

340655



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 las solicitudes de patente nortea-
mericanas No. 551.551 del 20 de Mayo
de 1.966 y No. 650.493 del 13 Abril -
de 1.967.

IG.

**POOR
QUALITY**



340655

1 Este invento se refiere a nuevos derivados de
benzomorfanos que presentan una pronunciada actividad
analgésica. Más específicamente, este invento se re-
fiere a derivados de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-susti-
5 tuído-6,7-benzomorfanos y a procedimientos para la pre-
paración de los mismos.

Los derivados 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituí-
do-6,7-benzomorfanos de este invento presentan una pro-
nunciada actividad analgésica o de alivio del dolor
10 asociada con la interesante propiedad de no producir
hábito y no ser narcóticos.

Los 5,9-dietilbenzomorfanos de este invento pre-
sentan poca actividad en el ensayo normal de latigues
o compresión de la cola de la rata, indicando de esta
15 forma bien que no poseen propiedades de producción de
hábito o bien que estas son de bajo orden, puesto que
existe una relación directa entre la posibilidad aumen-
tada de habituación y el aumento de actividad en los
ensayos antes descritos. Por otra parte, los derivados
20 de benzomorfanos de este invento presentan una buena ac-
tividad en un ensayo de Randall-Selitto modificado. Una
buena actividad en este ensayo indicaría una actividad
analgésica útil puesto que la ciclazocina y la pentazo-
cina, dos analgésicos conocidos, presentan actividad en
25 este ensayo y además se sabe que es poco probable que



17

340655

1 produzcan hábito.

En general los derivados de benzomorfinano de este invento presentan efectos secundarios mínimos y una toxicidad mínima y muchos de ellos tienen una actividad narcótica antagónica escasa o nula. La ausencia de actividad narcótica antagónica puede ser ventajosa porque se ha observado que generalmente una elevada actividad antagónica está asociada con efectos secundarios indeseables.

10 Otra característica de este invento reside en el hecho de que los compuestos del mismo pueden ser producidos por medios sintéticos de forma más conveniente que los miembros de los analgésicos alcaloides naturales de la familia de la morfina.

15 Los compuestos de este invento se administran por vía oral o subcutánea, preferiblemente en forma de solución acuosa de la sal de hidrocloreuro y a unas dosis de unos 0,001 mg/kg a unos 18 mg/kg. Los compuestos también poseen una relación terapéutica favorable.

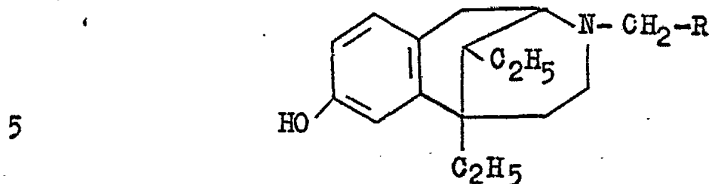
20 Un objeto de este invento es proporcionar nuevos derivados 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfinano que poseen propiedades analgésicas y están prácticamente exentos de propiedades de creación de hábito, así como a procedimientos para su preparación.

25 Los compuestos de este invento pueden ser repre-



340655

1 sentados por la siguiente fórmula estructural:



Estructura I

donde R representa alquinilo, alquenilo, alquilalque
nilo, hidroxialquenilo, cicloalquilo, alquilocicloal-
10 quilo y alquenilocicloalquilo.

Se incluyen en este invento los isómeros de las
estructuras anteriores en los que los dos grupos etilo
están en posición cis uno con respecto a otro, también
citados en esta solicitud como isómeros normales o α .

15 El isómero cis discutido más arriba puede ser se-
parado en sus isómeros ópticos [dextro (+) y levo (-)]
preparando las sales diastereoisómeras con ácidos óptica-
mente activos, d(+) o l (-), sales que a continuación
pueden separarse por cristalización fraccionada.

