

327925



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: RECKITT AND SONS LIMITED

Residencia: Dansom Lane, Hull, East Yorkshire,
INGLATERRA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
DERIVADOS HIDROGENADOS DE TEBAINA Y ORI
PAVINA".

PRIORIDAD: de la solicitud de patente británica número
25289/65 del 15 de junio de 1.965.

**POOR
QUALITY**

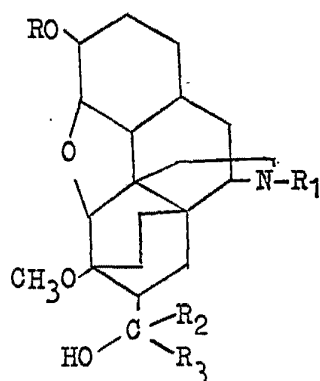


1 Este invento se refiere a nuevos derivados de tebaína y oripavina, a sus sales farmacológicamente aceptables y a procedimientos para su producción.

5 Los compuestos del presente invento pueden obtenerse por hidrogenación a partir de los compuestos que constituyen el tema de las patentes inglesas núms. 902.659, 925.723, 937.214 y 969.263.

Los nuevos derivados de la invención son compuestos de fórmula:

10



15

(I)

20 donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, el grupo $C_nH_{2n+1}CO-$, donde n es un número entero de 1 a 3 inclusive, benzoílo o nicotinoílo;

25 R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono o un grupo metilo alicíclicamente sustituido en el que el número total de átomos de carbono es de 4 a 8;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

30 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo,

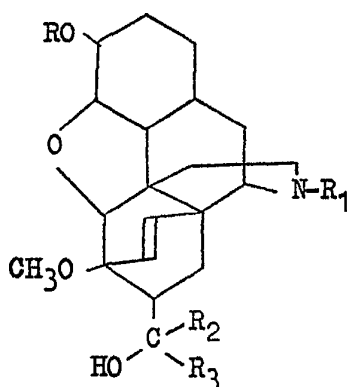


1 alqueno o alquino que contiene hasta 8 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos en los átomos de carbono n^os. 1 a 4 (los átomos de carbono n^o 1 son adyacentes al átomo de carbono unido al grupo hidroxilo alcohólico)
5 por un grupo alicíclico, arilo, alcoxi, ariloxi o heterocíclico que contiene oxígeno, con tal de que cuando R representa un átomo de hidrógeno, R₃ y R₂ no contengan los sistemas -CH-arilo y -CH-C=C unidos directamente al átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo alcohólico, y sales de los mismos con aniones farmacológicamente aceptables.

Los compuestos son terapéuticamente útiles debido a su capacidad para afectar al sistema nervioso central particularmente por sus efectos analgésicos, sedantes y
15 antitusivos y en ciertos casos a su capacidad para contrarrestar el efecto de las drogas narcóticas.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula:

20



25

(II)

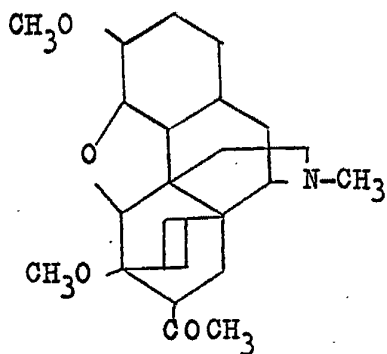
donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente. Tales compuestos están descritos en las patentes
30



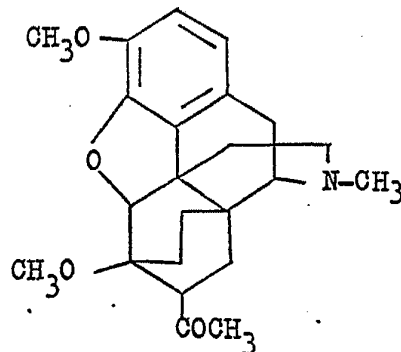
1 inglesas núms. 925.723, 937.214 y 969.263. Preferiblemen
te el catalizador utilizado es níquel Raney y la reacción
se realiza a temperaturas y presiones elevadas, por ejem-
plo a 100-200°C y hasta 200 atmósferas de presión. Eviden-
5 temente este método no puede aplicarse a compuestos en
los cuales R, R₁, R₂ y R₃ contengan grupos que sean afecta-
dos por estas condiciones reductoras.

También pueden prepararse los compuestos a partir de
6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína (III) por méto-
10 dos análogos a los descritos en las patentes inglesas
núms. 925.723, 937.214 y 969.263, por ejemplo por reacción
con un reactivo de Grignard o compuesto organo-lítico,
conversión al correspondiente derivado de oripavina segui-
da de O-acilación o N-desmetilación seguida de N-alquila-
15 ción o acilación. La 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrote-
baína se obtiene por hidrogenación de 6,14-endoeteno-7-
acetiltetrahidrotebaína (IV) cuya preparación se describe
en la patente inglesa nº 902.659. Esta hidrogenación pue-
de llevarse a cabo a la temperatura ambiente y presión at-
20 mosférica utilizando un catalizador de paladio. En estas
condiciones no se reduce el grupo cetónico. Alternativa-
mente, puede llevarse a cabo a 50 ó 60°C y 45 atmósferas.

