

P.- 43.556

Pos-20139
Sumitomo

374901

374901

31



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07-A61</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD.

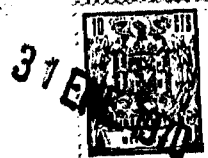
entidad / de nacionalidad japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higahi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE BENZOMORFANO"

(Clase Internacional C07d)

26.1.70.



La presente Invención se refiere a nuevos derivados de 6,7-benzomorfanó y sus sales, así como a la obtención de los mismos, que son agentes útiles como agentes que no producen hábito, analgésicos y que alivian el dolor, con efectos calmantes.

5

Hasta la fecha, han sido desarrollados muchos derivados de benzomorfanó, por ejemplo, la pentazocina y la metilmorfina, como drogas analgésicas (véase, por ejemplo, la Patente Belga 611.000 o "Química de los Alcaloides del Opio", U.S. Public Health Reports, Suplemento nº 103, Washington (1932)) pero la mayoría de ellos han producido hábito así como actividad analgésica. Es decir se produce narcosis en animales adultos jóvenes mediante la inyección subcutánea de dichos analgésicos narcóticos conocidos, y estas administraciones producen un cuadro narcótico con cese de la actividad locomotora, atontamiento, etc.

10

15

Por consiguiente, uno de los objetos de la presente Invención es proporcionar nuevos derivados de benzomorfanó que son útiles como agentes analgésicos, que alivian el dolor.

20

Otro de los objetos de la presente Invención es proporcionar un procedimiento para producir dichos derivados de benzomorfanó, útiles.

Otro de los objetos de la presente Invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de benzomorfanó, útiles.

25

Otros objetos y ventajas de la presente Invención, resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente.

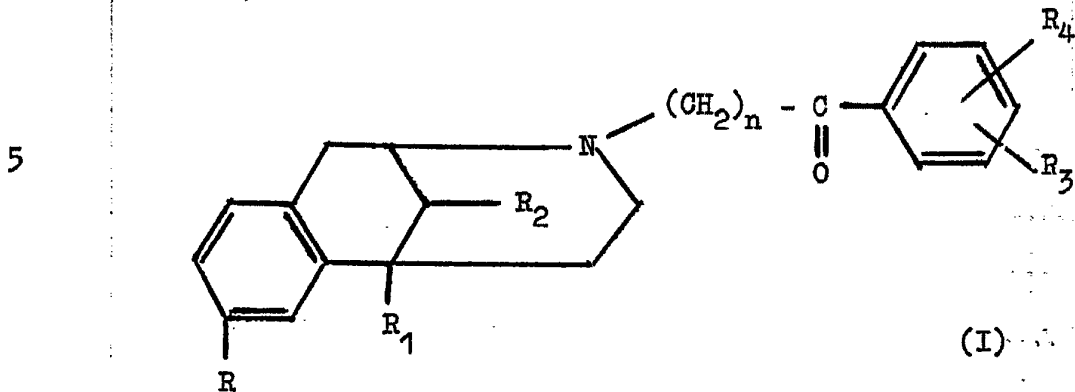
30
26.1.70.

Al objeto de llevar a cabo estos objetos, la

374901



presente Invención proporciona nuevos derivados de benzomor-
 morfano, de fórmula:



10

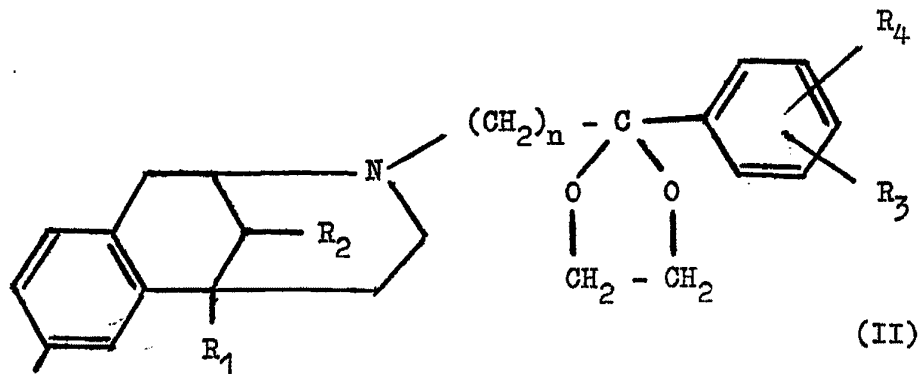
en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C^1-C^3 o un grupo hidroxilo; R_1 y R_2 son, independientemente, grupos alcoholo de C^1-C^3 ; R_3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo de C^1-C^3 , un grupo alcoxi de C^1-C^3 , un grupo alcoholo de C^1-C^3 , un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo amino o un grupo Hidroxilo; R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de C^1-C^3 , un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de C^1-C^3 , y n es un átomo entero de 3 ó 4.

15

20

La presente Invención proporciona, además, un procedimiento para producir derivados de benzomorfan correspondientes a la fórmula (I), que comprende hidrolizar un etilendioxi derivado de fórmula:

25

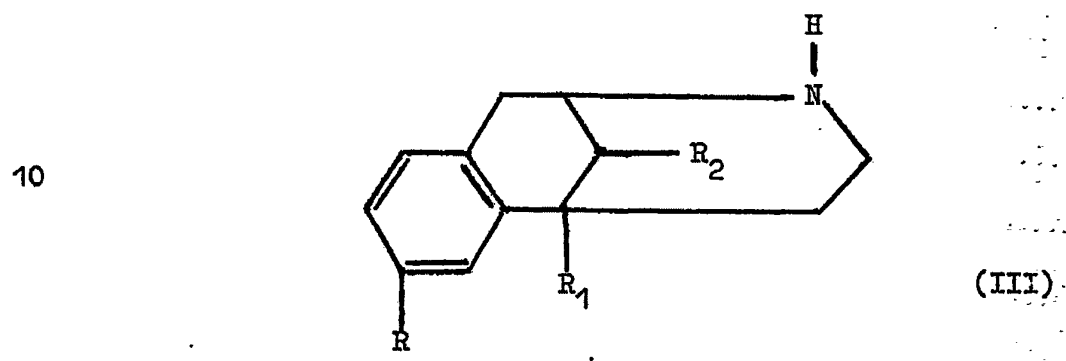


30

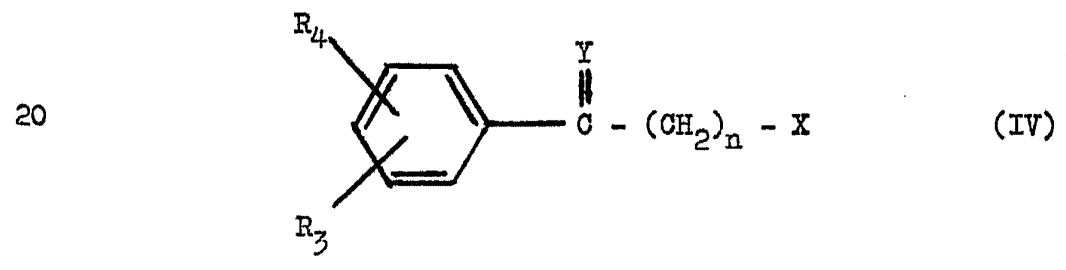
26.1.70.

