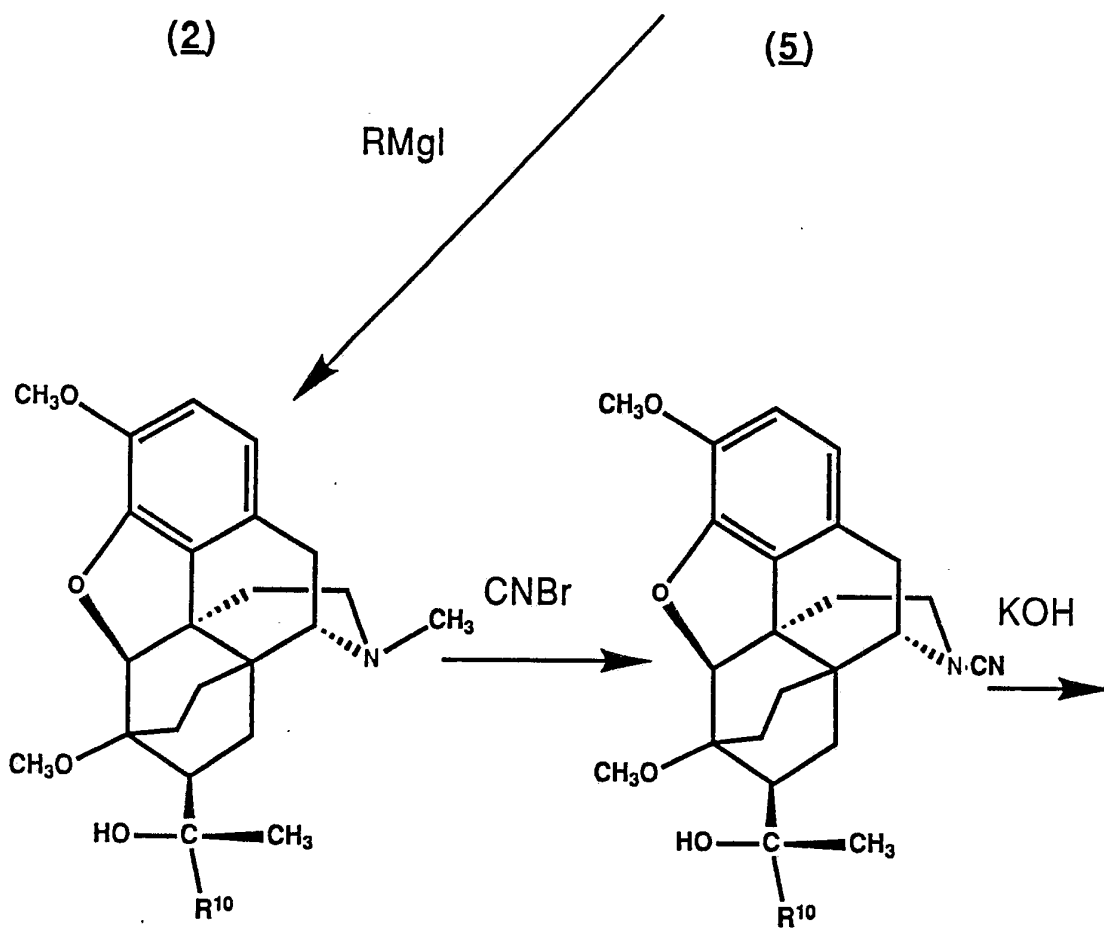
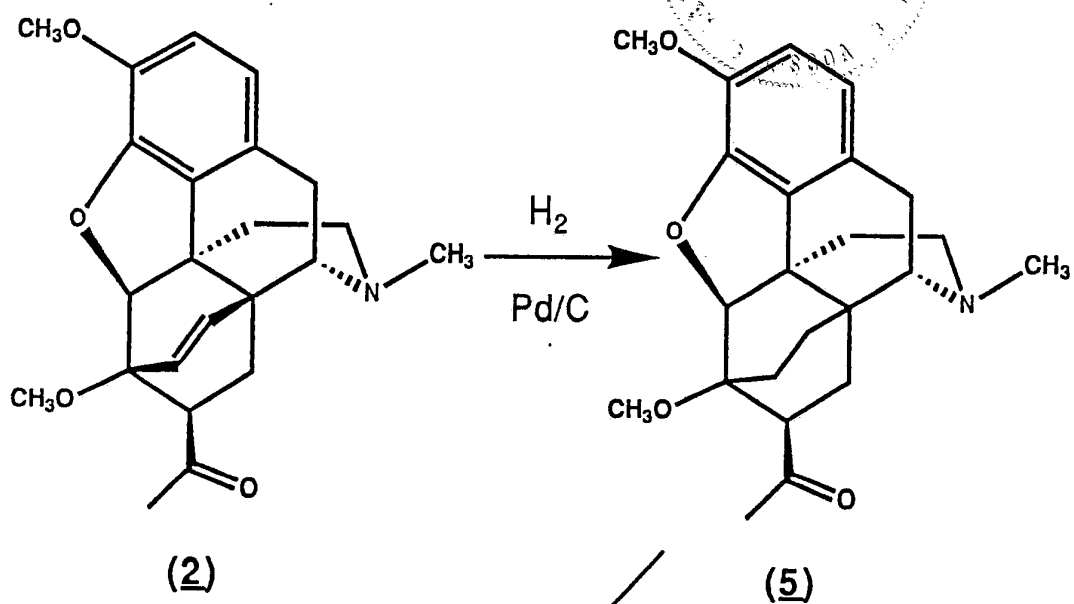
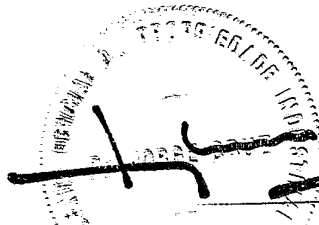
Os compostos (c) e (e) do Passo II caem dentro do âmbito da Fórmula I e será de esperar que possuam propriedades anti-tússicas, não narcóticas. Os produtos (e) do Passo II podem ser também utilizados como intermediários para formar outros



compostos anti-tússicos, que não geram habilitação, dentro do âmbito da Fórmula I. Por exemplo, nos procedimentos dos Exemplos I-XVI que se seguem, são descritos métodos para a preparação de compostos específicos dentro da Fórmula I. Estas preparações detalhadas caem dentro do âmbito de, ou servem para exemplificar, os Procedimentos sintéticos Gerais, fazendo todas elas parte do invento. Estes Exemplos I-XVI são apresentados unicamente para fins ilustrativos e não devem ser considerados como uma restrição no âmbito do invento. Todas as partes são em peso a menos que de outro modo indicado.

Procedimientos Sintéticos Detallados



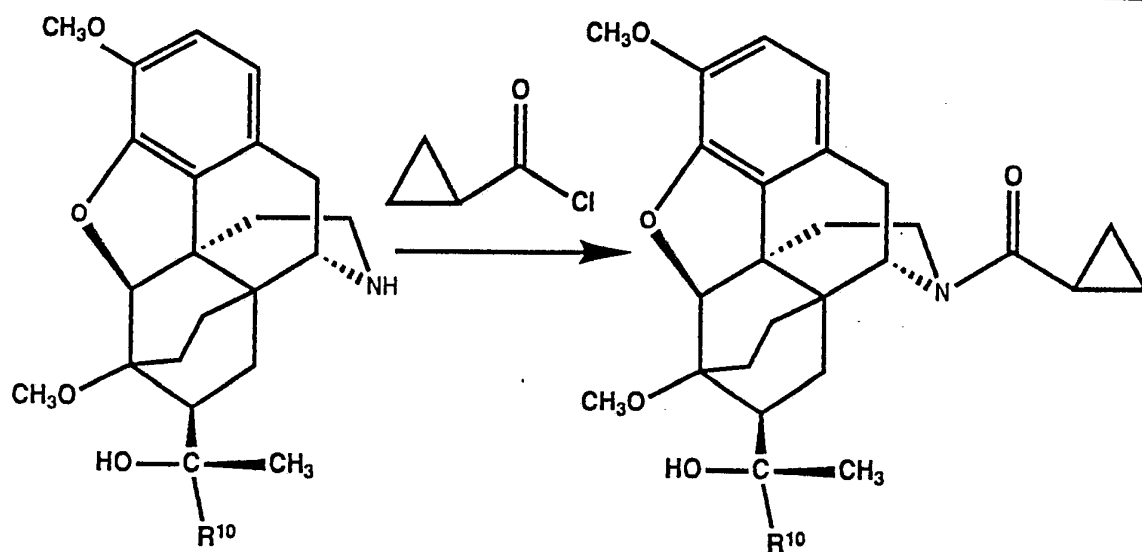
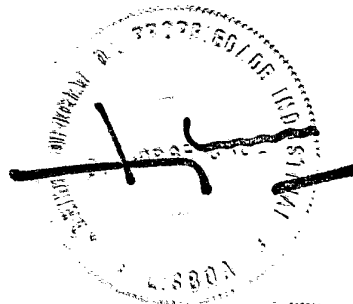