25



(III)



(IV)

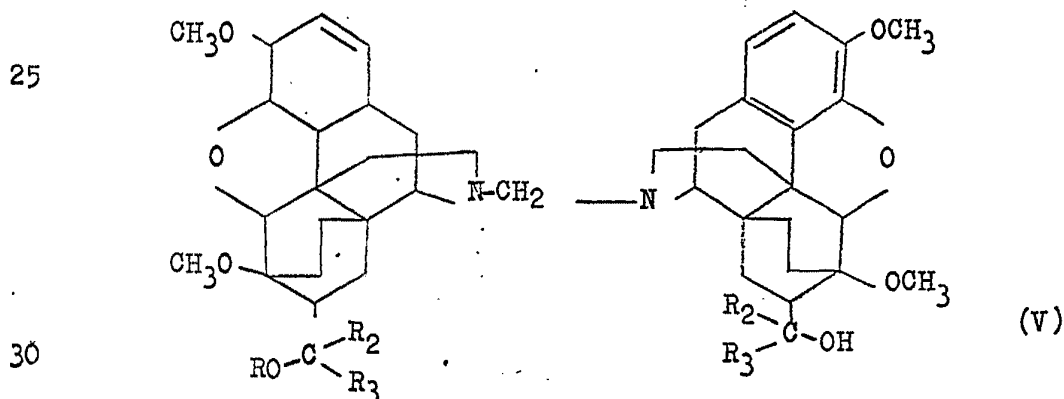
30



1 De forma análoga, pueden obtenerse otros compuestos semejantes con otros grupos acilo (por ejemplo propionilo) en la posición 7. Los compuestos de la invención en los que el grupo R_1 representa un grupo distinto del metilo
5 pueden prepararse, si se desea, a partir de los correspondientes derivados en los que R_1 representa un grupo metilo. Los derivados de nortebaína o nororipavina (en los cuales R_1 representa un átomo de hidrógeno) pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos con un grupo metilo
10 como R_1 con un haluro de cianógeno y eliminando el grupo ciano de los N-ciano-derivados resultantes.

Los derivados de nortebaína y nororipavina resultantes de fórmula (I) donde R_1 representa un átomo de hidrógeno pueden entonces bien ser alquilados con un haluro de
15 alquilo, alquenilo o alquinilo de fórmula R_1 -Hal, donde Hal representa un átomo de halógeno, o bien acilados seguido de reducción de la amida resultante con hidruro de litio y aluminio.

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R_1 es un
20 sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno o un grupo metilo también pueden obtenerse a partir de la endoetantebaína o azodicarboxilato de dietilo para dar metilen-bis-derivados de fórmula:



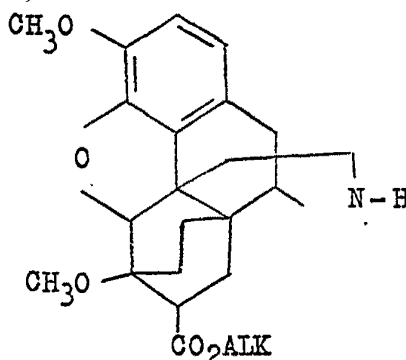
14 JUN 1954
U.S. PATENT OFFICE

1 que se convierte directamente en el compuesto de fórmula (I) por tratamiento con un haluro de alquilo de fórmula R_1 -Hal, donde Hal representa 1 átomo de halógeno y R_1 tiene el significado dado anteriormente.

5 Pueden llevarse a cabo reacciones similares en los compuestos 7-acil-sustituídos de fórmula (III y IV) que después se hacen reaccionar con reactivos de Grignard en la forma descrita en relación con las patentes británicas núms. 925.723, 937.214 y 969.263.

10 Los compuestos de fórmula (I) en los cuales R representa un grupo acilo de fórmula $C_nH_{2n+1}CO-$, donde n es un número entero de 1 a 3, o un grupo benzoílo o nicotinoílo, pueden prepararse a partir de compuestos de la misma fórmula, donde R representa un átomo de hidrógeno, por cualquiera de los métodos normales de esterificación de un
15 grupo hidroxilo fenólico.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) donde R representa un grupo metilo y R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno, pueden prepararse a partir de
20 un compuesto de fórmula:



25

30

(VI)



1 donde AIK representa un grupo alquilo, por alquilación
con un haluro de alquilo, alquenoilo o alquinoilo de
fórmula $R_1\text{-Hal}$, o por acilación, seguida de reducción
de cualquiera de los productos con hidruro de litio y
5 aluminio. El compuesto de fórmula (VI) puede obtenerse
por hidrogenación del correspondiente 6,14-endoetano-
derivado.

Las sales de los compuestos con aniones farmacoló-
gicamente aceptables, por ejemplo cloruro, pueden ob-
10 tenerse a partir de las bases de cualquier forma ade-
cuada.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

15 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidro-
tebaína

Se hidrogenan durante 4 horas, en presencia de 10 g
de catalizador de níquel Raney, a 161-164°C y 164-182
atms., 40 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-
20 tetrahidrotebaína en 300 ml de etanol. Por concentra-
ción de la solución después de separar el catalizador
por filtración se obtienen 26 g de un sólido cristali-
no blanco. Este producto se recristaliza en etanol, p.
f. 142°C. (Encontrado: C, 71,7 %; H, 8,2 %; N, 3,5 %.
25 $C_{24}H_{33}NO_4$ requiere C, 72,2 %; H, 8,3 %; N, 3,5 %).

Ejemplo 2

6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-butil)-tetrahi-
drotebaína

30 Se hidrogenan durante 4½ horas, en presencia de 4 g



1 de catalizador de níquel Raney, a 150-155°C y 182-188 atms.,
10 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-butil)-tetrahidrote-
baína en 300 ml de etanol. Por concentración de la solución
después de separar el catalizador por filtración se obtie-
5 nen 9 g de un sólido cristalino blanco. Este producto se re-
cristaliza en etanol, p.f. 145,5°C. (Encontrado: C, 72,7 %;
H, 8,3 %; N, 3,4 %. $C_{25}H_{35}NO_4$ requiere C, 72,7 %; H, 8,5 %;
N, 3,4 %).

Ejemplo 3

10 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahidrotebaína

Se hidrogenan durante 6 horas, en presencia de 5 g de
catalizador de níquel Raney, a 140-142°C y 160-168 atms.,
20 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahidrote-
baína en 300 ml de etanol. Por concentración de la solución
15 después de separar el catalizador por filtración se obtie-
nen 8 g de un sólido cristalino blanco. Este producto se
recristaliza en etanol, p.f. 185-187°C.

Ejemplo 4

20 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-4-metil-2-pentil)-tetrahidrote-
baína

Se hidrogenan durante 6 horas, en presencia de 5 g de
catalizador de níquel Raney, a 150°C y 150 atms., 20 g de
6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-4-metil-2-pentil)-tetrahidro-
tebaína en 300 ml de etanol. Por concentración de la solu-
25 ción después de separar el catalizador por filtración se ob-
tienen 12 g de un sólido cristalino blanco. Este producto se
recristaliza en etanol, p.f. 170°C.

