



307300

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

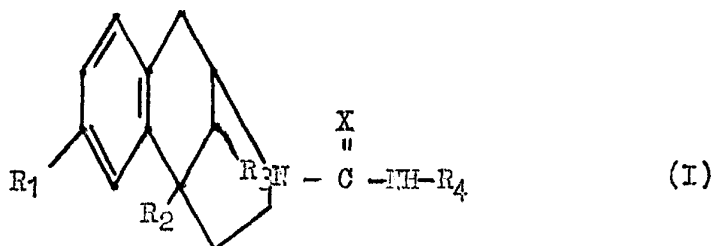
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 6,7-BENZOMORFANOS SUSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY, A.G., residente en BASEL (Suiza).

= . =

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 valiosas farmacológicamente.

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





307300

en la que

- X significa oxígeno o azufre,
- $R_1$  significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un radical alcoxi o alcanilo inferior,
5.  $R_2$  significa hidrógeno, un radical alquílico o beta-metoxi-etílico inferior o un radical fenílico sustituido eventualmente mediante un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico, o un grupo alquilo, alcaniloxi o alcoxi inferior,
10.  $R_3$  significa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y  
 $R_4$  significa hidrógeno, un radical alquílico inferior, un radical alquonílico inferior, un radical fenílico, clorofenílico o bromofenílico o un radical fenilalquílico,
15. así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica. Muchos de estos compuestos están sorprendentemente, libres de condiciones productoras de hábito en contraposición a la morfina y otros benzomorfanos conocidos.
20. Además, los nuevos benzomorfanos muestran una acción antitusiva y algunos de ellos son antagónicos a la morfina. Los compuestos pueden administrarse por vía parenteral u oral en cualquier forma farmacéutica usual, tal como tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes,
25. etc. De especial ventaja son las formas que libertan retardadamente la materia activa, que pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido.

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

30.

307300

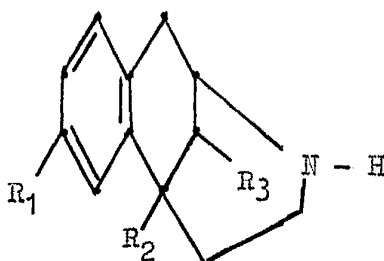


- o n-butoxi, el radical acetoxi, propionoxi o butiroxi,  $R_2$  es, además de hidrógeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario
5. terciobutílico, n-amílico, el radical beta-metoxi-etílico, el radical fenílico, clorofenílico, bromofenílico, hidroxifenílico, metilfenílico, etilfenílico, propilfenílico, metoxifenílico, etoxifenílico, propoxifenílico, acetoxifenílico, propionoxifenílico, o butiroxifenílico.  $R_3$  es, además de
10. hidrógeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, además el radical etílico, n-propílico o isopropílico.  $R_4$  es, además de hidrógeno, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, terciobutílico o n-amílico,
15. un radical alquénico inferior, como el radical vinílico, alílico, 2-butenílico o el 3-metil-2-butenílico, el radical fenílico, clorofenílico o bromofenílico, el radical bencílico o beta-feniletílico.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I

20. se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II

25.



(II)

30.

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



19

con un compuesto de la fórmula general III,

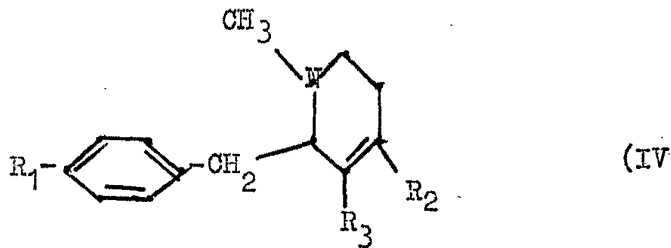


en la que X y R<sub>4</sub> tienen la significación indicada en la Fórmula I,

así como eventualmente transformar un compuesto así obtenido en una sal de adición de ácido.

5.

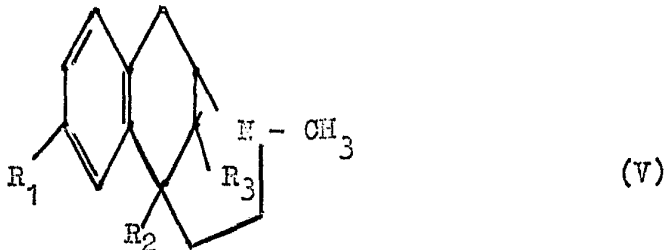
Se logran los compuestos de la fórmula general II, por ejemplo mediante ciclización de un compuesto de la fórmula general IV,



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación antes indicada,

10.

