



PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.025
=====

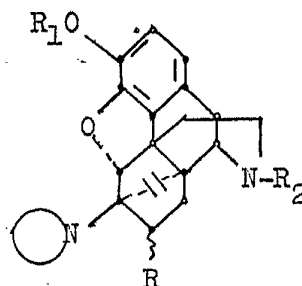
299337A
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de endoetenocoduro".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, -
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Esta-
do de New Jersey, EE. UU. de A.

Este invento se refiere a compues-
tos de la fórmula:

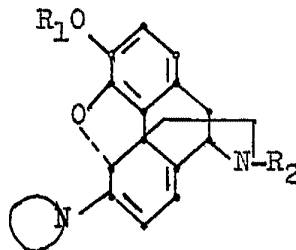




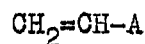
- en la que R₁ es hidrógeno, alquil bajo o alcanoil bajo; R₂ es hidrógeno, ciano, propargilo, alquil bajo, aralquil bajo, alquenil bajo, cicloalcanocarbonilo - o cicloalquilmetil bajo; \bigcirc N es pirrolidinil, piperidino, morfolino o di(alquil bajo)amino; y R es ciano, formilo, carbamilo, mono(alquil bajo)carbamilo, di(alquil bajo) carbamilo, alcanoil bajo, cicloalcanoil bajo, benzoilo, carboalcoxi bajo, carbo(fenil alquil bajo)benzoilo, carboalcoxi bajo, carbo(fenil alquil bajo) oxi o $R_5O-C \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, en la que R₃ y R₄ son iguales o diferentes y son cada una hidrógeno, alquil bajo, fenilo, cicloalquil bajo o aralquilo bajo, y R₅ es hidrógeno o alcanoil bajo, refiriendose también el invento a los procedimientos para la preparación de dichos productos, caracterizados porque:

(a) se somete a reacción una dienamina de la fórmula:

mina de la fórmula:



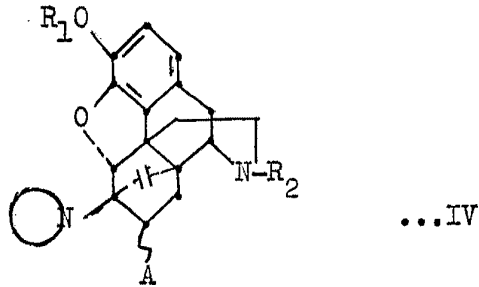
en la que R₁, R₂ y \bigcirc N- tienen los significados anteriormente indicados con una dienofila de la fórmula:



20. en la que A es ciano, formilo, carbamilo, mono(alquil bajo)carbamil, di(alquil bajo)carbamil, alcanoil bajo, cicloalcanoil bajo, benzoil, carboalcoxi bajo, o

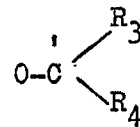


carbo(fenil alquil bajo)oxi para formar un compuesto que tiene la fórmula:

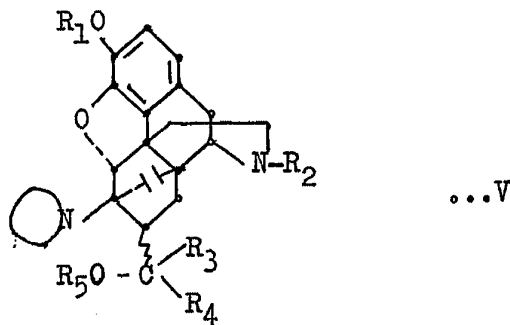


en la que A, R₁, R₂ y \bigcirc N- tienen las equivalencias dadas,

5. (b) si se desea, se convierte posteriormente A, cuando A es formil, alcanoil bajo, cicloalcanoil bajo, benzoil, carboalcoxi bajo, o carbo(fenil alquil bajo)oxi, en el grupo:



10. en el que R₃, R₄ y R₅ tienen las equivalencias indicadas, con un agente reductor apropiado o reactivo organo-metálico, para formar un compuesto de la fórmula:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y \bigcirc N- tienen las equivalencias indicadas.



(c) y, si se desea, en las fórmulas IV o V anteriores, se realizan una o más de las operaciones siguientes:

5. (1) cuando A es ciano, convertirlo en un grupo alcanoil,
- (2) cuando R_1 es alquil, hidrclizarlo para formar un grupo 3-hidroxi,
- (3) cuando R_2 es hidrógeno, hacer lo reaccionar con un agente apropiado de alquilación
10. para formar el compuesto correspondiente N-alquil, N-alquenil, N-cicloalquimetil, N-araalquil bajo, o N-propargil.
- (4) cuando R_2 es un grupo cicloalcanocarbonil, reducirlo para formar el derivado N-cicloalquilmetil,
15. (5) cuando bien uno u otro, o ambos, de R_1 y R_5 , son hidrógeno, convertirlos en un grupo acil.
- (6) formar las sales terapéuticamente útiles de los productos anteriores.
20. Los grupos alquil bajo y alcanoil bajo apropiados empleados en este invento son aquellos que tienen hasta unos 4 átomos de carbono. Los grupos alquenil bajo empleados en el presente invento son aquellos que tienen hasta unos 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los alil, metalil, o dimetalil. Los grupos apropiados de cicloalquilmetil bajo empleados en este invento son aquellos que tienen de 4 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los ciclopropilmetil, ciclobutilmetil
25. o ciclopentilmetil. Son grupos apropiados de cicloal
- 30.



quil bajo aquellos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono como el ciclopentil o ciclohexil. Como aralquil bajo se cita el benzil o ψ -feniletíl.

- Los nuevos compuestos del presente invento se obtienen generalmente como materiales cristalinos con temperaturas de fusión y espectro de absorción característicos. Son apreciablemente solubles en muchos disolventes orgánicos tales como el etanol, cloroformo, benceno, o acetato etílico. No obstante, son generalmente insolubles en agua.
- 5.
- 10.

- Las bases orgánicas de este invento forman sales no tóxicas de adición de ácido con una variedad de agentes formadores de sales orgánicas e inorgánicas. Así, las sales de adición de ácido, formadas por la mezcla de la base libre inorgánica con un ácido, convenientemente en un disolvente neutro, se forman con ácidos como son el sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, láctico, tartárico, acético, glucónico o ascórbico.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- Según se ha indicado anteriormente, los compuestos de novedad de este invento pueden prepararse de diversos modos diferentes. Por ejemplo: los carbinoles primarios (cuando R_3 y R_4 son ambos -



- hidrógeno) pueden prepararse fácilmente mediante la reducción de un 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro apropiadamente sustituidos con un hidruro de litio aluminio y otros por el estilo. Adicionalmente, también se puede reducir un -
5. 7-formil-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro con hidruro de litio aluminio y otros semejantes para obtener los mismos carbinoles primarios. - Esta reducción puede realizarse en un disolvente, como es el éter dietílico, a una temperatura de 0°C a
10. 65°C, aproximadamente, durante un periodo de unos - 10 minutos a unas 3 horas o más. Los carbinoles primarios resultantes pueden entonces aislarse mediante procedimientos normales bien conocidos en el oficio.
15. Los carbinoles secundarios (cuando R₃ es hidrógeno y R₄ es alquil bajo, cicloalquil bajo, fenil o aralquil bajo) pueden prepararse fácilmente sometiendo a tratamiento un 7-formil-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro apropiadamente sustituidos con un reactivo de Grignard preparado partiendo del haluro apropiado (R₄-X). Otros reactivos organo-metálicos tales como el litio metálico, litio fenílico y otros (R₄-Li) son útiles también para esta conversión.
20. Esta condensación puede realizarse fácilmente en un disolvente, como es el éter dietílico, a una temperatura del orden de 0°C a 80°C, - aproximadamente, durante un periodo de unos 15 minutos a unas 3 horas o más. El carbinol, secundario resultante puede aislarse fácilmente mediante procedi-
25. 30.



- mientos normales. Los carbinoles secundarios (cuando R_3 es hidrógeno y R_4 es alquil bajo, cicloalquil bajo, fenil o aralquil bajo) pueden prepararse también fácilmente mediante la reducción de los derivados correspondientes 7-alcanoil bajo-, 7-cicloalcanoil-, -
5. 7-benzoil- ó 7-(fenil alcanoil bajo)- ó 7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenomofuros o coduros apropiadamente sustituidos con hidruro de litio aluminio y otros semejantes. Esta reducción puede llevarse a cabo fácilmente en un disolvente, como es el éter dietílico, a una temperatura de unos 0°C a unos 65°C durante un periodo de unos 10 minutos a unas 3 horas o más. Es
10. tos carbinoles secundarios pueden aislarse también fácilmente mediante procedimientos normales.
15. Los carbinoles terciarios (cuando R_3 y R_4 son cada uno alquil bajo, cicloalquil bajo, fenil o aralquil bajo) pueden prepararse fácilmente sometiendo a tratamiento un derivado 7-(alcanoil bajo)-, 7-cicloalcanoil-, 7-benzoil- ó 7-(fenil alcanoil
20. bajo)- de un 7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenomorfuro o coduro apropiadamente sustituidos con un reactivo Grignard preparado partiendo del haluro (R_3-X) - apropiado. Otros reactivos organo-metálicos tales como litio metílico, litio fenílico y otros (R_3-Li)
25. son también útiles para esta conversión. Esta reacción puede llevarse a cabo fácilmente en un disolvente como es un éter dietílico, a una temperatura de unos 0°C a unos 80°C durante un periodo de unos 15 minutos a unas 3 horas o más. Estos carbinoles terciarios pueden aislarse fácilmente mediante procedi-
- 30.