Ejemplo 5

30 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-5-metil-2-hexil)-tetrahidro-
tebaína



1 Se hidrogenan durante 3 horas, en presencia de 4 g
de catalizador de níquel Raney, a 170-174°C y 193-196
atms., 20 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-5-metil-2-hexil)-
tetrahidrotebaína en 300 ml de etanol. El producto se tra-
5 ta como en el Ejemplo 1, p.f. 125-126°C.

Ejemplo 6

6.14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-heptil)-tetrahidrotebaína

Se hidrogenan durante 3 horas, en presencia de 5 g
de catalizador de níquel Raney, a 170-175°C y 188-192 atms.,
10 16 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-heptil)-tetrahidro-
tebaína en 200 ml de etanol. Por concentración de la solu-
ción después de separar el catalizador por filtración se
obtiene una cola. Esta cola se disuelve en éter de petró-
leo, (p.e. 30-40°C) y esta solución se deja en reposo dan-
15 do un sólido blanco que se recristaliza en etanol, p.f.
110-112°C.

Ejemplo 7

6.14-endoetano-7-(2-hidroxi-1-ciclohexil-2-propil)-tetra-
hidrotebaína

20 Se hidrogenan durante 8 horas, en presencia de 4 g
de catalizador de níquel Raney, a 157°C y 178 atms., 18 g
de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-1-fenil-2-propil)-tetrahi-
drotebaína en 300 ml de etanol. Después de eliminar el ca-
talizador, se separa un sólido (2,5 g) de la solución con
25 centrada fría, p.f. 160-162°C. (Encontrado: C, 74,8 %; H,
8,9 %; N, 3,0 %. $C_{30}H_{43}NO_4$ requiere C, 74,9 %; H, 9,0 %;
N, 2,9 %).

Ejemplo 8

6.14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahidrotebaína

30 Se hidrogenan durante 4 horas, en presencia de 8 g de



1 catalizador de níquel Raney, a 160-165°C y 173-182 atms.,
30 g de 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahidro-
tebaína en 400 ml de etanol. El producto se trata como en
el Ejemplo 1 y después de recristalización en etanol se
5 obtienen 8,0 g de producto, p.f. 146-147°C. (Encontrado:
C, 73,5 %; H, 8,9 %; N, 3,0 %. $C_{27}H_{39}NO_4$ requiere C, 73,5 %;
H, 8,9 %; N, 3,2 %).

Ejemplo 9

6,14-endoetano-7-hidroximetiltetrahidrotebaína

10 Se hidrogenan, a la presión atmosférica y temperatura
ambiente, en presencia de 200 mg de catalizador de pala-
dio al 10 % en carbón activo, 9,25 g de 6,14-endoeteno-7-
hidroximetiltetrahidrotebaína en 40 ml de etanol. La mez-
cla se filtra, se evapora el filtrado a sequedad y el pro-
15 ducto se cristaliza en éter dietílico dando 5,7 g con un
p.f. de 122-124°C. (Encontrado: C, 71,0 %; H, 8,0 %.
 $C_{22}H_{29}NO_4$ requiere C, 71,1 %; H, 7,9 %).

Ejemplo 10

7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína

20 a) Se hidrogenan durante 15 horas, en presencia de
4,5 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón activo,
a 60°C y 45 atms., 225 g de 7-acetil-6,14-endoeteno-tetra-
hidrotebaína en 450 ml de ácido acético. Después de sepa-
rar el catalizador, se evapora el disolvente quedando una
25 goma que se disuelve en agua, se trata con carbón activo
y se filtra, alcalinizando la solución con amoníaco y re-
cogiéndose el producto. Este producto se recristaliza en
metanol (183 g), p.f. 136°C. Una muestra recristalizada de
nuevo tiene un p.f. de 136°C. (Encontrado: C, 71,6 %; H,
30 7,6 %; N, 3,7 %. $C_{23}H_{29}NO_4$ requiere C, 72,0 %; H, 7,6 %;



1 N, 3,7 %).

b) Se hidrogenan durante 10 horas, en presencia de 0,5 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón activo, a 50°C y 58 libras/pulgada² (4,1 kg/cm²), 5 g de
5 7-acetil-6,14-endoetenotetrahidrotebaína en 200 ml de etanol. Por filtración, evaporación del filtrado y recristalización del residuo en etanol se obtienen 3,5 g de producto, p.f. 133-136°C.

Ejemplo 11

10 6,14-endoetano-7-(2-hidroxil-2-butil)-tetrahidrotebaína

Se añaden 100 g (0,26 moles) de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína en 2,5 litros de éter sobre una solución agitada hirviendo de yoduro de etilmagnesio preparada a partir de 19 g (0,79 moles) de magnesio y 122 g
15 (0,78 moles) de yoduro de etilo en 100 ml de éter. A continuación se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante 1½ horas. La mezcla se añade sobre 5 litros de solución acuosa saturada de cloruro amónico, se separa la capa etérea y se extrae dos veces más con éter la capa
20 acuosa. Los extractos etéreos combinados se secan y se evaporan. Se cristaliza el producto en solución acuosa de metanol y se recristaliza en etanol. El producto (40,6 g) tiene un p.f. de 145,5°C. El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 2.

