

16 DE 1911



PATENTE DE INVENCION
=====

"BASE REARRANGED 1 & M SERIES
BASE REARRANGED 1 A"

Memoria Descriptiva

sobre:

335706

"Procedimiento para la preparación de derivados de
la tebaina"

Solicitante: RECKITT & SONS LIMITED,
entidad inglesa, residente en
Dansom Lane, Hull, Yorkshire,
Inglaterra.

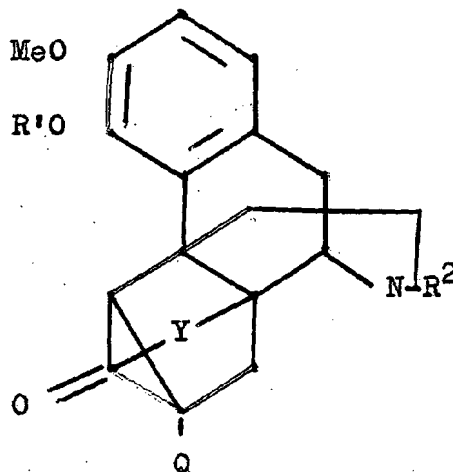
Este invento se refiere a un proce-
dimiento para la preparación de compuestos farmacéu-
ticos y, en particular, de derivados de la tebaina,
y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Según el presente invento, se propor-



cionan nuevos compuestos que tienen la fórmula general:

335706



en la que:

Q representa uno de los radicales:-

5. $-\text{CN}$; $\text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{OR}^4$; o $\text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{R}^3$;

Y representa un eteno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) ó, cuando Q es $\text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{OR}^4$ o $\text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{R}^3$, un grupo etano ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, el grupo $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CO}-$

10. en el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzilo o nicotinoilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo fenacilo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, cuyo grupo alquilo, alquenilo o alquinilo puede contener hasta 8 átomos
15. de carbono y, lo que es más, puede sustituirse en los átomos de carbono numerados del 1 al 5 (siendo el átomo de carbono número 1 adyacente al átomo de nitrógeno) por grupos alicíclico de 4 a 6 átomos de

335706-3-

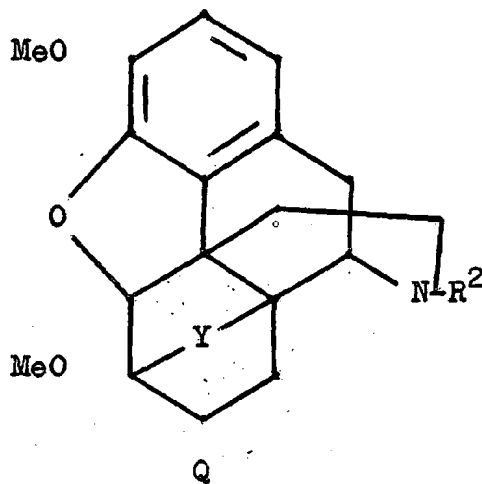


- carbono, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico o amino sustituido; suponiendo que cuando $Q = CN$, R^2 es metilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden sustituirse en los átomos de carbono numerados del 1 al 4 (siendo el átomo número 1 adyacente al átomo de carbono que lleva el átomo de oxígeno) por un grupo alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido o heterocíclico; y R^4 representa un grupo alicíclico de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono que puede sustituirse en uno de sus átomos de carbono por un grupo alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico o amino sustituido en el supuesto que el átomo de carbono número 1 unido al oxígeno hidroxílico no lleve un doble o triple enlace.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

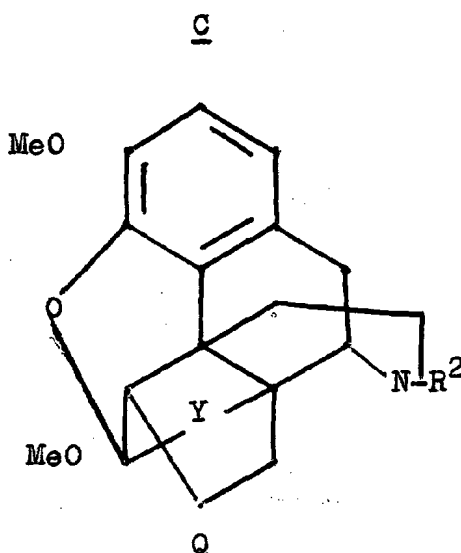
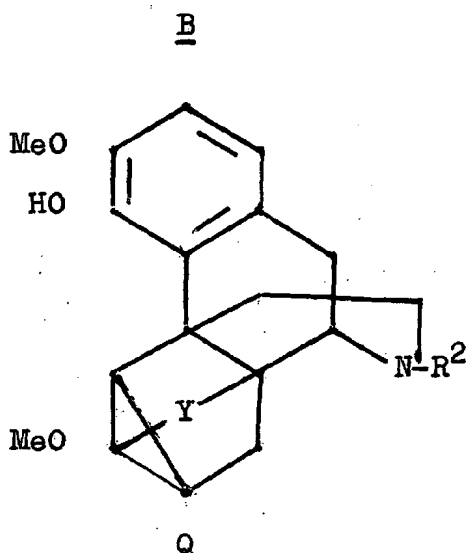
- El invento proporciona además un procedimiento para la preparación de los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente, cuyo procedimiento comprende la operación de hacer reaccionar con un catalizador básico un compuesto de la fórmula general:-
- 25.

335706

-4-



en la que Q, Y y R² tienen las definiciones dadas, para producir un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas generales:-



5.

haciéndose reaccionar posteriormente, si fuera necesario, dicho compuesto de la fórmula general "B" o "C" con un ácido no oxidante en condiciones de hidrolización; si se desea, después de la reacción

335706

-5-

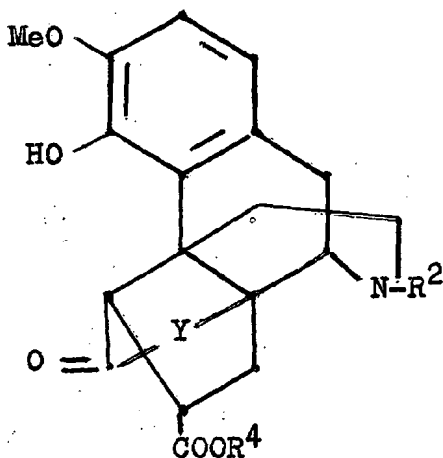


del compuesto con un agente de alquilación, para producir un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según se ha descrito.

5. Los compuestos descritos anteriormente son terapéuticamente útiles debido a su capacidad para afectar el sistema nervioso, particularmente debido a sus efectos centrales como son los analgésicos, sedativos y antitusivos y, en ciertos casos, a su capacidad para oponerse al efecto de drogas narcóticas y también debido a su efecto deprimente en la función del nervio autonómico periférico.

10. Los compuestos proporcionados por este invento pueden ser ésteres, nitrilos o cetonas y a continuación se describen de una forma adicional como:

15. Los compuestos de la fórmula general I cuando $R^1 = \text{hidrógeno}$ y $Q = \text{COOR}^4$, v.g., los ésteres de la fórmula general:-



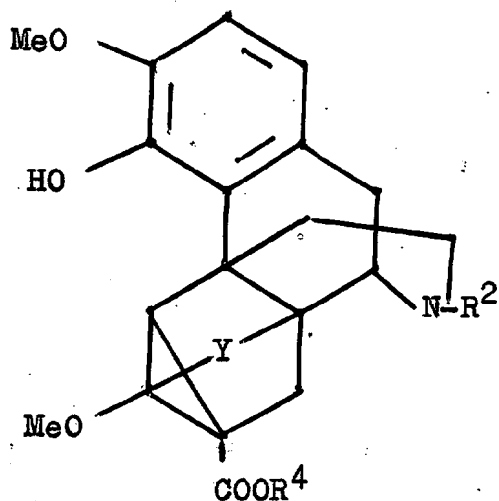
II

335706

-6-



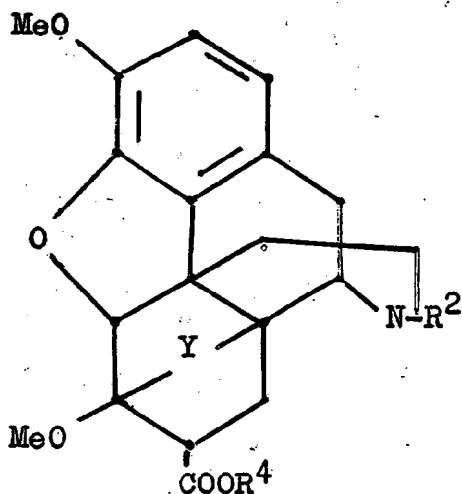
pueden prepararse a partir de ésteres de la fórmula general:-



III

mediante hidrólisis de ácido moderada. Estos compuestos de la fórmula general III pueden prepararse por transposición de base catalizada de los ésteres de la fórmula general:-

5.



IV

cuya preparación se describe en nuestra solicitud copendiente de patente británica Nº 23733/65.

Un método preferente para la preparación de ésteres de la fórmula III en la que R⁴ no

10.

335706-7-

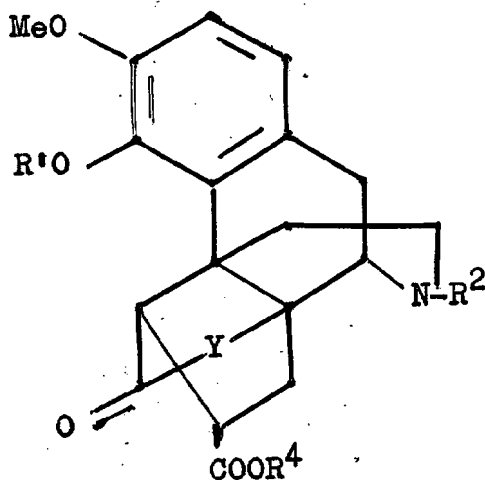
16



sea ni metilo ni etilo, es llevar a cabo la transposición en un medio que consiste esencialmente en un alcohol de la fórmula R^4OH (R^4 no es ni metilo ni etilo) para que tenga lugar el cambio de éster.

5.

Los compuestos de la fórmula general I que tienen el grupo $Q = COOR^4$, v.g., los ésteres de la fórmula general:-



10.

pueden prepararse por alquilación o acilación de los compuestos de la fórmula general II mediante procedimientos generales conocidos. En el caso de que R^1 sea un grupo metilo, etilo o propilo, es conveniente tratar la mezcla de la reacción básica a partir de la trasposición de un compuesto de la fórmula general IV con el agente de alquilación apropiado,

15.

