

E 1893/GC 124⁺C



30 740

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

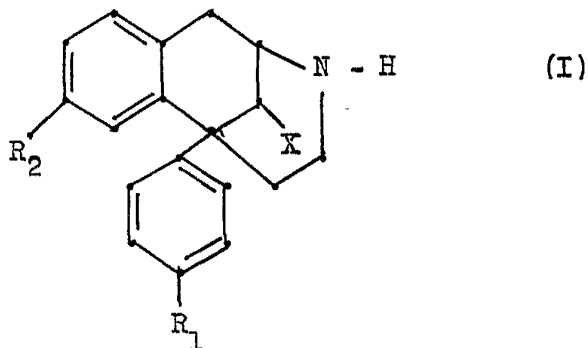
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzomorfanos y de sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente.

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



305740



en la que

10. R_1 significa hidrógeno, halógeno o el grupo hidroxilo,
- R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxilo, un radical alcoxi o alcanoiloxi inferior, y
15. X significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, 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 antagonicos 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, ja-

20.

25.

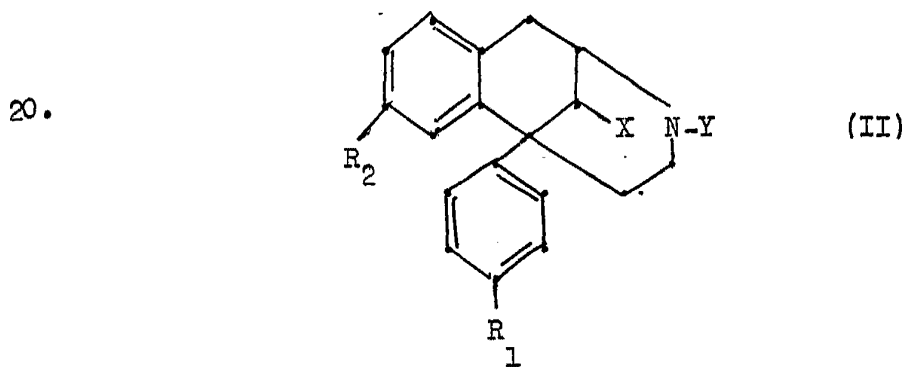


rabas, etc. Son especialmente valiosas las formas con puesta en libertad retardada de la materia activa, que se pueden preparar según uno cualesquiera de los procedimientos conocidos.

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.

10. R_1 es además de hidrógeno, un átomo de fluor, cloro o bromo o el grupo hidroxilo, y R_2 es además de hidrógeno, el grupo hidroxilo, un radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi, el radical acetoxi, propionoxi y butiroxi.

15. La preparación de los compuestos de la fórmula general I se realiza al transformar en un compuesto de la fórmula general I mediante reacción de descomposición de bromuro de cianógeno, un compuesto de la fórmula general II,



25.



en la que

- Y significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, en el que el radical alquilo o alquenilo puede estar sustituido mediante un átomo de halógeno, un grupo hidróxilo, un radical cicloalquilmetilo, fenilo, nitrofenilo o aminofenilo, y X, R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada.
- 5.
10. En la realización de esta reacción de descomposición, se hace reaccionar primero un compuesto de la fórmula general II con bromuro de cianógeno, a cuyo efecto esta reacción se realiza a temperatura ambiente en un disolvente inerte, como en especial cloroformo. El compuesto 2-ciano así obtenido se trata a continuación con hidruro de litio-aluminio, que de preferencia se utiliza como suspensión en tetrahidrofureano, y a continuación se trata hidrolíticamente, con lo que se origina un compuesto de la fórmula I.
- 15.
20. Los compuestos requeridos para esta reacción, de la fórmula II pueden prepararse, por ejemplo mediante el procedimiento de cierre de anillo primeramente descrito en esta solicitud.
- 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
- 25.



-6

3 7 2 0

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. Sin embargo en todos estos casos pueden separarse las formas geométricas o estereoisoméricas, en las que se aprovecha sus propiedades diferenciales, es decir por cristalización fraccionada o mediante destilación.

5. Si se separan 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.

10. 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 fumárico, 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.

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.

20. 25.