Ejemplo 12

25 6,14-endoetano-7-(2-hidroxil-2-propil)-tetrahidrotebaína

Se añaden 126,6 g de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína en 600 ml de benceno sobre una solución agitada de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de 32,2 g
30 de magnesio y 187,5 g de yoduro de metilo en 300 ml de



14

1 éter y 300 ml de benceno. Después de dejar en reposo duran
te la noche, la mezcla se añade sobre 5 litros de solución
acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la capa orgá
nica, se extrae la capa acuosa con éter y las soluciones
5 orgánicas combinadas se secan y evaporan. El residuo se
cristaliza en metanol dando 106 g del producto, p.f. 142°C.
El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 13

6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-tetrahidro-
10 tebaína

Se prepara una solución de cloruro de terc-butilmagnesio
a partir de 38,1 g de magnesio en 300 ml de éter y 145 g
de 2-cloro-2-metilpropano (cloruro de terc-butilo) en 200
ml de éter y 200 ml de benceno. La mezcla se agita durante
15 la noche y por valoración de una muestra se determina que
el grado de conversión a reactivo de Grignard es del 67%.
A lo largo de un período de 1 hora se añade sobre la mezcla
agitada 100 g de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína
en 500 ml de benceno. Después de dejar en reposo durante la
20 noche, la mezcla se añade sobre 5 litros de solución acuo-
sa saturada de cloruro amónico, se separa la capa orgánica,
se extrae de nuevo la capa acuosa con éter y las soluciones
orgánicas combinadas se secan y evaporan. El residuo se cris
taliza en metanol dando 28,4 g. Una muestra recristalizada
25 de nuevo en metanol tiene un p.f. de 188°C (Encontrado: C,
73,2 %; H, 9,0 %; N, 2,9 %. $C_{27}H_{39}NO_4$ requiere C, 73,4 %;
H, 8,9 %; N, 3,2 %).

Ejemplo 14

6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-butil)-tetrahidro-
30 tebaína



14

1 Se prepara una solución de cloruro de isopropil-
 magnesio a partir de 48,6 g de magnesio en 300 ml de
 éter y 157 g de 2-cloropropano en 200 ml de éter y 200
5 ml de benceno. La mezcla se agita durante la noche y des-
 pués de que la valoración indica que el grado de conver-
 sión en reactivo de Grignard es del 73 %, se agregan so-
 bre la mezcla agitada, a lo largo de un período de 1 hora,
 140 g de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína en 800
 ml de benceno. Después de agitar durante 5 horas, se de-
10 ja la mezcla en reposo durante la noche. Se añade la mez-
 cla sobre 5 litros de una solución acuosa saturada de clo-
 ruro amónico, se separa la capa orgánica, se extrae de
 nuevo la capa acuosa con éter y las capas orgánicas com-
 binadas se evaporan. La goma resultante se cristaliza en
15 metanol y se desprecian los cristales obtenidos (fenóli-
 cos). Se evapora la solución y el residuo se recrystaliza
 repetidamente en una mezcla formada por 100 ml de solución
 acuosa 2 N de hidróxido sódico y 200 ml de etanol, dando
 38 g de producto, p.f. 157-158°C. (Encontrado: C, 73,4 %;
20 H, 8,7 %; N, 3,1 %. $C_{26}H_{37}NO_4$ requiere C, 73,1 %; H, 8,7 %;
 N, 3,3 %).

Ejemplo 15

6,14-endoetano-7-(2-hidroxibuten-2-il)-tetrahidrotebaína

 Se prepara una solución de bromuro de vinilmagne-
25 sio a partir de 2,54 g de magnesio en 50 ml de tetrahidro-
 furano y 11,2 g de bromuro de vinilo en 50 ml de tetrahi-
 drofurano. La mezcla se agita durante 18 horas y a continua-
 ción se añaden, con agitación, 10 g de 7-acetil-6,14-endo-
 etanotetrahidrotebaína en 100 ml de tetrahidrofurano. Des-
30 pués de dejar en reposo durante la noche, se añade la mez-



1 cla, con agitación, sobre 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la capa orgánica y la
capa acuosa se extrae con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se extraen con agua (3 x 300 ml) y la
5 solución etérea se seca y evapora. El aceite resultante se cristaliza en solución acuosa de metanol dando 4,8 g de producto, p.f. 129°C.

Ejemplo 16

10 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-pentil)-tetrahidrotebaína y 6,14-endoetano-7-(1-hidroxietil)-tetrahidrotebaína

Se prepara una solución de cloruro de sec-butilmagnesio a partir de 48,6 g de magnesio en 300 ml de éter y 185 g de 2-clorobutano en 200 ml de éter y 200 ml de benceno. Después de agitar durante toda la noche, se añaden
15 sobre la mezcla agitada, a lo largo de un período de 1 hora, 140 g de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína en 800 ml de benceno. Después de agitar durante 5 horas, se deja la mezcla en reposo durante la noche. Se añade la mezcla
20 sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después de extracción y evaporación de los extractos orgánicos, la goma se cristaliza dos veces en una mezcla formada por 200 ml de solución 2 N de hidróxido sódico y 200 ml de etanol y a continuación se recrystaliza en metanol
25 obteniéndose 16,2 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-pentil)-tetrahidrotebaína cristalina, p.f. 162-164°C.
(Encontrado: C, 74,1 %; H, 8,8 %; N, 3,1 %. $C_{27}H_{39}NO_4$ requiere C, 73,4 %; H, 8,9 %; N, 3,2 %). Se añade agua sobre la solución madre metanólica y se recoge el producto cristalino
30 (42 g). Se recrystaliza en solución acuosa de iso-



1 propanol y se purifica por repetidas cromatografías sobre
columna de alúmina en éter di-isopropílico. Después se re
cristaliza el producto en solución acuosa de metanol dan
do 2,4 g de 6,14-endoetano-7-(1-hidroxietil)-tetrahidrote
5 baína, p.f. 64-66°C. (Encontrado: C, 71,3 %; H, 8,0 %;
N, 3,8 %. $C_{23}H_{31}NO_4$ requiere C, 71,6 %; H, 8,1 %; N, 3,6 %).

Ejemplo 17

N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidro-
nortebaína

10 Se disuelven en 80 ml de cloruro de metileno 46 g
de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidrotebaína
y 13,5 g de bromuro de cianógeno y la solución se deja en
reposo durante la noche. Se evapora la solución y el pro
ducto se recristaliza en etanol (38,2 g), p.f. 2-5°C. (En
15 encontrado: C, 69,6 %; H, 7,0 %; N, 6,9 %. $C_{24}H_{30}N_2O_4$ requie
re C, 70,2 %; H, 7,4 %; N, 6,8 %).