(6a) $R^{10} = CH_3$

(6b) $R^{10} = C(CH_3)_3$

(7a) $R^{10} = CH_3$

(7b) $R^{10} = C(CH_3)_3$

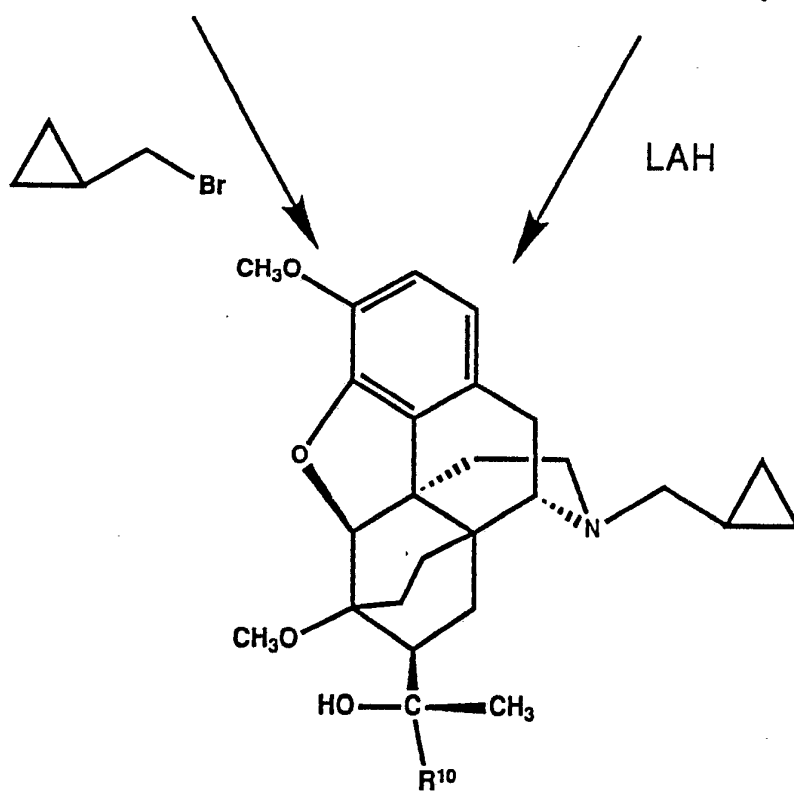


(8a) $R^{10} = CH_3$

(9a) $R^{10} = CH_3$

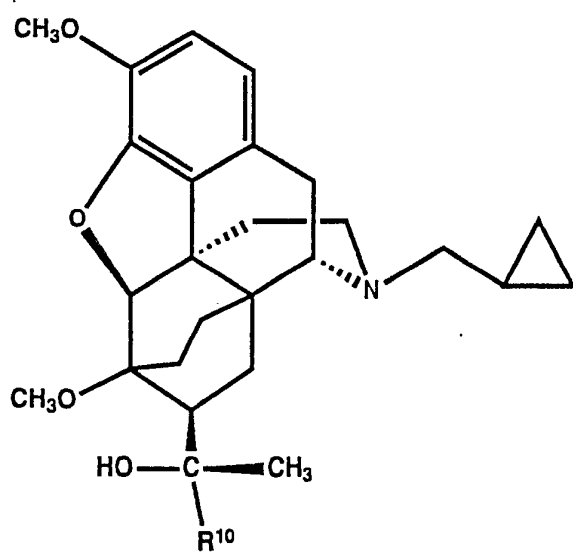
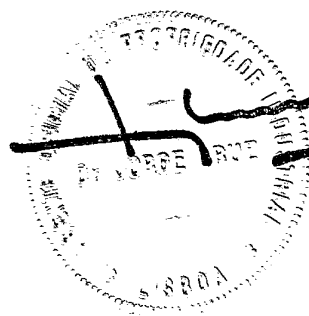
(8b) $R^{10} = C(CH_3)_3$

(9b) $R^{10} = C(CH_3)_3$



(10a) $R^{10} = CH_3$

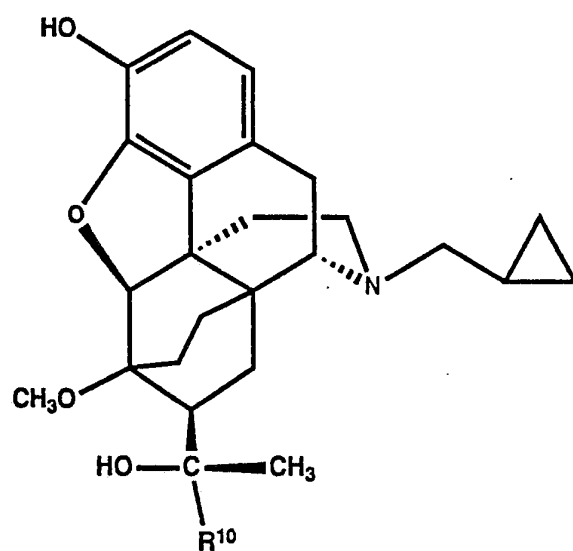
(10b) $R^{10} = C(CH_3)_3$



(10a) $R^{10} = CH_3$

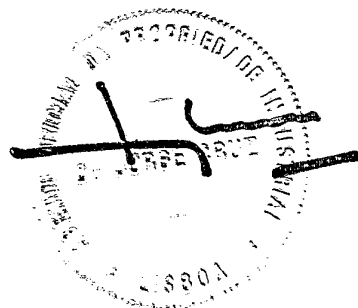
(10b) $R^{10} = C(CH_3)_3$

KOH



(11a) $R^{10} = CH_3$

(11b) $R^{10} = C(CH_3)_3$



Exemplo I

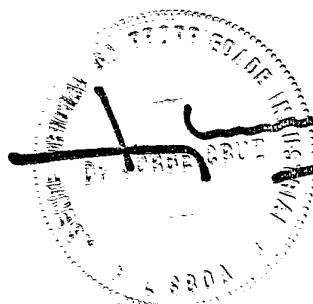
Síntese da (+)-tevinona (2)

(+)-Tebaina (1) (10 g, 32 mmol, obtida utilizando métodos descritos na Patente dos E.U.A. No. 4 521 601) foi aquecida a 100°C e agitada sob uma atmosfera inerte com metilvinil-cetona recentemente destilada (30 ml, 371 mmol) durante 1,5 h. A metilvinil-cetona em excesso foi então removida por destilação sob pressão reduzida, seguido pela adição e remoção, in vacuo, de 20 ml de metanol. O resíduo foi dissolvido em 15 ml de metanol fervente e arrefecido até 0°C. O sólido cristalino resultante foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de metanol de modo a obter-se 10,6 g (86%) de sólido incolor, cristalino, p.f. (sal de HCl) 259-260°C; IV (filme) 1715 cm⁻¹; RMN consistente com estrutura desejada; EM m/z 382 (M+1). Análise calculada para C₂₃H₂₇NO₄·HCl: C, 66,26; H, 6,53; N, 3,36. Encontrado: C, 66,14; H, 6,79; N, 3,32.

Exemplo II

Síntese do (+)-19-propiltevinol (3)

Magnésio (1,65 g, 75,9 mmol) foi aquecido sob refluxo com 11 ml de éter dietílico anidro sob uma atmosfera inerte. Uma solução de 1-bromopropano (6,7 ml, 75,9 mmol) em 36 ml de éter dietílico anidro foi adicionada gota a gota durante um período de 1 h à mistura agitada. A suspensão resultante foi aquecida sob refluxo durante 45 min. Em seguida uma solução de (+)-tevinona (2) (11 g, 28 mmol) em 28 ml de benzeno anidro foi adicionada gota a gota durante um período de 20 min. A mistura foi aquecida sob refluxo durante um período adicional de 30 min. Em seguida o

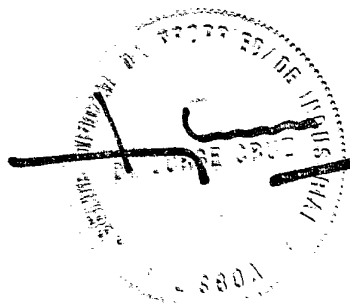


balão de reação foi arrefecido até 0°C num banho de gelo. A solução arrefecida foi cuidadosamente decomposta pela adição de 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase superior (orgânica) foi removida por decantação e a goma residual branca foi triturada duas vezes com 25 ml de benzeno. As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com 15 ml de água. As fases orgânicas combinadas foram em seguida secas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas in vacuo até se obter uma espuma branca a qual foi cristalizada a partir de etanol absoluto de modo a obter-se 5,6 g (46%) de sólido cristalino, incolor, p.f. 175-176°C; IV e RMN consistente com estrutura desejada; EM m/z 426 (M+1), 408 (M+1 - H₂O). Análise calculada para C₂₆H₃₅NO₄·C₂H₂O₄: C, 65,23; H, 7,23; N, 2,72. Encontrado: C, 65,12; H, 7,29; N, 2,75.

Exemplo III

Síntese da (+)-etorfina (4)

Uma solução de hidróxido de potássio (21,6 g, 385 mmol) em 57 ml de dietileno-glicol foi agitada e aquecida até 200°C sob uma atmosfera inerte. Foi adicionado (+)-19-propiltevinol (3) (3 g, 7 mmol) e a mistura resultante foi aquecida durante 17 h. O balão de reação foi arrefecido até 25°C e o conteúdo do balão foi vertido dentro de 540 ml de água. Foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio até que a precipitação parecesse ser completa. A mistura foi arrefecida a 5°C durante 1 h, em seguida o precipitado sólido foi recolhido por filtração e lavado exaustivamente com água até ser obtido um teste com nitrato de prata negativo relativamente ao ião cloreto. O sólido recolhido foi dissolvido em 120 ml de clorofórmio e chocalhado com 50 ml de água, em seguida a emulsão resultante foi filtrada através de um

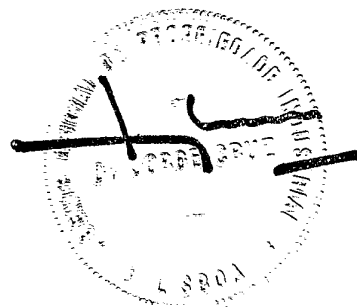


adjuvante de filtração de celite. As camadas orgânicas e aquosas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com uma quantidade adicional de 25 ml de clorofórmio. As camadas de clorofórmio combinadas foram em seguida extraídas uma vez com 25 ml de água e o clorofórmio foi removido in vacuo de modo a obter-se um sólido de cor castanha amarelada. O sólido foi recristalizado a partir de uma mistura de 2-etoxietanol e água (2:1) de modo a obter-se 1,6 g (56%) de sólido cristalino, incolor, p.f. 215,5-216,5°C (sal de HCl, 259-260°C, decomp.); IV e RMN consistente com estrutura desejada; $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃; c=1,003) = (+) 170,9; EM, m/z 412 (M+1), 394 (M+1 - H₂O). Análise calculada para C₂₅H₃₃NO₄·HCl: C, 67,03; H, 7,65; N, 3,13. Encontrado: C, 66,77; H, 7,68; N, 3,11.

Exemplo IV

Síntese do enantiômero (+) da 7 α -acetil-
-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína [(+)-di-hidrotevinona 5].