30 740

EJEMPLO 1

clorhidrato de 2-feniletil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

a) 2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó

5. Una solución de 2,91 g de bromuro de cianógeno en 50 cc de cloroformo se añaden en forma de gotas en el término de 30 minutos, bajo agitación y a temperatura ambiente, a 5,27 g de 2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó en forma del bromhidrato en 50 cc de cloroformo. La mezcla reaccional se mantiene a reflujo durante 2 horas
10. bajo agitación. Luego se elimina el disolvente bajo presión reducida, y se obtiene un residuo blanco, que forma agujas incoloras en el tratamiento con etanol absoluto, punto de fusión 153-155°.

b) clorhidrato de 5-fenil-6,7-benzomorfanó

15. Una suspensión de 1,4 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofuranó se adicionan en forma de gotas y bajo agitación a una solución de 2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó (2,74 g). La mezcla reaccional se mantiene a reflujo y bajo agitación durante
20. 16 horas. El hidruro de litio-aluminio en exceso se trata mediante adición, primero de 10 cc de acetato de etilo y luego de 10 cc de agua para llegar a la mezcla reaccional. Para acelerar la formación de un precipitado granuloso, se introducen 20 g de sulfato sódico en el
25. recipiente reaccional.



- La mezcla reaccional se filtra y el precipitado se lava con tetrahidrofurano caliente. El líquido de lavado se combina con lo filtrado y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se trata con 10 cc de ácido clorhídrico etanólico (10-n), y la materia sólida cristalina correspondiente se aísla, punto de fusión 277-278°.
- 5.

E J E M P L O 2

2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó

a) 2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó

10. A una solución de 2,59 g (24,4 milimoles) de bromuro de cianógeno en 30 cc de cloroformo se adiciona 6,53 g (20,3 milimoles) de 2-acetoxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó como base libre. La adición se extiende durante 45 minutos a temperatura ambiente. La solución
15. reaccional se calienta bajo reflujo durante tres horas y luego se concentra en vacío. El residuo originado es recristalizado en acetona, hasta que su punto de fusión es constante (punto de fusión 207-209°).

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

20. Una suspensión de 5,60 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano seco se trata bajo condiciones exentas de agua con 5,00 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó, que fueron disuel-



tos bajo calentamiento en 100 cc de tetrahidrofuran
seco. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 17 horas
y luego se trata mediante adición de 29 cc de solución
de cloruro sódico saturada. La mezcla resultante se
5. calienta seguidamente a reflujo durante una hora y
luego se filtra. Lo filtrado se concentra en vacío y
el residuo recristaliza en isopropanol. Se obtiene el
2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfan, de punto de fusión
239-241°.



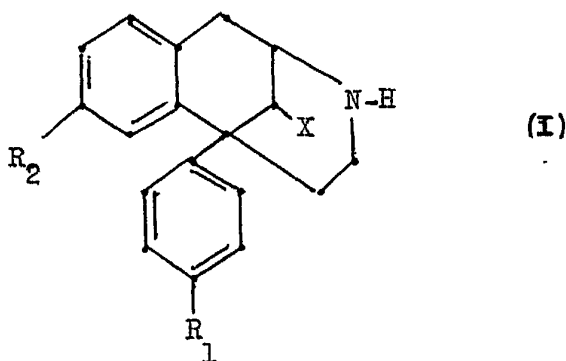
3 10

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial n° 322 063 del 7 de Noviembre de 1963.

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

10.



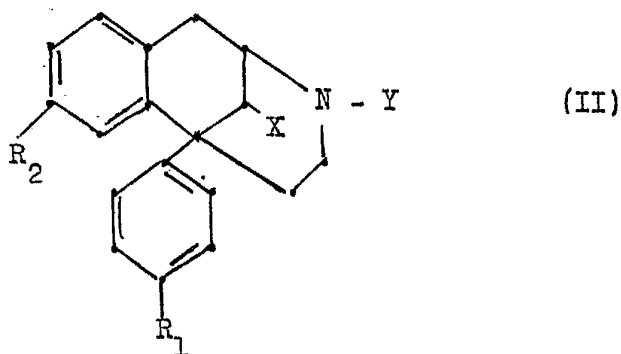
en la que

15. R_1 significa hidrógeno, halógeno o el grupo hidroxilo,
 R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxilo un radical alcoxi o alcanciloxi inferior,
20. X significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,



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

5.



10. en la que

Y significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, en donde el radical alquilo o alquenilo puede estar sustituido mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un radical cicloalquilmetilo,

15.

X, R₁ y R₂ tienen la significación arriba indicada.

20.

se transforma primero mediante reacción de descomposición de bromuro de cianógeno en un compuesto de la fórmula general I, y en caso deseado, un compuesto así obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico, en una sal.

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



305740

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a
máquinas por una sola de sus caras,

Madrid, 8 NOV 1938

p. a.

JARNE IGERN

p. p.