

CASE E 1905/GC 127/1<sup>+</sup>

19



307299

307299

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6,7-BENZOMORFANOS  
SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,  
domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento  
para la preparación de nuevos derivados de benzomorfanos y  
sus sales de adición de ácido con propiedades farmacológica-  
mente valiosas.

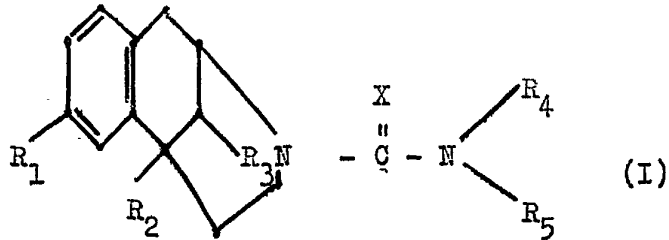
Se ha hallado, sorprendentemente, que los compuestos  
de la fórmula general I,

19 DIC.



307999

5.



- en la que
10. X significa oxígeno o azufre,  
 R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un radical alcoxi o alcanciloxi inferior,  
 R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical alquílico o beta-metoxi-  
 15. étílico inferior o un radical fenílico eventualmente substituido mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alquilo, alcanciloxi o alcoxi inferior,  
 R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre si, significan hidrógeno,  
 20. radicales alquílicos inferiores, radicales alquénílicos inferiores, radicales fenílicos, clorofenílicos o bromofenílicos o radicales fenilalquílicos, o  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,  
 25. un heterociclo saturado con 7 átomos de carbono a lo sumo o un radical morfolínico,

asi como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial actividad analgésica. Varios de estos compuestos están exentos, de



191

707299

manera sorprendente, de condiciones generadoras de hábito en contraposición a la morfina y otros benzomorfanos conocidos. Además, los nuevos benzomorfanos muestran una acción antitusiva y algunos de ellos son antagónicos a la morfina.

5. Los compuestos pueden administrarse por vía parenteral u oral en cualquier forma farmacéutica usual, tal como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes, etc. Son de especial ventaja las formas que libertan retardadamente la materia activa, que pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido.
- 10.

En los compuestos de la fórmula general I, X es oxígeno o azufre,  $R_1$  es, además de hidrógeno y del grupo hidroxílico, un radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o n-butoxi, el radical acetoxi, propionoxi o butiroxi,  $R_2$  es además de hidrógeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, n-amílico, el radical beta-metoxi-etílico, el radical fenílico, clorofenílico, bromofenílico, hidroxifenílico, metilfenílico, etilfenílico, propilfenílico, metoxifenílico, etoxifenílico, propoxifenílico, acetoxifenílico, propionoxifenílico o butiroxifenílico.  $R_3$  es, además de hidrógeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, además el radical etílico, n-propílico o isopropílico.  $R_4$  y  $R_5$  son, independientemente entre sí, además de hidrógeno, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico o n-amílico, un radical alquénico inferior, como el radical vinílico, alílico, 2-butenílico o el

15.

20.

25.



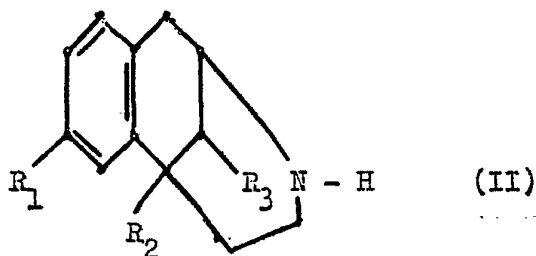
707299

3-metil-2-butenílico, el radical fenílico, clorofenílico o bromofenílico, el radical bencílico o beta-feniletílico, y finalmente  $R_4$  y  $R_5$  pueden ser, juntos con el átomo de nitrógeno adyacente, un radical pirrolidono, piperidino, metilpiperidino o morfolino.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I se efectúa haciendo reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II,

10.

15.

