

PATENTE DE INVENCION



"BASE REARRANGED 2"

335707

335707

Memoria Descriptiva

sobre:

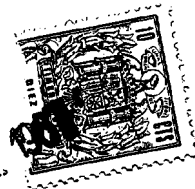
"Procedimiento para la preparación de derivados de
la tebaina"

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

Este invento se refiere a compuestos
farmacéuticos y, en particular, a nuevos derivados
de tebaina y oripavina.

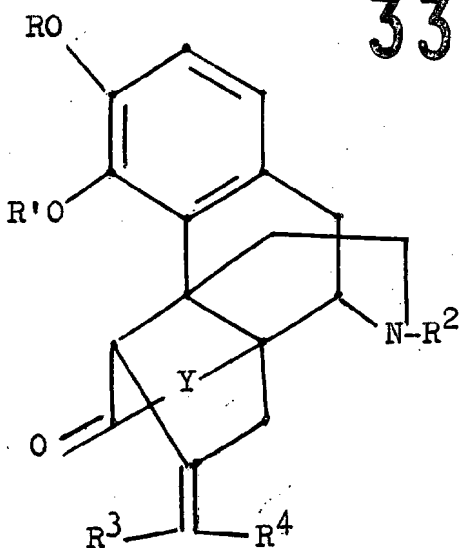
Los nuevos compuestos del invento son com-
puestos de la fórmula general:

5.



18

335707



I

en la que :

Y representa un grupo eteno (-CH=CH) o etano (-CH₂-CH₂-); R representa un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo,

5.

el grupo C_nH_{2n+1}CO- en el que n es un entero de 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotoilo; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, el grupo C_nN_{2n+1}CO- en

el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotoilo; suponiendo que cuando R = H, R¹ = H

10.

y que cuando R = acilo, R¹ sea el mismo grupo acilo; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetoni-

nil, un grupo fenacil, un alquil, alquenil o alquini-

15.

nil, cuyo grupo alquil, alquenil o alquinil puede contener hasta 8 átomos de carbono y puede sustituirse en los átomos de carbono números 1 al 5 (estando adyacente el átomo de carbono número 1 al átomo de ni-

335707-3-

16-



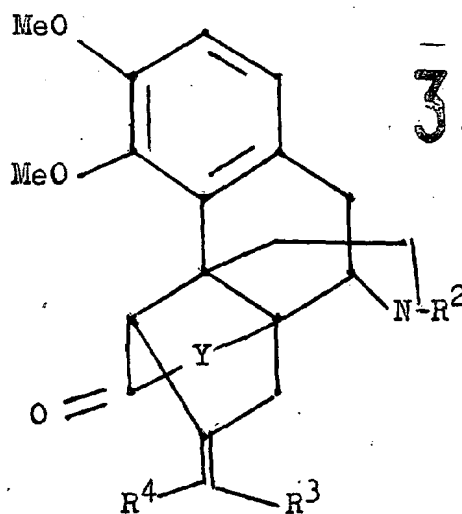
- trógeno) por grupos alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico, o amino sustituido; R^3 representa un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, un grupo arilo, o un grupo arilo sustituido; R^4 representa un átomo de hidrógeno, 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 carbono número 1 adyacente al átomo de carbono que tiene el doble enlace) por grupos alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi o ariloxi sustituido.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos del invento tienen una utilidad terapéutica por su capacidad de afectar al sistema nervioso, en particular debido a sus efectos centrales tales como las acciones analgésica, sedativa y antitusiva y, en ciertos casos, debido a su capacidad para oponerse al efecto de drogas narcóticas y también debido a su efecto deprimente ejercido sobre la función del nervio autonómico periférico.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula general I que tienen el grupo $R = R^1 =$ metilo, v.g., los compuestos de la fórmula general:
- 25.

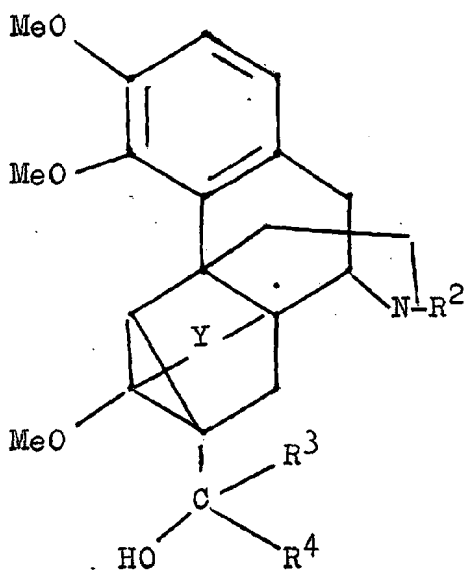


335707



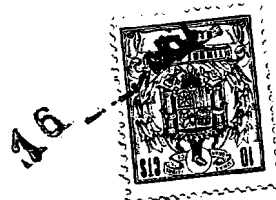
II

en la que R^2 no es hidrógeno, pueden prepararse a partir de alcoholes de la fórmula general:

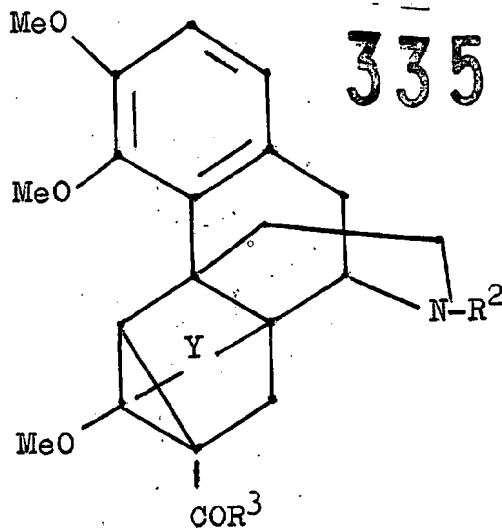


III

5. en la que R^2 no es hidrógeno, mediante hidrólisis de ácido moderada y deshidratación. Estos compuestos de la fórmula general III pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general:

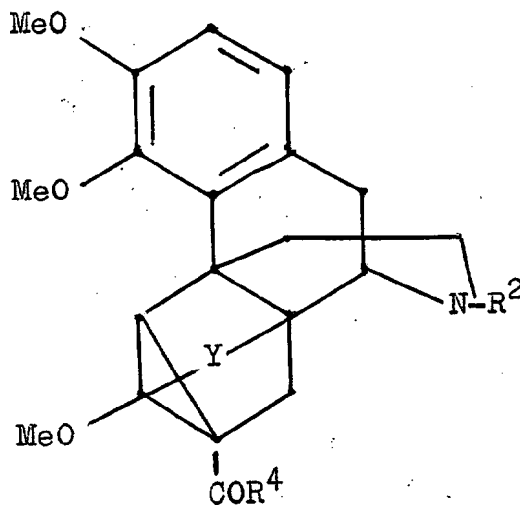


335707



IVa

5. en la que R^2 no es hidrógeno, mediante reacción con compuestos organometálicos, v.g., reactivos de Grignard R^4MgX y litio de metilo. También pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general



IVb

en la que R^2 es diferente al hidrógeno, mediante la reacción con compuestos organometálicos, v.g., reactivos de Grignard $R MgX$, y litio de metilo. Los compuestos de la fórmula general IVa y IVb se describen

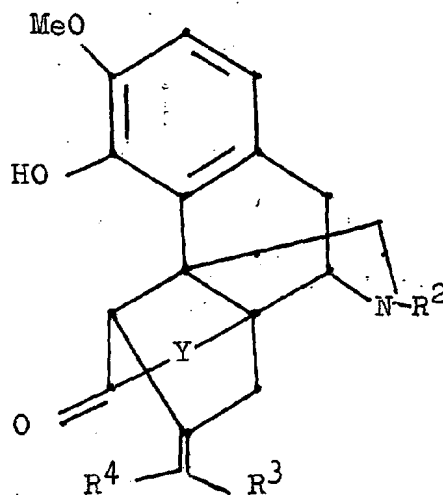
335707



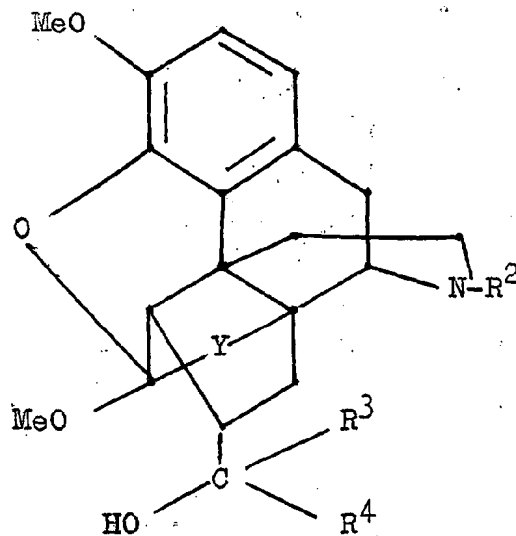
en nuestra solicitud británica de patente Nº 2193/66.

Los compuestos de la fórmula general I que tienen el grupo R = metilo, R¹ = alquilo, pueden prepararse por procedimientos similares a los empleados en la preparación de los compuestos de la fórmula general II.

5.



