



307301

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 SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

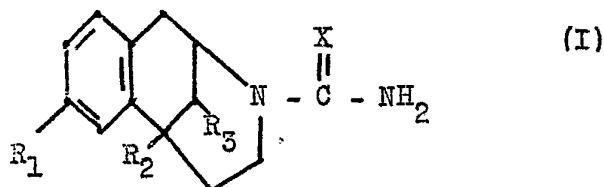
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



307301



5.

en la que

X significa oxígeno o azufre,

R₁ significa hidrógeno, el grupo hidróxilico, un radical alcoxi o alcenoiloxi inferior,

10. R₂ significa hidrógeno, un radical alquílico o beta-metoxi-
-etílico inferior o un radical fenílico eventualmente
substituido mediante un átomo de halógeno, un grupo
hidroxílico o un grupo alquilo, alcenoiloxi o alcoxi
inferior, y

15. R₃ significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,
asi como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen
propiedades valiosas farmacológicamente, en especial activi-
dad analgésica. Muchos de estos compuestos están, sorpren-
dentemente, libres de condiciones productoras de hábito

20. en contraposición a la morfina y otros benzomorfanos conoci-
dos. Además, los nuevos benzomorfanos muestran una acción
antitusiva u algunos de ellos son antagonicos a la morfina.
Los compuestos pueden administrarse por via parenteral u
oral en cualquier forma farmacéutica usual, tal como table-
25. tas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes,
etc. De especial ventaja son las formas que libertan



307-91

retardadamente la materia activa, que pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido.

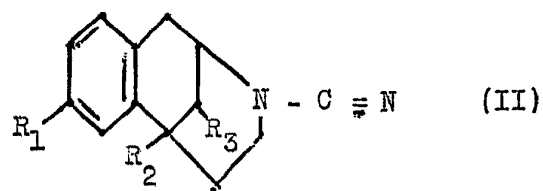
En los compuestos de la fórmula general I, X es oxígeno o azufre, R₁ es, además de hidrógeno y del grupo

- 5. hidroxílico, un radical metoxi, etoxi, n-propoxi-isopropoxi o n-butoxi, el radical acetoxi, propionoxi o butiroxi. R₂ es, además de hidrogeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario,
- 10. tercibutílico, n-amílico, el radical beta-metoxi-etílico, el radical fenílico, clorofenílico, bromofenílico, hidroxifenílico, metilfenílico, etilfenílico, propilfenílico, metoxifenílico, etoxifenílico, propoxifenílico, acetoxifenílico, propionoxifenílico o butiroxifenílico, y R₃ es, además de
- 15. hidrógeno, un radical alquílico inferior, como en especial el radical metílico, además el radical etílico, n-propílico o isopropílico.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I se efectua adicionando al grupo de nitrilo de un compuesto de la fórmula II,

20.

25.





307301
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes
expuesto,

un compuesto de la fórmula general III,



5. en la que X significa oxígeno o azufre.

La adición de ácido sulfhídrico se efectúa preferentemente a temperaturas bajas, por ejemplo de aproximadamente -70° , y mediante calentamiento subsiguiente de la mezcla reaccional a aproximadamente temperatura ambiente.

10. La adición de agua, como H_2X , se efectúa mediante tratamiento del nitrilo de la fórmula general II con un agente de oxidación en medio acuoso, como por ejemplo peróxido de hidrógeno acuoso o solución acuosa de un hidrácido, con lo que se opera con ventaja en la temperatura ambiente y 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 formas ópticamente isómeras. Así pues, la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo de morfano conduce a la producción de

20. 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.

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



DIC. 1904

307301

Si se desea separar formas enantioformas, 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-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maléico, el ácido fumárico,
10. 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.
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.

E J E M P L O 1

20. 2'-hidroxi-2-carboxamido-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfan
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 al 37% de formaldehído y 3,62 g de ácido fórmico al 91%, se calienta a temperatura de baño de vapor

25.