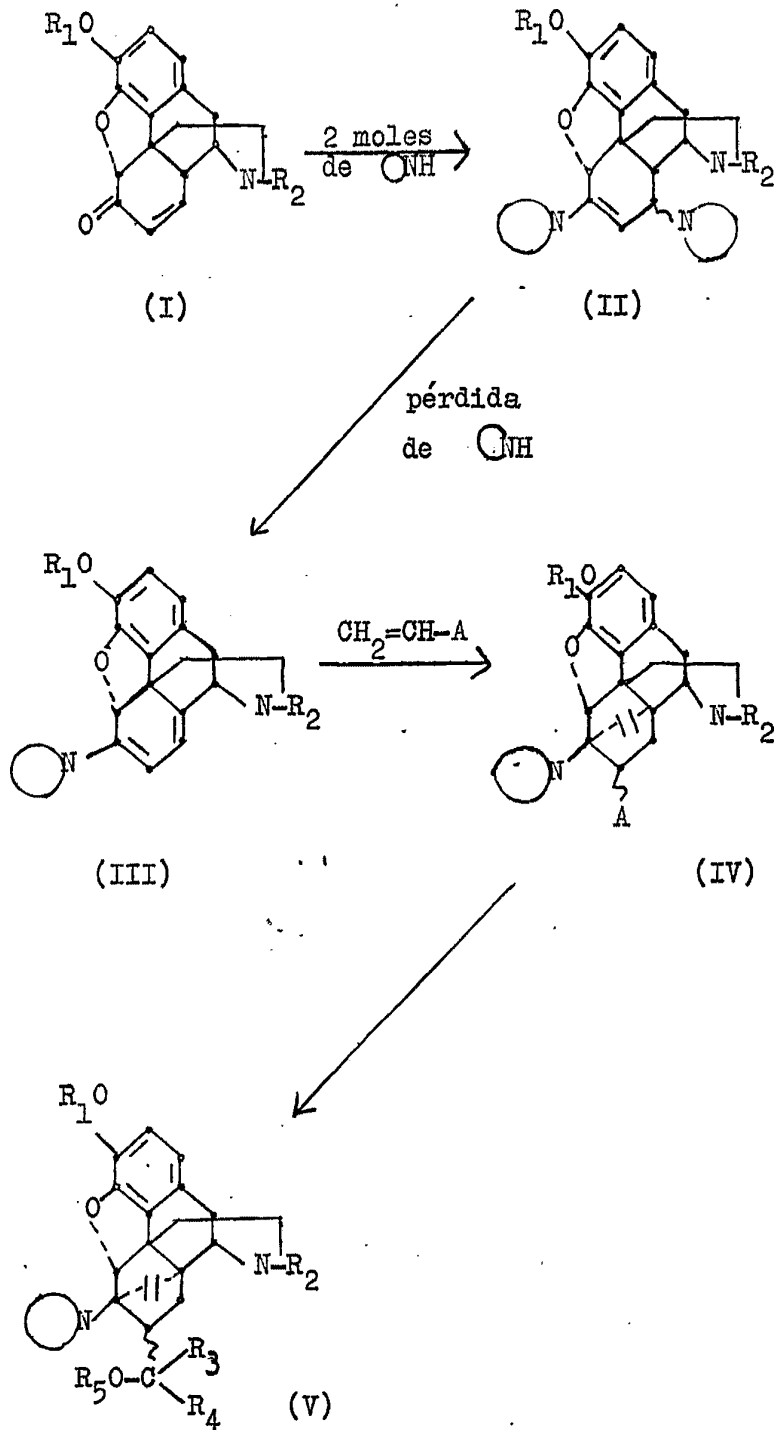


mientos normales bien conocidos en el oficio. Adicionalmente, se pueden obtener carbinolos terciarios - sustituidos simétricamente (cuando $R_3=R_4$) sometiendo a tratamiento un derivado 7-(carboalcoxi bajo)- o un 5. 7-carbo(fenil alquil bajo)oxi- de un 7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro apropiadamente sustituidos con un reactivo apropiado organo-metalico (R_3MgX o R_3-Li).

Los productos intermedios necesarios para la preparaci3n de los nuevos compuestos de este invento pueden sintetizarse f3cilmente partiendo de una codeinona apropiadamente sustituida o morfina de acuerdo con el siguiente esquema de reacci3n:



21



5. en donde R_5 es hidr\u00f3geno o alcanoil, bajo y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y $\bigcirc-N-$ tienen las equivalencias definidas anteriormente y A es ciano, formil, alcanoil bajo, cicloalcanoil bajo, benzoil, carboalcoxi bajo o carbo(fenil alquil bajo)oxi. De acuerdo con este esquema de reacci\u00f3n, el tratamiento de una codeinona o mor



finona apropiadamente sustituidas (I) con una amina secundaria NH proporciona los productos intermedios 6,8-bis-amino (II), que, según se desee, pueden aislarse y purificarse o emplearse sin purificación.

5. Estos derivados 6,8-bis-amino (II) se convierten entonces en dienaminas (III), cuyo aislamiento puede realizarse también si se desea, que después se dejan reaccionar con dienofilos ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{A}$) produciendo los derivados 7-sustituidos (IV). Los 6-amino-6,14-endo-etenocoduros y morfuros de este invento (V) se obtienen entonces partiendo de los derivados (IV) según se ha descrito con detalle anteriormente.

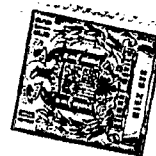
10. La conversión de los derivados de codeinona o morfinona (I) a los derivados 6,8-bis-(amino terciarios) intermedios (II) puede realizarse apropiadamente en un disolvente de alcohol bajo, como puede ser metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, etc., a una temperatura de unos 25°C a unos 150°C. No obstante, la temperatura de reflujo del disolvente, como puede ser el metanol o etanol, es la temperatura de preferencia con el fin de asegurar una reacción sensiblemente completa. La conversión de los derivados 6,8-bis-(amino terciarios) (II) en las dienaminas (III) se realiza del mejor modo calentando los productos intermedios (II) en un disolvente inerte como puede ser benceno, tolueno y otros a una temperatura de unos 80°C a unos 150°C hasta que la reacción es sensiblemente completa (normalmente de una a varias horas). El producto dienamina se separa con prontitud de la mezcla de la reacción mediante proce
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



dimientos normales bien conocidos en el calcio.

- Las dienaminas (III) se obtienen normalmente como aceites que tienen propiedades espectrales características. En particular, el espectro infrarrojo muestra una absorción en la región de 6,3-6,4 micras y el espectro de resonancia magnética nuclear muestra las estructuras esperadas para los dos protones olefínicos característicos de esta estructura de dienamina. En estado de pureza, algunos de estos compuestos pueden obtenerse como productos cristalinos con un espectro de absorción ultravioleta característico. Son apreciablemente solubles en muchos disolventes orgánicos como son el etanol, cloroformo, benceno, acetato etílico y otros. No obstante, son generalmente insolubles en agua.

- La adición del dienofilo ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{A}$) a la dienamina (III) se realiza con facilidad por lo que se obtiene el correspondiente 7-sustituído-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro (IV). Esta conversión se lleva a cabo de una forma conveniente en un disolvente orgánico como es el benceno o en un exceso de reactivo dienofilo como disolvente. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura del orden de unos 50°C a unos 150°C. No obstante, la temperatura preferida es la temperatura de reflujo del disolvente con el fin de asegurar una reacción - sensiblemente completa que normalmente necesita de 1 a 24 horas. El correspondiente 7-sustituído-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduro o morfuro (III) así obtenido se aísla fácilmente de la mezcla de reacción



y se puede purificar mediante recristalización partiendo de disolventes tales como el etanol, acetona y otros por el estilo.

5. Los coduros o morfuros (IV) se obtienen como materiales cristalinos que tienen temperaturas de fusión y espectro de absorción característicos. Son apreciablemente solubles en muchos disolventes orgánicos como son el etanol, cloroformo, benceno, acetato etílico y otros. No obstante, son generalmente insolubles en agua.

10. Estos compuestos forman sales no tóxicas de adición de ácido con una variedad de agentes formadores de sales orgánicos e inorgánicos. Así, las sales de adición de ácido, formadas por la mezcla de la base libre orgánica con un ácido, convenientemente en un disolvente neutro, se forman con ácidos tales como el sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, láctico, tartárico, acético, glucónico, ascórbico y otros. También se hallan comprendidas las sales de metal alcalino (v.g., sódicas y potásicas) de las bases libres orgánicas cuando R_1 en la fórmula general anterior es hidrógeno. Para los fines de este invento, las bases libres orgánicas son equivalentes a sus sales de adición de ácido no tóxicas y a sus sales de metal alcalino.

25. Además de con los esquemas de preparación descritos de una forma general anteriormente para los nuevos compuestos del presente invento, también se pueden obtener por transformaciones del 3-sustitutivo (R_1 ; Fórmula V) y/o por transformaciones del N-sustitutivo (R_2 ; Fórmula V). Por ejemplo
- 30.