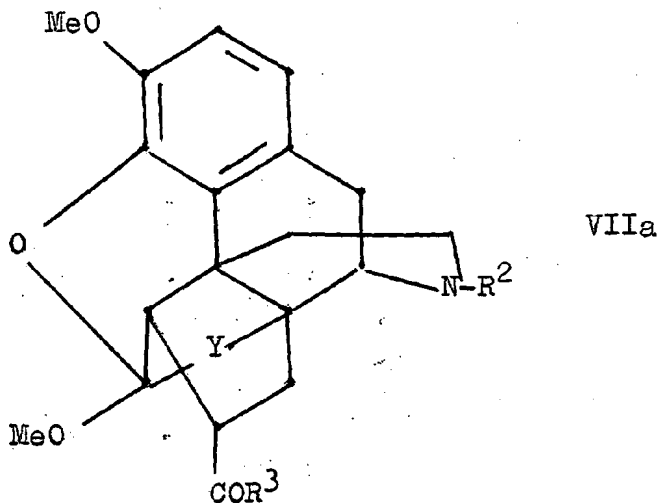
pueden prepararse a partir de alcoholes de la fórmula general:



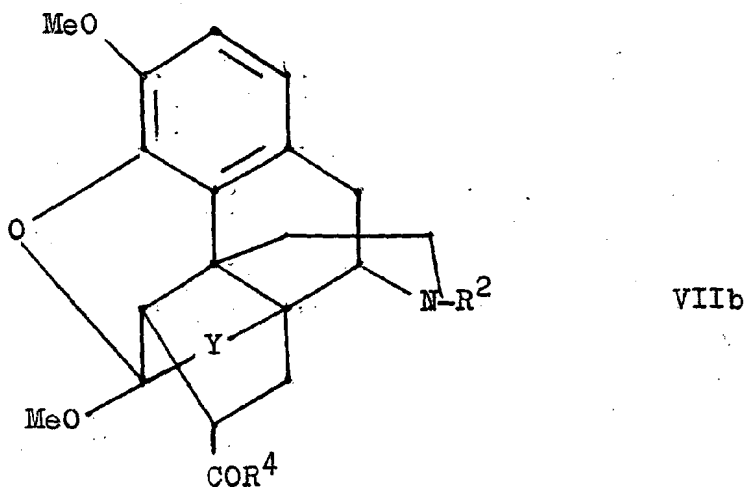
335707 -7-



mediante hidrólisis moderada de ácido y deshidratación. Estos compuestos de la fórmula general VI pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general:



5. por reacción con alquinos de litio R^4Li cuando $R^4 \neq H$, y cuando $R^4 = H$ por reducción con v.g. borohidrido sódico. También se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula general:



335707

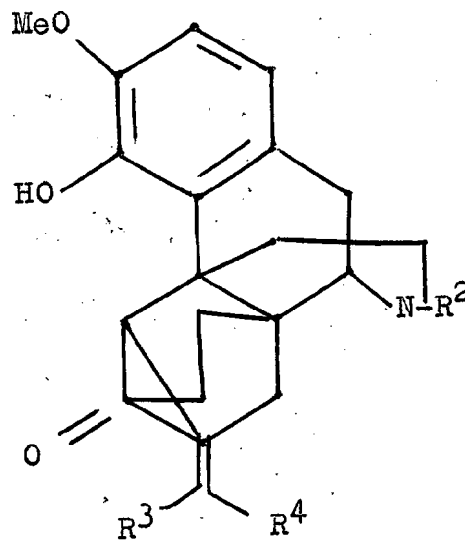
-8-



mediante reacción con alquilos de litio R^3Li . Los compuestos de la fórmula general VIIa y VIIb se describen en nuestra solicitud copendiente de patente británica Nº 2193/66.

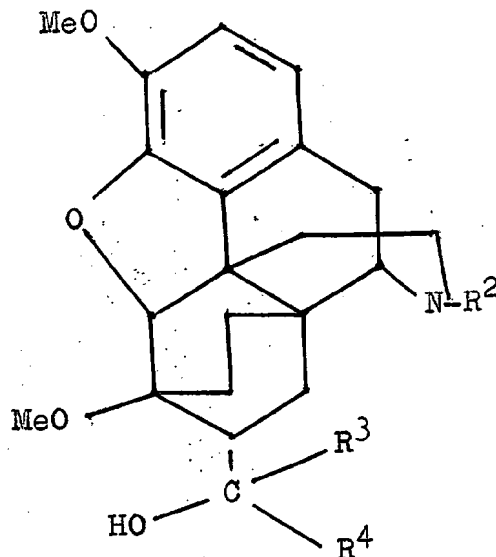
5.

Los compuestos de la fórmula general I que tienen el grupo Y = etano, R = metilo, R^1 = hidrógeno, v.g., los compuestos de la fórmula general:



IX

pueden prepararse a partir de alcoholes de la fórmula general:



X

335707

-9-



por tratamiento con ácidos minerales no oxidantes y ciertos ácidos carboxílicos fuertes como es el ácido tricloroacético o ácido fórmico.

5. Los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo Y = etano, R = R' = hidrógeno pueden prepararse mediante el tratamiento del análogo 3-hidroxi de los compuestos de la fórmula general X con ácido clorhídrico y también mediante tratamiento de los compuestos de la fórmula general IX y también de la fórmula general X con ácido bromhídrico.

10. El tratamiento de los compuestos endoeteno, análogos a los compuestos de la fórmula general X, con ácido clorhídrico produce rendimientos deficientes del orden del 2 al 3% del compuesto endoeteno análogo de la fórmula general IX excepto en el caso en que $R^3 = R^4 =$ metilo cuando los rendimientos son del orden del 50%.