707301

durante dos horas y bajo agitación, se enfria luego y se vierte en 50 cc de una mezcla de hielo y agua. La solución se hace fuertemente alcalina mediante adición de amoníaco acuoso concentrado y a continuación se extrae con éter etílico. Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente se obtiene la 1-metil-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, de punto de fusión 90-91°, que puede ser purificado de nuevo mediante recristalización en éter isopropílico o éter de petróleo.

b) Cloruro de 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridínico

9,12 g de cloruro p-metoxibencílico, disueltos en 10 cc de acetona, se añaden a una solución de 9,66 g de 1-metil-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 30 cc de acetona. La solución se mantiene a reflujo bajo agitación durante media hora y luego se enfría y se filtra. La sal cuaternaria obtenida de esta manera posee un punto de fusión de 194-195,5°.

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

5,50 cc de fenil-litio 2,00-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-tetrahidropiridina recién secada (80%/0,1 Torr) en 50 cc de éter exento de agua. La mezcla se calienta a re-



307001

- flujo bajo nitrógeno durante dos horas; una vez enfriada se vierte en 50 g de agua helada y la fase de éter originada se extrae por tres veces con 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 2-n. La fase de clorhidrato oleosa así originada se
5. hace alcalina mediante adición de amoníaco acuoso concentrado y se extrae con éter etílico. Los extractos etéreos se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato sódico bajo aclarado y se evaporan. El aceite así obtenido se disuelve en acetona y se trata con gas bromhídrico hasta que el indicador rojo congo manifiesta reacción ácida. Después de
10. adición de un volumen de éter de igual magnitud se enfría la solución. La materia sólida originada se filtra y da el bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, de punto de fusión 172-178°.
15. Después de recristalización ulterior repetida 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-benzomorfino

- Una mezcla de 8,72 g de bromhidrato de 1-metil-2-
20. -(p-metoxibencil)-4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 131 cc de ácido bromhídrico al 48% se mantiene a reflujo, bajo agitación intensiva, durante 19 horas. La solución caliente se vierte cuidadosamente en una mezcla de 140 partes de amoníaco acuoso concentrado frío e hielo. Después de
25. media hora se filtra la mezcla alcalina, se disuelve el residuo en metanol y se aclara con carbono. La solución metanólica se concentra a un tercio de su volumen primiti-

307301



vo y el residuo se separa y se seca. Se obtiene el 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 272-274°:

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

5. Una solución de 1,02 g de 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó en 7,00cc de anhídrido del ácido acético, se calienta durante una hora a 100°, se vierte luego en 30 cc de agua fría y se hace alcalina mediante adición de solución de hidróxido potásico acuoso al 50%.
10. La mezcla se extrae rápidamente con éter, se seca y concentra y el residuo recristaliza en éter isopropílico/éter de petróleo (2:1). Se obtiene el 2'-acetoxi-2-metil-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 113-114°. Mediante ulterior cristalización se eleva el punto de fusión a 115-117°.

f) 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó

20. Una solución de 3,00 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó en 80 cc de cloroformo se adiciona, en el curso de una hora, a una solución de 1,07 g de bromociano en 40 cc de cloroformo. La solución se calienta a reflujo durante tres horas y se evapora en vacío hasta sequedad. Después de trituración del residuo con 25 cc de etanol se obtiene el 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 168-170°. El punto de fusión no se modifica por recristalización en etanol.
- 25.



307301

g) 2'-hidroxi-2-carboxamido-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomor-
fano

5. 1,36 cc de hidróxido sódico 6-n se adicionan, lentamente y bajo agitación, a una mezcla de 240 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó, 2,34 cc de agua oxigenada al 30% y 40 cc de etanol. Se produce una reacción exotérmica, y la temperatura se eleva unos 15°. Luego se calienta la solución durante tres horas a 55° y a continuación se concentra en vacío a un pequeño volumen. Se adiciona agua, se separa el precipitado originado, se le seca y recristaliza en acetato de etilo. Así, se obtiene el
10. 2'-hidroxi-2-carboxamido-5-(p-clorofenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 170-177°.