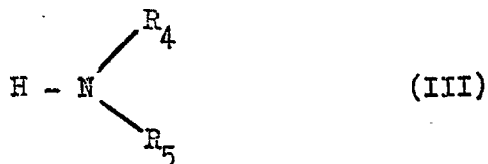


20.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado antes expuesto,

con fosgeno y una amina de la fórmula general III

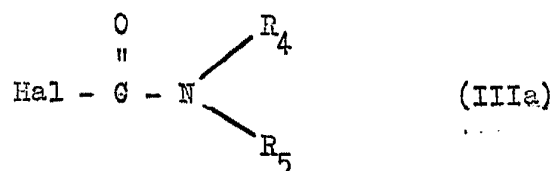
25.



o bien con un compuesto de la fórmula general IIIa,



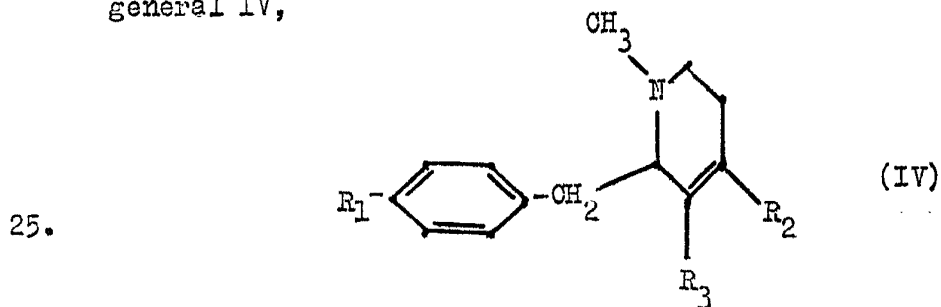
707299



5.

en cuyas fórmulas  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado antes  
 indicado y Hal significa un átomo de halógeno, en especial  
 un átomo de cloro, y, si se desea, se transforma un compuesto  
 así obtenido con  $X=O$  en uno de tales compuestos con  $X=S$ ,  
 así como, si se desea, un compuesto de la fórmula general I,  
 en la que  $R_1$  significa el grupo hidroxílico, se alquila o  
 alcanoilila de manera de por si conocida, o en caso de que  $R_1$   
 signifique un grupo alcoxi o alcanoiloxi, se hidroliza de  
 manera de por si conocida, y, si se desea, un compuesto de la  
 fórmula general I se transforma en una sal de adición de  
 ácido.

Se logran los compuestos de la fórmula general II, por  
 ejemplo mediante ciclización de un compuesto de la fórmula  
 general IV,



25.

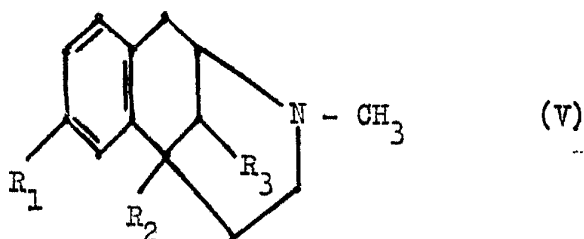
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación  
 antes expuesta,



en presencia de un ácido Lewis para la obtención de un compuesto de la fórmula general V:

5.

10.



15.

Estos compuestos son transformables, por ejemplo mediante la reacción de descomposición de bromociano según von Braun, en compuestos de la fórmula general II.

20.

Como aminas de la fórmula general III son de citar, junto al amoníaco, en especial las siguientes: la metilamina, la etilamina, la propilamina, la butilamina, la dimetilamina, la dietilamina, la metiletilamina, la dipropilamina, la pirrolidina, la piperidina, la metilpiperidina, la morfolina, la anilina, la N-metil-anilina, la N-etil-anilina, la p-clor-anilina, la p-brom-anilina, la alilamina, la feniletilamina y la fenilpropilamina.

25.

Como haluros de formamida N-sustituidos de la fórmula general IIIa son adecuados en especial: el cloruro de N-metilformamida (=N-metilamida del ácido clorofórmico), el cloruro de N,N-dimetilformamida, el bromuro de N-metilfor-



707999

mamida, el bromuro de N,N-dimetilformamida, el cloruro de N-etilformamida, el cloruro de N,N-diethylformamida, el bromuro de N-etilformamida, el bromuro de N,N-diethylformamida, el cloruro de N-fenilformamida (clorocarbonil-anilida), el

5. cloruro de N-alilformamida, el cloruro de N-bencilformamida, el bromuro de N-alilformamida, el bromuro de N-bencilformamida, el cloruro de pirrolidinocarbonilo, el cloruro de piperidinocarbonilo y el cloruro de 4-morfolino carbonilo.

Como agentes ligadores de ácido son adecuados en esta

10. reacción un carbonato o bicarbonato alcalino, como por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico. Además es ventajoso llevar a cabo esta reacción en un disolvente orgánico inerte adecuado, como en especial el benceno, la dimetilformamida o el cloroformo, en que se opera de manera

15. usual a temperatura elevada, como por ejemplo a temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que X es igual a O, pueden ser transformados en tales compuestos con X = S de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante

20. tratamiento con pentasulfuro de fósforo.