15. Se puede señalar que los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo Y = etano, R = H o metilo, $R^1 =$ hidrógeno, se pueden preparar también reduciendo los compuestos de eteno análogos con v.g., cinc y ácido acético.

20. Los materiales de partida de la fórmula general X pueden prepararse según se describe en nuestra solicitud copendiente, nº 25289/65 y los materiales de partida de endoeteno análogos a X según se describe en nuestras solicitudes de patentes británicas Nos. 925.723, 937.214 y 969.263.

25. El caso es que los compuestos de la fór-



335707 -10-

5. La fórmula general II que tienen el grupo $R^2 = \text{hidrógeno}$, se pueden preparar a partir de tengan el grupo R^2 distinto al hidrógeno, v.g., $R = \text{metilo}$, mediante los procedimientos descritos en la solicitud número 23733/65 y la solicitud de patente británica número 969.263. Así, se pueden introducir cualesquiera de los sustituyentes en el átomo N por alquilación de la amina secundaria. No obstante, empleando el método de la solicitud N° 23733/65 que implica un bi-compuesto de metileno, se pueden preparar compuestos sustituidos en N sin pasar por una amina secundaria intermedia.
- 10.

15. Los expertos en la materia podrán ver que las técnicas mencionadas en el párrafo anterior se pueden aplicar a la preparación de compuestos de la fórmula general I en la que $R^2 \neq \text{hidrógeno o metilo}$ a partir de los compuestos de la fórmula general I cuando $R^2 = \text{hidrógeno o metilo}$.

20. Los compuestos de la fórmula general I que tiene el grupo R y/o $R^1 = \text{alquilo o acilo}$ se pueden preparar convenientemente a partir de los compuestos de la fórmula general I en la que R y/o $R^1 = \text{un hidrógeno}$ mediante procedimiento normal de acilación o eterificación.

25. A continuación se da una descripción, a título de ejemplo, de diversos compuestos según el invento y de los procedimientos para su preparación.

EJEMPLO 1 -

30. 4,6-dehidro-6-O-metil-5,14-(1-2'-hidroxiprop-2'-

335707

-11-



iletano)-tebainol.

- Se añadió lentamente una solución de litio de metilo (4 gms, 1 mol) en éter (125 ml) a una solución vigorosamente agitada de 4,6-dihidro-6-O-metilo-5,14-(1-acetiletano)-tebainol (35 gms, 0,5 mol) en éter (200 ml.) en atmósfera de nitrógeno, a una velocidad suficiente para mantener la ebullición. Finalmente se calentó la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos y se diluyó cuidadosamente con agua (250 ml.).
10. La capa de éter en evaporación proporcionó 34,9 gms de materia sólida que contenía algo de cetona (espectro IR) y se trató con 4 gms más de litio de metilo. Se evaporaron los extractos de éter y se recristalizó el producto a partir de etanol en forma de prismas blancos (27,8 gms), t.f. 217-218°C. (Hallado: C, 72,2; H, 8,1; N, 3,4. $C_{24}H_{31}NO_4$ necesita C, 72,5; H, 7,9; N, 3,5%).
- 15.

EJEMPLO 2 -

5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona.

20. (a) Se hirvió la base del Ejemplo 1 (5 gms) bajo reflujo con ácido clorhídrico 5N (50 ml) durante 30 minutos. Se enfrió la solución y se recogió el producto cristalino. T.f. 282-288°C. (Hallado: C, 67,7; H, 7,3; Cl, 8,7. $C_{23}H_{27}NO_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ necesita C, 67,2; H, 7,1; Cl, 8,6%).
25. (b) Se calentó 6,14-endoeteno-7-(2-hidroxi-2-propil)-tetrahidro-tebaina (50 gms) bajo reflujo con ácido clorhídrico concentrado (150 ml) hasta que tuvo lugar la separación de un hidrocloruro cristalino (unos 15 minutos). Se diluyó la solución con
- 30.

335707

-12-

16 LUC



- agua (300 ml.) y se enfrió, recogién dose el hidroc loruro (50 gms). Mediante la recristalización a partir de agua se obtuvo el producto en forma de prismas incoloros t.f. 320°C. (Hallado: C, 68,4; H, 7,2. $C_{23}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ necesita C, 68,6; H, 7,0%). μ max 1695 cm^{-1} .
- 5.

- La base, precipitada de una solución me- tanólica acuosa caliente de la sal, se obtuvo en forma de prismas solvatados de color blanco mate, t.f. 138-139°C, a partir de metanol. (Hallado: C, 72,5; H, 7,8. $C_{23}H_{27}NO_3 \cdot \frac{1}{2}CH_3OH$ necesi- ta C, 72,5; H, 7,6%). μ max 1695 cm^{-1} .
- 10.

EJEMPLO 3 -

4,0-metil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona.