Uma solução de (+)-tevinona (2) (10,3 g, 27,0 mmol) em 300 ml de etanol foi chocalhada num aparelho de Parr com paládio a 10% sobre carvão vegetal (1,3 g) sob hidrogénio a 58 psi (4,1 kgf/cm²) e 50°C durante 10 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido a partir do filtrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir de etanol de modo a obter-se 9,55 g (92%) de sólido incolor, cristalino, p.f. 136-138°C; IV e RMN consistente com estrutura desejada; EM m/z = 384 (M+1). Análise calculada para C₂₃H₂₉NO₄: C, 72,04; H, 7,62; N, 3,65. Encontrado: C, 71,97; H, 7,63; N, 3,63.



Exemplo V

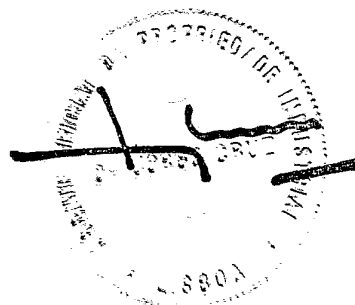
Síntese do enantiómero (+) da 7 α -(1-hidroxi-
-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina (6a).

Uma solução de (+)-di-hidrotevinona (5) (4,0 g, 10 mmol) em 270 ml de benzeno anidro foi adicionada lentamente a uma solução agitada, ao refluxo de iodeto de metilmagnésio, preparada a partir de magnésio (0,68 g, 28 mmol) e iodeto de metil (1,7 ml, 28 mmol) em 40 ml de éter anidro. A mistura foi agitada sob refluxo durante 2 h, em seguida a mistura arrefecida foi vigorosamente agitada com uma solução saturada de cloreto de amónio. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída três vezes com 25 ml de benzeno. Os extractos orgânicos combinados foram lavados uma vez com 25 ml de salmoura, secos sobre sulfato de sódio, e concentrados in vacuo de modo a obter-se uma espuma branca a qual foi cristalizada a partir de etanol aquoso de modo a obter-se 2,7 g (64%) de sólido cristalino, incolor, p.f. 139-140°C; IV e RMN consistente com estrutura desejada; EM m/z 400 (M+1), 382 (M+1 - H₂O). Análise calculada para C₂₄H₃₃NO₄: C, 72,15; H, 8,33; N, 3,51. Encontrado: C, 71,98; H, 8,42; N, 3,44.

Exemplo VI

Síntese do enantiómero (+) da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-
-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7a).

Uma solução do enantiómero-(+) da 7 α -(1-hidroxi-1-me-
tiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina (6a) (0,86 g, 2,2 mmol) em 10 ml de clorofórmio isento de álcool anidro, foi agitada e aquecida sob refluxo com brometo de cianogénio (0,32 g,

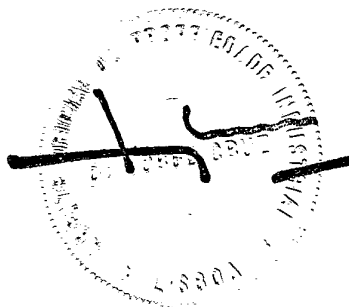


3,0 mmol) durante 48 h. O clorofórmio foi evaporado de modo a obter-se 0,84 g (95%) de uma base em bruto sob a forma de uma espuma branca. A espuma foi pulverizada em seguida foi agitada vigorosamente durante 0,5 h em 10 ml de HCl 0,1 N. O sólido foi recolhido por filtração, lavado exaustivamente com água, seco in vacuo, e recristalizado a partir de etanol de modo a obter-se um sólido branco, cristalino, p.f. 197-198°C; IV consistente com o composto desejado; EM m/z 410 (M).

Exemplo VII

Síntese do enantiômero (+) da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (8a).

O enantiômero (+) da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina (7a) (2,52 g, 6,13 mmol) foi aquecido e agitado a 160-165°C sob atmosfera inerte com hidróxido de potássio (3,66 g, 68,7 mmol) em 15 ml de etileno glicol durante 2 h. A mistura foi arrefecida, em seguida diluída com 20 ml de água e extraída três vezes com 15 ml de benzeno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com 15 ml de salmoura, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas de modo a obter-se 2,19 g (93%) de uma espuma castanha; EM m/z 386 (M+1), 368 (M+1 - H₂O). Este material foi utilizado em bruto na reação seguinte.



Exemplo VIII

Síntese do enantiômero (+) da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (9a).

O enantiômero (+) da base secundária 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (8a) (0,39 g, 1mmol) é agitado em 15 ml de éter anidro com carbonato de potássio anidro (0,39 g, 2,8 mmol) e cloreto de ciclopropano carbonilo (0,10 g, 1mmol) durante 6 h. Foram adicionados água e ácido clorídrico diluído, em seguida a camada orgânica é separada, lavada com água, e seca. A camada orgânica é em seguida concentrada sob pressão reduzida de modo a obter-se o produto desejado.

Exemplo IX

Síntese do enantiômero (+) de N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (10a).

O enantiômero (+) da amida N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (9a) (0,43 g, 1 mmol) é agitado e aquecido sob refluxo com hidreto de alumínio e lítio (0,12 g, 5,6 mmol) em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro durante 5 h. O hidreto em excesso é em seguida destruído por meio de adição de uma solução aquosa de cloreto de amônio à mistura arrefecida e a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com éter e as soluções orgânicas combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida de modo a obter-se a base.

Exemplo X

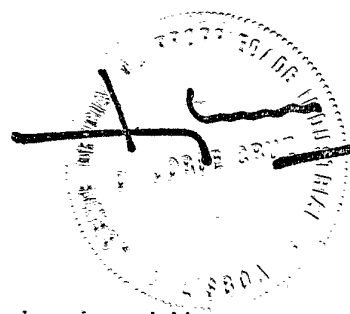
Síntese do enantiómero (+) da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina [(10a), procedimento alternativo].

Uma mistura do isómero (+) da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (Ba) (1,86 g, 4,83 mmol), brometo de ciclopropilmetilo (0,45 ml, 4,6 mmol), e bicabornato de sódio (1,24 g, 14,7 mmol) foi agitada a 25°C em 50 ml de dimetilformamida durante 48 h. A solução foi filtrada, e em seguida o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi partilhado entre benzeno e água. A camada orgânica foi separada, lavada uma vez com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada in vacuo de modo a obter-se a base sob a forma de uma espuma castanha. O sal oxalato (1,94 g, 76%) foi obtido a partir de acetona sob a forma de um sólido incolor, p.f.(sal oxalato) 211-212°C; EM m/z 440 (M+1), 422 (M+1 - H₂O).

Exemplo XI

Síntese do enantiómero (+) da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina [(+)-diprenorfina 11a].

A mistura do enantiómero-(+) da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (10a) (0,83 g, 1,9 mmol) e hidróxido de potássio (1,1 g, 20 mmol) em 10 ml de dietileno-glicol foi aquecida a 220°C e agitada sob atmosfera inerte durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com 15 ml de água, e extraída três vezes com 15 ml de benzeno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez

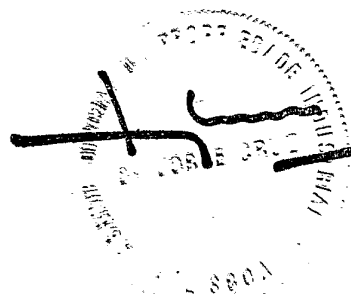


com 15 ml de água, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas até se obter uma espuma de cor castanho amarelada. O sal de HCl (0,40 g, 38%) foi obtido a partir de éter dietílico, p.f. (sal de HCl) >260°C; puro por meio de cromatografia de gás e de camada fina (clorofórmio: metanol: hidróxido de amónio [90:10:1]); EM m/z 426 (M+1); Análise calculada para $C_{26}H_{35}NO_4Cl$.

Exemplo XII

Síntese do enantiómero (+) da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (6b).

Uma solução comercial de 2-cloro-2-metilpropano em éter (Aldrich, 2,0 M, 13 ml, 26 mmol) foi concentrada in vacuo a 25°C até se obter um resíduo branco. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de benzeno anidro, e o solvente foi removido in vacuo à temperatura ambiente, e o procedimento foi repetido duas vezes. O sólido residual ceroso, foi dissolvido em 100 ml de benzeno seco, agitado sob atmosfera inerte, e arrefecido num banho de gelo. Uma solução do enantiómero (+) da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (6a) (2,57 g, 6,70 mmol) em 40 ml de benzeno seco foi adicionada gota a gota à solução arrefecida. Depois da adição ficar completa, o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada durante 0,5 h. O balço foi em seguida arrefecido novamente com um banho de gelo, foram adicionados gota a gota 100 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, e a solução resultante foi extraída duas vezes com 50 ml de benzeno. Os extractos de benzeno combinados foram lavados uma vez com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados até se obter uma espuma branca. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica Kieselgel 60; tetra-hidrofurano: hexanos: hidróxido de amónio [30:60:1]). O



sólido resultante foi recristalizado a partir de etanol aquoso até se obter 1,86 g (62%) de sólido branco, cristalino, p.f. 184°C; IV consistente com o composto desejado; EM m/z 442 (M+1), 424 (M+1 - H₂O).

Exemplo XIII

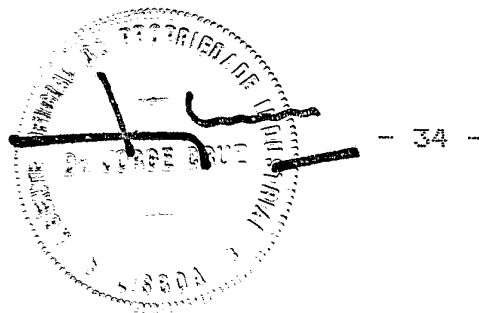
Síntese do enantiômero (+) da N-ciano-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7b).

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 7a, substituindo o composto 6a pelo enantiômero (+) da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (6b) (0,30 g, 0,68 mmol).

Exemplo XIV

Síntese do enantiômero (+) da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (8b).

