

16



300796

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

por DIEZ años en España, por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ORIPAVINA".

A favor de:

J. F. MACFARLAN & CO. LTD.

domiciliado en Wheatfield Road, Edinburgh 11, -
SCOTLAND, GRAN BRETAÑA:

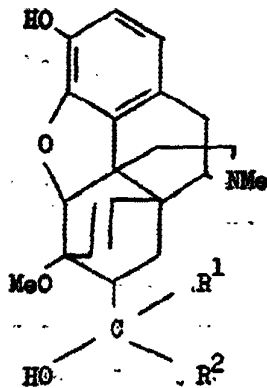
IG.



- 2 - 300796

El presente invento se refiere a nuevos derivados de oripavina, y a un procedimiento para prepararlos.

El presente invento aporta compuestos de la fórmula general:



15

en la cual R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono o un grupo arilo, y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoilo o alcenilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, grupo que puede ser sustituido sobre los átomos de carbono 1 a 5 por un grupo alicíclico o arilo, o un grupo aricíclico que contiene 5, 6 ó 7 átomos de carbono que puede ser sustituido o no sustituido por un grupo alcoilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono, a condición de que R^2 no contenga el sistema $-CH-aryl$ o $-CH-C=C$ unido al átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo alcohólico.

20

El invento aporta igualmente los 3-acilo-ésteres de los fenoles que se citan, en los cuales el grupo hidróxilo fenólico es esterificado con ácidos grasos $C_nH_{2n+1}COOH$ en los cuales n es 1, 2 ó 3, el ácido benzoico o el ácido nicotínico.

25

El invento se refiere igualmente a las sales de las bases que se citan con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos del invento son utilizables terapéuticamente a causa de su poder de afectación del sistema nervioso central, particularmente a causa de sus efectos deprimentes, analgésicos, seda

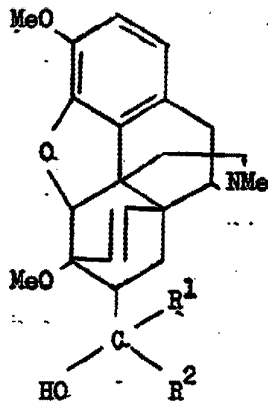
30



tivos, antitusivos y a otros efectos del género morfina.

El presente invento comprende igualmente un procedimiento de preparación de los nuevos compuestos a que el mismo se refiere procedimiento en el cual un compuesto de la fórmula general:

5



10

en la cual R¹ y R² tienen las significaciones dadas más arriba (solicitud de patente británica No. 30566/60), es demetilado por calentamiento con un hidróxido de metal alcalino en un solvente apropiado - como el dietileno glicol, a una temperatura con preferencia ligeramente superior a 200°C. Se comprenderá fácilmente que los sistemas -C(OH)-CH-arilo y -C(OH)-CH-C=C, en razón de la facilidad con la cual sufren la deshidratación catalizada por las bases, no sobreviven a - condiciones alcalinas tan vigorosas.

15

20

Los ésteres de los fenoles se preparan fácilmente por los métodos corrientes, como el calentamiento con un anhídrido de ácido, o un trafamiento en solución alcalina con anhídridos o cloruros de ácidos.

25

El invento será mejor ilustrado por los ejemplos siguientes, en los cuales las partes son partes en peso.

Ejemplo 1

6,14-endoeteno-7-α(1-hidroxi-1-etilo)tetrahidro-cripavina

30

Se añade 6,14-endoeteno-7-α(hidroxi-1-etilo)tetrahidrotebafina (8 partes) a una solución de hidróxido de potasio (60 partes) en

300796



5

10

15

20

25

30

dietileno glicol (150 partes) hirviendo a reflujo a una temperatura de 200 a 210°C. Se hace hervir la mezcla a reflujo con agitación vigorosa hasta que una porción del experimento, diluida con 10 veces su volumen de agua, proporciona una solución homogénea. Se diluye entonces toda la mezcla con 5 veces su volumen de agua y se añade cloruro de amonio saturado hasta que cesa la precipitación. Se recoge el precipitado sólido, se lava bien con agua y se recristaliza a partir de 2-etoxietanol, obteniéndose de este modo la base en forma de prismas blancos que funden a 298°C. Hallado: C 71,2; H 7,5. $C_{22}H_{27}O_4N$ requerido: C 71,4, H 7,3%. El clorhidrato está constituido por prismas blancos que funden a 272°C; se obtiene a partir de la base y de ácido clorhídrico estanólico por adición de dietil-éter. Hallado: C 63,6 H 7,0. $C_{22}H_{27}O_4N.HCl. 1/2H_2O$ requerido: C 63,9; H 6,8%.