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n tienen el significado anteriormente expuesto.

La presente Invención proporciona, además, un procedimiento para producir derivados de benzomorfanó, correspondientes a la fórmula I, que comprende hacer reaccionar un derivado de 6,7-benzomorfanó de fórmula:



en la que R, R₁ y R₂, tienen el significado anteriormente expuesto, con un haluro reactivo de fórmula:



en la que R₃, R₄ y n son como se ha indicado anteriormente, X es un átomo de halógeno e Y es un átomo de oxígeno o un grupo etilendioxo, y, además, en el caso en que Y = etilendioxo, hidrolizar el etilendioxo derivado resultante, correspondiente a la fórmula (II).

La presente Invención proporciona, además, nuevas composiciones farmacéuticas constituidas por una cantidad



dad, efectiva como analgésico, de un derivado de benzomorfano correspondiente a la fórmula (I), como ingrediente activo, y excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 Los derivados de 6,7-benzomorfano de partida, son compuestos conocidos que se preparan mediante desmetilación de derivados conocidos del 2-metil-6,7-benzomorfano.

10 La reacción de un derivado de 6,7-benzomorfano (III) con un haluro reactivo (IV) se lleva a cabo, habitualmente, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o disolventes semejantes. La reacción se efectúa, preferentemente, en presencia de una base por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amiduro sódico, hidruro sódico, piridina y trietilamina. La reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre

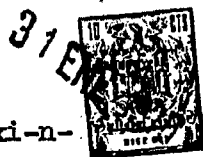
15 20ºC y 200ºC, preferentemente entre 60ºC y 150ºC. El producto de reacción puede recogerse fácilmente de la mezcla de reacción, mediante filtración en la concentración existente, y adición de agua y/u otro disolvente cualquiera en el que el filtrado sea insoluble o ligeramente soluble.

25 Conforme al procedimiento anterior, se obtienen los siguientes derivados de 6,7-benzomorfano:

2'-Hidroxi-2- \square 4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano.

2'-Hidroxi-2- \square 4''-(p-metoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano.

30
26.1.70.



2'-Hidroxi-2- \square 4''-(p-metilfenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square 5''-(p-fluorofenil)-5'',5''-etilendioxi-n-pentil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

5 2'-Hidroxi-2- \square 4''-(2,5-dimetilfenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2- \square 4''-(p-clorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

10 2'-Hidroxi-2- \square 4''-(m-trifluorometilfenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

2'-Metoksi-2- \square 4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square 4''-(2,3-dimetoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

15 2'-Hidroxi-2- \square 4''-(p-metilfiofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square 4''-(m-nitrofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

20 2'-Hidroxi-2- \square 4''-(p-hidroxi fenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square 4''-(m-aminofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

25 2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2-(γ -benzoil-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- \square γ -(p-clorobenzoil)-n-propil-5,9-dime-

30
26.1.70.



til-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2-(γ -(p-metilbenzoil)-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2-(δ -benzoil-n-butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

5

En la presente Invención, se convierte uno de los etilendioxi derivados (II) mencionado anteriormente, en uno de los derivados de 6,7-benzomorfono deseados, por hidrólisis en presencia de un ácido.

10

La hidrólisis de dicho etilendioxi derivado (II) se efectúa en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, un alcohol como el metanol, etanol, n-propanol o iso-propanol, n-butanol y semejantes, preferentemente a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado. En esta reacción es necesario el empleo de una cantidad catalítica de un ácido, incluyendo como ejemplos de éstos, ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, y el ácido acético y semejantes. La reacción se concluye, habitualmente, después de un período de tiempo comprendido entre 0,5 y 2 horas.

15

20

El derivado de 6,7-benzomorfono (I) así preparado puede convertirse en su sal de adición de ácido, mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico (como el ácido clorhídrico, el ácido maleico, el ácido cítrico, o el ácido tartárico) en agua o un disolvente orgánico inerte convencional, (Por ejemplo el metanol o el etanol). Conforme al procedimiento de la presente Invención, se producen derivados de 6,7-benzomorfono tales como los descritos a con

25

30

26.1.70.



tinuación.

- 2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 5 2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dietil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(m-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- δ -(p-fluorobenzoil)-n-butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 10 2'-Hidroxi-2- γ -(p-trifluorometilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(m-trifluorometilbenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(p-clorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 15 2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 20 2'-Hidroxi-2- δ -(p-metoxibenzoil)-n-butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(o-metoxibenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(p-metilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 25 2'-Hidroxi-2- δ -(2,5-dimetilbenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.
- 2'-Hidroxi-2- γ -(2,4-dimetoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.
- 30 2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-ben-

26.1.70.



zomorfono.

2'-Hidroxi-2- γ -(p-metiltiobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

5

2'-Hidroxi-2- γ -(m-nitrobenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- γ -(p-hidroxibenzoil)-n-propil-5,9-dietil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- γ -(3-fluoro-4-metilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

10

2'-Metoxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

2'-Hidroxi-2- γ -(m-aminobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono.

15

y sus sales del ácido clorhídrico, sales del ácido maleico, sales del ácido cítrico, sales del ácido tartárico y semejantes.

20

Los presentes derivados de 6,7-benzomorfono (I), por ejemplo el 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, el 2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, el 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono y el 2'-hidroxi-2- γ -(p-clorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, no muestran comportamiento semejante a los narcóticos en ratones, ratas y otros animales. En los ensayos a largo plazo, estos compuestos no producen dependencia física.

25

Además, los derivados de 6,7-benzomorfonos presentes (I) tienen actividad analgésica suave o fuerte, en ensayos de retorcimiento por vía subcutánea, y algunos de ellos han exhibido una acción analgésica potente, cuya

30
26.1.70.

31E



potencia iguala o supera a las de la pentazocina o la metilmorfina (Tabla I).

5 El método está basado en el antagonismo específico de los analgésicos, al síndrome típico producido por la inyección intraperitoneal de una solución acuosa de ácido acético al 0,6%. El síndrome se caracteriza por contracciones intermitentes del abdomen, retorcimiento y torsión del tronco y extensión de las patas traseras.