R^1X , por ejemplo un haluro de alquilo o un sulfato de alquilo e hidrolizar la mezcla resultante en un medio moderadamente ácido.

20.

La mayoría de los ésteres de etano de la fórmula general V, en la que $Y = -CH_2-CH_2-$, se pueden obtener también a partir de los ésteres de eteno correspondientes de la fórmula general V, en

335706

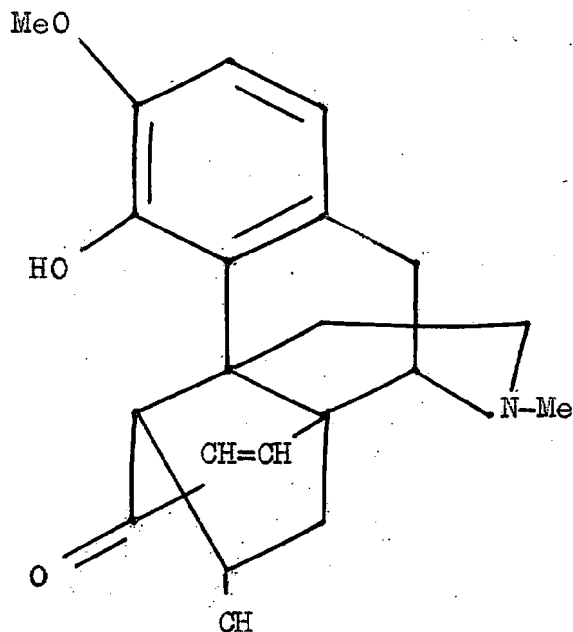
-8-



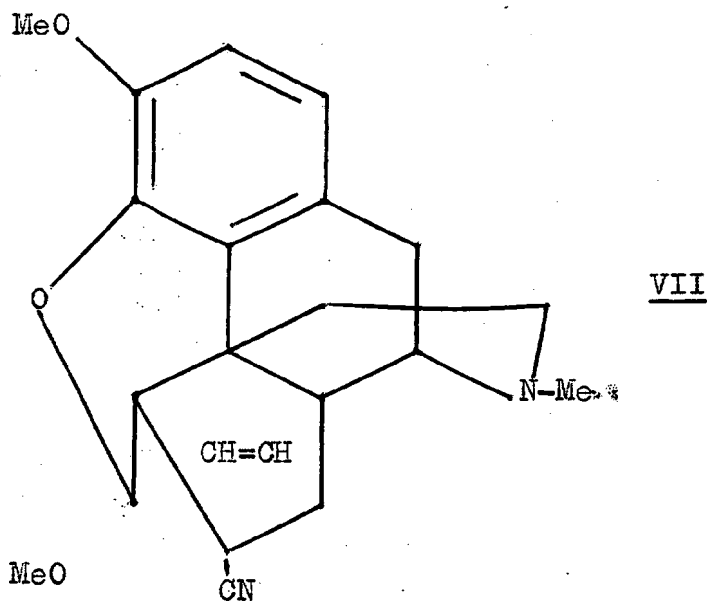
335.406

la que $Y = -CH=CH-$, por ejemplo mediante la reducción con cinc y ácido acético glacial anhidroso.

El compuesto de la fórmula general I que tiene el grupo $Y =$ eteno, $R^2 =$ metilo, $R^1 =$ hidrógeno y $Q = CN$, v.g., el nitrilo de la fórmula:-



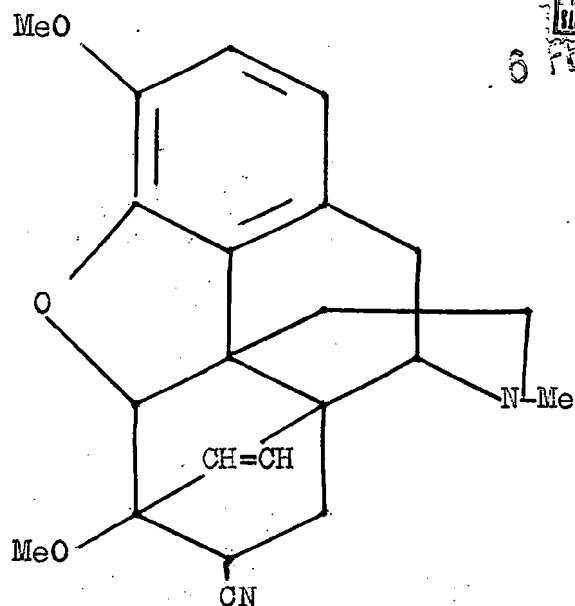
puede prepararse a partir del nitrilo de la fórmula



mediante hidrólisis moderadamente ácida. El nitrilo de la fórmula VII puede prepararse por transposición catalizada del nitrilo de la fórmula:

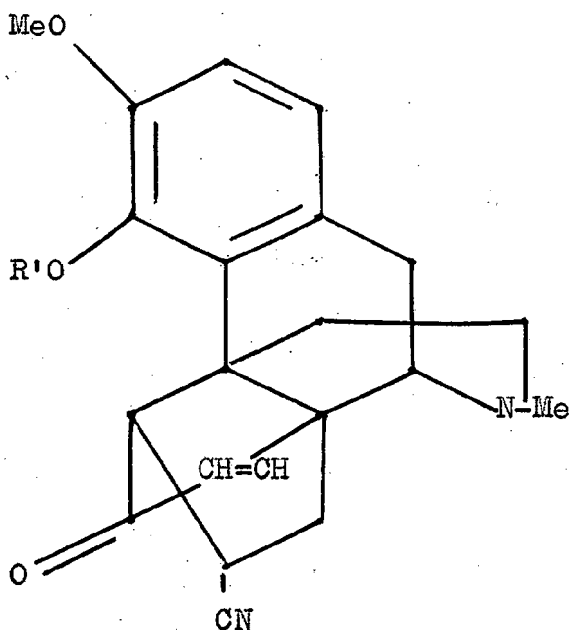
335706

-9-

VIII

El nitrilo de la fórmula VIII se prepara de una forma conveniente mediante la adición de Diels Alder de acrilonitrilo a la tebaina.

Los nitrilos de la fórmula general I que tienen el grupo Y = eteno, R^2 = metilo y Q = CN, v.g., los nitrilos de la fórmula general:-

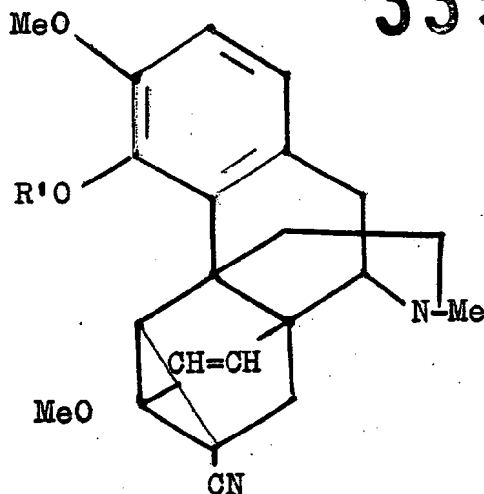
IX



pueden prepararse mediante alquilación o acilación del compuesto de la fórmula VI por procedimientos generales conocidos. En el caso de que R^1 = un grupo metilo, etilo o propilo de la fórmula IX, dichos compuestos se preparan preferentemente a partir de nitrilos de la fórmula general:-

5.

335706



X

en la que R^1 = un grupo metilo, etilo o propilo mediante hidrolisis moderadamente ácida. Los compuestos de la fórmula general X se producen mediante el tratamiento de la mezcla de la reacción básica de la transposición del compuesto de la fórmula general VIII con el agente de alquilación apropiado R^1X , v.g., un haluro de alquilo o sulfato de alquilo.

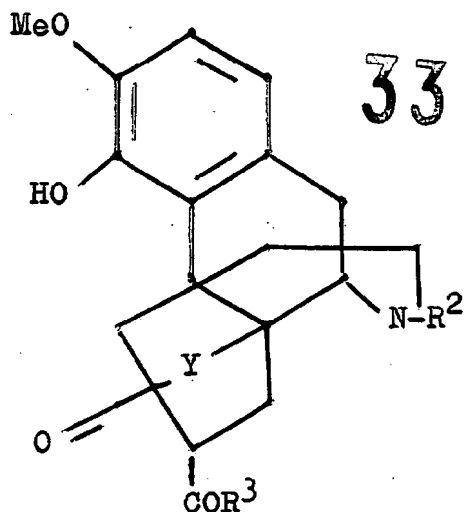
10.

15.

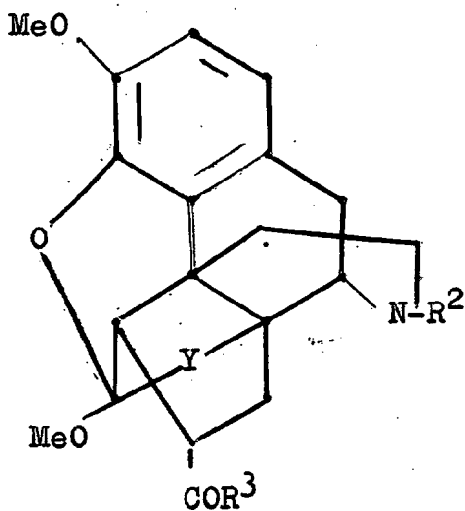
Los compuestos de la fórmula general I que tiene R^1 = hidrógeno y $Q = COR^3$, v.g., las cetonas de la fórmula general:-



335706



pueden prepararse a partir de cetonas de la fórmula general:-



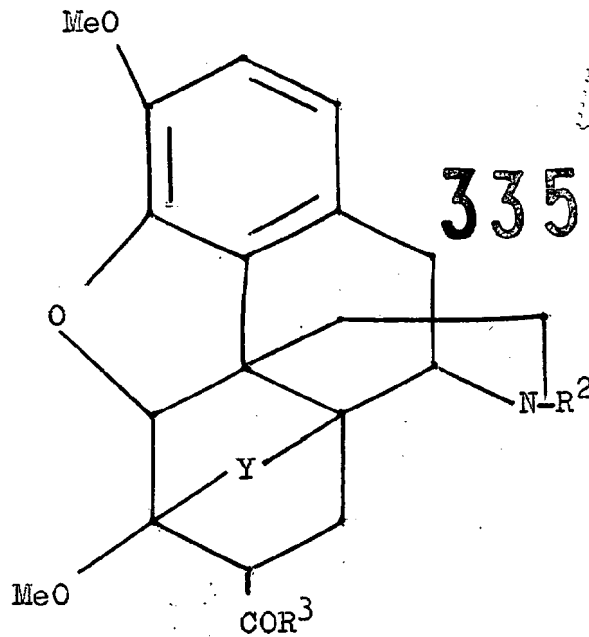
mediante hidrólisis de ácido moderada. Estos compuestos de la fórmula general XII pueden prepararse mediante la transposición catalizada de base de las cetonas de la fórmula general:-

5.