5. Los derivados 3-metoxi (serie del coduro) pueden transformarse en derivados 3-hidroxi (series del morfuro) mediante calentamiento con hidróxido de potasio en glicol dietilénico. Los 3-acetilmorfuros se obtienen mediante el tratamiento de los derivados 3-hidroxi (morfuros) con anhídrido acético y otros por el estilo empleando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

10. También se pueden obtener por transformaciones del 7-sustitutivo (A; Estructura IV). Por ejemplo: se pueden transformar los derivados 7-carboalcoxi en derivados 7-carbamil mediante tratamiento con aminas, y los derivados 7-ciano se pueden transformar en derivados 7-alcanoiil mediante tratamiento con reactivos alquílicos de Grignard empleando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

20. Las transformaciones del N-sustitutivo (R_2 ; Fórmula V) son también procedimientos útiles para los compuestos de este invento y para determinados ejemplos son el procedimiento de síntesis preferido; estas transformaciones, por consiguiente, se hallan comprendidas dentro del alcance del presente invento. Los derivados N-metil (coduros y morfuros; $R_2=CH_3$, Fórmula V) pueden tratarse con haluros de cianógeno usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por consiguiente, se obtienen los derivados N-ciano ($R_2=CN$, Fórmula V) comprendidos dentro del alcance de este invento. La hidrólisis de los derivados N-ciano por calentamiento con

25.

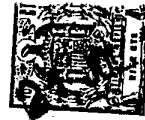
30.



- 21
- hidróxido de potasio en glicol de dietileno pueden -
emplearse para producir norcoduros y normorfuros -
($R_2=H$; Fórmula V). Estos norcoduros y normorfuros -
que contienen la amina secundaria se alquilan de nue
5. vo con un haluro alquil, cicloalquilmetil, fenil al-
quil bajo o propargil, apropiado, o su equivalente -
empleando procedimientos bien conocidos por los ex-
pertos en la materia. Los agentes apropiados de al-
quilación comprenden el ioduro etílico, tosilato pro
10. pargílico, cloruro benzílico, bromuro fenético, bro-
muro alílico, bromuro metálico, bromuro dimetalíli-
co y otros semejantes. Los derivados N-cicloalquil-
metil se obtienen de manera conveniente partiendo de
los compuestos nor por acilación con haluros ciclo-
15. alcanocarbónicos seguido de la reducción con hidru-
ro de litio aluminio. Son reactivos apropiados el -
cloruro ciclopropanocarboxílico, bromuro ciclobutano
carbónico y otros por el estilo.
- Las transformaciones del grupo -
20. carbinol (Fórmula V) para formar derivados alcanofí-
licos bajos se consiguen fácilmente por tratamiento
con un agente apropiado de acilación como es el an-
hídrido acético, anhídrido propiónico, cloruro acé-
tico y otros por el estilo.
25. Los nuevos productos del presen-
te invento, ilustrados por las fórmulas IV y V, de -
la página 3 anterior, son valiosos como analgésicos
y/o antagonistas analgésicos cuando se probaron en
una variedad de pruebas de ensayo. Un procedimien-
30. to que generalmente indica un modo de acción semejan



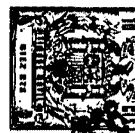
- te a la morfina, v.g., acción analgésica, es el método de cola de rata móvil descrito por F.E. D'Amour y D. L. Smith (J. Pharmacol. Exptl. Therap. Vol. 72, página 74 (1941)), con modificaciones. Los compuestos (generalmente como sales de hidrocloreto en un 0,9% salinas) se administran a grupos de 5 ratas por vía subcutánea. A diversos grupos de ratas se administran dosis graduadas. Estas ratas se someten entonces de una forma individual al estímulo del calor procedente de una lámpara de luz concentrada y una lente condensadora enfocada a la punta ennegrecida del rabo de la rata. La respuesta característica a este estímulo que se supone ha de resultar doloroso es la de retirar rápidamente el rabo del haz concentrado de la fuente de calor. El tiempo de respuesta (en segundos) se mide para los grupos de referencia y para los tratados y el criterio de analgesia es un 100% de aumento aproximado en tiempo de respuesta sobre los grupos de referencia. Los analgésicos establecidos como clínicamente activos tales como la meperidina, codeína, morfina, etc., resultan activos en la prueba anterior. Cuando se prueban por este procedimiento, ciertos grupos de este invento muestran este tipo de acción analgésica. Por ejemplo, los compuestos siguientes muestran este modo de acción semejante a la morfina: 7-ciano-7, 8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro; 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro; 7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro; 7,8-dihidro-7-(1-hidroxi-1-metil-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



til)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomofuro; 7 α -hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro; y 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxil-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro.

5. Adicionalmente, se pueden llevar a cabo pruebas de rutina suplementarias conocidas por los expertos en la materia para darse cuenta de la importancia de las acciones secundarias frecuentemente asociadas con los analgésicos semejantes a la morfina. Estas comprenden acciones tales como iniciación y duración de la acción, desarrollo de tolerancia, depresión respiratoria, peligro de acostumbriamiento al uso, efectos relativos por administración oral y parenteral y efectos inhibitorios en el sistema gastrointestinal.
- 10.
- 15.

- Otros compuestos de este invento muestran una actividad antagonista analgésica cuando se prueban contra una dosis elegida de morfina u otros agentes semejantes a la morfina. Esta actividad antagonista puede ser considerada útil como un antídoto específico para una sobredosis de un agente semejante a la morfina, o por su acción analgésica no narcótica. La experiencia ha demostrado que dichos antagonistas del narcótico pueden también mitigar el dolor en el hombre a pesar de que resulten generalmente inactivos en las pruebas realizadas en los rabos de las ratas (veáse el procedimiento anterior) y tienen muy poco o nada de peligro de acostumbriamiento a su administración; veáse L.S. Harris y A.K. Pierson, J. Pharmacol. Exptl. Therap., Vol. 143.
- 20.
- 25.
- 30.



- página 141 (1964). Durante muchos años se han buscado analgésicos que produjeran un alivio satisfactorio del dolor sin efectos secundarios graves, particularmente con respecto a la tolerancia, acostumbramiento y dependencia de la droga de los opiados. Así, como una faceta adicional de este invento se puede ver que un compuesto tal como el N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro es un antagonista analgésico cuando se somete a prueba por el procedimiento de L.S. -
5. Harris y A. K. Pierson mencionado anteriormente, con modificaciones, y es inactivo cuando se prueba por el procedimiento del haz de luz en el rabo de las ratas.
10. 15. Un tercer tipo de acción analgésica evidente en ciertos compuestos de este invento es la acción analgésica no narcótica sin actividad antagonista-analgésica. La experiencia ha demostrado que existe una correlación altamente predecible entre
20. la actividad en la prueba del rabo de las ratas y el acostumbramiento a la administración por parte del hombre. Ciertos compuestos nuevos de este invento, no obstante, resultan inactivos cuando se prueban por este procedimiento para determinar las acciones de
25. tipo narcótico, pero resultan activos cuando se prueban por el procedimiento de E. Siegmund et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., Vol. 95, página 729 (1957), "Un Procedimiento para Evaluar los Analgésicos Narcóticos y No Narcóticos". Este método mide la inhibición de un "síndrome doloroso" inducido en el ratón
- 30.

21 JUL 1955

mediante fenil-p-quinona. Los resultados combinados de estas dos pruebas indican que ciertos compuestos de este invento son, por consiguiente, analgésicos - no narcóticos, de acuerdo con estas pruebas y pueden considerarse como útiles analgésicos sin peligro de

5. acostumbramiento a la administración. Por ejemplo, los compuestos siguientes muestran este tipo de actividad: 7 α -formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro; 7 α - α (R)- α -hidroxi- α -metil-benzil-7-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro; 7 α -acetoxi metil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro; 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenonorcoduro. Además, se puede realizar pruebas adicionales como es medir la elevación del principio del dolor en pezuñas de las ratas, inflamadas con levadura de cerveza para confirmar las acciones analgésicas no narcóticas de estos compuestos. En ciertos casos estos compuestos muestran también una actividad antiinflamatoria.

15. En cualquier caso, el tipo de actividad que los compuestos comprendidos dentro del alcance de este invento puedan tener, puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia aplicando cualquiera de las pruebas de rutina indicadas anteriormente, bien por si solas o en combinación.

20. Cuando se mezclan con excipientes o diluyentes apropiados, estos compuestos pueden prepararse en forma de píldoras, cápsulas, tabletas, polvos, soluciones, suspensiones y otras formas para dosificar la unidad y simplificar su administración.

25. 30.



- Como analgésicos aliviarán el dolor por acción directa sobre los centros nerviosos o disminuyendo la conductividad de las fibras de los nervios sensitivos. Estos nuevos compuestos pueden administrarse también
5. en terapia de combinación con salicilatos como son - la aspirina y otros similares.

- Los nuevos compuestos de este invento pueden existir en diversas formas isoméricas tales como los esteroisómeros. Debe comprenderse que
10. el presente invento incluye dentro de su alcance todas esas formas isoméricas. Por ejemplo, las codeinonas y morfionas empleadas como materiales de partida tienen varios átomos de carbono asimétricos y - la adición de la dienofila ($\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{A}$) forma un nuevo
15. centro asimétrico (en C-7). La formación de esteroisómeros o epímeros en C-7 es a veces evidente en el aislamiento y purificación de los compuestos de la fórmula IV o los compuestos de la fórmula V derivados de aquélla. El espectro de resonancia magnética
20. nuclear de estos 7-sustituidos-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduros y morfuros son particularmente útiles para caracterizar las mezclas de epímeros o - los esteroisómeros sustancialmente puros obtenidos - a partir de las mezclas de reacción o de posteriores
25. purificaciones y separaciones. Además, de los epímeros en C-7, los compuestos de la Fórmula V pueden - contener un centro asimétrico adicional. Por ejemplo, cuando R_3 y R_4 son grupos diferentes, el átomo de carbono del carbinol es un centro asimétrico y se hacen
30. posibles los esteroisómeros adicionales. En este ca



so, se pueden formar diestereoisómeros² en el carbono del carbonol-terciario asimétrico durante la síntesis general de los carbinoles terciarios con los reactivos organo-metálicos según se ha indicado anteriormente; estos isómeros pueden separarse entonces mediante procedimientos bien conocidos en la profesión (como son la cristalización fraccional y cromatografía de división). Alternativamente, estos diestereoisómeros se obtienen con frecuencia en un estado sensible

5. mente puro, invirtiendo el orden en el que los sustitutos R₃ y R₄ se enlazan con el centro asimétrico formado por el reactivo organo-metálico. A esto sigue el principio del control estearico inducido por la asimetría del material de partida. De esta forma

10. se puede obtener un total de 4 estereoisómeros debido al centro epimérico en C-7 y a un carbinol asimétrico. Todas esas formas estereoisoméricas de los 7-hidroximetil-7,8-dihidro-6-amino-6,14-endoetenocoduros y morfuros se hallan, por lo tanto, comprendidos dentro del alcance de este invento.

