



305.738

305738

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS 5-FENIL-
-6,7-BENZOMORFANOS SUSTITUIDOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

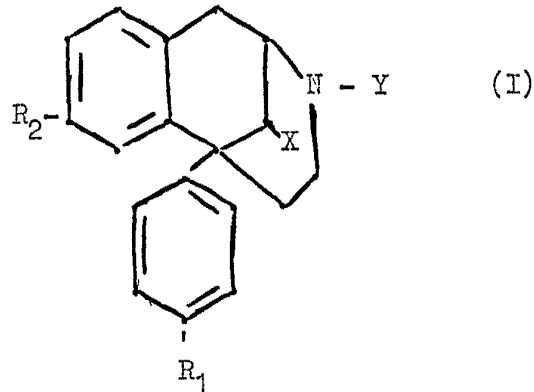
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la preparación de nuevos derivados de ben-
zomorfanos y de sus sales con propiedades valiosas farmaco-
lógicamente.

5. Hasta ahora no se han llegado a conocer benzo-
morfanos fenilsustituídos en posición 5. Actualmente se
ha hallado sorprendentemente, que los compuestos de la
fórmula general I,



31-27-63



en la que

5. R_1 significa hidrógeno, halógeno o el grupo hidroxilo,
10. R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxilo, un radical alcoxi o alcanciloxi inferior,
10. Y significa hidrógeno, un radical alkilo, alkenilo o alkinilo inferior, en donde el radical alkilo o alkenilo puede estar sustituido mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un radical cicloalkilmetilo, fenilo, nitrofenilo o aminofenilo, así como
15. X significa hidrógeno o un radical alkilo inferior,



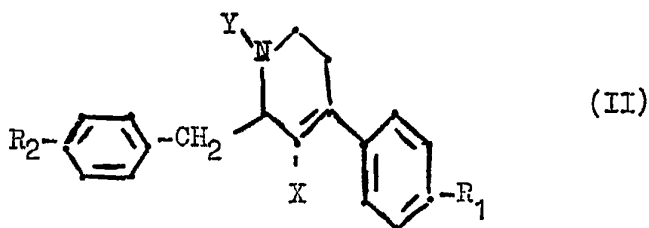
30 5708

- así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgesica. Muchos de estos compuestos se hallan sorprendentemente libres de propiedades adictivas en contraposición a la morfina y otros benzomorfanos conocidos. Además los nuevos 5-fenilbenzomorfanos muestran una acción antitusiva, y algunos por ella son antagónicos de la morfina. Los compuestos se pueden aplicar oral o parentéricamente en una forma de administración usual farmacéuticamente, es decir en forma de tabletas, cápsulas, polvo, suspensiones, soluciones, jarabes, etc. Son especialmente valiosas las formas con puesta en libertad retardada de la materia activa, que se pueden preparar según uno cualesquiera de los procedimientos conocidos.
5. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como en especial el radical etilo, n-propilo o isopropilo. Y es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, terciobutilo, n-pentilo, un radical alqueno inferior, como el radical vinilo, alilo, 3-metil-2-butenilo, un radical alquino como el radical etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo, además asimismo el radical feniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, hidroximetilo, beta-hidroxi etilo, gamma-hidroxi propilo, p-aminofeniletilo, p-nitro-feniletilo, 3-cloroprop-2-enilo o 2-cloroetilo.
10. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un átomo de fluor, cloro o bromo o el grupo hidroxilo, y R₂ es además de
15. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como en especial el radical etilo, n-propilo o isopropilo. Y es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, terciobutilo, n-pentilo, un radical alqueno inferior, como el radical vinilo, alilo, 3-metil-2-butenilo, un radical alquino como el radical etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo, además asimismo el radical feniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, hidroximetilo, beta-hidroxi etilo, gamma-hidroxi propilo, p-aminofeniletilo, p-nitro-feniletilo, 3-cloroprop-2-enilo o 2-cloroetilo.
20. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un átomo de fluor, cloro o bromo o el grupo hidroxilo, y R₂ es además de
25. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como en especial el radical etilo, n-propilo o isopropilo. Y es además de hidrógeno, un radical alquilo inferior, como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, terciobutilo, n-pentilo, un radical alqueno inferior, como el radical vinilo, alilo, 3-metil-2-butenilo, un radical alquino como el radical etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo, además asimismo el radical feniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, hidroximetilo, beta-hidroxi etilo, gamma-hidroxi propilo, p-aminofeniletilo, p-nitro-feniletilo, 3-cloroprop-2-enilo o 2-cloroetilo.
30. En los compuestos de la fórmula general I, X es además de hidrógeno, un átomo de fluor, cloro o bromo o el grupo hidroxilo, y R₂ es además de



hidrógeno, el grupo hidroxilo, un radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi, el radical acetoxi, propionoxi o butiroxi.