10 Se empleó un grupo de 5 ratones para cada dosis. Los compuestos se administraron por vía subcutánea 20 minutos antes de la inyección de ácido acético. El número de ratones que no mostró respuesta dolorosa fue registrado. Se calculó la ED₅₀ conforme al método de Litchfield-Wilcoxon.

26.1.70.

374901



TABLA I

Compuesto	Efecto en el ensayo de retorcimiento por vía subcutánea (ED ₅₀) mg/kg.
2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.	4,1
2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó.	7,1
2'-Hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó.	10,0
2'-Hidroxi-2- γ -(3,4-dimetobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.	5,6
2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	10,5
2'-Hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.	2,5
2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5,7-dimetil-6,7-benzomorfanó	7,5
Pentazocina	11,5
Metilmorfina	10,0

26.1.70.

374901

31 EN


Entre estos compuestos, algunos compuestos muestran poseer efecto analgésico potente, no solo en este ensayo de retorcimiento, si no también en otros ensayos de analgésicos, por ejemplo, el ensayo de placa caliente, y el ensayo del método de Hoffner. Además, los presentes compuestos tienen un efecto calmante suave, cuyo efecto, a veces, aumenta el efecto analgésico. Además, los presentes compuestos no tienen efectos secundarios desfavorables, por ejemplo, vómitos, efecto excitante, estreñimiento, reacciones alérgicas, depresiones respiratorias, etc., a diferencia de otros derivados de la morfina y del benzomorfanio.

Los compuestos pueden prepararse para su empleo, disolviéndose en agua, bajo condiciones estériles, una forma salina del compuesto, (o una cantidad equivalente de un ácido no tóxico, si es que se utiliza la base libre), o en un medio acuoso fisiológicamente compatible, como un medio salino, y llenándoles en ampollas para su empleo por vía inyectable.

Alternativamente, los compuestos pueden incorporarse en formas de administración unitarias (1-15 mg), como tabletas o cápsulas para su administración oral, bien solos o en combinación con excipientes adecuados como carbonato cálcico, almidón, lactosa, talco, esterato magnésico, goma arábiga y compuestos semejantes.

Los siguientes ejemplos son representativos de los métodos de producción de los compuestos. Para los expertos en la materia, resultarán evidentes modificaciones de estos procedimientos, y estos ejemplos no han de ser considerados como limitativos de la extensión de esta In-

30
26.1.70.

374901



vención.

Ejemplo 1

2'-Hidroxi-2-[p-fluorobenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

5 (a) 2'-Hidroxi-2-[4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

A una mezcla de 1,08 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 0,6 g de bicarbonato sódico y 15 ml de dimetilformamida, se añade 1,43 g de 4-(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-bromobutano. La mezcla resultante se agita a 130° - 145°C durante 4 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener un residuo, al cual se añade agua. Se deja la mezcla en un refrigerador y se obtiene un precipitado de punto de fusión 174-179°C. Por recristalización a partir de acetato de etilo se obtienen cristales puros de 2'-hidroxi-2-[4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 180° - 183°C.

20 IR ν cm^{-1} parafrina: 1605, 1582, 1500, 1210, 1147, 1043, 830.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{F}$:

C, 73,38; H, 7,58; N, 3,29 %

Encontrado: C, 73,51; H, 7,62; N, 3,25%.

25 (b) 2'-Hidroxi-2-[p-fluorobenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

Una mezcla de 2,4 g de 2'-hidroxi-2-[4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 20 ml de metanol, 10 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción, a

30
26.1.70.

31 EN 1970

presión reducida, se alcaliniza la mezcla con un exceso de amoníaco acuoso y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua se saturan con cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto crudo. Por recristalización a partir de acetato de etilo se obtiene el 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 166 \circ - 169 \circ C.

10 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2600 (ancha), 1690, 1598, 1582, 1222, 840, 769.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{F}$:

Calculado : C, 75,56; H, 7,40; N, 3,67%

Encontrado: C, 75,48; H, 7,43; N, 3,81%.

15 Este 6,7-benzomorfanó se disuelve en cloroformo y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso en la solución. Se elimina el disolvente y el residuo se recristaliza a partir de acetona-metanol. Este clorhidrato tiene un punto de fusión de 213 \circ - 215 \circ C.

20 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2580, 2550, 1690, 1620, 1599, 1585, 1504, 1210, 1204, 1148, 831.

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{ClF}$

Calculado : C, 68,97; H, 6,99; N, 3,35; Cl, 8,48%

25 Encontrado: C, 68,98; H, 7,19; N, 3,63; Cl, 8,27%.

Ejemplo 2

2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

(a) 2- γ -(4''-(p-fluorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

30
26.1.70.

374901



Una mezcla de 3 g de 5,9-dimetil-6,7-benzomor-
 morfano, 1,89 g de bicarbonato sódico, 4,29 g de 4-(p-
 fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano y 30 ml de eta-
 nol, se calienta a reflujo, con agitación, durante 6 ho-
 5 ras. Esta mezcla se concentra, a presión reducida, hasta
 que la mayoría del etanol ha sido eliminado, y se añade
 agua a la misma. La mezcla se extrae varias veces con
 éter. Los extractos combinados se lavan con agua satura-
 da con cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhi-
 10 dro y se filtra. El filtrado se concentra, y el residuo
 se destila a presión reducida, obteniéndose 4,75 g de
 2-[4"-(p-fluorofenil)-4",4"-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dime-
 til-6,7-benzomorfano, punto de ebullición 110^o - 119^oC /
 0,8 mm de Hg.

15 IR $\nu_{\text{liq.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1605, 1508, 1217, 1150, 1040, 835.

(b) 2-[8-(p-fluorobenzoil)-n-propyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
 fano

A una mezcla de 4,7 g de 2-[4"-(p-fluorofenil)-
 20 -4",4"-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
 fano, 50 ml de metanol y 30 ml de agua, se añaden 5 ml de ácido
 clorhídrico concentrado. Después de calentar a reflujo la
 mezcla resultante, durante 1 hora, se concentra la mezcla
 a presión reducida hasta obtener un residuo, que se alca-
 25 liniza con amoníaco acuoso y se extrae con éter. El ex-
 tracto etéreo se lava con agua saturada con cloruro sódico,
 se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se filtra. El
 filtrado se concentra hasta obtener un residuo amarillo,
 que se destila a presión reducida obteniéndose 1,5 g de

30 2-[8-(p-fluorobenzoil)-n-propyl]-5,9-dimetil-6,7-benzo-
 26.1.70.

