



300797

300797

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

por DIEZ años en España, por "PROCEDIMIENTO DE

PREPARACION DE COMPUESTOS DE TERAINA Y DE ORIPAVI-

NA"

a favor de

J. F. MACFARLAN & CO. LTD.

domiciliado en Wheatfield Road, Edinburgh 11,

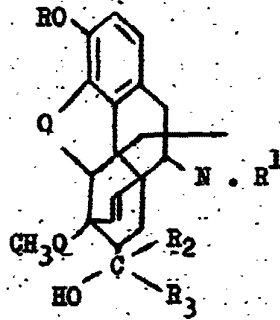
SCOTLAND, GRAN BRETAÑA.

300797



Se refiere el presente invento a nuevos compuestos de tebaína y de oripavina y a sus procedimientos de preparación.

Los nuevos compuestos del invento responden a la fórmula:



fórmula en la cual:

10

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acilo de constitución $C_nH_{2n+1}CO$ en la cual n es un número entero, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoilo o alcenilo que contiene hasta 8 átomos de carbono, o un grupo ciclopropilometilo, metilo-

15

ciclopropilometilo o dimetilociiclopropilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoilo que contiene hasta 3 átomos de carbono o un grupo arilo, y R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alicíclico que contiene 5, 6 ó 7 átomos de carbono o un grupo alcoilo o alce-

20

nilo que contiene hasta 8 átomos de carbono, que puede sustituirse en los átomos de carbono 1 a 4 por un grupo alicíclico, arilo o ariloxi, o por un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, siempre que cuando R representa un átomo de hidrógeno o cuando R^1 represente un átomo de hi-

25

drógeno, un grupo ciclopropilo o ciclopropilometilo R^3 no contenga el sistema $-CH-arilo$ o $-CH-C=C$ ligado directamente al átomo de carbono - que lleva el grupo hidróxilo alcohólico, y las sales de estas bases con ácidos farmacéuticamente aceptables.

30

Los compuestos objeto del invento son utilizables terapéuticamente a causa de su capacidad de afectar al sistema nervioso central, particularmente por sus efectos analgésicos, sedativos y antitosígeno,

300797



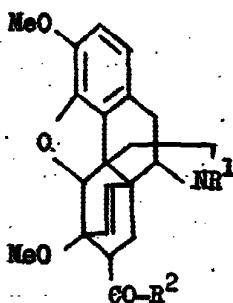
y, en los compuestos en los que R^1 es diferente de un átomo de hidrógeno, por su poder antagónico del efecto de las drogas narcóticas.

El invento aporta igualmente un procedimiento de preparación de los nuevos compuestos donde el grupo R^3 no contiene el sistema $-CH-aryl$ o $-CH-C=C$, donde una base terciaria de estructura (I), en la cual R y R^1 son grupos metilo (véase solicitud de patente británica N° 30566/60) se trata con bromuro de cianógeno y donde el N-ciano-compuesto resultante ($R^1 = CN$) es calentado con un hidróxido o alcoholato de metal alcalino en un solvente apropiado tal como el dietileno glicol a $170^\circ C$ (para obtener compuestos en los que R es un grupo metilo) o a $210^\circ C$ (para dar compuestos en los que R es un átomo de hidrógeno), siendo en ambos casos el grupo R^1 un átomo de hidrógeno. Si es necesario, la base secundaria así formada se convierte en la base terciaria por medio de tratamiento con un halogenuro R^1X , siendo R^1 uno de los grupos siguientes: n-propilo, isobutilo, alilo, metilalilo, dimetilalilo y propargilo) o por acilación con un cloruro de ciclopropilo- o de ciclopropilo-carbonilo sustituido seguida de una reducción con hidruro de litio aluminio.

La demetilación para tener compuestos fenólicos no debe necesariamente tener lugar en la fase de la base secundaria, porque los compuestos en los cuales R es un átomo de hidrógeno pueden prepararse a partir de las bases en las que R es un grupo metilo y R^1 es un grupo metilo, teniendo R^1 la significación dada más arriba, por calentamiento con un hidróxido o alcoholato de metal alcalino en un solvente apropiado tal como dietileno glicol a una temperatura de $210^\circ C$, formando parte claramente este método de preparación del mismo procedimiento general. Como se comprenderá, los sistemas $-C(OH)-CH-aryl$ y $-CH(OH)-CH-C=C$ no pueden sobrevivir a las condiciones alcalinas vigorosamente inherentes a una fase de este procedimiento, a causa de facilidad con la cual sufren la deshidratación catalizada por una base.



El invento comprende igualmente un procedimiento de preparación de compuestos de estructura (I) en la que R es un grupo metilo, - R¹ es uno de los grupos siguientes: n-propilo, isobutilo, alilo, metilalilo, dimetilalilo y propargilo, y R² y R³ tienen los significados dados más arriba, procedimiento en el cual se tratan bases de estructura (II)



(II)

con un reactivo de Grignard R³MgX, donde R³ tiene todo el significado que se ha dado más arriba. Las cetonas requeridas para este procedimiento se preparan cómodamente a partir de las bases de estructura cetonica arriba indicada (II) donde R¹ es un grupo metilo (véase, por ejemplo, la patente británica n° 902.659) por tratamiento sucesivamente con bromuro de cianógeno, ácido clorhídrico diluido, nitrito de sodio y finalmente con halogenuro apropiado R²X como se explica en el ejemplo n° 3 (b).

