

**3 04556**

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor del DR. UMBERTO LAGUZZI, de nacionalidad italiana, domiciliado en MILANO (Italia), Via Cosenza, núm. 5, por: "METODO DE SINTESIS TOTAL DE UNA CLASE PARTICULAR DE DERIVADOS DE ESTRUCTURA PAPAVERINICA".

Memoria Descriptiva

El objeto de la presente invención consiste en un método de síntesis total tendiente a la obtención de una clase particular de productos derivados de estructura papaverínica. Estos últimos están caracterizados por el hecho de estar provistos de una característica estructural del tipo de la característica estructural de la papaverina, a pesar de poder tener los mismos uno o más grupos funcionales distintos.

También dicha clase particular de productos papaverínicos con sustituyente en el n constituye una parte integrante del presente método, pudiéndose obtener la misma mediante este último.

304556 30



Se conocen algunos métodos para la obtención de la papaverina, que puede ser fabricada tanto por síntesis parcial como por síntesis total.

El método en cuestión se propone la síntesis de una determinada clase de compuestos con una estructura del tipo de la estructura de la papaverina, pero provistos de grupos funcionales iguales o distintos, en posiciones distintas y en relaciones varias.

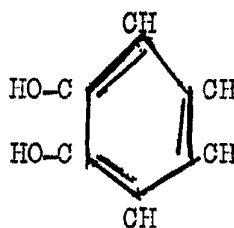
Dicho con otras palabras, el método en cuestión prevé la realización de una determinada clase de productos de sustitución provistos de características físicas y químicas distintas de las de la papaverina actualmente conocida.

Más concretamente, el método en cuestión prevé la sustitución, en el campo de una estructura papaverínica, de uno o varios átomos de hidrógeno con las siguientes agrupaciones:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{CH}_3$ .

Dicha clase de productos, puede hallar gran empleo en todo sector de la química por sus características. El método en cuestión prevé, en particular, el empleo de la pirocatequina o de 1,2-di-oxi-benceno o catecol como producto inicial.

A dicho compuesto le corresponde la siguiente fórmula de estructura:

1)



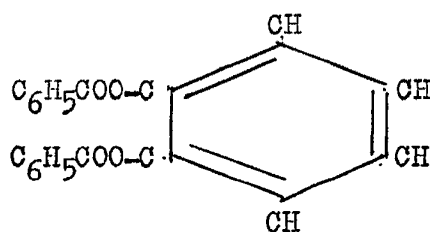
35

Dicho producto, por benzoylación de los dos oxhidrilos libres, da lugar a un segundo compuesto, químicamente definible como fenil-1,2-dibenzoato.



Dicho producto tiene la siguiente fórmula de estructura:

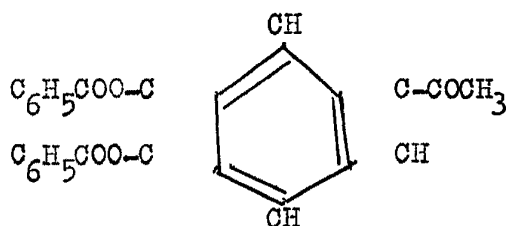
40 2)



45 Luego, el método en cuestión prevé la ejecución de una -  
operación de cloro-acetilación o acetilación y cloruración del com-  
puesto mencionado bajo el número 2) para la obtención de un compues-  
to denominado fenil-1,2-dibenzoato-4-acetilo.

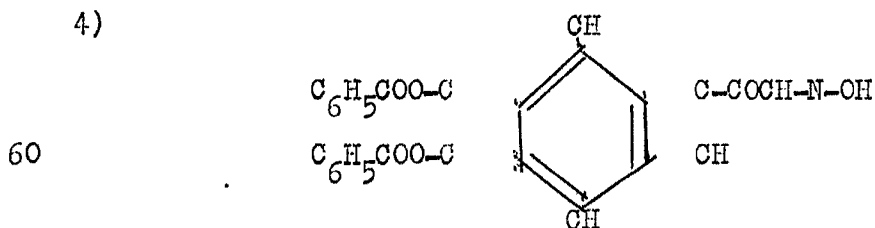
50 Dicho producto responde a la siguiente fórmula de estruc-  
tura:

3)

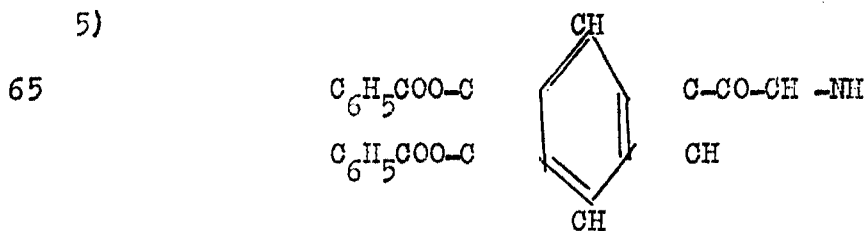


55 Dicho producto resultante es tratado luego con ácido ni-  
troso, obteniendo así el derivado oximínico que tiene la siguiente  
fórmula de estructura:

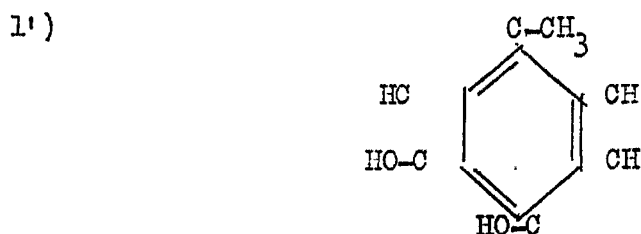
4)



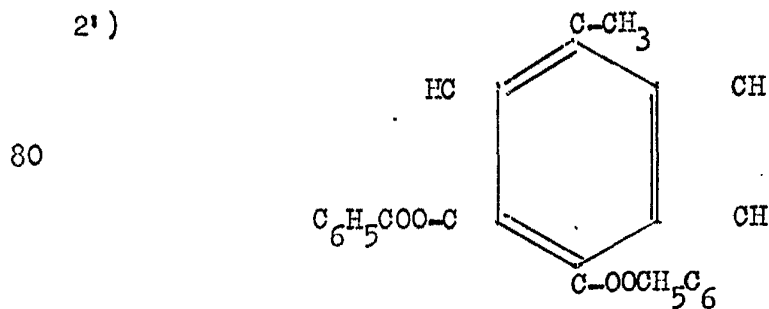
A continuación, por reducción de dicho compuesto en am-  
biente ácido (Sn + HCl), se obtiene el derivado amínico:



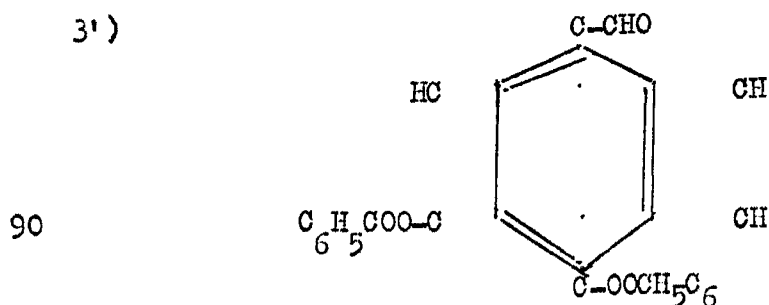
El método en cuestión prevé además el empleo de un producto, conocido con el nombre de 4-metil-pirocatequina, que tiene la fórmula de estructura siguiente :



Esta última es sometida a un tratamiento de benzoilación en fase alcalina, obteniendo así un compuesto que puede ser definido 1,2-dibenzoil-4-metilbenceno, que tiene la fórmula siguiente :



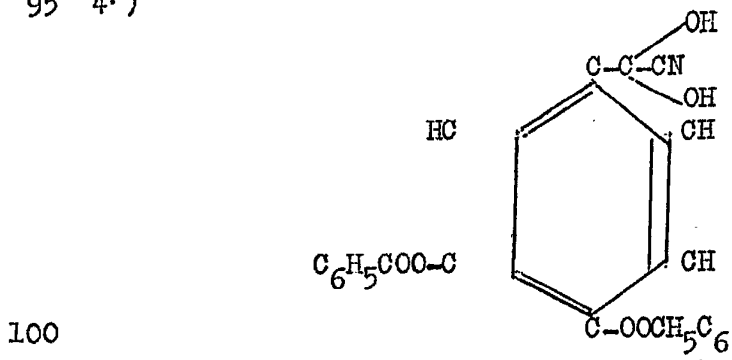
Dicho compuesto es sometido luego a oxidación con  $\text{KNO}_4$  en solución ácida, obteniendo así un compuesto que puede ser definido 1,2-dibenzoil-benzaldehído, que tiene la siguiente fórmula de estructura:





El compuesto mencionado es tratado con KCN y sometido a -  
continuación a hidrólisis, obteniendo el compuesto que tiene la si-  
guiente fórmula de estructura :

95 4' )

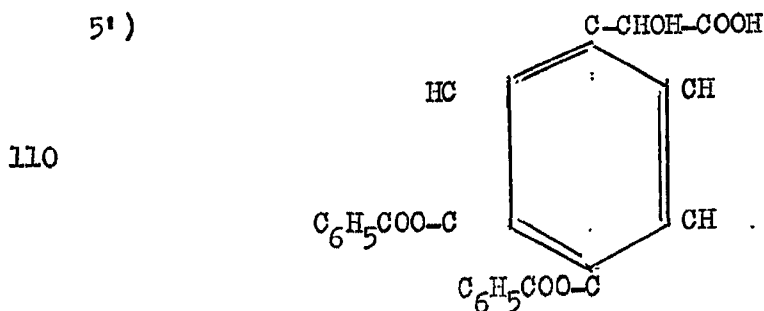


Dicho producto puede ser definido 1,2-dibenzoil-4-(1,1-  
dioxi-nitril-benceno). Este último, tratado con H<sub>2</sub>O, es calentado -  
luego a una temperatura conveniente que varía preferiblemente entre  
los 60 y los 90° C.