15. 20.

A continuación se describe el invento con mayor detalle ilustrado por los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

25. Preparación de 7-hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

Se añade 7 α -carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (1 gm) a una suspensión de 1 gm de hidruro de litio aluminio

30. en 100 ml de éter, agitando la mezcla. Se agita la



- mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas y después se trata con una solución saturada de tartrato de sodio potasio acuoso. Se separa la capa de éter, se lava el residuo con éter y cloruro de metileno y se secan y evaporan los extractos orgánicos combinados. El producto crudo, 7-hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro, se obtiene de esta forma como un residuo cristalino (646 mg, temperatura de fusión (t.f.) 150-157°C).
5. Este producto crudo se purifica después con éter seguido de cristalización partiendo de etanol y se obtiene 7- α -hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro, t.f. 162-165°C, sensiblemente puro.
- 10.

EJEMPLO 2

15. Preparación de 7-(α -hidroxibenzil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

- Se añade 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (500 mg) a una suspensión de hidruro de aluminio litio (500 mg) en éter (50 ml), agitando la mezcla. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante unas dos horas y después se trata con una solución saturada de tartrato de sodio potasio. Se separa la capa de éter, se lava el residuo con éter y cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se secan y evaporan. El aceite resultante se cristaliza y recoge con la ayuda de éter para obtener 7-(α -hidroxibenzil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (238 mg., t.f. 189-204°C). La recristalización a partir de acetona-n-hexano da un producto
- 20.
- 25.
- 30.

27 JUN 1960

purificado, t.f. 196-215°C.

- Cuando el producto crudo, obtenido del modo indicado, se recristaliza partiendo de metanol la temperatura de fusión (t.f) es de 195-199°C, y el espectro de resonancia magnética nuclear indica que contiene una mezcla de estereoisómeros.

EJEMPLO 3

Preparación de 7-(α -hidroxi- α -metilbenzil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

10. Se añade litio (500 mg) en trozos pequeños a una mezcla agitada de 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (500 mg) éter (50 ml) y yoduro de metilo (12,5 ml). La reacción se dá por terminada al cabo de 30 minutos y se
15. añade agua con cuidado para descomponer la mezcla. - Se lava la capa de éter con agua y se seca mediante sulfato sódico. La evaporación del disolvente dá un aceite que se recoge en hexano lo más posible. Se -
20. decanta la solución en hexano, se trata con carbón vegetal y se cristaliza el producto del filtrado, - t.f. 143-146°C (231 mg). Si se desea, se puede efectuar una purificación adicional por cromatografía de división; cuando se purifica por estos procedimientos, se obtiene 7 α -(α -hidroxi- α -metilbenzil)-7,8-
25. dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro, t.f. 150-152°C.

EJEMPLO 4



- Se añade metal de litio (500 mg - en trozos pequeños) a una solución de 7 α -acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro (500 mg) en iodo-propano (15 ml) y éter (50 ml). Al agitar la mezcla, la reacción comienza lentamente y el litio reacciona durante un periodo de 1 hora. Se tiene la mezcla de la reacción en agitación durante 1 3/4 hora más y entonces se añade agua lentamente para descomponer la mezcla. Se separa la capa de éter, se extrae la capa de agua con éter y se levantan los extractos de éter combinados con agua y se secan (Na₂SO₄). Se quita el disolvente para obtener un cristal que no se le puede hacer cristalizar aún después de una purificación por cromatografía de división. Este cristal purificado se identifica como 7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro (300 mg) por su espectro de resonancia magnética nuclear: Se observan crestas a $\sqrt{7,08}$ (OH), 6,52 y 6,48 (H₂ y H₁ dobletes, J_{1,2}=9 cps), 8,02 y 5,33 (H₁₈ y H₁₇; dobletes, J_{17,18} = 10 cps), 4,73 (H₅), 3,78 (C₃-OCH₃), 2,37 (N-CH₃), 0,95 (C-CH₃).

Ejemplo 5

25. Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-di-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

- Se añade litio (200 mg) a una solución de 7 α -acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (200 mg) y yoduro de metilo (5 ml) en éter (20 ml) agitando la mezcla. La reacción comienza inmediatamente y se agita a temperatura am-



- biente durante 55 minutos aproximadamente. Se añade agua lentamente para descomponer la mezcla. La mezcla se extrae con éter y los extractos de éter se lavan con agua, se secan y se evaporan, dando un aceite -
5. que se cristaliza mediante trituración con éter. Al recoger la mezcla con n-hexano se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (117 mg), t.f. 184-186°C.

EJEMPLO 6

10. Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

- Se añade litio (2 gm) en trozos - pequeños a una solución agitada de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (2,05 gms) en éter (200 ml) y ioduro de metilo (50 ml).
15. Después de terminar la adición, se agita la mezcla 30 minutos más durante cuyo periodo todo el litio habrá reaccionado. Se descompone la mezcla con agua y se lava la capa de éter con agua y se seca. La goma ob-
20. tenida por evaporación del disolvente se cristaliza partiendo de n-hexano para dar 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (1,51 gms), t.f. 190-192°C.

EJEMPLO 7

25. Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

- Se añade 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (100 mg) a una solución agitada de un hidróxido potásico (400 mg) en glicol de dietileno (2 ml) a -
- 30.



- 210-215°C. Después de una hora la mezcla enfriada - se vierte en agua y se extrae la mezcla con éter. Se trata la fase acuosa con un exceso de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae la mezcla con cloroformo. Se lava el extracto con agua y se seca mediante sulfato sódico anhidroso. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se cristaliza partiendo de acetona-n-hexano para obtener 7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfo (30 mg), t.f. 270-271°C dec. El compuesto puro tiene una t.f. de 273-274°C dec. obtenido por cristalización adicional partiendo de acetona-n-hexano.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8

15. Preparación de N-ciano-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

- Una solución de bromuro cianógeno (100 mg) en cloroformo (2,5 ml) se seca mediante sulfato de sodio anhidroso y después se filtra, usándose cloroformo (2,5 ml) para lavar el residuo. Entonces se añade 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (200 mg) y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 24 horas. Se añade cloruro de metileno y se lava la mezcla con agua y se seca mediante sulfato sódico anhidroso. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se cristaliza partiendo de acetona-n-hexano para obtener N-ciano-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro (100 mg) t.f. 214-218°C. El compuesto purificado tenía una -
- 20.
- 25.
- 30.



t.f. de 216-218°C cuando se recristalizó partiendo -
del mismo disolvente.

EJEMPLO 9

Preparación de 7,8-dihidro-7-(1-hidroxi-1-etil)-6-

5. (1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

Se añade litio (200 mg) en peque-
ños trozos a una solución agitada de 7 α -formil-7,8-
dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (200
mg) en éter (20 ml) y yoduro de metilo (5ml). Al -
10. cabo de 30 minutos se ha disuelto todo el litio y se
añade agua a la mezcla con cuidado. Se lava la capa
etérea con agua y se seca mediante sulfato sódico an-
hídrico. La evaporación dá una goma que cristaliza
partiendo de n-hexano, para dar 7,8-dihidro-7-(1-hi-
15. droxi-1-etil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro
(120 mg), t.f. 170-174°C.

EJEMPLO 10

Preparación de 7,8-dihidro-7 α -(hidroximetil)-6-(1-

20. pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro

Se añade borohidruro sódico (530
mg) a una suspensión de 7,8-dihidro-7 α -formil-6-(1-
pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro (529 mg) en eta-
nol (25 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambien-
te durante 1 hora. Entonces se diluye la mezcla de
25. la reacción con agua (100 ml) y se extrae con cloruro
de metileno. El extracto de cloruro de metileno se
lava con agua, se seca y se separa el disolvente. -
Al recoger el residuo con éter se obtiene 7,8-dihidro-
7 α -(hidroximetil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenocoduro
30. (185 mgs), t.f. 148-152°C.

EJEMPLO 11

Preparación de 7-hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 1. Se reduce con hidruro de litio aluminio el 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro, se aísla el producto, y se obtiene así 7-hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 12

Preparación de N-alil-7-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 a excepción de que se usa una cantidad equivalente de 7-acetil-N-alil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro en lugar del 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro del citado ejemplo., se obtiene N-alil-7-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

EJEMPLO 13

Preparación de 7-(1-ciclohexil-1-hidroxietil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

20. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 5. Se reacciona 7-ciclohexanocarbonil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro con litio metálico, se aísla el producto y se obtiene así 7-(1-ciclohexil-1-hidroxietil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro.