Los ésteres 3-acilados de los miembros fenólicos de la serie se preparan cómodamente a partir de los compuestos de estructura (I) - en los cuales R es un átomo de hidrógeno por métodos standard de acilación, por ejemplo por calentamiento a reflujo con un anhídrido de ácido apropiado y la sal sódica del ácido correspondiente o por tratamiento con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino y de un anhídrido o cloruro de ácido.

Se ilustrará el invento con más detalle en los ejemplos que siguen, en los cuales se expresan las partes en peso



Ejemplo 1.

6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina

5 Se mantiene una mezcla de bromuro de cianógeno (4 partes), -
de cloroformo (25 partes) y de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-
tetrahidrotebafina (9 partes), a la temperatura ordinaria durante una -
noche y se extrae con ácido clorhídrico 2N. Se separa la capa de cloro
10 formo, se la seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se tritura el -
residuo con metanol y se obtiene la N-ciano-6,14-endoeteno-7-(2-hidro-
xi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (8,5 partes) que funde a 228°C. Se
añade este N-ciano-compuesto (57 partes) a una solución de hidróxido -
de potasio (57 partes) en dietileno glicol (400 partes) y se agita la
mezcla a 170°C durante 30 minutos, tiempo durante el cual se desprende
15 amoníaco. Se vierte entonces la mezcla en un baño agitado de agua helada
y se recogen las agujas precipitadas (que funden a 77°C). La base -
por recristalización a partir de agua posee un punto de fusión de 78°C.
El clorhidrato, preparado en ácido clorhídrico metanólico y recristali-
zando a partir de metanol, posee un punto de fusión de 290°C (descomp.).

Ejemplo 2.

(a) 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina

20 Se añade N-ciano-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-te-
trahidronortebafina (preparada como en el ejemplo 1), (100 partes) a hi-
dróxido de potasio (250 partes) en dietileno glicol (1200 partes) a
180-190°C y se agita la mezcla a 210-220°C durante 30 minutos, vertiéndola
seguidamente en agua helada. La solución acuosa así obtenida se -
25 satura con cloruro de amonio y la base fenólica precipitada se recoge
y se lava con agua. La materia bruta (80 partes) posee un punto de fu-
sión de 280 a 282°C, que se eleva a 284°C por recristalización a par-
tir de metanol. Se obtiene una cantidad suplementaria (7 partes) de la
base por extracción del filtrado acuoso con cloroformo.

30 Condiciones de hidrólisis comprendidas en su vigor (ley en -

300797



5 álcali y temperatura) entre las citadas más arriba y las aplicadas en el ejemplo 1 dan una mezcla del fenol y de su éster metílico; este último se precipita cuando la mezcla de reacción se vierte en agua helada y se puede eliminar el mismo por filtración; la ulterior saturación del filtrado con cloruro amónico libera el fenol que puede recogerse o extraerse con cloroformo.

10 (b) Se toma 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (29 partes) y se demetila por calentamiento durante 30 minutos sin dejar de agitar a 210°C en una solución de hidróxido de potasio (90 partes) y de dietileno glicol (500 partes) previamente calentada a esta temperatura. El producto, P.F. 284°C (20 partes), se aísla como en el ejemplo 2(a). El clorhidrato, preparado en ácido clorhídrico etanólico y recristalizado a partir de etanol, posee un P.F. de 208°C (descomposición).

15 Ejemplo 3.

N-alilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina.

20 (a) Se toman 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (3,4 partes), bromuro de alilo (1 parte) y carbonato sódico (2 partes) en etanol, y se ponen a hervir a reflujo durante 24 horas. Se filtra la mezcla y se evapora, lo que deja una goma viscosa que cristaliza al reposar. Por recristalización a partir de petróleo ligero (P.E. 40 a 60°C) se obtienen prismas que funden a 104°C.

25 (b) 6,14-endoeteno-7-acetilotetrahidrotebafina (solicitud de patente británica nº 4020/61) (25 partes) y bromuro de cianógeno (6 partes) en cloroformo (75 partes) se mantienen a la temperatura ordinaria durante una noche. Se evapora el cloroformo y se tritura el residuo con metanol. Se recoge la N-ciano-6,14-endoeteno-7-acetilotetrahidronortebafina cristalizada resultante (23 partes) que funde a 236°C.

30 Se pulveriza finamente el N-ciano-compuesto así obtenido (10 partes) y se le hace hervir con ácido clorhídrico 2N (100 partes) hasta



que casi toda la materia sólida se haya disuelto (aproximadamente 2 horas). El N-ciano-compuesto casi insoluble se moja con el ácido acuoso con dificultad y en un principio resulta enojoso el espumado; se reduce éste al mínimo añadiendo algunas gotas de un agente de humectación neutro tal como el "Stergene". Se filtra la mezcla caliente para separarla de una pequeña cantidad de materia insoluble y se enfría a 0°C. Se añade entonces una solución acuosa de nitrito de sodio (2 partes), al tiempo que se agita, a la mezcla que contiene la urea sustituida resultante de la hidrólisis parcial del N-ciano-compuesto. Cuando cese el desprendimiento gaseoso, se alcaliniza la mezcla de reacción con una solución de amoníaco y se extrae la base con cloroformo; la evaporación del solvente proporciona la 6,14-endocteno-7-acetilotetrahidronortebafina (6 partes) bajo la forma de vidrio duro. La base da un clorhidrato cristalizado que funde a 350°C, recristalizable a partir de agua caliente, cuando se trata con ácido clorhídrico acuoso o con ácido clorhídrico metanólico. El picrato funde a 270°C (descomp.).

