



3 00795

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 TEBAINA "

a favor de

J. F. MACFARLAN & CO, LTD.

domiciliado en Wheatfield Road, Edinburgh 11,

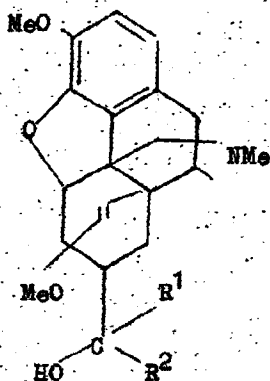
SCOTLAND, GRAN BRETAÑA

300795



El presente invento se refiere a nuevos derivados de teba-
na y a sus métodos de preparación.

De hecho, el presente invento aporta compuestos de la fórmu-
la general:



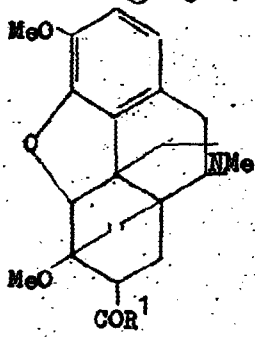
fórmula en la cual R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
coilo o alcenilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo
arilo, y R^2 representa un grupo alicíclico que contiene 5, 6 ó 7 áto-
mos de carbono, o un grupo alcoilo o alcenilo que contiene de 1 a 8
átomos de carbono, grupo que puede ser sustituido sobre los átomos -
de carbono 1 a 5 por un grupo alicíclico, arilo, alcoxi o ariloxi, o
por un grupo heterocíclico que contenga oxígeno.

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

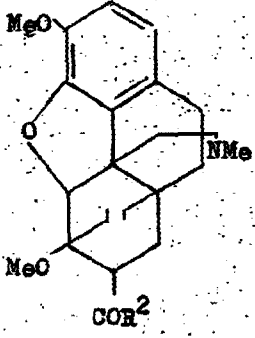
Los compuestos del invento son utilizables terapéuticamente
en razón de su poder de afectar al sistema nervioso central, en par-
ticular en razón de sus efectos deprimentes, analgésicos, sedativos,
antitós y-u otros efectos análogos a los de la morfina.

El presente invento comprende también un método de prepara-
ción de los nuevos compuestos del mismo, en el cual un aldehído o ce-
tona de la fórmula general:

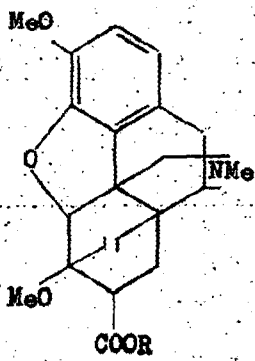
300795



5
 10 en la cual R^1 tiene la significación dada más arriba, es tratado —
 con un reactivo de Grignard R^2MeX en el cual R^2 tiene la significa-
 ción dada más arriba y MeX es un radical órgano-metálico, o procedi-
 miento en el cual una cetona de la fórmula general:



15
 20 en la cual R^2 tiene la significación dada más arriba, es tratada —
 con un reactivo de Grignard R^1MeX en el cual R^1 tiene la significa-
 ción dada más arriba, o es reducida por ejemplo con borohidruro de
 sodio, hidruro de litio aluminio, isopropilato de aluminio o amalga-
 ma de sodio, o, en el caso especial en que $R = R$, procedimiento en
 el cual un éster de la fórmula general:



5

10

15

20

25

30

300795



en la cual R es un grupo alcoilo o arilo, es tratado con un reactivo de Grignard R¹ MeX en el cual R¹ tiene la significación dada más arriba.

5 Aunque el reactivo de Grignard preferido que se utilice en el procedimiento del invento sea un halogenuro órgano-magnesio, pueden utilizarse, en lugar de éste, otros compuestos órgano-metálicos, por ejemplo litio-alcoilados.

