



340653

340653

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOMORFANO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 551.534 del 20 de Mayo 1966.

IG.



1 Este invento se refiere a nuevos derivados del
benzomorfanos que poseen acción analgésica. Concreta-
mente, este invento se refiere a los derivados 5,9-
dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfanos y a
5 los procedimientos de preparación de los mismos.

Los derivados 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituí-
dos-6,7-benzomorfanos de este invento presentan una
pronunciada acción analgésica o calmante del dolor
asociado a la interesante propiedad de no crear hábi-
10 to ni ser narcóticos.

Los 5,9-dietil-benzomorfanos de este invento pre-
sentan poca actividad en el ensayo normalizado de la-
tigüeo de cola de rata o de opresión en cola de rata,
indicando con ello bien carecer de propiedades de crea-
15 ción de hábito, bien poseer pocas posibilidades de
crear hábito, ya que hay una correlación directa entre
el aumento de tendencia a crear hábito y el aumento de
actividad en las pruebas antes mencionadas. Por otro
lado, los derivados del benzomorfanos de este invento
20 presentan buena actividad en una prueba modificada de
Randall Selitto. Buena actividad en esta prueba debe
indicar actividad analgésica adecuada, puesto que la
ciclazocina y la pentazocina, dos analgésicos conoci-
dos, presentan actividad en esta prueba y, además, se
25 sabe que tienen poca tendencia a crear hábito.

340653



1 Los derivados del benzomorfanos de este invento
tienen, generalmente, efectos secundarios mínimos y
toxicidad mínima y muchos de ellos tienen escaso o
nulo efecto narcótico antagónico. La carencia de ac-
5 tividad narcótica antagónica puede ser ventajoso, ya
que se ha observado que una elevada actividad antagó-
nica va generalmente asociada con efectos secundarios
indeseables.

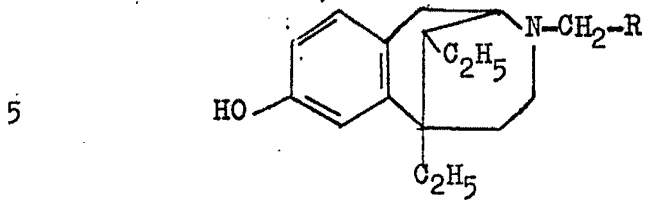
10 Otra característica de este invento reside en
el hecho de que los compuestos a que se refiere este
inventos pueden ser producidos por procedimientos sin-
téticos más convenientes que los de los alcaloides
analgésicos naturales pertenecientes a la familia de
la morfina.

15 Los compuestos a que se refiere este invento se
administran oral o subcutáneamente, preferentemente
como solución acuosa del hidrocloreto, en el interva-
lo de 0,001 mg/kg a 18 mg/kg, aproximadamente. Los
compuestos poseen, también una relación terapéutica
20 favorable.

25 Un objeto de este invento es proporcionar nue-
vos derivados 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-
benzomorfanos que posean propiedades analgésicas y es-
tén prácticamente exentos de propiedades toxicómanas,
así como los procedimientos para su preparación.

10
7 MAY 1957

1 Los compuestos de este invento pueden represen-
tarse por la siguiente fórmula estructural:



Estructura I

donde R representa un anillo saturado de 3 a 6 miembros que posee un heteroátomo, seleccionado entre los heteroátomos, oxígeno, nitrógeno y azufre, en el anillo, cuyo anillo heterocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquílicos inferiores, como metilo, etilo, ciclopropilo y similares. Ejemplos de N-sustituyentes que dan lugar a derivados de benzomorfanos preferidos son los radicales

15 3-tiatilmetilo, 2-epoxipropilo, N-metil-3-acetidinilmetilo, 3-(N,4-dimetilpirrolidinil)-metilo, 3-tetrahidrofurilmetilo, 3-(4-etiltetrahidrotienil)metilo y 4-(N-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidinil)-metilo.

20 Este invento incluye también los isómeros de las estructuras antes mencionadas, en las que los dos grupos etilo están en posición cis entre sí y a los que nos referiremos en esta solicitud como isómeros α o isómeros normales.

25 El isómero cis discutido anteriormente puede

340653

17 MAY 1961

1 ser separado en sus isómeros ópticos dextro (+) y
levo (-) mediante la preparación de sales diastereo-
20 meras con ácidos ópticamente activos, ya sean d (+) o
l (-), las cuales pueden luego separarse por cristali-
5 zación fraccionada.