5. La preparación de los compuestos de la fórmula general I se verifica de forma que un compuesto de la fórmula general II



en la que

10. X, Y, R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada,

se cicliza mediante tratamiento con un ácido Lewis y los compuestos de la fórmula general I obtenidos se transforman en caso deseado en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

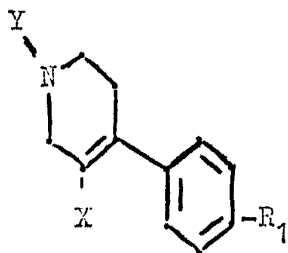
15. Como ácidos Lewis para este cierre de anillo son especialmente adecuados: ácidos minerales, como el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico; pero además, también el bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, cloruro estánnico, cloruro titánico, cloruro férrico, trifluoruro de boro y similares.
- 20.



738

- Si la reacción de cierre de anillo se realiza con la ayuda de un ácido mineral fuerte, se utiliza ventajosamente un exceso en ácido, y la reacción se efectúa a temperatura elevada, en especial a la temperatura de ebullición de la mezcla. Al utilizar bromuro de
5. aluminio, cloruro de aluminio y ácidos Lewis similares se emplea un disolvente inerte, como por ejemplo sulfuro de carbono, con lo cual la reacción se realiza especialmente a la temperatura de ebullición de este disolvente.
10. El procedimiento de ciclización con bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, ácidos Lewis similares ofrece especial ventaja en casos deseados; particularmente suele ser ventajosa la preparación de un isómero determinado frente a otros. Además es posible utilizar
15. bromuro de aluminio o cloruro de aluminio junto con el clorhidrato de una tetrahidropiridina para retener un grupo alcoxi en el sustituyente R_2 . Comparativamente si se utiliza la sal bromhidrato del derivado similar de tetrahidropiridina para la ciclización con cloruro
20. o bromuro de aluminio, se transforma este grupo alcoxi en el grupo hidroxilo.

Se llega a los compuestos de la fórmula general II, por ejemplo mediante reacción de una tetrahidropiridina sustituida de la fórmula general III,

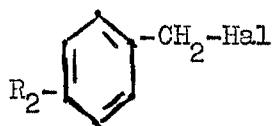


(III)

en la que

X, Y y R₁ tienen la significación arriba indicada,

5. con un haluro bencílico, de preferencia un cloruro de bencilo, de la fórmula general IV,



(IV)

en la que

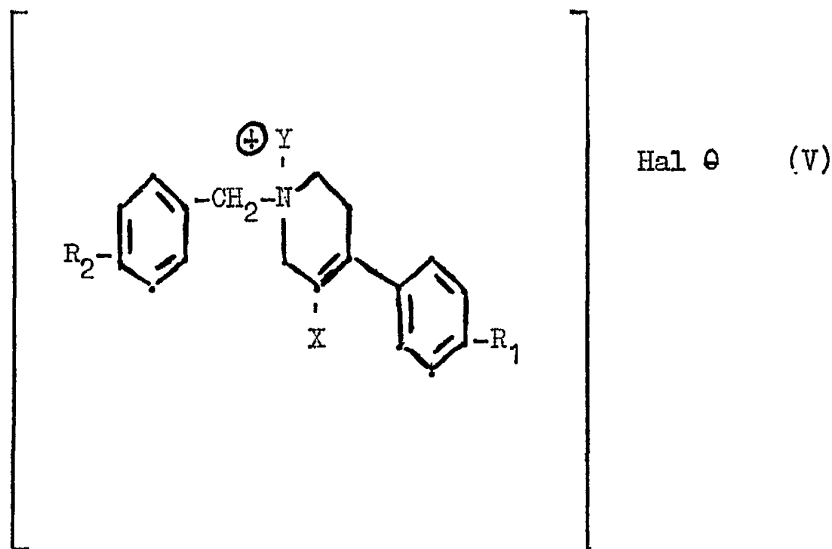
R₂ tiene la significación arriba indicada, y