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



207300



1964  
19 DIC. 1964

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

- Como compuestos de la fórmula general VI son de citar
5. los isocianatos o isotiocianatos N-substituidos, como por ejemplo el isocianato metílico, el isotiocianato metílico, el isocianato etílico, el isotiocianato etílico, el isocianato n-propílico, el isotiocianato n-propílico, el isocianato isopropílico, el isotiocianato isopropílico, el isocianato n-butílico, el isotiocianato n-butílico, el isocianato bencílico, el isotiocianato bencílico, el isocianato beta-feniletílico, el isotiocianato beta-feniletílico, el isocianato p-clorofenílico, el isocianato alílico, así como el isotiocianato alílico.
  10. Resulta ventajoso llevar a cabo esta reacción en un disolvente orgánico inserte adecuado, especialmente en tetrahidrofurano exento de agua, para lo cual se elabora en forma usual a temperatura elevada, como por ejemplo a temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.
  15. Como resulta evidente de la fórmula I, los compuestos de acuerdo con la invención pueden 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<sub>3</sub> 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<sub>2</sub> en la posición 5.
  20. Las formas geométricas o estereoisómeras pueden separarse, si se desea, de manera de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o mediante des-
  - 25.
  - 30.

307300



tilación.

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 son especialmente el objeto de la invención.

5.

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 ácido beta-hidroxietansulfónico, 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 fórmula general I forman sales, que en parte son bien solubles en agua.

10.

15.

Los ejemplos que siguen definen la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, sin que, no obstante, representen las únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

20.

EJEMPLO 1.

2'-hidroxi-2-etilcarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfino

Una solución de 2,0 g de 2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfino en 0,3 cc de isocianato etílico y 50 cc de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 16 horas. La solución se concentra al vacío y el residuo recristaliza en benceno y acetato de etilo. Se obtiene el 2'-hidroxi-2-etilcarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfino, con punto de fusión de 224-230°.

25.

30.

307300



EJEMPLO 2.

2'-metoxi-2-(1-p-clorofenilcarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanio

5. a) Clorhidrato de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanio.
- 2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanio (5,31 g, 20 milimoles) se disuelven, bajo calentamiento, en 100 cc de una mezcla de cloroforno y metanol (1:1). La solución se enfría y se adicionan 100 cc de diazometano etérico recién preparado (preparado a partir de 10 g de N-nitrosometil-urea). Esta mezcla se deja reposar durante 6 horas a temperatura ambiente y luego se seca. El aceite obtenido se disuelve en 200 cc de ácido clorhídrico 1-n, se lava por dos veces con 100 cc de éter cada vez, se hace alcalino con amoníaco concentrado y se extrae por tres veces con 100 cc de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico exento de agua y se evaporan bajo presión reducida hasta sequedad. El aceite así obtenido se disuelve en 10 cc de isopropanol. A esta solución se adicionan 4,7 cc de ácido clorhídrico 4,30-n alcohólico. La materia sólida obtenida se filtra, se seca y recristaliza en isopropanol. Se obtiene el clorhidrato de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanio, de punto de fusión 255-256°.
- 10.
- 15.
- 20.
25. b) 2'-metoxi-2-(1-p-clorofenilcarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanio.

Una solución de 1,05 g de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanio, 0,58 g de isocianato p-clorofenilico y 70 cc de tetrahidrofureno se calientan a reflujo durante 16 horas.

30.

307300



El residuo originado después de evaporación es recristalizado en benceno:ciclohexano:acetato de etilo y proporciona el 2'-metoxi-2-(N-p-clorofenilcarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 176-180°.

5.

E J E M P L O 3.

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

10. Una solución de 0,244 g (3,43 milimoles) de isotiocianato etílico, 0,64 g (2,29 milimoles) de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 70 cc de tetrahidrofurano exento de agua, se calienta a reflujo durante 1.1/2 horas. La solución se concentra en vacío y el residuo recristaliza en benceno:ciclohexano:acetato de etilo. Se obtiene el 2'-metoxi-2-etilcarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, con punto de fusión de 155,5-159,0°.

