



Ref: Le A 11 757-Sp.

SEC.	ACIC	C.
	AGI	
SUB.	K	

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparaci3n de derivados de benzomorfono.

===== 379710 =====

Solicitante: FABRICAS BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

Ya es conocido que los analgésicos denominados narcóticos o fuertemente activos, independientemente de su constitución química, poseen unos efectos farmacológicos similares a los de la morfina. Como resultado, ellos causan también unos efectos cono-



mitantes similares así como unos efectos secundarios análogos, y en una dosis elevada poseen un fenómeno tóxico similar al producido por la morfina misma. Aquí, la capacidad de las sustancias que poseen un efecto similar al de la morfina para causar una dependencia corporal y psíquica similar a la de la morfina en hombres y animales, es decir, la adicción a la morfina, es de la mayor importancia.

5.

10.

Puesto que los analgésicos que tienen un efecto similar al de la morfina sólo deben usarse si se observan las medidas de precaución más estrictas, debido al peligro de adicción que causa la morfina, y que adicionalmente no pueden usarse para fines prácticos en el tratamiento continuo de dolores por la misma razón, todos los nuevos analgésicos fuertemente activos en los cuales el peligro de producir adicción y dependencia no está presente o es menos pronunciado que en el caso de la morfina y analgésicos conocidos similares a la morfina, abren unas nuevas posibilidades terapéuticas.

15.

20.

La experiencia clínica-terapéutica ha demostrado que la eficacia analgésica de los analgésicos no fuertemente activos no es siempre suficiente en una serie de condiciones de severo dolor, especialmente en conjunción con los dolores carcinómicos. Por esta razón es deseable la obtención de nuevos analgésicos que, independientemente de que los mismos puedan causar adicción o no, son más fuertemente activos que las sustancias conocidas.

25.

30.

Tanto los efectos analgésicos y los efectos secundarios como los efectos concomitantes de los analgésicos pueden reconocerse de forma clara mediante experimentos en

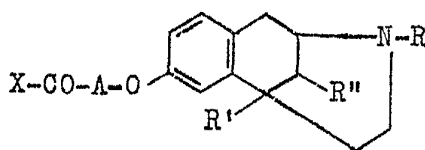


animales. Los efectos analgésicos son particularmente detectados mediante el ensayo del rayo caliente sobre el rabo de una rata, de acuerdo con d'Amour y Smith.

5. Los efectos concomitantes, especialmente las propiedades de causar adicción de los analgésicos fuertemente activos, pueden detectarse en investigaciones en monos dependientes de la morfina (adictos a la morfina).

10. De acuerdo con el presente estado de la técnica, estas sustancias han de ser referidas como no sospechosas con respecto a la adicción, las cuales en los monos adictos a la morfina no pueden reemplazar a esta última o incluso ejercer un efecto antagonista de la morfina.

15. El objeto de la invención son nuevos compuestos superiores a los analgésicos fuertemente activos ya conocidos, tales como por ejemplo morfina, codeína y petidina. Estos compuestos son analgésicamente más fuertemente activos o se toleran mejor, o ambas cosas a la vez. Adicionalmente, muchos de los mismos, de acuerdo con los resultados obtenidos a partir de experimentos en animales, se encuentran libres de propiedades que causan adicción, o solo poseen estas propiedades en un pequeño grado. Algunos de los compuestos nuevos muestran igualmente efectos farmacológicos que permiten llegar a la conclusión de que los mismos pueden emplearse en el hombre para la terapia de enfermedades mentales maniaco-depresivas. Los nuevos compuestos poseen la fórmula general I:



I



- en la que R significa un radical metilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo y R' y R'' representan un radical hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo R' y R'' ser iguales o diferentes; X representa OH, OR''' y N $\begin{matrix} \text{R}^4 \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{matrix}$, en donde R''' es un radical hidrocarburo saturado o no, de cadena recta o ramificada, con 1 a 11 átomos de carbono; R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales hidrocarburo saturados, de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar, junto con el nitrógeno, un anillo heterocíclico, tal como por ejemplo el anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina; A significa una cadena hidrocarbonada divalente, saturada o insaturada, recta o ramificada, con 1 a 10 átomos de carbono, la cual puede estar sustituida opcionalmente por uno o más radicales fenilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos opcionalmente por radicales alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, grupos nitro y grupos acilamino.
5. Resultados de las investigaciones farmacológicas
10. El siguiente ensayo se refiere repetidamente a la tabla I dada a continuación. Las fórmulas estructurales de los nuevos compuestos según la invención designadas por números arábigos se indican en la tabla 2 siguiente.
15. La tabla I presenta los efectos y la compatibilidad de los productos del procedimiento en comparación con los de los analgésicos conocidos que causan adicción, tales como morfina, codeina y petidina. En detalle, la toxicidad (LD₅₀) se determinó en ratas mediante administración subcutanea y los efectos analgésicos se determinaron
- 20.
- 25.
- 30.



en el ensayo del rayo caliente sobre el rabo de una rata. El índice terapéutico ($LD_{50}:ED_{50}$) se calculó a partir de los dos valores obtenidos en estas investigaciones.

5. Adicionalmente, se llevó a cabo un ensayo para determinar qué productos del procedimiento pueden reemplazar a la morfina en monos que dependían de la misma o para determinar si están presentes efectos antagonistas de la morfina.
10. Como puede verse a partir de la tabla I, los compuestos 1 y 2 tienen por lo menos un índice terapéutico tan elevado como el de la petidina. El compuesto 1 reemplaza sólo a la morfina en monos dependientes de la misma en dosis considerablemente más elevadas que las de petidina y de los otros productos comparativos, mientras que el compuesto 2 no reemplaza en absoluto a la morfina en estos animales en dosis toleradas.
15. El compuesto 3 no reemplaza igualmente a la morfina en monos dependientes de la misma y en adición es también considerablemente más fuertemente activo analgésicamente y tiene un índice terapéutico superior al de todas las sustancias comparativas.
20. Los productos del procedimiento 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10 sólo cancelan los síntomas de retirada de monos dependientes de la morfina en dosis más elevadas que los productos comparativos. Los compuestos 8 y 10 son aproximadamente igualmente fuertemente activos analgésicamente como la morfina. Ambas sustancias tienen un índice terapéutico más elevado que el de la morfina, a causa de su mejor tolerancia. Los compuestos 7 y 9 muestran tam-
- 25.
- 30.



bién unos índices terapéuticos superiores a los de la morfina.

Los compuestos 11 a 17 poseen un efecto similar a las sustancias discutidas hasta el presente.

- 5. Los compuestos 11, 12, 13, 14, 15 y 16 cancelan sólomente los síntomas de retirada de monos dependientes de la morfina en dosis más elevadas que las sustancias comparativas, o no lo hacen en absoluto en dosis toleradas. Los compuestos 12 y 14 son adicionalmente más fuértemente activos analgésicamente que la morfina.

10.

El compuesto 17 ejerce también un fuerte efecto analgésico y causa síntomas de retirada en monos dependientes de la morfina, es decir, la sustancia es un agente diferentemente activo o fuértemente activo antagonista de la morfina.

15.

En el caso de las sustancias que no pueden cancelar el efecto de la morfina, la experiencia anterior ha demostrado que a priori el desarrollo de una adicción o dependencia similar al de la morfina en el hombre, no ha de ser esperado.

20.

El producto 18 del procedimiento, debido a su buena tolerancia, posee un índice terapéutico significativamente más elevado que el de la morfina y los otros analgésicos narcóticos empleados con fines comparativos.

25.

Los productos del procedimiento 19, 20, 21, 22, 23 y 24, similarmente al 17, constituyen unos agentes antagonistas de la morfina diferente a fuértemente activos. Por consiguiente todo aquello que se ha indicado para el compuesto 17 puede ser aplicado a estos últimos compuestos.

30.

De estas sustancias, las 19, 20, 21, 22 y 24 poseen adi-



cionalmente un efecto analgésico significativamente más fuerte que el de la morfina. A causa de su buena tolerancia las sustancias 18 a 24 tienen un índice terapéutico considerablemente más elevado que el de los productos comparativos.

5.

Los compuestos 25, 26 y 27 no son agentes antagonistas de la morfina, pero cancelan los síntomas de retirada de monos dependientes de la morfina solamente a dosis más elevadas que las de los productos comparativos.