10. Hal significa un átomo de halógeno

sobre la sal cuaternaria de la fórmula general V



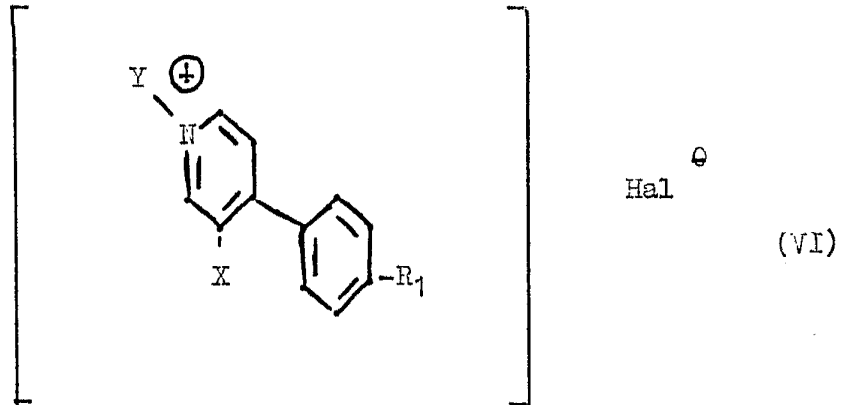
3 5738-6



- y este tratamiento con una lejía fuerte, como hidróxido sódico o potásico. La transposición últimamente citada de los compuestos de la fórmula V en compuestos de la fórmula II se realiza con ventaja en un disolvente orgánico inerte, como benceno, un éter dialkílico o una alquilcetona inferior. La sal cuaternaria, que es prácticamente insoluble en disolventes orgánicos, se transforma al calentar en medio alcalino para llegar a la
5. 1,2,5,6-tetrahidropiridina-2-bencil-sustituída correspondiente, que es soluble en la mezcla reaccional, mientras que la sal alcalinometálica originada de la sal cuaternaria precipita y puede eliminarse mediante filtración. El producto intermedio deseado se puede aislar por ejemplo por precipitación con éter, mediante formación de
10. una sal de adición ácida, como por ejemplo el clorhidrato.
- 15.

30 5738-0 NOV. 10 1952

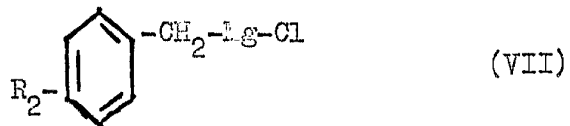
Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener además mediante reacción del compuesto piridínico de la fórmula general VI,



5. en la que

X, Y, R₁ y Hal tienen la significación arriba indicada,

con un reactivo Grignard de la fórmula general VII,



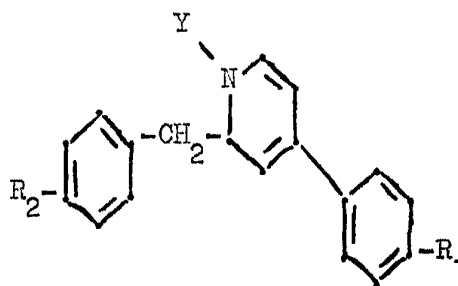


en la que

R_2 tiene la significación arriba indicada.

El compuesto dihidropiridínico con ello originado, de la fórmula general VIII

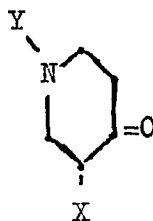
5.



(VIII)

se hidrogena selectivamente, por ejemplo con hidruro de sodio-boro y se forma el producto intermedio deseado de la fórmula general II.

10. Las tetrahidropiridinas sustituidas de la fórmula general III pueden obtenerse, por ejemplo al hacer reaccionar una piperidona de la fórmula general IX



(IX)



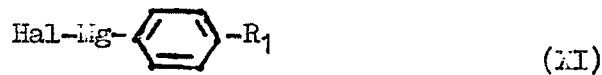
en la que

X e Y tienen la significación arriba indicada,

con un compuesto litio-fenilico de la fórmula general X,



5. en la que R_1 tiene la significación arriba indicada,
o con un haluro fenilmagnésico de la fórmula general
XI

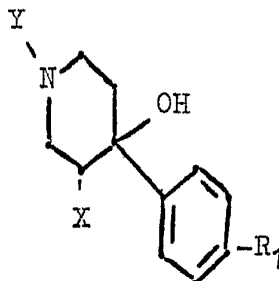


en la que

10. R_1 y Hal tienen la significación arriba indi-
cada,

y el compuesto originado de la fórmula general XII

3 5738



(XII)

se transforma en el producto intermedio deseado mediante desdoblamiento de agua, según métodos de por sí conocidos.