Antes de nuestro invento ya se sabía que en ge-
neral los isómeros levo (-) de los compuestos de ben-
zomorfanos poseían prácticamente toda la actividad
analgésica deseada que exhibe la mezcla de los isóme-
10 ros, mientras que el isómero dextro (+) poseía escasa
actividad analgésica o carecía de ella. Sorprendente-
mente, nosotros encontramos, no obstante, que los isó-
meros dextro (+) de muchos de los nuevos 5,9-dietil-2'-
hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfanos de nuestro in-
15 vento poseen propiedades analgésicas y otras propieda-
des deseables anteriormente discutidas, contrariamente
a lo que generalmente se sabe respecto a la inactivi-
dad de estos isómeros. Así pues, se entiende que en es-
te invento se incluyen junto con los nuevos derivados
20 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfanos,
los isómeros ópticos individuales, esto es, los isóme-
ros con poder rotatorio dextro (+) y levo (-) de nues-
tros nuevos compuestos de benzomorfanos.

Los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzo-
25 morfano de este invento pueden ser usados como tales



1 o en forma de sus sales de adición con ácidos no tó-
xicas, farmacéuticamente aceptables. Estas sales se
preparan a partir de ácidos adecuados, como los áci-
dos inorgánicos clorhídricos o sulfúrico, o ácidos
5 orgánicos acéticos, maleico y similares. Las sales
de adición con ácidos se preparan haciendo reaccionar
el ácido en cuestión en un disolvente orgánico como
éter dietílico o alcohol.

Los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-
10 benzomorfanos de este invento pueden ser preparados
por uno o más de los siguientes procedimientos. Un mé-
todo especialmente adecuado para la preparación de
compuestos de Estructura I, en los que R es un anillo
heterocíclico conteniendo un átomo de oxígeno implica
15 una N-sustitución, que se efectúa calentando 5,9-die-
til-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanos con un haluro, tosi-
lato o sulfonato reactivo de fórmula RCH_2X (donde X es
halógeno, tosilo u otros grupos que contienen sulfoni-
lo reactivo) y R es el definido anteriormente para la
20 Estructura I, en un disolvente miscible con agua, como
la dimetilformamida, o un alcohol alifático, como eta-
nol, a una temperatura comprendida entre 70 y 120°C,
aproximadamente, en presencia de un carbonato de un me-
tal alcalino, como bicarbonato de sodio o de potasio.

25 Un segundo método especialmente recomendable pa-



1 ra la preparación de los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sug
 tituído-6,7-benzomorfanos del presente invento, en
 los que el 2-sustituyenté es CH₂R, implica la reac-
 ción del 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfono con
 5 dos equivalentes de un anhídrido mixto de fórmula
 $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^1$ (donde R es el definido anteriormente y R¹
 es un grupo alquilo inferior), para formar el 2-acil-
 2'-aciloxi-derivado 5,9-dietil-2'-($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$)-2-($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$)-
 6,7-benzomorfono , seguido de una reducción con hi-
 10 druro de litio y aluminio en un disolvente adecuado,
 como éter etílico o tetrahidrofurano, para formar los
 compuestos deseados. El anhídrido mixto de la última
 reacción se prepara generalmente in situ, mediante la
 reacción de una sal de amina terciaria adecuada (como
 15 trietilamina) y un ácido de fórmula $\text{RC}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{OH} \end{matrix}$ (donde R,
 es el definido antes para la Estructura I especialmente,
 sin embargo, donde R es un anillo heterocíclico que
 contiene átomos de azufre o de oxígeno en el mismo)
 con un cloroformiato de alquilo inferior, preferente-
 20 mente cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobu-
 tilo, en un disolvente inerte como cloroformo.

La reacción anterior entre el benzomorfono y el
 anhídrido mixto debe efectuarse algunas veces a baja
 temperatura, preferentemente entre -30°C y 0°C.

25 En todos los procedimientos anteriores, los pro



1 ductos finales que interesan se aislan de sus respec-
tivas soluciones de reacción o de sus mezclas por mé-
todos conocidos en la técnica.

5 El material de partida para la preparación de
los nuevos compuestos de este invento, a saber, el
5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se prepara a
partir del 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomor-
fano, que es un compuesto conocido. La preparación
del material de partida se lleva a cabo, preferente-
10 mente, acilando el 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-
benzomorfanó en la posición 2' con anhídrido acético,
calentando el compuesto acilado a temperatura elevada
con bromuro de cianógeno en un disolvente orgánico,
preferentemente un hidrocarburo halogenado, por ejem-
15 plo, cloroformo, reemplazando de este modo el grupo
2-metilo por un grupo ciano y separando luego los gru-
pos ciano y acetilo por hidrólisis con solución ácida
diluída. Una preparación detallada del material de
partida se presenta en el Ejemplo 1.