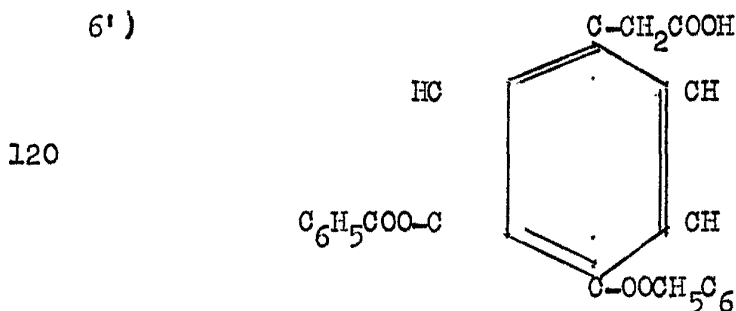
105

De este modo, se obtiene el compuesto que puede ser defi-  
nido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-(1-hidroxicarboxil)-benceno y  
que tiene la fórmula siguiente :

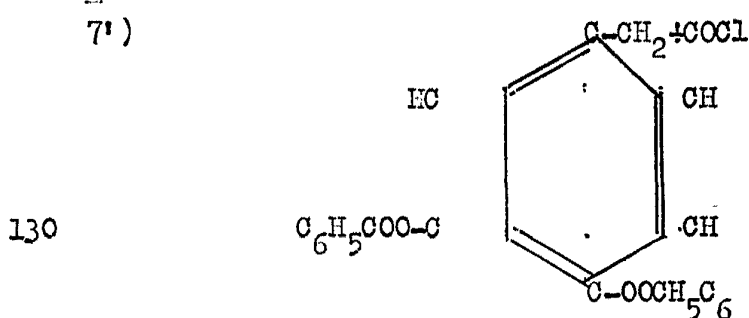
5' )



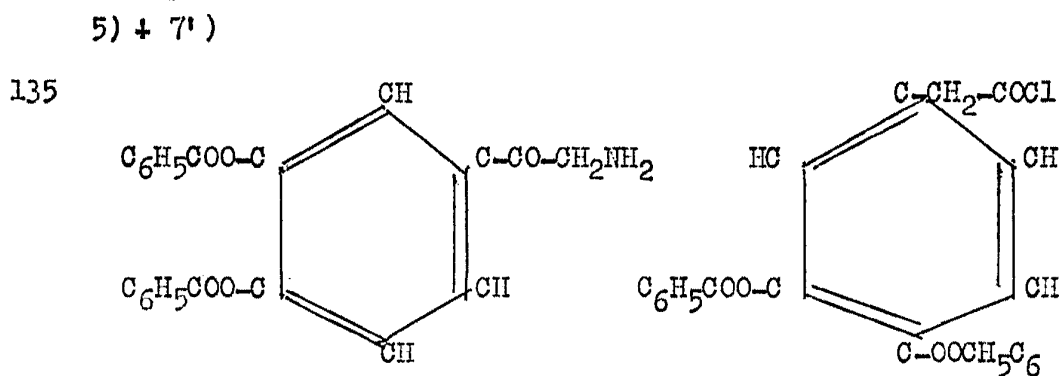
Luego, dicho compuesto es reducido con hidrógeno, preferi-  
blemente en presencia de paladio reducido y níquel de Raney, obte-  
niéndose el compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,2-  
dibenzoil-4-acetobenceno, que presenta la fórmula de estructura si-  
guiente:



El producto mencionado, por sucesivo tratamiento con  $\text{SO}_2\text{Cl}_3$ , permite obtener el derivado que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-cloroacetobenceno, que tiene la fórmula de estructura siguiente :



El método en cuestión prevé, luego, el empleo de los compuestos siguientes:



140 Estos últimos son condensados en presencia de cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) y el compuesto así obtenido es tratado preferiblemente con amalgama de sodio ( $\text{Na} + \text{Hg}$ ).

Se deshidrata el compuesto resultante con  $\text{P}_2\text{O}_5$  (anhídrido fosfórico), para obtener el cierre del tercer anillo.

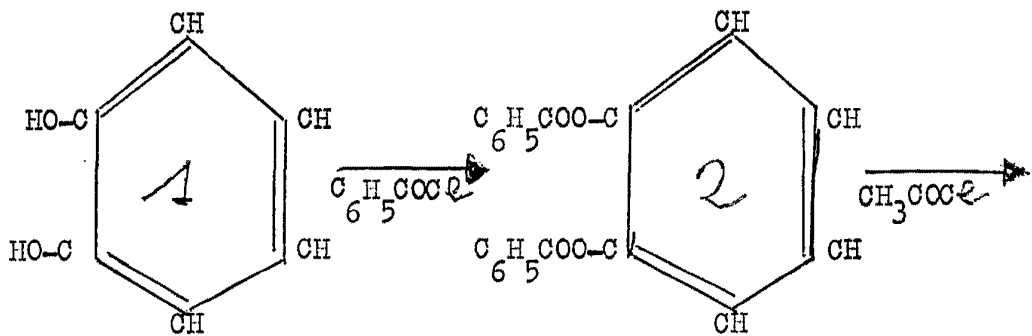
145 La síntesis mencionada permite obtener el compuesto que



puede ser definido con el nombre de tetra-benzoil-papaverina y más precisamente de 6-7-dibenzoil-1-(3'-4'-dibenzoil-bencil)-isoquinolina.

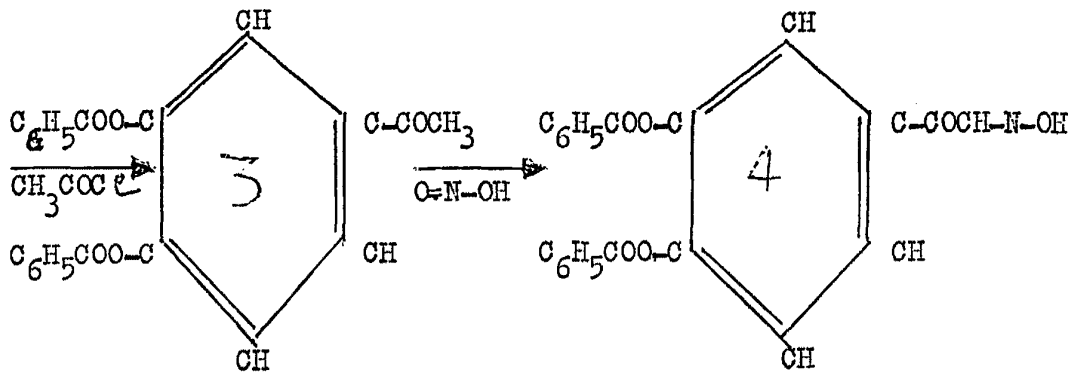
Resumiendo, el procedimiento en cuestión puede ser representado gráficamente con las siguientes fórmulas :

SINTESIS TOTAL DE LA TETRABENZOLIPAPAVERINA



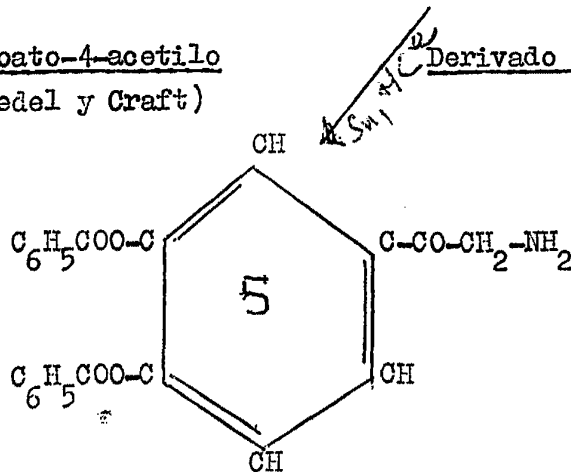
Pirocatequina-1,2-dioxi-benceno-catecol      Fenil-1,2-dibenzoato

(Reacción de Schotten-Baumann 736)



Fenil-1,2-dibenzoato-4-acetilo  
(Reacción de Friedel y Craft)

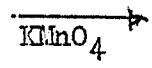
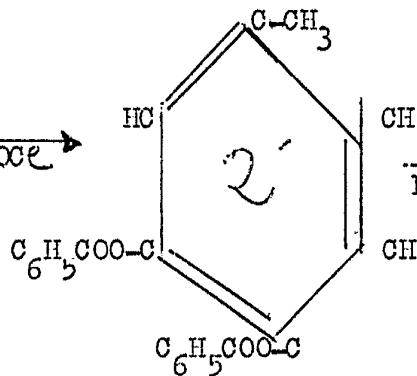
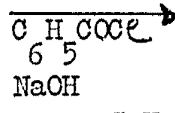
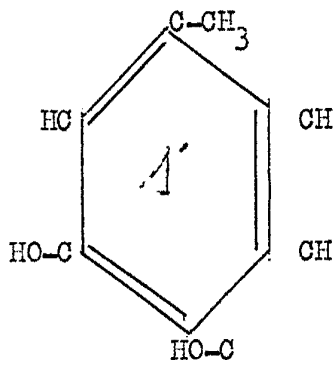
Derivado oximínico