E J E M P L O 2

15. 2'-hidroxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

20. A una mezcla de 9,0 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó, 9,7 cc de agua oxigenada al 30% y 30 cc de etanol, se adicionan lentamente, bajo agitación y refrigeración exterior, 5,6 cc de solución acuosa de hidróxido sódico 6-n, con lo cual se mantiene la temperatura de 35-40°. Después de la adición se elimina el baño refrigerante y la mezcla se agita durante tres horas y media a 50-60°, enfriándose luego. Se filtra el residuo y, después de lavado con agua y etanol, da el 2'-hidroxi-2-carbamil-5-
25. -fenil-6,7-benzomorfanó. Después de varias recristalizaciones



307301

nes en metanol, el producto muestra un punto de fusión de 292-294°.

- Este producto también puede prepararse mediante adición, en el curso de media hora bajo agitación, el 2'-acetoxi-2-
5. -metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó (1,92 g) en 30 cc de cloroformo, 0,76 g de bromociano en 15 cc de cloroformo. La solución se calienta durante tres horas a reflujo y luego se evapora en vacío hasta sequedad. A continuación, se mantiene a reflujo durante diez horas el residuo y 25 cc
10. de ácido clorhídrico al 6%, se filtra en caliente y el residuo se disuelve en un volumen muy pequeño de metanol y se concentra a un tercio de su volumen primitivo. Los cristales así formados se separan y se secan y dan el 2'-hidroxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó.
15. No obstante, este producto también puede prepararse mediante calentamiento a reflujo durante dieciseis horas una mezcla de 1,00 g (3 milimoles) de 2'-acetoxi-5-fenil-2-ciano-6,7-benzomorfanó y 20 cc de ácido bromhídrico al 48%. Durante este tiempo se obtiene una solución completa
20. que se enfría bruscamente con solución de hidróxido amónico diluido. La materia sólida así formada se separa y recristaliza por tres veces en sulfóxido dimetílico:acetona:agua. Se obtiene el 2'-hidroxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 281-284°.



E J E M P L O 3

307301

Bromhidrato de 2'-hidroxi-2-carbamil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-
-benzomorfano

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

5. En una solución mantenida bajo reflujo de 350 g (3,1 moles) de fenol y 391 g (3,1 moles) de 1-metil-4-piperidona en 1800 cc de acetato de etilo, se insufla durante cinco horas ácido clorhídrico exento de agua. La mezcla se enfría durante dos días y se agita, con lo cual se eliminan 600 cc de disolvente. La suspensión así obtenida se enfría, se filtra y se lava con ácido acético y luego con cloroformo. Se obtiene el clorhidrato de 1-metil-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, de punto de fusión 265-266°, que se disuelve en 800 cc de agua caliente y se neutraliza con
10. carbonato sódico. La suspensión se agita durante la noche, se filtra y lava con agua y da la 1-metil-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, de punto de fusión 206-207°.

b) Cloruro de 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

20. A una suspensión hirviente de 94,5 g (0,5 moles) de 1-metil-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 3000 cc de acetona, se adicionan 86,4 g (0,55 moles) de cloruro p-metoxibencílico. La suspensión se calienta a reflujo durante tres horas, se agita durante la noche y
25. recristaliza en 1500 cc de etanol absoluto. Se obtiene el cloruro de 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-

307301



-1,2,5,6-tetrahidropiridina, de punto de fusión 233-234°.

c) Bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-hidro-
xifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

- A una solución de 0,84 moles de amida potásica en
5. 1200 cc de amoníaco fluído se adicionan, en el curso de 20 minutos, 121 g (0,35 moles) de cloruro de 1-metil-1-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. La solución roja originada se agita durante 40 minutos; La amida potásica excedente se elimina con 8,4 g de cloruro amónico y el amoníaco fluído se deja evaporar. El
10. residuo se suspende en 200 cc de agua y se hace ácida con ácido clorhídrico concentrado hasta coloración del papel rojo congo. La suspensión se extrae con 200 cc de éter y la fase acuosa se hace alcalina con hidróxido amónico concentrado en comparación con papel de fenolftaleina. La suspen-
15. sión gomosa se extrae con ácido acético glacial y los extractos obtenidos se secan sobre sulfato sódico y se concentran en vacío a 300 cc. A este concentrado se adicionan 630 cc de ácido bromhídrico etanólico 0,56-n (0,35
20. moles). La suspensión originada se agita durante dos horas a temperatura ambiente y luego ^{durante} dos horas a temperatura de baño de hielo. Se filtra el producto, recristaliza en 2000 cc de metanol y da el bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)-4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, punto de
25. fusión 228-229°.