Como agente de alquilación, es decir para la transformación del grupo 2'-hidroxílico en un grupo alcoxi inferior pueden entrar en consideración en especial los diazoalcanos, como por ejemplo el diazometano.

Como agente de alcanoilación, es decir para la transformación del grupo 2'-hidroxílico en un grupo alcanoiloxi inferior, son adecuados sobre todo los derivados funcionales aptos para reacción de ácidos alcanocarboxílicos inferiores, como por ejemplo anhídridos y haluros, por ejemplo el

25.



707000

anhídrido del ácido acético, el anhídrido del ácido propiónico, el cloruro acetílico, el bromuro acetílico, así como el cloruro propionílico. En el caso de  $R_1$  significando un grupo alcoxi o alcanoiloxi inferior, puede hidrolizarse éste de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante acción de un ácido mineral acuoso o una lejía.

Como resulta evidente de la fórmula I, los compuestos de acuerdo con la invención puede existir en forma ópticamente isómera. Así pues, la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo de morfano conduce a la producción de las formas d y l. Si  $R_3$  es en la fórmula I un radical alquílico, son posibles los estereoisómeros, en donde el grupo alquílico puede estar enlazado en las formas cis o trans al radical  $R_2$  en la posición 5.

Las formas geométricas o estereoisómeras pueden separarse, si se desea, de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o por destilación.

Si se desea separar formas enantiomorfas, se elaboran las sales diastereoisómeras de manera usual bajo utilización de un ácido ópticamente activo. Todas estas formas isómeras constituyen especialmente el objeto de la invención.

Con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácidobeta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico, los compuestos de la

707009



fórmula general I forman sales, que en parte son bien solubles en agua.

Los ejemplos que siguen definen la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, sin que, no

5. obstante, representen las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

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

10. 17 cc de solución al 12,5% de fosgeno en benceno se adicionan a una mezcla de 2,0 g de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó, 1,85 g de bicarbonato sódico y 50 cc de benceno exento de agua. Después de 1 1/2 horas de calentamiento a reflujo se enfría la solución, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se trata a 95° durante 16 horas
15. en un frasco para presión con 8 cc de solución de amoníaco alcohólica al 4,3%. Después de evaporación, se disuelve el residuo obtenido en cloroformo y se lava con agua. La solución cloroformica seca proporciona, después de evaporación,
20. el 2'-metoxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, que recristaliza en benceno, con punto de fusión de 195-200°.

EJEMPLO 2.

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

25. A una solución de 1,05 g (3,91 milimoles) de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó en 40 cc de dimetilformamida y 0,75 g de bicarbonato sódico, se adiciona, bajo condiciones exentas de agua y en forma de gotas, una solución de 0,42 g (3,91 milimoles) de dimetilcarbamilo en 20 cc de dimetilfor-



307299

- mamida. La mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas, se filtra y se concentra en vacio. Se obtiene un residuo en forma de goma, que recristaliza en benceno:ciclohexano:acetato de etilo. Después de recristalización por tres veces de la materia sólida en la misma mezcla disolvente se obtiene el
5. 2'-metoxi-2-dimetilcarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 187-190,5°.

EJEMPLO 3.

10. 2'-metoxi-2-N-morfolino carbonil-5-fenil-6,7-benzomorfanó  
A una solución de 2,00 g (7,16 milimoles) de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó en 50 cc de cloroformo, se adicionan 0,76 g de bicarbonato sódico y 1,28 g (8,6 milimoles) de cloruro de 4-morfolino-carbonilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se filtra y se concentra en vacio. El residuo recristaliza en benceno:ciclohexano:acetato de etilo y proporciona el 2'-metoxi-2-N-morfolino carbonil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 198-200°.
- 15.

20. EJEMPLO 4.

- 2'-hidroxi-2-tiocarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó  
A una solución de 1,0 g de 2'-acetoxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó en 50 cc de piridina, se adiciona 1,0 g de pentasulfuro de fósforo. La solución se mantiene a reflujo durante 3 horas y luego se concentra en vacio. Se obtiene un residuo en forma de goma, que es hidrolizado en 20 cc de hidróxido sódico 2-n. La solución se neutraliza luego con ácido clorhídrico diluido, y se obtiene el 2'-hidroxi-2-tiocarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, con punto de fusión de 229-230°.
- 25.



307299

EJEMPLO 5.