La 6,14-endocteno-7-acetilotetrahidronortebafina así obtenida (20 partes) se pone a hervir con bromuro de alilo (6 partes) en etanol (100 partes) en presencia de carbonato de sodio anhidro (10 partes) durante 20 horas. Se enfría la mezcla y se filtra, evaporando después el filtrado, lo que deja la N-alilo-6,14-endocteno-7-acetilotetrahidronortebafina bajo la forma de vidrio incristalizable, el cual da un clorhidrato que cristaliza bajo la forma de laminillas a partir de etanol, - P.F. 233°C (14 partes).

Se toma una solución de la base de N-alilo-6,14-endocteno-7-acetilotetrahidronortebafina así obtenida (13 partes) en el éter (50 partes) y se añade a una solución agitada hirviente de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (3,8 partes), de yoduro de metilo (22,5 partes) y de éter (100 partes). Se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante 2 horas, vertiéndola después en una solución -

300797



acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la capa esterificada, se la seca y evapora, lo cual deja un residuo viscoso que cristaliza en reposo. Por recristalización a partir de petróleo ligero (hirviendo a 40-60°C), se obtiene bajo forma de prismas que funden a 104°C.

5 Ejemplo 4.

N-alilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina.

10 (a) Se hace hervir 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina (del ejemplo 2) (3,4 partes) en etanol (80 partes) con bromuro de alilo (1 parte) y carbonato de sodio anhidro (2 partes) durante 20 horas. Se enfría la mezcla y se filtra, evaporándose después el filtrado. El tratamiento del residuo con metanol de la base N-alílica (1,5 parte) que por recristalización a partir de metanol se obtiene bajo forma de prismas que funden a 120°C calentando lentamente, a 210°C si se introduce en un baño de punto de fusión a 200°C. El clorhidrato preparado en etanol y recristalizado a partir de éste funde a 248°C - (desc.).

15 Se prepara el éster 3-acetilado por tratamiento de la base - (1 parte) en anhídrido acético (1 parte) a reflujo durante 10 minutos. Se vierte la mezcla en agua, se libera la base con carbonato de sodio acuoso y se aísla por extracción al éter. Este éster es un aceite que da un clorhidrato cristalizado que funde a 236°C.

20 (b) La N-alilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina se demetila por calentamiento de ésta con hidróxido de potasio - (40 partes) y dióxido de etileno glicol (150 partes) a 200°C hasta que una toma de ensayo da una solución homogénea cuando se la diluye con 10 partes de agua. Se vierte entonces la mezcla en 8 veces su volumen de agua y se precipita la base fenólica añadiendo cloruro de amónico acuoso saturado. Se extrae el precipitado con éter y se seca la solución esterada y se evapora, lo que deja la base sólida que se recristaliza a partir de metanol, base que se obtiene bajo forma de prismas que funden a 120°C

300797



por calentamiento lento, a 210°C si se inserta en un baño con punto de fusión a 200°C, quedando los dos puntos de fusión no deprimidos por mezcla con la sustancia preparada según el ejemplo 4 (a).

Ejemplo 5.

5 N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidro-
nortebafina.

Se agita 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidro-
nortebafina (5 partes) en éter anhidro con carbonato de potasio anhidro
(5 partes) y se añade cloruro de ciclopropilcarbonilo (1,4 partes). -
10 Después de 6 horas se añade agua y ácido clorhídrico diluido y se sepa-
ra la capa eterada. Por secado y evaporación se obtiene la amida no bá-
sica N-ciclopropilcarbonilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-te-
trahidronortebafina bajo forma de prismas que funden a 214°C cuando se
recristalizan a partir de metanol. Se disuelve esta amida (2 partes) -
15 en tetrahidrofurano (20 partes) y se la reduce a reflujo durante 5 ho-
ras con el hidruro de litio aluminio. Después se añade agua (8 partes).
Se filtra la mezcla y se lava el residuo con éter. Se agitan los líqui-
dos de lavado combinados y el filtrado con ácido clorhídrico diluido.-
Se alcaliniza la solución acuosa ácida con amoníaco y se aísla la base
20 precipitada por una extracción con éter, lo que da la N-ciclopropilo-
6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina en estado
de goma viscosa que forma un clorhidrato cristalizado que funde a 266°C.

Ejemplo 6.

25 N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidro-
nororipavina.

Se prepara como en el ejemplo 5 a partir (a) de 6,14-endoete-
no-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina (5 partes) y de cloru-
ro de ciclopropilo-carbonilo (2,4 partes); (b) de hidruro de litio alu-
minio (2,15 partes) y de tetrahidrofurano (100 partes). La amida inter-
media posee un punto de fusión de 290°C y la base final un punto de fu-
30



300797

ción de 234°C.

Ejemplo 7.

N-alilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina.

5 Se prepara esta base por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de alilo (1,2 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes) en etanol. Se filtra la mezcla y se precipita la base con agua. Por recristalización a partir de etanol acuoso funde a 163°C.

Ejemplo 8.

10 N-n-propilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina

15 Se prepara esta base a partir de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de yoduro de n-propilo (5 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes) por el método del ejemplo 3 (a); por recristalización a partir de etanol se obtiene la misma bajo forma de agujas incoloras que funden a 157°C, clorhidrato P.F. 286°C (descomp.).

Ejemplo 9.

20 N-isobutilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina

Se prepara esta base a partir de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de isobutilo (2 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes). La recristalización a partir de etanol da prismas que funden a 76°C, clorhidrato P.F. 294°C.

