

389682

389682

29 MAY



P A T E N T E
D E

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>e 07</u>	<u>07</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>5</u>

I N V E N C I O N .

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN AGENTE METILANTE SELECTIVO", a favor de la firma UNION QUIMICO-FARMACEUTICA S.A.E. y DON JOSE SISTARE NOGUERA, ambos de nacionalidad española, domiciliados respectivamente en BARCELONA, Avda. Marqués de Argentera, 21 y Pº Maragall, nº 170.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención se basa en la preparación de un nuevo agente alquilante, el cual permite la metilación selectiva en una molécula estructuralmente compleja y polifuncional.

5. Sabido es que cuando se trata de metilar un determinado grupo funcional en una molécula, la cual contiene varios grupos activos, no es posible conseguir un reactivo, o por lo menos con los reactivos empleados hasta el presente, no se ha podido lograr uno, de acción completamente específica, pues generalmente son más de uno, los
- 10.

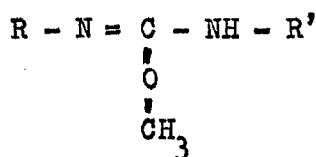


centros atacados, dando lugar con ello a una serie de productos secundarios, que acompañan siempre al producto principal, haciendo por tanto que los rendimientos no alcancen los valores requeridos.

- 5. Cuando se trata de un caso especial, como es el de la molécula de la morfina, en la que interesa metilar selectivamente el grupo fenólico exclusivamente y que los otros grupos existentes en la molécula no sean atacados a fin de disminuir en lo posible la formación de productos secundarios, se precisa, en este caso concreto, un reactivo que sea lo más específico posible, ya que si bien no es posible que el ataque sea 100 % específico, sea por lo menos de un valor que se acerque lo más posible a él y conseguir, por tanto, la formación mínima de productos secundarios.
- 10.
- 15.

Los agentes empleados hasta el presente, son los haluros de alquilo, sulfato dimetílico, bases de amonio cuaternarias, tales como $C_6H_5N(CH_3)_3OH$ (R=H, Me.) etc.

- 20. Se considera en esta patente a un nuevo compuesto, o una serie de compuestos, que corresponde a la fórmula general



- 25. en los que R y R' pueden ser grupos iguales o diferentes de tipo de hidrocarbonato de cadena recta o ramificada, radicales alicíclicos, aromáticos sustituidos o no, heterocíclicos, etc.

Estos compuestos se preparan por acción de las

389682
= 3 =



correspondientes carbodiimidas sobre el metanol en presencia de catalizadores que corresponden a la fórmula $M-O-CH_3$ en los que M pueden ser un metal alcalino, alcalinotérreo, compuesto organometálico perteneciente a los grupos III A, IV A.

5. Las ventajas de trabajar con estos agentes son múltiples. En primer lugar el trabajar en medio completamente neutro, en el cual, el producto polifuncional a metilar no puede sufrir ninguna alteración. La gran selectividad del agente reactivo alquilante que permite que los otros grupos prácticamente permanezcan sin ser atacados y en segundo lugar la ausencia de productos secundarios activos, pues los productos de transformación del reactivo, o debidos al reactivo, son completamente inertes e insolubles.

10. En ningún caso se ha observado la presencia de productos secundarios debidos al ataque, de otros grupos funcionales o de productos de degradación de Hoffmann por ataque al nitrógeno terciario, etc.

15. La reacción, probablemente transcurre por ataque del protón del fenol al par de electrones no compartidos del nitrógeno imínico, facilitando con ello, el desplazamiento de electrones, dando lugar a un radical catión metilo que es fácilmente atacado por el oxígeno fenólico "iónico", completando la reacción de metilación.

20. Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento objeto de la presente memoria.

25. Ejemplo 1º: 28,5 gr. de morfina anhidra se suspenden en 200 ml. de metanol absoluto y a la mezcla se le añaden 24 gr. de reactivo.



La mezcla se calienta por espacio de 15 a 20 horas a 95-100°C. Se deja enfriar y se filtra la N-N'-diurea sustituida formada en el curso de la reacción. La solución alcohólica filtrada se concentra y el residuo se acidula con un ligero exceso de ácido acético diluida al 5%. Se calienta en baño maría dos horas. Se filtra el líquido para separar el exceso de morfina que no ha reaccionado y en la solución se libera la codeína por la formación de sales insolubles. Los rendimientos son del orden del 98%.

15. Ejemplo 2º: 28,5 gr. de morfina se disuelven en 500 ml. de metanol, se tratan con 0,1 mol de diiso-propilcarbodiimida, en presencia de un catalizador de los antes indicados, en una proporción del 1 %. Se calienta por espacio de 30 h. a 100°C. Una vez terminada la reacción se procede como en el Ejemplo 1º.

20. Ejemplo 3º: 31 gr. de morfina cristalizada se ponen en suspensión en 250 ml. de metanol y se le añaden 40 gr. de reactivo. La mezcla se calienta por espacio de 30 horas a 90 - 95°C. Una vez terminada la reacción, se filtra y se procede como en el primer ejemplo.

25. La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la expuesta en los ejemplos a título ilustrativo y a las cuales alcanzará las mismas ventajas que se desean obtener.

= . =

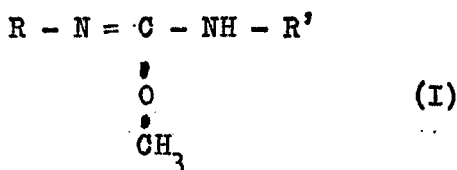
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.



1.- Procedimiento de obtención de un agente metilante selectivo, apto para la alquilación selectiva de moléculas polifuncionales, en especial de los grupos fenólicos, de la fórmula general

5.



donde R y R' pueden ser iguales o diferentes y representan radicales alquílicos, de cadena lineal o ramificada, radicales alicíclicos, aromáticos, heterocíclicos sencillos y mixtos,

10.

caracterizado porque se hace reaccionar una carbodiimida sustituida de la fórmula



15.

donde R y R' tienen el mismo significado ya descrito, sobre metanol, en presencia de catalizadores de la fórmula



20.

donde M representa un metal alcalino, alcalinotérreo, o un compuesto organometálico perteneciente a los grupos III A o IV A.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque las carbodiimidas de la fórmula II, pueden derivarse de tioureas o de ureas, las cuales, por la transformación indicada, pasan a las isoureas correspondientes.

ME



3.- Procedimiento de obtención de un agente metilante selectivo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 MAR. 1971

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado por el autor.

ME

mpc.