307301

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

740 cc de ácido bromhídrico al 48% se adicionan a 73 g (0,19 moles) de bromhidrato de 1-metil-2-(p-metoxibencil)4-(p-hidroxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. La suspensión se calienta a reflujo durante dieciseis horas, se enfria luego, se filtra, recristaliza en metanol y se concentra en vacío. Se obtiene el bromhidrato de 2-metil-2'-hidroxi-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 329-330°.

Se prepara una prueba de la base libre por disolución del bromhidrato en agua y neutralizar con hidróxido amónico, siendo el punto de fusión de 291-293°. Se obtiene de nuevo la base libre por neutralización del filtrado de la mezcla reaccional.

e) 2'-acetoxi-2-metil-5-(p-acetoxifenil)-6,7-benzomorfanó

100 cc de anhídrido del ácido acético se adicionan como base libre a 10,0 g de 2'-hidroxi-2-metil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfanó. La solución obtenida se calienta a reflujo durante dos horas, se enfria y evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y se trata con cloroformo. Esta mezcla es neutralizada bajo refrigeración en baño de hielo con hidróxido sódico al 50%. Los extractos cloroformicos se concentran en vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en éter y cristaliza. La materia sólida se separa y se seca y da el 2'-acetoxi-2-metil-5-(p-acetoxi-



307301

fenil(-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 121-122°.

f) 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-acetoxifenil)-6,7-benzomorfanó

5. A una solución de 2,18 g de bromociano en 30 cc de cloroformo se adicionan en el curso de 40 minutos, a temperatura ambiente, 6,50 g de 2'-acetoxi-2-metil-5-(p-acetoxifenil)-6,7-benzomorfanó en 100 cc de cloroformo. Después de la adición se mantiene la solución, durante tres horas a reflujo, se enfria luego y se concentra en vacío hasta sequedad.

10. En ulterior adición de metanol a la espuma originada se obtiene una solución, que cristaliza espontáneamente. Se forma el 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-acetoxifenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 171-172°.

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

15. A una solución de 45 cc de agua oxigenada al 6% en 45 cc de etanol se adicionan 4,50 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-(p-acetoxifenil)-6,7-benzomorfanó. La suspensión se hace alcalina con hidróxido sódico 2-n con fenolftaleína y se calienta a 55°. La solución originada se mantiene alcalina durante una hora a 55° y con fenolftaleína, luego se regula a un pH de 7 con ácido clorhídrico 1-n y es liberado en vacío del etanol. El residuo se recristaliza por tres veces en agua: dimetilformamida y da el 2'-hidroxi-2-carbamil-5-(p-hidroxifenil)-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 275-276° (descomposición).

20.

25.

De manera análoga se preparan: el 2'-hidroxi-2-carbamil



307301

5. -5-metil-9beta-etil-6,7-benzomorfanó a partir del 2'-acetoxi-2-ciano-5-metil-9beta-etil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 90-91° después de recristalización en éter, y el 2'-hidróxi-2-carbamil-5-fenil-9alfa-metil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 247-248°, a partir del 2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-9alfa-metil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 190-191°.

E J E M P L O 4

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

10. 1,5 g de 2'-metoxi-2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó se adicionan a una solución de 15 cc de agua oxigenada al 6% en 15 cc de etanol. La suspensión obtenida se hace alcalina con hidróxido sódico 2-n con fenolftaleina y se calienta durante una hora a 55°. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo recristaliza en acetona. Se obtiene el
15. 2'-metoxi-2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 204-205°.