Ejemplo 10.

25 N-2-metilalilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina.

30 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de 2-metilalilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); la base así obtenida no cristaliza, pero forma un clorhidrato



cristalizado que funde a 248°C.

300797

Ejemplo 11.

N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina.

5 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronortebafina (5 partes)
de bromuro de 3,3-dimetilalilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio -
anhidro (5 partes) utilizando la acetona como solvente. Se obtiene es-
te compuesto bajo la forma de prismas que funden a 110°C, clorhidrato
10 P.F. 172°C.

Ejemplo 12.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina.

15 Se prepara esta base como en el ejemplo 4 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina (5 par-
tes), de bromuro de propargilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio an-
hidro (5 partes); así obtenida posee un P.F. de 120°C; clorhidrato P.F.
240°C.

Ejemplo 13.

20 N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronoro-
ripavina.

25 Se prepara esta base como en el ejemplo 4 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propilo)-tetrahidronororipavina (5 par-
tes), de bromuro de 3,3-dimetilalilo (1,5 partes) y de carbonato de -
sodio anhidro (5 partes) utilizando la acetona como solvente. De esta
manera se obtiene bajo forma de goma no cristalizada, pero forma un -
clorhidrato cristalizado que funde a 212°C.

Ejemplo 14.

6,14-endoeteno-7-hidroximetilnororipavina.

30 Se prepara esta base como en los ejemplos 1 y 2 a partir de



300797

6,14-endocteno-7-acetoximetiltetrahidrotebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizándose después a 210°C. El N-ciano-compuesto intermedio posee un P.F. de 190°C y la base secundaria no cristaliza pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 264°C.

5 Ejemplo 15.

N-alilo-6,14-endocteno-7-hidroximetilonororipavina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 4 (a) a partir de - 6,14-endocteno-7-hidroximetiltetrahidronororipavina (5 partes), de - bromuro de alilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); no cristaliza pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 281°C.

10

Ejemplo 16.

6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina.

Se la prepara como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidrotebafina, de bromuro de cianógeno y de cloroformo; después se hidroliza a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 198°C y la base secundaria funde a 96°C.

15

Ejemplo 17.

N-alilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de - 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidrotebafina (5 partes), de bromuro de alilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes). La base no cristaliza pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 286°C.

20

Ejemplo 18.

N-n-propilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara la base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), - de bromuro de n-propilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro -

25

30



(5 partes); funde a 142°C.

300797

Ejemplo 19.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronor-
tebafina.

5

Se prepara la base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de propargilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); se obtiene en prismas incoloros que funden a 158°C, clorhidrato P.F. 293°C.

10

Ejemplo 20.

N-isobutilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronor-
tebafina.

15

Se prepara la base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de isobutilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); en una goma incristalizable de la que se obtiene un clorhidrato cristalizado que funde a 268°C.

Ejemplo 21.

N-2-metilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronor-
tebafina.

20

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de 2-metilalilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); se obtiene en prismas que funden a 124°C; el clorhidrato cristalizado funde a 277°C.

25

Ejemplo 22.

N-1-metilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronor-
tebafina.

30

Se prepara esta base por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina



300797

(5 partes), de cloruro de crotilo (1,3 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); se obtiene bajo forma de goma viscosa incristalizable, que da un bitartrato que funde a 242°C.

Ejemplo 23.

5 N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina.

10 Se prepara esta base por el método general del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-butilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de 3,3-dimetilalilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes) utilizando la acetona como solvente. Se obtiene así bajo forma de goma incristalizable a partir de la cual se obtiene un clorhidrato cristalizado que funde a 268°C.

Ejemplo 24.

15 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizándose después a 170°C. El compuesto N-cianado intermedio funde a 200°C y la base secundaria funde a 173°C; el clorhidrato a 260°C.

20 Ejemplo 25.

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

25 Se prepara esta base como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizándose después a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 208°C y la base secundaria funde a 102°C.

Ejemplo 26.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

30 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina (5 partes) de bromuro de alilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio anhidro



(5 partes). La base es dimorfa, obteniéndose a partir de benceno en agujas que funden a 80°C y a partir de etanol o de metanol en agujas que funden a 118°C; el clorhidrato funde a 163°C.

Ejemplo 27.

5 N-alilo-6,14-endocteno-7β-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7β-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de bromuro de alilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); no cristaliza pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 277°C. Se prepara también como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-alilo-6,14-endocteno-7-acetil tetrahidronortebafina (13 partes), de magnesio (3,8 partes) y de yoduro de n-propilo (23 partes); en este caso el isómero α se obtiene a partir de los licores-madres de cristalización del clorhidrato β.

15 Ejemplo 28.

N-n-propilo-6,14-endocteno-7α-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara la base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7α-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de yoduro de n-propilo (2 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); la base es obtenida en estado de goma incristalizable que da un bitartrato cristalizado que funde a 254°C.

20 Ejemplo 29.

25 N-n-propilo-6,14-endocteno-7β-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7β-(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina (5 partes), de yoduro de n-propilo (2 partes) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); se obtiene bajo la forma de goma incristalizable proporcionando un clorhidrato cristalizado que funde a 315°C.

30

9 JU



300797

Ejemplo 30.

N-isobutilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

5 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina (5 par
tes), de bromuro de isobutilo (1,5 partes) y de carbonato de sodio an
hidro (5 partes) en prismas que funden a 174°C.

