



22 M

209911

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

209911

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-HIDROXI-N-METIL-MORFINANOS OPTICAMENTE ACTIVOS", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

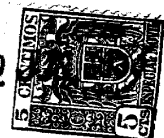
La presente invención se refiere a procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-N-metil-morfinanos, ópticamente activos.

Los 3-hidroxi-N-metil-morfinanos, ópticamente activos, fueron obtenidos hasta el presente, por disociación de 3-hidroxi-
5. -N-metil-morfinano racémico mediante ácido tártrico en los antípodos ópticos (O.Schnider y A.Grüssner, Helvetica Chimica Acta, Vol. 34 (1951), página 2211). De acuerdo con dicho proceso el 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro es aislado de la fracción de tartrato que cristaliza en último lugar, razón por la cual es-
10. ta antípoda dextrógiro, evidentemente, no es tan puro ópticamente como el antípoda levógiro, el cual se origina del tartrato que cristaliza en primer lugar.

Los 3-hidroxi-N-metil-morfinanos de extrógiros así como los ésteres y éteres del mismo, son útiles como drogas para combatir la tos y el reuma, mientras que el 3-hidroxi-N-metil-morfi-
15.

200911

22



nano levógiro constituye un analgésico sumamente activo, Debido a esta divergente actividad de los dos antípodas resulta sumamente deseable que estos compuestos, más particularmente el 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro sean disponibles en forma ópticamente pura.

5.

Ahora bien, el presente invento proporciona un procedimiento que hace posible preparar tales 3-hidroxi-N-metil-morfinanos ópticamente activos con gran pureza óptica. Dicho nuevo procedimiento consiste en disociar 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica en sus antípodas ópticos, mediante un ácido ópticamente activo apropiado, de preferencia, ácido D-(+)-tártrico, y transformar por ciclización dicha 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina ópticamente activa, formada en el correspondiente 3-hidroxi-N-metil-morfinano ópticamente activo. Este último puede ser aislado, ventajosamente en forma de sales del ácido tártrico.

10.

15.

20.

25.

30.

Lo mejor para disociar la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica (O.Schnider y J.Hellerbach, Helvetica Chimica Acta, Vol. 33 (1950), página 1437) es, utilizar un ácido ópticamente activo apropiado, fácilmente disponible, de preferencia, ácido tártrico, siendo llevada a cabo la cristalización fraccionada en agua, o mejor aun, en metanol. La fracción que se cristaliza primero es el tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter; esta sal puede ser liberada completamente por recrystalización, del tartrato diaestereomérico de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con dextrorrotación en éter. Cuando dicho tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter es ciclizada por tratamiento con ácido fosfórico

20 9911 21



co, en forma 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro; lo mejor es aislarlo de la mezcla reaccional como sal de ácido tártrico. La base libre puede obtenerse del tartrato según métodos conocidos.

Las agua madre metanólicas, de las cuales ha sido separado el tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter, son concentradas y el residuo es recristalizado varias veces en acetona.

El tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con dextrarrotación en éter, es así obtenido en un estado puro. Entonces es convertido en la base libre y está última es ciclizada para producir 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro. La repetida recristalización en acetona del tartrato de 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter, desde luego, no se puede llevar a cabo sin pérdidas. Por esta razón resulta preferible para la obtención de 3-hidroxi-N-metil-morfinano-levógiro, ciclizar la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina ópticamente todavía impura con dextrorrotación en éter, tal como resulta del aislamiento del antípoda levógiro durante la operación de disociación y purificar el 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro formado. La purificación de este último es fácil, puesto que forma un tartrato que es más difícilmente soluble en agua que el tartrato de su antípoda.

EJEMPLO 1

75 partes en peso de 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica y 41,5 partes en peso de ácido D-(+)-tartárico son dicueltas en 425 partes en volumen de metanol, en baño de vapor. Después de un reposo de 24 horas son separados por aspiración los cristales formados, el filtrado es concentrado y mantenido en reposo durante algún tiempo más, des-

20 9911

22 JUN



pués de lo cual se separa por aspiración otra vez los cristales adicionales formados. Las dos fracciones de sal obtenidas, presentan los datos siguientes:

Fracción 1) 42 partes en peso, punto de fusión 162-167° C.

5.

$$[\alpha]_D^{20} = + 47.6^\circ$$

(c = 2 en metanol).

Fracción 2) 12,5 partes en peso, punto de fusión 165-168° C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 42^\circ$$

(c = 2 en metanol).

10.

Por recristalización de estas dos fracciones en metanol, es obtenido el tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidriosoquinolina en estado puro con levorrotación en éter. Punto de fusión 173-174° C. $[\alpha]_D^{20} = +48,8^\circ$ (c = 2 en metanol).

15.

La base obtenida del tartrato indicado en último lugar, por adición de amoníaco y extracción con éter es un aceite con $[\alpha]_D^{20} = -78.5^\circ$ (c = 3 en éter).

20.