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 8a, substituindo o composto 7a pelo enantiômero (+) da N-ciano-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7b) (2,53 g, 5,56 mmol). Foi obtido um sólido de cor castanha-amarelada (2,41 g, 100%), puro por cromatografia de gás e de camada fina (clorofórmio:metanol: hidróxido de amônio [90: 10: 1]); EM m/z 428 (M+1). Este composto foi utilizado em bruto na reacção seguinte.



Exemplo XV

Síntese do enantiômero (+) da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7b).

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 9a, substituindo o composto 8a pelo enantiômero (+) da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (8b) (0,43 g, 1 mmol).

Exemplo XVI

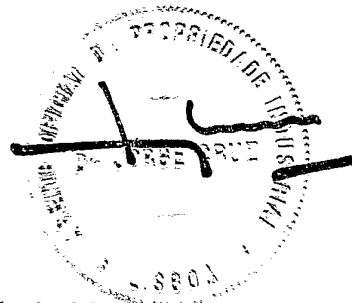
Síntese do enantiômero (+) da N-ciclopropil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7b).

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 10a, substituindo o composto 9a pelo enantiômero (+) da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (9b) (0,47 g, 1 mmol).

Exemplo XVII

Síntese do enantiômero (+) da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (8b).

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 10a, substituindo o composto 8a pelo enantiômero (+) da



7a-(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidro-nortebaina (8b) (0,69 g, 1,62 mmol). Foi isolado um pó de cor castanha-amarelada (0,70 g, 90%). O sal oxalato foi obtido a partir de éter, p.f. (sal oxalato) 161-163°C; puro por cromatografia de gás e de camada fina (clorofórmio:metanol: metanol: hidróxido de amônio [90: 10: 1]); EM m/z 428 (M+1).

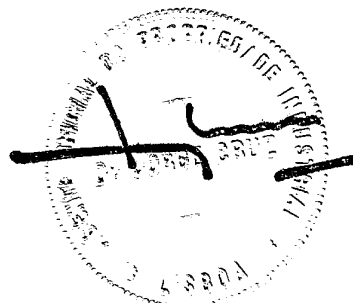
Exemplo XVIII

Síntese do enantiômero (+) da N-ciclopropilmetil-7a-(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina (8b) [(+)-bruprenorfina].

O composto em epígrafe foi sintetizado de acordo com o método para o composto 11a, substituindo o composto 10a pelo enantiômero (+) da N-ciclopropilmetil-7a-(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina (7b) (0,42 g, 0,87 mmol). Foi obtido um óleo castanho (0,40 g, 98%), o qual foi purificado por cromatografia (sílica Kieselgel 60; tetra-hidrofurano: hexanos: hidróxido de amônio [35: 65: 1]); forma-se o sal de HCl a partir de éter dietílico; p.f. (base livre) 210-211°C; EM m/z 468 (M+1). Análise calculada para $C_{29}H_{41}NO_4$: C, 74,48; H, 8,84; N, 3,00. Encontrado: C, 74,56; H, 8,87; N, 3,03.

AValiação Biológica

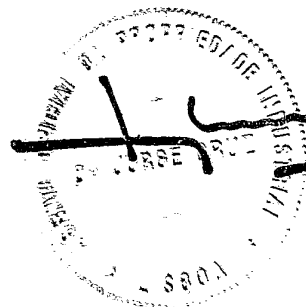
Os compostos do invento foram avaliados relativamente às propriedades anti-tússicas e propriedades de opiato por meio de ensaios in vitro e in vivo. As propriedades anti-tússicas foram determinadas por meio da capacidade do composto do invento para inibir a resposta de tosse a um aerossol irritante



administrado a porquinhos-da-india. As propriedades de opiato foram investigadas pela determinação da capacidade dos compostos do invento para inibir a ligação específica a opiatos in vitro e pela capacidade dos animais em discriminarem entre opiatos [tal como (-)-morfina] e compostos do invento.

Ensaio Anti-tússico

Nestes estudos, porquinhos-da-india machos adultos Dunkin Hartley (350-400 g), obtidos a partir da David Hall Company (Berton-on-Trent, Staffordshire), foram alojados em grupo com alimentação e água ad libitum. Dezoito horas antes do teste, os animais foram privados de alimentos mas não de água. Foram administrados sub-cutaneamente veículo de solução salina ou soluções do composto do invento, num volume de 2ml/kg (excepto dose de 30 mg/kg de (+)-etorfina a 5 ml/kg, s.c.) ou por p.o. por tubo sonda num volume de 10 ml/kg. Uma hora depois do tratamento com o composto do invento ou veículo de solução salina, as cabeças dos animais foram posicionadas numa câmara cilíndrica de vidro (comprimento = 15 cm, diâmetro interno = 9 cm) com um selo de anel de borracha na abertura. Os porquinhos-da-india foram então expostos durante 10 min a um aerossol contínuo de ácido cítrico aquoso a 7,5%, gerado por ar comprimido a baixa pressão num nebulizador de Wright. Os animais, na generalidade, responderam com espasmos de 2-3 tossídelas por minuto. O número de tossídelas em animais tratados com droga foi determinado relativamente aos primeiros 5 minutos de exposição e relativamente aos 10 minutos totais de exposição ao aerossol de ácido cítrico. O número de tossídelas em animais tratados com droga foi subtraído do número de tossídelas em animais de controlo tratados com solução salina relativamente a cada um dos períodos de 5 e 10 minutos de exposição. Este número foi dividido pelo número total



de tossidelas para os animais de controle tratados com solução salina nos períodos respectivos e multiplicado por 100% para determinar a inibição da tosse em percentagem. Os resultados estão apresentados na Tabela I.

Os dados da Tabela I, e ilustrados, relativamente ao período de teste de 10 min, na Figura 1, demonstram que a (+)-etorfina inibiu a tosse induzida por aerossol de ácido cítrico em porquinhos-da-india conscientes. A inibição foi relacionada com a dose entre 2,76 e 27,6 mg/kg depois de tratamento s.c. e não parece aumentar nas doses mais elevadas testadas. O anti-tússico narcótico estudado, (+)-codeína, produziu uma inibição da tosse 46% relativamente à dose s.c. de 10 mg/kg e inibição comparável depois de dosagem oral de 10 mg/kg. Como indicado na metade inferior da Tabela I, a (+)-etorfina foi mais potente depois de administração oral do que depois de tratamento s.c. Por via oral, a (+)-etorfina era tão eficaz a 2,76 mg/kg como a (-)-codeína era a 10 mg/kg.

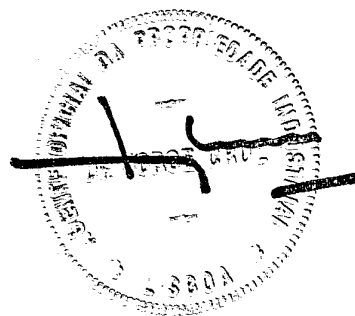
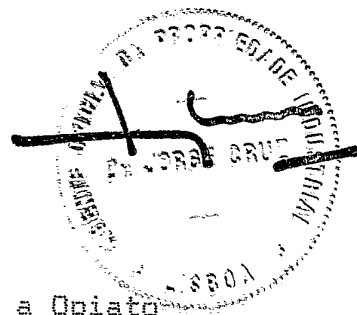


Tabela I

Inibição da Tosse em Porquinhos-da-india

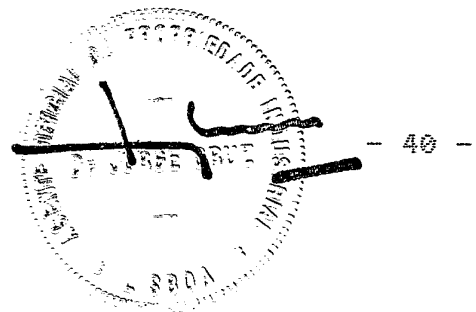
Grupo	Tratamento	Dose (mg de base livre/kg)	% de Inibição da Tosse	
			5 min	10 min
Administração Subcutânea				
17	(+)-etorfina	2,76	0	2,9
18	"	9,2	34,4***	28,2***
19	"	27,6	64,8***	63,1***
19	(-)-codeína	10,0	46,2***	46,1***
Administração Oral				
5	(+)-etorfina	0,92	0	9,8
6	"	2,76	34,4***	37,6***
7	"	9,2	55,2***	54,1***
8	(-)-codeína	10,0	42,7***	38,7***
* p<0,05 versus controlo da tosse				
** p<0,01 versus controlo da tosse				
*** p<0,001 versus controlo da tosse				

Em resumo, por administração s.c., a (+)-etorfina mostra-se comparável, em potência, à (-)-codeína. Por administração p.o., a (+)-etorfina foi 3 vezes mais potente do que a (-)-codeína.