20 Además del empleo de la forma racémica del mate-
rial de partida, puede emplearse también una de sus
formas isómeras, preparada por métodos conocidos, me-
diante el empleo de un agente de separación como el
ácido canfosulfónico, ácido tartárico, ácido dibencil-
25 tartárico y similares, para formar los isómeros dextro



1 (+) y levo (-). Cada uno de los isómeros ópticos del
5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó puede luego
usarse como material de partida en los diversos ejem-
plos que dan lugar a los compuestos dextro (+) o le-
5 vo (-) del 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-
benzomorfanó. Alternativamente los componentes del
producto racémico final 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sus-
tituído-6,7-benzomorfanó se pueden separar entre sí
mediante un procedimiento similar al descrito anterior-
10 mente, para dar lugar a los isómeros con poder dextró-
giro (+) y levógiro (-) de los 5,9-dietil-2'-hidroxi-
2-sustituído-6,7-benzomorfanos.

Los siguientes ejemplos ilustran los distintos
métodos descritos anteriormente para la preparación de
15 los nuevos 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-ben-
zomorfanos del presente invento.

En todos los ejemplos se emplea la forma cis
(normal o α) del 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfa-
no como material de partida, dando lugar al correspon-
20 diente producto final cis. En algunos casos, no obstan-
te, los isómeros dextro (+) o levo (-) del 5,9-dietil-
2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó pueden ser usados también
como materiales de partida, dando lugar entonces a los
correspondientes productos finales dextro (+) o levo
25 (-). Los ejemplos deben interpretarse como ilustracio-



1 nes del invento y no como limitaciones del mismo.

EJEMPLO 1

Preparación del 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomor-
fano a partir del 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-

5 benzomorfanio

Se mezclan 5 g (0,019 moles) de 5,9-dietil-2'-
hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfanio y 8,7 ml de anhídri
do acético y se calientan en baño de vapor durante
35 minutos. La solución transparente se enfría y se
10 añaden 15 ml de agua de hielo. Esta mezcla se alcali-
niza hasta pH 10-12 con NaOH al 40 %. La mezcla alcali-
lina se extrae con cloroformo, lavándose a continua-
ción el cloroformo con agua y secándolo sobre sulfato
sódico. Después el cloroformo se evapora a sequedad y
15 el residuo se disuelve en 37 ml de cloroformo seco.
Se añade esta solución, agitando, a lo largo de 1/2
hora sobre una solución de 6,37 g (0,06 ml) de bromu-
ro de cianógeno disuelto en 37 ml de cloroformo. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 ho
20 ras y se evapora a sequedad a presión reducida. El
5,9-dietil-2'-acetoxi-2-ciano-6,7-benzomorfanio resul-
tante se trata con 70 ml de HCl al 6 % y se calienta
a reflujo durante 8 horas. Se enfría la mezcla de reac-
ción, se alcaliniza a pH 10 con hidróxido amónico, se
25 lava con cloroformo y se seca sobre sulfato sódico. La

340653



1 mezcla se concentra, como antes, a sequedad para dar
lugar al producto bruto 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-
benzomorfanó. Después de recristalizado en etanol,
el 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó tiene un
5 punto de fusión de 265-268°C.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{23}NO$:

C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71

Encontrado: C, 78,01; H, 9,28; N, 5,42

EJEMPLO 2

10 5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-(3-tiatilmetil)-6,7-benzomorfanó

Sobre una solución enfriada con hielo, de 0,71 g
de ácido tiatil-3-carboxílico en 25 ml de cloroformo,
se añaden, agitando, 0,62 g de trietilamina y, a con-
tinuación, 0,82 g de cloroformiato de isobutilo. Des-
15 pués de 15 minutos de agitación a 0°C, se añaden 0,5 g
de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, continuán-
dose la agitación a 0°C durante 3 horas. La mezcla de
reacción se diluye luego con 200 ml de éter etílico y
se lava con 50 ml de solución de ácido clorhídrico, 50
20 ml de agua, 50 ml de solución acuosa de bicarbonato só-
dico al 5 % y 50 ml de agua, en este orden. La solu-
ción orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro
y se filtra. El filtrado se concentra hasta un volumen
de 25 ml para dar lugar al 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-
25 acil-6,7-benzomorfanó apropiado. El concentrado, que