20 Con anterioridad a nuestro invento era generalmen-
te conocido que los isómeros levógiros (-) de los com-
puestos de benzomorfanone poseían prácticamente toda la
actividad analgésica deseada presentada por la mezcla
de isómeros, mientras que el isómero dextro (+) poseía
25 una actividad analgésica pequeña o nula. Sin embargo,



340655

1 sorprendentemente hemos hallado que los isómeros dex-
tro (+) de muchos de los nuevos 5,9-dietil-2'-hidroxi-
2-sustituído-6,7-benzomorfanos de nuestro invento po-
seen propiedades analgésicas y otras propiedades inte-
5 resantes discutidas más arriba, contrariamente a lo que
en general se sabe sobre la inactividad de estos isóme-
ros. Por lo tanto, debe entenderse que junto con los
nuevos derivados 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,
7-benzomorfanos se incluyen en esta invención los isóme-
10 ros ópticos individuales, es decir, los isómeros dex-
trógiro (+) y levógiro (-) de nuestros nuevos compues-
tos de benzomorfanos. Debe entenderse también que si el
sustituyente en el nitrógeno (posición 2) del compuesto
de benzomorfanos contiene un centro asimétrico, se ob-
15 tendrán dos isómeros ópticos de cada uno de los isóme-
ros del compuesto de benzomorfanos.

Aunque los compuestos descritos más arriba tienen
actividad analgésica, los compuestos preferidos de este
invento son aquéllos en los que R en la Estructura I es
20 cicloalquilo inferior, preferiblemente de 3 a 6 átomos
de carbono y donde el sustituyente o sustituyentes al-
quílicos o alquénílicos en el radical cicloalquilo son
alquilo inferior o alquénilo inferior, ambos de 1 a 5
átomos de carbono.

25 Además, cuando en la Estructura I R es alquínilo,



340655

1 alquenilo o un alquenilo sustituido con alquilo o hi-
droxilo, los derivados de benzomorano preferidos son
aquellos en los que R es alqueno inferior de 3 a 6
átomos de carbono, alqueno inferior preferiblemente
5 de 1 a 6 átomos de carbono y donde el sustituyente o
sustituyentes alquílicos son alquilo inferior de 1 a
5 átomos de carbono.

En una realización especial de este invento, se
ha hallado que poseen buenas propiedades analgésicas
10 los derivados de benzomorano tales como
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-pentenil)-6,7-benzomorano,
(+) 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-pentenil)-6,7-benzomor-
fano,
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-ciclopropilmetil-6,7-benzomor-
15 fano,
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metilenciclopropilmetil)-
6,7-benzomorano y
(+) 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metilenciclopropilmetil)-
6,7-benzomorano.

20 Los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituido-6,7-benzo-
moranos de este invento pueden ser utilizados como ta-
les o en forma de sus sales de adición con ácidos no
tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Tales sales se
preparan a partir de los ácidos adecuados, tales como
25 los ácidos inorgánicos clorhídrico o sulfúrico o los



340655

1 ácidos orgánicos como acético o maleico y similares.
Las sales de adición con ácidos se preparan haciendo
reaccionar la base con un equivalente aproximadamente
del ácido seleccionado en un disolvente orgánico tal
5 como éter dietílico o alcohol.

Los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-ben-
zomorfano de este invento pueden prepararse por uno
o más de los siguientes procedimientos. Un método espe-
cialmente adecuado para la preparación de compuestos
10 de Estructura I donde R es alquinilo, alquenilo, al-
quillalquenilo e hidroxialquenilo implica una N-susti-
tución que consiste en calentar 5,9-dietil-2'-hidroxi-
6,7-benzomorfo con un haluro, tosilato o sulfonato
reactivo de fórmula RCH_2X (donde X es halógeno, tosilo
15 y otros grupos conteniendo sulfonilo reactivo y R es el
definido anteriormente para la Estructura I, particu-
larmente, sin embargo, cuando R es alquinilo, alqueni-
lo, alquillalquenilo e hidroxialquenilo), en un disol-
vente miscible con el agua tal como dimetilformamida o
20 un alcohol como etanol, a una temperatura comprendida
entre unos 70°C y 120°C, en presencia de un carbonato
de metal alcalino como bicarbonato sódico o potásico.