16 FEB 1966



335706

XIII

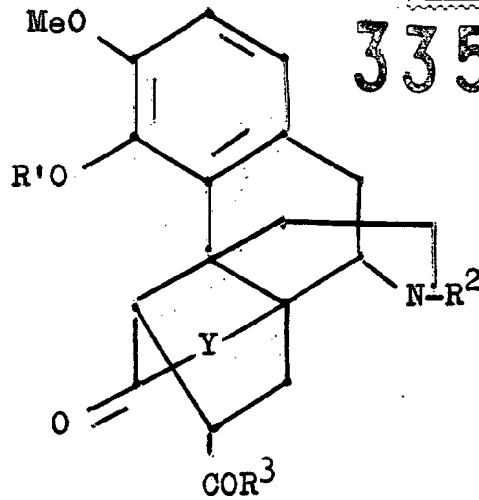
La preparación de la cetona de la fórmula XIII que tiene el grupo $Y = -CH=CH-$, $R^2 = R^3 =$ metilo se describe en la solicitud de patente británica nº 902.659, mientras que aquellas cetonas que tienen valores para R^3 distintos al metilo pueden prepararse a partir de tebaina mediante reacción de Diels Alder con dienofilas distintas a la metilvinilcetona. Además, el valor de R^2 puede alterarse empleando los procedimientos descritos en la solicitud copendiente de patente británica nº 25289/65.

10.

Las cetonas de la fórmula general I que tiene el grupo $Q = COR^3$, v.g., las cetonas de la fórmula general:-



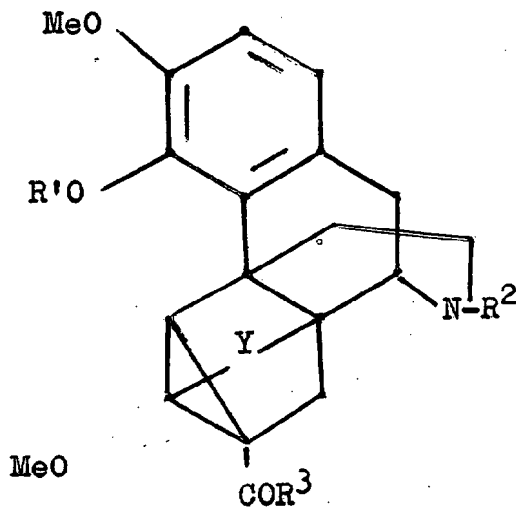
335706



XIV.

pueden prepararse mediante la alquilación o acilación de los compuestos de la fórmula general XI por métodos generales conocidos. En el caso de que R^1 = un grupo metilo, etilo, ó propilo en la fórmula XIV, dichos compuestos se preparan preferentemente a partir de las cetonas de la fórmula general:-

5.



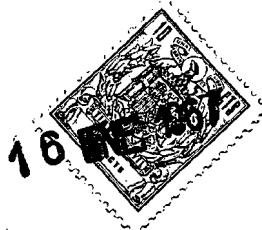
XV

en la que R^1 = un grupo metilo, etilo o propilo, mediante hidrolisis moderadamente ácida. Los compuestos de la fórmula general XV pueden producirse

10.

335706

-14-



por el tratamiento de la mezcla básica de la reacción de la transposición de los compuestos de la fórmula general XIII, con el agente de alquilación apropiado, R^1X , v.g., un haluro de alquilo o un sulfato de alquilo.

5.

Las cetonas de la fórmula general XIV pueden prepararse también haciendo reaccionar los nitrilos de la fórmula general X con compuestos organometálicos como son los reactivos de Grignard R^4MgX o alquilos de litio, seguido del tratamiento con ácido.

10.

La mayoría de las cetonas de etano de la fórmula general XIV, $Y = -CH_2-CH_2-$, pueden prepararse también a partir de las cetonas de eteno correspondientes de la fórmula general XIV, $Y = -CH=CH-$, mediante la reducción con, v.g., cinc y ácido acético glacial. Estas cetonas de etano pueden prepararse también mediante reducción catalítica de las cetonas de la fórmula general XII seguido de hidrólisis moderadamente ácida.

15.

20.

En la preparación de muchos de estos compuestos de la fórmula general I, cuando el grupo R^2 es distinto al metilo, es conveniente preparar el compuesto análogo que tenga el grupo $R^2 =$ metilo y después el sustituyente R^2 empleando los procedimientos descritos en nuestra solicitud de patente británica N° 969.263 y nuestra solicitud de patente británica N° 23723/65 y la N° 25289/65. Asimismo, los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo $R^1 =$ alquilo o acilo pueden pre-

25.

30.

335706

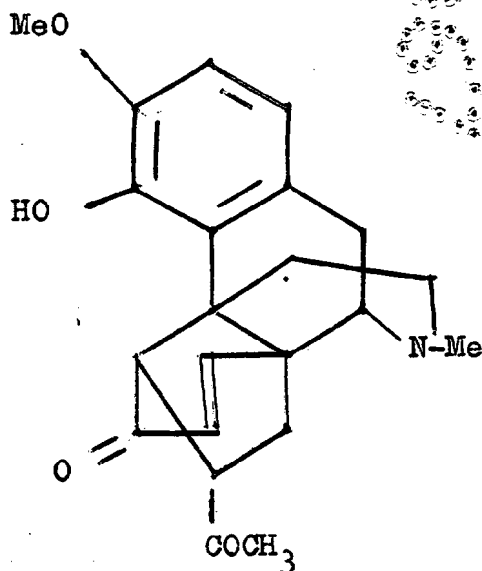
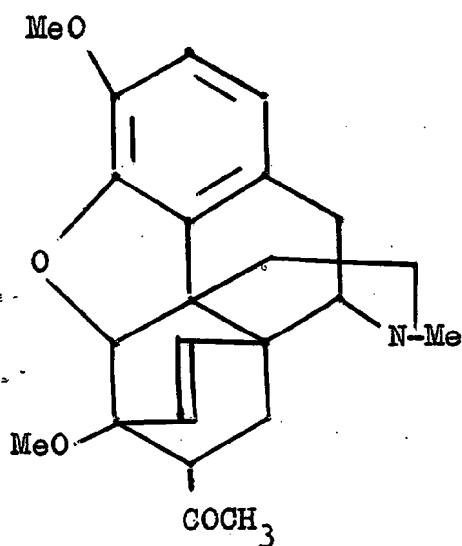


-15-

pararse de una forma conveniente a partir de los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo $R' = \text{hidrógeno}$ mediante procedimientos normales de acilación o esterificación.

5.

En un aspecto de los nuevos compuestos del invento según se describe en la memoria pueden producirse empleando el tipo siguiente de reacción:-



10.

La reacción se puede llevar a cabo también empleando catalizadores equivalentes de boro como es el trifluoruro de boro. También se puede usar la reacción de este tipo para producir otros compuestos distintos a la cetona descrita de una forma específica anteriormente. Debe entenderse que el presente invento comprende específicamente aquellas reacciones que implican la transposición en presencia de catalizadores que contienen boro como es el tribromuro de boro.

15.

En la descripción siguiente se describe



la preparación de cetonas a partir de compuestos que tienen la fórmula general XIII. La preparación de estos compuestos se ha descrito anteriormente, habiéndose hecho referencia asimismo a nuestra solicitud N^o 902.659, por ejemplo.

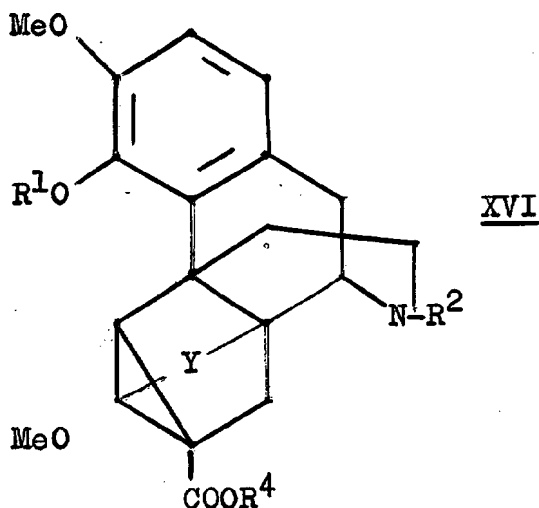
5.

Los compuestos de la fórmula general I que tienen el grupo R' = alquilo o acilo pueden prepararse convenientemente a partir de los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo R' = hidrógeno mediante métodos normales de acilación o eterificación.

10.

Asimismo, este invento proporciona una modificación del procedimiento general descrito anteriormente en el caso en que Q es $O = \overset{1}{C} - OR^4$ en la fórmula general I, omitiéndose la etapa de hidrólisis ácida del procedimiento y siendo los productos compuestos que tienen la fórmula general:-

15.



335706

-17-



en la que:-

Y representa un eteno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) o etano ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de metilo; un grupo etilo, un grupo propilo, el grupo,

5. $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CO}-$ en el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotinoilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetnilo, un grupo fenacilo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, cuyos

10. grupos alquilo, alquenilo o alquinilo pueden contener 8 átomos de carbono y, lo que es más aún, pueden sustituirse en los átomos de carbonos numerados del 1 al 5 (siendo el átomo número 1 adyacente al átomo de nitrógeno) por grupos alicíclico de 4 a 6 átomos de

15. carbono, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico o amino sustituido;

en el supuesto que cuando $\text{Q} = \text{CN}$, R^2 sea metilo; R^4 representa un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono que puede

20. sustituirse en uno de sus átomos de carbono por un grupo alicíclico arilo, arilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, ariloxi sustituido, heterocíclico, amino o amino sustituido en el supuesto de que los átomos de carbono números 1 unidos al oxígeno hidroxílico no lleven un doble o triple enlace.