31 E

morfano, punto de ebullición 140°C - 150°C/0,5 mm de Hg.

IR $\nu_{\text{liq.}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1690, 1601, 1510, 1220, 835, 760, 720

Una solución de 2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos en éter, se acidifica con cloruro de hidrógeno gaseoso. El precipitado producido se recoge por filtración y se lava con éter.

Por recristalización a partir de éter - acetona se obtiene el clorhidrato de 2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos, punto de fusión 164 - 166°C.

IR $\nu_{\text{Parafina}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2350 (ancha), 1680, 1600, 1508, 832, 760, 750, 720

15 Análisis para C₂₄H₂₉NOClF :
Calculado: C, 71,72; H, 7,27; N, 3,48; Cl, 8,82 %
Encontrado: C, 71,42; H, 7,40; N, 3,39; Cl, 8,77%.

Ejemplo 3

20 2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanos

(a) 2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorofenil)-4",4"-etilendioxi-n-butil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanos

Según el procedimiento del Ejemplo 1 (a), la reacción de 2,31 g de 2'-hidroxi-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanos con 2,56 g de 4"--(p-fluorofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano, da 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorofenil)-4",4"-etilendioxi-n-butil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanos, punto de fusión 161 - 167°C. La recristalización a partir de acetato de etilo, origina el aumento del punto de fusión a 170 - 171°C.

30
26.1.70.

374901

31 70

IR ν cm^{-1}
Parafina : 1615, 1605, 1579, 835, 794

Análisis para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{F}$:

Calculado : C, 73,77; H, 7,80; N, 3,19%.

5 Encontrado : C, 73,58; H, 7,78; N, 3,52%.

(b) 2'-Hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-propil-5-me-
til-9-etil-6,7-benzomorfanó.

Conforme al procedimiento del Ejemplo 1 (b),
el 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorofenil)-4",4"-etilendioxi-n-
10 butil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó se convierte en el
clorhidrato de 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorobenzoil)-n-pro-
pil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó. Punto de fusión
160 - 165°C.

15 IR ν cm^{-1}
Parafina : 1692, 1620, 1597; 1582, 1500, 838.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{ClF}$:

Calculado : C, 69,82; H, 7,23; N, 3,24%

Encontrado: C, 69,78; H, 7,29; N, 3,29%.

Ejemplo 4

20 2'-Hidroxi-2- γ -(p-clorobenzoil)-n-propil-5,9-di-
metil-6,7-benzomorfanó

(a) 2'-Hidroxi-2- γ -(p-clorofenil)-4",4"-etilendioxi-
n-butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

25 Una mezcla de 2,17 g de 2'-hidroxi-5,9-dime-
til-6,7-benzomorfanó, 1,26 g de bicarbonato sódico, 30 ml
de dimetilformamida y 3,29 g de 4-(p-clorofenil)-4,4-eti-
lendioxi-1-clorobutano, se agita a 130 - 140°C durante 3
horas. Se elimina el disolvente a presión reducida hasta
obtener un residuo, al que se añade agua. El precipitado
30 producido se recoge por filtración y se recristaliza a

26.1.70.

374901



partir de éter - metanol, obteniéndose el 2'-hidroxi-2-
 [4''-(p-clorofenil) - 4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dime
 til-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 169º - 170ºC.

5 IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2650 (ancha), 1620, 1603, 1585, 1495,
 1225, 1047, 830.

Análisis para $C_{26}H_{32}NOCl$:

Calculado : C, 70,65; H, 7,30; N, 3,17; Cl, 8,02%

Encontrado: C, 70,65; H, 7,27; N, 3,14; Cl, 8,23%.

10 (b) 2'-Hidroxi-2-[γ -(p-clorobenzoil)-n-propil]-5,9-di-
metil-6,7-benzomorfanó.

A una mezcla de 3,65 g de 2'-hidroxi-2-[4''-(p-clorofenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 50 ml de metanol y 30 ml de agua, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de calentar a reflujo la mezcla resultante durante 1 hora, se concentra a presión reducida, hasta obtener un residuo, que se alcaliniza con un exceso de amoníaco acuoso y se extrae con éter. La disolución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra hasta obtener una sustancia sólida. La recristalización a partir de éter-acetona proporciona 2'-hidroxi-2-[γ -(p-clorobenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 179º - 181ºC.

25 IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2600 (ancha), 1690, 1625, 1590, 1495,
 1235, 1216, 1083, 766.

Análisis para $C_{24}H_{28}NO_2Cl$:

Calculado : C, 72,44; H, 7,09; N, 3,52; Cl, 8,91%.

Encontrado: C, 72,17; H, 7,25; N, 3,89; Cl, 8,86%.

30
 26.1.70.

374901

31 E 

La base libre se convierte en el clorhidrato poniéndola en contacto con cloruro de hidrógeno gaseoso, anhidro. El precipitado se recoge por filtración y se lava con éter. La recristalización a partir de metanol-acetona proporciona el clorhidrato de 2'-hidroxi-2- γ -(p-clorobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol, punto de fusión 191° - 192°C.

IR ν cm^{-1}
Parafina : 2550, 1685, 1616, 1590, 1570, 1505,
1230, 1081, 810, 757.

10 Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Cl}$:

Calculado : C, 66,36; H, 6,73; N, 3,22; Cl, 16,32%.

Encontrado: C, 65,86; H, 6,96; N, 3,52; Cl, 16,73%.

Ejemplo 5

15 2'-Hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

(a) 2'-Hidroxi-2- γ -(p-metoxifenil)-4",4"-etilendioxin-butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

A una solución de 2,17 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol en 30 ml de dimetilformamida, se añaden 1,2 g de bicarbonato sódico y 2,7 g de 4-(p-metoxifenil)-4,4-etilendioxin-1-clorobutano. La mezcla se agita a 120° - 140°C durante dos horas. Se evapora el disolvente bajo presión reducida, y se añade agua al residuo. Después de dejar en reposo la mezcla en el refrigerador, el precipitado producido se recoge y recristaliza a partir de acetato de etilo, obteniéndose el 2'-hidroxi-2- γ -(p-metoxifenil)-4",4"-etilendioxin-butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol, punto de fusión 156° - 158,5°C.

30 IR ν cm^{-1}
26.1.70. Parafina : 2650 (ancha), 1615, 1580, 1515, 1500,
1245, 1050, 830.

374901



Análisis para $C_{27}H_{35}NO_4$:

Calculado : C, 74,11; H, 8,06; N, 3,20%

Encontrado: C, 73,74; H, 8,20; N, 3,60%.

