

AÑO 1958

Expediente núm. _____



246490

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

F. Hoffmann-La Roche & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad

suiza domiciliado en **Basilea (Suiza)**.

calle de **Grenzacherstrasse** núm. **124**

por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ALQUENIL-MORFINA-NOS»,

Nº 11354

Agente Sr. **JAIME ISERN MIRALLES.**

CASE 4001/52.



2 464 90

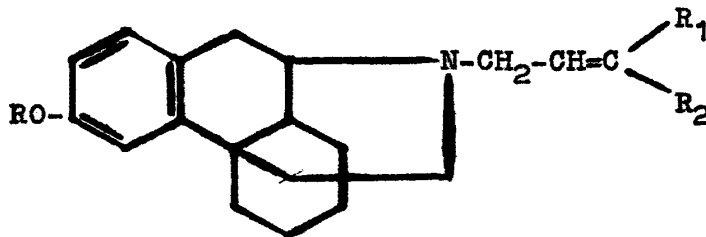
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ALQUENIL-MORFINA-
NOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
Société Anonyme, domiciliada en BASILEA (Suiza), Grenzachers-
trasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados
morfínicos y a un procedimiento para su fabricación. Más par-
ticularmente el invento se refiere a nuevos N-alquenil-morfí-
nicos de la fórmula general

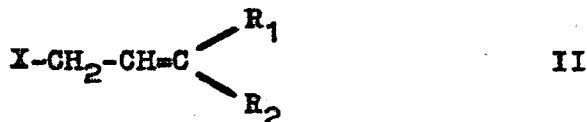


2 46490



en la cual R representa hidrógeno o metilo,
 R_1 representa metilo o etilo, y
 R_2 representa metilo, etilo o etinilo
 y sales ácidas de adición de los mismos.

5. En conformidad con este invento, los nuevos derivados morfínicos se preparan por un procedimiento que comprende el enlazar un radical alilo gamma-gamma-bisubstituído al átomo de nitrógeno de 3-hidroxi-morfina o 3-metoxi-morfina y, si se desea, el convertir la base N-substituída resultante en una sal ácida de adición.
10. En una realización preferente el procedimiento de este invento se lleva a efecto haciendo reaccionar 3-hidroxi-morfina o 3-metoxi-morfina con un halogenuro de alilo que tenga la fórmula general



15. en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y
 X representa halógeno, de preferencia bromo.

20. La reacción se efectúa de preferencia en presencia de un disolvente como la dimetilformamida, y también en presencia de un agente fijador de ácidos, como por ejemplo un carbonato alcalino.

25. Los compuestos de partida que pueden emplearse para llevar a cabo el procedimiento de este invento incluyen formas ópticamente activas de 3-hidroxi-morfina o de 3-metoxi-morfina, así como las formas racémicas.



246490

- Las 3-hidroxi- o 3-metoxi-N-(gamma,gamma-bisubstituídas)-alil-morfina que se obtienen procediendo de conformidad con este invento son sustancias básicas que resultan solubles en los disolventes orgánicos ordinarios, como alcohol, éter o acetona, pero prácticamente insolubles en agua. Las bases pueden transformarse en sales ácidas de adición por reacción con ácidos inorgánicos ordinarios como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, o con ácidos orgánicos como el ácido málico, el ácido cítrico y el ácido tartárico. Estas sales son solubles en agua o alcoholes inferiores, y difícilmente solubles en éteres.

- Los nuevos compuestos obtenidos en conformidad con este invento se han revelado útiles como agentes contra la tos. Los compuestos levógiros han demostrado ser útiles como agentes analgésicos.

- La acción analgésica de los analgésicos conocidos que poseen actividad central intensa se acompaña de una indeseable depresión de la respiración. Otros compuestos, como la (-)-3-hidroxi-N-alil-morfina, aunque fundamentalmente carecen de propiedades analgésicas, ejercen una intensa acción inhibitoria (acción antimorfinica) sobre la depresión de la respiración causada por los analgésicos que poseen actividad semejante a la de la morfina.

- En calidad de analgésicos, los compuestos levógiros de este invento son valiosos porque poseen las propiedades de los analgésicos dotados de actividad central y al mismo tiempo una actividad antimorfinica.

E J E M P L O 1.

- Se disolvieron en 400 cc de dimetilformamida 32 g de (-)-3-hidroxi-morfina y se calentaron durante 5 minutos a



2 46490

temperatura de 120°C junto con 21.5 g de gamma,gamma-dimetil-alil-bromuro, en presencia de 24 g de carbonato potásico. Luego se enfrió la mezcla reaccionante y se la vertió sobre hielo. Se extrajo a continuación la mezcla con acetato de etilo y

5. seguidamente se lavó con agua la solución de acetato de etilo hasta que estuvo neutra. Se secó la solución sobre sulfato sódico y se la concentró en el vacío. Se calentó el residuo con acetona y en consecuencia cristalizó el producto, (-)-3-hidroxi-N-(gamma,gamma-dimetil-alil)-morfina. Rendimiento:

10. 33 g. Este producto se recrystalizó de una mezcla alcohol-agua (4:1) y reveló entonces un punto de fusión de 202-204°C; $[\alpha]_D^{19} = -97.3^\circ$ (c = 1.27 en metanol).

Se preparó seguidamente el bromhidrato correspondiente. Contenía un mol de agua de cristalización. Después de recristalizarlo del agua, presentó un punto de fusión de 140°C;

15. $[\alpha]_D^{20} = -61.25^\circ$ (c = 2.561 en metanol).