Derivado amínico

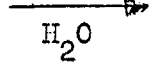
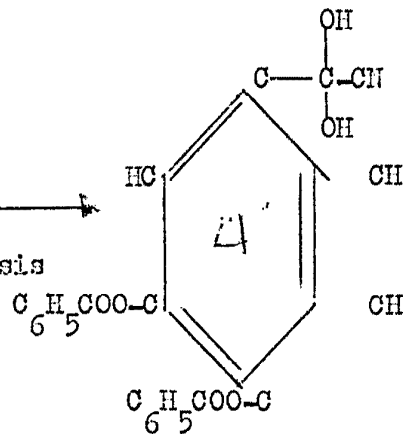
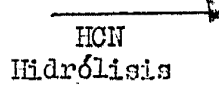
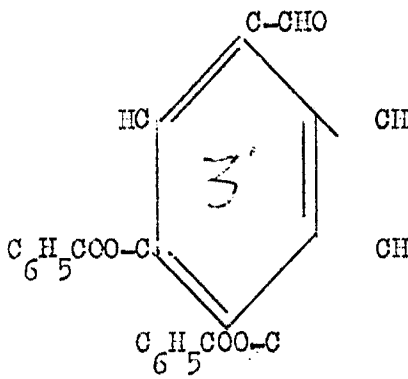
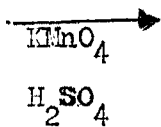


30455\*

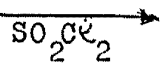
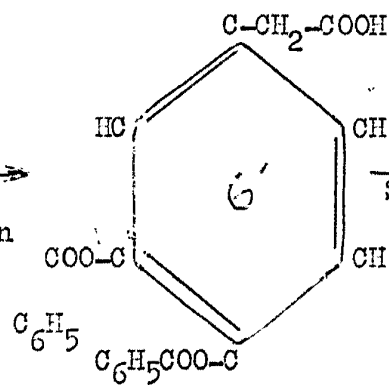
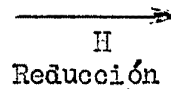
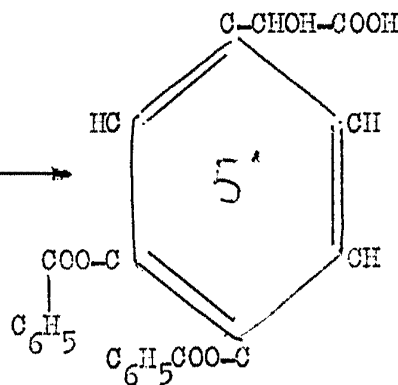


4-metil-pirocatequina

1,2-dibenzoil-4-metil-benceno

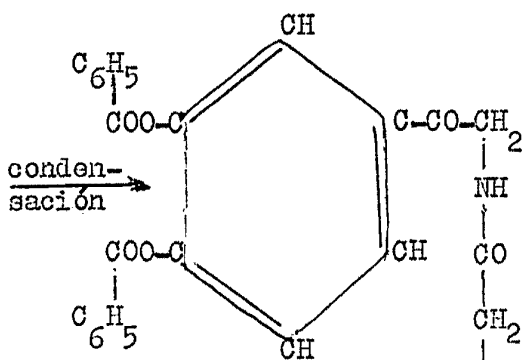
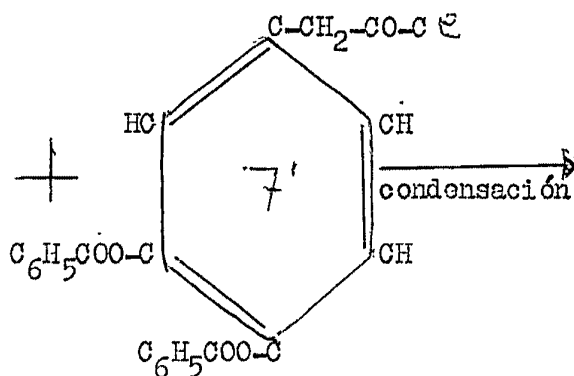
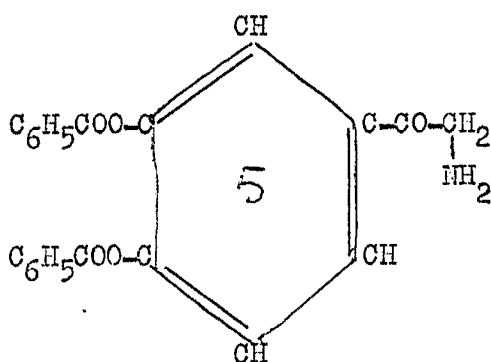
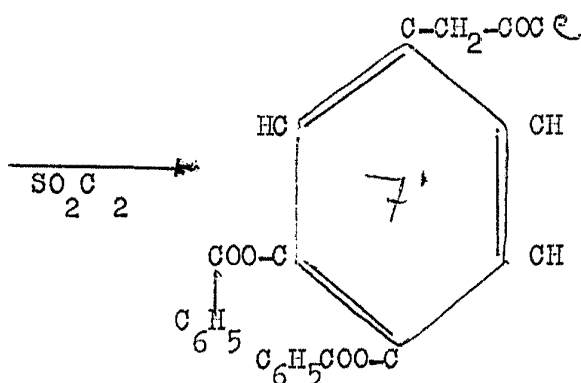


1,2-dibenzoil-benzaldehido

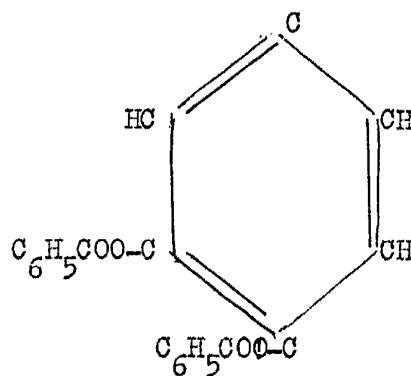
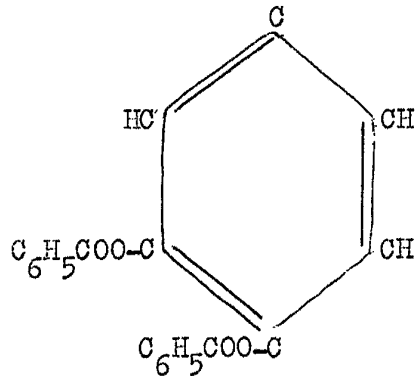
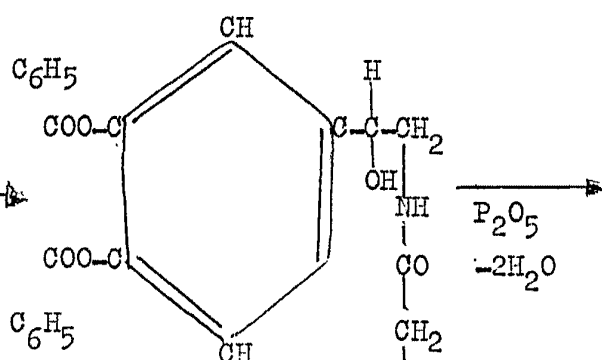




3 4556



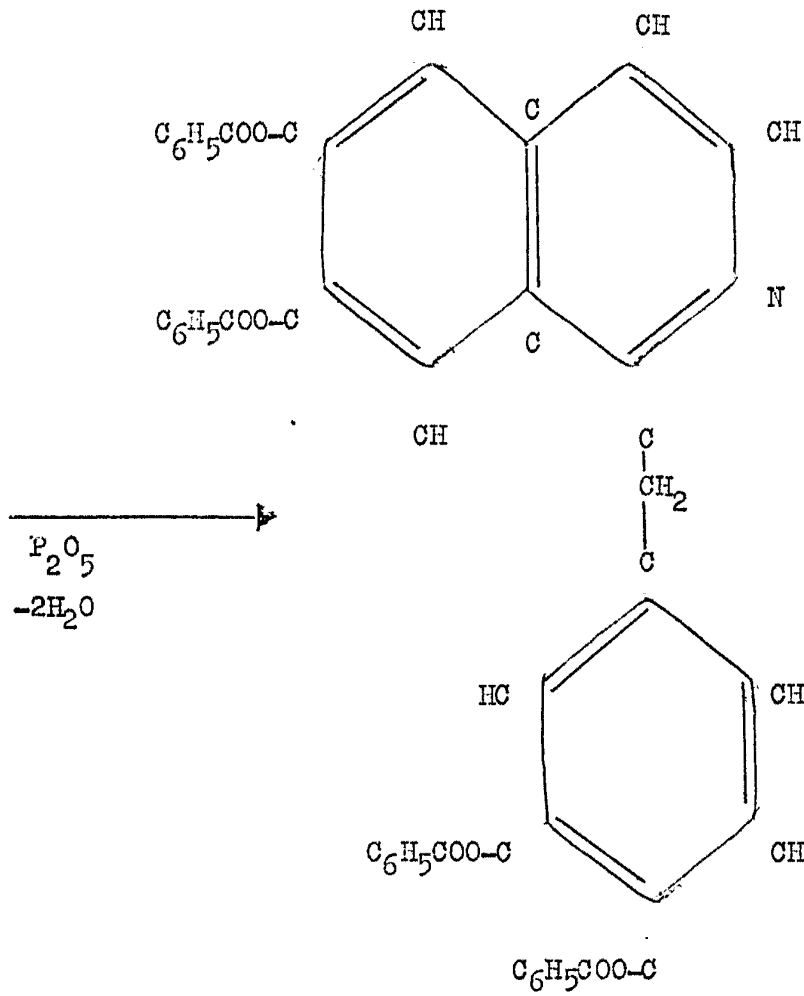
Na Hg



Cierre del anillo Bischler-Napieralski



304556

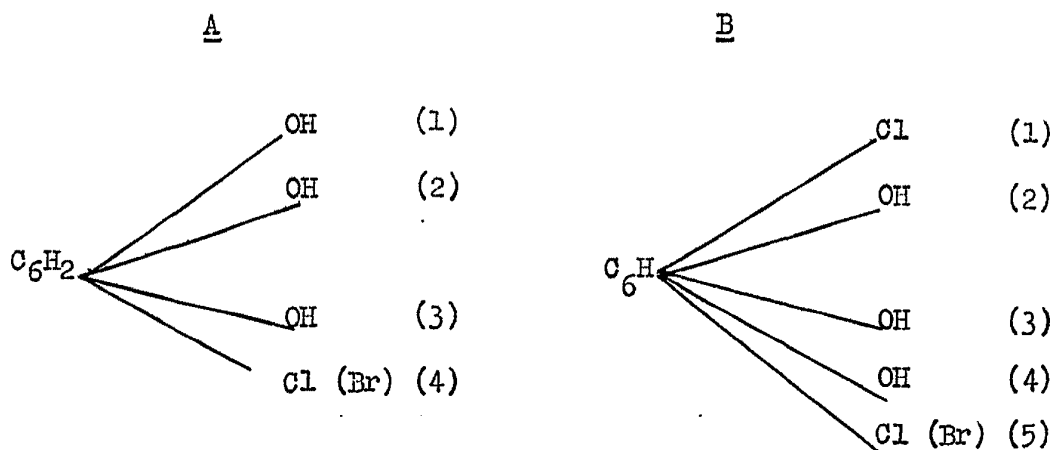


TETRA BENZOIL PAVERINA



Es conveniente precisar que el mencionado método permite obtener, con variantes mínimas, una clase particular de compuestos provistos de una estructura del tipo papaverínico, pero de grupos funcionales iguales o distintos.