Ejemplo 31.

10 N-isobutilo-6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronorte-
bafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina, de bro
muro de isobutilo y de carbonato de sodio anhidro bajo la forma de go
ma incristalizable que da un clorhidrato cristalizado que funde a 300°C.

15 Ejemplo 32.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronor-
tebafina.

20 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14
-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro
de propargilo y de carbonato de sodio anhidro en prismas de P.F. 162°C.

Ejemplo 33.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronorte-
bafina.

25 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14
-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro -
de propargilo y de carbonato de sodio bajo la forma de goma incristali-
zable, clorhidrato P.F. 260°C.

Ejemplo 34.

30 N-metilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronor-
tebafina.

300757



Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina, de bro-
muro de 2-metilalilo y de carbonato de sodio bajo la forma de goma in-
cristalizable, clorhidrato P.F. 277°C.

5 Ejemplo 35.

N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronor-
tebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina, de bro-
muro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio, pero utilizando ace-
tona como solvente; se obtiene en agujas incoloras que funden a 106°C,
clorhidrato P.F. 160°C.

10

Ejemplo 36.

N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahi-
dronortebafina.

15

Se prepara esta base como en el ejemplo 5 a partir de 6,14-
endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronortebafina y cloruro de
ácido del ácido ciclopropilcarboxílico, efectuándose luego reducción
con hidruro de litio aluminio. La amida intermedia posee un punto de -
fusión de 185°C y la base terciaria funde a 130°C.

20

Ejemplo 37.

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

Se prepara esta base como en los ejemplos 1 y 2 (a) a partir
de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidrotebafina, de bro-
muro de cianógeno y de cloroformo, hidrolizándose después a 210°C. Así
obtenida, funde a 260°C, clorhidrato P.F. 305°C. Se prepara también co-
mo en el Ejemplo 2 (b) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pen-
tilo)-tetrahidronortebafina por demetilación a 210°C.

25

Ejemplo 38.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronorcripavina

30



300

Se prepara esta base como en el ejemplo 4 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio anhidro; funde a 126°C, clorhidrato P.F. 254°C.

5

Ejemplo 39.

N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronororipavina.

10

Se prepara esta base como en el ejemplo 4 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio anhidro utilizando la acetona como solvente; se obtiene en prismas que funden a 190°C.

Ejemplo 40.

N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronororipavina.

15

Se prepara esta base como en el ejemplo 5 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-pentilo)-tetrahidronororipavina y de cloruro de ciclopropilcarbonilo, efectuándose después reducción con hidruro de litio aluminio. La amida intermedia tiene un P.F. de 270°C y la base terciaria tiene un P.F. de 180°C; clorhidrato P.F. 262°C.

20

Ejemplo 41.

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

25

Se prepara esta base como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidrotebafina, de bromuro de cianógeno y de cloroformo, hidrolizándose después a 170°C. Así obtenida, forma prismas que funden a 110°C.

Ejemplo 42.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

30

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio; su P.F. es de 102°C.



300787

Ejemplo 43.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

5 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -
6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de propargilo y de carbonato de sodio; funde a 152°C.

Ejemplo 44.

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

10 Se prepara esta base a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidrotebafina por tratamiento con bromuro de cianógeno e hidrólisis ulterior a 210°C como en los ejemplos 1 y 2 (a).-
Así obtenida funde a 210°C.

Ejemplo 45.

15 N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronororipavina.

Se prepara como en el ejemplo 4 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-hexilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio y se obtiene en prismas que funden a 122°C, clorhidrato P.F. 263°C.

20 Ejemplo 46.

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

25 Se prepara como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidrotebafina y de bromuro de cianógeno, y después se hidroliza a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 170°C y la base secundaria funde a 131°C.

Ejemplo 47.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidronortebafina.

30 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de -

5 JUN 1954

300797



6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidrotebaína, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio anhidro, funde a 102°C.

Ejemplo 48.

5 6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidronortebaína.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de - 6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidrotebaína. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 210°C y la base secundaria funde a 110°C.

10 Ejemplo 49.

N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidronortebaína.

15 Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (a) a partir de - 6,14-endoeteno-7 β -(2-hidroxi-4-metilo-2-pentilo)-tetrahidrotebaína, - de bromuro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio utilizando la acetona como solvente; se obtiene en prismas que funden a 115°C, clorhidrato P.F. 230°C.

Ejemplo 50.

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

20 Se prepara esta base como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidrotebaína, de bromuro de cianógeno y de cloroformo, hidrolizándose después a 170°C; así obtenida funde a 135°C; el N-ciano-compuesto intermedio funde a 129°C.

Ejemplo 51.

25 N-metilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidronortebaína.

Se prepara como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidrotebaína, de bromuro de 2-metilalilo y de carbonato de sodio; así obtenida funde a 100°C.

30 Ejemplo 52.

300797



N-dimetilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidro-
nortebafina.

5 Se prepara como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidrotebafina, de bromuro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio, utilizando la acetona como solvente; se obtiene en estado de goma incristalizable a partir de la cual se obtiene el clorhidrato cristalizado que funde a 230°C.

Ejemplo 53.

10 N-1-metilciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidronortebafina.

15 Se prepara esta base como en el ejemplo 5 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-2-heptilo)-tetrahidrotebafina y de cloruro de 1-metilciclopropilo-carbonilo, reduciendo después con hidruro de litio aluminio. La amida intermedia es no cristalizada y la base terciaria funde a 118°C.