Otro método para la preparación de los derivados
de benzomorfo de este invento implica la reacción de
25 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfo con dos equiva-



340655

1 lentes de un haluro de ácido de fórmula $RCOX_1$ (donde
 X₁ es cloruro o bromuro y R es el definido anterior-
 mente para la Estructura I, particularmente, sin em-
 bargo, cuando R es cicloalquilo, alquilocicloalquilo
 5 o alquencilicloalquilo), en un disolvente inerte tal
 como cloroformo o benceno y preferiblemente en pre-
 sencia de una base terciaria tal como piridina o tri-
 etilamina, para formar el correspondiente derivado
 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfanó [5,9-di-
 10 etil-2'-(O-C(=O)-R)-2-(O-C(=O)-R)-6,7-benzomorfanó donde R es
 el definido anteriormente]. Por reducción de estos de-
 rivados, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio
 en éter dietílico o tetrahidrofurano, se obtienen los
 compuestos biológicamente activos de este invento.

15 Un tercer método especialmente adecuado para la
 preparación de los 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-
 6,7-benzomorfanos del presente invento consiste en ha-
 cer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó
 con dos equivalentes de un anhídrido mixto de fórmula
 20 $R-C(=O)-O-C(=O)-R'$ (donde R es el definido más adelante y R'
 es alquilo inferior) para formar el 2-acil-2'-aciloxi-
 derivado [5,9-dietil-2'-(O-C(=O)-R)-2-(C(=O)-R)-6,7-benzomor-
 fanó], seguido de nuevo de reducción con hidruro de li-
 25 etílico o tetrahidrofurano para formar los compuestos



340655

1 deseados. En esta reacción, el anhídrido mixto se pre-
para habitualmente in situ mediante la reacción de una
sal de amina terciaria apropiada (tal como trietilami-
na) de un ácido de fórmula $RC \begin{matrix} \text{=O} \\ \text{OH} \end{matrix}$ (donde R es el defi-
5 nido antes para la Estructura I, particularmente,
sin embargo, cuando R es cicloalquilo, alquilocicloalqui-
lo, alquencilicloalquilo y alquencilo) con un cloroformia-
to de alquilo inferior, preferiblemente cloroformia-
to de etilo o cloroformiato de isobutilo, en un disol-
10 vente inerte como cloroformo.

Algunas veces, la reacción anterior entre el ben-
zomorfono y el anhídrido mixto debe llevarse a cabo a
temperaturas bajas, preferiblemente entre -30°C y 0°C .

15 En todos los procedimientos anteriores, los pro-
ductos finales deseados se aíslan de sus soluciones o
mezclas de reacción particulares por métodos conocidos
en la técnica.

20 El material de partida para la preparación de los
nuevos compuestos de este invento, a saber 5,9-dietil-
2'-hidroxi-6,7-benzomorfono se prepara a partir de 5,9-
dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfono que es un
compuesto conocido. De preferencia, la preparación del
material de partida se realiza acilando en la posición
2' con anhídrido acético el 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-me-
25 til-6,7-benzomorfono, calentando el compuesto acilado a



340655

1 temperaturas elevadas con bromuro de cianógeno en un
disolvente orgánico, preferiblemente un hidrocarburo
halogenado, por ejemplo cloroformo, sustituyendo con
5 separando los grupos ciano y acetilo por hidrólisis
en una solución ácida diluída. En el Ejemplo I se des-
cribe la preparación detallada del material de parti-
da.