2'-metoxi-2-carbamil-5-(p-metoxifenil)-6,7-benzomorfolano

- Una solución etérea de diazometano (preparado a partir de 12 g de N-nitrosometil-urea) se adiciona a una solución
5. de 3,0 g de 2'-hidroxi-2-carbamil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfolano en 300 cc de etanol/agua (2:1). La solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentra en vacío. Se obtiene el 2'-metoxi-5-(p-metoxifenil)-2-carbamil-6,7-benzomorfolano, que recristaliza en tetracloruro de carbono, con punto de fusión de
10. 82-83°. Después de secado hasta apurar durante 40 horas, a 120°/0,1 Torr, el compuesto tiene un punto de fusión de 173-175°.



307299

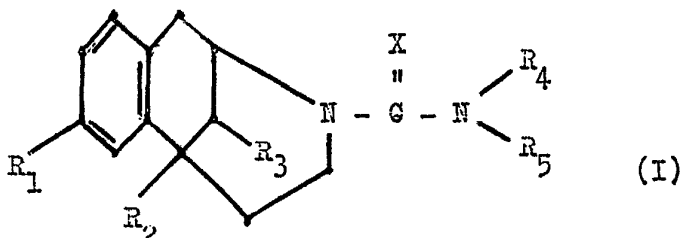
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 322.296 del 20 de diciembre de 1.963.

5.

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

10.



15.

en la que

20.

X significa oxígeno o azufre,

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un radical alcoxi o alcanoihoxi inferior,

25.

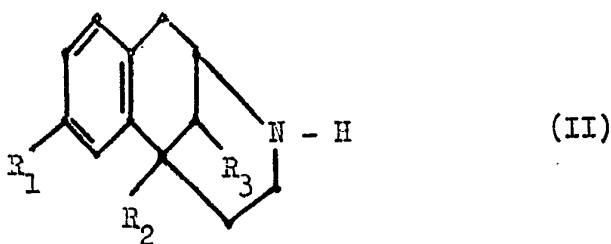
R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical alquílico o beta-metoxi-etílico inferior o un radical fenílico eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alquílico, alcanoihoxi o alcoxi inferior,



307299

- $R_3$  significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,  
 $R_4$  y  $R_5$  significan, independientemente entre sí, hidrógeno,  
radicales alquílicos inferiores, radicales alquénílicos  
inferiores, radicales fenílicos, clorofenílicos o bromo-  
5. fenílicos o radicales fenilalquílicos, o  
 $R_4$  y  $R_5$  significan, junto con el átomo de nitrógeno adyacen-  
te, un heterociclo saturado con 7 átomos de carbono  
a lo sumo o un radical morfolínico,  
y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un  
10. compuesto de la fórmula general II,

15.

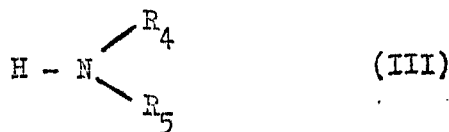


20.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado  
antes expuesto,

25.

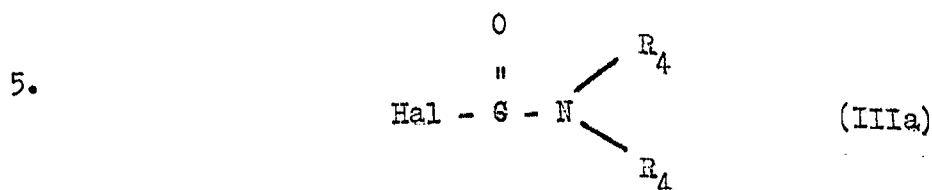
se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de  
ácido con fosgeno y una amina de la fórmula general III,





307299

o bien con un compuesto de la fórmula general IIIa,



10. en cuyas fórmulas  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tienen la significación antes expuestas y Hal significa un átomo de halógeno,

15. y, si se desea, un compuesto así obtenido con  $\text{X} = \text{O}$  se transforma en uno de tales compuestos con  $\text{X} = \text{S}$ , así como, si se desea, un compuesto de la fórmula general I, en la que  $\text{R}_1$  significa el grupo hidroxílico, se alquila o alcancila de manera de por sí conocida, o en el caso de que  $\text{R}_1$  signifique un grupo alcoxi o alcanciloxi inferior se hidroliza de manera de por sí conocida, y además, si se desea, un compuesto de la

20. fórmula general I se transforma en una sal de adición de ácido.

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

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

Madrid, a 19 de diciembre de 1964.

p. a. JAIME ISERN

p. p.