15.

E J E M P L O 4.

2'-hidroxi-2-(N-metiltiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó

20. Una solución de 1,0 g de 2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 0,3 g de isotiocianato metílico en 70 cc de tetrahidrofurano exento de agua, se calienta a reflujo, bajo condiciones exentas de agua, durante 16 horas. La solución se concentra y se enfría, obteniéndose así una materia sólida que, después de recristalización en una mezcla de una parte de acetato de etilo y dos partes de ciclohexano, proporciones 21 2'-hidroxi-2-(N-metiltiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 263-266°. En ulteriores recristalizaciones de partes iguales de metanol y agua se eleva el punto de fusión a 265-267°.

25.

30.

307300



10. 1964

E J E M P L O 5.

2'-hidroxi-2-(N-(beta-feniletíl)-tiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó

5. Una solución de 1,20 g de 2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 0,82 g de isotiocianato beta-feniletílico en 80 cc de tetrahidrofuranó exento de agua, se calienta a reflujo durante 3 horas y luego se evapora en vacío hasta sequedad. Después de trituación del residuo con isopropánol se obtiene el 2'-hidroxi-2-(N-(beta-feniletíl)-tiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 234-236°. El punto de fusión no sufre modificaciones por recristalizaciones en etanol.

E J E M P L O 6.

15. 2'-hidroxi-2-(N-aliltiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó.

20. Una solución de 1,00 g de 2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 0,41 g de isotiocianato alílico en 65 cc de tetrahidrofuranó exento de agua, se calienta a reflujo durante 18 horas y luego se evapora en vacío hasta sequedad. Después de suspensión del residuo con benceno se obtiene el 2'-hidroxi-2-(N-aliltiocarbamil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 183-189°. Por recristalización en acetato de etilo se eleva el punto de fusión a 199-201°.

25. E J E M P L O 7.

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

30. Una solución de 0,47 g (1,68 milimoles) de 2'-metoxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó, 0,25 g (2,75 milimoles) de

707300



isotiocianato etílico y 60 cc de tetrahydrofurano exento  
de agua, se calienta a reflujo durante 3.1/4 horas. La solu-  
ción se concentra en vacío y el residuo recristaliza en  
metanol. Se obtiene el 2'-metoxi-2-etilcarbamil-5-fenil-  
5. -6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 222,0-224,5°.

- . /

707300



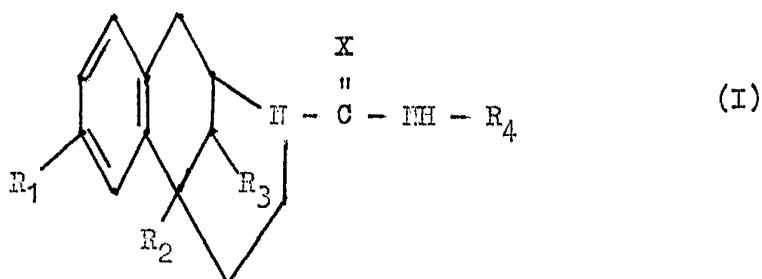
H O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 332.296 del 20 de Diciembre de 1.963.

5.

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

10.



15.

en la que

X significa oxígeno o azufre,

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

20.

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, alcanciloxi o alcoxi inferior,

25.

R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un radical alquílico inferior, un radical alquemílico inferior, un radical fenílico,

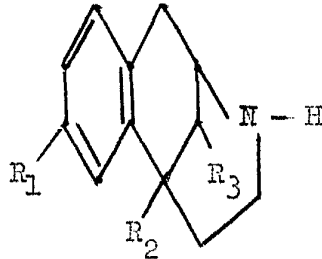
307300



clorofenilico o bromofenilico o un radical fenilalqui-  
lico,

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

5.



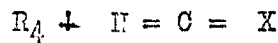
(II)

10.

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación  
indicada en la fórmula I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III

15.



en la que X y R<sub>4</sub> tienen la misma significación  
indicada en la fórmula I,

20.

y, si se desea, se transforma el compuesto así obtenido en  
una sal de adición de ácido.

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

25.

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

Madrid, a 19 DIC. 1984

J.R. GILGY. A.G.

p.a. JAIME ISERN