Ejemplo 54.

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

20 Se preparará por el método del ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidrotebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizándose después a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 164°C y la base secundaria funde a 134°C.

Ejemplo 55.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

25 Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio, y se obtiene así en prismas incoloros que funden a 118°C.

Ejemplo 56.

30 N-propargilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahi-



300797

dronortebafina.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de propargilo y de carbonato de sodio; se obtiene en prismas que funden a 128°C; clorhidrato P.F. 340°C.

Ejemplo 57.

N-n-propilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de yoduro de n-propilo y de carbonato de sodio; se obtiene en prismas que funden a 90°C; clorhidrato P.F. 220°C.

Ejemplo 58.

N-isobutilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de isobutilo y de carbonato de sodio; se obtiene en prismas que funden a 72°C, clorhidrato P.F. 301°C.

Ejemplo 59.

N-metilalilo-6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de 2-metilalilo y de carbonato de sodio; forma prismas que funden a 105°C.

Ejemplo 60.

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

Se prepara por el método del ejemplo 2 (b) a partir de 6,14-

300797



endocteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronororipavina, de hidróxido de potasio y de dietileno glicol a 210°C; así obtenida la base fenólica funde a 252°C.

Ejemplo 61.

5 N-dimetilalilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronororipavina.

10 Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio utilizando la acetona como solvente; se obtiene en prismas incoloros que funden a 218°C.

15 El éster 3-acetilado se obtiene por calentamiento de la base fenólica a reflujo con anhídrido acético y acetato de sodio anhidro durante 2 horas; aislada en la forma usual, esta base se obtiene en prismas incoloros que funden a 152°C.

Ejemplo 62.

N-ciclopropilometilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronororipavina.

20 Se prepara por el método del ejemplo 5 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-5-metilo-2-hexilo)-tetrahidronororipavina y cloruro de ciclopropilocarbonilo, reduciendo después con hidruro de litio aluminio. Así obtenida la base funde a 176°C.

Ejemplo 63.

6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-decilo)-tetrahidronortebafina.

25 Se prepara por el método del ejemplo 1 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-decilo)-tetrahidrotebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizando después a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 108°C y la base secundaria no ha podido ser cristalizada.

Ejemplo 64.

30 N-dimetilalilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-decilo)-tetrahidronor-

C 110



300797

tebaína.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-2-decilo)-tetrahidronortebaína, de bromuro de 3,3-dimetilcalilo y de carbonato de sodio, utilizando la acetona como solvente; así obtenida la base forma prismas de P.F. 96°C.

Ejemplo 65.

6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)-tetrahidronortebaína.

Se prepara por el método del ejemplo 1 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)-tetrahidrotebaína y de bromuro de cianógeno, hidrolizando después a 170°C; así obtenido, el N-ciano-compuesto intermedio funde a 210°C; la base secundaria funde a 110°C.

Ejemplo 66.

N-dimetilcalilo-6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo) tetrahidronortebaína.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclopentilo-1-etilo)-tetrahidronortebaína de bromuro de 3,3-dimetilcalilo y de carbonato de sodio, utilizando acetona como solvente; se obtiene así en prismas que funden a 112°C.

Ejemplo 67.

6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebaína.

Se prepara por el método del ejemplo 1 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-etilo)-tetrahidrotebaína y de bromuro de cianógeno, hidrolizando después a 170°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 213°C y la base secundaria a 203°C.

Ejemplo 68.

N-alilo-6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebaína.

300797



Se prepara esta base por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio; se obtiene en prismas incoloros que funden a 204°C.

5 Ejemplo 69.

N-n-propilo-6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Preparada como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina, de yoduro de n-propilo y de carbonato de sodio, esta base se obtiene en prismas que funden a 180°C.

10 Ejemplo 70.

N-metilosililo-6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Preparada como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de 2-metilalilo y de carbonato de sodio, esta base se obtiene en cristales que funden a 203°C.

15 Ejemplo 71.

20 N-dimetilalilo-6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Preparada como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina, de bromuro de 3,3-dimetilalilo y de carbonato de sodio utilizando acetona como solvente, se obtiene esta base en prismas que funden a 190°C.

25 Ejemplo 72.

N-propargilo-6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

30 Preparada como en el ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 Δ -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina, de bro

300797



muro de propargilo y de carbonato de sodio, se obtiene en prismas que funden a 172°C.

Ejemplo 73.

N-ciclopropilometilo-6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara la base como en el ejemplo 5 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina y de cloruro de ciclopropilocarbonilo, reduciendo después con hidruro de litio aluminio. Se obtiene en prismas que funden a 228°C; la amida intermedia funde a 220°C.

Ejemplo 74.

N-metilciclopropilometilo-6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base por el método general del ejemplo 5 a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina y de cloruro de 1-metilciclopropilocarbonilo, reduciendo después con hidruro de litio aluminio. Así obtenida, forma prismas que funden a 98°C; la amida intermedia funde a 258°C.

Ejemplo 75.

6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en los ejemplos 1 y 2 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina por tratamiento con bromuro de cianógeno e hidroliza a 210°C, e igualmente como en el método del ejemplo 2 (b) por demetilación de la 6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina con hidróxido de potasio y dietileno glicol a 210°C. Se obtiene en prismas que funden a 310°C a partir de etanol.

Ejemplo 76.

N-alilo-6,14-endocteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahi-



300797

tetrahidronororipavina.

Preparada por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de alilo y de carbonato de sodio, esta base no ha podido ser cristalizada pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 251°C.