10.

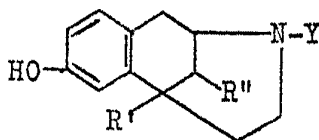
El compuesto 27 es igualmente fuertemente activo como la morfina, pero tiene un índice terapéutico más elevado que el de ésta última. El compuesto 26 posee también un índice terapéutico superior que el de la morfina y los otros analgésicos empleados con fines comparativos.

15.

Los compuestos según la invención descritos en la tabla I fueron comparados con la morfina, codeína y petidina con respecto al efecto analgésico, tolerancia y propiedades causantes de la adicción. Los presentes compuestos son superiores a los productos comparativos con respecto como mínimo a uno de estos criterios.

20.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general I se obtienen mediante reacción de benzomorfanos de fórmula general II:



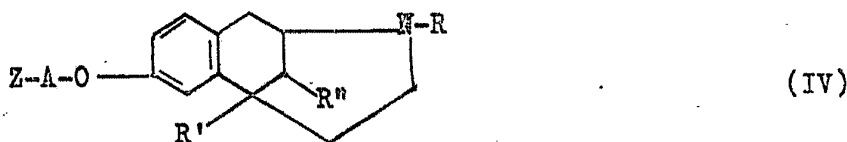
(II)



5. en la que Y representa hidrógeno, el radical metilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo o el radical $-CO-R^6$, en el que R^6 significa un radical ciclopropilo o ciclobutilo, los cuales pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento de la patente británica Nº 1.078.286 o según la patente USA Nº 3.138.603 o de acuerdo con J. med. Chem. 7, 123 (1964), en presencia de agentes aceptores de ácido, tales como carbonato potásico, hidróxido sódico y similares, o por reacción de sales metálicas o de amonio de II, con ésteres reactivos de compuestos hidroxílicos de fórmula general III, por ejemplo, haluros o tosilatos:
- 10.



para dar compuestos de fórmula general IV:



15. en la que Z representa $CO-X$ ó CN y R, R', R'', A y X se definen como anteriormente, y, en el caso en el que Z represente el grupo CN , este grupo se convierte según métodos conocidos en los significados indicados para $CO-X$, y en el que adicionalmente, si Y representa hidrógeno o el radical $-CO-R^6$, se realiza a continuación, según métodos conocidos, la conversión en el grupo metilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo, tras lo cual los compuestos así obtenidos, de fórmula general I, se convierten opcio-
- 20.



nálmente en las correspondientes sales farmacéuticamente adecuadas. La reacción puede efectuarse en un medio acuoso o en disolventes orgánicos, tales como benceno, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida y similares, a temperatura ambiente o temperatura elevada. Normalmente, se elige el punto de ebullición del disolvente particular empleado.

5.

Si Z representa CO-X, los compuestos de fórmula IV son idénticos a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención. Si Z representa CN, dichos compuestos han de convertirse, en reacciones ulteriores, a los compuestos de fórmula I. Para este fin, pueden emplearse los métodos conocidos, tales como por ejemplo la conversión en ésteres (en donde X es OR^{'''}) y ácidos carboxílicos (en donde X es OH) mediante imino-éteres, o hidrólisis ácida o alcalina, que conduce a las amidas primarias ($X = N \begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix}$, $R^4 = R^5 = H$) o a los ácidos carboxílicos (en donde X es OH).

10.

15.

20.

En el caso de la reacción de II con ésteres reactivos de ácidos hidroxicarboxílicos (X es OH) es conveniente el empleo de éstos en forma de sus sales alcalinas.

25.

30.