Ejemplo 18

6,14-endoetano-7-(1-hidroxi-1-ciclohexil-1-etil)-tetrahi-
dronortebaína

20 Se añaden 36,2 g de N-ciano-6,14-endoetano-7-(1-
hidroxi-1-ciclohexil-1-etil)-tetrahidronortebaína sobre
una solución agitada de 36,2 g de hidróxido potásico en
440 ml de dietilenglicol, a 170°C y en atmósfera de nitró
geno. La mezcla se agita durante 1 1/4 horas a 170°C. Se
25 vierte la mezcla sobre 3 litros de hielo y agua, se recoge
el precipitado, se cristaliza en metanol y se recristali
za en etanol (27,9 g). Una muestra recristalizada en eta
nol tiene un p.f. de 174°C. (Encontrado: C, 74,3 %; H,
8,5 %; N, 3,2 %. $C_{28}H_{39}NO_4$ requiere C, 74,1 %; H, 8,7 %;
30 N, 3,1 %).



Ejemplo 19

Hidrocioruro de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidronorte-
baína

1 a) Se prepara, por el método del Ejemplo 17, N-cia
5 no-7-acetil-6,14-endoetanotetrahidronortebaína con un ren
dimiento del 89 %, p.f. 195-199°C (Encontrado: C, 69,9 %;
H, 7,0 %; N, 7,0 %. $C_{23}H_{26}N_2O_4$ requiere C, 70,0 %; H, 6,6
%; N, 7,1 %).

10 Se agita durante unos minutos con carbón activo una
solución de 10 g de N-ciano-derivado en 100 ml de ácido
acético y se filtra. El filtrado se hidrogena durante 1 ho
ra en presencia de 0,5 g de paladio al 10 % en carbón acti
vo, a la temperatura ambiente y 50 libras/pulgada² (3,5
kg/cm²) de presión. Por concentración de la solución des-
15 pués de separar el catalizador se obtiene una cola que se
disuelve en 150 ml de agua templada. La solución se alcali
niza con solución acuosa de hidróxido sódico hasta pH
8,5. Se añade etanol para obtener una solución transparen
te que se calienta en baño de agua durante 2 horas. Se re-
20 cogen 8,1 g de precipitado. Una muestra cristalizada en
isopropanol da N-formil-7-acetil-6,14-endoetanotetrahidro
nortebaína, p.f. 217-218°C. (Encontrado: C, 68,9 %; H,
7,1 %. $C_{23}H_{27}NO_5$ requiere C, 69,5 %; H, 6,9 %).

25 Se calientan a reflujo durante 17 horas, con agi
tación, 4,5 g del N-formil-derivado en 20 ml de isopropa
nol y 9 ml de etanol saturado de cloruro de hidrógeno. Una
vez fría se filtra la mezcla dando 3,6 g de 7-acetil-6,14-
endoetanotetrahidronortebaína. Una muestra se recrystaliza
en n-butanol, p.f. $>300^\circ C$. (Encontrado: C, 64,9 %; H,
30 7,2 %; N, 3,3 %. $C_{22}H_{27}NO_4$. HCl requiere C, 65,1 %; H, 7,0 %;



1 N, 3,5 %).

b) Se añaden 1,9 g de azodicarboxilato de dimetilo sobre una solución de 5,0 g de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína en la cantidad mínima de acetona caliente. Se evapora el disolvente en baño de vapor y se calienta el residuo durante 1/2 hora. Se disuelve la goma en 14 ml de ácido clorhídrico 2 N y 6 ml de agua y se deja en reposo durante 4 horas. Se alcaliniza la solución y se recoge el sólido y recristaliza en solución acuosa de metanol. La base se convierte en el hidrocloreuro y se recristaliza en n-butanol (1,2 g). El producto es idéntico al obtenido en (a).

Ejemplo 20

N-propil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidro-nortebaína

15 a) Se calientan a reflujo con agitación, durante 20 horas, 6,0 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidro-nortebaína, 9,0 g de yoduro de propilo y 15 g de carbonato potásico anhidro en acetona. Se filtra la mezcla caliente, se concentra el filtrado y se añade agua. Se recoge el sólido y se recristaliza en solución acuosa de acetona (5,4 g), p.f. 136-138°C. (Encontrado: C, 72,6 %; H, 8,8 %; N, 3,4 %).

$C_{26}H_{37}NO_4$ requiere C, 73,0 %; H, 8,7 %; N, 3,3%.

b) Se disuelven en agua 5,5 g de hidrocloreuro de 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidronortebaína, se alcaliniza la solución y se extrae en benceno, secando y evaporando el extracto. La goma se disuelve en 44 ml de acetona y se agita calentando a reflujo durante 17 horas con 9,25 g de yoduro de propilo y 15 g de carbonato potásico anhidro. Se filtra la solución caliente, se lava el residuo con acetona y los líquidos combinados se evaporan a sequedad. Se extrae el residuo con



1 cloroformo, se evapora el extracto y se cristaliza la go-
ma (5,5 g) en etanol dando 3,1 g de N-propil-7-acetil-6,14-
endoetanotetrahidronortebaína, p.f. 94-97°C. El producto se
recristaliza de nuevo y tiene un p.f. de 98-100°C. (Encon-
5 trado: C, 73,0 %; H, 7,7 %. $C_{25}H_{33}NO_4$ requiere C, 73,0 %;
H, 8,1 %).

La N-propil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-te-
trahidronortebaína se obtiene a partir de 3,0 g de N-propil-
7-acetil-6,14-endoetanotetrahidronortebaína y yoduro de me-
10 tilo por el método general del Ejemplo 12. Por cristaliza-
ción del producto crudo en metanol se obtienen 1,73 g de un
producto, p.f. 133-138°C, idéntico al material preparado en
(a) (demostrado por su espectro infrarrojo y por el punto de
fusión de una mezcla de ambos productos).