25. Los compuestos anteriores son también terapéuticamente útiles debido a su capacidad para afectar el sistema nervioso, en particular debido a sus efectos centrales como son las acciones analgésica, sedativa y antitusiva y, en ciertos casos,

30. a su capacidad para oponerse al efecto de drogas nar-

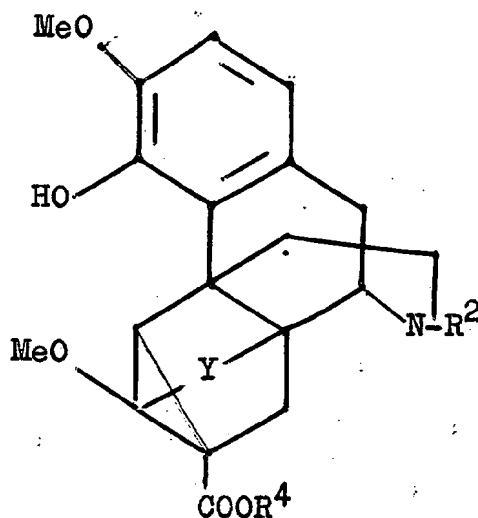
335706

-18-

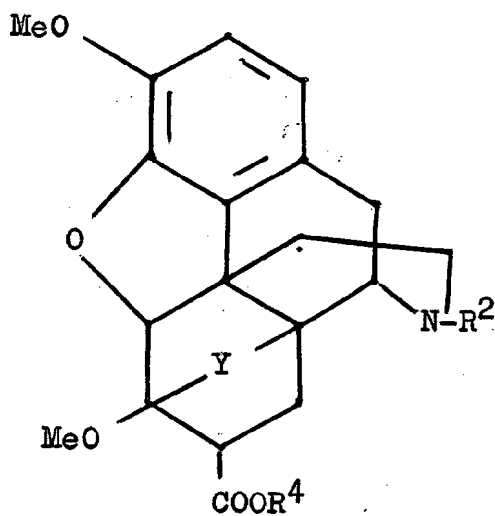


córticas y también debido al efecto deprimente que ejercen sobre la función del nervio autonómico periférico.

5. Los compuestos de la fórmula general XVI que tiene el grupo $R^1 = \text{hidrógeno}$, v.g., los ésteres de la fórmula general:-

XVII

pueden prepararse por transposición catalizada de la base de los ésteres de la fórmula general:-

XVIII

335706

-19-



335-706

6 FEB. 1967

cuya preparación se describe en nuestra solicitud copendiente de patente británica nº 23733/65.

Un procedimiento preferente de preparación de los ésteres de la fórmula XVII en la que R^4 no es ni metilo ni etilo, es llevar a cabo la transposición en un medio apropiado R^4OH (no siendo R^4 ni metilo ni etilo) de manera que tenga lugar el cambio de éster.

Los compuestos de la fórmula general XVI que tienen el grupo R^1 distinto a H pueden prepararse por alquilación o acilación de los compuestos de la fórmula general XVII por procedimientos generales conocidos. En el caso de que R^1 sea un grupo metilo, etilo o propilo, es conveniente tratar la mezcla de la reacción básica de la transposición del compuesto de la fórmula general XVIII con los agentes apropiados de alquilación, R^1X , por ejemplo un haluro de alquilo o sulfato de alquilo.

La mayoría de los ésteres de etano de la fórmula general XVI que tiene el grupo $Y = -CH_2-CH_2$ puede prepararse también a partir de los ésteres de eteno correspondientes de la fórmula general XVI que tiene el grupo $Y = -CH=CH-$ mediante reducción.

A continuación se dá una descripción, a título de ejemplo, de los métodos de preparación de los compuestos del presente invento.

Ejemplo 1 -

5,14-(1-propiloxi-carboniletano)-tebainona.

(I, $R = H$, $R^2 = Me$, $R^4 = n-Pr$, $Y = \text{eteno}$)

Se calentó 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-

335706

-20-



335.406

5. O-metil-7-propiloxi-carbonildihidrotebainol (1 gm) en ácido clorhídrico 2N (10 ml) durante 5 minutos en un baño de agua hirviendo. Se enfrió la solución, se neutralizó con amoniaco y se cristalizó el sólido (0,7 gm) a partir de etanol acuoso, t.f. 94°C. (Hallado: C, 70,1; H, 7,1%. $C_{24}H_{29}NO_5$ necesita C, 70,0; H, 7,1%).

10. Ejemplo 2 -

5,14-(1-fenetoxicarboniletano)-tebainona

(I, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^4 = CH CH Ph$, Y = etano)

15. Se calentó hidrocioruro de 5,7-dihidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-fenetoxi-carbonildihidro-tebainol (0,7 gm) en un baño de agua hirviendo en una mezcla de fenetanol (2 ml) y una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter (2 ml) durante 1½ hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida a 100°C y se trituró el residuo con éter árido. El producto, como hidrocioruro, se cristalizó a partir de etanol en forma de prismas (0,23 gm) t.f. 231-235°C (descomposición). (Hallado: C, 68,3; H, 6,3%; $C_{29}H_{31}NO_5HCl$ necesita C, 68,3; H, 6,3%).

20. La tabla siguiente contiene ejemplos de la preparación de ésteres de tebainona preparados por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 1 y 2. Estos compuestos preparados por el procedimiento general del Ejemplo 2, emplearon el alcohol apropiado R^4OH como disolvente en lugar de fenetanol.

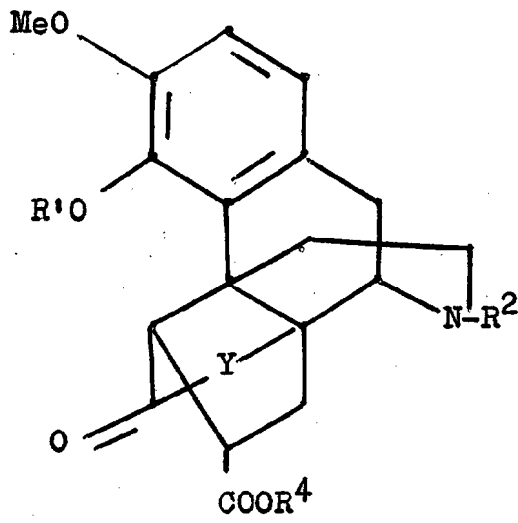
25. Los símbolos R^1 , R^2 , R^4 e Y usados en la Tabla se refieren a compuestos de la fórmula general:-

30.

335706

-21-




106



335706

335706

T A B L A I
Esteres de tebainona

Ejemplo nº	R ¹	R ²	R ⁴	Y	Método de ejemplo	% de rendi- miento	Punto de fusión de la base		% hallado		Fórmula	% necesario		Punto físico HCl.
							C	H	C	H		C	H	
3	H	Me	Et	a	1	-	165 ^s	69.6	6.7		C ₂₃ H ₂₇ NO ₅	69.5	6.8	-
4	Me	Me	Et	a	1	-	78 ^s	69.5	7.0		C ₂₄ H ₂₉ NO ₅	70.0	7.1	-
5	H	Me	1-Pr	a	1	25	137 ^s	69.7	7.0		C ₂₄ H ₂₉ NO ₅	70.0	7.1	-
6	H	me	CH ₂ CH=CH ₂	a	2	6	-	64.6	6.2		C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ .HCl.	64.6	6.3	205-7 ^s
7	H	Me	n-Bu	b	2	20	-	62.7	7.5		C ₂₅ H ₃₃ NO ₅ .HCl.H ₂ O	62.3	7.5	148-11 ^s
8	H	Me	CH ₂ - 	a	1	25	88-90 ^s	68.9	7.1		C ₂₆ H ₃₁ NO ₆	68.9	6.9	-
9	H	Me	C ₂ H ₄ OBt	a	2	30	-	62.6	6.8		C ₂₅ H ₃₁ NO ₆ .HCl	62.8	6.8	177-9 ^s
10	H	Me	C ₂ H ₄ N 	a	2 +	7	94-7 ^s	67.8	7.3		C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₆	67.2	7.1	-
11	H	H	sec - Bu	a	2	10	198-200 ^s	70.3	7.5		C ₂₄ H ₂₉ NO ₅	70.0	7.1	-
12	H	1-Am	n-Bu	a	2	39	-	63.8	7.8		C ₂₉ H ₃₇ NO ₅ .HCl ₂ H ₂ O	63.1	7.7	140-11 ^s
13	H	CH ₂ CH=CH ₂	n-Am	a	2	30 ^x	-	65.4	7.5		C ₂₈ H ₃₅ NO ₅ .H ₂ O.H ₂ O	65.8	7.3	143-6 ^s
14	H	CH ₂ C=CH	n-Pr	a	2	-	78-80 ^s	71.9	7.0		C ₂₆ H ₂₉ NO ₅	71.7	6.7	-
15	H	CH ₂ - 	n-Pr	a	2	44 ^x	-	66.4	7.5		C ₂₈ H ₃₅ NO ₅ .HCl	67.0	7.2	208-214 ^s

♦ Se uso como disolvente ácido acético glacial en lugar del alcohol R²OH
 x Rendimiento general a partir del éster de tebaina, no habiéndose aislado tebainol.

335706

335706 -23- 16



Los nombres de los compuestos indicados en la Tabla 1 son los siguientes:-

3. 5,14-(1-etoxicarboniletano)-tebainona.
4. 4-O-metil-5,14-(1-etoxicarboniletano)-tebainona.
5. 5,14-(1-isopropiloxicarboniletano)-tebainona.
6. 5,14-(1-aliloxicarboniletano)-tebainona.
7. 5,14-(1-butiloxicarboniletano)-dihidro-tebainona.
10. 8. 5,14-(1-tetrahidrofurfuriloxicarboniletano)-tebainona.
9. 5,14-(1-etoxietoxicarboniletano)-tebainona.
10. 5,14-(1-morfolinoetoxicarboniletano)-tebainona.
15. 11. 5,14-(1-sec-butiloxicarboniletano)-nortebainona.
12. N-isoamil-5,14-(1-butiloxicarboniletano)-nortebainona.
13. N-alil-5,14-(1-amiloxicarboniletano)-nortebainona.
20. 14. N-propargil-5,14-(1-propiloxicarboniletano)-nortebainona.
15. 15. N-ciclobutilmetil-5,14-(1-propiloxicarboniletano)-nortebainona.

25. Ejemplo 16 -

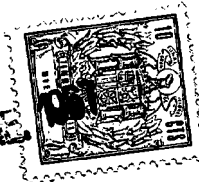
4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-cianoetano)-tebainol

(a) 6,14-endoetano-7-ciano-tetrahidrotebainona (10 gms) en éter (200 ml) se añadió a una solución agitada hirviendo de ioduro de metilmagnesio (con 2,52 gms de magnesio y 15,4 gms de metilioduro) en

30.