Naturalmente, los compuestos de fórmula general I así obtenidos pueden convertirse también mutuamente entre sí, de acuerdo con métodos conocidos. Así, es posible el paso de los ácidos carboxílicos, en donde X es OH, mediante esterificación directa de uno de los correspondientes haluros de ácido a los ésteres (en donde X representa OR^{'''}) o por reacción de los haluros de ácido con amoníaco, aminas alifáticas primarias o secundarias, a las amidas ($X = N \begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix}$). Los ésteres de ácidos carboxílicos (en don

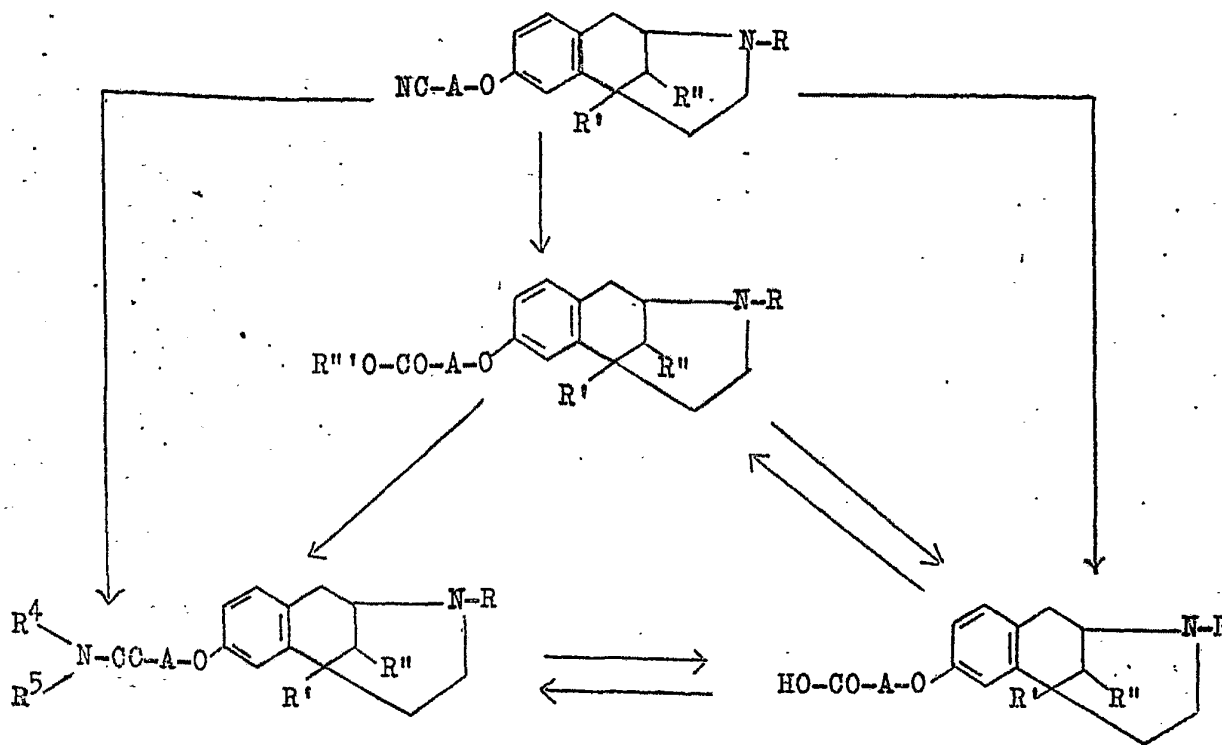
22 JUL 1970

- 10 - 379710²²



- de X es OR''') pueden convertirse mediante hidrólisis en los ácidos carboxílicos (X = OH) o por reacción con amoníaco, aminas alifáticas primarias o secundarias, a las amidas (X = N $\begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$) y estas últimas pueden convertirse en los ácidos carboxílicos mediante hidrólisis.
- 5.

Las posibles conversiones indicadas anteriormente se explican a continuación mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10.

Los compuestos según la invención, dependiendo del método elegido de preparación y elaboración, pueden producirse como tales o en forma de sus sales, por ejemplo, las sales de sodio o potasio en el caso de los ácidos carboxílicos, o también como hidroclozuros, sulfatos,



fosfatos y similares. La liberación de los aminoácidos, aminoácido-ésteres y aminoácido-amidas en las cuales se basan las sales, así como la conversión de estos compuestos en sus sales, tiene lugar por consiguiente según los métodos acostumbrados.

5.

Los nuevos compuestos o sus sales farmacéuticamente utilizables, tales como por ejemplo las sales alcalinas, hidrocioruros, sulfatos, fosfatos, tartratos, citratos, fumaratos, maleatos, naftalendisulfonatos y similares, están dirigidos a ser utilizados como analgésicos en medicina humana.