5. Los compuestos de la fórmula general VI puede prepararse mediante deshidrogenación de compuestos de la fórmula general III (Y = H) con paladio sobre carbono, y a continuación cuaternización.

10. Como es evidente de la fórmula I, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas ópticamente isómeras. Así la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo de morfano ocasionará la formación de formas estructurales d y l. Si X en la fórmula I es un radical alquilo, son posibles estereoisómeros, con lo cual el grupo alquilo puede estar enlazado cis o trans al grupo fenilo en posición 5. Se originan formas isómeras ulteriores, cuando el grupo representado por Y no posee simetría plana. Sin embargo en todos estos casos pueden separarse las formas geométricas o estereoisoméricas, en las que se aprovechan sus propiedades diferenciales, es decir por cristalización frac-

15.

20.

305733



cionada o mediante destilación.

Si se separaran formas enantiomorfas, se forma la sal diastereo-isómera, en forma usual bajo utilización de un ácido ópticamente activo. Todas estas formas isómeras son en especial objeto de la invención.

5.

Con ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumérico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico forman los compuestos de la fórmula general I, sales, que son en parte bien solubles en agua.

10.

15.

Los ejemplos siguientes aclaran la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, sin embargo no representan de ningún modo la única forma de realización del mismo. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1.

2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

a) 1-metil-4-fenil-2,5,6-tetrahidropiridina

- Una solución etérea de 76,5 g (0,675 moles) de
5. 1-metil-4-piperidona redestilada se adicionan en el término de 45 minutos bajo agitación a una solución enfriada con hielo de benceno-éter, que contiene 0,74 moles de fenil-litio. La mezcla durante la adición se mantiene a una temperatura de 10° y a continuación tras finalizar
 10. la adición, durante dos horas a temperatura ambiente y bajo agitación. Luego se sacude bajo agitación en 500 cc de agua helada. Se añade cloroformo y la mezcla se calienta fácilmente hasta que se disuelven todas las materias sólidas. La capa orgánica se separa, se seca bajo sulfato
 15. sódico y se evapora para formar un aceite. Este aceite se deja solidificar tras suspensión con pentano para llegar a la 1-metil-4-fenil-4-hidropiperidina, punto de fusión 107-110°; sin embargo también sin otra purificación, directamente en la reacción siguiente. Luego el
 20. aceite se disuelve en 215 cc de ácido clorhídrico concentrado y esta solución acilada se calienta durante dos horas a temperatura de reflujo, para lo cual se agita para impedir el recalentamiento. Tras este tiempo se enfría la solución y se vierte en una solución acuosa
 25. enfriada con hielo, de 170 g de hidróxido sódico. Esta mezcla reaccional se extrae con cloroformo, y los extractos secan/^{sobre} sulfato sódico. Tras evaporación del disolvente, el aceite obtenido se destila en vacío, y da el producto intermedio 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, que
 30. posee un punto de ebullición de 103-114°/0,9 mm Hg.



Este producto también se puede obtener, al utilizar en lugar de fenil-litio, bromuro fenilmagnético.

b) cloruro 1-metil-1-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridínico

5. 90 g (0,58 moles) de cloruro p-metoxibencílico en 50 cc de acetona se añaden gota a gota en una solución mantenida bajo agitación a reflujo, de 78 g (0,45 moles) de 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 350 cc de acetona. La mezcla se calienta bajo agitación durante dos horas y a reflujo, luego se elimina el residuo originado de la solución enfriada, se lava con acetona y se seca cuidadosamente en vacío. Se obtiene la sal cuaternaria con punto de fusión evidentemente diferente: por ejemplo, el punto de fusión en
10. los tres ensayos diferentes fue 119-126° o bien 123-126° o bien 167-170°. Sin embargo todas estas materias se pueden utilizar en las fases siguientes del procedimiento sin que se menoscabe el rendimiento y pureza.
- 15.