15

Ejemplo 21

N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-butil)-tetra-
hidronortebaína

Se añaden, con precaución, 11,3 g de cloruro de ciclopro-
pilarcarbonilo sobre una solución de 14,5 g de 6,14-endoetano-
20 7-(2-hidroxi-2-butil)-tetrahidronortebaína en 75 ml de diclo-
rometano y 11,0 g de trietilamina. Al cabo de dos días se la-
va la mezcla con agua (3 x 100 ml) y la capa orgánica se seca
y evapora. El residuo disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano
seco se añade sobre una suspensión agitada de 3,0 g de hidru-
25 ro de litio y aluminio en 250 ml de tetrahidrofurano seco y
se hierve a reflujo durante 4 horas. A continuación se añade
una solución saturada fría de tartrato sódico potásico. La
capa acuosa se extrae con éter (3 x 100 ml) y los extractos
etéreos se combinan con la capa orgánica original y se lavan
30 con agua tres veces. La solución se seca y evapora y el pro-



1 ducto vítreo se cristaliza en metanol para dar 9,7 g. Una
mezcla recristalizada de nuevo tiene un p.f. de 99-100°C.
(Encontrado: C, 74,3 %; H, 8,7 %; N, 2,7 %. $C_{28}H_{39}NO_4$ re-
quiere C, 74,1 %; H, 8,7 %; N, 3,1 %).

5 Ejemplo 22

N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-hidroximetiltetrahidro-
nortebaína

Se añaden 2,8 g de cloruro de ciclopropilcarbonilo so-
bre 5,3 g de 6,14-endoetano-7-etoxicarboniltetrahidronorte-
10 baína en 2,6 g de trietilamina y 40 ml de diclorometano. Des-
pués de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante
dos días, la mezcla se lava con agua y la capa orgánica se
seca y evapora. El residuo se cristaliza en metanol dando
5,2 g de N-ciclopropilcarbonil-6,14-endoetano-7-etoxicarbo-
15 niltetrahidronortebaína, p.f. 202°C. (Encontrado: C, 69,5 %;
H, 7,2 %; N, 3,0 %. $C_{27}H_{33}NO_6$ requiere C, 69,4 %; H, 7,1 %;
N, 3,0 %).

Se añade la amida en 80 ml de tetrahidrofurano seco so-
bre una suspensión agitada de 1,25 g de hidruro de litio y
20 aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se
agita y calienta a reflujo durante 3 horas. El producto se
trata según el método del Ejemplo 21 y, después de cristali-
zación en éter de petróleo, ciclohexano y solución acuosa de
etanol, se obtiene en forma de prismas (1,3 g), p.f. 107°C.
25 (Encontrado: C, 73,4 %; H, 8,5 %; N, 3,4 %. $C_{25}H_{33}NO_4$ requie-
re C, 73,0 %; H, 8,1 %; N, 3,4 %).

Ejemplo 23

N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxil-2-butil)-tetra-
hidronororipavina

30 Se añaden 7,9 g de N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-



1 (2-hidroxi-2-butil)-tetrahidronortebaína sobre una solución
agitada de 23,7 g de hidróxido potásico en 96 ml de dietil-
englicol, a 210-220°C y en atmósfera de nitrógeno. La mez-
cla se agita a esta temperatura durante 2 horas y después
5 se vierte sobre 500 ml de hielo y agua. La solución se satu-
ra con cloruro amónico y la base fenólica precipitada se re-
coge, se lava bien con agua y se recrystaliza en metanol
(4,0 g). Una muestra recrystalizada en metanol tiene un p.f.
de 195°C. (Encontrado: C, 73,8 %; H, 8,4 %; N, 3,2 %.
10 $C_{27}H_{37}NO_4$ requiere C, 73,8 %; H, 8,4 %; N, 3,2 %).

Ejemplo 24

6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahidronororipavina

Se añaden 16 g de N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-
2-pentil)-tetrahidronortebaína sobre 50 g de hidróxido po-
15 tásico en 180 ml de dietilenglicol a 180-190°C y la mezcla
se agita a 210-220°C durante 45 minutos, después de lo cual
se vierte sobre hielo y agua. Se añade solución saturada de
cloruro amónico y la base fenólica precipitada se recoge y
se lava bien con agua. El producto crudo se disuelve en áci-
do acético diluído, se trata con carbón activo y se precipi-
20 ta la base con amoníaco. El sólido se cristaliza en solución
acuosa de "cellosolve" obteniéndose el producto crudo (7,2 g).
Se purifica una muestra disolviendo de nuevo en ácido acéti-
co diluído y tratando con carbón activo. Por alcalinización
25 y recrystalización se obtiene el producto, p.f. 236-239°C.
(Encontrado: C, 73,1 %; H, 7,9 %; N, 3,6 %. $C_{24}H_{33}NO_4$ re-
quiere C, 72,1%; H, 8,3 %; N, 3,5 %).

Ejemplo 25

N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-
30 tetrahidronororipavina



1 Se añaden 8,8 g de cloruro de ciclopropilcarbonilo so-
bre 4,2 g de 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahi-
dronororipavina en 150 ml de tetrahidrofurano y 16 ml de
trietilamina. Después de dejar en reposo durante la noche,
5 se evapora la mezcla, se trata con ácido clorhídrico diluí-
do y se extrae con éter (3 x 100 ml). Después de lavar con
agua (3 x 100 ml), los extractos etéreos se secan y evaporan.
La goma resultante se disuelve en 60 ml de tetrahidrofurano
seco y se reduce con 7,5 g de hidruro de litio y aluminio en
10 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla agitada fría se descom-
pone con precaución añadiendo una solución saturada fría de
tartrato sódico potásico. La capa acuosa se extrae con éter
y los extractos etéreos se combinan con la capa orgánica
original, se lavan con agua, se secan y evaporan. El produc-
15 to crudo se cristaliza en metanol. Se disuelve el producto
en hidróxido sódico 2 N, se lava la solución con éter y
después se trata con solución saturada de cloruro amónico.
La mezcla se extrae con éter y se evaporan los extractos.
El aceite residual se cristaliza en solución acuosa de me-
20 tanol y se purifica de nuevo por precipitación con solución
de cloruro amónico a partir de una solución en una mezcla
de etanol e hidróxido sódico 2 N, p.f. 177-179°C. (Encon-
trado: C, 74,1 %; H, 8,5 %; N, 3,3 %. $C_{28}H_{39}NO_4$ requiere
C, 43,1 %; H, 8,7 %; N, 3,1 %).