10 Por otra parte, los técnicos en esta materia comprenderán fácilmente que en el curso de la preparación de los compuestos del invento, en los cuales R¹ y R² son diferentes, se engendra un nuevo centro de asimetría del cual resultarán generalmente dos diastereoisómeros, dado que otros centros de disimetría están presentes en cantidades desiguales.

15 El invento habrá de ser mejor comprendido por los ejemplos que se facilitan a continuación, en los cuales las partes son expresadas en peso.

EJEMPLO 1.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-etilo)-tetrahidrotebafina.

20 a) Se hacen hervir 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetil-tetrahidrotebafina con 20 partes de isopropilatos de aluminio en 60 partes de isopropanol con destilación lenta del solvente a través de una columna de fraccionamiento, hasta que el destilado no da más precipitado con la 2,4-dinitrofenilhidrazina en el ácido clorhídrico diluido. Se evapora entonces la mezcla más rápidamente hasta una pequeña cantidad, se vierte ésta por un tamiz delgado en una solución fría vigorosamente agitada de sal de Rochela que contenga hielo molido. Se recoge la base precipitada y se lava bien con agua. En este estado seco, posee un punto de fusión de 80° C. que se eleva a 82° C. — por recristalización a partir de metanol acuoso.

30 b) Se calientan 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetilotetra

300795



hidrotebafina en un baño de vapor con 1 parte de borohidruro de sodio en 50 partes de metanol durante 30 minutos. Se concentra la solución, se vierte en el agua y se extrae la mezcla con éter. La evaporación del extracto etéreo seco proporciona una goma muy viscosa e incolora, a partir de la cual se obtiene una pequeña cantidad del compuesto que funde a 82° C. descrito en (a) por cristalización a partir de éter a -70° C. El resto de la materia permanece incristalizable y se identifica como un diastereoisómero por conversión en el derivado O-acetilado con anhídrido acético y piridina, obteniéndose se este derivado en forma de laminillas blancas que funden a 170° C.

EJEMPLO 2.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-propilo)-tetrahidrotebafina.

Se añaden 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebafina en 150 partes de éter a una solución hirviente agitada de bromuro de etilo-magnesio preparado a partir de 1,70 partes de magnesio y de 7,8 partes de bromuro de etilo en 50 partes de éter. Se agita entonces la mezcla y se calienta a reflujo durante una hora. Se agita la mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio y se separa la capa etérea, se seca y se evapora, lo que deja una goma muy viscosa. Se trata esta goma con ácido bromídrico etanólico para obtener un bromidrato cristalizado que funde a 90° C. La base proporciona igualmente un derivado O-acetilado cristalizado que funde a 84° C. Se obtiene el segundo isómero en forma de goma no caracterizable a partir de caldos-madre de preparación del bromidrato.

EJEMPLO 3.-

6,14-endo-eteno-7-(1-butilo)-tetrahidrotebafina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 2 a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebafina, 1,70 partes de magnesio y 5,60 partes de 1-cloropropano. El isómero es una goma que proporciona un bitartrato trihidratado que funde a 95° C.

-3-10795



y un derivado O-acetilado que funde a 70° C. El isómero β es no -
cristalizado.

EJEMPLO 4.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-nonilo)-tetrahidrotebaina.

5 Se prepara como en el ejemplo nº 2 a partir de 10 partes -
de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaina, 1,70 partes de magne-
sio y 13,7 partes de 1-bromo-n-octano. El isómero α posee un pun-
to de fusión de 78° C., el isómero β es una goma.

EJEMPLO 5.-

10 6,14-endo-eteno-7-(ciclohexilhidroximetilo)-tetrahidrote-
baina.

15 Se prepara esta base como en el ejemplo nº 2 a partir de -
10 partes de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaina, 1,70 partes
de magnesio y 8,4 partes de 1-cloro-ciclohexano. El isómero α tie-
ne un punto de fusión de 98° C. y proporciona un derivado O-acetila-
do que funde a 176 - 178° C. El isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 6.-

20 6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-2-fenilo-1-etilo)-tetrahidrote
baina.