20. El cloruro p-metoxibencílico requerido se obtiene al tratar bajo enfriamiento con ácido clorhídrico exento de agua, una solución bencénica de alcohol anisílico, hasta que la solución se halla saturada. La capa acuosa se separa tras dos horas de agitación la capa orgánica se agita otra hora con sulfato sódico exento de agua. Luego se filtra el secante y el disolvente y ácido clorhídrico se eliminan mediante evaporación rápida.
25. El producto se puede situar en el procedimiento anterior sin otra purificación.



c) 1-metil-2-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahi-
dropiridina

- Una suspensión etérea de 165 g (1,05 moles) de la sal cuaternaria preparada en la parte b) de este ejemplo se hace reaccionar bajo nitrógeno con 625 cc (0,98 moles) de una solución etérea 1,56n de butil-litio. Para ello se añade el butil-litio durante una hora, mientras se agita la mezcla reaccional. Tras esta hora se calienta la mezcla durante dos horas a reflujo, luego se enfría y se vierte en 1 litro de agua fría. La capa etérea se separa y se extrae con una solución de 100 cc de ácido clorhídrico concentrado en 1 litro de agua. Los extractos acuosos, así como el precipitado oleoso se hacen luego alcalinos mediante adición de 200 cc de amoníaco acuoso concentrado. La base precipitada se disuelve en éter y la solución obtenida se seca sobre sulfato sódico. El secante se elimina mediante filtración y el disolvente por evaporación, y se obtiene la 1-metil-2-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, que se purifica ulteriormente mediante destilación a 135-225°/2 mm Hg.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El destilado se transforma en el bromhidrato mediante adición cautelosa de ácido bromhídrico exento de agua a una solución acetónica fría de la base, que muestra un punto de fusión de 170-172°, tras eliminación del residuo originado y recristalización.
- 25.

- Análogamente se obtiene la sal clorhidrato, al utilizar en lugar del ácido bromhídrico exento de agua, el ácido clorhídrico exento de agua. Esta sal tiene un punto de fusión de 119-124°.
- 30.



La 1-metil-2-(4-metoxifenil)-4-fenil-1,2,5,6-tetra-
-hidropiridina también se puede preparar de la forma siguien-
te: una mezcla de 33 g de la sal cuaternaria obtenida de
acuerdo con la parte B) de este ejemplo y 6,0 g de

5. hidróxido potásico pulverizado se calientan bajo reflujo y
agitación, durante 2 horas con 300 cc de benceno. Luego
se filtra las materias sólidas y lo filtrado se acila
con una solución etérea de ácido bromhídrico exento de agua.
La sal bromhidrato así obtenida es recristalizada en
10. etanol-éter y da cristales incoloros con el punto de fu-
sión anterior.

En lugar de benceno también se puede utilizar por
ejemplo acetona. Según ello la solución se calienta

15. media hora a reflujo y agitación, se la acila con áci-
do clorhídrico exento de agua, se filtra para la elimi-
nación de los compuestos inorgánicos y se evapora en va-
cío hasta sequedad. El residuo se suspende con éter, con
lo que se elimina el polimerizado de acetona, y luego
se evapora de nuevo hasta sequedad. El residuo se puede
20. ciclizar directamente bajo utilización de ácido bromhí-
drico al 48% como se describe en la siguiente parte d)
de este ejemplo.

d) 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

25. Una solución de 32,7 g de bromhidrato de 1-metil-
-2-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina
en 330 cc de ácido bromhídrico al 48% se calienta bajo
reflujo durante $4\frac{1}{2}$ horas, luego se enfría y se vierte
en una solución enfriada de 330 cc de amoníaco acuoso



- concentrado y el mismo volumen de hielo. Se forma un residuo, que se filtra y se seca hasta alcanzar un peso constante. Consiste en el 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 212-220°. Mediante recristalización en metanol se eleva el punto de fusión a 249-252°.

El tiempo de reflujo en este procedimiento se puede dilatar hasta 24 horas, sin que se perjudique sensiblemente el rendimiento.

10. La base libre anterior se transforma en el clorhidrato, al tratar una solución de la base con metanol puro con ácido clorhídrico exento de agua. Tras adición de 4 partes en volumen de éter exento de agua se forma un residuo, que tras recristalización en metanol-éter muestra un punto de fusión de 294-296°.

EJEMPLO 2.

2'-hidroxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó

a) 1-metil-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

- Una mezcla de 3,00 g de clorhidrato de 4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, 2,36 g de acetato sódico, 7,9 cc de solución de formaldehído al 37% y 3,62 g de ácido fórmico al 91% se calientan durante 2 horas y bajo agitación a temperatura de baño de vapor, luego se enfría y se vierte en 50 cc de una mezcla hielo-agua. Después que la solución se ha hecho fuertemente alcalina mediante adición de amoníaco acuoso concentrado, se extrae con éter etílico. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Tras evaporación del disolvente se obtiene la 1-metil-4-(p-cloro-



fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, punto de fusión 90-91^o, que se puede purificar ulteriormente mediante recristalización en éter isopropílico o en éter de petróleo.