Además de emplear la forma racémica del material
10 de partida, puede utilizarse una de sus formas enantio-
méricas preparadas por métodos conocidos utilizando un
agente de resolución como ácido canforsulfónico, ácido
tartárico, ácido dibenzoiltartárico y similares para
separar los isómeros levo (-) y dextro (+). Cada uno
15 de los isómeros ópticos del 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-
benzomorfanos puede ser utilizado entonces como material
de partida en los diversos ejemplos, produciendo los
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfanos
dextro (+) o levo (-). Alternativamente, los propios
20 productos finales 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-
6,7-benzomorfanos racémicos pueden resolverse siguiendo
un procedimiento similar al descrito más arriba, para
dar los isómeros dextrógiro (+) y levógiro (-) de los
5,9-dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfanos .
25 Si, no obstante, el sustituyente situado en el átomo de



340655

1 nitrógeno del compuesto de benzomorfo contiene un
 carbono asimétrico, también pueden separarse los 2-dias
 tereoisómeros resultantes de cada uno de los benzomorfa
5 nos (dextro) o (levo). Así, por ejemplo, el compuesto
 α -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metilenciclopropilmetil)-
 6,7-benzomorfo puede existir como dos isómeros levógi
 ros diferentes y dos isómeros dextrógiros diferentes.

 Los siguientes ejemplos ilustran los diversos méto
 dos antes descritos para la preparación de los nuevos 5,9-
10 dietil-2'-hidroxi-2-sustituído-6,7-benzomorfos de este invento.

 En todos los ejemplos se utiliza como material de
 partida la forma cis (normal o α) del 5,9-dietil-2'-hi-
 droxi-6,7-benzomorfo, dando así el correspondiente
 producto final cis. Sin embargo, en algunos casos se
15 utiliza como material de partida el isómero dextrógiro
 (+) o levógiro (-) del cis-5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-
 benzomorfo, dando así el correspondiente producto fi
 nal dextrógiro (+) o levógiro (-). Los ejemplos deben
 considerarse ilustrativos del invento pero no limitati
20 vos del mismo.

EJEMPLO 1

Preparación de cis-5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomor-
fano a partir de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-ben-
zomorfo

25 Se combinan 5 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-



340655

1 6,7-benzomorfanó y 8,7 ml de anhídrido acético y se ca-
lientan en baño de vapor durante 35 minutos. La solu-
ción transparente se enfría y se vierte sobre 15 ml de
agua de hielo. Esta mezcla se alcaliniza a pH 10-12
5 con NaOH al 40 %. A continuación la mezcla básica se
extrae con cloroformo y el cloroformo se lava con agua
y se seca sobre sulfato sódico. El residuo se disuelve
en 37 ml de cloroformo seco. Esta solución se añade a
lo largo de un periodo de media hora sobre una solución
10 agitada de 6,37 g de bromuro de cianógeno disueltos en
37 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se calienta
después a reflujo durante tres horas y se evapora a se-
quedad a presión reducida. El residuo, que es 5,9-di-
etil-2'-acetoxi-2-ciano-6,7-benzomorfanó, se trata con
15 70 ml de HCl al 6 % y se calienta a reflujo durante 8
horas. Se enfría la mezcla de reacción, se alcaliniza
a pH 10 con hidróxido amónico, se lava con cloroformo
y se seca sobre sulfato sódico. A continuación la mez-
cla se concentra a sequedad como antes para dar 5,9-
20 dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó crudo. Después de re-
cristalización en etanol, el 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-
benzomorfanó tiene un punto de fusión de 265-268°C.

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

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

25

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



340655

EJEMPLO 2

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-alil-6,7-benzomorfan

Se añaden 0,98 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan sobre una mezcla de 0,6 g de bromuro de alilo y 0,5 g de bicarbonato sódico en 17,5 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. Se añaden 35 ml de éter sobre el residuo y se filtra la mezcla. A continuación el filtrado etéreo se evapora a sequedad para dar 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-alil-6,7-benzomorfan crudo que se recristaliza en benceno. El punto de fusión del material recristalizado es de 159-160°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{27}NO$:

C, 79,95; H, 9,54; N, 4,91

Encontrado: C, 80,26; H, 9,58; N, 4,86

Siguiendo el procedimiento anterior, pero utilizando el material de partida indicado en la Columna I en lugar de bromuro de alilo, se obtiene el correspondiente compuesto indicado en la Columna II.