155 Es conveniente precisar que la fabricación de los derivados sustituidos, además de los 4 grupos, provistos de estructura papaverínica, se efectúa más fácilmente a partir de los fenoles trivalentes que llevan un átomo de bromo o de cloro sustituible, es decir a partir de los compuestos del tipo:



160 La primera molécula (A) tiene la función del derivado amínico de la síntesis total anterior, por lo cual el halógeno deberá encontrarse en posición (4) con respecto a los grupos OH que ocuparán las posiciones (1) (2) (3), mientras que las posiciones (5) y (6), indispensables para el cierre del anillo según el método de -

165 Bischler-NAPIERALSKI deberán estar libres.

Lo mismo dígase para la segunda molécula (B).

A través de las operaciones de benzoilación, cloracetilación, la introducción de la función nitrogenada con HNO<sub>2</sub> y sucesiva reducción a grupo amínico con Sn + HCl, se llega a un rendimiento -

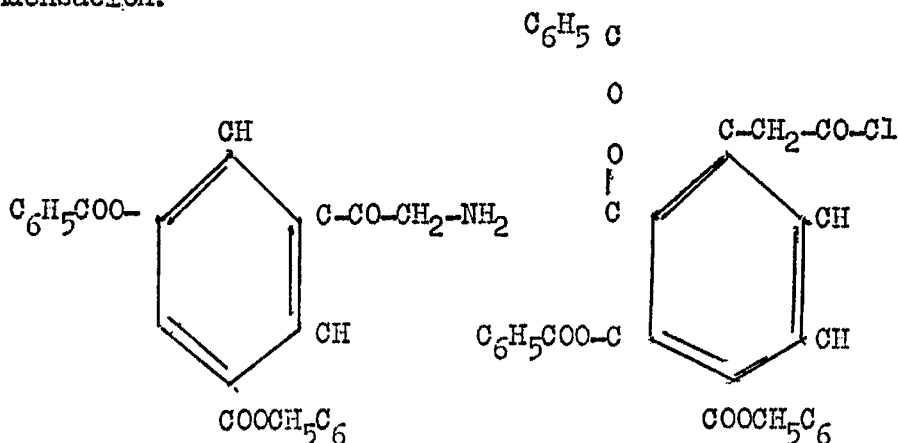
170 final del 14% en el compuesto de base A.



In efecto, 160,5 g (molécula-gramo) del compuesto A permiten obtener 69,3 g de la molécula A', correspondiente a la 5 de la síntesis total descrita (p.m. = 495).

La molécula A así formada está lista para la condensación con la molécula B, que corresponderá a la B' de la síntesis total descrita.

Se obtendrán las dos moléculas siguientes listas para la condensación:



El procedimiento químico anteriormente mencionado es efectuado, preferiblemente, según los esquemas metodológicos siguientes. Se emplean como compuestos iniciales pirocatequina y 4-metil-pirocatequina. Una molécula-gramo de pirocatequina, calculada al 100% (110 g) permite obtener 217 g del derivado amínico.

El peso molecular del derivado amínico dibenzoilato es igual a 377 gramos. El rendimiento, por tanto, será del 72%.

El compuesto que se obtiene a partir de la 4-metil-pirocatequina, que se condensará luego con el anterior, y más precisamente el compuesto dibenzoilado y cloro-acetilado, proporciona rendimientos más bajos, y precisamente en el 17%, que el rendimiento teórico.



En efecto, una molécula-gramo de la 4-metil-pirocatequina ( 124 g) proporciona un rendimiento en derivado dibenzoilado cloroacetilado igual a 151 gramos que representa el 37% del rendimiento teórico. La condensación de las dos moléculas y la reducción proporcionan un rendimiento final del 68%, calculado con respecto al teórico, es decir una reducción del grupo CO a CH y la eliminación de dos moléculas de agua.

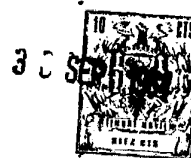
Es conveniente subrayar que la clase de compuestos definibles con la denominación de (n-1) benzoilpapaverinas puede dar lugar a derivados n-bromurados, que constituyen también, juntamente con su método de fabricación, una parte integrante de la presente invención.

Los compuestos n-bromurados de las (n-1) benzoilpapaverinas pueden ser obtenidos partiendo de compuestos mono- y polibromurados y sucesiva benzoilación en las relaciones deseadas, o bien de compuestos mono- y polibenzoilados y sucesiva bromuración en las relaciones requeridas según las posiciones que se quieren ocupar.

Cuando se quisieran obtener dichos compuestos n-bromurados de las (n-1) benzoilpapaverinas con la primera de las dos metodologías descritas y, por ejemplo, partiendo de la monobromopapaverina y queriendo inducir 4 agrupaciones benzoílicas, se procederá como sigue:

Se hacen reaccionar 250 g de bromopapaverina con 750 g de cloruro de benzoilo, suspendiendo la bromopapaverina en 1400 ml de piridina anhidra, trabajando a temperatura ambiente y con agitación.

Se descarga el producto de reacción sobre una mezcla constituida por hielo y amonio carbonato. Se separa el compuesto por filtración, se lava con solución fría de amonio carbonato y se seca



sobre  $H_2SO_4$ .

220 Se extrae con benceno y se cristaliza en éter de petróleo cuando se quiera llegar a un producto purísimo. En variante, se pueden además emplear 340 g de papaverina tetrabenzoilada y cantidades equivalentes de derivados benzoilados con sustituyentes en posiciones distintas y en presencia o ausencia de agrupaciones hidrófilas  
225 libres o protegidas (por ejemplo acetiladas), que se disuelven a temperatura ambiente en ácido acético glacial hasta la saturación de la solución. Previa enérgica agitación, se añaden 160 g de bromo, disueltos en solución acético-piridínica o acética.

La solución bromurante, que deberá ser añadida lentamente  
230 y de todos modos una vez que la coloración amarillo-anaranjada de la adición anterior haya desaparecido, deberá controlarse atentamente.

Se vierte con prudencia la mezcla así obtenida en un baño refrigerante, compuesto por agua y amonio carbonato, con agitación,  
235 con prevalencia de la reacción alcalina.

Se separa por filtración, se seca y se recrystaliza en una mezcla de benceno + éter de petróleo.

Los distintos compuestos, obtenidos por síntesis y/o sustitución por el método en cuestión, presentan particulares características químico-físicas tales que no resultan solubles en  $H_2O$ .  
240

Puede remediarse dicho factor negativo introduciendo, en sustitución de los átomos de hidrógeno, grupos funcionales del tipo OH, COOH,  $CH_2OH$ ,  $(CH_2)_nOH$ , que permiten la solubilidad en  $H_2O$ .

Naturalmente, se entiende que tales grupos funcionales podrán ser introducidos en las moléculas "in toto", incluidas las cadenas laterales y los sustituyentes preexistentes.  
245



A título de ejemplo, se describe la metodología de la operación de solubilización mencionada en el caso particular de la tetrabenzoilpapaverina en ausencia de los grupos funcionales del tipo  
250 OH, COOH, CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH.

En un balón de 5 litros y 4 cuellos, calentado con fuego directo y provisto de agitador central, montado con cierre hidráulico, y de termómetro, con reflujo y embudo de llave para la alimentación, se suspende 1 mol (equivalente a 699 g) de tetrabenzoilpapaverina en 1000 ml de agua destilada; se calienta y, a través del embudo de llave, se hace gotear lentamente la solución alcalina, que puede estar constituida por álcalis fijos, por sal alcalina, por bases orgánicas y metalorgánicas y aminoácidos poliamono-monocarboxílicos, papaverinatos varios.

260 Las relaciones de reacción oscilan alrededor de 1/6, pero pueden variar de acuerdo con el empleo para el que está destinado - el producto acabado, o el grado de benzoilación de la papaverina; - la reacción procede durante aproximadamente 18 horas y la conclusión es indicada por la estabilización de los valores de la conductividad específica y del pH.  
265

Otras soluciones acuosas pueden obtenerse con el empleo - de la lisina (ácido  $\alpha$   $\epsilon$  -diaminocaprónico) que forma compuestos con la benzoilpapaverina.