De manera semejante se prepararon las formas (+) correspondientes partiendo de la (+)-3-hidroxi-morfina. La (+)-3-hidroxi-N-(gamma,gamma-dimetil-alil)-morfina así obtenida presentó un punto de fusión de 202-204°C; $[\alpha]_D^{20} = +96.9^\circ$ (c = 1.028 en metanol). El bromhidrato correspondiente fundió a 140°C; $[\alpha]_D^{20} = +61.42^\circ$ (c = 1.975 en metanol).

20.

E J E M P L O 2.

24.3 g de (-)-3-hidroxi-morfina se disolvieron en 250 cc de dimetilformamida y se calentaron con 19 g de gamma-etilnil-gamma-metil-alil-bromuro durante 5 minutos en presencia de 14.5 g de carbonato potásico. Se produjeron así 23 g de (-)-3-hidroxi-N-(gamma-etinil-gamma-metil-alil)-morfina con un punto de fusión de 140-143°C.

25.

30. Por reacción de este producto con ácido tartárico D,

246490



se obtuvo el correspondiente tartrato D, el cual cristalizó de agua-acetona con 2 moles de agua de cristalización. El tartrato fundió a 119-120°C; $[\alpha]_D^{20} = -21.5^\circ$ (c = 1.036 en metanol).

E J E M P L O 3.

5. Se disolvieron en 400 cc de dimetilformamida 40 g de (-)-3-hidroxi-morfina y se calentaron con 39 g de gamma,gamma-dietil-alil-bromuro en presencia de 24 g de carbonato de potasio. Se obtuvieron 47 g de (-)-3-hidroxi-N-(gamma,gamma-dietil-alil)-morfina que luego se recristalizó del alcohol absoluto.
10. El producto final presentó un punto de fusión de 171-172°C.

Se preparó el bromhidrato correspondiente y luego se le cristalizó de una mezcla de alcohol y éter. Contenía medio mol de agua de cristalización y fundía a 187-188°C; $[\alpha]_D^{20} = -65.25^\circ$ (c = 1.205 en metanol).

15. E J E M P L O 4.

- Se hicieron reaccionar con gamma,gamma-dimetil-alil-bromuro, como en el Ejemplo 1, 25.7 g de (-)-3-metoxi-morfina. Se obtuvo así (-)-3-metoxi-N-(gamma,gamma-dimetil-alil)-morfina, que destiló a 164-165°C/0.005 mm. (Este compuesto se obtiene también metilando el compuesto 3-hidroxi con hidróxido fenil-dimetil-amónico).
- 20.

- Por reacción de este producto con ácido tartárico D, se obtuvo el correspondiente tartrato D. Después de reprecipitarlo del isopropanol, el tartrato D presentó un punto de fusión de 160-161°C y una rotación de $[\alpha]_D^{20} = -43.2^\circ$ (c = 2.1848 en metanol).
- 25.

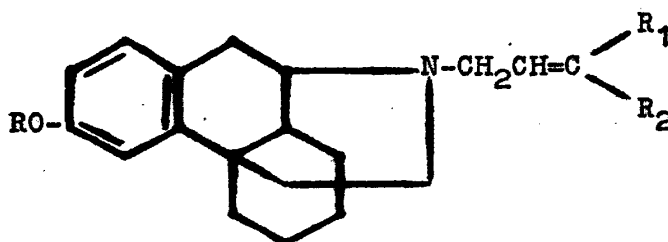


N O T A

2 4 6 4 9 0

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 53 961, depositada el día 20 de Diciembre de 1.957:

1. Procedimiento para la fabricación de N-alquencil-
5. -morfina que tienen la fórmula general



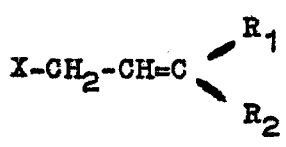
en la cual R representa hidrógeno o metilo,

R₁ representa metilo o etilo, y

R₂ representa metilo, etilo o etinilo

10. y sales ácidas de adición de las mismas, el cual comprende el enlazar un radical de alilo gamma,gamma-bisubstituído al átomo de nitrógeno de 3-hidroxi-morfina o 3-metoxi-morfina y, si se desea, transformar la base N-substituída resultante en una sal ácida de adición.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 3-hidroxi-morfina o 3-metoxi-morfina con un halogenuro de alilo gamma,gamma-bisubstituído que posea la fórmula general

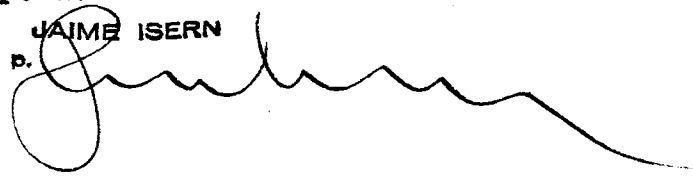


2 464 90

en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y X representa halógeno, de preferencia bromuro,

- 5. en presencia de un disolvente y en presencia de un agente fijador de ácidos.
 - 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplea dimetilformamida en calidad de disolvente y carbonato potásico en calidad de agente fijador de ácidos.
 - 10. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se emplea 3-hidroxi-morfina o 3-metoxi-morfina ópticamente activas.
 - 15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplea (-)-3-hidroxi-morfina.
 - 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se emplea gamma,gamma-dimetil-alil-bromuro en calidad de halogenuro de alilo gamma,gamma-bisubstituido.
 - 20. 7. Procedimiento para la preparación de N-alquenil-morfinanos.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- Barcelona, para Madrid, 19 de Diciembre de 1.958.
25. F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme.

p. a.
 JAIME ISERN
 D. P.



tr:sb
 .m.m.