25

TABLA I

Nombre químico de los Ejemplos 31 - 63

31. 6,14-endoetano-7-(4-hidroxi-4-pentenil)-tetrahidro-
tebaína.
32. 6,14-endoetano-7-(1-hidroxi-1-ciclohexil-1-etil)-te-
30 trahidrotebaína.



- 1 33. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-1-fenil-2-propil)-tetra-
hidrotebaína.
34. 6,14-endoetano-7-(1-hidroxi-1-fenil-1-etil)-tetrahi-
drotebaína.
- 5 35. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-butil)-tetra-
hidrotebaína.
36. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetra-
hidronortebaína.
37. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-butil)-
10 tetrahidronortebaína.
38. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahi-
dronortebaína.
39. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-pentil)-
tetrahidronortebaína.
- 15 40. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-4-metil-2-pentil)-
tetrahidronortebaína.
41. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-
tetrahidronortebaína.
42. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-heptil)-tetrahi-
20 dronortebaína.
43. N-ciano-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-5-metil-2-hexil)-
tetrahidronortebaína.
44. N-ciano-6,14-endoetano-7-(1-hidroxi-1-ciclohexil -1-
etil)-tetrahidronortebaína.
- 25 45. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronorte-
baína.
46. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-butil)-tetrahidronorte-
baína.
47. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahidronorte-
30 baína.





- 1 48. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahidronortebaína.
49. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-4-metil-2-pentil)-tetrahidronortebaína.
- 5 50. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butyl)-tetrahidronortebaína.
51. 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-heptil)-tetrahidronortebaína.
52. N-alil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronortebaína.
- 10 53. N-3,3-dimetilalil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronortebaína.
54. N-propargil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronortebaína.
- 15 55. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronortebaína.
56. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-pentil)-tetrahidronortebaína.
57. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahidronortebaína.
- 20 58. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butyl)-tetrahidronortebaína.
59. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-heptil)-tetrahidronortebaína.
- 25 60. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(1-hidroxi-1-ciclohexil-1-etil)-tetrahidronortebaína.
61. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidronororipavina.
62. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-hexil)-tetrahidronororipavina.
- 30













1 63. N-ciclopropilmetil-6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-tetrahidronororipavina.

TABLA II

Ej. n ^o	R	R ₁	R ₂	R ₃	Método del ejemplo	Haluro usado	Rendimiento % del teórico	p.f. °C	
5	26	Me	Me	Me	n-Pr	11	I	23 a	185-7
	27	Me	Me	Me	n-Bu	11	I	28 b	146-7
10	28	Me	Me	Me	i-Bu	13	Cl	12 a	170
	29	Me	Me	Me	n-Am	11	I	18	112-3
						13	Br	42 d	
	30	Me	Me	Me	i-Am	13	Cl	50 e	125-6
	31	Me	Me	Me	CH ₂ -CH=CH ₂	12	Br	57	126
15	32	Me	Me	Me		11	Cl	42	195
	33	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	11	Cl	58	146
	34	Me	Me	Me	Ph	11	Br	47	201-2
	35	Me	CN	Me	Et	17	-	81	168-170
	36	Me	CN	Me	n-Pr	17	-	79	198-9
20	37	Me	CN	Me	i-Pr	17	-	75	221-2
	38	Me	CN	Me	n-Bu	17	-	83	152-3
	39	Me	CN	Me	sec-Bu	17	-	70	188-9
	40	Me	CN	Me	i-Bu	17	-	83	179-180
	41	Me	CN	Me	t-Bu	17	-	85	206-7
25	42	Me	CN	Me	n-Am	17	-	87	141-2
	43	Me	CN	Me	i-Am	17	-	88	152
	44	Me	CN	Me		17	-	70	215-6
	45	Me	H	Me	Me	18	-	68	145-6
	46	Me	H	Me	Et	18	-	58	142-3
30	47	Me	H	Me	n-Pr	18	-	72	260f-267



Ej. nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Método del ejemplo	Haluro usado	Rendimiento, % del teórico	p.f. °C
48	Me	H	Me	n-Bu	18	-	16	136
49	Me	H	Me	i-Bu	18	-	90	126-8
50	Me	H	Me	t-Bu	18	-	88	169
51	Me	H	Me	n-Am	18	-	57	240-1 _g
52	Me	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me	20 a	Br	81	101-2
53	Me	CH ₂ CH=CMe ₂	Me	Me	20 a	Br	54	110-1
54	Me	CH ₂ C≡CH	Me	Me	20 a	Br	76	126-7
55	Me	CH ₂ - 	Me	Me	21	-	72	122-3
56	Me	CH ₂ - 	Me	n-Pr	21	-	37	98-9
57	Me	CH ₂ - 	Me	n-Bu	21	-	58	101-2
58	Me	CH ₂ - 	Me	t-Bu	21	-	57	109
59	Me	CH ₂ - 	Me	n-Am	21	-	23	73
60	Me	CH ₂ - 	Me		21	-	62	126
61	H	CH ₂ - 	Me	Me	23	-	24	180-5
62	H	CH ₂ - 	Me	n-Bu	23	-	66	178
63	H	CH ₂ - 	Me	t-Bu	23	-	68	209

20 Para todos los compuestos de los Ejemplos 26 a 63 se obtienen resultados analíticos satisfactorios.

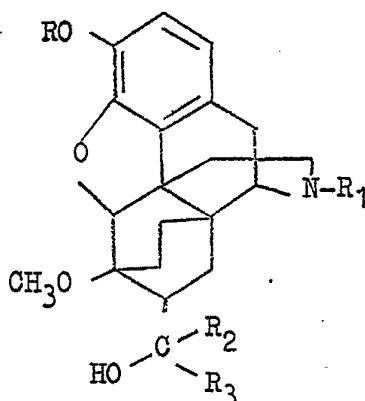
Nota

- a El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 3.
- b El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 8.
- 25 c El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 4.
- d El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 6.
- e El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 5.
- f P.f. del hidrocioruro.
- g P.f. del hidrocioruro.