Es conveniente especificar que el método en cuestión prevé también la fabricación de derivados provistos de estructura papaverínica partiendo directamente de la papaverina.  
270

Más concretamente, y como ya se ha dicho anteriormente, - los derivados mencionados de estructura papaverínica obtenidos de - la papaverina comprenden todos aquellos derivados particulares pro-



275 vistos de la estructura mencionada y de los grupos siguientes : -  
 $\text{CH}_3/ -\text{CH}_2-\text{CH}_3/ -\text{COC}_6\text{H}_5/ -\text{Br}/ -\text{NH}_2/ (-\text{OH}_2)_n-\text{OH}_3/ -\text{OH}/ -\text{COOH}/$ .

Los grupos funcionales mencionados podrán ser sustituidos, en posiciones distintas y en distintas relaciones en el ámbito de moléculas de estructura papaverínica.

280 Después de lo expuesto anteriormente, es conveniente precisar a título de ejemplo las modalidades de fabricación de los derivados benzoilados de la papaverina.

Para llegar a la fabricación de los derivados mencionados, se utiliza preferiblemente un balón de 4 cuellos, provisto de agitador central, montado con cierre hidráulico, y de un embudo de llave; 285 se utilizan además un termómetro, un refrigerador de reflujo, todo ello montado sobre baño de María.

En variante, puede emplearse un aparato de acero inoxidable o de hierro revestido de plomo, provisto de una camisa de calentamiento y de enfriamiento, de un agitador central provisto de prensaestopas, de una funda termométrica, de una válvula de seguridad, de una tolva con cilindro de alimentación de cierre perfecto. Pueden fabricarse así unos compuestos, de estructura papaverínica, sustituidos en más de 4 posiciones de las 13 posibles. 290

295 Dichos aparatos anteriormente mencionados serán de capacidad y dimensiones convenientes con relación a la cantidad de productos para tamizar, teniendo en cuenta los volúmenes de las sustancias reactivas, solubilizantes y similares.

Para obtener los resultados anteriormente mencionados, se 300 emplean una o varias moléculas de papaverina calculadas al 100 por 100 (p.m. = 339).

Según el método en cuestión, se puede proceder a afectar



30 SE

4556

la solubilización en piridina o en ácido acético glacial, según el número de sustituyentes que se quieran introducir.

305 Se trabaja como en el primer caso (piridina) cuando se quiera limitarse a la sustitución máxima de 4 radicales benzóicos;

Se trabaja como en el segundo caso (ácido acético glacial) cuando se quiera llegar a derivados con un número de sustituyentes superior a 4, o bien cuando se quiera trabajar sobre derivados con  
310 otros átomos o agrupaciones atómicas ya existentes.

En este último caso, deberán conducirse las reacciones en aparatos metálicos como los anteriormente descritos, sometidos a en sayo para tener la seguridad de que puedan resistir presiones de - cuando menos 15 atmósferas.

315 En ambos casos, la solubilización de la papaverina deberá preceder la reacción de benzoilación que se efectúa, preferiblemente, utilizando el cloruro de benzoilo u otro agente benzoilante con veniente.

Este último deberá ser dosificado en las relaciones este-  
320 químétricas deseadas con la molécula para benzoilar y su cantidad - deberá ser en proporción con el número y con las posiciones de las agrupaciones que se quieran introducir.

Precisamente, en el caso de quererse introducir una sola agrupación, se puede utilizar ventajosamente el aparato de vidrio,  
325 adoptando relaciones papaverina-cloruro de benzoilo según la relación 339:140,5 (calculados al 100%).

Se deberá trabajar a la temperatura ambiente sin precauciones iniciales particulares; en un segundo tiempo, habrá que proceder a un calentamiento final en baño de María (1 h. a 70-75° C.).

330 Según datos experimentales recogidos, se ha podido calcu



304556

lar que el tiempo de reacción a temperatura ambiente sera de 1 hora de duración para la alimentación, y se prolongará durante 2 horas a partir del final de la alimentación.

Los rendimientos son prácticamente teóricos y, más precisa  
335 mente, de 1 mol de papaverina y de 1 mol de cloruro de benzoilo se  
obtienen 378 gramos de monobenzoilpapaverina, con un rendimiento del  
97%. Naturalmente, la orientación de la sustitución variará en fun-  
ción de la temperatura y de la presencia o ausencia de la luz solar;  
precisamente, trabajando al abrigo de la luz y a temperatura ambien  
340 te, las sustituciones se efectuarán en las posiciones 6,7 y 3', 4'  
respectivamente del núcleo isoquinolínico y del núcleo aromático.

Por el contrario, trabajando a la temperatura inicial de  
70° - 80° C. y, por tanto, controlando el tiempo de alimentación pa  
ra no superar o superar en poco dicha temperatura, será posible ob-  
345 tener sustituciones, preferiblemente, en una de las nueve posicio-  
nes libres; tal resultado podrá obtenerse utilizando simultáneamen-  
te un adecuado sistema iluminante proyectado sobre el aparato de -  
reacción.

Más específicamente, se producirá la entrada del primero  
350 o de los dos primeros grupos del anillo isoquinolínico, en correspon-  
dencia de las posiciones más reactivas, inmediatamente adyacentes a  
las posiciones de los dos átomos de carbono hidroxilados, con refe-  
rencia a la molécula-base, es decir de la papaverina, por tanto en  
posición 5,8; avanzando ulteriormente en la operación de sustitui-  
355 ción, se producirá la introducción de otras dos agrupaciones en el  
núcleo aromático, en las posiciones más reactivas, es decir en 2',  
5'; estas últimas son siempre adyacentes a las posiciones de los -  
dos átomos de carbono hidroxilados, con referencia a la molécula-ba

30 SEP.

304556



se, es decir de la papaverina.

360 Una vez obtenidos dichos resultados, las sustituciones en aparato de vidrio no podrán avanzar ulteriormente.

La introducción de otras ( $> 4$ ) agrupaciones benzoílicas requiere el empleo del aparato metálico, que deberá hacerse funcionar a presiones no inferiores a las 12-15 atmósferas y a una temperatura no inferior a 140-150° C.

Como disolvente de la papaverina, podrá emplearse una abundante cantidad de ácido acético; también las relaciones de reacción resultarán modificadas con respecto a las anteriormente descritas.

370 Más específicamente, para un mol de papaverina en el cual se quiera introducir una quinta, sexta, etc. agrupación benzoílica, habrá que operar en condiciones tales que el agente benzoilante adopte una concentración doble con respecto a la de la molécula para benzoilar.

375 También los tiempos de reacción resultarán dobles con respecto a los necesarios para proceder a la introducción de los cuatro primeros radicales.

A título de ejemplo, es conveniente especificar que la monobenzoilación de la papaverina es regulada por las relaciones siguientes de reacción : 339/140,5; la dibenzoilación, tribenzoilación y tetrabenzoilación son, por el contrario, reguladas respectivamente por las relaciones siguientes : 339/280,1; 339/421,5; 339/562.

Los tiempos de reacción, los valores de la temperatura y todas las condiciones coincidirán prácticamente; un más esmerado control de las reacciones permite la preparación de los bi-tri-tetrabenzoil-derivados, tanto en las posiciones 6, 7 y 3', 4' como en



otras posiciones, en función del carácter isotérmico de la reacción; dicho mayor control se traduce en una más cuidadosa (menor) velocidad de alimentación y en un mayor flujo intercambiador de calor exterior (para los derivados sustituidos en los carbonos hidroxilados).  
390

Para los compuestos con un número mayor de 4 sustituyentes, operando en aparatos metálicos, las condiciones de reacción serán dadas aproximadamente por 2 h. de reacción más por cada agrupación que se quiera introducir y por una cantidad de agente benzoilante doble de la teórica; en otras palabras, para preparar la penta-, hexa-, hepta- etc. benzoilpapaverina partiendo de las tetrabenzoilpapaverinas, las relaciones entre la tetrabenzoilpapaverina y el cloruro de benzoilo serán respectivamente : 699/281; 699/562; -  
395 699/843; etc.

400 La separación de los compuestos benzoilados insolubles del vehículo disolvente no reactivo y del exceso benzoilante, para los derivados que tienen un número de agrupaciones mayor de 4, se efectúa descargando la masa de reacción (con precaución) en una mezcla constituida por agua, hielo y carbonato de amonio.

405 El panel se separa por filtración y se purifica mediante varias cristalizaciones y lavados.

El método en cuestión prevé, además, entre otras cosas, - la realización de derivados halogenados (bromurados) de la papaverina. Dicha clase particular de derivados de esta última puede obtenerse mediante una pluralidad de operaciones y según un determinado  
410 orden lógico.

Es conveniente subrayar que la papaverina puede ser bromurada, en particular, o halogenada, en general, sin introducción previa de otras agrupaciones o introduciendo, antes o después, otras



415 agrupaciones funcionales, como  $\text{CH}_3/\text{CH}_2-\text{CH}_3/\text{NH}_2/\text{COOH}/\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ , etc.

Sin embargo, cuando se quiera halogenar directamente sin introducción preliminar de radicales acílicos, habrá que bloquear - previamente los cuatro grupos OH, enlazados dos a dos, respectivamente, en los átomos de carbono, en posición 6,7 del núcleo isoquinolínico y 3'-4' del núcleo aromático.

Para ello, basta operar en solución de ácido acético glacial, o bien de anhídrido acético, y neutralizar (saponificar) después de efectuar la halogenación. Naturalmente, esta misma protección de los grupos OH es válida cuando se quieran introducir otras 425 agrupaciones funcionales en las nueve posiciones sustituíbles que quedan. La halogenación puede ser conducida sobre uno o varios átomos de carbono y puede ser también efectuada tanto sobre el núcleo isoquinolínico como sobre el núcleo aromático.

La introducción, tanto en el núcleo isoquinolínico como - 430 en el núcleo aromático, de un número de átomos o agrupaciones superior a 2-incluidos los halógeno - requiere el empleo de aparatos metálicos, debiéndose conducir la operación a una presión superior a la atmosférica; por el contrario, la sustitución de no más de dos - átomos puede efectuarse en un aparato de vidrio, es decir a presión 435 ordinaria.