El éster acetilado, preparado haciendo hervir a reflujo una mezcla de la base y de anhídrido acético, posee un punto de fusión de 174°C.

Ejemplo 2

6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidro-origavina.

Se prepara esencialmente como en el ejemplo No. 1, a partir de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo) tetrahidrotebaína. Se extrae la base precipitada con éter, se evapora el extracto una vez seco y se recristaliza el residuo sólido a partir de 2-etoxietanol acuoso, obteniéndose de este modo la base en forma de prismas blancos que funden a 266°C. Hallado: C 72,4; H 7,5; N 3,2. $C_{23}H_{29}O_4N$ requerido: C 72,1; H 7,6; N 3,6%. El clorhidrato posee un punto de fusión de 290° con descomposición.

El éster 3-acetilado se precipita por adición de anhídrido acético a una solución de la base en hidróxido de sodio acuoso. Se recoge el sólido, se lava y recristaliza a partir de metanol, obteniéndose de este modo este éster en forma de prismas incoloros que funden a



3796

191°C. Hallado: C 70,6; H 7,2. $C_{25}H_{31}O_5N$ requerido: C 70,5; H 7,4%.
El clorhidrato posee un punto de fusión de 266°C.

Ejemplo 3

6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxil-2-butilo) tetrahidro-oripavina.

5 Se prepara como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoeteno
-7- α (2-hidroxil-2-butilo) tetrahidrotebafina y se obtiene la base libre
en prismas blancos que funden a 268°C a partir de 2-etoxietanol. Ha-
llado: C 72,5; H 8,1. $C_{24}H_{31}O_4N$ requerido: C 72,6; H 7,8%. El clorhi-
drato forma prismas blancos que funden a 282°C. Hallado: C 62,5; H 7,6
10 $C_{24}H_{31}O_4N \cdot HCl \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ requerido: C 62,6; H 7,8%.

El éster 3-acetilado, preparado por calentamiento de la -
base a reflujo con anhídrido acético, posee un punto de fusión de 156°C
C por recristalización a partir de metanol.

Ejemplo 4

6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-2-pentilo) tetrahidro-oripavina.

15 Se prepara como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoete-
no-7- α (2-hidroxi-2-pentilo) tetrahidrotebafina y se obtiene la base li-
bre en prismas blancos que funden a 215°C a partir de 2-etoxietanol -
acuoso. Hallado: C 70,0; H 7,9. $C_{25}H_{33}O_4N \cdot H_2O$ requerido: C 70,0; H 8,1%.
20 El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 266-267°C.

El éster 3-acetilado, preparado por el procedimiento Schö-
tten-Baumen, se obtiene en prismas incoloros que funden a 195°C a par-
tir de metanol. Hallado: C 71,3; H 7,7. $C_{27}H_{35}O_5N$ requerido: C 71,5;
H 7,7%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 206°C.

25 El éster 3-propionilado, preparado por calentamiento de -
la base a reflujo con anhídrido propiónico, posee un punto de fusión
de 130°C por recristalización a partir de etanol acuoso.

Ejemplo 5

6,14-endoeteno-7- β (2-hidroxi-2-pentilo) tetrahidro-oripavina.

30 Se prepara como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoeteno-



300796

7- β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidrotebaína y se obtiene la base libre en prismas casi blancos que funden a 280°C por recristalización a partir de 2-etoxi-etanol. Hallado: C 71,2; H 7,8. $C_{25}H_{33}O_4N \cdot 1/2H_2O$ requerido: C 71,4; H 8,1%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 290°C (descomposición). Hallado: C 64,8; H 7,4. $C_{25}H_{33}O_4N \cdot HCl \cdot H_2O$ requerido: C 64,5; H 7,7%.

Ejemplo 6

6,14-endoeteno-7-(3-hidroxi-3-pentilo)-tetrahidro-oripavina.

Se prepara como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoeteno-7-(3-hidroxi-3-pentilo) tetrahidrotebaína y se obtiene la base en prismas blancos que funden a 157°C por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 71,5; H 8,1. $C_{25}H_{33}O_4N \cdot 1/2H_2O$ requerido: C 71,4; H 8,1%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a más de 290°C. Hallado: C 66,6; H 7,6. $C_{25}H_{33}O_4N \cdot HCl$ requerido: C 66,9; H 7,6%.

El éster 3-acetilado, preparado haciendo hervir a reflujo la base con anhídrido acético, se obtiene en prismas que funden a 179°C.

Ejemplo 7

6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-2-hexilo)tetrahidro-oripavina.