Ejemplo 77.

N-propargilo-6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina.

Preparada por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina, de bromuro de propargilo y de carbonato de sodio, esta base no ha podido ser cristalizada pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 202°C.

Ejemplo 78.

N-n-propilo-6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina.

Se prepara esta base por el método general del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina, de yoduro de n-propilo y de carbonato de sodio; no ha podido ser cristalizada pero da un clorhidrato cristalizado que funde a 275°C.

Ejemplo 79.

N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina.

Esta base se prepara por el método general del ejemplo 5 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-ciclohexilo-1-etilo)-tetrahidronororipavina y de cloruro de ciclopropilcarbonilo, reduciendo después con hidruro de litio aluminio. La amida intermedia funde a 268°C y la base terciaria es dimorfa; recuperada a partir de metanol, se -

3 0797



obtiene en agujas que funden a 134°C que, lentamente, cambian en prismas finos que funden a 198°C. El clorhidrato funde a 180°C.

Ejemplo 80.

6,14-endocteno-7 α -(1-ciclohexilo-3-hidroxi-3-butilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara la 6,14-endocteno-7 α -(1-ciclohexilo-3-hidroxi-3-butilo)-tetrahidrotebafina por el método general que se expone en la solicitud de patente británica n° 30566/60 a partir de 6,14-endocteno-7-acetilotetrahidrotebafina y de bromuro de ciclohexiletilo-magnesio. Se demetila la base por átomo de nitrógeno por reacción con bromuro de cianógeno y se hidroliza N-ciano-compuesto con hidróxido de potasio y dietileno glicol a 170°C según se ha descrito en el ejemplo 1. La base así obtenida funde a 117°C.

Ejemplo 81.

N-alilo-6,14-endocteno-7 α -(1-ciclohexilo-3-hidroxi-3-butilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara por el método del ejemplo 3 (a) a partir de 6,14-endocteno-7 α -(1-ciclohexilo-3-hidroxi-3-butilo)-tetrahidronortebafina de bromuro de alilo y de carbonato de sodio; no pudo ser cristalizada pero da un clorhidrato cristalizado de P.F. 289°C.

Ejemplo 82.

N-alilo-6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-1-fenilo-2-propilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base por el método general del ejemplo 3 (b) a partir de N-alilo-6,14-endocteno-7-acetilotetrahidronortebafina (100 partes), de magnesio (1,68 partes) y de bromuro de bencilo (12 partes). El isómero α se obtiene pasando por el clorhidrato (P.F. 225°C) bajo forma de goma incristalizable.

Ejemplo 83.

6,14-endocteno-7 α -(2-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)-tetrahidronortebafina.

300797



Se prepara esta base por el método general del ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(3-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)-tetrahidro-
tebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizando después a 170°C. El N-
ciano-compuesto intermedio funde a 98°C y la base secundaria a 138°C.

5 Ejemplo 84.

N-ciclopropilometilo-6,14-endoeteno-7 α -(3-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)-
-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base por el método general del ejemplo 5 a -
partir de 6,14-endoeteno-7 α -(3-hidroxi-1-fenilo-3-butilo)-tetrahidro-
10 nortebafina y de cloruro de ciclopropilcarbonilo, reduciendo después -
con hidruro de litio aluminio. La amida intermedia funde a 160°C y la
base terciaria a 189°C; clorhidrato P.F. 243°C.

Ejemplo 85.

15 N-alilo-6,14-endoeteno-7-(4-hidroxi-4-pent-1-enilo)-tetrahidronortebaf-
na.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-
alilo-6,14-endoeteno-7-acetilo-tetrahidronortebafina (10 partes), de -
magnesio (1,67 partes) y de bromuro de alilo (8,5 partes). El isómero
 α , aislado pasando por su clorhidrato, P.F. 275°C, es una goma incris-
20 talizable; el isómero β y sus sales no han podido cristalizarse.

Ejemplo 86.

N-alilo-6,14-endoeteno-6-(6-hidroxi-6-hep-1-enilo)-tetrahidronortebafina

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-
alilo-6,14-endoeteno-7-acetilo-tetrahidronortebafina (10 partes), de mag-
nesio (1,67 partes) y de 1-bromopent-4-eno (9,4 partes). Los dos isómeros
25 son no cristalinos, pero el isómero α da un bitartrato cristalizado -
que funde a 239°C.

Ejemplo 87.

30 N-alilo-6,14-endoeteno-7-(1-etoxi-4-hidroxi-4-pentilo)-tetrahidronorte-
bafina.



Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-alilo-6,14-endoeteno-7-acetilotetrahidronortebafina (10 partes), de magnesio (1,67 parte) y de 1-cloro-3-etoxi-propano (8,5 partes). El isómero α funde a 113°C, su clorhidrato a 262°C; el isómero β no pudo cristalizarse.

Ejemplo 88.

N-alilo-6,14-endoeteno-7-(5-hidroxi-1-fenoxi-5-hexilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-alilo-6,14-endoeteno-7-acetilotetrahidronortebafina (10 partes), de magnesio (1,67 partes) y de 1-bromo-4-fenoxibutano (16,0 partes). El isómero α funde a 136°C, el bromhidrato a 285°C; el isómero β no pudo cristalizarse.

Ejemplo 89.