(b) 2'-Hidroxi-2-[γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

5

A una mezcla de 2,0 g de 2'-hidroxi-2-[4''-(p-metoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan, 20 ml de metanol y 10 ml de agua, se añaden 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para eliminar el metanol y se alcaliniza con amoníaco acuoso. La solución se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua saturada con cloruro sódico, se seca sobre sulfato anhidro y se filtra. El disolvente se elimina obteniéndose el producto crudo. La recristalización a partir de acetato de etilo proporciona el 2'-hidroxi-2-[γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan, punto de fusión 148 \pm - 152,8 \pm C.

10

15

20

IR $\nu_{cm^{-1}}$
Parafina : 2650 (ancha), 1680, 1600, 1580, 1500, 1255, 1160, 1020, 820, 760.

Análisis para $C_{25}H_{31}NO_3$

Calculado : C, 76,30; H, 7,94; N, 3,56%

Encontrado: C, 76,16; H, 7,88; N, 3,42%

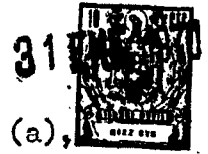
25

Ejemplo 6

2'-Hidroxi-2-[γ -(p-metilbenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

(a) 2'-Hidroxi-2-[4''-(p-metilfenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan.

30
26.1.70.



Conforme al procedimiento del Ejemplo 1 (a), pero empleando 2,17 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, 1,2 g de bicarbonato sódico, 30 ml de dimetilformamida y 2,06 g de 4-(p-metilfenil)-4,4-etilendioxo-1-clorobutano, se obtiene 2'-hidroxi-2-(4''-(p-metilfenil)-4'',4''-etilendioxo-n-butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano crudo. La recristalización del producto crudo a partir de acetato de etilo, produce cristales, puros, de 2'-hidroxi-2-(4''-(p-metilfenil)-4'',4''-etilendioxo-n-butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, que tiene un punto de fusión de 173° - 176°C.

IR ν cm^{-1}
Parafina: 2650 (ancha), 1615, 1580, 1505, 1240, 1050, 820

15 Análisis para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3$
Calculado : C, 76,92; H, 8,37; N, 3,32%
Encontrado: C, 76,84; H, 8,55; N, 3,82%.

(b) 2'-Hidroxi-2-(4''-(p-metilbenzoil)-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano

20 Conforme al procedimiento del Ejemplo 1 (b), pero utilizando 2,5 g de 2'-hidroxi-2-(4''-(p-metilfenil)-4'',4''-etilendioxo-n-butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, se obtiene un compuesto crudo que se recristaliza a partir de acetato de etilo obteniéndose cristales puros de 2'-hidroxi-2-(4''-(p-metilbenzoil)-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, punto de fusión, 157,5° - 164,5°C.

IR ν cm^{-1}
Parafina : 2600 (ancha), 1683, 1610, 1580, 1498, 1233, 800, 765

26.1.70.

B. ENE



Análisis para $C_{25}H_{31}NO_2$

Calculado : C, 79,53; H, 8,28; N, 3,71%.

Encontrado: C, 79,45; H, 8,29; N, 3,80%.

Ejemplo 7

5

2'-Hidroxi-2- γ -(p-trifluorometilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

10

15

20

25

30

26.1.70.

Una mezcla de 1,19 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan, 0,6 g de bicarbonato sódico, 1,77 g de 4-(p-trifluorometilfenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano y 15 ml de dimetilformamida, se agita a 130 - 145°C durante tres horas. Esta mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, hasta eliminar la mayoría de la dimetilformamida y se añade agua al residuo, extrayéndolo con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se trata con carbón decolorante y se concentra a presión reducida. El aceite residual se disuelve en metanol acuoso caliente y la solución se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1. Después de calentar a reflujo la solución durante 1 hora, la solución se trata con carbón y se filtra. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, se alcaliniza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra hasta obtener un residuo amorfo. Este residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, con acetato de etilo, obteniéndose el producto crudo. Este compuesto se recristaliza a partir de acetato de etilo, obteniéndose el 2'-hidroxi-2- γ -(p-trifluorometilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan, punto de fusión 116,5 - 120°C.

374901



IR ν cm^{-1}
 Parafina : 1690, 1612, 1578, 1128, 1065, 1015,
 830.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_2$:

5 Calculado : C, 69,59; H, 6,54; N, 3,25%
 Encontrado: C, 69,81; H, 6,73; N, 3,40%

Ejemplo 8

2'-Hidroxi-2-(p-metoxibenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó.

10 (a) 2'-Hidroxi-2-(4-(p-metoxifenil)-4,4-etilendioxi-n-butyl-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

Según el procedimiento del Ejemplo 5 (a), la reacción de 2'-hidroxi-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó (2,3 g) con 2,7 g de 4-(p-metoxifenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano, proporciona el 2'-hidroxi-2-(4-(p-metoxifenil)-4,4-etilendioxi-n-butyl-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 140 - 142°C.

15
 20 IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2650, 2550, 1613, 1580, 1510, 1497,
 1252, 1053, 1038, 836.

Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$:

Calculado : C, 74,47; H, 8,26, N, 3,10%
 Encontrado: C, 74,69; H, 8,24; N, 3,43%.

25 (b) 2'-Hidroxi-2-(p-metoxibenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó.

Sometiendo el 2'-hidroxi-2-(4-(p-metoxifenil)-4,4-etilendioxi-n-butyl-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó al procedimiento del Ejemplo 5(b), se obtiene un producto crudo, que se recrystaliza a partir de metanol-acetona, obteniéndose cristales puros de clorhidrato de 2'-

30
 26.1.70.



hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfolano, punto de fusión 148,5 - 150,0°C.

IR: ν cm^{-1}
Parafina : 1675, 1612, 1598, 1570, 1510, 1504

5 Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Cl}$:

Calculado : C, 70,33; H, 7,72; N, 3,15%

Encontrado: C, 70,14; H, 7,77; N, 3,14%

Ejemplo 9

10 2'-Hidroxi-2- δ -(p-fluorobenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano

Se agita a 125 - 130°C, durante cuatro horas, una mezcla de 2,17 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, 1,26 g de bicarbonato sódico, 3,88 g de 5-(p-fluorofenil)-5,5-etilendioxi-1-cloropentano y 30 ml de dimetilformamida. La mezcla se concentra bajo presión reducida hasta que la dimetilformamida ha sido eliminada, y se añade agua al residuo y se extrae con éter. Se lava con agua el extracto, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida, hasta sequedad. El residuo obtenido se utiliza sin purificación. A una mezcla de 4,0 g de 2'-hidroxi-2- γ -(p-fluorofenil)-5,5-etilendioxi-n-pentil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, crudo, 50 ml de metanol y 30 ml de agua, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se hierve durante una hora, se trata con carbón de colorante y se filtra en caliente. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. Por trituración del residuo con éter se obtiene el clorhidrato de 2'-hidroxi-2- δ -(p-fluorobenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfolano, crudo. La recristalización a partir de metanol-aceto

26.1.70.