EJEMPLO 14

Preparación de 7-(α -Etil- α -hidroxibenzil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

- Se repite el procedimiento general del Ejemplo 3. Se reacciona 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro con litio etílico, se aisla el producto, y se obtiene así 7-(α -etil- α -hidroxibenzil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

10. EJEMPLO 15

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metilpropil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

- Se repite el procedimiento general del Ejemplo 5. Se reacciona 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro con litio etílico, se aisla el producto y se obtiene así 7-(1-hidroxi-1-metilpropil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 16

20. Preparación de N-alil-7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

- Se repite el procedimiento general del Ejemplo 4. Se reacciona 7-acetil-N-alil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro con litio propílico, se aisla el producto y se obtiene así N-alil-7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

EJEMPLO 17

30. Preparación de N-ciclopropilmetil-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro



coduro

- Siguiendo el procedimiento del -
Ejemplo 5 a excepción de que se emplea una cantidad
equivalente de 7-acetil-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro en lu
5. gar del 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-
endoetenocoduro del citado ejemplo, se obtiene N-ci-
clopropilmetil-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)7,8-dihidro-
6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.
10. EJEMPLO 18
Preparación de N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-7 α -
(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-en
doetenonormorfuro
15. Se añaden 320 mg de N-ciclopropil
metil-7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pi-
rrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro a una solución de
un hidróxido de potasio (1,28 gms) en glicol dietilé-
nico (6 ml) a 210°C ca. Se agita la mezcla de la reac-
ción a 210°C ca. durante 40 minutos y entonces se enfría
20. y se diluye en agua. La solución acuosa se extrae con
éter cuatro veces, se lavan los extractos de éter con
agua, se secan y se evapora el disolvente para obte-
ner el producto como un aceite. Se extrae el aceite
25. con hexano hirviendo y se decanta la solución del re-
siduo insoluble. Se evapora la solución de hexano -
al punto de precipitación y se deja enfriar. La fil-
tración dá N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-7 α -(1-hi-
droxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoeteno-
normorfuro (100 mg) como un sólido amorfo. Este pro-
30. ducto se separa de algunas pequeñas impurezas median



te cromatografía de división, pero aún en este estado de pureza no se le puede hacer cristalizar. Se identifica por su espectro de resonancia magnética nuclear y ultravioleta: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 285 m μ (Σ 1740); $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N NaOH}}$

5. 301 m μ (Σ 3000); KMr_{max} 3,16 μ (-OH, ancho); cres

tas nmr a \int 6,55 y 6,43 (dobletes H2 y H1, $J_{1,2} = 9$ cps), 6,91-6,25 (C3-OH y C19-OH), 6,03 y 5,38 (C18-H y C17-H; dobles, $J_{17,18} = 10$ cps), 4,75 (H5) 2,38 (N-CH₂ \triangleleft), 1,10 y 1,01 (C₁₉-dimetil).

10.

EJEMPLO 19

Preparación de N-alil-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro

15. Calentando N-alil-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorfuro con una mezcla de hidróxido de potasio y glicol dietilénico a aproximadamente 200-220°C, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se obtiene N-alil-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro.

20.

EJEMPLO 20

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

25. Calentando 7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro con una mezcla de hidróxido de potasio y glicol dietilénico a aproximadamente 200-220°C, siguiendo el ejemplo 7, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

30.

EJEMPLO 21



Preparación de N-ciano-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 5. Mediante el tratamiento de 7-acetil-N-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro con litio metílico, seguido del aislamiento del producto, se obtiene N-ciano-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

10.

Ejemplo 22

Preparación de 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-etenonorcoduro

15. Se añade N-ciano-7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro (2,36 gms) a una solución agitada de hidróxido de potasio (2,36 gms) en glicol etilénico (24 ml) a 170°C. Al cabo de 30 minutos se diluye la mezcla con agua y se extrae el producto con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua y se seca.

20. La evaporación del disolvente da 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro como un cristal (1,5 gms). Este cristal no se puede hacer que cristalice aún después de su purificación por cromatografía de división.

25. Este cristal purificado se identifica por su espectro infrarrojo (que no muestra $>N-C=N$ y por su espectro de resonancia magnética nuclear; se observan crestas nmr. a \int 6,58 y 6,53 (H2 y H1 ; dobletes, $J_{1,2} = 9$ cps) 6,08 y 5,35 (H18 y H17; dobletes, $J_{17,18} = 10$ cps), 4,73 (H5), 3,82 (C3-OCH₃) y 1,08 y 1,00 (C19-

30.



dimetil).

EJEMPLO 23

Preparación de N-alil-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

5. Reaccionando 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro con cloruro alílico en un disolvente inerte, se obtiene N-alil-7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

10. EJEMPLO 24

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-N-(3-metil-2-buten-1-il)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

15. Se repite el procedimiento del Ejemplo 23. Reaccionando 4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro con 3-metil-2-buten-1-il bromuro, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-N-(3-metil-2-buten-1-il)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

20. EJEMPLO 25

Preparación de N-ciclopropilcarbonil-7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletíl)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

25. Se añade cloruro ciclopropilcarbonílico (1,54 gms) a una mezcla agitada de carbonato potásico (1,5 gms) y 7,8-dihidro-7 α -(1-hidroxi-1-metiletíl)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro (250 mg) en tetrahidrofuran árido (10 ml), y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 1 hora. Se añade una solución acuosa saturada de tartrato de -
- 30.



- sodio potasio. Se filtra la mezcla y se lava el residuo varias veces con éter. Los lavados combinados y filtrado se lavan con agua, se secan y evaporan. El cristal residual se cristaliza partiendo de metanol acuoso para obtener N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-7,8-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro (185 mg), t.f. 152-153°C. El agua de cristalización proporciona una cantidad adicional de producto (18 mg) t.f. 151-152°C, obteniéndose un rendimiento total del 85%.

EJEMPLO 26

Preparación de N-ciclobutilmetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

- Se repite el procedimiento del Ejemplo 25. Mediante el tratamiento de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro con ciclobutanocarbonil cloruro seguido de su reducción con hidruro de litio aluminio se obtiene N-ciclobutilmetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

EJEMPLO 27

Preparación de 3-acetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

- Mediante el tratamiento de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro con anhídrido acético en un disolvente inerte, se obtiene 3-acetil-7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endo-



etenomorfuro..

EJEMPLO 28

Preparación de 3-acetil-N-ciclopropilmetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(pirrolidinil)-6,14-

5. endoetenonormorfuro

Se repite el procedimiento del ejemplo 27. Mediante el tratamiento de N-ciclopropilmetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)6,14-endoetenonormorfuro con anhídrido acético se obtiene 3-acetil-N-ciclopropilmetil-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro.

EJEMPLO 29

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-morfolino 6,14-endoetenocoduro

15.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 6. Mediante el tratamiento de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro con litio metálico, seguido del aislamiento del producto, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro.

EJEMPLO 30

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro.

25.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 6. Mediante el tratamiento de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro con litio metálico, seguido del aislamiento del producto, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro.

30.



EJEMPLO 31

Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro.

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 6. Mediante el tratamiento de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro con litio metálico, seguido del aislamiento del producto, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro.

EJEMPLO 32

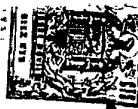
Preparación de 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenomorforo.

10. Calentando 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro con una mezcla de hidróxido de potasio y glicol del dietileno a aproximadamente 200-220°C, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletíl)-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenomorforo.

EJEMPLO 33

Preparación de 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

20. Se calientan 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ 6-coduro metanolato (200 mg) y acrilonitrilo (5 ml.) bajo reflujo durante dos horas. Entonces se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo partiendo de acetona-n-hexano para obtener 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (125 mg), t.f. 197-200°C dec. Este producto es una mezcla de epimeros, según indica su espectro de resonancia.
- 25.
- 30.



27 JUL

- cia magnética nuclear. Esta mezcla se separa por cromatografía de división, dando los C-7 endo (α)- y exo (β)-isómeros en forma sensiblemente pura. Estos isómeros purificados funden a 201-202°C dec. y
5. 205-207°C dec., respectivamente.

EJEMPLO 34

Preparación de 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

10. Se calientan bajo reflujo durante dos horas 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaino (ca. 80 gms obtenidos como un aceite por el procedimiento del Ejemplo 54 y empleados sin posteriores purificación) y acrilonitrilo (5 ml). Entonces se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo partiendo de acetona-n-hexano para dar 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (64 mg), t.f. 195-199°C dec., como una mezcla de epimeros C-7.

EJEMPLO 35

Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

20. Se añade acroleína (0,15 ml) a una solución de 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato (100 mg) en benceno anhidroso (4 ml) y la mezcla de la reacción se calienta bajo reflujo durante dos horas. La solución resultante se evapora a presión reducida y se recoge el residuo con n-hexano para obtener un producto crudo, (53 mg, 46%), t.f. -150-155°C. La recristalización partiendo de acetona-n-hexano dá 7 α -formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro purificado que funde a 165-167°C.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 36

Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro.

Se añade gota a gota con agitación

5. una solución de acroleína (1 ml) en benceno anhidroso (35 ml) a una solución de 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina (ca. 1,7 gm) en benceno anhidroso bajo nitrógeno. La solución resultante se calienta bajo reflujo durante 1 hora, se evapora el disolvente y -
10. se recoge el residuo con n-hexano para obtener un - producto crudo (1,6 gms, 90%), t.f. 155-158°C. La - recristalización paritneo de cloruro de metileno-n-hexano (carbón vegetal) da 7 α -formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro, t.f. 165-167°C.