Se prepara como en el ejemplo nº 2, a partir de 10 partes
de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaina, 1,67 partes de magne-
sio y 12,1 partes de bromuro de bencilo. El isómero α funde a 95° C
y proporciona un bitartrato dihidratado que funde a 125° C; el isó-
mero β no cristaliza.

25 EJEMPLO 7.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-3-fenilo-1-propilo)-tetrahi-
drotebaina.

30 Se prepara como en el ejemplo nº 2, a partir de 10 partes
de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaina, 1,70 partes de magne-
sio y 13,8 partes de bromuro de fenetilo. El isómero α funde a 80°
C. y proporciona un bitartrato dihidratado que funde a 140° C; el -



300795

isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 8.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-4-etoxi-4-etoxi-butilo)-tetrahidrotebaína.

5 Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 2, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaína, 17 partes de magnesio y 8,7 partes de 1-cloro-3-etoxipropano. Los isómeros α y β son aceites, pero el isómero α proporciona un bitartrato que funde a 100° C.

10 EJEMPLO 9.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-4-tetrahidrofurfurilo-1-butilo)-tetrahidrotebaína.

15 Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 2, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-formiltetrahidrotebaína, 1,70 partes de magnesio y 13,7 partes de 1-bromo-3-tetrahidrofurfurilopropano. El isómero α posee un punto de fusión de 114° C. y el isómero β no es cristalino.

EJEMPLO 10.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidrotebaína.

20 a) 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína son extraídas de un extractor Soxhlet en una solución hirviente agitada de yoduro de metilo-magnesio preparada a partir de 1,67 partes de magnesio y de 9,9 partes de yoduro de metilo en 40 partes de éter, se agita la mezcla y se calienta a reflujo además durante una hora.
25 Después se agita la mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio y se separa la capa etérea, se seca y evapora, lo que deja la base cristalizada fundiendo a 159° C. elevándose el punto de fusión a 161° C. por recristalización a partir de metanol acuoso.

30 b) Se extraen 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-etoxicarbonilo-tetrahidrotebaína en el éter a partir de un extractor Soxhlet en

300795



una solución hirviente agitada de yoduro de metilo-magnesio prepara-
 da a partir de 2,30 partes de magnesio, 13,6 partes de yoduro de me-
 tilo y de 80 partes de éter, se agita la mezcla y se calienta a re-
 flujo durante tres horas además. Se agita entonces la mezcla con
 una solución saturada de cloruro de amonio, se separa la capa etérea,
 se seca y se evapora, lo que deja la base cristalina que funde a 161°
 C. por recristalización a partir de metanol acuoso, no resultando de
 primido el punto de fusión por mezcla con la sustancia como en (a).

EJEMPLO 11.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidrotebaina.

Se prepara por el método descrito en el ejemplo nº 10 (a) a
 partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, -
 1,67 partes de magnesio y 10,9 partes de yodo-etano. La evaporación
 del éter proporciona una goma viscosa que cristaliza en parte por
 trituración con metanol. El isómero α así obtenido posee un punto
 de fusión de 132° C. y proporciona un clorhidrato que funde a 245° C.
 El isómero β recuperado a partir de la solución metanólica no crista-
 liza.

EJEMPLO 12.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidrotebaina.

Se prepara por el método descrito en el ejemplo nº 10 (a) a
 partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, -
 1,67 partes de magnesio y de 11,7 partes de 1-yodo-propano. El resi-
 duo después de evaporación del éter proporciona el isómero α por tri-
 turación con metanol; éste posee un punto de fusión de 176° C. y su-
 ministra un clorhidrato que funde a 217° C. El isómero β cristali-
 za cuando los caldos-madres metanólicos se diluyen con dos veces su
 volumen de agua y el líquido se decanta después de 5 minutos de cier-
 ta cantidad de materia gomosa. Funde a 81° C. y proporciona un clor-
 hidrato que funde a 240° C.



300795

EJEMPLO 13.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-3-metilo-2-butilo)-tetrahidrotebaína.