5. b) cloruro 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridínico

10. A una solución de 9,66 g de 1-metil-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 30 cc de acetona se adicionan 9,12 g de cloruro p-metoxibencílico, que están disueltos en 10 cc de acetona. La solución se calienta durante media hora bajo reflujo y agitación, luego se enfría y se filtra. La sal cuaternaria obtenida muestra un punto de fusión de 194-195,5^o.

15. c) Bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

20. 5,50 cc de fenil-litio 2,60-n se adicionan bajo nitrógeno seco, exento de oxígeno a una suspensión de 3,30 g de cloruro 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridínico recién secado (80^o/0,1 mm Hg) en 50 cc de éter exento de agua. La mezcla se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante dos horas, luego se enfría y se vierte en 50 g de agua helada. La fase de éter obtenida se extrae tres veces con 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 2-n. La fase de clorhidrato oleoso originada se hace alcalina mediante adición de amoníaco acuoso concentrado. Los extractos de éter se lavan una vez con agua, se secan bajo clarificación sobre sulfato magnésico y se evaporan. El aceite obtenido se disuelve en acetona y se trata con gas bromhídrico, hasta que el indicador rojo congo acusa reacción ácida.

25.



Luego se adiciona un volumen igual de éter y la solución se enfría. Se forma un residuo, que tras filtración da el bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina con un punto de fusión de 172-178°. Tras ulteriores recristalizaciones en etanol-acetona-éter (1:1:3), el compuesto muestra un punto de fusión de 181-182°.

d) 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó

Una mezcla de 8,72 g de bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 131 cc de ácido bromhídrico al 48% se calienta a reflujo durante 19 horas bajo agitación intensiva. La solución caliente se vierte cuidadosamente en una mezcla de 140 cc de amoníaco acuoso concentrado frío y hielo. Después de media hora se filtra la mezcla alcalina y el residuo se disuelve en metanol y se purifica con carbono. A continuación se concentra la solución metanólica hasta un tercio de su volumen primitivo y el residuo se separa y seca. Se obtiene 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 272-274°.

EJEMPLO 3.

2'-hidroxi-2-metil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfanó

a) 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

Pequeñas piezas de material potásico se adicionan a amoníaco líquido durante 2 minutos o más tiempo hasta que se origina coloración azul. Luego se añade al amoníaco, 5 mg de cloruro de hierro-III exento de agua y a conti-



305738

nuación 1,90 g de metal potásico y se agita la mezcla hasta que desaparece la coloración azul. En el término de 45 minutos se adiciona luego en pequeñas dosis 7,1 g de cloruro de 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. La adición finaliza cuando no se disuelve más material con coloración roja. Entonces se agita la suspensión durante 30 minutos y se adiciona luego 0,78 g de cloruro amónico. El amoníaco se deja evaporar. A continuación se adiciona 100 cc de éter y 100 cc de agua, la mezcla se seca bajo sulfato sódico y se evapora.

El residuo se disuelve en etanol y se sitúa ácido con ácido bromhídrico etanólico. Se obtiene el bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencilo)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, punto de fusión 223-225°.

b) 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfanó

1 g de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina se suspenden en 10 cc de ácido bromhídrico al 48% y se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla se sacude luego en hidróxido amónico concentrado que contiene hielo, se filtra y se seca y forma el 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzoformano, punto de fusión 295-297°.



EJEMPLO 4.

bromhidrato de 2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

a) bromuro N-bencil-N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridínico

5. 12,8 g de N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (punto de fusión 49-51° se adicionan rápidamente bajo agitación a una solución de 12,6 g de bromuro bencílico en 200 cc de éter exento de agua. La solución originada se agita durante dos horas y luego se deja reposar durante la noche. El producto es una materia sólida blanca, punto de fusión 228°.

b) 1-metil-2-bencil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

15. 17,7 g del bromuro cuaternario anterior se adicionan bajo agitación a una solución de amida potásica en amoniaco flúido (preparada a partir de 2,2 g de potasio). La solución amonico-potásica primero es rojo oscura y luego durante la agitación paulatinamente más clara. Tras 30 minutos se adiciona cloruro amónico y el amoniaco se reemplaza por éter. Tras adición de agua se separa la capa etérea, la capa acuosa se combina con un extracto de éter y se extrae primero con 50 cc y luego con 25 cc de ácido clorhídrico 1-n. La solución ácida se hace básica con hidróxido sódico 1-n y se extrae dos veces con 100 cc cada vez de éter. Los extractos etéreos se extraen con solución de cloruro sódico saturada y se concentran.