15. EJEMPLO 37

Preparación de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

20. Se calientan en baño de vapor durante 2 horas 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato (200 mg) y acrilato etílico (5 ml). Entonces - se separa el disolvente por evaporación, se disuelve la goma residual en n-hexano y se trata la solución con carbón vegetal y se filtra. La goma residual, - obtenida por evaporación del disolvente, se disuelve
25. en ácido clorhídrico diluído (5ml; 5%) y se precipita el producto crudo (como base libre) añadiendo una solución de bicarbonato sódico acuoso- Se recoge el producto, se lava con agua y se seca. Esta base (160 mg), t.f. 57-60°C, en acetona (2 ml) se trata con un
30. exceso de ácido clorhídrico etanólico (1,5 N). Se -



- comienza a separar el hidrocloreuro y se añade éter - para completar la separación. Se recoge el hidrocloreuro, se lava con éter y se seca. La cristalización a partir de metanol-acetona da 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro hidrocloreuro purificado (143 mg). t.f. 219-221°C dec.
- 5.

EJEMPLO 38

Preparación de 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

10. Se calienta 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato (1,5 gm) bajo reflujo en fenil vinil cetona (1,5 gms) y benceno (5 ml) durante dos horas. Entonces se elimina el disolvente por evaporación y se recoge el residuo con la ayuda de -
15. metanol y se cristaliza partiendo de cloruro de metileno-acetona para obtener 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (600 mg), t.f. 182-183°C dec. Este producto es una mezcla de isómeros según indica el espectro de resonancia magnética nuclear. Contiene compuestos isoméricos que son empíricos a C-7.
- 20.

EJEMPLO 39

Preparación de 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

25. Se calienta una mezcla de 500 mg de 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato y 5 ml de metil vinil cetona bajo reflujo durante 20 - horas aproximadamente. La mezcla de la reacción se evaporará bajo presión reducida, se disuelve el residuo
30. en cloruro de metileno, se trata la solución con car



- bón vegetal, se filtra y se evapora de nuevo. Este residuo se disuelve en 10 ml de HCl al 5% y se neutraliza la solución con bicarbonato sódico acuoso, por lo que se precipita el producto crudo (228 mg), se recoge y se seca.
- 5.

EJEMPLO 40

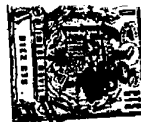
Preparación de 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

- Se calienta bajo reflujo durante
10. 15 horas una solución de 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil) tebaina (1,7 gms) y metil vinil cetona (C,72 ml., 2 equivalentes) en benzeno anhidroso (100 ml). Se separa el disolvente y el aceite resultante se disuelve en ácido clorhídrico diluído (25 ml., 5%); la solución resultante se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso y el precipitado blanco que se forma se filtra y se seca para obtener 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (1,1 gm). -
15. Cuando se purifica mediante recristalización partiendo de éter-n-hexano este producto funde a 104-107°C.
- 20.

EJEMPLO 41

Preparación de 7-ciano-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro

- Se calienta bajo reflujo durante
25. tres horas una solución de 6-demetoxi-6-morfolinotebaina (300 mg) en acrilonitrilo (5 ml). La evaporación con la ayuda de benzeno da un aceite que se disuelve en ácido clorhídrico diluído (3 ml., 5%). La neutralización con bicarbonato sódico acuoso produce
30. un sólido que se filtra y se seca obteniéndose 7-cia



no-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro -
(74 mg) como una mezcla de 7 α - y 7 β -epímeros -
(según se indica el espectro de resonancia magnéti-
ca nuclear.

5.

EJEMPLO 42

Preparación de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-morfolino-
6,14-endoetenocoduro

Se calienta en un baño de vapor du-
rante tres horas una solución de 6-demetoxi-6-morfo-
linotebaina (ca. 300 mg) en etil acrilato (5 ml). -
La evaporación con la ayuda de benceno dá un aceite
que se disuelve en ácido clorhídrico diluído (3 ml.,
5%). La neutralización con bicarbonato sódico acu-
oso produce un sólido que se filtra y se seca obtenién-
dose 7 α -carbetoxi-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endo-
etenocoduro crudo como un sólido amorfo (80 mg).

15.

EJEMPLO 43

Preparación de 7-ciclohexanocarbonil-7,8-dihidro-6-
(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

20.

Se repite el procedimiento general
del Ejemplo 40. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirroli-
dinil)tebaina con ciclohexil vinil cetona en benceno
anhidroso; se aísla el producto y se obtiene así 7-
ciclohexanocarbonil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-
6,14-endoetenocoduro.

25.

EJEMPLO 44

Preparación de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidi-
nil)-6,14-endoetenomorfuro

30.

Se repite el procedimiento general
del Ejemplo 34. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirroli



dinil)oripavina con un exceso de acrilato etílico, - se aísla el producto y se obtiene así 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 45

5. Preparación de 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 40. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina con fenil vinil cetona en benzeno anhidroso; se aísla el producto y se obtiene así 7-benzoil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 46

15. Preparación de 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro

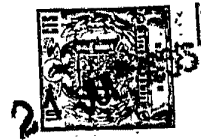
Se repite el procedimiento general del Ejemplo 40. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina con un exceso de metil vinil cetona; se aísla el producto y se obtiene 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 47

20. Preparación de 7-acetil-N-alil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorfuro.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 40. Se calienta N-alil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nortebaina con un exceso de metil vinil cetona; se aísla el producto y se obtiene de este modo 7-acetil-N-alil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorfuro.

30. EJEMPLO 48



Preparación de 7-acetil-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 40. Se calienta N-ciclopropilmetil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nortebaina con un exceso de metil vinil cetona; se aísla el producto y se obtiene así 7-acetil-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro.

EJEMPLO 49

10. Preparación de N-ciano-7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro

15. Se seca mediante sulfato sódico - una solución de bromuro cianógeno (122 mg) en cloroformo (2,5 ml) y después se filtra con 7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro (100 mg), usándose para el lavado cloroformo (5 ml). Esta solución se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. Entonces se lava con agua la mezcla de reacción, se seca y se trata con carbón vegetal. Se separa el disolvente para obtener N-ciano-7-acetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonorcoduro como un cristal que se identifica por su espectro infrarrojo: λ KBr: max 4,5 y 5,87 μ

EJEMPLO 50

25. Preparación de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro

30. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 42. Se calienta 6-demetoxi-6-piperidino-tebaina con un exceso de acrilato etílico; se aísla el producto y se obtiene así 7-carbetoxi-7,8-dihidro-



6-piperidino-6,14-endoetenocoduro.

EJEMPLO 51

Preparación de 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-dimetilami-
no-6,14-endoetenocoduro

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 42. Se calienta 6-demetoxi-6-dimetilaminotebaina con un exceso de acrilato etílico; se aísla el producto y se obtiene 7-carbetoxi-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro

10. EJEMPLO 52

Preparación de 7-carbamil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-
6,14-endoetenocoduro

15. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 16. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina con un exceso de acrilamida a unos 85°C; se aísla el producto y se obtiene 7-carbamil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenocoduro

EJEMPLO 53

20. Preparación de 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-
6,14-endoetenomorfuro

25. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 16. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina con un exceso de acrilonitrilo; se aísla el producto y se obtiene de este modo 7-ciano-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 54

Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-
6,14-endoetenomorfuro

30. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 18. Se calienta 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina con acroleína en benceno anhidroso;



21 31

se aisla el producto y se obtiene así 7-formil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenomorfuro.

EJEMPLO 55

Preparación de 7-carbetoxi-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro

5.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 16. Se calienta N-ciclopropilmetil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nororipavina con un exceso de acrilato etílico; se aisla el producto y se obtiene de este modo 7-carbetoxi-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro.

10.

EJEMPLO 56

Preparación de 3,7-diacetil-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro

15.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 18. Se calienta 3-acetil-N-ciclopropilmetil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)-nororipavina con un exceso de metil vinil cetona en benzeno anhidroso; se aisla el producto y se obtiene de esta forma 3,7-diacetil-N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-endoetenonormorfuro.

20.

EJEMPLO 57

Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro

25.

Se repite el procedimiento general del Ejemplo 18. Se calienta 6-demetoxi-6-dimetilamino tebaina con acroleina en benzeno anhidroso; se aisla el producto y se obtiene de este modo 7-formil-7,8-dihidro-6-dimetilamino-6,14-endoetenocoduro

30.



EJEMPLO 58

Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro

5. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 18. Se calienta 6-demetoxi-6-morfolino-tebaina con acroleina en benceno anhidroso; se aísla el producto y se obtiene 7-formil-7,8-dihidro-6-morfolino-6,14-endoetenocoduro.

EJEMPLO 59

10. Preparación de 7-formil-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro

15. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 18. Se calienta 6-demetoxi-6-piperidino-tebaina con acroleina en benceno anhidroso; se aísla el producto y se obtiene de este modo 7-formil-7,8-dihidro-6-piperidino-6,14-endoetenocoduro.

EJEMPLO 60

Preparación de 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato

20. Se añade lentamente pirrolidina - (4 ml) con agitación a una suspensión de codeinona - (4 gms) en metanol caliente (40 ml) bajo nitrógeno. Entonces se deja enfriar la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante cuyo periodo el producto cristaliza. La mezcla se mantiene a 0-5°C durante 1-2 horas. Se recoge el producto cristalino, se lava con metanol y se seca al aire para obtenerse -
25. 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro metanolato (3,57 gms), t.f. 112-114°C dec. Una muestra recién preparada muestra una absorción infrarroja a 6,15 micras
- 30.