5 Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 10 (a), a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetilo-tetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 11,7 partes de 2-yodo-propano. La trituración con metanol del residuo de la evaporación del éter proporciona el isómero α en forma de cristales que funden a 92° C. y dan un clorhidrato que funde a 248° C. El isómero β recuperado del caldo metanólico no es cristalino.

EJEMPLO 14.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidrotebaína.

15 Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 10 (a), a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetilo-tetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 9,5 partes de 1-bromo-butano. El isómero α posee un punto de fusión de 150° C. y el isómero β (que proviene de los caldos-madres) funde a 89° C.

EJEMPLO 15.-

20 6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidrotebaína.

25 Se prepara como en el ejemplo nº 10 (a), a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetil-tetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 9,5 partes de 1-bromo-2-metilopropano (bromuro de isobutilo). El isómero α funde a 152° C. y el isómero β a 82° C., teniendo los clorhidratos respectivamente como punto de fusión 188 y 250° C.

EJEMPLO 16.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-3,3-dimetilo-2-butano)-tetrahidrotebaína.

30 Se obtiene como queda descrito en el ejemplo nº 10 (a), a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetilo-tetrahidrotebaína,



300705

1,67 partes de magnesio y 12,7 partes de 2-yodo-2-metilopropano (yoduro de butilo terciario). El isómero α funde a 110° C., el isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 17.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidrotebaína.

Se extraen 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína a partir de un extractor Soxhlet en una solución hirviente - agitada de yoduro de n-amilo-magnesio preparada a partir de 1,67 partes de magnesio y de 10,7 partes de bromuro de n-amilo. Se agita la mezcla y se calienta a reflujo además durante una hora, después de lo cual se enfría y se agita con ácido acético diluido hasta que la capa acuosa se quede ácida en permanencia, con el fin de separar la sustancia básica del exceso de bromuro de amilo. Se alcaliniza la - capa ácida con amoníaco y se extrae la base con éter. Se separa la capa etérea, se seca y evapora, lo que deja una goma viscosa que por trituración con metanol proporciona el isómero α que funde a 103° C. clorhidrato, p.f. 250° C. El isómero β obtenido a partir de la solución metanólica, no cristaliza.

EJEMPLO 18.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidrotebaína.

Se obtiene por el método del ejemplo 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 10,7 partes de 1-bromo-3-metilbutano (bromuro de isoamilo). El isómero α funde a 126° C., su clorhidrato a 258° C., mientras que el isómero β funde a 80° C. y su clorhidrato a 190° C.

EJEMPLO 19.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-3,3-dimetilo-2-pentilo)-tetrahidrotebaína.

Se obtiene por el método descrito en el ejemplo nº 17, a -



300795

partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 13,5 partes de 2-yodo-2-metilbunato. Los isómeros no son cristalinos y no se efectúa separación.

EJEMPLO 20.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-octilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 11,5 partes de 1-bromohexano. El isómero α tiene un punto de fusión de 65° C. y proporciona un clorhidrato que funde a 270° C.; el isómero β no es cristalino.

EJEMPLO 21.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-nonilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 12,2 partes de 1-bromohexano. Los dos isómeros α y β no son cristalinos, pero el isómero α proporciona un clorhidrato cristalizado que funde a 245° C.

EJEMPLO 22.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-2-decilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 13,5 partes de 1-bromo-octano. El isómero α tiene un punto de fusión de 79° C. y proporciona un clorhidrato que funde a 262° C.; el isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 23.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara según se describe en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 10,5 partes de 1-bromociclopentano. El isómero α tie-



300795

ne un punto de fusión de 86° C. y proporciona un clorhidrato que funde a 240° C. El isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 24.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 9,7 partes de 1-clorociclohexano. El isómero α posee un punto de fusión de 201° C.; el clorhidrato funde a 208° C.; el isómero β funde a 172° C. y su clorhidrato a 183° C.