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de derivados hidrogenados de tebaína y oripavina que son compuestos de fórmula:



(I)

donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, el grupo $C_nH_{2n+1}CO-$, donde n es un número entero de 1 a 3 inclusive, benzoilo o nicotinoilo;

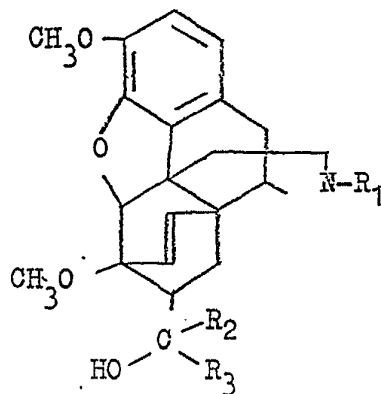
R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquénilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono, o un grupo metilo alicíclicamente sustituido en el que el número total de átomos de carbono es de 4 a 8;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquénilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo, alquénilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono, que puede estar sustituido en los átomos de carbono números 1 a 4 (los átomos de carbono nº 1 son adyacentes al átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo alcohólico) por un grupo alicíclico, arilo, alcoxi, ariloxi o hetero-

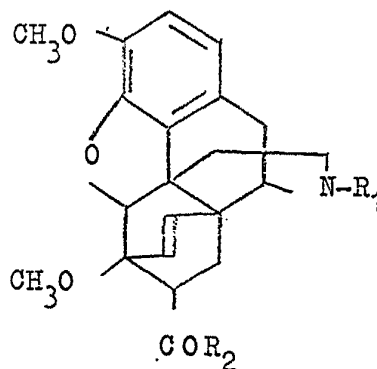


cíclico que contiene oxígeno con tal de que cuando R representa un átomo de hidrógeno, R_3 y R_2 no contengan los sistemas $-CH-aryl$ y $-CH-C=C-$ unidos directamente al átomo de carbono que lleva el grupo hidroxilo alcohólico; cuyo procedimiento consiste en hidrogenar, en presencia de un catalizador de hidrogenación, (a) un compuesto de fórmula:



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente, o

(b) un compuesto de fórmula:

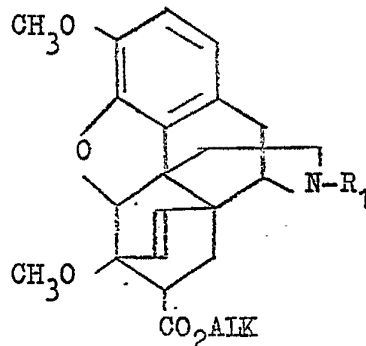


donde R_1 y R_2 tienen el significado dado anteriormente, y hacer reaccionar el producto hidrogenado con un derivado



órgano-metálico, tal como un reactivo de Grignard o un compuesto órgano-lítico, en el cual el grupo R_3 está unido a un átomo metálico, o

(c) un compuesto de fórmula:

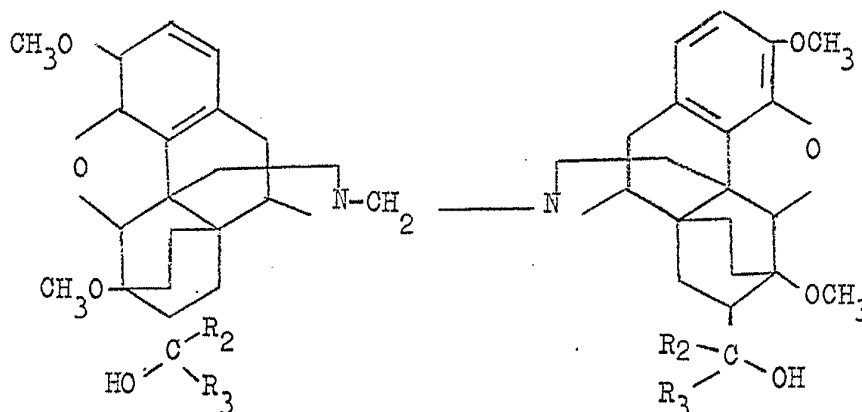


donde ALK representa un radical alquilo, y reducir el producto hidrogenado con hidruro de litio y aluminio para dar un producto en el cual R_2 y R_3 representan ambos un átomo de hidrógeno y, a voluntad, sustituir los radicales R y R_1 por otros del mismo grupo, después de las etapas (a), (b) o (c).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el cual el catalizador de hidrogenación es níquel Raney.

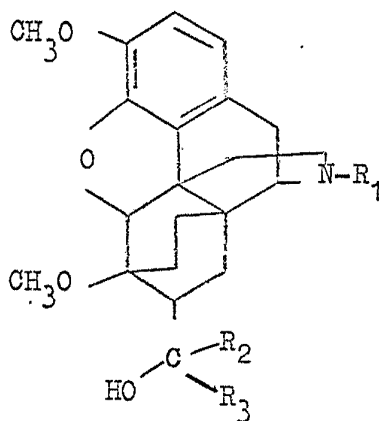
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el cual el radical R_1 representa un grupo metilo y es sustituido por hidrógeno mediante tratamiento con bromuro de cianógeno seguido de hidrólisis.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el cual el radical R_1 representa un grupo metilo que es sustituido por reacción con azodicarboxilato de dimetilo o dietilo para dar un compuesto de fórmula:



que se hace reaccionar con un haluro de alquilo, alqueni-
lo o alquinilo de fórmula $R_1\text{-Hal}$, donde Hal representa un
átomo de halógeno, para dar un producto según la Reivindi-
cación 1 donde R_1 representa un grupo alquilo, alqueni-
lo o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo metilo ali-
cíclicamente sustituido en el cual el número total de áto-
mos de carbono es de 4 a 8.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en
el cual un producto de fórmula:





donde R_2 y R_3 tienen el significado dado en la Reivindicación 1 y R_1 representa hidrógeno, se convierte en un compuesto de la misma fórmula, donde R_1 tiene el significado dado en la Reivindicación 4, por reacción con un haluro de fórmula R_1 -Hal, donde Hal representa un átomo de halógeno o por reacción con un haluro de acilo seguida de reducción con hidruro de litio y aluminio.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS HIDROGENADOS DE TEBAINA Y ORIPAVINA".

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

Madrid, 14 de junio de 1.966

BERNARDO UNGRIA
p.p.