N-alilo-6,14-endoeteno-7-(4-hidroxi-1-tetrahidrofurilo-4-pentilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 3 (b) a partir de N-alilo-6,14-endoeteno-7-acetilotetrahidronortebafina (10 partes), de magnesio (1,67 parte) y de 1-bromo-3-tetrahidrofurilopropano (23,4 partes). El isómero α funde a 72°C, el clorhidrato a 182°C; el isómero β no pudo cristalizarse.

Ejemplo 90.

6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-p-tolilo-1-etilo)-tetrahidronortebafina.

Se prepara como en el ejemplo 1 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-p-tolilo-1-etilo)-tetrahidrotebafina y de bromuro de cianógeno, hidrolizando después con hidróxido de potasio y dietileno-glicol a 270°C. El N-ciano-compuesto intermedio funde a 210°C y la base secundaria funde a 190°C.

Ejemplo 91.

N-alilo-6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-p-tolilo-1-etilo)-tetrahidro-

300.71



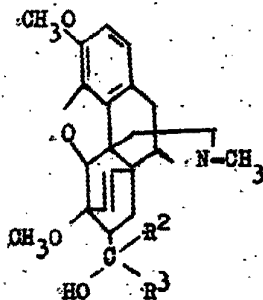
nortebaina.

Se prepara esta base como en el ejemplo 300707 a partir de 6,14-endoeteno-7 α -(1-hidroxi-1-p-tolilo-1-etilo-tetrahidronortebaina (5 partes), de bromuro de alilo (1,5 parte) y de carbonato de sodio anhidro (5 partes); se obtiene en prismas blancos que funde a 201°C.

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

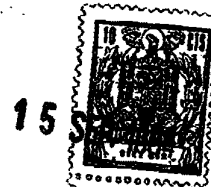
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina en los cuales R es un grupo metilo y en los cuales R³ no contiene el sistema -CH-arilo ó -CH-C=C ligado directamente al átomo de carbono que lleva el grupo hidróxilo alcohólico, caracterizado en que un compuesto de fórmulas:

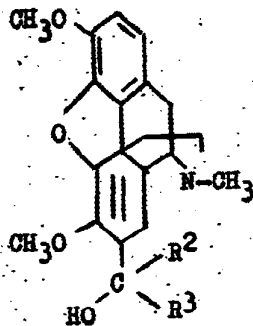


es tratado con bromuro de cianógeno, en que el N-ciano-compuesto resultante se hidroliza por calentamiento en un solvente con un hidróxido o alcoholato de metal alcalino a temperaturas de hasta 180°C, en que la amina secundaria resultante es convertida en una amina terciaria, ya sea por tratamiento con un halogenuro de alccilo, de alcenilo o de cicloalccilo, ya por tratamiento con un halogenuro de acilo, seguido de una reducción con hidruro de litio aluminio.

2. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina según la reivindicación 1, en los cuales R es un átomo de hidrógeno, caracterizado por el hecho de que un compuesto de fórmulas:

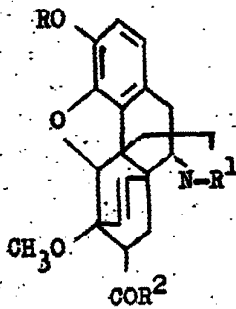


300797



es tratado con bromuro de cianógeno, por el hecho de que el N-ciano-compuesto resultante es hidrolizado por calentamiento en un solvente con un metal alcalino a temperaturas superiores a 180°C, por el hecho de que la amina secundaria resultante es convertida en una amina terciaria ya sea por tratamiento con un halogenuro de alcoilo, de alcenilo, o de cicloalcoilo, ya por tratamiento con un halogenuro de acilo seguido de una reducción con hidruro de litio aluminio.

3. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que compuestos de fórmula:



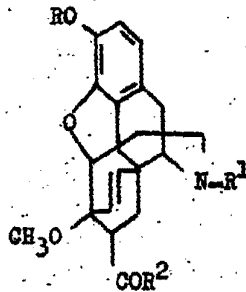
son tratados con halogenuros de alcoilo de fórmula R^3NgX , representando X un átomo de halógeno.

4. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que compuestos de fórmula:

15

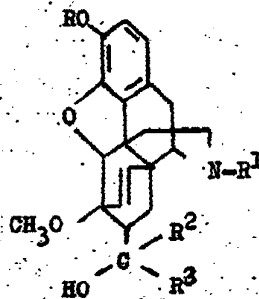


300797



5
10
en la que R^1 representa un grupo metilo, son tratados con bromuro de cianógeno; por el hecho de que el N-otiano-compuesto resultante es hidrolizado por tratamiento con un ácido mineral diluido para dar una urea sustituida que se hidroliza con nitrito de sodio y después con amoniaco, lo que da una amina secundaria que es alcoilada por tratamiento con halogenuro de alcoilo apropiado R^2X , teniendo R^2 la significación dada en el ejemplo 1 y representando X un átomo de halógeno.

15
5. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina de fórmulas:



20
25
en la que R representa un grupo acilo de fórmula $C_nH_{2n+1}CO^-$, donde n es un número entero, caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula arriba indicada, en la cual R representa un átomo de hidrógeno son calentados a reflujo con un anhídrido de ácido y una sal de metal alcalino del ácido correspondiente.

30
6. Procedimiento de preparación de compuestos de tebaina y de oripavina según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el compuesto en el que R representa un átomo de hidrógeno es calentado con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino y con un

15



300797

halogenuro o el anhídrido de un ácido.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE TEBALINA Y DE ORIPAVINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de junio de 1.964

ALFONSO UNGRIA
P.P.

5

10

15

20

25

30