31E



na proporciona cristales puros de clorhidrato de 2'-hidroxi-2-[5]-(p-fluorobenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, punto de fusión, 229 - 231°C.

5 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2675, 1680, 1608, 1590, 1498, 1215,
1200, 1160, 993, 845.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{ClF}$:

Calculado : C, 69,51; H, 7,25; N, 3,24; Cl, 8,21%

Encontrado: C, 69,66; H, 7,38; N, 3,27; Cl, 8,13%

10 Ejemplo 10

2'-Hidroxi-2-[5]-(p-metoxibenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono

(a) 2'-Hidroxi-2-[5]-(p-metoxifenil)-5",5"-etilendioxi-n-pentil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono

15 Según el procedimiento del Ejemplo 9, pero utilizando 5-(p-metoxifenil)-5,5-etilendioxi-1-cloropentano, se produce 2'-hidroxi-2-[5]-(p-metoxifenil)-5",5"-etilendioxi-n-pentil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, punto de fusión, 175 - 177°C.

20 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2600, 1620, 1597, 1574, 1497, 1179,
1038, 978, 850, 808.

Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$

Calculado : C, 74,47; H, 8,26; N, 3,10%.

25 Encontrado: C, 74,63; H, 8,10; N, 3,17%.

(b) 2'-Hidroxi-2-[5]-(p-metoxibenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, pero empleando 2'-hidroxi-2-[5]-(p-metoxifenil)-5",5"-etilendioxi-n-pentil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, se obtiene
26.1.70.



un producto crudo que se recristaliza en n-butanol obteniéndose 2'-hidroxi-2- γ -(p-metoxibenzoil)-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó puro, punto de fusión, 181 - 182°C.

5 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2600, 1668, 1592, 1569, 1495, 1169,
1032, 971, 844, 800.

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
Calculado : C, 76,62; H, 8,61; N, 3,44%
10 Encontrado: C, 76,19; H, 8,48; N, 3,60%

Ejemplo 11

2'-Hidroxi-2- γ -(3,4-dimetoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

15 (a) 2'-hidroxi-2- γ -(3,4-dimetoxifenil)-4",4"-etilendioxi-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

Conforme al procedimiento del Ejemplo 1 (a), la reacción de 1,52 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó con 2,2 g de 4-(3',4'-dimetoxifenil)-4,4-etilendioxo-1-clorobutano proporciona 2'-hidroxi-2- γ -(3,4-dimetoxifenil)-4",4"-etilendioxo-n-butyl-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión, 162 - 163°C.

20 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2650, 1618, 1580, 1510, 1024, 800, 766

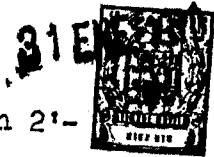
Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_5$:
Calculado : C, 71,92; H, 7,98; N, 3,00%
Encontrado: C, 71,96; H, 7,82; N, 2,93%

(b) 2'-Hidroxi-2- γ -(3,4-dimetoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

30 Según el procedimiento del ejemplo 1 (b), el 2'-hidroxi-2- γ -(3,4-dimetoxifenil)-4",4"-etilendioxo-n-

26.1.70.

374001



butil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos se convierte en 2'-hidroxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos, punto de fusión 156 - 158°C.

5 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2650, 1660, 1615, 1580, 1510, 1030,
799, 767.

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$
Calculado : C, 73,73; H, 7,85; N, 3,31%
Encontrado: C, 74,03; H, 8,13; N, 3,57%

10 Ejemplo 12

2'-Hidroxi-2-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos

Conforme al procedimiento del Ejemplo 9, pero empleando 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano, se produce el 2'-hidroxi-2-(3-fluoro-4-metilbenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos, punto de fusión 131 - 134°C.

15 IR ν cm^{-1}
Parafina : 2600, 1685, 1609, 1576, 1493, 1240,
20 758

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{F}$:
Calculado : C, 75,92; H, 7,65; N, 3,54%.
Encontrado: C, 75,93; H, 7,48; N, 3,51%.

25 Ejemplo 13

2'-Hidroxi-2-(p-metiltiobenzoil)-n-propil-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero empleando 4-(p-metiltiufenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano, se obtiene un producto crudo que se recristaliza a partir de acetato de etilo obteniéndose 2'-hidroxi-2-

30
26.1.70.

31 EN



$\text{[}\delta\text{]}$ -(p-metiltiobenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
 morfano puro, punto de fusión, 154 - 156°C.

IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2600, 1678, 1615, 1586, 1236, 1090,
 5 802.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$:

Calculado : C, 73,31; H, 7,63; N, 7,42; S, 7,83%

Encontrado: C, 73,68; H, 7,65; N, 3,43; S, 7,88%.

Ejemplo 14

10 2'-Hidroxi-2- $\text{[}\delta\text{]}$ -(o-metoxibenzoil)-n-propil]-5,9-
dimetil-6,7-benzomorfano

Alternativamente el 2'-hidroxi-2- $\text{[}\delta\text{]}$ -(o-meto-
 xibenzoil)-n-propil]-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano se ob-
 tiene mediante el procedimiento del Ejemplo 5. Punto de
 15 fusión 132 - 137°C.

IR ν cm^{-1}
 Parafina : 1675, 1620, 1602, 1583, 765.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$:

Calculado : C, 76,30; H, 7,94; N, 3,56%

20 Encontrado : C, 76,37; H, 7,82; N, 3,48%

Ejemplo 15

2'-Hidroxi-2- $\text{[}\gamma\text{]}$ -(o-metoxibenzoil)-n-propil]-5-me-
til-9-etil-6,7-benzomorfano

25 (a) 2'-Hidroxi-2- $\text{[}4''\text{]}$ -(o-metoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-
n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfano

A una mezcla de 1,73 g de 2'-hidroxi-5-metil-
 9-etil-6,7-benzomorfano, 0,9 g de bicarbonato sódico y 20
 ml de dimetilformamida, se añaden 2,0 g de 4-(o-metoxife-
 nil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano. La mezcla resultante
 se agita a 140 - 145°C durante 4 horas. Se elimina el di-

30
 26.1.70.



solvente a presión reducida hasta obtener un residuo, al que se añade agua. La mezcla se extrae con éter. Los extractos etéreos se concentran hasta sequedad obteniéndose el compuesto crudo. Por recristalización a partir de acetato de etilo se obtiene el 2'-hidroxi-2-[4''-(o-metoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 157,5 - 159°C.