(en solución de cloroformo) y el espectro de resonancia magnética nuclear muestra la característica de estructura para un protón olefínico (en C-7). - Anal. calculado para $C_{27}H_{39}N_3O_3$: C, 71,49; H, 8,67; N, 9,26. Hallado: C, 71,38; H 8,81; N, 9,25.

EJEMPLO 61

Preparación de 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina

Se calienta bajo reflujo durante cuatro horas una solución de 6,8-bis-(1-pirrolidinil)- Δ^6 -coduro (245 mg) en benceno anhidroso (25 ml). Se separa el disolvente, quedando un aceite - que se cristaliza mediante trituración con éter. - Cuando se recoge con n-hexano se obtiene el producto (112 mg), t.f. 117-120°C que se recristaliza a partir de n-hexano dando 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina con una temperatura de fusión de 120-123°C, una absorción infrarroja a 6,38u, y una absorción ultravioleta a λ_{max} 338 m μ , ξ = 9650. El espectro de resonancia magnética nuclear sustenta la estructura y muestra específicamente dos protones olefínicos (en C-7 y C-8).

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_2$ (350,44): C, - 75,40; H, 7,48; N, 7,99. Hallado: C, 75,79; H, 7,57; N, 7,92.

EJEMPLO 62

Preparación de 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina

Se añade lentamente pirrolidina - (1 ml) agitando la mezcla a una suspensión de codeína (1 gm) en metanol caliente (10 ml) bajo nitrógeno. Se deja reposar la mezcla de la reacción duran-



21 JUL

5. te una hora y se separa entonces el disolvente. El producto resultante se calienta bajo reflujo en benceno durante cuatro horas. Se separa el disolvente dando un aceite que se cristaliza por trituración con éter. Al recoger el producto con n-hexano se obtiene 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)tebaina.

EJEMPLO 63

Preparación de 6-demetoxi-6-morfolinotebaina

10. Se calienta una mezcla de codeino na (200 mg), morfolina (1 ml) y metanol (10 ml) en un autoclave a una temperatura de 100 a 105°C durante 18 horas. La evaporación del compuesto resultante dá un aceite con la ayuda de benceno. Este aceite se calienta bajo reflujo en benceno (10 ml) durante 15. te cuatro horas y se separa el disolvente dando 6-demetoxi-6-morfolinotebaina como un aceite con una absorción infrarroja a 6,33 μ . El espectro de resonancia magnética nuclear de este aceite sustenta la estructura y muestra dos protones olefínicos (en C-7 y 20. C-8).

EJEMPLO 64

Preparación de 6-demetoxi-6-morfolinotebaina

25. Se calienta bajo reflujo durante 16 horas una solución de codeinona (500 mg), morfolina (1,5 ml) y n-butanol (25 ml). La evaporación del disolvente produce un aceite. Este aceite se calienta bajo reflujo en benceno durante cuatro horas y se separa el disolvente dando 6-demetoxi-6-morfolinotebaina.

30.

EJEMPLO 65



Preparación de 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina

5. Se repite el procedimiento del Ejemplo 62. Mediante el tratamiento de morfinona con un exceso de pirrolidina, seguido de la conversión a la dienamina, se obtiene 6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)oripavina.

EJEMPLO 66

Preparación de N-ciano-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)-nortebaina

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 62 a excepción de que se usa una cantidad equivalente de N-cianonorcodeinona en lugar de codeinona como en el citado ejemplo, se obtiene N-ciano-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nortebaina.

15. Ejemplo 67

Preparación de N-alil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)-nortebaina

20. Se repite el procedimiento del Ejemplo 62. Mediante el tratamiento de N-alilnorcodeina con un exceso de pirrolidina, seguido de la conversión de la diamina, se obtiene N-alil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nortebaina.

EJEMPLO 68

25. Preparación de N-ciclopropilmetil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)-nortebaina.

30. Se repite el procedimiento general del Ejemplo 62. Mediante el tratamiento de N-ciclopropilmetilnorcodeinona con un exceso de pirrolidina, seguido de la conversión a dienamina, se obtiene N-ciclopropilmetil-6-demetoxi-6-(1-pirrolidinil)nortebaina.



EJEMPLO 69

Preparación de 6-demetoxi-6-piperidinotebaina

5. Siguiendo el procedimiento del -
Ejemplo 64 a excepción de que se usa una cantidad -
equivalente en lugar de la morfina del citado ejem-
plo, se obtiene 6-demetoxi-6-piperidinotebaina.

EJEMPLO 70

Preparación de 6-demetoxi-6-dimetilaminotebaina

10. Siguiendo el procedimiento del -
Ejemplo 63, a excepción de que se usa una cantidad
equivalente de dimetilamina en lugar de la morfina
de dicho ejemplo, se obtiene 6-demetoxi-6-dimetila-
minotebaina.

EJEMPLO 71

15. Preparación de 7-acetoximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirro-
lidinil)-6,14-endoetenocoduro

20. Se calienta una solución de 7 α -
hidroximetil-7,8-dihidro-6-(1-pirrolidinil)-6,14-en-
doetenocoduro (392 mg) en anhídrido acético (1,6 ml)
y piridina (1,6 ml) en un baño de vapor durante 1 ho-
ra. Se encharca con agua la mezcla de la reacción,
se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato
sódico y se extrae con cloruro de metileno. Los ex-
tractos combinados de cloruro de metileno se lavan -
25. con agua, se secan (Na_2SO_4) y se evapora el disolven-
te para obtenerse un aceite. El aceite se cristali-
za mediante trituración con hexano y se recoge con -
hexano para obtener el producto (261 mg), t.f. 140-
144°C. La recristalización con acetona-hexano dá -
30. 7,8-dihidro-7-acetoximetil-6-(1-pirrolidinil)-6,14-

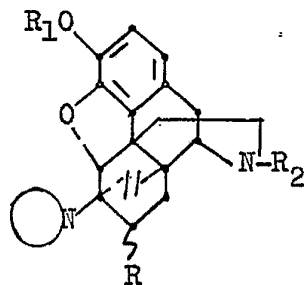


endoetenocoduro (213 mg., 50%), t.f. 146-147°C. Una recristalización adicional dá la muestra analítica - t.f. 147-149°C.

N O T A

- 5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con fechas 21 de Julio de 1.965 y 3 de Diciembre de 1.965, bajo los números 473.829, 473.830, 473.848, 511.344, 511.345 y 511.365, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ENDOETENOCODURO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

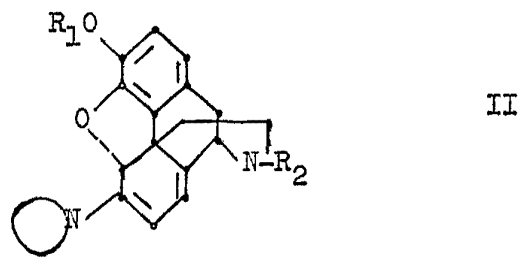
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de endoetenocoduro de fórmula general I:



I



- en la que R_1 es hidrógeno, alquilo bajo o alcanoilo bajo; R_2 es hidrógeno, ciano, propargilo, alquilo bajo, aralquilo bajo, alquenilo bajo, cicloalcanocarbonilo, o cicloalquilmetilo bajo; \bigcirc N es pirrolidino, piperidino, morfolino o di(alquil bajo)amino; y R es ciano, formilo, carbamilo, mono(alquil bajo) carbamilo, di(alquil bajo)carbamilo, alcanoilo bajo, cicloalcanoilo bajo, benzoilo, carboalcoxi bajo, carbo(fenil alquilo bajo)oxi ó $R_5O-C \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, en la que R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son cada una hidrógeno, alquilo bajo, fenilo, cicloalquilo bajo, o aralquilo bajo y R_5 es hidrógeno o alcanoilo bajo, - caracterizado porque se hace reaccionar una dienamina de fórmula general II:

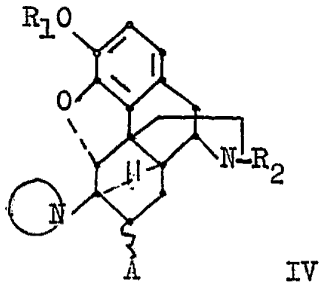


15. en la que R_1 , R_2 y \bigcirc N- tienen las equivalencias indicadas arriba, con una dienofila de fórmula general III:



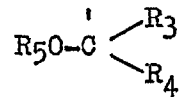
- en la que A es ciano, formilo, carbamilo, mono(alquil bajo)carbamilo, di(alquil bajo)carbamilo, alcanoil bajo, cicloalcanoilo bajo, benzoilo, carboalcoxi bajo, o carbo(fenil alquil bajo)oxi para formar un compuesto de fórmula general IV:

20.

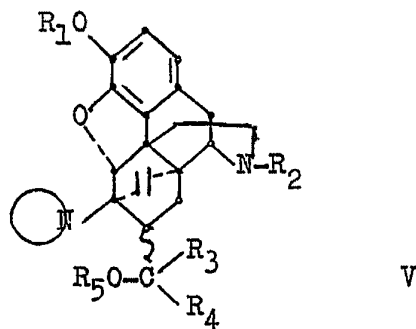


en la que A, R₁, R₂ y \bigcirc N- tienen los valores indica
dos,

5. 2ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 1, caracterizado porque, cuando A es for-
milo, alcanilo bajo, cicloalcanilo bajo, benzilo,
carboalcoxi bajo o carbo(fenil alquil bajo)oxi, se -
convierte en el grupo



10. en el que R₃, R₄ y R₅ tienen las equivalencias indi-
cadas anteriormente, con un agente reductor apropia-
do o reactivo organo-metálico, para formar un compues-
to de fórmula general V

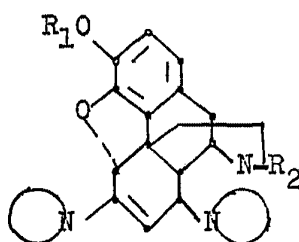


en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y \bigcirc N- tienen los valores
indicados.