c) bromhidrato de 2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó



- Una solución de 5 g del aceite obtenido en la parte b) de este ejemplo se disuelve en 30 cc de ácido bromhídrico al 40%, y la solución obtenida se calienta a reflujo durante 14 horas. La solución rojo-parda originada se vierte sobre hielo y la mezcla acuosa se extrae con 2 cc en porciones de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato sódico, se concentran, se diluyen con éter de petróleo hasta turbidez, se calienta la solución y se enfría. El producto originado se separa y da tras recristalización en etanol, agujas blancas de elevado punto de fusión (por encima de 250°).
- 5.
- 10.

d) clorhidrato de 2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfan

- Una solución de 5 g de este bromhidrato en 50 cc de cloruro de metileno se sacuden con 15 cc de hidróxido sódico 1-n y a continuación con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtiene un aceite ligero que se disuelve en hexano. Luego se filtra la solución mediante lana de vidrio. Se hace pasar ácido clorhídrico por la solución hasta que finaliza la absorción de gas y se filtra el clorhidrato. Después de recristalizar en acetona se obtiene el clorhidrato de 2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfan, punto de fusión 150-159°.
- 15.
- 20.

25. EJEMPLO 5.

2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfan

a) 1-metil-2-(p-hidroxibencil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina

Bajo aplicación del procedimiento de S. McElvoin



6 NOV 1954

5. y J.C. Safranskim Jr, J.Amer,Chem,Soc 72, 3134 (1950), se transforman 0,79 g (23,5 moles) de 1-metil-2-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 1-metil-2-(p-hidroxibencil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina, punto de fusión 213-216°.

b) 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

10. Una solución de 29,5 mg (0,994 milimoles) de 1-metil-2-(p-hidroxibencil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina en 4 cc de ácido bromhídrico al 48% se calienta a reflujo durante 24 horas, luego se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con 5 cc de agua. Se originan cristales, de los cuales se aísla el bromhidrato de 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 296-298°.

15. EJEMPLO 6.

2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

20. Una solución de 2,00 g de 1-metil-2-(4-metoxibencil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 20 cc de ácido fosfórico se calienta durante 17 horas en una temperatura de baño de aceite de 160° y luego, bajo refrigeración con hielo, se trata con hidróxido amónico. El residuo obtenido tras el secado se extrae con una gran dosis de metanol caliente.

25. El filtrado de metanol da tras concentración, 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 238-241°.



EJEMPLO 7.

2'-metoxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

Una solución de 24 g de tribromuro de aluminio en 100 cc de sulfuro de carbono se trata lentamente bajo enfriamiento con una suspensión agitada permanentemente de 8,0 g de la sal clorhídrico de 2-(4-metoxibencil)-1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 50 cc de sulfuro de carbono. Después de la mezcla total se elimina el baño frío y la mezcla se calienta a reflujo y bajo agitación durante media hora. Tras el enfriado se decanta el disolvente y se añade el residuo viscoso de una mezcla de un exceso de amoníaco acuoso concentrado, hielo y cloroformo. La mezcla se agita, para descomponer totalmente el complejo tribromuro de aluminio, y la capa de cloroformo se separa y se seca sobre sulfato sódico. Tras evaporación del disolvente se suspende el residuo con éter, se filtra y se evapora de nuevo. Se obtiene el 2'-metoxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó. Punto de fusión del clorhidrato 204-207°.

20. EJEMPLO 8.

2'-hidroxi-2,9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

Si se utiliza en el procedimiento del ejemplo 1, una dosis equimolecular de 1,3-dimetil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina en lugar de 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, se obtiene en primer lugar el cis-isómero de 2'-hidroxi-2,9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfanó. El compuesto cis (2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-9alfa-metil-6,7-benzomorfanó) tiene un punto de fusión de 227-228°C. El cis-isómero se obtiene con parte escasa de trans-isómero, mediante cristalización fraccionada del clorhidrato en metanol-acetona, mientras que el trans-isó-



mero se aísla de las aguas madres.

EJEMPLO 9.