335706

16



-24-

- éter (100 ml). Se agitó la mezcla bajo reflujo durante cuatro horas y se vertió en un exceso de cloruro de amonio saturado. Se separó la capa de éter, se secó y evaporó y se recristalizó el residuo cristalino (9 gms) a partir de metanol en forma de prismas casi blancos; t.f. 234°C (Hallado: C, 72,8; H, 6,8%. $C_{22}H_{24}N_2O_3$ necesita C, 72,5; H, 6,7%). μ max 2800 cm^{-1} . (C = N).
- (b) 6,14-endoetano-7-cianotetrahidrotebainona
10. (10 gms) se añadió a una solución de potasio (5 gms) en t-butanol árido (200 ml) y se mantuvo la mezcla a 65°C durante 15 minutos, después de lo cual, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se aisló el producto mediante extracción por éter como anteriormente. El producto se obtuvo en forma de prismas; t.f. 234°C, idéntico (t.f., t.f. mezclada y espectro IR) al material preparado por el procedimiento (a).
- 15.

Ejemplo 17 -

20. 5,14-(1-ciano)-tebainona

- Se hidrolizó el nitrilo preparado en el ejemplo 16 calentándolo en una solución de ácido clorhídrico 2N en el baño de vapor durante 5 minutos. Se precipitó la base con amoníaco y se recristalizó a partir de metanol en forma de prismas; t.f. 200°C. (Hallado: C, 72,1; H, 6,2%. $C_{21}H_{22}N_2O_3$ necesita C, 72,0; H, 6,3%). μ max 2800, 1690 cm^{-1} .
- 25.

Ejemplo 18 -

4,0-metil-5,14-(1-cianoetano)-tebainona

30.

Se añadió 6,14-endoetano-7-cianotetra-



335.406

335706 -25-

hidrotebainona (60 gms) a una solución de potasio (24 gms) en t-butanol (400 ml.) y se añadió ioduro de metilo (60 ml.) a la solución roja resultante. Se agitó la mezcla a unos 65°C durante una hora, se vertió en cloruro de amonio acuoso y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa una vez con éter y las soluciones orgánicas combinadas se evaporaron hasta la aridez. El residuo recristalizó a partir de metanol dando prismas (50 gms) de 5,7-dehidro-4,6-0-dimetil-6,14-endoeteno-7-cianodihidrotebainol; t.f. 187°C. (Hallado: C, 72,6; H, 6,9; $C_{23}H_{26}N_2O_3$ necesita C, 72,0; H, 6,3%). μ max 2800 cm^{-1} .

Ejemplo 19 -

15.

4,0-etil-5,14-(1-cianoetano)-tebainona.

Se repitió el procedimiento de transposición y alquilación empleado en el ejemplo 18 usando bromuro de etilo en lugar de ioduro de metilo. El producto (20 gms a partir de 30 gms de nitrilo)

20.

recristalizó a partir de metanol acuoso en forma de agujas dando 5,7-dehidro-4-0-etil-6,14-endoeteno-7-cianodihidrotebainol; t.f. 120°C. (Hallado: C, 73,0; H, 7,3%. $C_{24}H_{28}N_2O_3$ necesita C, 72,5; H, 6,7%). μ max 2800 cm^{-1} .

25.

Se hidrolizó esta base calentándola en ácido clorhídrico 2N a 100°C durante 5 minutos. El producto recristalizó a partir de metanol acuoso en forma de prismas; t.f. 200°C (Hallado: C, 69,9; H, 6,7%. $C_{23}H_{26}N_2O_3 \cdot H_2O$ necesita C, 69,7; H, 7,1%)

30.

μ max 2800, 1690 cm^{-1} .

335706

-26-

Ejemplo 20 -4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetileteno)-tebainol

5. Se hirvió bajo reflujo 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaina (50 gms) con hidróxido de potasio (50 gms) en metanol (500 ml.) durante una hora, en cuyo período se separó el material cristalino. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml.), se enfrió y se recogió el sólido. El producto se obtuvo en forma de prismas color crema pálido (40 gms) t.f. 168°C. El producto cristalizó a partir de metanol con una t.f. de 170°C. (Hallado: C, 72,3; H, 7,1; $C_{23}H_{27}NO_4$ necesita C, 72,4; H, 7,1%). μ max 1715 cm^{-1} .
- 10.

Ejemplo 21 -5,7-dehidro-4,6-O-dimetil-6,14-endoetano-7-acetildihidrotebainol.

15. (a) Se añadió 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaina (10 gms, 1 mol) en t-butanol árido (20 ml.) a una solución de potasio (1,1 gm) en t-butanol (30 ml.) y se calentó la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Se añadió entonces ioduro de metilo (3,5 gms, 0,95 mol) y se agitó la mezcla durante 15 minutos, después de lo cual se vertió en agua y se aisló el producto mediante extracción con éter. La evaporación de los extractos desecados produjo una goma amarilla viscosa que cristalizó al dejarla en reposo. El producto recristalizó a partir de éter de petróleo (t.e. 80-100°C) en forma de prismas de color crema pálido; t.f. 116°C. (Hallado: C, 73,1; H, 7,3; $C_{24}H_{29}NO_4$ necesita C, 73,0; H, 7,3%). μ max 1715 cm^{-1}
- 20.
- 25.
- 30.

335706

-27-



(b) Se añadió 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-tebainol (32 gms) (preparado como en el ejemplo 20) en t-butanol (100 ml) a una solución de potasio (12 gms) en t-butanol (200 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos a 50°C. Se añadió ioduro de metilo (40 gms) a la mezcla que después se agitó durante dos horas. El ioduro de sodio precipitado se separó por filtración y se evaporó el filtrado hasta la aridez, extrayéndose totalmente el residuo con éter. El extracto de éter al evaporarse proporcionó un aceite viscoso que cristalizó al quedar en reposo. El producto recristalizó a partir de éter de petróleo (t.e. 80-100°C) en forma de prismas de color crema pálido; t.f. 115-116°C. Este producto resultó idéntico (t.f. mezclado y espectro IR) al material preparado como en (a).

Ejemplo 22 -

5,14-(1-acetiletano)-tebainona

(a) Se disolvió 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-tebainol (20 gms) (preparado como en el Ejemplo 20) en ácido clorhídrico 2N (100 ml.) y se neutralizó la solución con amoníaco. Se recogió el producto (18 gms), se lavó y recristalizó a partir de metanol en forma de prismas blancos, t.f. 200°C. (Hallado: C, 71,7; H, 6,9. $C_{22}H_{25}NO_4$ necesita C, 71,9; H, 6,8%). μ max 1690, 1715 cm^{-1} . El producto recristalizó a partir de etanol acuoso en forma de prismas, como monohidrato, t.f. 169-170°C. (Hallado: C, 68,7; H, 6,9. $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot H_2O$ necesita C, 68,6; H, 7,0%).

335706

-28-



5. (b) Se añadió lentamente tribromuro de sodio (3,21 gms) a una solución agitada enfriada con hielo de 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaina (5 gms) en cloruro de metileno (50 ml.). Se dejó templar la mezcla a +5°C y se mantuvo a esa temperatura durante 60 minutos. Entonces se añadió con cuidado agua de hielo, seguido de amoníaco acuoso. Entonces se separó la solución de cloruro de metileno, se secó y evaporó y se cristalizó y recrystalizó el residuo a partir de etanol. El producto (2,5 gms) se obtuvo en forma de prismas blanco mate; t.f. 198-199°C, solo mezclado con una muestra auténtica preparada como en (a). El espectro infrarrojo de ambas muestras era también idéntico.
- 10.
15. Ejemplo 23 -
4,0-metil-5,14-(1-acetiletano)-tebainona
20. (a) Se añadió lentamente sulfato de metilo (40 gms) a una solución caliente vigorosamente agitada de 5,14-(1-acetiletano)-tebainona (50 mgs) e hidróxido de potasio (20 gms) en agua. Se separó el producto en forma de sólido de color crema (48 gms) que se recogió y recrystalizó a partir de 2-etoxietanol acuoso en forma de prismas blancos (35 gms) t.f. 183°C. (Hallado: C, 72,1; H, 7,2; $C_{23}H_{27}NO_4$ necesita C, 72,4; H, 7,1%). M_{max} 1690, 1715 cm^{-1}
25. (b) Se disolvió 5,7-dehidro-4,6-O-dimetil-6,14-endoeteno-7-acetil-dihidrotebainol (1 gm) en ácido clorhídrico 2N (10 ml) y se neutralizó la solución con amoníaco. Se recogió el sólido precipitado y se recrystalizó a partir de 2-etoxietanol acuoso.
- 30.

335706

16-1987

-29-

El producto tenía una temperatura de fusión de 183°C. y resultó idéntico (t.f. mezclada y espectro IR) al material preparado según (a).

5. (c) Se añadió 5,7-dehidro-4,6-O-dimetil-6,14-éndoeteno-7-cianodihidrotebainol (6,1 gms) en tetrahidrofurano (200 ml.) a una solución agitada hirviendo de ioduro de metilmagnesio (con 2 gms de magnesio y 4,6 g de ioduro de metilo) en tetrahidrofuran (100 ml.). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante cinco horas y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa una vez con éter. Las soluciones combinada orgánicas desecadas se evaporaron proporcionando un sólido; t.f. 183°C. El producto era idéntico (t.f. y espectro IR) al material preparado según (a).

Ejemplo 24 -

4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-dihidro-tebainol.

20. Se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C y 3,86 kgs/cm² una suspensión de 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-tebainol (20 gms) en 2-etoxietanol (200 ml. destilado a partir de sodio) en presencia de un 5% de rodio sobre alumina (1 gm) durante tres horas. Al final de este periodo, se había disuelto la base y cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró y evaporó la solución y el residuo sólido se recristalizó a partir de etanol (100 ml.) en forma de prismas blancos (14 gms.) t.f. 158-160°C.
30. (Hallado: C, 72,0; H, 7,6; N, 3,8. C₂₃H₂₉NO₄ necesi-

335706

-30-



ta C, 72,0; H, 7,6; N, 3,7%) μ max 1715 cm^{-1} .