3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque a los compuestos de fórmulas IV ó V se les somete a una o más de las operaciones siguientes: (1) cuando A es ciano, convertirlo en un grupo alcoilo, (2) cuando R₁ es alquil, hidrolizarlo para formar un grupo 3-hidroxi, -
5. (3) cuando R₂ es hidrógeno, hacerlo reaccionar con un agente de alquilación adecuado para formar el correspondiente compuesto N-alquilo, N-alquenoilo, N-cicloalquilmetilo, N-aralquilo bajo ó N-propargilo, -
10. (4) cuando R₂ es un grupo cicloalcanocarbonil, reducirlo para formar el derivado N-cicloalquilmetilo, -
(5) cuando o bien uno u otro, o ambos de R₁ y R₅ son hidrógeno, convertirlos en un grupo acilo.

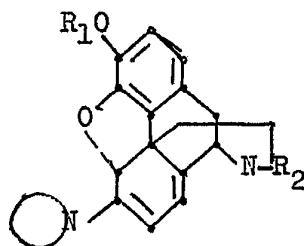
15. 4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula general II se obtienen por calentamiento de un compuesto de fórmula general VI:



VI

20. en la que R₁, R₂ y  tienen las equivalencias indicadas en la reivindicación 1.

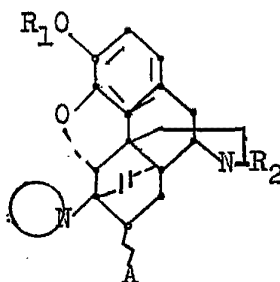
5^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la operación de poner en contacto un compuesto de fórmula general II



II

en la que R_1 , R_2 , y N tienen las equivalencias de la reivindicación 1, con una dienofila de la fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{A}$, en la que A es ciano, formilo, carbamilo, mono(alquil bajo)carbamilo, di(alquil bajo)carbamilo, alcanoilo bajo, cicloalcanoilo bajo, benzoilo, carboalcoxi bajo, o carbo(fenil alquil bajo)oxi, para formar un compuesto de fórmula general IV:

5.



IV

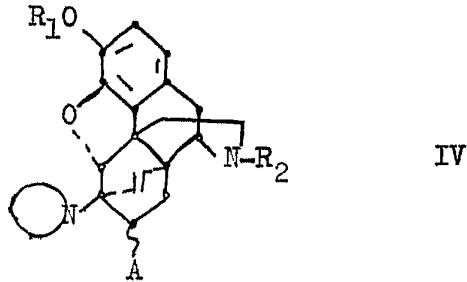
10.


15.

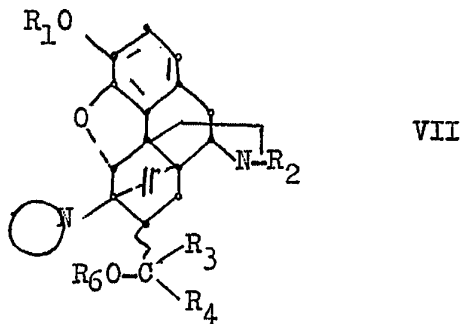
y, si se desea, realizar una o más de las operaciones siguientes: (1) cuando A es carboalcoxi, convertirlo en un grupo carbamilo, (2) cuando A es ciano, convertirlo en un grupo alcanoilo, (3) cuando R_1 es alquilo, hidrolizarlo para formar un grupo 3-hidroxi, (4) cuando R_2 es hidrógeno, someterlo a reacción con un agente de alquilación adecuado para formar el correspondiente compuesto n-alquilo, N-alquenilo, N-cicloalquilmetilo, N-aralquilo bajo o N-propargilo, (5) cuando R_2 es un grupo cicloalcanocarbonilo, reducirlo para formar el derivado N-cicloalquilmetilo.

21 JUL 1968

6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el reaccionar un compuesto de fórmula IV:



5. en la que A es formilo, alcanilo bajo, ciclo alcanilo bajo, benzoilo, carboalcoxi bajo, o carbo(fenil alquil bajo)oxi y R₁, R₂ y  tienen los valores dados en la reivindicación 1, con un agente reductor apropiado o reactivo organo-metálico, para formar un compuesto que tiene la fórmula; VII:

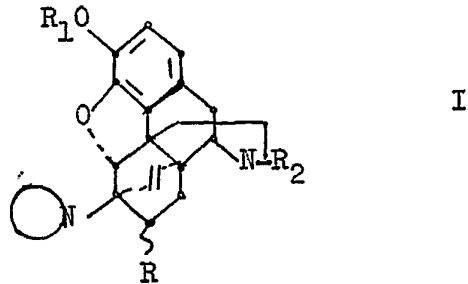


10. en la que R₆ es hidrógeno y, si se desea, realizar una o más de las operaciones siguientes: (1) cuando R₁ es alquilo, hidrolizarlo para formar un grupo-3-hidroxi, (2) cuando R₂ es hidrógeno, reaccionarlo con un agente apropiado de alquilación para formar el correspondiente compuesto N-alquilo, N-alqueno, N-cicloalquilmetilo, N-aralquilo bajo o N-propargilo, (3) cuando R₂ es un grupo cicloalcanocarbonilo, reducirlo para formar derivados N-cicloalquilmetilo, (4) cuan

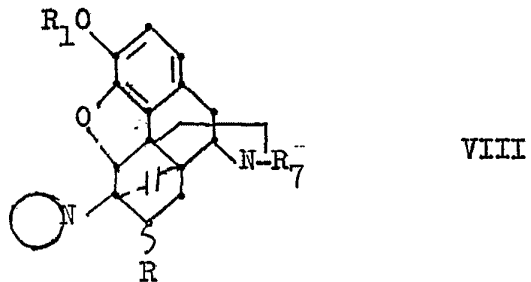


do o bien uno u otro o ambos de R₁ y R₂ son hidrógeno, convertirlos a un grupo acilo.

7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el reaccionar un compuesto de fórmula general I

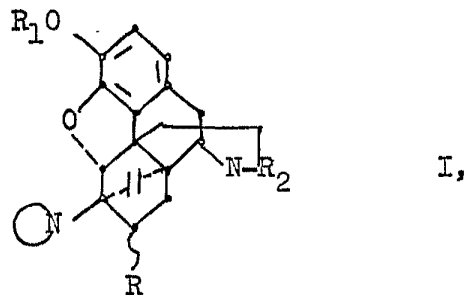


en la que R, R₁ y N- tienen las equivalencias de la reivindicación 1, y R₂ es un grupo cicloalcanocarbonilo, con un agente apropiado reductor para formar un compuesto que tiene la fórmula VIII



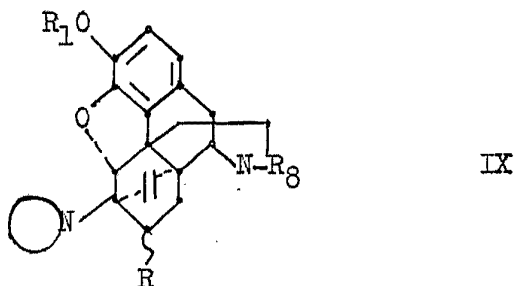
10. en la que R, R₁ y N- tienen las definiciones dadas y R₇ es un grupo cicloalquilmetilo.

8^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el reaccionar un compuesto que tiene la fórmula I





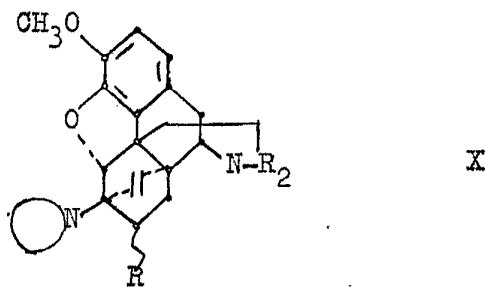
en la que R, R₁ y \bigcirc N- tienen la definición dada en la reivindicación 1, y R₂ es hidrógeno con un agente de alquilación apropiado, para formar un compuesto - que tiene la fórmula IX:



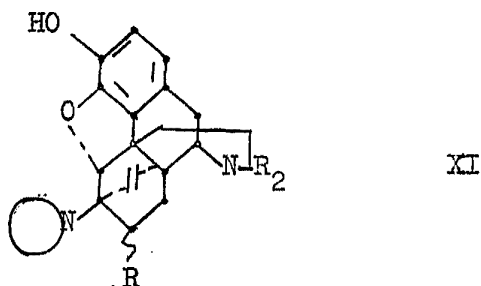
5. en la que R, R₁ y \bigcirc N- corresponden a la definición dada anteriormente y R₃ es alquilo, cicloalquilmetilo, aralquilo bajo, propargil o alqueno bajo.

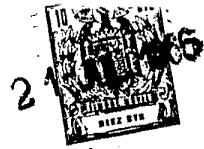
9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque comprende

10. el reaccionar un compuesto de fórmula general X:



en la que R, R₂ y \bigcirc N- son como se define en la reivindicación 1, con un agente hidrolizante para formar un compuesto que tiene la fórmula XI





en la que R, R₂ y \bigcirc N- tienen las equivalencias indi
cadas.

10^a.- Procedimiento para la prepa
ración de derivados de endoetenocoduro; tal y como -
5. queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

Esta Memoria consta de cincuenta
y ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

21 JUL. 1956

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

GÓMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmador: F. Hernández Rula