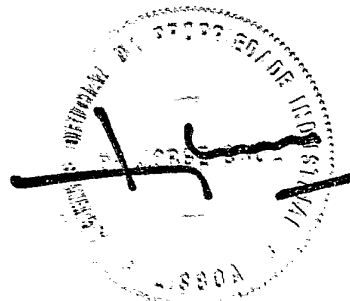


Ensaio de Ligação a Opiato

Ratazanas macho Sprague-Dawley ICBS CD(SD)BR, Charles River Laboratories, Portage, MI foram sacrificadas por deslocação cervical e os seus cérebros, menos cerebelo, foram renovados por deslocação cervical e colocados num béquer contendo 30,0 ml de tampão TRIS 5 mM-HCl (pH 7,4 @ 4°C). Os cérebros foram secos numa toalha de papel, pesados e o seu peso total registado. Todos os passos subsequentes foram realizados a de 0°C até 4°C. Os cérebros foram transferidos para dentro de um balão Erlenmeyer dentro do qual foram adicionados 4 volumes (4 x o peso total) de tampão TRIS 5 mM-HCl (pH 7,4 @ 0°C). Os cérebros foram cortados em bocados de 0,5 cm, transferidos para dentro de um vaso moedor, e homogenizados (10 vezes a 800 a 1000 rpm). O produto da homogeneização foi vertido dentro de um balão e foram adicionados 26 volumes (26 x o peso total) de tampão TRIS 5 mM-HCl (pH 7,4 @ 0°C), de modo a obterem-se 30 volumes finais de tampão. foi então dividido em tubos centrífugos de polietileno (PE) de 50 ml e feito girar a 1000 x g durante 10 min. Os sobrenadantes S_1 foram decantados para dentro de tubos centrífugos novos de polietileno (PE) de 50 ml e feitos girar a 30 000 x g durante 15 min. As peletes P_1 foram re-suspensas em 4 volumes de tampão TRIS 5 mM-HCl (pH 7,4 @ 0°C), ajustado até 30 volumes com tampão, o volume total registado, e uma parte alíquota de 3,0 ml transferida para dentro de um criotubo Nunc de 3,5 ml para ser congelada a -20°C. [Todas as re-suspensões subsequentes foram realizadas desta maneira]. As peletes P_2 foram re-suspensas e deixadas a intumescer durante 30 min a 0°C, após o que foi realizada uma centrifugação a 30 000 x g (15 min). As peletes P_2 lavadas uma vez lavadas foram em seguida re-suspensas e deixadas a intumescer durante um período de tempo adicional de 30 min 0°C e centrifugou-se durante 15 min a 30 000 x g. As peletes P_2 lavadas duas vezes foram re-suspensas utilizando tampão TRIS 50 mM-HCl (pH 7,4



@ 35°C), sem diluição até 30 volumes. O volume total foi registrado e as peletes re-suspensas foram transferidas para dentro de tubos Nunc de 3,5 ml que foram congeladas a -70°C. Foram determinadas as concentrações de proteína em todas as frações utilizando o ensaio de proteínas em micro-bureta. Foi utilizado um tampão TRIS 50 mM-HCl (pH 7,4 @ 37°C), a menos que estabelecido de modo diferente. As preparações de membrana foram descongeladas à temperatura ambiente e diluídas com tampão até uma concentração final de 0,625 ml de proteína/ml. Depois de todas as adições, a quantidade final de proteína em cada tubo de ensaio era de 0,5 mg. A (+)-etorfina foi solubilizada em álcool etílico a 100% de modo a produzir uma solução 1,0 mM. Esta solução armazenada foi em seguida diluída com tampão de modo a obterem-se 2 concentrações de 0,1 mM & 0,1 µM (10,0 µM & 100 nM final em tubos de ensaio). O ensaio de ligação foi conduzido em triplicado com cada tubo de ensaio contendo 0,8 ml de produto de homogenização de membrana, 0,1 ml de ³H-ligando [1,0 nM de ³H-D-Ser²-Leu-encefalina-Tre (DSLET) para δ, 2 nM de ³H-[D-Ala²,NMe-Fen⁴,Gly-ol-encefalina] (DAMPGD) para µ], e 0,1 ml de (+)-etorfina na concentração desejada. cada amostra foi incubada durante 60 min a 37°C. O ensaio foi terminado pela adição de 10,0 ml de tampão TRIS 50 mM-HCl (pH 7,4 @ 4°C), arrefecido por gelo, e filtração rápida sobre filtros de fibra de vidro Whatman GF/B utilizando Brandel Cell Harvester. Os filtros foram secos a 80°C durante 30 min e transferidos para frasquinhos de cintilação de 20 ml aos quais foram adicionados 10 ml de PCS (Amersham). A radioatividade foi determinada utilizando um contador de cintilações Tracor Mark III com uma eficiência de 40%. A ligação específica foi definida como a diferença entre a quantidade de radioatividade ligada na ausência e na presença de 10 µM de levorfanol. Os ensaios foram realizados a 35°C durante 60 min. Os ligandos utilizados para a ligação ao opioide específica foram DSLET a 1 nM para delta e



DAMPGO a 2 nM para ligação μ . Os resultados são apresentados na Tabela II.

Tabela II

Afinidades de Ligação a Opiato μ e Delta da (-)-Morfina, D-Tre²-Leu-Enkefalina-Tre (DTLET), e (+)-Etorfina

Composto	CI ₅₀ Delta (nM)	CI ₅₀ μ (nM)	K _i Delta	K _i μ
Morfina	362,0	64,9	36,9	
DTLET	2,7	184,0	1,2	104,8
(+)-Etorfina	—*	—*		

* Deslocamento de 31% a 10 milhões de nM

Como indicado pelos dados de ligação na Tabela II, a (+)-etorfina era inadequada para deslocar a ligação a ligandos radioativamente marcados específicos para os locais de ligação a opiatos associados com propriedades narcóticas de opiatos. Estes dados in vitro indicam que a etorfina é inativa como narcótico opiato clássico. Esta descoberta é para além disso suportada por resultados in vivo onde a (+)-etorfina, ao contrário do seu isómero (-), demonstrou ser totalmente inativa em testes de discriminação de droga em animais tyreinados relativamente à (-)-morfina. Enquanto que a (-)-etorfina generalizou a dependência da dose para o estímulo morfina e produziu 100% de resposta à morfina no teste de alavanca, a (+)-etorfina não generalizou para o estímulo morfina nem teve quaisquer efeitos marcados nas taxas de resposta até 30 mg/kg.

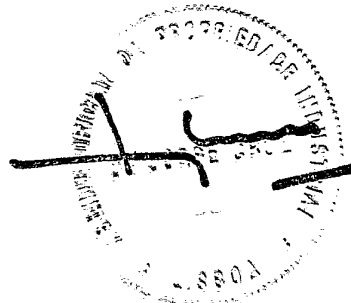


Ensaio de Estímulo Discriminativo

Doze ratazanas encapuzadas macho Long Evans, que foram previamente treinadas para discriminarem 3,0 mg/kg s.c. de (-)-morfina de veículo água, num teste operante de duas alavancas, de alimento reforçado, foram fornecidas sessões experimentais, 15 min diariamente (Seg-Sex). Os dias de teste foram escalados para Terças-Feiras e Sextas-Feiras. Uma ratazana foi testada num dia escalado para teste mostrou que tinha $\geq 80\%$ de respostas correctas e tinha escolhido a alavanca correcta para completar a razão inicial fixa durante a sessão de veículo imediatamente precedente e treinamento com droga. Se a ratazana foi inadequada para ser testada num dia escalado para teste porque não tinha mostrado critérios, foi-lhe dada, em substituição, uma sessão de treino. Outras condições gerais de treinamento e de teste foram conduzidas como publicado previamente [P. M. Beardsley et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241, 159-165 (1987)]. Quatro ratazanas foram utilizadas para avaliar cada droga de teste. Cada grupo de quatro ratazanas foi testado com o isómero (+) e (-) da mesma droga.

Foram testadas as seguintes doses de isómeros de etorfina: 0,0003, 0,001, 0,003, e 0,01 mg/kg de (-)-etorfina; 0,1, 1,0, 10,0 e 30,0 mg/kg de (+)-etorfina. Para além disso, foram testados o veículo água e a dose de treinamento de 3,0 mg/kg de (-)-morfina. Todas as injeções foram dadas subcutaneamente 30 min antes do início da sessão experimental.

As duas principais variáveis nestes procedimentos são a percentagem de resposta à morfina no teste da alavanca e as taxas totais de resposta. A percentagem de resposta à morfina no teste da alavanca foi calculada através da divisão do número total de respostas no teste da alavanca emitidas na alavanca da morfina



pelo número total de respostas no teste da alavanca emitidas em ambas as alavancas, sendo em seguida este quociente multiplicado por 100. Normalmente, quando a dose de treinamento de (-)-morfina é administrada, as ratazanas treinadas para discriminar a morfina da água responderão quase exclusivamente na alavanca designada por morfina. Isso significa uma percentagem de resposta à morfina no teste da alavanca de perto de 100%. Pelo contrário, quando o veículo água é administrado, a percentagem de resposta à morfina no teste da alavanca será perto de 0%. Se a droga de teste gera mais do que 50% de resposta à morfina no teste da alavanca, a inferência poderá ser que ela possui efeitos subjectivos semelhantes aos da morfina. As taxas de resposta são calculadas para cada ratazana através da divisão do número total de respostas no teste da alavanca emitidas em ambas as alavancas, por 900 s, o tempo de duração da sessão de teste. A percentagem média de resposta à morfina no teste da alavanca e as taxas médias de resposta foram calculadas fazendo a média dos valores individuais obtidos para cada ratazana. Os resultados são apresentados na Tabela III.



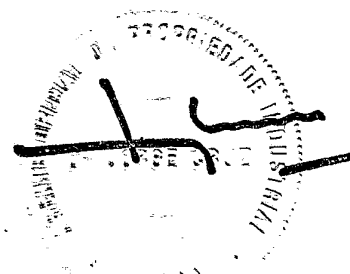
Tabela III

Percentagem Média de Resposta à Morfina no Teste Alavanca (D.F.)

<u>Água</u>	(-)-Morfina (3,0 mg/kg)	(-)-Etorfina (mg/kg, s.c.)			
		<u>0,0003</u>	<u>0,001</u>	<u>0,003</u>	<u>0,01</u>
0,13	99,96	0,00	74,97	100,00	NR
(0,10)	(0,04)	(0,00)	(24,99)	(0,00)	NR
<u>Água</u>	(-)-Morfina (3,0 mg/kg)	(+) - Etorfina (mg/kg, s.c.)			
		<u>0,1</u>	<u>1,0</u>	<u>10,0</u>	<u>30,0</u>
0,13	99,96	0,11	0,00	0,02	0,06
(0,01)	(0,00)	(0,09)	(0,00)	(0,02)	(0,04)

Os dados da Tabela III mostram que a (-)-etorfina generalizou para o estímulo morfina (i.e., produziu resposta à morfina no teste da alavanca) de uma maneira dependente da dose. A 0,0003 mg/kg, foi produzido 100% de resposta de à morfina no teste da alavanca. A (-)-etorfina também suprimiu a resposta de uma maneira dependente da dose. A 0,01 mg/kg, a resposta foi totalmente suprimida. Os dados da Tabela III também mostram que a (+)-etorfina não gerou resposta à morfina no teste da alavanca até doses 10 000 maiores do que as que produzem 100% de resposta de à morfina no teste da alavanca para o isômero (-). A (+)-etorfina também não teve efeitos marcados nas taxas de resposta até 30 mg/kg, a mais elevada dose testada.