La orientación de los sustituyentes hacia el núcleo aromático o el núcleo isoquinolínico está fundamentalmente controlada - por la luz solar, que orienta las sustituciones hacia el núcleo isoquinolínico.

440 Las relaciones de reacción, las temperaturas, los tiempos de reacción, las presiones, son en función de los átomos de halógeno que se quieren introducir; precisamente, la mono-bromuración y -



la mono-halogenación en sentido lato de una molécula-grano de papaverina, calculada al 100%, conducida tanto sobre el núcleo isoquinolínico como sobre el aromático, requiere, como relaciones de reacción, 1 mol de la primera contra dos átomos del halógeno; en el caso del halógeno en cuestión (bromo), las relaciones de reacción serán las siguientes :

- Papaverina base calculada al 100% ..... 283 g
- 450 - Bromo metálico calculado al 100% ..... 160 g

En el caso de dibromuraciones, las relaciones serán:

- Papaverina base calculada al 100% ..... 283 g
- Bromo metálico calculado al 100% ..... 320 + 32 g

Por fin, en el caso de bromuraciones sobre más de 2 hidrógenos, las operaciones deben conducirse bajo presión, a la temperatura de 140° - 160° C. y con aumentos del agente halogenante, respectivamente, superior en el 30 - 40 - 50% que el teórico, es decir en cantidades crecientes, con respecto al teórico, a partir de la dibromuración del 20 - 30 - 40 - 50% etc.

460 La halogenación puede efectuarse asimismo en distintos - grados también después de la introducción de otros radicales, introducidos tanto en los 4 grupos OH de los dos anillos como en las - otras posiciones.

Por ejemplo, teniendo que preparar los derivados n-bromurados (n-1) benzoilados de la papaverina, en los cuales la relación  $\frac{n}{n-1}$  puede adoptar valores iguales, mayores o menores que 1.

En caso de quererse primero benzoilar y luego halogenar, habrá que tratar la papaverina con un agente benzoilante, como por ejemplo cloruro de benzoilo en las relaciones estequiométricas deseadas, es decir con relación a los grupos que se quieren introducir;

470



se opera hasta 4 sustituyentes a presión ordinaria en solución piri-  
dínica; de quererse llegar a sustituciones superiores a 4, se emplea-  
rán aparatos metálicos bajo presión. Los grupos benzoílicos, operan-  
do en solución acética, serán introducidos en el núcleo isoquinolí-  
nico o en el núcleo aromático, según se opere en presencia o en ausen-  
475 cia de la luz solar; operando en solución piridínica, los radicales  
benzoílicos llegarán a los grupos OH de los dos anillos o de un an-  
llo.

Cuando se quisiera llegar a compuestos parcialmente ben-  
480 zoilados en los grupos OH de uno de los dos anillos y, luego, halo-  
genar (bromurar), habrá que proceder siempre en solución acética.

Las halogenaciones de los derivados papaverínicos, cuando  
anteriormente se hayan introducido ya otras agrupaciones funciona-  
les, proceden en el sentido ya descrito de las halogenaciones direc-  
485 tas; de todos modos, es de notar que es preferible la introducción  
preliminar de átomos o agrupaciones atómicas distintos de los haló-  
genos, por cuanto la introducción de estos últimos proporciona mejo-  
res rendimientos.

#### REIVINDICACIONES

490 1). Método de síntesis total de una clase particular de derivados -  
de estructura papaverínica, caracterizado por el hecho de prever la  
sustitución, en el ámbito de una estructura papaverínica, de uno o  
más átomos de hidrógeno con uno de los sustituyentes siguientes : -  
OH, COOH, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Br; estos últimos  
495 podrán existir en el ámbito de la estructura papaverínica menciona-  
da en posiciones distintas y en todas las relaciones cualitativas y  
cuantitativas.

2). Método de síntesis total según la reivindicación 1), caracteri-



zado por el hecho de que la mencionada clase de derivados químicos,  
500 de estructura papaverínica, puede obtenerse mediante una pluralidad  
de reacciones químicas que requieren el empleo de compuestos base -  
definidos pirocatequina o dioxi-benceno o catecol y 4-metil-piroca-  
tequina; dicho procedimiento, tendiente a obtener los derivados quí-  
micos mencionados, comprende una pluralidad de pasajes del tipo del  
505 que se describe concretamente en las reivindicaciones siguientes.

3). Método de síntesis total de una clase particular de derivados -  
de estructura papaverínica, caracterizado por prever el empleo de -  
la pirocatequina o 1,2-dioxi-benceno o catecol, que, a través de -  
benzoylación en dos hidroxilos del fenol bivalente, da lugar a un -  
510 segundo compuesto, definible químicamente como fenil-1,2-dibenzoato.

4). Método según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho -  
de que el compuesto fenil-1,2-dibenzoato es sometido a una operación  
de cloro-acetilación o acetilación y cloruración, obteniéndose de -  
este modo un compuesto que puede ser definido fenil-1,2-dibenzoato-  
515 4-acetilo.

5). Método de síntesis total, según las anteriores reivindicaciones,  
caracterizado por el hecho de que el compuesto fenil-1,2-dibenzoato-  
4-acetilo es tratado luego con ácido nitroso para obtener el deriva-  
do oximínico.

520 6). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por  
el hecho de que dicho último compuesto es reducido en ambiente ácido,  
preferiblemente con  $(Sn + HCl)$ , obteniendo así un derivado amínico.

7). Método de síntesis total según las anteriores reivindicaciones,  
caracterizado por el hecho de prever el empleo de un producto, cono-  
525 cido con el nombre de 4-metil-pirocatequina, que es sometido a un -  
tratamiento de benzoylación en fase alcalina, obteniendo así un com-



3 C.

394350

puesto que puede ser definido como 1,2-dibenzoil-4-metil-benceno.

8). Método según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el compuesto 1,2-dibenzoil-4-metil-benceno es sometido luego a oxidación, preferiblemente con  $\text{KMnO}_4$ , en solución ácida, obteniéndose así un compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-benzaldehído; se trata dicho compuesto con KCN y se somete a hidrólisis sucesiva, obteniendo así un ulterior compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-(1,1-dioxi-nitril)-benceno.

9). Método de síntesis total según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever el tratamiento del compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,1-dibenzoil-4-(1,1-dioxi-nitril)-benceno, con  $\text{H}_2\text{O}$ ; dicha operación es completada por un tratamiento de calentamiento a una temperatura conveniente variable preferiblemente entre los  $70^\circ$  y los  $90^\circ$  C., obteniéndose así el compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-(1-hidroxi-2-carboxil)-benceno.

10). Método de síntesis total según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el mencionado compuesto 1,2-dibenzoil-4-(1-hidroxi-2-carboxil)-benceno es reducido luego con nitrógeno, preferiblemente, en presencia de paladio reducido y de níquel de Raney, obteniéndose así el compuesto que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-acetobenceno.

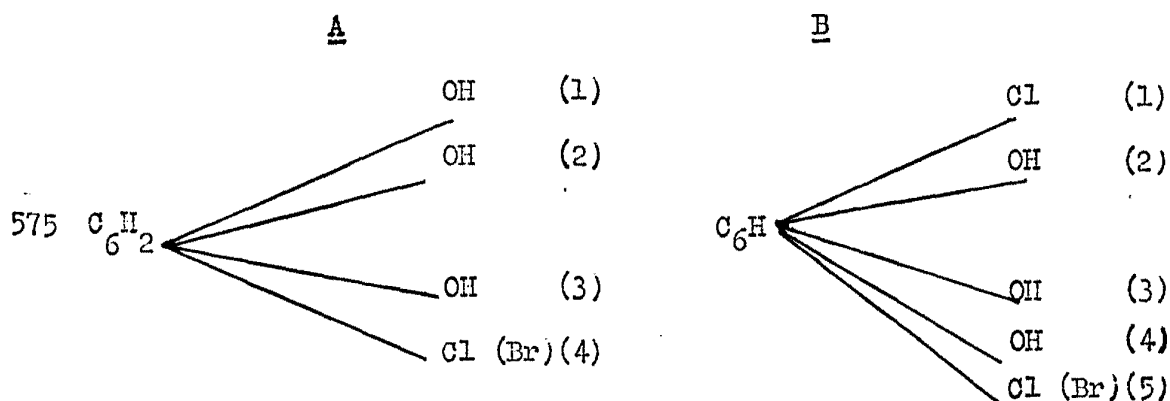
11). Método de síntesis total, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el compuesto 1,2-dibenzoil-4-acetobenceno es tratado luego con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , obteniéndose así un derivado que puede ser definido con el nombre de 1,2-dibenzoil-4-cloroacetobenceno.



4550

555 12). Método de síntesis total según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever el empleo del derivado amínico mencionado y del 1,2-dibenzoil-4-cloroacetobenceno, que son condensados, preferiblemente, en presencia de cloruro de aluminio ( $AlCl_3$ ); el compuesto así obtenido es tratado además y preferiblemente con -  
 560 amalgama de sodio ( $NaHg$ ); el compuesto resultante es deshidratado - luego, preferiblemente, con  $P_2O_5$  (anhídrido fosfórico), con el fin de obtener el cierre del tercer anillo, siendo posible obtener de - este modo un compuesto que puede ser definido con el nombre de tetra-benzoil-papaverina-(6,7-dibenzoil-1-(3'-4'-dibenzoil-bencil)-  
 565 isoquinolina).