5

IR ν cm^{-1}
Parafina : 1610, 1600, 1582, 1500, 752.

10

Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$:

Calculado : C, 74,47; H, 8,26; N, 3,10%

Encontrado: C, 74,37; H, 8,18; N, 3,18%.

(b) 2'-Hidroxi-2-[4''-(o-metoxibenzoil)-n-propil]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

15

Una mezcla de 2,5 g de 2'-hidroxi-2-[4''-(o-metoxifenil)-4'',4''-etilendioxi-n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, 20 ml de metanol 10 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida se alcaliniza la mezcla con amoníaco acuoso y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra hasta sequedad obteniéndose el compuesto crudo. La recristalización a partir de acetona proporciona el 2'-hidroxi-2-[4''-(o-metoxibenzoil)-n-propil]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión, 148 - 152°C.

20

25

IR ν cm^{-1}
Parafina : 1670, 1612, 1595, 1578, 759.

30

26.1.70.



Análisis para $C_{26}H_{33}NO_3$

Calculado : C, 76,62; H, 8,16; N, 3,44%.

Encontrado: C, 76,81; H, 8,27; N, 3,43%.

Ejemplo 16

5 2'-Hidroxi-2-[γ -(2,5-dimetilbenzoil)-n-propil]-
5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

(a) 2'-Hidroxi-2-[γ -(2,5-dimetilfenil)-4",4"-etilendioxi-
n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono

10 Según el procedimiento del Ejemplo 1(a), pero
empleando el 4-(2',5'-dimetilfenil)-4,4-etilendioxi-1-clo
robutano, se obtiene el 2'-hidroxi-2-[γ -(2,5-dimetilfe-
nil)-4",4"-etilendioxi-n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzo-
morfono, punto de fusión, 162 - 164°C.

15 IR \checkmark cm^{-1}
Parafina : 1615, 1580, 1498, 1085, 1060

Análisis para $C_{29}H_{39}NO_3$:

Calculado : C, 77,46; H, 8,74; N, 3,12%.

Encontrado: C, 77,43; H, 8,75; N, 3,10%.

20 (b) 2'-Hidroxi-2-[γ -(2,5-dimetoxibenzoil)-n-propil]-
5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (b),
pero empleando el 2'-hidroxi-2-[γ -(2,5-dimetilfenil)-4",
4"-etilendioxi-n-butyl]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono,
se obtiene un producto crudo que se recristaliza a partir
de acetona, obteniéndose el 2'-hidroxi-2-[γ -(2,5-dime-
tilbenzoil)-n-propil]-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfono,
punto de fusión, 152 - 155°C.

30 IR \checkmark cm^{-1}
Parafina : 1690, 1615, 1585, 1495, 1238, 819,
790.

30
26.1.70.



Análisis para $C_{27}H_{35}NO_2$:

Calculado : C, 79,96; H, 8,70; N, 3,45%

Encontrado: C, 80,11; H, 8,72; N, 3,42%

Ejemplo 17

5

2'-Hidroxi-2-(γ -(m-nitrobenzoil)-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

Sometiendo el 4-(m-nitrofenil)-4,4-etilendioxi-1-clorobutano al procedimiento del Ejemplo 7, se obtiene el 2'-hidroxi-2-(γ -(m-nitrobenzoil)-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 168,5 - 173°C.

10

IR ν cm^{-1}
Parafina : 1695, 1610, 1582, 1528, 1345

Análisis para $C_{24}H_{28}N_2O_4$:

Calculado : C, 70,56; H, 6,91; N, 6,86%.

15

Encontrado: C, 69,56; H, 6,75; N, 6,33%.

Ejemplo 18

2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

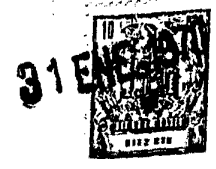
20

A una mezcla de 1,15 g. de 2'-hidroxi-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, 0,63 g de bicarbonato sódico y 20 ml de dimetilformamida, se añade 1,4 g de γ -clorobutirofenona. La mezcla resultante se agita a 125 - 133°C durante 2 horas. El sólido inorgánico producido se separa por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad.

25

El residuo se lava con acetona y se filtra. Las aguas madres se dejan en un refrigerador y se obtiene un precipitado. La recristalización a partir de acetato de etilo proporciona 2'-hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 168 - 170°C.

26.1.70.



IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2650, 1683, 1615, 1592, 1575, 921,
 856, 792, 741, 688.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$:

5 Calculado : C, 79,53; H, 8,28; N, 3,71%
 Encontrado: C, 79,11; H, 8,63; N, 4,14%

Ejemplo 19

2'-Hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-5,9-dimetil-
 6,7-benzomorfanó

10 Según el procedimiento del Ejemplo 18, la
 reacción de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó con
 la γ -clorobutirofenona, proporciona el 2'-hidroxi-2-
 (γ -benzoil-n-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

15 Este compuesto se prepara también conforme al
 procedimiento del Ejemplo 1. Punto de fusión : 172 - 174°C.

IR ν cm^{-1}
 Parafina : 2600, 1685, 1615, 1594, 1578, 1495,
 865, 742, 691

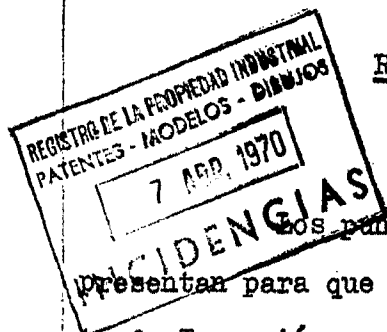
Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$:

20 Calculado : C, 79,30; H, 8,04; N, 3,85%.
 Encontrado: C, 79,23; H, 7,85; N, 3,91%.

25 La presente solicitud que corresponde a la
 presentada en el Japón, el 26 de Diciembre de 1.968, bajo
 los números 96270/68 y 96271/68, se acoge a los beneficios
 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
 dustrial.

26.1.70.