I	II
1-bromo-3-buteno	5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(3-butenil)-6,7-benzomorfan
1-bromo-3-butino	5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(3-butinil)-6,7-benzomorfan



340655

1 1-bromo-4-pentino 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-penti-
mil)-6,7-benzomorfono

EJEMPLO 3

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-(4-pentenil)-6,7-benzomorfono

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2,
se prepara 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-pentenil)-6,7-ben-
zomorfono a partir de 0,735 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-
6,7-benzomorfono añadiendo este último compuesto sobre
0,451 g de 5-bromo-1-pentino y 0,38 g de bicarbonato só-
10 dico en 13 ml de etanol y calentando la mezcla a refluj-
jo durante 15 horas. El 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-pen-
tenil)-6,7-benzomorfono se aísla en la forma descrita
en el Ejemplo 2 con la diferencia de que se recristaliza
en ciclohexano. El punto de fusión del material reocris-
15 talizado es 155,5-158°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{29}NO$:

C, 80,46; H, 9,97; N, 4,47

Encontrado: C, 80,86; H, 9,76; N, 4,40

EJEMPLO 4

20 5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-metalil-6,7-benzomorfono

Se prepara 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metalil-6,7-
benzomorfono calentando a reflujo una mezcla de 0,735 g
de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfono, 0,27 g de
cloruro de metalilo, 0,38 g de bicarbonato sódico y
25 13,7 g de etanol durante 5 horas y después aislando el



340655

1 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metalil-6,7-benzomorfono crudo
siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. La sal de hi
drocloruro de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metalil-6,7-ben-
zomorfono se prepara haciendo pasar HCl gaseoso seco
5 por una soluci3n de 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metalil-6,
7-benzomorfono crudo en 6ter etilico y purificando des
pu6s el producto disolvi6ndolo en acetona-6ter. El pun
te de fusi3n del hidrocloreuro de 5,9-dietil-2'-hidroxi-
2-metalil-6,7-benzomorfono es 150-153°C.

10 An6lisis: Caloulado para $C_{20}H_{29}NO \cdot 3/4H_2O (+HCl)$
C, 68,76; H, 9,08; N, 4,01
Encontrado: C, 68,75; H, 8,95; N, 4,24

15 Siguiendo el procedimiento anterior pero utili-
zando el material de partida indicado en la Columna I
en lugar de cloruro de metalilo, se obtiene el corres-
pondiente compuesto indicado en la Columna II.

	I	II
	cloruro de 2-propilalilo	5,9-dietil-2' hidroxi-2-(2-pro pilalil)-6,7-benzomorfono
20	1-bromo-4-metil-3-penteno	5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-me til-3-pentenil)-6,7-benzomorfono

EJEMPLO 5

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-3-butenil)-6,7-benzo-
morfono

25 Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezoLa



340655

1 de 2,45 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano,
 1,51 g de 1-bromo-3-buten-2-ol, 1,26 g de bicarbonato
 'sódico y 45 ml de etanol. A continuación se filtra la
 mezcla y el filtrado se evapora a sequedad a presión
 5 reducida. Se añade éter sobre el residuo sólido resul-
 tante, se agita la mezcla y se filtra de nuevo. El fil-
 trado se evapora a sequedad y de nuevo se disuelve el
 residuo en éter. La solución se seca sobre tamices mo-
 leculares y la solución etérea seca se evapora de nue-
 10 vo a sequedad y el residuo se extrae con hexano y se
 filtra. La solución en hexano se evapora a sequedad a
 presión reducida. El residuo resultante, que es esencial-
 mente 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-3-butenil)-6,7-
 benzomorfolano, se recristaliza después en una solución en
 15 hexano y a continuación se seca sobre pentóxido de fós-
 foro a 0,1 mm de presión y 35°C. El 5,9-dietil-2'-hidro-
 xi-2-(2-hidroxi-3-butenil)-6,7-benzomorfolano cristalino
 resultante tiene un punto de fusión de 65-67°C.