1 contiene este benzomorfolano intermedio, se añaade gota
a gota, con agitaci3n, a una suspensi3n de 0,5 g de
hidruro de litio y aluminio en 175 ml de 6ter etilico
seco. La suspensi3n se calienta a reflujo durante
5 6 horas. El hidruro de litio y aluminio en exceso se
descompone por adici3n, gota a gota, de 2 ml de agua.
El precipitado inorgánico se separa por filtraci3n y
se lava exhaustivamente con 6ter etilico seco. Los
filtrados reunidos se concentran a sequedad y el re-
10 siduo cristalino se disuelve en metanol caliente y se
filtra. Al enfriarse precipita de la soluci3n el 5,9-
dietil-2'-hidroxi-2-(3-tiatilmetil)-6,7-benzomorfolano y
se filtra. Por recristalizaci3n en metanol caliente da
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(3-tiatilmetil)-6,7-benzomor-
15 folano práticamente puro.

Si guiendo en esencia el mismo procedimiento an-
terior, pero empleando una cantidad equivalente de aci-
do 4-etiltetrahidrotienil-3-carboxilico en lugar de
ácido tiatil-3-carboxilico se produce el 5,9-dietil-
20 2'-hidroxi-2,3-(4-etiltetrahidrotienil)metil -6,7-
benzomorfolano.

EJEMPLO 3

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-(N-metil-3-acetidinilmetil)-
6,7-benzomorfolano

25 Se trata una soluci3n de 0,02 moles de ácido

340653



1 N-metilacetidin-3-carboxílico en 75 ml de cloroformo
seco con 0,02 moles de cloroformiato de isobutilo,
añadido gota a gota, con agitación, a -5°C . La solu-
ción se continúa agitando a -5°C durante 15 minutos
5 y se añaden 0,01 moles de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-
benzomorfanó. Se continúa la agitación a -5°C durante
4 horas. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml
de éter y se lava con solución acuosa de ácido clor-
hídrico al 5 % (75 ml), agua (75 ml), solución acuosa
10 de amoníaco al 5 % (75 ml) y agua (75 ml). Se seca la
capa orgánica sobre sulfato magnésico, se filtra y se
evapora a presión reducida para dar lugar al producto
bruto 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfanó.
Este residuo se disuelve en éter seco (75 ml) y se
15 añade, gota a gota, con agitación, sobre una suspen-
sión de 1,5 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml
de éter seco. Después de agitar a reflujo durante 5
horas, se añaden, gota a gota, 3 ml de agua y se fil-
tra la mezcla. El filtrado se evapora y el residuo,
20 recristalizado en metanol, da 5,9-dietil-2'-hidroxi-
2-(N-metil-3-acetidilmetil)-6,7-benzomorfanó.

Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 3 anterior, pero empleando una
cantidad equivalente de ácido N,4-dimetilpirrolidinil-
3-carboxílico, de ácido N-ciclopropil-2,6-dimetilpipe-
25



1 ridinil-4-carboxílico y de ácido tetrahidrofuril-3-
carboxílico en lugar del ácido N-metil-acetidin-3-
carboxílico, se produce 5,9-dietil-2'-hidroxi-2- 3-
(N,4-dimetilpirrolidinil)-metil -6,7-benzomorfono,
5 5,9-dietil-2'-hidroxi-2- 4-(N-ciclopropil-2,6-dime-
tilpiperidinil)metil -6,7-benzomorfono y 5,9-dietil-
2'-hidroxi-2-(3-tetrahidrofuril-metil)-6,7-benzomor-
fano, respectivamente.

EJEMPLO 4

10 5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-epoxipropil-6,7-benzomorfono

Se calienta a reflujo una solución de 0,1 mo-
les de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfono y 0,2
moles de epibromohidrina en etanol conteniendo 0,2
moles de bicarbonato sódico.

15 Se filtra la solución y el filtrado se evapora
a sequedad a presión reducida.

El residuo se extrae con éter, se filtra y el
filtrado se lleva a sequedad. El residuo se cristali-
za en acetato de etilo para dar 5,9-dietil-2'-hidro-
20 xi-2-epoxipropil-6,7-benzomorfono.