EJEMPLO 25.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-1-fenilo-2-propilo)-tetrahidrotebaína.

Se obtiene esta base como queda descrito en el ejemplo nº 17 a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetilo-tetrahidrotebaína, 1,68 partes de magnesio y 12 partes de bromuro de bencilo. El isómero α tiene un p.f. de 187° C.; el isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 26.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-1-p-metoxifenilo-2-propilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 partes de magnesio y 12 partes de cloruro de p-metoxibencilo. El isómero α funde a 117° C, su clorhidrato a 240° C.; el isómero β funde a 99° C. (su clorhidrato no cristaliza).

EJEMPLO 27.-

6,14-endo-eteno-7-(3-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)-tetrahidrotebaína.

Se prepara como se describe en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaína, 1,67 par-

300795



Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, 1,67 partes de magnesio y 8,5 partes de 1-cloro-3-etoxipropano. El isómero α funde a 107° C., su clorhidrato a 248° C. El isómero β menor no cristaliza.

EJEMPLO 32.-

6,14-endo-eteno-7-(5-hidroxi-1-fenoxi-5-hexilo)-tetrahidrotebaina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, 1,67 partes de magnesio y 16,0 partes de 1-bromo-4-fenoxibutano. El isómero α funde a 221° C., su clorhidrato a 260° C.; el isómero β funde a 116° C. y su clorhidrato a 240° C.

EJEMPLO 33.-

6,14-endo-eteno-7-(2-hidroxi-1-tetrahydrofurilo-2-propilo)-tetrahidrotebaina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, 1,67 partes de magnesio y 11,5 partes de bromuro de tetrahydrofurfurilo.- El isómero α cristaliza con gran dificultad; funde a 140° C; el isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 34.-

6,14-endo-eteno-7-(4-hidroxi-1-tetrahydrofurilo-4-pentilo)-tetrahidrotebaina.

Se prepara según queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebaina, 1,67 partes de magnesio y 13,4 partes de 1-bromo-3-tetrahydrofurilopropano. El isómero α funde a 128° C., su clorhidrato a 185° C.; el isómero β no cristaliza.

EJEMPLO 35.-



35795

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-fenilo-1-etilo)-tetrahidrotebafina.

5 (a) Se prepara por el procedimiento del ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahidrotebafina, 1,67 partes de magnesio y 11,0 partes de bromobenceno. El isómero α funde a 254° C., su clorhidrato a 194° C., el isómero β en cantidad menor funde a 208° C., su clorhidrato a 230° C.

(b) Se preparan igualmente las bases según el ejemplo nº 10

10 (a) a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-benzoiltetrahidrotebafina, 1,44 partes de magnesio y 9,9 partes de yoduro de metilo. En esta reacción, el producto mayor es el isómero β , siendo el isómero α el producto menor.

EJEMPLO 36.-

6,14-endo-eteno-7-(3-hidroxi-3-pentilo)-tetrahidrotebafina.

15 Se prepara esencialmente como queda descrito en el ejemplo 10 (b) a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-etoxicarboniltetrahidrotebafina, 2,30 partes de magnesio y 10,5 partes de bromuro de etilo. La eliminación del éter deja una goma viscosa que cristaliza en parte por trituración con metanol. Se recoge la materia cristalina y se la recrystaliza a partir de metanol, obteniendo la base en forma de prismas blancos que funden a 152° C. y el bitartrato a 130° C.

EJEMPLO 37.-

6,14-endo-eteno-7-(4-hidroxi-4-hepti)-tetrahidrotebafina.

25 Se prepara esencialmente como en el ejemplo 10 (b) a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-etoxicarboniltetrahidrotebafina, 2,30 partes de magnesio y 16,3 partes de 1-yodopropano. La trituración con metanol del residuo después de la evaporación del éter proporciona la base que funde a 209° C., por recrystalización a partir de 2-etoxietanol acuoso; el bitartrato funde a 186° C.