Ejemplo 25 -

5,14-(1-acetiletano)-dihidrotebainona-6-enol-metil éter

5. Se agitó en atmósfera de hidrógeno a 20°C y 3,86 kgs/cm² una suspensión de 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-tebainol (10 gms) en 2-etoxietanol (200 ml) en presencia de un 10% de paddingo sobre carbón vegetal (0,5 gm) durante dos horas, al final de cuyo período cesó la absorción de hidrógeno.
10. La evaporación de la solución filtrada dió un aceite que disolvió en éter (50 ml.) separándose un sólido cristalino (6,2 gms). Se averiguó que el producto era una mezcla de 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-dihidrotebainol (véase el Ejemplo 24) y se recuperó el producto deseado (3,4 gms) mediante recristalización a partir de etanol, lavado rápido de los cristales con éter (2 x 20 ml) y posterior recristalización a partir de etanol, en forma de prismas blancos; t.f. 161-163°C. (Hallado: C, 72,1; H, 7,4. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ necesita C, 72,0; H, 7,6%). μ max 1675, 1700 cm^{-1} .
- 15.
- 20.

Ejemplo 26 -

Hidrocioruro de 5,14-(1-acetiletano)-dihidrotebainona

- (a) Se preparó a partir de la base del Ejemplo 24, también a partir de la base del Ejemplo 25, y aún mejor mediante hidrólisis de la mezcla cruda de las dos bases del Ejemplo 25. Las bases (25 gms) se disolvieron en ácido clorhídrico-N (100 ml.) y al cabo de una hora, se recogió el producto; t.f. 197-198°C. (Hallado: C, 61,7; H, 7,6; Cl, 8,0; N, 3,2.
- 25.
30. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ necesita C, 62,3; H, 7,1; Cl, 8,4;

335706

-31-



5. N, 3,3%). La base libre se recuperó tratando la sal con una solución de bicarbonato sódico y extrayendo con cloroformo. Se recristalizó a partir de etanol en forma de prismas blancos; t.f. 205-207°C. (Hallado: C, 71,3; H, 7,5; N, 3,8. $C_{22}H_{27}NO_4$ necesita: C, 71,5; H, 7,4; N, 3,8%). μ max 1720, 1700 cm^{-1} .
- (b) Este compuesto se preparó también a partir de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaina por el procedimiento del Ejemplo 29 con un rendimiento general del 51%. La temperatura de fusión de la base y el hidrocioruro fueron idénticos a los de los productos obtenidos por el método (a).

10. Ejemplo 27 -

4,0-metil-5,14-(1-acetiletano)-dihidrotebainona

15. (a) Se disolvió la mezcla de las bases (5 gms) preparadas en el Ejemplo 26 en una cantidad mínima de ácido clorhídrico 2N y se diluyó la solución con agua hasta 70 ml. Se añadió solución de hidróxido de sodio 2N hasta que se volvió a disolver el precipitado seguido de otros 50 ml. Entonces se añadió sulfato de dimetilo (5 ml.) y se agitó la mezcla durante una hora después de lo cual se recogió el sólido, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol. El producto se obtuvo en forma de prismas blancos (2 gms); t.f. 165-167°C. (Hallado: C 71,8; H, 7,7; N, 3,7. $C_{23}H_{29}NO_4$ necesita C, 72,0; H, 7,6; N, 3,7%).
20. (b) Este compuesto se preparó también a partir de 5,14-(1-acetil-etano)-dihidrotebainona por el método del Ejemplo 23 (a) con un 65% de rendimiento.
25. (a) Se disolvió la mezcla de las bases (5 gms) preparadas en el Ejemplo 26 en una cantidad mínima de ácido clorhídrico 2N y se diluyó la solución con agua hasta 70 ml. Se añadió solución de hidróxido de sodio 2N hasta que se volvió a disolver el precipitado seguido de otros 50 ml. Entonces se añadió sulfato de dimetilo (5 ml.) y se agitó la mezcla durante una hora después de lo cual se recogió el sólido, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol. El producto se obtuvo en forma de prismas blancos (2 gms); t.f. 165-167°C. (Hallado: C 71,8; H, 7,7; N, 3,7. $C_{23}H_{29}NO_4$ necesita C, 72,0; H, 7,6; N, 3,7%).
30. (b) Este compuesto se preparó también a partir de 5,14-(1-acetil-etano)-dihidrotebainona por el método del Ejemplo 23 (a) con un 65% de rendimiento.



El producto era idéntico al obtenido por el método (a).

335706

Ejemplo 28 -

N-alil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona

5. Se preparó N-alil-4,6-dehidro-6-Q-metil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainol añadiendo lentamente una solución de hidróxido de potasio (4,8 gms) en metanol (50 ml.) a una solución hirviendo de hidrocloreto de N-alil-6,14-endoeteno 7-acetil-tetrahidro-
10. nortebaina (11 gms) en metanol (50 ml.), haciéndose hervir entonces la mezcla bajo reflujo durante una hora. Se diluyó la solución con agua y se extrajo con cloroformo para obtener una mezcla de dos bases (11 gms). Una parte de este producto (8 gms) se cristalizó a partir de metanol para obtener 2,6 gms de
15. 5,14-(1-acetiletano)-tebainona dimetilquetal en forma de sólido cristalino t.f. 106-107°C. (Hallado: C, 70,0; H, 7,7; N, 3,5. $C_{26}H_{31}NO_5$ necesita C, 71,0; H, 7,6; N, 3,2%). El licor madre de esta cristalización se diluyó con agua y se recrystalizó el sólido precipitado (2 gms) a partir de metanol para dar
20. el producto deseado (1,1 gm) en forma de prismas blancos; t.f. 129-130°C. (Hallado: C, 73,3; H, 7,0; N, 3,7. $C_{25}H_{29}NO_4$ necesita C, 73,7; H, 7,2; N, 3,4%).
25. μ max 1715 cm^{-1} .

30. La N-alil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona se preparó mediante hidrólisis de los dos productos arriba descritos por separado o juntos disolviéndolos en ácido clorhídrico 2N seguido de su neutralización con amoníaco para obtener el sólido;



t.f. 110-112°C. Rendimiento general 60%. (Hallado: C, 71,6; H, 7,0%. $C_{24}H_{27}NO_4 \cdot H_2O$ necesita C, 71,4; H, 6,8%).

335706

Ejemplo 29 -

N-propargil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.

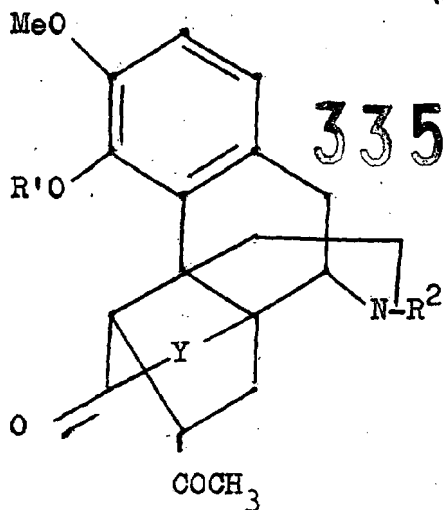
Se transpuso hidrocioruro de N-propargil-6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidronortebaina (10 gms) hirviéndolo con hidróxido de potasio (4,8 gms) en metanol (100 ml.) durante una hora para formar N-propargil-4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainol. La base, aislada mediante extracción con cloroformo, dió un producto en forma de prismas. t.f. 177-179°C. (Hallado: C, 73,7; H, 6,7; $C_{25}H_{27}NO_4$ necesita C, 74,0; H, 6,7%).

15.

Entonces se preparó N-propargil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona mediante hidrólisis ácida de la base. El producto tenía una t.f. de 114°C. (Hallado: C, 70,4; H, 6,7; N, 3,9. $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot H_2O$ necesita C, 70,4; H, 6,6; N, 3,4%). M_{max} 1690, 1715 cm^{-1} . Rendimiento 60%.

20.

En la Tabla 2 se exponen los detalles de ejemplos adicionales de la preparación de cetonas de la fórmula general:-



335706

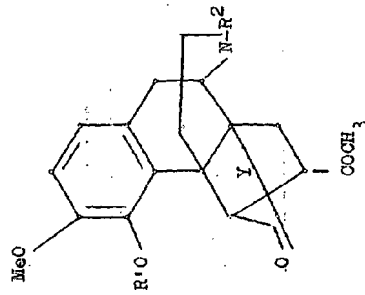


Los nombres de las cetonas enunciadas en la Tabla 2 son los siguientes:

30. 5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.
31. 4,0-etil-5,14-(1-acetiletano)-tebainona.
5. 32. N-etil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.

335706
T A B I A 2
Esteres de tebaínone

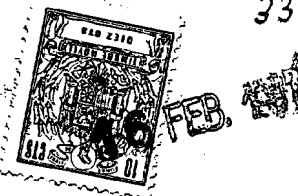
Ejemplo nº	R ¹	R ²	Y	Método de ejemplo	% de rendimiento	Punto de fusión de la base	% hallado		Fórmula	% necesario		Punto de fusión hidrócloruro
							II	I		C	H	
30	H	H	a	29	60	-	-	-	-	-	-	275*
31	Et	Me	a	23a	60	166*	72.7	7.0	C ₂₄ H ₂₉ NO ₄	72.9	7.3	-
32	H	Ft	a	29	65	158*	72.6	7.3	C ₂₃ H ₂₇ NO ₄	72.4	7.1	-
33	H	n-Fr	a	29	55	175*	72.5	7.2	C ₂₄ H ₂₉ NO ₄	72.9	7.3	-
34	H	n-Bu	a	29	40	-	77.8	7.5	C ₂₅ H ₃₁ NO ₄ ·HCl	67.4	7.2	285-290*
35	H	n-C ₆ H ₁₃	a	29	40	-	77.8	7.2	C ₂₆ H ₃₃ NO ₄ ·HCl	67.9	7.3	226-230*
36	H	CH ₂ CH=OMe ₂	a	29	35	-	-	-	-	-	-	220-225*
37	H	CH ₂ CH=CH ₂	b	29	20	-	-	-	-	-	-	210-215*



335706

335706

-36-



335.706

33. N-propil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona
34. N-butil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.
35. N-hexil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.
36. N-3,3-dimetilalil-5,14-(1-acetiletano)-nortebainona.
37. N-alil-5,14-(1-acetiletano)dihidronortebainona.

Ejemplo 38 -

Etil-5,7-dehidro-6-O-metil-6,14-endoetanohidrotebainol-7-carboxilato.