Análisis: Caloulado para $C_{20}H_{29}NO_2$:
 20 C, 76,15; H, 9,27; N, 4,44
 Encontrado: C, 76,24; H, 8,95; N, 4,28

EJEMPLO 6

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-ciclopropilmetil-6,7-benzomorfolano
 Una solución de 1,30 g de cloruro de ciclopropil-
 25 carbonilo en 9 ml de cloroformo se añade lentamente sobre



340655

1 una solución enfriada de 1,5 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 35 ml de cloroformo seco y 5,5 ml de trietilamina seca. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas, se enfría, se lava
5 con HCl diluido, Na_2CO_3 diluido y agua y después se se ca sobre sulfato sódico. Se evapora el cloroformo a presión reducida dando 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfanó en forma de aceite de color pardo. El producto intermedio 2'-aciloxi-2-acílico se reduce entonces disolviéndolo en 6,2 ml de tetrahidrofurano y
10 añadiendo la solución en tetrahidrofurano sobre una suspensión agitada de 0,9 g de hidruro de litio y aluminio en 9,5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante $3\frac{1}{2}$ horas, se enfría y se añaden cuidadosamente 2,7 ml de acetato de
15 etilo, seguido de la adición de 4,5 ml de agua. Entonces se añade "Filtercel", una forma de tierra de diatomeas, y la mezcla de reacción se filtra a través de un disco de "Filtercel". La torta del filtro se lava
20 con tetrahidrofurano y los filtrados de tetrahidrofurano combinados se concentran a sequedad a presión reducida para dar 5,9-dietil-2'-hidroxi-(2-ciclopropilmetil)-6,7-benzomorfanó crudo. Después de recristalización en metanol, el 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-ciclopropilmetil-6,
25 7-benzomorfanó tiene un punto de fusión de 174-176°C.

17 MAY 1954

340655

1 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y se continúa
agitando a 0°C durante dos horas. La mezcla de reac-
ción se diluye con 150 ml de éter y se lava con 100
5 80 ml de agua, 100 ml de solución acuosa de bicarbo-
nato sódico al 5 % y 80 ml de agua, en este orden.
Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnési-
co anhidro, se filtran y se concentran hasta un volu-
men de 25 ml. Este concentrado constituido por el
10 5,9-dietil-2'-aciloxi-2-acil-6,7-benzomorfanó apro-
piado se añade gota a gota, con agitación, sobre una sus-
pensión de 1,5 g de hidruro de litio y aluminio en
150 ml de éter etílico seco. La suspensión se calienta
a reflujo durante 5 horas y después se descompone el ex-
15 so de hidruro de litio y aluminio añadiendo gota a gota 4 ml
de agua. Las sales inorgánicas precipitadas se sepa-
ran por filtración y se lavan a fondo con éter. Los
filtrados etéreos combinados se concentran a sequedad
y el residuo cristalino se disuelve en algunos milili-
20 tros de metanol caliente y se filtra. Al enfriar, el
filtrado deposita 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metilen-
ciclopropilmetil)-6,7-benzomorfanó. Por recristaliza-
ción en metanol caliente se obtiene una muestra con
un punto de fusión de 162°C a 176°C. El producto ante-
25 rior es una mezcla de dos racematos.

340655



1 después de completada la adición, se añaden 14,7 g
(0,06 moles) de 5 α ,9 α -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzo-
morfano (-), de una sola vez, en forma de polvo fi-
no molido. La mezcla de reacción se agita durante 3
5 horas a 0°C y 1 hora a la temperatura ambiente. A
continuación se evapora el disolvente a presión re-
ducida. El residuo se distribuye entre 100 ml de so-
lución acuosa de ácido clorhídrico al 5 % enfriada
con hielo y 400 ml de éter. Se separa la solución
10 etérea y se lava con 100 ml de agua de hielo, 100 ml
de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y
100 ml de agua de hielo, en este orden. La solución
orgánica se seca después sobre sulfato magnésico y se
filtra y el filtrado se concentra a 75 ml. Esta solu-
15 ción se añade gota a gota sobre una suspensión agita-
da de 5,3 g de hidruro de litio y aluminio en 350 ml
de éter seco. La suspensión se agita a reflujo durante
4,5 horas y después se trata con 10,5 ml de agua añ-
dida gota a gota con agitación. Se filtra la mezcla
20 de reacción y las sales inorgánicas se lavan a fondo
con éter limpio. Se evaporan los filtrados combinados
y el residuo se disuelve en 100 ml de metanol caliente
y se filtra. Al enfriarse el filtrado se depositan
5,7 g de cristales, p.f. 170-200°C. Concentrando hasta
25 50 ml y enfriando el filtrado se depositan 2,2 g más