15. (a) Se añadió una solución de 5,7 dehidro-4,6-0-dimetil-6,14-endoeteno-7-acetil dihidrotebainol (3,79 gms 1 mol) en éter árido (50 ml) a una solu- ción hirviente, vigorosamente agitada de ioduro de metilo-magnesio (con 0,96 gms de magnesio y 5,64 gms de ioduro de metilo) en éter (150 ml). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 3 horas y se virió en una solución de cloruro de amonio saturado. Se separó la otra capa, se secó y evaporó para obtener una goma viscosa que cristalizó al quedar en reposo.
- 20.
25. La recristalización de este producto a partir de metanol proporcionó 1,5 gms de 5,7 dehidro-4,6-0-dimetil-6,14-endoeteno-7-(2-hidroxiprop-2-il)- dihidrotebainol en forma de prismas blancos, t.f. 140°C. (Hallado: C, 73,6; H, 7,8. $C_{25}H_{33}NO_4$ necesita C, 73,0; H, 8,0%).
- 30.

335707

-13-



- La base anterior (2 gms) se disolvió en ácido clorhídrico (10 ml) y al cabo de cinco minutos se neutralizó la solución con amoníaco y se recogió el sólido precipitado. El producto recristalizó a partir de metanol en forma de prismas blancos, t.f. 178°C (Hallado: C, 75,6; H, 8,1. $C_{24}H_{29}NO_3$ necesita C, 75,9; H, 7,7%). M máximo 1690 cm^{-1} .
5. (b) Se añadió una solución de 5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona (10 gms) en metanol caliente (50 ml.), agitando la mezcla, a una solución de hidróxido de potasio (12 gms) en agua (25 ml.) y metanol (50 ml.) y después se añadió lentamente sulfato de metilo (20 gms) a la solución resultante de color naranja, vigorosamente agitada, de la sal potásica de la tebainona. Al añadir el agua a la solución se produjo la separación del producto (8,0 gms) que se obtuvo en forma de prismas blancos, t.f. 172-173°C, a partir de metanol. (Hallado: C, 76,0; H, 7,8; $C_{24}H_{29}NO_3$ necesita C, 76,0; H, 7,7%). máximo 1695 cm^{-1} .
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4 -4-O-metil-5,15-(1-pent-2'-ilideno-etano)-tebainona

- Se preparó por el procedimiento del Ejemplo 3 (a) usando ioduro de n-propilmagnesio. El producto tenía una temperatura de fusión de 70°C. (Hallado: C, 74,9; H 8,1; $C_{26}H_{33}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ necesita C, 75,0; H, 8,2%). máximo 1690 cm^{-1} .
- 25.

EJEMPLO 5 -4-O-metil-5,14-(1-fenilisopropilideno-etano)-tebainona.

30. Se preparó por el procedimiento del Ejem-

335707

-14-



plo 3 (a) empleando bromuro de bencilmagnesio. El producto tenía una t.f. de 142°C. (Hallado: C, 76,3; H, 7,6; $C_{30}H_{33}NO_3 \cdot H_2O$ necesita C, 76,1; H, 7,4%) μ máximo 1690 cm^{-1} .

5.

EJEMPLO 6 -

4-O-metil-5,14-(1- α ciclohexiletildeno-etano)-tebainona.

Se preparó por el procedimiento del Ejemplo 3 (a) usando cloruro de ciclohexilmagnesio. El producto tenía una t.f. de 98°C. (Hallado: C, 77,2; H, 8,0. $C_{29}H_{37}NO_3$ necesita C, 77,8; H, 8,3%) μ máximo 1690 cm^{-1} .

10.

EJEMPLO 7 -

5,14-(isopropilideno-etano)-dihidrotebainona.

15.

(a) Se calentó 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-2-propil)tetrahidrotebaina (1 gm) bajo reflujo con ácido clorhídrico 5N (20 ml) durante 4 horas. Se enfrió la solución y se recogió el sólido blanco recristalizándolo a partir de agua caliente. Después

20.

de seco el producto tenía una t.f. de 244-248°C. Rendimiento 0,5 gms. (Hallado: C, 64,0; H, 7,5; N, 3,2; Cl, 8,1. $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ necesita C, 64,1; H, 7,7; N, 3,2; Cl, 8,2%). Una muestra de la base recristalizada a partir de metanol tenía una t.f. de 142°C.

25.

(b) Se añadió lentamente polvo de cinc (5 gms) a una solución hirviendo agitada de 5,14-(1-isopropilideno-etano)tebainona (5 gms) (preparada como en el Ejemplo 2) en ácido acético glacial (50 ml) y después se agitó la mezcla durante 2 horas. Se diluyó

30.

la mezcla con agua (150 ml.) y se filtró. Se añadió

335707 -15-



una solución saturada de cloruro de amonio al filtra-
do y se disolvió el material precipitado añadiendo
metanol antes neutralizar la mezcla con amoniaco.
La base precipitada se recristalizó a partir de me-
tanol que se obtuvo en forma de prismas blancos
(3,5 gms) t.f. 142°C, sola o mezclada con una mues-
tra preparada mediante el procedimiento (a).