(I:R¹ = H, R² = Me, R⁵ = Et, Y = eteno)

Se añadió etil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato (15 gms) en t-butanol árido (100 ml.) a una solución de potasio (6 gms) en t-butanol (150 ml.) y se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 15 minutos. La solución resultante se dejó enfriar y se vistió en un exceso de cloruro de amonio saturado y se separó la capa orgánica, concentrándola a presión reducida y manteniéndola en el refrigerador hasta el día siguiente. Se recogió el éster cristalino (14 gms) y se recristalizó a partir de metanol en forma de prismas blancos, t.f. 180°C. (Hallado: C, 67,1; H, 7,0. C₂₄H₂₉NO₅·H₂O necesita C, 67,2; H, 7,2%). μ_{max} 1715 cm⁻¹.

Ejemplo 39 -

Etil-5,7-dehidro-4,6-O-dimetil-6,14-endoeteno-dihidrotebainol-7-carboxilato.

(I:R¹ = R² = Me, R⁵ = Et, Y = eteno)

Se calentó etil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato (10 gms) con una solución

335706-37-



- de potasio (4 gms) en t-butanol árido (150 ml.) bajo reflujo durante 15 minutos y entonces se añadió lentamente ioduro de metilo (8 ml.) en t-butanol (20 ml) agitando vigorosamente la mezcla. Se filtró y evaporó la mezcla, dejando un residuo semisólido, que se extrajo completamente con éter. La evaporación del extracto de éter dió una goma viscosa que se recristalizó a partir de metanol acuoso en forma de prismas; t.f. 100°C. (Hallado: C, 70,2; H, 7,1%. $C_{25}H_{32}NO_5$ necesita C, 70,6; H, 7,3%).
- 5.
10. Ejemplo 40 -
Propil-5,7-dehidro-6-0-metil-6,14-endoetenodihidro-
tebainol-7-carboxilato.
- (I: $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^5 = n-Pr$, Y = eteno)
15. (a) Se añadió una solución de etil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato (10 gms) en benceno árido (50 ml.) a una solución de sodio (1 gm.) en n-propanol (10 ml.). La mezcla se hirvió bajo reflujo durante 3 horas con una cabeza de toma variable Whitmore Lux regulada de forma que se separara una gota de cada veinte del líquido refluente. La mezcla resultante se virtió en un exceso de ácido clorhídrico 2N, se separó la capa acuosa y se hizo alcalina con amoníaco. Se recogió la base y se recristalizó a partir de 2-etoxi-etanolacuoso para obtener el producto (8 gms) en forma de prismas t.f. 68°C. (Hallado: C, 70,5; H, 7,3%. $C_{25}H_{31}NO_5$ necesita C, 70,6; H, 7,3%) $\mu_{Max} 1715\text{ cm}^{-1}$.
- 20.
25. (b) En lugar de verter la mezcla de la reacción en ácido clorhídrico 2N como en (a), se virtió
- 30.

335706-38-16

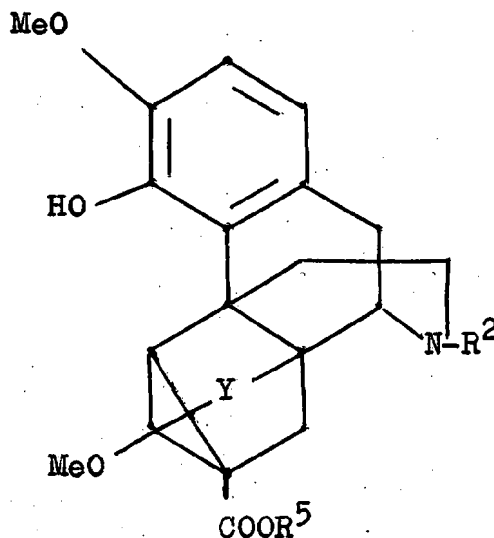


5.

la mezcla de la reacción en una solución de cloruro de amonio saturado. Se separó y evaporó la solución de benceno. Se purificó la base mediante cristalización a partir de celosolve acuoso y después etanol acuoso; t.f. 68°C; rendimiento 28%. (Hallado: C, 70,2; H, 7,4%. $C_{25}H_{31}NO_5$ necesita C, 70,6; H, 7,3%.

10.

En la Tabla 3 se da una relación de los ésteres de la siguiente fórmula general que se prepararon mediante el mismo procedimiento general descrito anteriormente pero empleando otros alcoholes para la reacción de cambio. En la columna encabezada "Y", "a" representa grupos eteno y "b" representa el grupo etano.



15.

Los nombres de los compuestos expuestos de una forma específica en los ejemplos 38 a 58 son los siguientes:

38. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-etoxicarboxil-dihidrotebainol.

335706 16

-39-



- 5.
39. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-4,6-O-dimetil-7-
etoxicarbonil-dihidroetebainol.
40. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-pro-
piloxicarbonil-dihidroetebainol.
41. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-iso-
propiloxicarbonil-dihidroetebainol.
42. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-butilo-
xicarbonil-dihidroetebainol.
- 10.
43. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-isobu-
tiloxicarbonil-dihidroetebainol.
44. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-ami-
loxicarbonil-dihidroetebainol.
45. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-ciclo-
hexiloxicarbonildihidroetebainol.
- 15.
46. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-furfu-
riloxi-carbonildihidroetebainol.
47. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-dietil-
aminoetoxi-carbonildihidroetebainol.
- 20.
48. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-morfo-
linoetoxi-carbonildihidroetebainol.
49. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-etoxi-
carbonil-dihidroetebainol.
50. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-tetra-
hidrofurfuriloxicarbonildihidroetebainol.
- 25.
51. 5,7-dehidro-6,14-endoetano-6-O-metil-7-butilo-
xicarbonil-dihidroetebainol.
52. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-fene-
toxicarbonil-dihidroetebainol.
- 30.
53. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-alilo-
xicarbonil-dihidroetebainol.

335706

-40-



5.

54. 5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-sec-butiloxicarbonildehidronortebainol.

55. N-alil-5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-amiloxi-carbonildihidronortebainol.

56. N-propargil-5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-propiloxicarbonildihidronortebainol.

57. N-ciclobutilmetil-5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-propiloxicarbonildihidronortebainol.

10.

58. N-3-3-dimetilalil-5,7-dehidro-6,14-endoeteno-6-O-metil-7-butiloxicarbonildihidronortebainol.

15.

El invento no queda limitado a los detalles de los ejemplos anteriores. Se debe entender además que el invento comprende también los procedimientos generales para la elaboración de los compuestos que se han descrito de una forma general empleando los medios descritos con detalle anteriormente. Además, el invento comprende también las composiciones farmacéuticas en dosificación unitaria o de cualquier otra forma, que comprenden por ejemplo,

20.

de 1 a 50 mg de uno de los nuevos compuestos descritos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo, como por ejemplo un vehículo inerte de los empleados en farmacia, para dichos compuestos. El invento comprende también los procedimientos a emplear para el tratamiento de animales distintos al homo sapiens mediante la administración al animal de uno de los nuevos compuestos

25.

descritos en la memoria.

30.

335706

-41-

16 ENE 1951



Los compuestos producidos según los ejemplos específicos expuestos a continuación han sido probados con relación a sus propiedades farmacéuticas. Los resultados son los siguientes:...





5.	Ejemplo Nº	ED50 (mg/kg)	LD50(mg/kg)	Dosis unitaria aproximada para humanos (mili- gramos)
	22	3.0	74	17
10.	26	3,2	-	16
	48	5,1	400	25
	49	0,5	22	2,5
	50	0,4	18	2,0

15. Las cifras ED50 son las de la analgesia (procedimiento de presión sobre el rabo) en las ratas por vía subcutánea.

Las cifras LD50 son las relativas a ratones por vía intravenosa.

335706

335706

Ejemplo nº	R ²	R ⁴	Y	Método de ejemplo	Rendimiento, %	Punto de fusión de la base		Porcentaje hallado		Fórmula	Porcentaje necesario		Pun de fus. HCl
						C	H	C	H		C	H	
41	Me	1-Pr	a	40a	5	177-80	70.5	7.3	C ₂₅ H ₃₁ NO ₅	70.6	7.3	-	
42	Me	n-Bu	a	40a	-	138	70.5	7.3	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅	70.0	7.5	-	
43	Me	1-Bu	a	40a	-	84	69.2	7.8	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ ·H ₂ O	69.6	7.6	-	
44	Me	n-Am	a	40a	-	146	71.0	7.9	C ₂₇ H ₃₅ NO ₅	71.5	7.7	-	
45	Me		a	40a	-	200	72.6	7.3	C ₂₈ H ₃₅ NO ₅	72.3	7.5	-	
46	Me	CH ₂ - 	a	40a	-	211	69.6	6.2	C ₂₇ H ₂₉ NO ₆	70.0	6.3	-	
47	Me	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	a	40a	-	-	58.8	7.3	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ HCl·H ₂ O	58.6	7.3	238	
48	Me	CH ₂ CH ₂ N ₂ O	a	40a	33	137	67.7	7.3	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₆	67.7	7.3	-	
49	Me	CH ₂ CH ₂ OEt	a	40a	55	-	52.0	6.8	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₆ ·2HCl·4H ₂ O	52.3	7.1	221	
50	Me	CH ₂ - 	a	40a	32	150-16	63.2	7.1	C ₂₆ H ₃₃ NO ₆ ·HCl	63.5	7.8	190-2	
51	Me	n-Bu	b	40b	37	-	69.3	7.2	C ₂₇ H ₃₃ NO ₆	69.4	7.1	-	
52	Me	C ₂ H ₅ Ph	a	40a	57	-	63.6	7.1	C ₂₇ H ₃₃ NO ₆ ·HCl	64.1	6.8	236	
53	Me	CH ₂ CH=CH ₂	a	40a	3	144-58	64.9	8.3	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅ ·HCl	65.3	7.6	150-160	
54	H	sec-Bu	a	40a	47	-	65.5	6.7	C ₃₀ H ₃₃ NO ₅ ·HCl·1.5H ₂ O	65.4	6.8	203-8	
55	CH ₂ CH=CH ₂	n-Am	a	40b	28	-	66.9	7.0	C ₂₅ H ₂₉ NO ₅ ·1.5H ₂ O	66.7	7.2	-	
56	CH ₂ C=CH	n-Pr	a	40b	24	129-130	64.5	7.4	C ₂₅ H ₃₁ NO ₅ ·HCl	65.0	7.0	247.8	
57	CH ₂ - 	n-Pr	a	40b	52	57-60	63.7	7.3	C ₂₉ H ₃₇ NO ₅ ·HCl·2H ₂ O	63.1	7.7	174	
58	CH ₂ CH=CH ₂	n-Bu	a	40a	55	-	71.8	7.1	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅	72.1	7.0	-	
							71.4	7.5	C ₂₉ H ₃₇ NO ₅ ·H ₂ O	71.3	7.8	-	
							67.6	7.5	C ₃₀ NO ₅ ·HCl	68.0	7.6	135-6	

335706 -44-

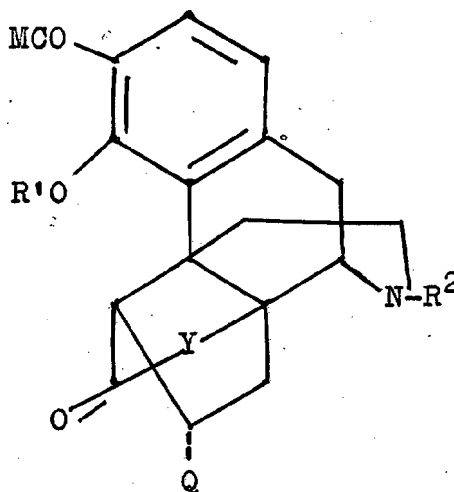


que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Inglaterra números 2193/66 de 17 de enero de 1966 y cognate 31646/66 de 14 de julio de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TEBAINA"; caracterizándose por lo siguiente:...