340655^{17 MA}



1 de producto crudo. El producto combinado se recrista-
liza fraccionadamente en metanol dando 5,0 g de dias-
tereoisómero (-) de 5 α ,9 α -dietil-2-(2-metilenciclopro-
pilmetil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanopuro. El material
5 tiene un punto de fusión de 214-215°C y un $[\alpha]_D$ de
-88° (1 g/100 ml, metanol).

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₉NO:

C, 80,97; H, 9,38; N, 4,50

Encontrado ($[\alpha]_D = -88^\circ$): C, 80,92; H, 9,22;

10

N, 4,53

Todas las aguas madres de la reacción antes des-
crita se combinan y evaporan. El residuo se disuelve
en 300 ml de éter y se extrae con solución acuosa al
10 % de ácido clorhídrico (3 x 150 ml). Los extractos
15 acuosos combinados se basifican y se extraen con 4
porciones de 125 ml de éter etílico. Los extractos
etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico,
se filtran y el filtrado se evapora para dar 9 g de
residuo sólido. Este residuo se disuelve en 70 ml de
20 metanol y se enfría. Dejando en reposo se separan 2,1
g de sólido, p.f. 165-195°C. Se evaporan los líquidos
madres y el residuo se extrae con hexano caliente uti-
lizando 200 ml de hexano caliente por gramo de resi-
duo. El sólido que se recoge al enfriar se fracciona
25 en hexano caliente utilizando la misma proporción de

340655



17 MA

- 1 disolvente a sólido. Después de numerosas recristalizaciones, se obtienen 4,8 g del diastereoisómero (-) de 5 α ,9 α -dietil-2'-hidroxi-2-(2-metilenciclopropilmetil)-6,7-benzomorfanó, p.f. 153-155°C, $[\alpha]_D = -117^\circ$
- 5 (1 g/100 ml, metanol). Este diastereoisómero tiene un punto de fusión de 153-155°C y un $[\alpha]_D$ de -117° (1 g/100 ml, metanol).

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₉NO:

C, 80,97; H, 9,38; N, 4,50

10 Encontrado: C, 80,96; H, 9,50; N, 4,50

EJEMPLO 9

Preparación de diastereoisómeros (+) de 5 α ,9 α -dietil-2-(2-metilenciclopropilmetil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 pero utilizando una cantidad equimolecular de 5 α ,9 α -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó (+) en lugar de 5 α ,9 α -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó (-) como material de partida en el Ejemplo 9, se obtienen dos diastereoisómeros
- 20 (+) de 5 α ,9 α -dietil-2-(2-metilenciclopropilmetil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

El isómero 1 tiene las constantes físicas siguientes:

Punto de fusión: 214-215°C

25 $[\alpha]_D = +88^\circ$ (1 g/100 ml, metanol)



340655

1 Análisis: Calculado para $C_{21}H_{29}NO$:
C, 80,97; H, 9,38; N, 4,50
Encontrado: C, 80,82; H, 9,20; N, 4,67
El isómero 2 tiene las constantes físicas siguien
5 tes:

Punto de fusión: 153-155°C

$[\alpha]_D = +117^\circ$ (1 g/100 ml, metanol)

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{29}NO$:
C, 80,97; H, 9,38; N, 4,50
10 Encontrado: C, 81,24; H, 9,46; N, 4,49