E J E M P L O 5

2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

- 201 2,25 g de 5-fenil-2-ciano-6,7-benzomorfanó se adicionan a una solución de 22 cc de agua oxigenada al 6% en 22 cc de etanol. La suspensión obtenida se hace alcalina con hidróxido sódico 2-n con fenolftaleina y se calienta durante una hora a 55°. El disolvente es eliminado en vacío y



307301

y el residuo recristaliza en agua. Se obtiene el 2-carbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó.

E J E M P L O 6

2-carbamil-2'-hidroxi-5-fenil-6,7-benzomorfanó levógiro

5. Una solución de 43,94 g de dl-2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó y 24,04 g de ácido d-mandélico en 1250 cc de metanol y 500 cc de isopropanol, se concentra en vacío a un volumen de aproximadamente 700 cc, se enfría y se separa la sal diasterómera del ácido mandélico de las aguas madres y se seca; de 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, después de lo cual se adicionan 75 cc de hidróxido amónico acuoso al 5%. Después de enfriamiento se separa el residuo y recristaliza en n-butanol.
10. Se obtiene el l-2'-hidroxi-2-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 267-273°, $[\alpha]_D^{20} = -92,4^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 0,66 en metanol).

- Si se somete este compuesto al procedimiento descrito en el Ejemplo 14, párrafo e) a f), se obtiene el l-2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó. A una suspensión de 3,25 g de este compuesto en 11 cc de etanol absoluto y 32,5 cc de agua oxigenada al 3% se adicionan, en el curso de 5 minutos bajo agitación, 20 cc de hidróxido sódico 6-n, con lo cual se mantiene la temperatura por debajo de 35°. Luego se agita de nuevo durante 30 minutos a temperatura
- 20.
- 25.



307301

- ambiente y durante 3 horas a 50-55°. Se enfría a continuación la suspensión, se neutraliza con ácido clorhídrico 1-n y se filtra. El residuo así obtenido recrystaliza en acetato de etilo y produce el 1-2-carbamil-2'-hidroxi-5-
5. -fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión 216-220°. $[\alpha]_D^{20} = -193^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,0 en metanol absoluto).

E J E M P L O 7

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

- Una solución de 3,00 g (9,03 milimoles) de 2'-acetoxi-
10. -2-ciano-5-fenil-6,7-benzomorfanó, 12,8 cc de trietilamina y 75 cc de piridina se enfría a -70°, durante 10 minutos se hace pasar ácido sulfhídrico, luego la solución se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se concentra luego y el residuo se calienta a reflujo duran-
15. te 2 horas con 50 cc de etanol y 10 cc de hidróxido sódico 1-n. El valor del pH se regula a 6-7 y el 2'-hidroxi-2-tiocarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó originado es separado, se seca y recrystaliza en agua:acetona:sulfóxido dimetílico (2:1:1), de punto de fusión 229-239°.

20. E J E M P L O 8

2'-acetoxi-2-tiocarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó

- Una solución de 6,0 g de 2'-acetoxi-2-ciano-5-fenil-
-6,7-benzomorfanó en 17,8 cc de trietilamina y 75 cc de piri-



307501

- dina se enfría a -70° y se trata durante 10 minutos con ácido sulfhídrico. La solución se lleva luego a temperatura ambiente y se deja reposar durante 15 horas. Después de concentración de esta solución en vacío y recristalización
5. del residuo en etanol se obtiene el 2'-acetoxi-2-tiocarbamil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, de punto de fusión $197-198^{\circ}$.

- . . -

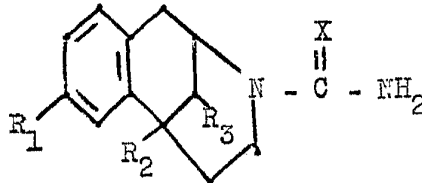


707301

REIVINDICACIONES

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° 532.296 del 20.12.63.

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



(I)

10. en la que

X significa oxígeno o azufre,

R₁ significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, un radical alcoxi o alcanoiloxi inferior,

R₂ significa hidrógeno, un radical alquílico o beta-metoxi-etílico inferior o un radical fenílico eventualmente

- 15.

substituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alquílico, alcanoiloxi o alcoxi inferior,