374901



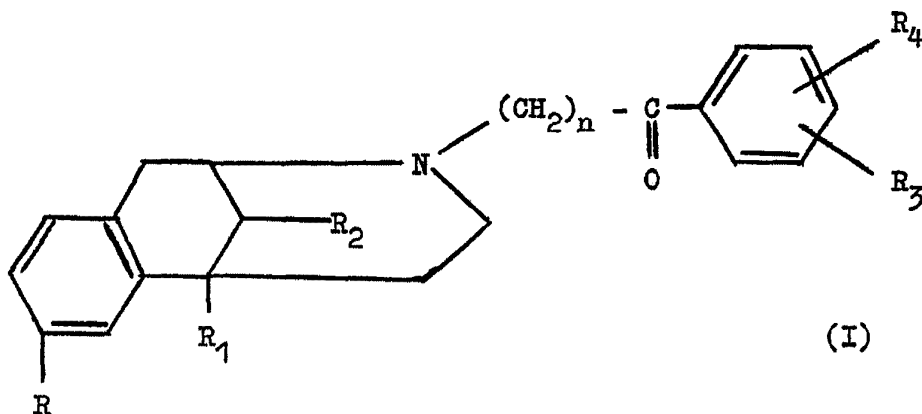
REIVINDICACIONES



Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5

1.- Un procedimiento para producir derivados de benzomorfanó, de fórmula:



en la que R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C¹ - C³ o un grupo hidroxilo; R₁ y R₂ son, independientemente, grupos alcohilo de C¹ - C³, R₃ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo de C¹ - C³, un grupo alcoxi de C¹ - C³, un grupo alcohilitio de C¹ - C³, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo amino o un grupo hidroxilo; R₄ es un átomo de hidróge-

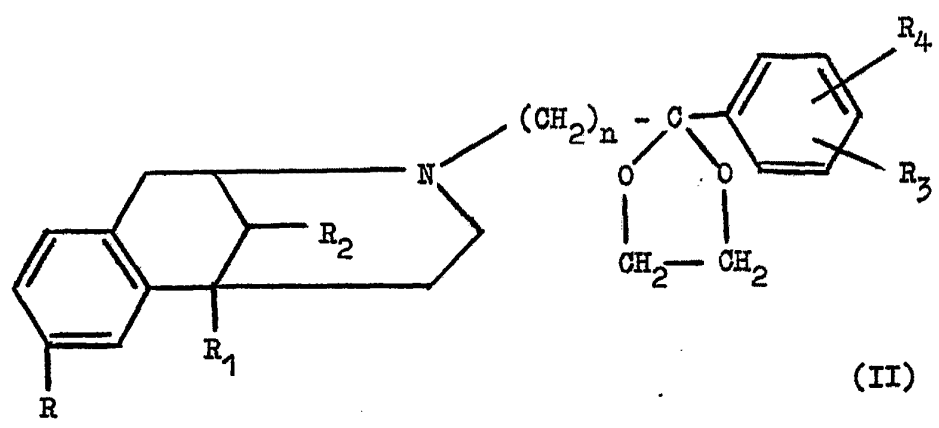
10

13

24.3.70.

374901

no, un grupo alcoxi de C¹ - C³ y n es un número entero de 3 ó 4, o sus sales, que comprende hidrolizar un etilendioxi-derivado de fórmula:



5 en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

2.- El procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que la hidrólisis se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de ácido.

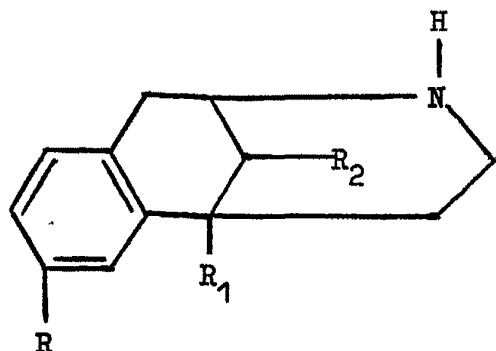
10 3.- El procedimiento conforme a la reivindicación 2, en el que el ácido es un ácido mineral.

4.- El procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente.

15 5.- El procedimiento conforme a la reivindicación 4, en el que el disolvente es agua o un alcohol.

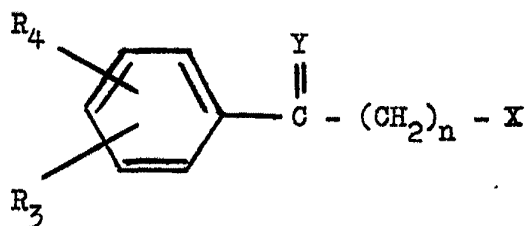
6.- Un procedimiento para producir derivados de benzomorfanone, según la reivindicación 1, o sus sales, que comprende hacer reaccionar un derivado de 6,7-benzomorfanone, de fórmula:

19
24.3.70.



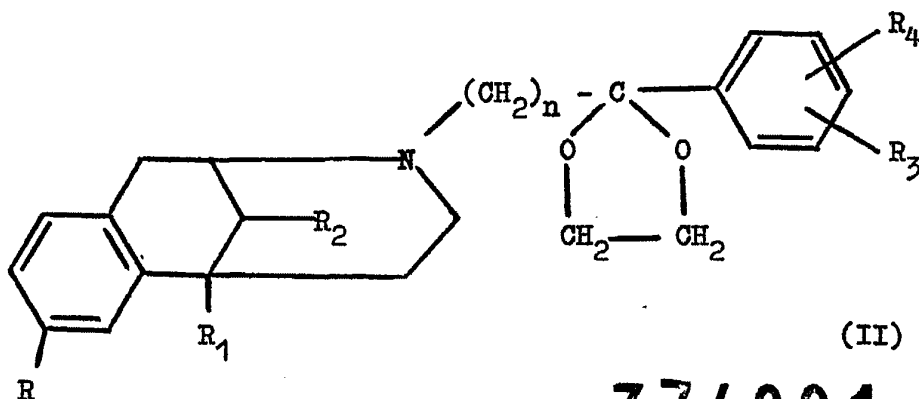
(III)

en la que R , R_1 y R_2 tienen el mismo significado anteriormente expuesto, con un haluro reactivo de fórmula



(IV)

5 en la que R_3 , R_4 y n son como se ha indicado en la reivindicación 1, X es un átomo de halógeno e Y es un átomo de oxígeno, o un grupo etilendioxi, y, además, en el caso en que Y = grupo etilendioxi, hidrolizar el etilendioxi derivado resultante, de fórmula:



(II)

24.3.70.

374901

7 AD



en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

5

7.- El procedimiento conforme a la reivindicación 6, en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfanó de fórmula (III) con el haluro reactivo de fórmula (IV), se efectúa en presencia de una base.

10

8.- El procedimiento conforme a la reivindicación 7, en el que la base es carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, piridina o trietilemina.

15

9.- El procedimiento conforme a la reivindicación 6, en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfanó de fórmula [III] con el haluro reactivo de fórmula (IV) se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte.

20

10.- El procedimiento conforme a la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico inerte es n-hexano, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, dimetilformamida, metanol, etanol, o alcohol isopropílico.

25

11.- Un procedimiento para producir derivados de benzomorfanó.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

G.D.S.
24.3.70.