EJEMPLO 10

5,9-Dietil-2'-hidroxi-2-(ciclobutilmetil)-6,7-benzo-
morfano

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero
utilizando 0,59 g de ácido ciclobutanocarboxílico,
0,606 g de trietilamina, 0,648 g de cloroformiato de
etilo, 0,5 g de 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfa
no y 0,45 g de hidruro de litio y aluminio en 125 ml de
de éter seco en lugar de los reactivos utilizados en
20 el Ejemplo 7, se obtiene 5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(ci
clobutilmetil)-6,7-benzomorfano con un punto de fusión
de 144-145°C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{31}NO$:
C, 80,45; H, 9,97; N, 4,47
25 Encontrado: C, 80,05; H, 10,07; N, 4,51

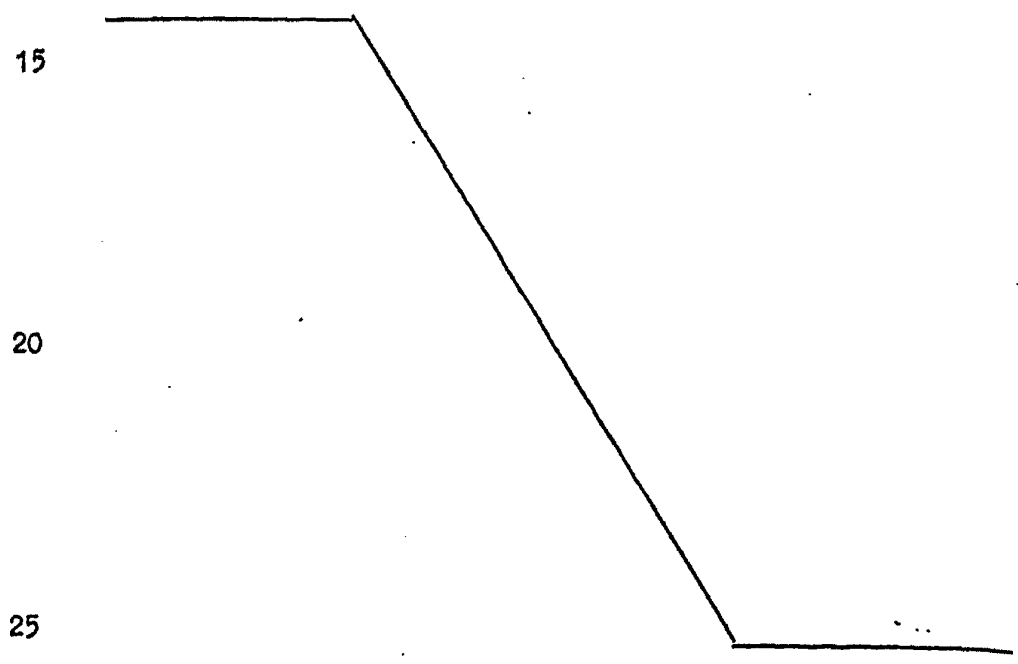


340655

1 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando el material de partida indicado en la Columna I en lugar de ácido ciclobutanocarboxílico, se obtiene el correspondiente compuesto indicado en la Columna II.

5	I	II
	ácido 4-etilciclohexa- nocarboxílico	5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(4-etil- ciclohexilmetil)-6,7-benzomor- fano
10	ácido 3-vinilciclopent- tanocarboxílico	5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(3-vi- nilciclopentilmetil)-6,7-ben- zomorfono

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:



340655



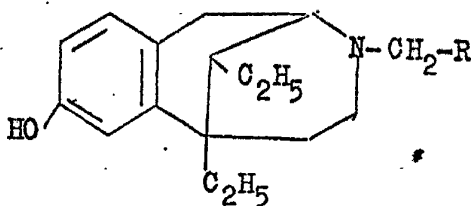
NUMERO 340.655.

1

REIVINDICACIONES

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

5



10

donde R está seleccionado entre el grupo formado por cicloalquilo inferior, alquínilo inferior, alquénilo inferior, alquilalquénilo inferior e hidroxialquénilo, que consiste en hacer reaccionar 5,9-dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó con un compuesto de fórmula RCH_2X , donde X está seleccionado entre el grupo formado por halógeno y sulfonilo, en presencia de una base débil, para formar el producto deseado.

15

20

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

25

340655



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

Madrid, 17 de mayo de 1967.

5 BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25