Preparado como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-2-hexilo)tetrahidrotebaína, se obtiene esta base en prismas blancos que funden a 174°C a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 70,6; H 8,5. $C_{26}H_{35}O_4N \cdot H_2O$ requerido: C 70,4; H 7,3%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 272°C. Hallado: C 62,2; H 8,0. $C_{26}H_{35}O_4N \cdot HCl$ requerido: C 67,5; H 7,8%.

Ejemplo 8

6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)tetrahidro-oripavina.

Preparado como en el ejemplo 1, a partir de 6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)tetrahidrotebaína, se obtiene esta -



300796

base en prismas casi blancos que funden a 217°C por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 70,7; H 8,4. $C_{26}H_{35}O_4N$. H_2O requerido: C 70,4; H 8,3%. El clorhidrato forma prismas que funden a 292°C.

5

El éster 3-acetilado, preparado a partir de la base y de anhídrido acético, forma prismas blancos que funden a 151°C a partir de etanol acuoso.

Ejemplo 9

6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-2-heptilo)tetrahydro-oripavina.

10

Preparada a partir de 6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-2-heptilo)tetrahidrotebaina como en el ejemplo 1, esta base se obtiene en prismas blancos que funden a 106°C a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 72,6; H 8,6. $C_{27}H_{37}O_4N \cdot 1/2 H_2O$ requerido: C 72,3; H 8,5%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 278°C. Hallado: C 66,7; H 8,0%. $C_{27}H_{37}O_4N \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ requerido: C, 66,6; H 8,0%.

15

Ejemplo 10

6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)tetrahydro-oripavina.

20

Preparada a partir de 6,14-endoeteno-7- α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)tetrahidrotebaina como en el ejemplo 1, esta base se obtiene en prismas blancos que funden a 131°C a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 73,4; H 8,1. $C_{27}H_{37}O_4N$ requerido: C 73,6; H 8,2%. En esta preparación se necesita una ebullición de varias horas para conseguir la demetilación, y la precipitación de la base va acompañada de una considerable cantidad de sílice (proviniente del ataque del aparato de vidrio por el álcali); se despeja la base de esta materia por filtración de una suspensión caliente de 2-etoxietanol.

25

El clorhidrato posee un punto de fusión de 258°C. Hallado: C 68,0; H 8,3. $C_{27}H_{37}O_4N \cdot HCl$ requerido: C 68,1; H 8,0%.

30

El éster 3-acetilado, obtenido por el procedimiento Schotten Baumen y por calentamiento de la base con anhídrido acético, se lq

70 S
- 8 - 300730



gra en prismas blancos que funden a 126°C. Hallado: C 71,9; H 8,1.

$C_{29}H_{39}O_5N$ requerido: C 72,3; H 8,2%.

Ejemplo 11

6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-2-octilo)tetrahidro-origavina.

5

Se prepara esta base a partir de 6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-2-octilo)tetrahidrotebafina como en el ejemplo 1, y se obtiene en prismas blancos que funden a 288°C por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 74,6; H 8,6. $C_{28}H_{39}O_4N$ requerido: C 74,1; H 8,6%.

10

Ejemplo 12

6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-2-decilo)tetrahidro-origavina.

15

Esta base, preparada como en el ejemplo I a partir de 6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-2-decilo)tetrahidrotebafina, se obtiene en cristales casi blancos que funden a 275°C a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 74,5; H 9,5. $C_{30}H_{43}O_4N$ requerido: 74,7; H 9,4%.

Ejemplo 13

6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-3-metilo-2-butilo)tetrahidro-origavina.

20

Esta base se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7- α (2-hidroxi-3-metilo-2-butilo)tetrahidrotebafina como en el ejemplo 1, y se obtiene en prismas blancos que funden a 278°C por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso. El clorhidrato se obtiene en forma de polvo blanco que funde a 296°C. Hallado: C 64,4; H 7,5. $C_{25}H_{33}O_4N.HCl$ requiere: C 64,5; H 7,7%.

Ejemplo 14

25

6,14-endoeteno-7- α (1-hidroxi-1-fenil-1-etilo)tetrahidro-origavina.

30

Esta base, preparada como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7- α (1-hidroxi-1-fenil-1-etilo)tetrahidrotebafina, se obtiene en prismas blancos que funden a 252°C a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 72,9; H 7,6. $C_{28}H_{31}O_4N.H_2O$ requiere: C 72,7; H 7,2%. El clorhidrato se obtiene en prismas blancos que funden a 286°C.



333790

Ejemplo 15

6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxibencilo)tetrahidro-oripavina.

5 Se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxibencilo)-tetrahidrotebafina como en el ejemplo 1 y se obtiene en prismas blancos que funden a 160°C. Hallado: C 72,6; H 6,7. $C_{27}H_{29}O_4N.H_2O$ requerido: C 72,8; H 6,7%. El clorhidrato posee un punto de fusión de 300°C.