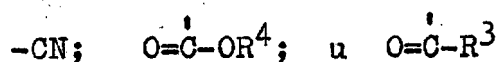
5.

10.

1ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tebaina de fórmula general:



en la que: Q representa uno de los radicales:-



15.

Y representa un eteno, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó, cuando Q es $\text{O}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OR}^4$ u $\text{O}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}^3$, un grupo etano, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo eti-



335706

-45-

- lo, un grupo propilo, el grupo $C_nH_{2n+1}CO-$ en el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotinoilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetnilo, un grupo fenacilo, un alquilo, alquenilo o alquinilo, cuyos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden contener hasta 8 átomos de carbono y, lo que es más, pueden sustituirse en los átomos de carbono numerados del 1 al 5 (siendo adyacente el átomo con el número 1 al átomo de nitrógeno)
5. por grupos alicíclico de 4 a 6 átomos de carbono, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico, o amino sustituido; suponiendo que cuando $Q = CN$, R^2 es metilo; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alicíclico que
10. contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden sustituirse en los átomos de carbono numerados del 1 al 4, siendo el átomo de carbono del número 1 adyacente al átomo de carbono que
15. lleva el átomo de oxígeno, por un grupo alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido o heterocíclico; y R^4 representa un grupo alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono, un grupo
20. alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono que puede sustituirse en uno de sus átomos de carbono por un grupo alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico o amino sustituido suponiendo
25. que el átomo de carbono número 1 unido al oxígeno
- 30.

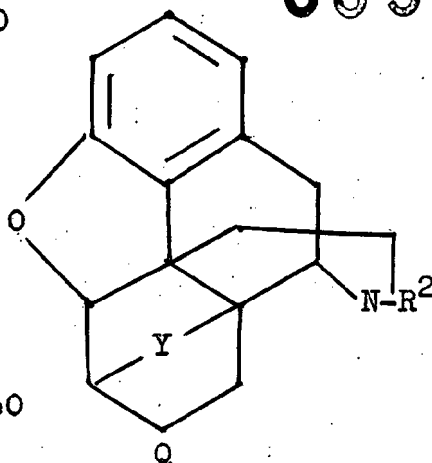


hidroxílico no lleve un doble o triple enlace, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar con un catalizador básico un compuesto de fórmula general.

MeO

335706

MeO

A

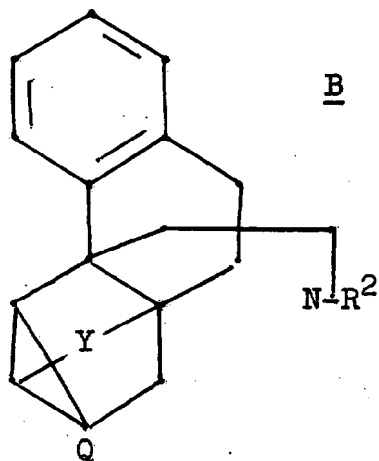
5.

en la que Q, Y, y R^2 tienen el significado arriba indicado, para así producir un compuesto de una u otra de las fórmulas generales siguientes:

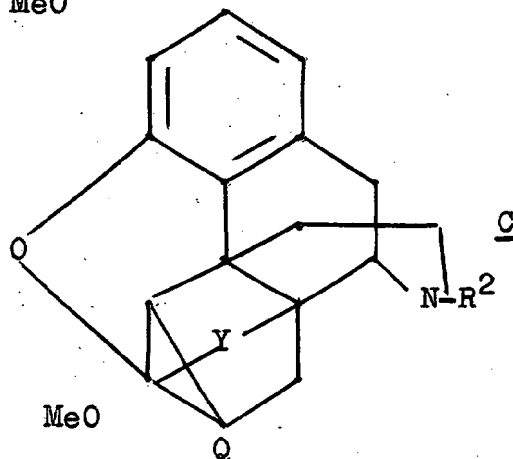
MeO

HO

MeO

B

MeO

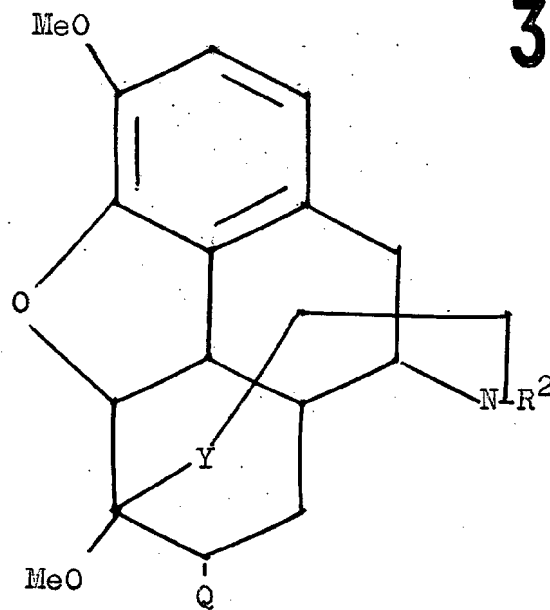
C

2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto del



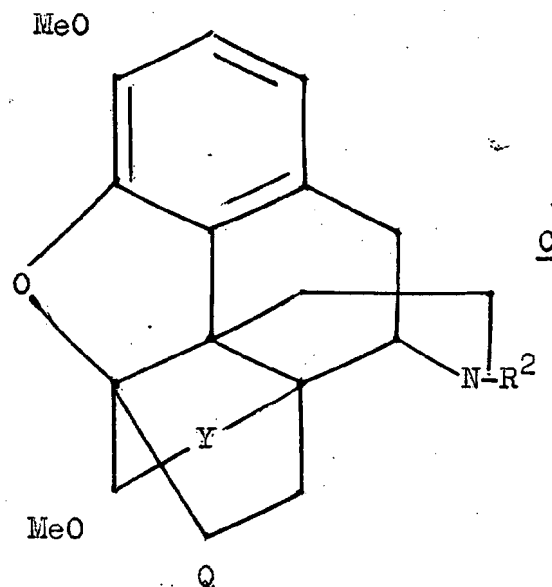
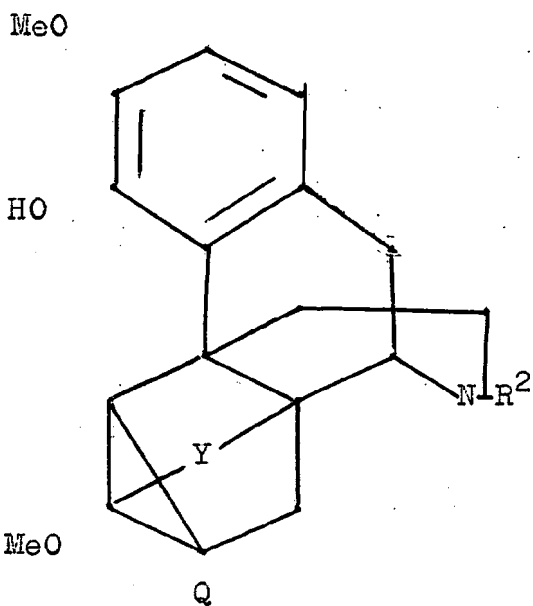
hidroxílico no lleve un doble o triple enlace, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar con un catalizador básico un compuesto de fórmula general

335706



5.

en la que Q, Y, y R^2 tienen el significado arriba indicado, para así producir un compuesto de una u otra de las fórmulas generales siguientes:



2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto del

335706⁴⁷⁻



- producto es un compuesto de fórmula general expuesta en la reivindicación 1ª en el que R^1 es hidrógeno y en el que el citado compuesto del producto se hace reaccionar con un agente alquilante o acilante para producir el compuesto análogo según la reivindicación, en el que R^1 es diferente al hidrógeno.
5. 3ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque, cuando Y es eteno, se hace reaccionar el compuesto del producto con un agente reductor para producir el compuesto análogo según la reivindicación 1ª, en el que Y es etano.
10. 4ª - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, cuando Q representa $O=C-OR^4$ en el compuesto de la fórmula general "A" y cuando R^4 es etilo o metilo, caracterizado porque la reacción del compuesto con el catalizador básico se realiza en un alcohol de fórmula general R^4OH por lo que se produce un compuesto de la fórmula general "B" en el que Q representa $O=C-OR^4$ en la que R^4 es diferente al metilo o etilo respectivamente.
15. 5ª - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la conversión del compuesto de la fórmula general "A" a un compuesto según la fórmula general de la reivindicación 1ª se realiza en presencia de un catalizador de boro, por ejemplo tribromuro de boro o trifluoruro de boro.
20. 6ª - Procedimiento, según cualquiera
- 25.
- 30.



de las reivindicaciones 1ª a 4ª, cuando Q representa el radical ciano en el compuesto de la fórmula general "B" o "C", caracterizado porque dicho compuesto se hace reaccionar con un reactivo de Grignard que contiene el radical R³ para producir el compuesto análogo en el que Q representa $O=C-R^3$.

5.

7ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tebaina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

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

Madrid, 16 ENE. 1967

RECKITT & SONS LIMITED,

J. GÓMEZ ACBÓ Y MODEI

En P. Firmado: F. Hernández Ruiz

335706