5.

EJEMPLO 8 -

5,14- \sqrt{F} (5-metilhex-2¹-ilideno)-etano⁷-dihidrotebainona .

10.

Se disolvió 6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-5-
metil-2-hexil)-tetrahidrotebaina (1 gm) en ácido clor-
hídrico concentrado (10 ml.) y ácido glacial acético
(10 ml.). Se hirvió la mezcla bajo reflujo durante
un período de 2 a 4 horas, se virtió sobre hielo, se
neutralizó con amoniaco 0,88. Se extrajo con éter el

15.

sólido blanco resultante, que adquirió rápidamente
un color violeta, se lavó el extracto con agua y se
secó. Se eluyó la solución a través de una columna
cromatográfica florisil (60/100 mallas) y la evapora-
ción de la solución dió una goma incolora con un peso
de 4,2 gramos, que era una mezcla de dos isómeros
geométricos. La trituración con metanol acuoso dió
un sólido con una temperatura de fusión de 75-79°C.

20.

(Hallado: C, 75,8; H, 8,7; C₂₇H₃₇NO₃. necesita
C, 76,7; H, 8,8%). Hidrocloruro t.f. 235-245°C.

25.

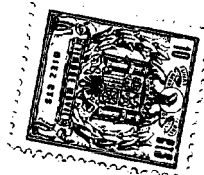
EJEMPLO 9 -

5,14- \sqrt{I} (3-metilbut-2¹-ilideno)-etano⁷-dihidrotebainona

Se hizo una suspensión en agua (20 ml.) de
6,14-endoetano-7-(2-hidroxi-3-metil-2-butil)-tetra-
hidrotebaina (1 gm) y se añadió ácido clorhídrico

30.

335707 -16-



5. concentrado gota a gota hasta que se obtuvo una solución transparente. Se calentó la solución en baño de vapor durante $\frac{1}{2}$ hora. Se enfrió la mezcla y se filtró y secó el sólido cristalino blanco. El producto (0,65 gm) tenía una t.f. de 200-205°C. (Hallado: C, 61,0; H, 8,3%; $C_{25}H_{33}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ necesita C, 61,8; H, 8,3%).

10. La tabla siguiente se refiere a la preparación de ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula general I. En la columna encabezada "Y", "a" representa el grupo eteno y "b" representa el grupo etano.

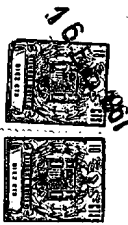
335707

-17-

SIEMPRE DE LA FAMILIA GENERAL I

Ejemplo nº	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	Nº del ejemplo que describe el procedimiento de preparación	Rendimiento en %	Temperatura de fusión del HCl	Temperatura de fusión del HCl	
										C	H
10	Me	H	Me	Ph	Me	a	2b	78.6	6.8	-	
11	Me	Me	Me	Ph	Me	a	3b	79.1	7.1	-	
12	Me	Et	Me	Ph	Me	a	3b	79.3	7.0	-	
13	Me	H	CH ₂ - Δ	Me	Me	a	2b	79.3	7.4	-	
14	Me	Me	CH ₂ - Δ	Me	Me	a	3b	-	-	228-230º	
15	Me	Et	Me	Me	Me	a	3b	-	-	242-4º dec.	
16	Me	H	Me	Me	Et	b	7a	-	-	-	
17	Me	H	Me	Me	n-Pr	b	8	67.7	8.4	230-6º	
18	Me	H	Me	Me	n-Bu	b	8	75.8	8.2	230-5º	
19	Me	H	Me	Me	1-Bu	b	8	76.7	8.7	120º	
20	Me	H	Me	Me	n-Am	b	8	74.0	8.6	186-8º	
21	Me	H	CH ₂ - Δ	Me	Me	b	8	69.8	8.4	170-2º	
22	Me	H	CH ₂ C=CH	Me	Me	b	8	66.2	7.9	190º	
23	Me	H	n-Am	Me	Me	b	8	75.3	7.5	168-170º	
24	Me	H	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me	b	8	68.0	9.0	168-9º	
25	Me	H	CH ₂ C=CH	Me	Me	a	2b	69.4	7.5	203-5º	
26	Me	H	CH ₂ CH=CMe ₂	Me	Me	a	2a	68.6	7.1	155º	
27	H	H	CH ₂ - Δ	Me	Me	a	2b	68.4	8.1	196º	
28	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me	a	2b	70.3	7.5	270º	

335707



335707 -18-



Los nombres de los veintidós compuestos ex-
puestos en la Tabla son los siguientes:

10. 5,14-(1- α -feniletilideno-etano)-tebainona.
11. 4-O-metil-(1- α -feniletilideno-etano)-tebainona.
5. 12. 4-O-etil-(1- α -feniletilideno-etano)-tebainona.
13. N-ciclopropilmetil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-nortebainona.
14. N-ciclopropilmetil-4-O-metil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-nortebainona.
10. 15. 4-O-etil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona.
16. 5,14-(1-but-2'-ilideno-etano)-dihidrotebainona.
17. 5,14-(1-pent-2'-ilideno-etano)-dihidrotebainona.
18. 5,14-(1-hex-2'-ilideno-etano)-dihidrotebainona.
15. 19. 5,14- $\overline{1}$ -(4-metilpent-2'-ilideno)-etano $\overline{7}$ -dihidrotebainona.
20. 20. 5,14-(1-hept-2'-ilideno-etano)dihidrotebainona.
21. N-ciclopropilmetil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-dihidronortebainona.
22. N-propargil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-dihidronortebainona.
20. 23. N-amil-5,14-(1-isopropilideno-etano)dihidronortebainona.
24. N-alil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-dihidronortebainona.
25. 25. N-propargil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-nortebainona.
26. N-3,3-dimetil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-nortebainona.
27. N-ciclopropilmetil-5,14-(1-isopropilideno-etano)nororipavivnona.
30. 28. N-alil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-nororipavivnona.

335707-19-

16 ENE



- El invento no se limita a los detalles de los ejemplos anteriores. Debe entenderse que el invento comprende también el procedimiento general para la elaboración de los compuestos que se han descrito de una forma general empleando los medios descritos en detalle anteriormente. Además, el invento comprende también composiciones farmacéuticas en dosificación unitaria o en otra forma cualquiera, que comprenden un compuesto como los descritos en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo, por ejemplo un vehículo inerte como cualquiera de los empleados comunmente en farmacia, para el compuesto. El invento comprende también métodos a emplear en el tratamiento de animales distintos al homo sapiens mediante la administración al animal de uno de los nuevos compuestos descritos en la memoria.
5. ...
10. ...
15. ...

Se han sometido a prueba las propiedades de los compuestos producidos por el procedimiento de los Ejemplos 2 y 3 con relación a sus propiedades farmacéuticas. Los resultados obtenidos son los siguientes:

	<u>ED50 mg/kg</u>	<u>LD50 mg/kg</u>
25. 5,14-(1-isopropilideno-etano)- tebainona (Ejemplo 2)	4,5	30
4-O-metil-5,14-(1-isopropilideno)- etano)-tebainona (Ejemplo 3)	0,56	-
Morfina	2,25	

Las cifras ED50 son aquellas relativas a analgesia (método de presión en el rabo de las ratas por vía

30.

335707

-20-



subcutánea).

Las cifras LD50 son aquellas relativas a los ratones por vía intravenosa.

5. La dosis unitaria aproximada para humanos del compuesto del Ejemplo 2, v.g. 5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona sería de unos 22 mg. mientras que la dosis unitaria apropiada aproximada para humanos de 4-O-metil-5,14-(1-isopropilideno-etano)-tebainona (Ejemplo 3) sería de unos 3 mg.

10.

N O T A

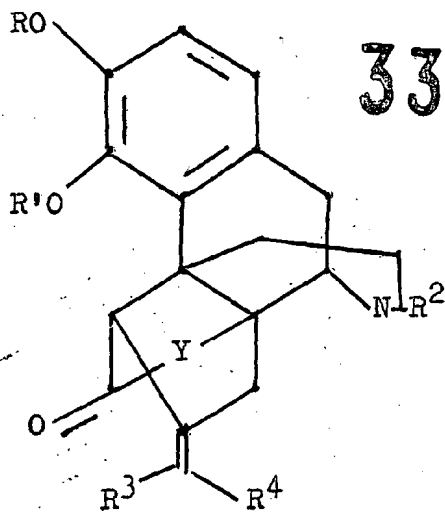
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 2194/66 de 17 de enero de 1966 acciéndose, 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:

25.

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



335707

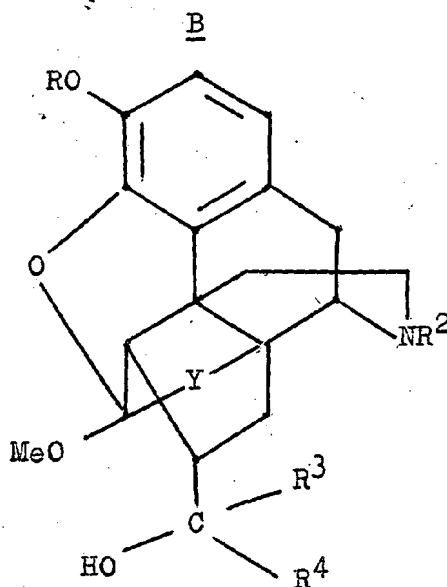
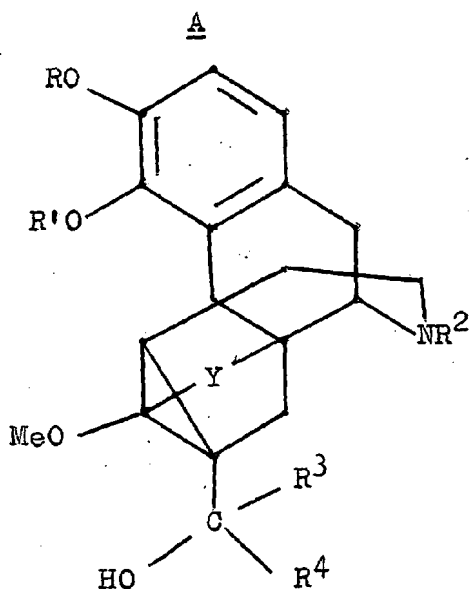