Ejemplo 16

6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-3-fenilo-1-propilo)tetrahidro-oripavina.

10 Esta base, preparada a partir de 6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-3-fenilo-1-propilo)tetrahidrotebafina, se obtiene en prismas blancos que funden a 120°C por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso. Hallado: C 75,8; H 7,3. $C_{29}H_{33}O_4N$ requerido: C 75,7; H 7,2%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 298°C. Hallado: C 69,9; H 7,1. $C_{29}H_{33}O_4N.HCl$ requerido: C 70,2; H 6,9%.

Ejemplo 17

6,14-endoeteno-7 α (3-hidroxi-1-fenil-3-butilo)tetrahidro-oripavina.

20 Esta base se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7 α (3-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)tetrahidrotebafina como en el ejemplo 1 y, por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso, se obtiene en prismas blancos que funden a 226°C. Hallado 75,7; H 7,6. $C_{30}H_{35}O_4N$ requerido: C 76,1; H 7,5%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 255°C. Hallado: C 70,6; H 7,1. $C_{30}H_{35}O_4N.HCl$ requerido: C 70,5; H 7,1%.

Ejemplo 18

6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)tetrahidro-oripavina.

30 Esta base se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)tetrahidrotebafina como en el ejemplo 1 y, por recristalización a partir de 2-etoxietanol acuoso, se obtiene en -



300796

prismas blancos que funden a 300-302°C. Hallado: C 74,0; H 7,9. $C_{27}H_{35}O_4N$ requerido: C 74,1; H 8,1%. El clorhidrato forma prismas blancos - que funden a 294 - 296°C. Hallado: C 64,6; H 7,9. $C_{27}H_{35}O_4N.HCl.1\ 1/2\ H_2O$ requerido: C 64,7; H 7,9%.

5

Ejemplo 19

6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)tetrahydro-cripavina.

10

Esta base se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7 α (1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)tetrahydrotebafina por el método general del ejemplo 1 y se obtiene en prismas blancos que funden a 232°C por recristalización a partir de metanol. Hallado: C 69,2; H 8,4. $C_{28}H_{37}O_4N.2H_2O$ requerido: C 69,0; H 8,4%. El clorhidrato forma prismas blancos que funden a 248°C. Hallado: C 66,1; H 7,8. $C_{28}H_{37}O_4N.HCl.H_2O$ requerido: C 66,4; H 7,9%.

15

El éster 3-acetilado, preparado a partir de la base y de anhídrido acético, se obtiene en prismas blancos que funden a 193°C. Hallado: C 70,8; H 8,2. $C_{30}H_{39}O_5N.H_2O$ requerido C: 70,5; H 8,1%. Clorhidrato, punto de fusión 262°C. Hallado: C 67,6; H 7,6. $C_{30}H_{39}O_5N.HCl$ requerido: C 67,9; H 7,6%.

20

Ejemplo 20

6,14-endoeteno-7 β (1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)tetrahydro-cripavina.

25

Esta base, preparada a partir de 6,14-endoeteno-7 β (1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahydrotebafina, como en el ejemplo 1, se obtiene en prismas blancos que funden a 242°C por recristalización a partir de metanol. Hallado: C 74,2; H 8,2. $C_{26}H_{37}O_4N$ requerido: C 74,5; H 8,2%.

Ejemplo 21

6,14-endoeteno-7-(hidroximetilo)-tetrahydro-cripavina.

30

Se prepara a partir de 6,14-endoeteno-7-(hidroximetilo)te-

300796

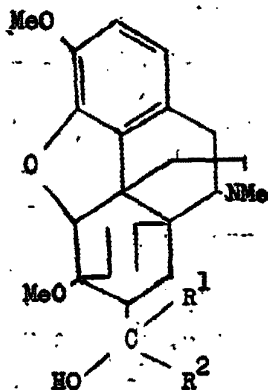


trahidrotebaina como en el ejemplo 2, y se obtiene, después de purificación pasando por el clorhidrato obtenido en el etanol, en forma de prismas blancos que funden a 218 - 219°C. El clorhidrato funde a 298°C.

En resúmen, la Patente de Introducción que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de oripavina, caracterizado por el hecho de que se demetila un compuesto de la fórmula general:



por calentamiento con un hidróxido de metal alcalino en presencia de un solvente apropiado.

2. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de oripavina, caracterizado por el hecho de que se efectúa la demetilación por calentamiento a una temperatura superior a 200°C. en presencia de un hidróxido de metal alcalino en solución en dietileno glicol.

3. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de oripavina, particularmente ésteres 3-acilados de las bases según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto según la reivindicación 1, con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha -

300796



de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ORIPAVINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de Junio de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.p.

5

10

15

20

25

30