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita, recaerá sobre las siguientes:

25

340653

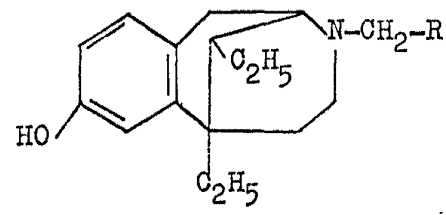


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzomorfolano de fórmula:

5



10

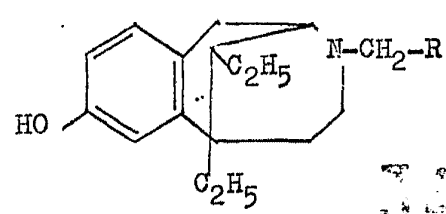
donde R es un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre los heteroátomos constituidos por azufre, oxígeno y nitrógeno, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros sustituido con alquilo inferior cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano con un anhídrido mixto de fórmula $R-\overset{O}{\parallel}C-O-\overset{O}{\parallel}C-R^1$ donde R es el definido anteriormente y R¹ es alquilo inferior, para formar el correspondiente 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfolano, y después reducir el último compuesto con un hidruro metálico como agente reductor, para dar el producto deseado.

15

20

2. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzomorfolano de fórmula:

25

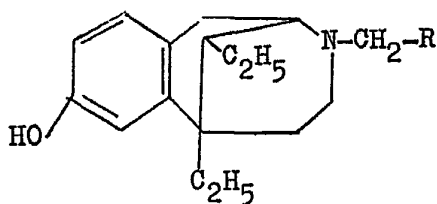


340653

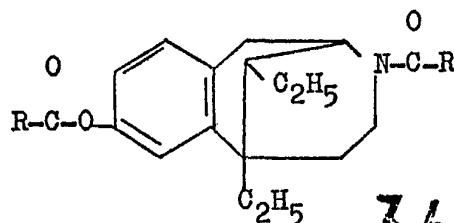


1 donde R es un anillo saturado de 3 a 6 miembros que
contiene un átomo de oxígeno, o un anillo heterocí-
clico saturado de 3 a 6 miembros sustituido con al-
quilo inferior cuyo procedimiento consiste en hacer
5 reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio
con un compuesto de fórmula RCH_2X , donde X se selec-
ciona entre los grupos halo y sulfonilo, y R es el
definido anteriormente, en presencia de una base dé-
bil para formar el producto deseado.

10 3. Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de benzomorfanio de fórmula:



20 donde R es un anillo saturado de 3 a 6 miembros que
contiene un heteroátomo seleccionado entre los hetero-
átomos constituidos por azufre, oxígeno y nitrógeno, o
un anillo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros sus-
tituido con alquilo inferior cuyo procedimiento consis-
te en reducir un compuesto de fórmula:

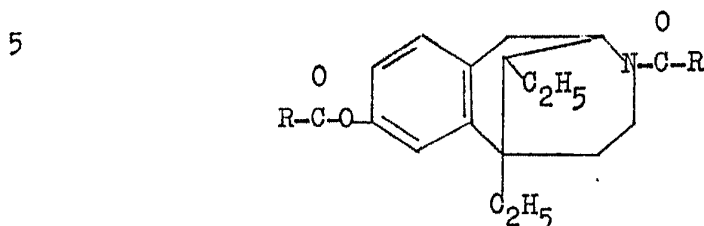


340653



1 donde R es el definido anteriormente, con un hidruro metálico como agente reductor.

4. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzomorfan de fórmula:



10 donde R es un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre los heteroátomos constituidos por azufre, oxígeno y nitrógeno, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros sustituido con alquilo inferior cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan con un anhídrido mixto de fórmula $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-R^1$,
15 en el que R es el definido anteriormente y R^1 es alquilo inferior.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(3-tiatilmetil)-6,7-benzomorfan, que consiste en hacer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan con un anhídrido mixto formado haciendo reaccionar ácido tiatil-3-carboxílico con cloroformiato de isobutilo, para formar un 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfan y
25 a continuación reducir el último compuesto con hidruro



1 de litio y aluminio para formar el producto deseado.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(N-metil-3-acetidinilmetil)-6,7-benzomorfanó, que consiste
5 en hacer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó con un anhídrido mixto formado por reacción del ácido N-metilacetidin-3-carboxílico con cloroformiato de isobutilo, para formar un 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfanó y a continuación reducir
10 el último compuesto con hidruro de litio y aluminio para dar el compuesto deseado.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la preparación de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-epoxipropil-6,7-benzomorfanó, que consiste en hacer reaccionar
15 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó con epibromhidrina en presencia de bicarbonato sódico para dar el producto deseado.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
20 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOMORFANO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 17 Mayo 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

340653