5. A una solución mantenida a 25°C de 17,2 g de cloruro de feniltrimetilamonio en 25 cc de metanol absoluto se adiciona una solución de 2,25 g de sodio en 25 cc de metanol absoluto; el cloruro sódico resultante se filtra bajo exclusión de humedad y anhídrido carbónico. Luego se añade a la solución, 25,0 g de 2'-hidroxi-10. -2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó en toluol. A continuación se calienta la mezcla bajo agitación para eliminar el disolvente (100-110°). La solución reaccional se enfría, se lava con solución acuosa de hidróxido sódico, diluido. Los extractos ácidos se hacen alcalinos mediante 15. adición de amoníaco acuoso. El residuo originado se disuelve en cloroformo y la solución se seca sobre sulfato sódico. Tras eliminación del disolvente se obtiene el 2'-metoxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión del clorhidrato hidratado 204-207°.

EJEMPLO 10.

20. Desdoblamiento del racemato de 2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

25. Una solución de 43,94 g de dl-2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 24,04 g de ácido dl-mandélico en 1250 cc de metanol y 500 cc de isopropanol se concentra a un volumen de aproximadamente 700 cc. La mezcla se enfría y la sal de ácido mandélico diastereómera del agua madre se separa y se seca; punto de



fusión 233-237°, $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$ (c = 1,0 en metanol).

Esta sal se disuelve parcialmente en 250 cc de agua hirviente, y luego se adicionan 75 cc de solución acuosa de hidróxido amónico al 5%. Tras el enfriado se separa

5. el residuo y recristaliza en n-butanol. Se obtiene 1-2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 267-273° $[\alpha]_D^{20} = -92,4^\circ \pm 1,5$ (c = 0,66 en metanol).

10. El agua madre arriba citada se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve parcialmente en 300 cc de agua hirviente. A esta solución se adicionan 150 cc de hidróxido amónico acuoso al 5%. La materia sólida que se forma al enfriar (25,1 g) se adiciona a 13,70 g de ácido 1-mandélico en 1250 cc de metanol y 500 cc de isopropanol, y esta solución se concentra luego a un volumen de aproximadamente 700 cc. El residuo que se forma al enfriarse fija, se seca y se disuelve en 400 cc de agua hirviente. Luego se adicionan 100 cc de amoníaco acuoso al 5%. La materia sólida originada se fija y
15. recristaliza en butanol. Se obtiene el d-2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 273-275° $[\alpha]_D^{20} = 91,4 \pm 1,8$ (c = 0,66 en metanol).
- 20.

25. Del clorhidrato, no solamente se prepara la forma d sino también la forma l, al tratar una solución caliente de la base libre en n-butanol con ácido clorhídrico etanólico. Ambas formas funden a 308-313°.



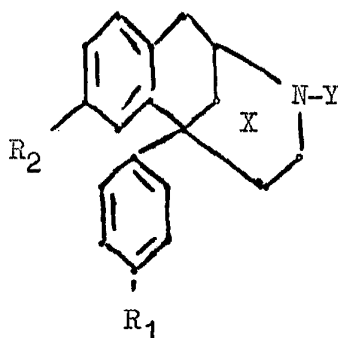
3 738

-6

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 322 063 del 7 de Noviembre de 1963.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos 5-
5. -fenil-6,7-benzomorfanos sustituidos, de la fórmula general
I



(I)

en la que

- R_1 significa hidrógeno, halógeno o el grupo hidroxilo,
10. R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxilo, un radical alcoxi o alcanciloxi inferior,
- Y significa hidrógeno, un radical alkilo, alkenilo o alkinilo inferior, en donde el radical alkilo o alkenilo puede estar

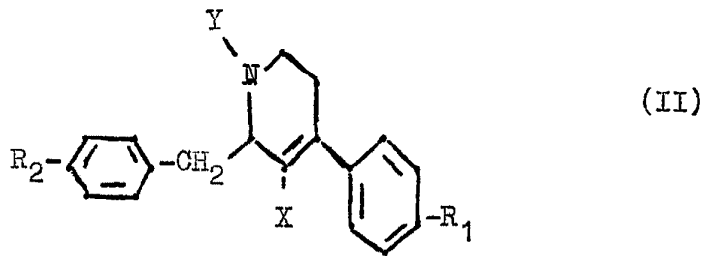


3 5738 -6 NOV

sustituído mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un radical cicloalkilmetilo, fenilo, nitrofenilo o aminofenilo, así como

5. X significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



10. se cicliza mediante tratamiento con un ácido Lewis y el compuesto obtenido de la fórmula general I, en caso deseado, se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos 5-fenil-6,7-benzomorfanos sustituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de Noviembre de 1964

p.a. JAIME ISERN

[Handwritten signature]

mr.