Os dados das Tabelas I-III indicam que a (+)-etorfina possui um perfil farmacológico que a torna adequada como agente terapêutico anti-tússico sem o risco narcótico, tal como



depressão respiratória, prisão de ventre e habituação, tipicamente associado com compostos opiato.

Composições do Invento

É também abrangida por este invento uma classe de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos com a Fórmula I anteriormente descrita em associação com um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes (colectivamente aqui referidos como materiais "veículo") farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, outros ingredientes activos. Os compostos do presente invento podem ser administrados por qualquer via apropriada, de preferência sob a forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via, e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Doses terapêuticamente eficazes dos compostos do presente invento requeridas para evitar ou evitar a acção reflexa da tosse são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os compostos e composições podem, por exemplo, ser administrados intramuscularmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente ou topicamente.

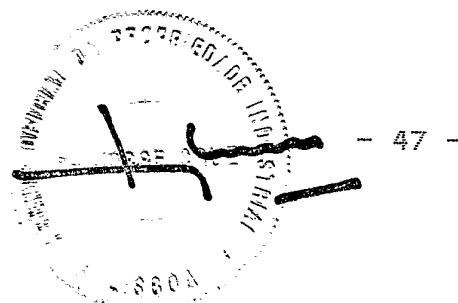
Para administração oral, as composições farmacêuticas podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. As composições farmacêuticas são de preferência preparadas sob a forma de unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente activo. Exemplos dessas unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas. Estes podem vantajosamente conter uma quantidade de ingrediente activo variando entre cerca de 1 e 250 mg, de preferência entre cerca de 25 e 150 mg. Uma dose diária apropriada para um ser humano pode variar amplamente dependendo da situação do doente e de outros factores. Contudo, uma dose variando entre cerca de 0,1



e 3.000 mg/kg do peso corporal, particularmente entre cerca de 1 e 100 mg/kg de peso corporal, pode ser apropriada.

O ingrediente activo pode também ser administrado por injeccão como uma composição em que, por exemplo, solução salina, soluções de dextrose ou água podem ser usadas como um veículo apropriado. Uma dose diária apropriada varia entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg do peso corporal injectada por dia em doses múltiplas dependendo da doença a ser tratada. Uma dose diária preferida variaria entre cerca de 1 e 30 mg/kg do peso corporal. Os compostos indicados para a terapia eficaz serão de preferência administrados numa dose diária variando geralmente entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida variará entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal. A mais preferida é uma dosagem variando entre cerca de 1 e cerca de 50 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dose apropriada pode ser administrada em sub-doses múltiplas por dia. Estas sub-doses podem ser administradas em formas de unidade de dosagem. Tipicamente, uma dose ou sub-dose pode conter de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem mais preferida conterà de cerca de 2 mg a cerca de 50 mg do composto activo por forma de unidade de dosagem. A mais preferida é uma forma de dosagem contendo de cerca de 3 mg a cerca de 25 mg de composto activo por unidade de dosagem.

O regime de dosagem para suprimir um estado de tosse com os compostos e/ou composições deste invento é seleccionado de acordo com uma série de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e situação médica do paciente, a gravidade da tosse, a via de administração, e o composto particular utilizado, apresentando assim uma variação muito ampla.



Para fins terapêuticos, os compostos deste invento são habitualmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados per os, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma de acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, sendo então prensados em comprimidos ou encapsulados para conveniente administração. Essas cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação para libertação controlada como pode ser proporcionada numa dispersão do composto activo em hidroxipropilmetil-celulose. As formulações para administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de soluções ou suspensões para injeção estéreis isotónicas aquosas ou não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais veículos ou diluentes mencionados para utilização em formulações para administração oral. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno-glicol, propileno-glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, soluções de cloreto de sódio, e/ou várias soluções tampão. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica. As dosagens apropriadas, em qualquer caso considerado, dependem de certeza da natureza e severidade da situação a ser tratada, da via de administração, incluindo o peso do paciente.

Veículos, diluentes e adjuvantes representativos apropriados incluem, por exemplo, água, lactose, gelatina, amidos, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, gomas, polialquileno-glicóis, geleia de petróleo, etc. As composições farmacêuticas podem ser feitas numa forma sólida tais como

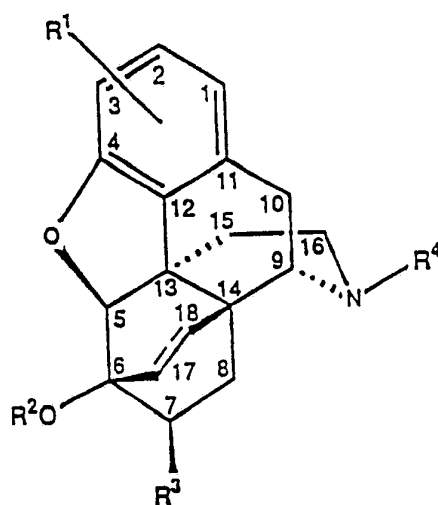


grânulos, pós ou supositórios ou numa forma líquida tais como soluções, suspensões ou emulsões. As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem conter adjuvantes farmacêuticos convencionais tais como conservantes, estabilizadores, agentes molhantes, emulsionantes, tampões, etc.

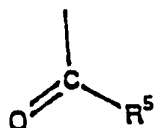
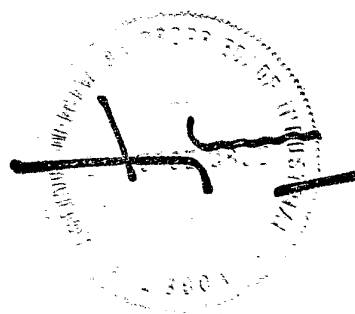
Embora este invento tenha sido descrito no que se refere a apresentações específicas, os detalhes destas apresentações não devem ser entendidos como limitações. Podem ser feitos vários equivalentes, alterações e modificações sem afastamento do espírito e âmbito deste invento, e deve ser tomado em consideração que essas apresentações equivalentes fazem parte deste invento.

Reivindicações

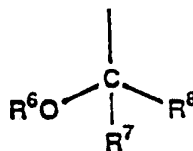
12. - Processo para a preparação de um composto da fórmula:



em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, alquiltio, amino, amido e carboxilo; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alquenilalquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltio, amino, amido, carboxilo e



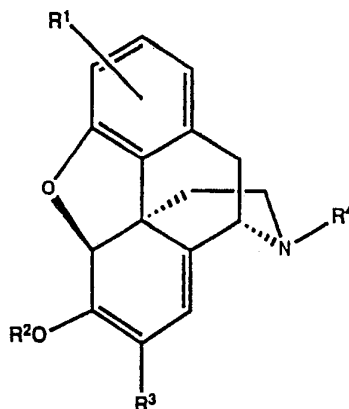
e



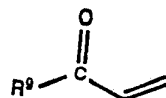
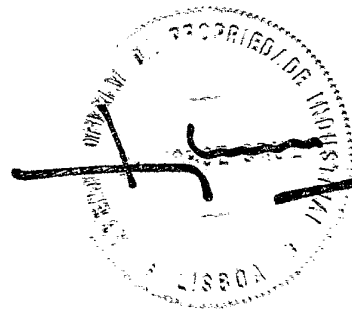
em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; e em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, representa uma ligação simples ou uma ligação dupla; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;

caracterizado por compreender:

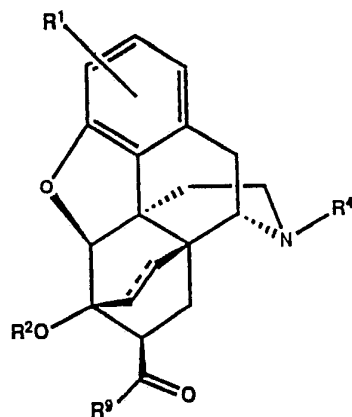
- a) a reacção de um composto da fórmula:



em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcóxialquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, alquiltio, amino, amido e carboxilo; R^2 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcóxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcóxialquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltio, amino, amido, carboxilo; R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquilalquilo, alcóxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; com um composto da fórmula:



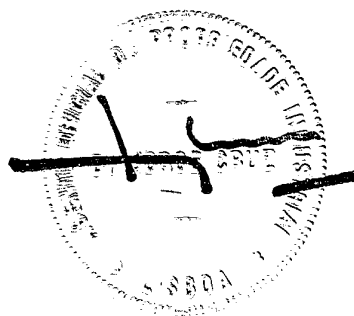
em que R^9 é um radical precursor para inclusão dentro do substituinte R^3 , e é, tipicamente, hidrogénio ou um grupo alquilo linear ou ramificado, de preferência alquilo inferior tal como metilo ou etilo, ou aralquilo tal como benzilo ou fenetilo, de modo a obter-se um composto da fórmula:



(c)

em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, representa uma ligação simples ou uma ligação dupla; e, se desejado,

b) se fazer reagir o composto obtido no passo a) com um composto da fórmula



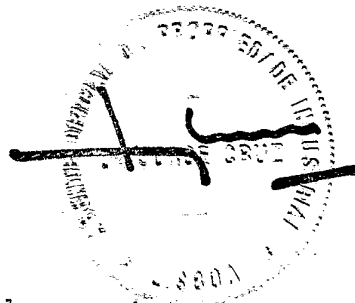
em que X é um haleto, tipicamente brometo ou iodeto, e em que R^{10} é um radical precursor para inclusão dentro do substituinte R^3 , e é, tipicamente, um grupo alquilo linear ou ramificado, de preferência alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo ou terc-butilo, de modo a obter-se um composto de fórmula; e, se desejado,

c) se converter um composto obtido quer no passo a) quer no passo b) num outro composto de acordo com o invento.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboxilo, fenoxi e feniltio; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilalquilo, acilo, alcoxialquilo e



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio,



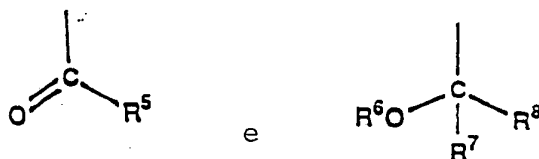
alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

33. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxi, alquilcarboxilo e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo e



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

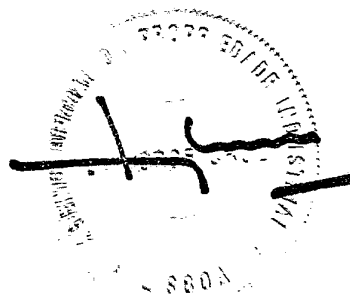
42. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, alquilcarboxilo, alcoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que R^3 é seleccionado a partir de



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, fenilo, benzilo, fenetilo e fenpropilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo e cicloalquilo.

52. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, alquilcarboxilo, alcoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e cicloalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo e alilo.

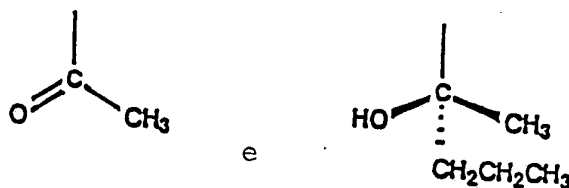
62. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é seleccionado a



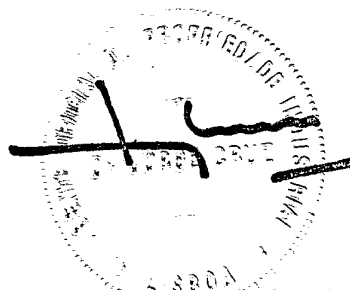
partir de hidroxí, metilcarboxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, acetilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metilo, alilo e ciclopropilcarbonilo.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto em que cada um de R^5 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; e em que R^6 é hidrogénio.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 é seleccionado a partir de



9a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto que tem uma ligação dupla entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbonocarbono que liga os átomos de carbonodas posições 4 e 14.



10a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se preparar o (+)-enantiômero da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etenotetra-hidro-oripavina.

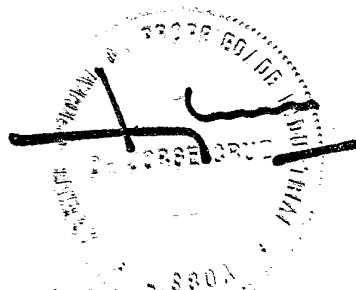
11a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se preparar o (+)-enantiômero da 7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etenotetra-hidrotebaina.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se preparar o (+)-enantiômero da 7 α -acetil-6,14-endo-etenotetra-hidrotebaina.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto que tem uma ligação simples entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14.

14a. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar um composto selecionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiômero da 7 α -acetil-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina; (+)-enantiômero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina; (+)-enantiômero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronor-tebaina; (+)-enantiômero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiômero da N-ciclopropil-carbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiômero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

15a. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se preparar um composto que é o (+)-enantiômero

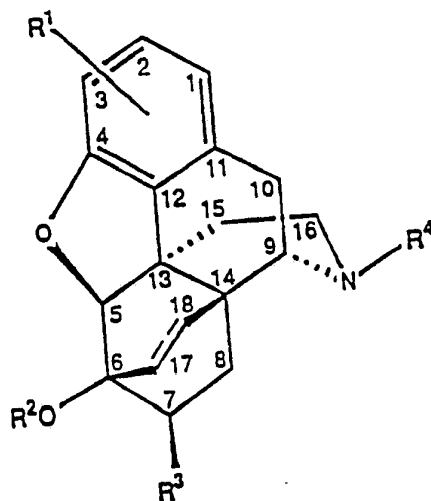
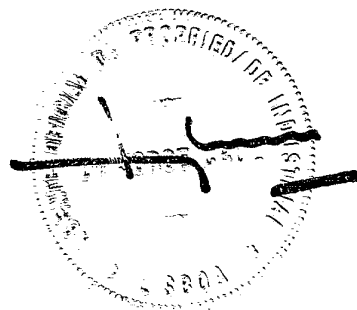


da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

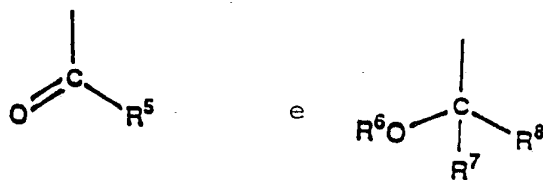
16 a . - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaina; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaina; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

17 a . - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por se preparar um composto que é o (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

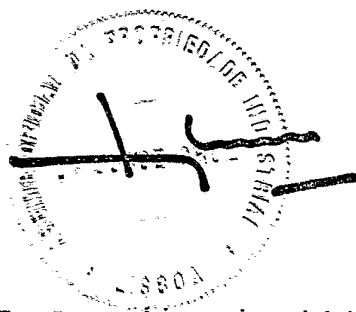
18 a . - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição um derivado de morfinano, substancialmente não opiato, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em que o referido derivado de morfinano, substancialmente não opiato, é proporcionado por um ou mais compostos da fórmula:



em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcóxialquilo, alcóxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, arilóxi, ariltio, alquiltio, amino, amido e carboxilo; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcóxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcóxialquilo, alquenilalquilo, alcóxi, arilo, aralquilo, arilóxi, alquiltio, amino, amido, carboxilo e

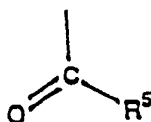


em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e

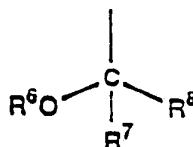


fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; e em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, representa uma ligação simples ou uma ligação dupla; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável; de modo a obter-se uma composição farmacêutica a qual, quando na forma de unidade de dosagem, contém, de preferência uma quantidade de ingrediente activo de desde cerca de 1 até 250 mg.

193. - Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por se preparar uma composição em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboxilo, fenoxi e feniltio; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilalquilo, acilo, alcoxialquilo e

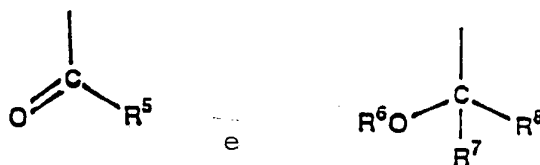


e



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

202. - Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por se preparar uma composição em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxi, alquilcarboxilo e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo e

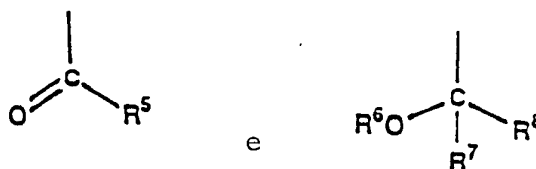


em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído



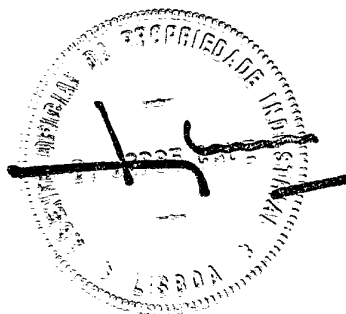
com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

21a. - Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxi, alquilcarboxilo, alcoksi e fenoksi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que R^3 é seleccionado a partir de



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, fenilo, benzilo, fenetilo e fenpropilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, halo, alquilo e cicloalquilo.

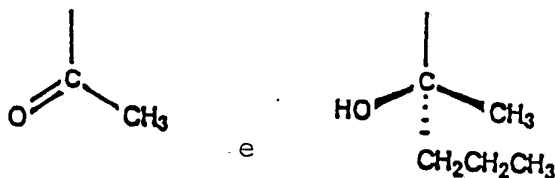
22a. - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar uma composição em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxi, alquilcarboxilo, alcoksi e fenoksi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e cicloalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo e alilo.



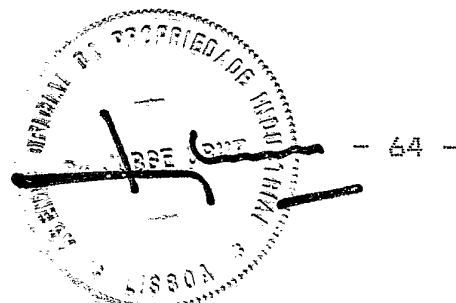
23a. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por se preparar uma composição em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, metilcarboxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, acetilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metilo, alilo e ciclopropilcarbonilo.

24a. - Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de R^5 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; e em que R^6 é hidrogénio.

25a. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por se preparar uma composição em que R^3 é seleccionado a partir de



26a. - Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido



derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, tem uma ligação dupla entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14.

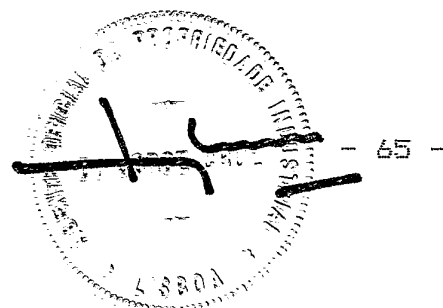
27ª. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é o (+)-enantiômero da 7α-(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etenotetra-hidro-oripavina.

28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é o (+)-enantiômero da 7α-(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etenotetra-hidrotebaina.

29ª. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é o (+)-enantiômero da 7α-acetil-6,14-endo-etenotetra-hidrotebaina.

30ª. - Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, tem uma ligação simples entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14.