13). Método de síntesis total según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever el empleo de fenoles trivalentes que llevan un átomo de bromo y de cloro sustituibles para la fabricación de los derivados sustituidos, además de los cuatro grupos  
 570 provistos de estructura papaverínica, en cuyo caso se parte de compuestos del tipo



En tal caso, la primera molécula tiene la función del derivado amí-  
 580 nico de la síntesis total anterior, por lo cual el halógeno deberá encontrarse en posición (4) con respecto a los grupos OH que ocuparán las posiciones (1), (2), (3), mientras que las posiciones (5) y



304556

(6), indispensables para el cierre del anillo de Bischler-Napieralski, deberán ser libres; lo mismo dígase de la segunda molécula.

585 14). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por prever la obtención de una clase particular de compuestos, definibles con la denominación de derivados n-bromurados de n-benzoilpapaverina; dichos compuestos n-bromurados son obtenidos siguiendo las modalidades metodológicas siguientes : se hacen reaccionar 250 g de  
590 una bromo-papaverina cualquiera con 750 g de cloruro de benzoilo, - suspendiendo la bromo-papaverina en 1400 ml de piridina anhidra, - operando a temperatura ambiente y con agitación; se descarga el producto de reacción sobre una mezcla constituida por hielo y carbonato amónico; se separa el compuesto por filtración; se lava con solu  
595 ción fría de carbonato amónico y se seca sobre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se extrae con benceno y se cristaliza en éter de petróleo, cuando se quiera llegar a un producto purísimo; además, como alternativa, pueden emplearse 340 g de papaverina tetrabenzoilada o cantidades equivalentes de derivados benzoilados con sustituyentes en posiciones distintas y -  
600 con presencia, o sin ella, de agrupaciones hidrófilas libres o protegidas (por ejemplo, acetiladas); se disuelve a temperatura ambiente en ácido acético glacial hasta la saturación de la solución; previa enérgica agitación, se añaden 160 g de bromo disueltos en solución acético-piridínica o acética; la solución bromurante, que deberá ser añadida lentamente o como quiera que sea después de la desaparición de la coloración amarillo-anaranjada de la adición anterior, deberá ser controlada con atención.

15). Método según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que la mezcla así obtenida se vierte con precaución en baño refrigerante constituido por agua y carbonato amónico, con agitación prevalentemente de la reacción alcalina, se separa por filtra  
610



304556

ción, se seca y se recristaliza en una mezcla de bencenoéter de petróleo.

615 16). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que los distintos compuestos anteriormente mencionados, obtenidos por síntesis y/o sustitución, por el método en cuestión, presentan particulares características químico-físicas tales que no resultan solubles en H<sub>2</sub>O.

620 17). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever la solubilización de dichos productos resultantes, introduciendo, en sustitución de los átomos de hidrógeno, grupos funcionales del tipo OH, COOH, CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH; dichos grupos funcionales podrán ser introducidos en las moléculas "in toto", incluidas las cadenas laterales y sustituyentes preexistentes.

625 18). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que tal solubilización puede obtenerse poniendo en suspensión un derivado de estructura papaverínica con grupos funcionales entre los descritos, en todas las 13 posiciones y en una relación cualquiera, en una determinada cantidad de agua destilada; en 630 el caso específico de la tetrabenzoilpapaverina, se hace gotear la solución alcalina así obtenida, o bien en las soluciones acuosas de papaverinatos.

635 19). método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, en la hipótesis prevista en la reivindicación 17), las relaciones de reacción resultan en general iguales a 1/6 aproximadamente, pero pueden variar de acuerdo con el empleo para el cual está destinado el compuesto acabado, o el grado de benzoilación de la papaverina; dicha reacción sigue durante 18 horas aproximadamente y su final es determinado al estabilizarse los valores -



640 de la conductividad específica y del pH.

20). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de que la mencionada operación de solubilización es -  
efectuada utilizando un balón, de conveniente capacidad, preferible  
mente del tipo de cuatro cuellos; este último es calentado sobre -  
645 fuego directo y está preferiblemente provisto de agitador central,  
montado con cierre hidráulico, y de termómetro, de un refrigerador  
y de un embudo de llave para la alimentación; se suspende 1 mol -  
(equivalente a 699 g) de tetrabenzoilpapaverina en 1000 ml de agua  
destilada, se calienta el conjunto y, a través del embudo llave, se  
650 hace gotear lentamente la solución alcalina, que puede estar consti-  
tuida por álcali fijo, por sal alcalina, por bases orgánicas y me-  
talorgánicas y aminoácidos di-amino-monocarboxílicos (diaminomonocarboxílicos) y de sales alcalinas de las papaverinas.

21). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
655 por el hecho de que prevé un tratamiento de solubilización de la -  
tetrabenzoilpapaverina y de los productos papaverínicos derivados,  
que se ejecuta según las modalidades anteriormente expuestas y se-  
gún particulares relaciones de reacción; estas últimas, en el caso  
de la tetrabenzoilpapaverina, vienen a ser de 1/6 aproximadamente,  
660 aunque pueden variar de acuerdo con el empleo para el cual está des-  
tinado el producto acabado o el grado de benzoilación de la papave-  
rina; la reacción sigue durante 18 horas aproximadamente y su con-  
clusión es dada por la estabilización de los valores de la conducti-  
vidad específica y del pH.

665 22). Método de solubilización de los compuestos de estructura papave-  
rínica según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el  
hecho de ~~p~~ever la realización de otras soluciones acuosas mediante



el empleo de la lisina (ácido  $\alpha$   $\epsilon$ -diamino-caprónico), que forma -  
compuestos con la benzoilpapaverina.

670 23). Método de síntesis total de una clase particular de derivados  
de estructura papaverínica, según las anteriores reivindicaciones,  
caracterizado por el hecho de que estos últimos pueden ser sometidos  
a un ulterior tratamiento de solubilización según las modalidades  
expuestas anteriormente.

675 24). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de prever además la fabricación de derivados provistos  
de estructura papaverínica partiendo directamente de la papaverina,  
para obtener derivados que tienen la estructura mencionada y provistos  
de los grupos funcionales  $\text{CH}_3/$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3/$ - $\text{COC}_6\text{H}_5/$ - $\text{Br}/$ - $\text{NH}_2/$ - $(-\text{CH}_2)_n$ -  
680  $-\text{CH}_3$ - $(-\text{OH}/-\text{COOH}/$ ; estos últimos podrán ser sustituidos, en el ámbito  
de las moléculas de estructura papaverínica, en posiciones distintas  
y en distintas relaciones.

25). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por  
el hecho de que las características del mismo, en el caso específico  
685 de partirse de la papaverina, pueden ser comprendidas fácilmente -  
analizando las distintas operaciones y reacciones que se verifican  
en el caso de la fabricación de los derivados benzoilados de la papaverina;  
para llegar a la fabricación de los derivados mencionados, según el método  
en cuestión, se utiliza preferiblemente un balón de  
690 cuatro cuellos provisto de un agitador central, montado con cierre  
hidráulico, y de un embudo de llave; se utiliza además el termómetro,  
con refrigerador de reflujo, todo ello montado en baño de María,  
pudiéndose emplear en variante un aparato de acero inoxidable  
o de hierro revestido de plomo, provisto de una camisa de calentamiento  
y de enfriamiento, de un agitador central provisto de pre-  
695



saestopas, de una funda termométrica, de una válvula de seguridad, de una tolva de cilindro de alimentación de cierre hermético.

26). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que mediante el empleo de los aparatos mencionados, 700 que deberán ser de una capacidad y de dimensiones convenientes, podrán obtenerse compuestos de estructura papaverínica, sustituidos en más de 4 posiciones de las 13 posibles; para obtener los resultados mencionados según el método en cuestión, se utilizan una o varias moléculas de papaverina, calculadas al 100% (p.m. = 339).

27). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever la ejecución de una operación de solubilización en piridina o en ácido acético glacial.

28). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, según el mismo, se efectúa una solubilización en 710 piridina en el caso de quererse limitar a la sustitución máxima de 4 radicales benzoicos, procediéndose por el contrario a efectuar una solución de solubilización de las moléculas de papaverina en ácido acético glacial cuando se quiera llegar a derivados provistos de un número de sustituyentes superior a 4, o bien cuando se quiera 715 operar con derivados que tengan ya otros átomos o agrupaciones atómicas preexistentes.

29). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, en el segundo caso dado como ejemplo en la reivindicación 28), deberán conducirse las reacciones utilizando un 720 aparato metálico del tipo anteriormente descrito y sometido a ensayo que demuestre que puede resistir presiones de cuando menos 15 atmósferas.

30). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -

1555

30 SEP



por el hecho de que, según el mismo, la solubilización de la papave  
725 rina, en los dos casos mencionados, deberá preceder la reacción de  
benzoilación, que se efectúa, preferiblemente, utilizando cloruro -  
de benzoilo u otro agente benzoilante adecuado; este último deberá  
ser dosificado en las relaciones requeridas con la molécula para -  
benzoilar y su cantidad deberá ser función del número y de las posi  
730 ciones de las agrupaciones que se quieren introducir; más concreta-  
mente, cuando se quiera introducir una sola agrupación, se puede -  
utilizar ventajosamente el aparato de vidrio adoptando relaciones -  
papaverina-cloruro de benzoilo según la relación 339:140,5 (calcula  
dos al 100%); habrá que operar inicialmente a la temperatura ambien  
735 te sin particulares precauciones; en un segundo tiempo, habrá que -  
proceder a un calentamiento final en baño de María (1 hora a 70-75°  
C.).

31). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de que el tiempo necesario para el cumplimiento de la -  
740 reacción mencionada, a temperatura ambiente, tendrá la duración de  
1 hora para la alimentación y continuará durante 2 horas a partir -  
del final de la alimentación; los rendimientos serán prácticamente  
teóricos y, más precisamente, de 1 mol de papaverina y de 1 mol de  
cloruro de benzoilo se obtendrán 378 g de monobenzoilpapaverina, -  
745 con un rendimiento del 97%; la orientación de la sustitución varia-  
rá en función de la temperatura y de la presencia de luz solar; más  
concretamente. operando al abrigo de la luz y a temperatura ambien-  
te, las sustituciones se efectuarán en las posiciones 6, 7 y 3', 4',  
respectivamente, del núcleo isoquinolínico y del núcleo aromático.