15 partes en peso de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter obtenida según se ha descrito, son mezcladas con 15 partes en volumen de ácido fosfórico al 100%, y esta mezcla es mantenida durante 65 horas a 130° C. Luego son adicionadas 50 partes en volumen de agua y la mezcla es calentada durante media hora en un baño de vapor, La mezcla es diluída con 450 partes en volumen adicionales de agua, siendo brevemente calentada con carbón vegetal a ebullición, y filtrada. Seguidamente se ajusta el pH de la mezcla a 9-10 mediante amoníaco, se extrae la base bruta con éter, se elimina el éter por destilación y se convierte el residuo en el tartrato. Este último es disuelto en agua y brevemente calentado con carbón vegetal a ebullición, la solución es filtrada y el filtra-

25.

30.

20 991122



- do es llevado a cristalización. Los cristales del monohidrato de la base funden a 180-183° C. $[\alpha]_D^{20} = +35.5^\circ$ (c = 2 en agua). El 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro que puede ser obtenido del tartrato mediante métodos usuales, funde a 197-198° C. $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (c = 1 en metanol).
- 5.

EJEMPLO 2

- Las aguas madres metanólicas sobrantes después del aislamiento del tartrato difícilmente soluble de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter, según el Ejemplo 1, son liberadas por destilación del metanol, el residuo es recogido en acetona y llevado a cristalización por reposo y sembrado. El tartrato de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con dextrorrotación en éter, así obtenido, puede ser purificado por
10. recristalización en acetona. Punto de fusión 130-132° C. $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c = 2 en metanol). La 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con dextrorrotación en éter, obtenida de este tartrato, según métodos conocidos, es un aceite; $[\alpha]_D^{20} = +77.5^\circ$ (c = 3 en éter).
15. Para obtener el 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro, dicha 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con dextrorrotación en éter es ciclizada, mediante ácido fosfórico según el Ejemplo 1, y el 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro formado, es aislado en forma de tartrato. El tartrato del
20. 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógito se cristaliza como dihidrato y funde a 113-115° C; $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ (c = 3 en agua). El 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro puede ser aislado de dicho tartrato; presenta $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c = 1 en metanol), y funde a 198-199°.
- 25.



22.

EJEMPLO 3

20 9911

- Las aguas madre metanólicas, sobrantes después de haber aislado, según el ejemplo 1, el tartrato difícilmente soluble de la 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina con levorrotación en éter, son liberadas por destilación del metanol, el residuo es disuelto en acetona y, sin ninguna cristalización intermedia, precipitado con amoníaco y extraído con éter, para aislar 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina ópticamente impura con dextrorrotación en éter. Esta base, ópticamente impura, es ciclizada de acuerdo con el Ejemplo 1, la base bruta formada es convertida en su tartrato y este último es cristalizado en agua para finalidades de purificación, siendo eliminado en virtud de ello el tartrato del 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro más fácilmente soluble. El tartrato obtenido cristaliza en forma del dihidrato que funde a 113-115° C; $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ (c = 3 en agua). El 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro que es aislado de dicho tartrato mediante métodos conocidos, funde a 198-200° C; $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c = 1 en metanol).
- La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras variantes que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recabá. Podrá, pues, ser llevado a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

20 9911

Descrito el invento, se hace constar que la presente patente de invención se acoge a los derechos de prioridad de la solicitud de patente suiza nº 81.399 depositada el día 30 de Junio de 1952, y se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-N-metil-morfinanos ópticamente activos, caracterizados porque consiste en disociar 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica, mediante un ácido ópticamente activo, en sus antípodas ópticos y ciclizar dicha 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina ópticamente activa formada, convirtiéndola en el correspondiente 3-hidroxi-N-metil-morfinano ópticamente activo.

10.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido ópticamente activo utilizado es el ácido D-(+)-tártrico.

20.

25.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque consiste en hacer reaccionar 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica con ácido D-(+)-tártrico, someter el producto reaccional a cristalización fraccionada en un disolvente del grupo que consiste en agua, metanol, y mezclas de agua y metanol, separando el tartrato de 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina que se cristaliza primero, recristalizando el mismo y ciclizando el producto purificado para convertirlo en el 3-hidroxi-N-metil-morfinano dextrógiro de elevada pureza óptica.

2.9911 22 JUN



4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque consiste en hacer reaccionar 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina racémica con ácido D-(+)-tárrico, someter el producto reaccional a cristalización fraccionada en un disolvente del grupo que consiste en agua, metanol, y mezclas de agua y metanol, separar el tartrato de 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina que se cristaliza primero, concentrar las aguas madre, convertir el tartrato de 1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidri-
5.
10. soquinolina remanente en la base libre, y producir en virtud de ciclizado de este último 3-hidroxi-N-metil-morfinano levógiro.

5ª.-Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-N-metil-morfinanos ópticamente activos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por una
15. sola cara, a

Madrid, a 22 de Junio de 1953
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.
p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLÉS

P.