31ª. - Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é seleccionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiômero da

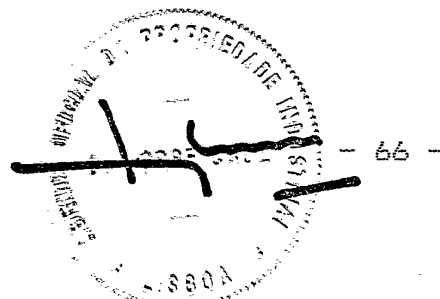


7 α -acetil-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

32a. - Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é o (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

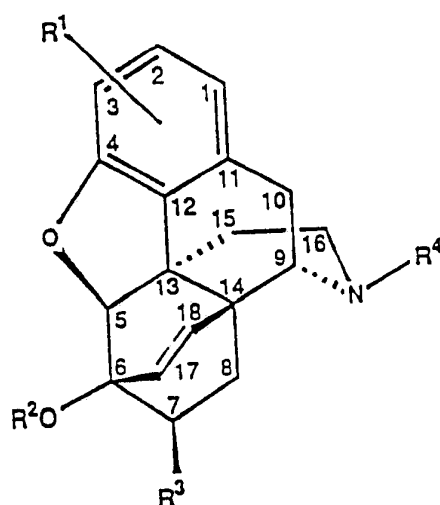
33a. - Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é seleccionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

34a. - Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido derivado de epoximorfinano, substancialmente não opiato, é o

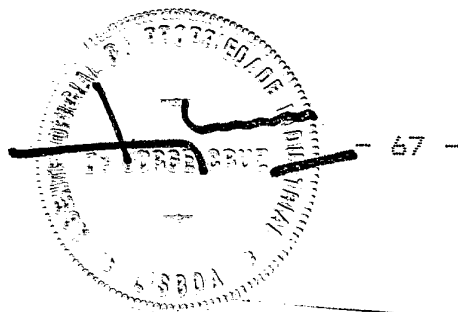


(+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil--terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

352. - Método para a supressão da tosse num indivíduo susceptível à ou afligido pela tosse, caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto supressor da tosse da fórmula:

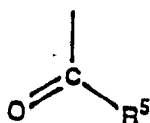
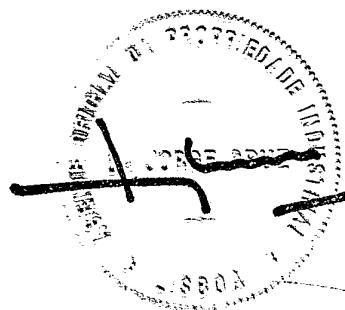


em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboxilo, arilo, aralquilo, ariloxi, ariltio, alquiltio, amino, amido e carboxilo; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloacilo, acilo, arilo e aralquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo, alquenilalquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltio, amino, amido, carboxilo e

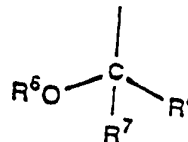


em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, acilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, acilo e carboxilo; em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo e aralquilo; e em que a linha tracejada entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14, representa uma ligação simples ou uma ligação dupla; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável; sendo a gama de dosagem de ingrediente activo de desde cerca de 0,1 até 3000 mg por quilograma de peso corporal por dia, de preferência de desde cerca de 1 mg até cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia.

368. - Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por se administrar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboxilo, fenoxi e feniltio; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilalquilo, acilo, alcoxialquilo e

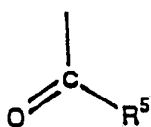


e

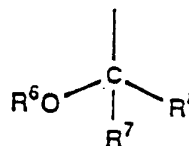


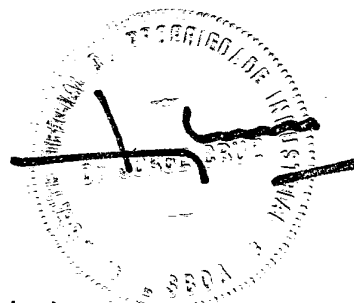
em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilalquilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

373. - Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por se administrar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxi, alquilcarboxilo e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, acilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^3 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, alcoxialquilo e



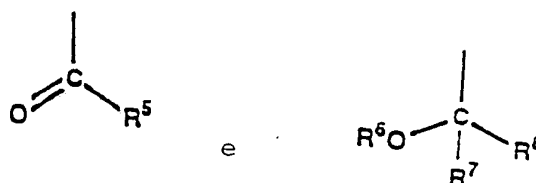
e



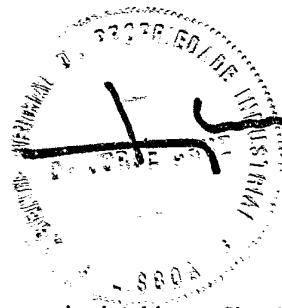


em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, alcoxialquilo, fenilo e fenalquilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, halo, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo.

382. - Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por se administrar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxilo, alquilcarboxilo, alcoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que R^3 é seleccionado a partir de



em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, fenilo e fenalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, alilo, fenilo, benzilo, fenetilo e fenpropilo; e em que qualquer dos substituintes anteriormente referidos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 tendo uma posição substituível pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, halo, alquilo e cicloalquilo.

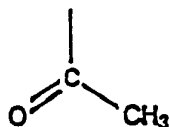
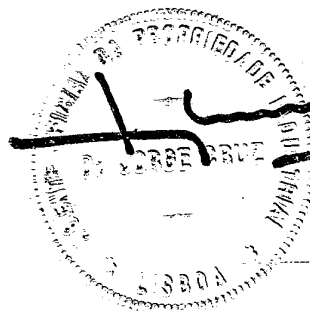


392. - Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado por se administrar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, alquilcarboxilo, alcoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, acilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e cicloalquilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo e alilo.

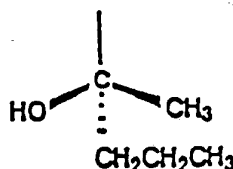
402. - Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por se administrar um composto em que R^1 é seleccionado a partir de hidroxí, metilcarboxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi e fenoxi; em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, acetilo e fenilo; em que cada um de R^5 , R^6 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; em que R^4 é seleccionado a partir de hidrogénio, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metilo, alilo e ciclopropilcarbonilo.

412. - Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por se administrar um composto em que cada um de R^5 , R^7 e R^8 é independentemente seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; e em que R^6 é hidrogénio.

422. - Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por se administrar um composto em que R^3 é seleccionado a partir de



e



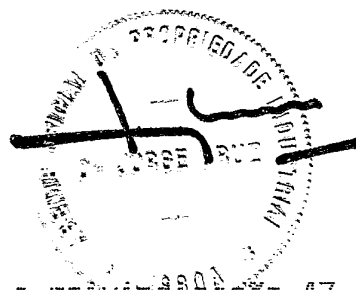
43a. - Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ter uma ligação dupla entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14.

44a. - Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser o (+)-enantiômero da 7a-(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-eteno-tetra-hidro-oripavina.

45a. - Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser o (+)-enantiômero da 7a-(1-(R)-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-eteno-tetra-hidrotebaína.

46a. - Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser o (+)-enantiômero da 7a-acetil-6,14-endo-eteno-tetra-hidrotebaína.

47a. - Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ter uma ligação simples entre os átomos de carbono das posições 17 e 18 da ponte carbono-carbono que liga os átomos de carbono das posições 6 e 14.

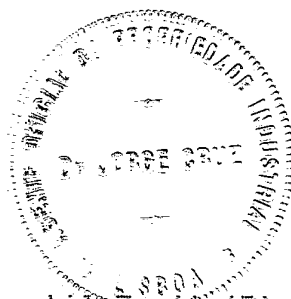


482. - Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser selecionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiómero da 7 α -acetil-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

492. - Método de acordo com a reivindicação 48, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser o (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

502. - Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser selecionado de entre o grupo constituído por (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidrotebaína; (+)-enantiómero da N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronortebaína; (+)-enantiómero da 7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; (+)-enantiómero da N-ciclopropilcarbonil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina; e (+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-hidroxi-1-metil-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

512. - Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado por o referido composto supressor da tosse ser o



(+)-enantiómero da N-ciclopropilmetil-7 α -(1-(R)-hidroxi-1-metil-
-terc-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina.

Lisboa, 22 de Agosto de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA

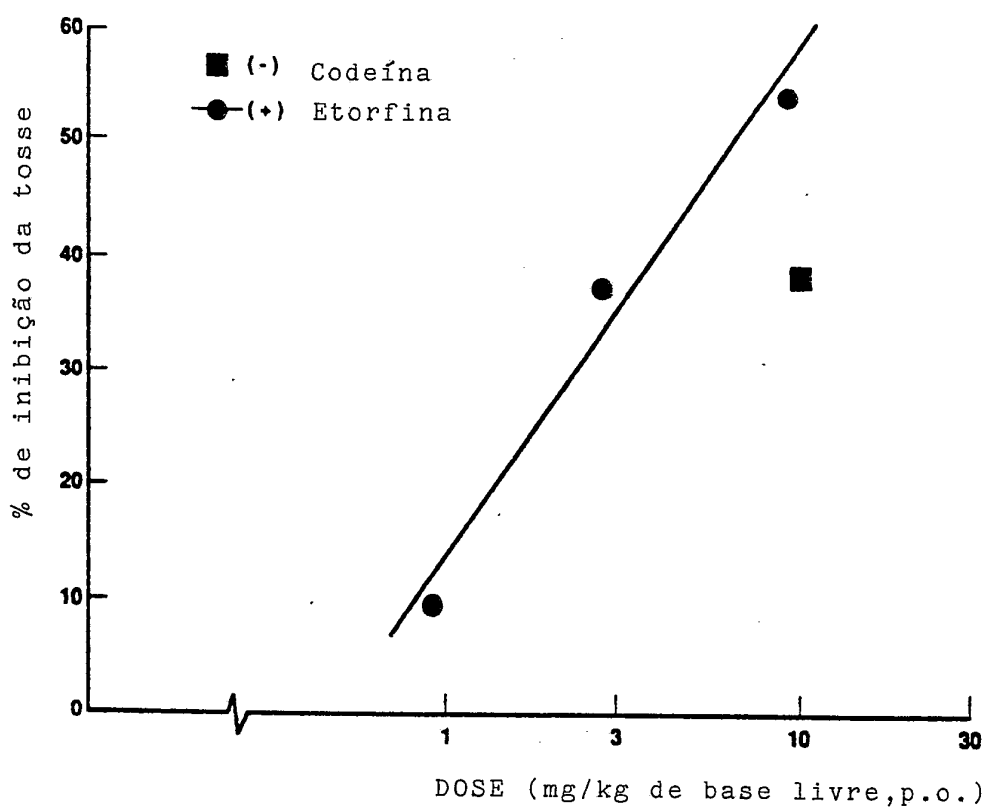


FIG. I