750 32). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de que la operación mencionada - cuando se efectúe a -

30 SEP. 19



la temperatura inicial de 70-80° C. y, por tanto, controlando el tiempo de alimentación de modo que no se supera o se supera en poco dicha temperatura - permitirá obtener sustituciones, preferiblemente en una de las 9 posiciones libres; dicho resultado podrá obtenerse utilizando simultáneamente un adecuado sistema iluminante que proyecte su luz sobre el aparato de reacción.

33). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, según el mismo, se verificará la entrada del primero o de los dos primeros grupos en el anillo isoquinolínico en correspondencia de las posiciones más reactivas inmediatamente adyacentes a las posiciones de los dos átomos de carbono hidroxilados, es decir en posición 5,8; procediendo ulteriormente en la operación de sustitución, se verificará la introducción de otras dos agrupaciones en el núcleo aromático, en las posiciones más reactivas, es decir en 2' y 5'; estas últimas son siempre adyacentes a las posiciones de las dos átomos de carbono hidroxilados.

34). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que prevé el uso del mencionado aparato metálico para proceder a la introducción de más de 4 agrupaciones benzoílicas; en tal caso específico, el aparato mencionado deberá hacerse funcionar a presiones no inferiores a las 12-15 atmósferas y a una temperatura no inferior a 140-150° C., usando, como disolvente de la papaverina, una abundante cantidad de ácido acético; en tal caso, las relaciones de reacción resultarán alteradas con respecto a las descritas anteriormente y, más concretamente, por cada mol de papaverina en el cual se quiera introducir una quinta, sexta agrupación benzoílica, habrá que operar en condiciones tales que el agente benzoiante adopte una concentración doble con respecto a la de la molécula para benzoiar; también los tiempos de reacción resultarán dobles

30 SEP



con respecto a los necesarios para la introducción de los 4 primeros radicales.

35). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, según el mismo, la monobenzoilación de la papaverina es regulada por las reacciones siguientes de reacción: 339/140,5; 785 la dibenzoilación, tribenzoilación y tetrabenzoilación, por el contrario, son reguladas respectivamente por las relaciones siguientes: 339/280,1; 339/421,5; 339/562.

36). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, según el mismo, un más esmerado control de las reac- 790 ciones requiere la preparación de los bi-tri-tetrabenzoil-derivados tanto en las posiciones 6, 7 y 3' y 4' como en otras posiciones, en dependencia del carácter exotérmico de la reacción; este mayor control se traduce en una más atente (menor) velocidad de alimentación y en 795 un mayor flujo intercambiador de calor exterior (para los derivados sustituidos en los carbonos hidroxilados).

37). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, según el mismo, para los compuestos con un número mayor de 4 sustituyentes, operando en aparatos metálicos, las condi- 800 ciones de reacción serán dadas aproximadamente por 2 horas de reacción más por cada agrupación que se quiera introducir, por una cantidad de agente benzoilante doble de la teórica; en otras palabras, para preparar la penta-, hexa-, hepta-, etc. papaverina partiendo de la tetrabenzoilpapaverina, las relaciones entre la tetrabenzoilpapa- 805 verina y el cloruro de benzoilo serán respectivamente : 699/281; - 699/562; 699/843, etc.

38). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de prever la separación de los compuestos benzoilados inco-



30 SEP.

204550

lubles del vehículo disolvente y no reactivo y del exceso de benzoi  
310 lante para los derivados que tienen un número de agrupaciones. supe-  
rior a 4; tal resultado se obtiene descargando la masa de reacción,  
con precaución, en una mezcla constituida por agua, hielo y carbonato  
de amonio; se separa por filtración la torta y se purifica mediante  
varias cristalizaciones y lavados.

815 39). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por  
el hecho de prever la preparación, partiendo de papaverina, de deri-  
vados bromurados o halogenados, sin introducción previa de otras -  
agrupaciones funcionales, como por ejemplo  $\text{CH}_3/\text{CH}_2-\text{CH}_3/\text{NH}_2/\text{COOH}/$  -  
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ; cuando, sin embargo, se quiera halogenar directamente sin -  
820 introducción preliminar de radicales acílicos, habrá que bloquear -  
con anterioridad 4 grupos OH, ligados de dos en dos, respectivamente,  
sobre los átomos de carbono, en posición 6, 7 del grupo isoquinolínico  
y 3'-4' del grupo aromático; para ello, basta operar en solución  
de ácido acético glacial o bien de anhídrido acético, y neutralizar  
825 (saponificar) después de efectuar la halogenación; naturalmente, es-  
ta misma protección de los grupos OH es válida cuando se quieran in-  
troducir otras agrupaciones funcionales en las 9 posiciones sustitui-  
bles que quedan.

40). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por  
830 el hecho de que la halogenación puede ser conducida sobre uno o va-  
rios átomos de carbono y puede además ser efectuada tanto sobre el -  
núcleo isoquinolínico como sobre el núcleo aromático.

41). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por  
el hecho de que la introducción tanto en el núcleo isoquinolínico -  
835 como en el núcleo aromático de un número de átomos con agrupaciones  
superior a dos -incluidos los halógenos- requiere el empleo de apara



30 SEP.

4556

840 tos metálicos, debiéndose conducir la operación a una presión superior a la atmosférica; por el contrario la sustitución de no más de dos átomos puede efectuarse en un aparato de vidrio, es decir a presión ordinaria.

42). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, durante su realización, la orientación de los sustituyentes hacia el núcleo aromático o el núcleo isoquinolínico es controlada fundamentalmente por la luz solar que orienta la sustitución hacia el núcleo isoquinolínico.

43). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, en el mismo, las relaciones de reacción, las temperaturas, los tiempos y las presiones son función de los átomos de halógeno que se quieren introducir; precisamente la mono-bromuración o mono-halogenación, en sentido lato, de una molécula-gramo de papaverina calculada al 100%, conducida tanto sobre el núcleo isoquinolínico como sobre el núcleo aromático requiere, como relaciones de reacción, 1 mol de la primera contra dos átomos del halógeno y, en el caso del halógeno en cuestión, (bromo), las relaciones de reacción serán las siguientes:

- papaverina base, calculada al 100% ..... 283 g
- bromo metálico, calculado al 100% ..... 160 g

En el caso de dibromuraciones, las relaciones serán:

- papaverina base, calculada al 100% ..... 283 g
- 860 bromo metálico, calculado al 100% ..... 320+32 g.

44). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que, en el caso particular de bromuraciones sobre más de 2 hidrógenos, prevé la ejecución de una pluralidad de operaciones bajo presión, a la temperatura de 140° - 160° C. y con aumen

304556

30 SEP.



- 865 tos del agente halogenante, respectivamente, del 30 - 40 - 50% superior al teórico, es decir en cantidades crecientes con respecto al teórico, a partir de la bibromuración del 20 - 30 - 40 - 50% etc.
- 45). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el mismo prevé además la ejecución de una operación
- 870 de halogenación en distintos grados, también después de la introducción de otros radicales, introducidos tanto en los 4 grupos OH de los dos anillos como en las otras posiciones.
- 46). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el mismo, a título de ejemplo, prevé un tratamiento de la papaverina con un agente benzoilante, en el caso específico en que haya que preparar los derivados n-bromurados-n-l-benzoilados de la papaverina en los cuales la relación  $\frac{n}{n-1}$  puede adoptar valores iguales, mayores o menores que 1 y, en la hipótesis en que se quiera primero benzoilar y luego halogenar.
- 875 47). Método según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el mismo, en el caso de quererse primerobenzoilar y luego halogenar, prevé la ejecución de un tratamiento de la papaverina con un agente benzoilante como, por ejemplo, cloruro de benzoilo en las relaciones estequiométricas deseadas, es decir con
- 880 relación a los grupos que se quieren introducir, operando hasta 4 - sustituyentes a presión ordinaria en solución piridínica y, cuando se quisiera llegar a sustituciones superiores a 4, operando en aparatos metálicos bajo presión.
- 48). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el mismo prevé la introducción de los grupos benzoílicos, operando en solución acética, sobre el núcleo isoquinolínico o sobre el núcleo aromático, según se opere en presencia o -
- 890



304553

en ausencia de luz solar, mientras que, operando en solución piridí  
nica, los radicales benzoílicos llegarán a los grupos OH de los dos  
895 anillos o de un anillo.

49). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de que el mismo prevé trabajar siempre en solución acé  
tica, cuando se quiera llegar a compuestos parcialmente benzoilados  
en los grupos OH de uno de los dos anillos, y luego halogenar (bro-  
900 murar).

50). Método según las anteriores reivindicaciones, caracterizado -  
por el hecho de que durante la ejecución del mismo, las halogenacio  
nes de los derivados papaverínicos, cuando con anterioridad hayan -  
sido introducidas ya otras agrupaciones funcionales, proceden en el  
905 sentido ya descrito en las halogenaciones directas, habiendo de to-  
dos modos que poner de relieve que es preferible la introducción -  
preliminar de átomos o de agrupaciones atómicas distintas de los ha  
lógenos, por cuanto la introducción de estos últimos se verifica -  
con mejores rendimientos.

910 51). MÉTODO DE SÍNTESIS TOTAL DE UNA CLASE PARTICULAR DE DERIVADOS  
DE ESTRUCTURA PAPAVERÍNICA.

Consta la presente memoria descriptiva de treinta y ocho  
hojas numeradas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 30 de Septiembre de 1.964

*Rodolfo de la Torre*  
r. de la Torre