EJEMPLO 38.-

30

9 JU



3 745
6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1-fenilo-1-butilo)-tetrahidrotebafina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-benzoiltetrahidrotebafina, 1,44 partes de magnesio y 10,2 partes de 1-yodopropano. El producto funde a 177º C., su clorhidrato a 210º C. El segundo isómero no presenta indicios.

EJEMPLO 39.-

6,14-endo-eteno-7-(ciclohexilfenilhidroximetilo)-tetrahidrotebafina.

Se prepara según queda descrito en el ejemplo nº 17 a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-benzoiltetrahidrotebafina, 1,44 partes de magnesio y 7,15 partes de clorociclohexano. La base funde a 232º C. y el clorhidrato a 239º C.

EJEMPLO 40.-

6,14-endo-eteno-7-(1-hidroxi-1,2-difenil-1-etil)-tetrahidrotebafina.

Se prepara como se describe en el ejemplo nº 17, a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-benzoiltetrahidrotebafina, 1,44 partes de magnesio y 10,3 partes de bromuro de bencilo. La base funde a 210º C. y el clorhidrato a 220º C.

EJEMPLO 41.-

6,14-endo-eteno-7-(1-fenil-1-hidroxi-1-but-3-enil)-tetrahidrotebafina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo nº 17 a partir de 10 partes de 6,14-endo-eteno-7-benzoiltetrahidrotebafina, 1,44 partes de magnesio y 7,3 partes de bromuro de alilo. La base funde a 198º C., el clorhidrato a 210º C.

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

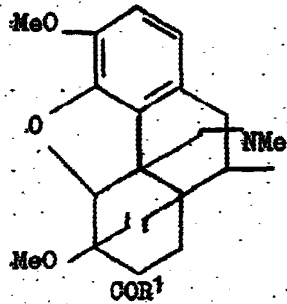
300795

15



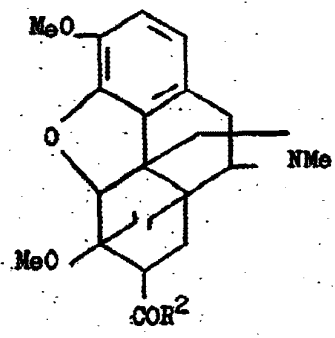
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de te baina, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compues to de la fórmula general:



5
10
15
20
25

en la cual R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de alcoilo o alcenilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo arilo - con un reactivo de Grignard de la fórmula R^2MeX , en la cual R^2 repre senta un grupo alicíclico que contiene 5,6 ó 7 átomos de carbono o un grupo de alcoilo o alcenilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, gru po que puede ser sustituido sobre los átomos de carbono 1 a 5 por un grupo alicíclico, arilo, alcoxi o ariloxi, o por un grupo heterocíclico que contenga oxígeno; y MeX representa un radical órgano-metálico o en que se reduce un compuesto de la fórmula general:



30

en la cual R^2 tiene la significación anteriormente indicada o en que se hace reaccionar el compuesto con un reactivo de Grignard de la fórmula R^1MeX , en la cual R^1 tiene la significación anteriormente indica da y MeX es un radical órgano-metálico.

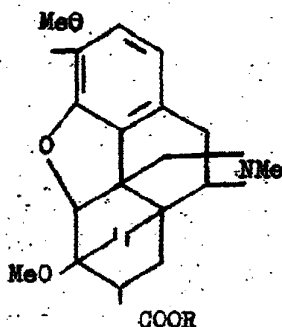
300795¹⁵ SEP



2. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el reactivo de Grignard es un halogenuro orgánico-magnésico.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reducción con borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio, isopropilato de aluminio o amalgama de sodio.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos, en los cuales R^1 tiene la misma significación que R^2 , caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general:



en la cual R es un grupo alcoxilo o un grupo arilo, se pone a reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula R^1MeX en la cual R^1 y MeX tienen las significaciones definidas en la reivindicación 8.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE THEBAINA".

Todo tal y conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho páginas escritas a máquina.

Madrid, 9 de junio de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.p.