5. en la que Y, representa un grupo eteno, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o etano, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, el grupo $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CO}-$ en el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotinoilo; R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, el grupo $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{CO}-$ en el que n es un entero del 1 al 3 inclusive, benzoilo o nicotinoilo; en el supuesto que cuando $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{H}$ y que
10. cuando $\text{R} = \text{acilo}$, R' sea el mismo grupo acilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetnilo, un grupo fenacilo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, cuyos grupos alquilo, alquenilo o alquinilo pueden contener hasta 8 átomos de carbono y pueden ser
15. sustituidos en los átomos de carbono numerados 1 a 5, siendo adyacente el carbono con el número 1 al átomo de nitrógeno, por grupos alicíclicos, aril sustituido, arilo alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido, heterocíclico o amino sustituido; R^3 representa un gru-

335707 -22-



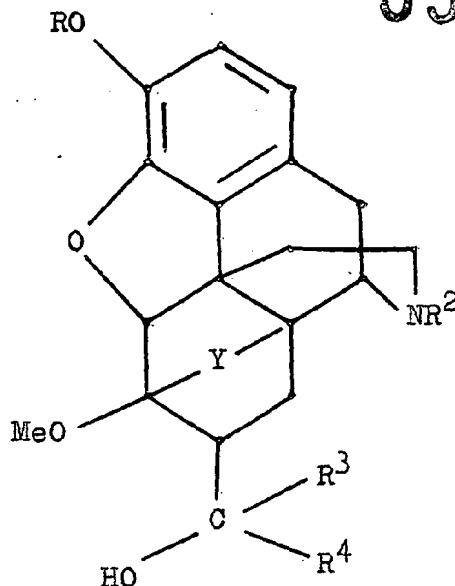
5. po alquilo, alquenilo o alquinilo con un contenido de hasta tres átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido; R^4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alicíclico que contiene 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo que contiene hasta 8 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar sustituidos en los átomos de carbono numerados del 1 al 4, siendo adyacente el átomo con el número 1 al átomo de carbono que tiene el doble enlace, por grupos alicíclico, arilo, arilo sustituido, alcoxi, ariloxi o ariloxi sustituido; caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar con un ácido no oxidante un alcohol que tiene una de las tres fórmulas generales siguientes:
- 10.
- 15.





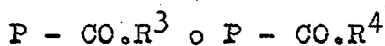
C

335707



en las que R, R¹, R², R³, R⁴ e Y tienen los mismos significados arriba indicados, suponiendo que cuando Y es eteno en la fórmula "C", R³ = R⁴ = metilo.

2^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, cuando R y R⁴ no son hidrógeno, caracterizado porque el alcohol terciario se prepara mediante la reacción de la cetona correspondiente de fórmula general:



10. en la que P representa el sustituyente policíclico del alcohol terciario, con un compuesto organometálico que contiene el radical R⁴ o R³, respectivamente.

15. 3^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, cuando R² es hidrógeno o metilo, caracteri-

335707

-25-

16



5. 8ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque el producto de la reacción se hace reaccionar con un ácido distinto al ácido del medio de la reacción con el fin de producir una sal farmacéuticamente aceptable.

10. 9ª - Procedimiento para la preparación de derivados de la tebaina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 ENE. 1951

RECKITT & SONS LIMITED,

J. GOMEZ AREBO Y MODER
p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz

335707
-24-

16 ENE. 1967

- zado porque el producto de la reacción se hace reaccionar posteriormente en condiciones de acilación o alquilación para producir un compuesto según la reivindicación 1ª en el que R² no es hidrógeno o metilo.
5. 4ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque Y es etano y porque el producto de la reacción, se hace reaccionar posteriormente con un agente reductor para producir un compuesto según la reivindicación 1 en el que Y es etano.
10. 5ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque un alcohol terciario de fórmula general: "C" en la que R no sea hidrógeno, se hace reaccionar con ácido bromhídrico para producir un compuesto según la reivindicación 1ª en el que R es hidrógeno.
15. 6ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque R no es hidrógeno y porque el producto de la reacción se hace reaccionar posteriormente con ácido bromhídrico para producir un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que R es hidrógeno.
20. 7ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula expuesta en la reivindicación 1ª, en la que R' y/o R es hidrógeno, se hace reaccionar en condiciones de acilación o esterificación para producir un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que R y R' no son hidrógeno.
25. 30.