10.

Las formas adecuadas de utilización son los preparados que se han de emplear perorálmente, por ejemplo, grageas, tabletas, cápsulas y similares, y también las soluciones inyectables.

15.

En función de la fuerza del efecto, las sustancias se administran en dosis individuales de 1-100 mg, parenteral o enterálmente, siendo posible la administración de las dosis individuales hasta cuatro veces al día.



T A B L A 1

Sustancia	Toxicidad en la rata LD 50 mg/kg s.c.	Efecto analgésico Ensayo del rayo caliente en el rabo de una rata ED 50 mg/kg s.c.	Indice terapéutico $\frac{LD\ 50}{ED\ 50}$	Efecto de sustitución de la morfina en monos dependientes de la misma. (Cancelación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.	Efecto antagonista de la morfina en monos dependientes de la misma (provocación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.
Morfina	105 (65-185)	1,52 (0,66-2,23)	69	de 2 : ++	
Codeína	229 (139-374)	4,5 (3,6-5,9)	51	de 3 : + "12 : ++	
Petidina	112 (84-136)	5,7 (3,7-7,3)	20	de 1 : + "1,6 : ++	
1	200	10	20	de 10 : + " 16 : ++	
2	250	12	21	hasta 12 : in significante	
3	222 (70-663)	0,6	370	hasta 18 : in significante	
4	250	4	63	hasta 6 : in significante	
5	250	5	50	de 6 : ++	
6	250	10	25	hasta 3 : in- significante de 6 : +	
7	250	2,2 (1,7-2,9)	114	hasta 6 : in- significante de 12 : +	

+ : ligera cancelación ó
provocación

++ : distinta o completa cance-
lación o provocación



TABLA 1 (continuación)

Sustancia	Toxicidad en la rata LD 50 mg/kg s.c.	Efecto analgésico Ensayo del rayo caliente en el rabo de una rata ED 50 mg/kg s.c.	Índice terapéutico LD 50 ED 50	Efecto de sustitución de morfina en monos dependientes de la misma. (Cancelación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.	Efecto antagonista de la morfina en monos dependientes de la misma (provocación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.
8	280	1,1 (0,7-2,9)	255	hasta 1 : insignificante de 6,3 : + " 10 : ++	
9	250	3	83	hasta 6 : insignificante de 18 : ++	
10	160	1,7 (1,1-2,3)	94	de 6 : ++	
11	250	6,4 (3,2-11,0)	39	hasta 10 : insignificante de 16 : +	
12	250	0,8	312	hasta 6 : insignificante de 12 : + " 18 : ++	
13	250	3,5 (2,1-5,6)	72	de 6 : +	
14	250	0,8	312	de 6 : + " 12 : ++	
15	220	5,7 (0,3-8,4)	39	hasta 8 : insignificante	

+ : ligera cancelación ó
provocación

++ : distinta o completa cancelación o provocación



22 JUL 1970

TABLA 1 (continuación)

Sustancia	Toxicidad en la rata LD 50 mg/kg s.c.	Efecto analgésico Ensayo del rayo caliente en el rabo de una rata ED 50 mg/kg s.c.	Índice terapéutico LD 50 ED 50	Efecto de sustitución de la morfina en monos dependientes de la misma (Cancelación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.	Efecto antagonista de la morfina en monos dependientes de la misma (provocación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.
16	250	8	31	hasta 6 : insignificante	
17	-	2,9 (0,85-8,3)	-		hasta 0,3: insignificante de 1 : † de 4 : ††
18	1800	5	360		
19	500	0,43 (0,19-0,88)	1160		de 0,3 : † de 3 : ††
20	250	0,6	417		de 1 : †
21	1000	0,31 (0,16-0,55)	3125		de 1 : †
22	2250	0,58 (0,22-1,29)	3880		hasta 0,1: insignificante de 0,3 : † de 5 : ††
23	800	2,44 (0,7-10,4)	328		hasta 0,3: insignificante de 1 : †
24	250	0,54 (0,22-1,3)	463		hasta 0,1: insignificante de 0,3 : † de 3 : ††

† : ligera cancelación ó provocación

†† : distinta o completa cancelación o provocación

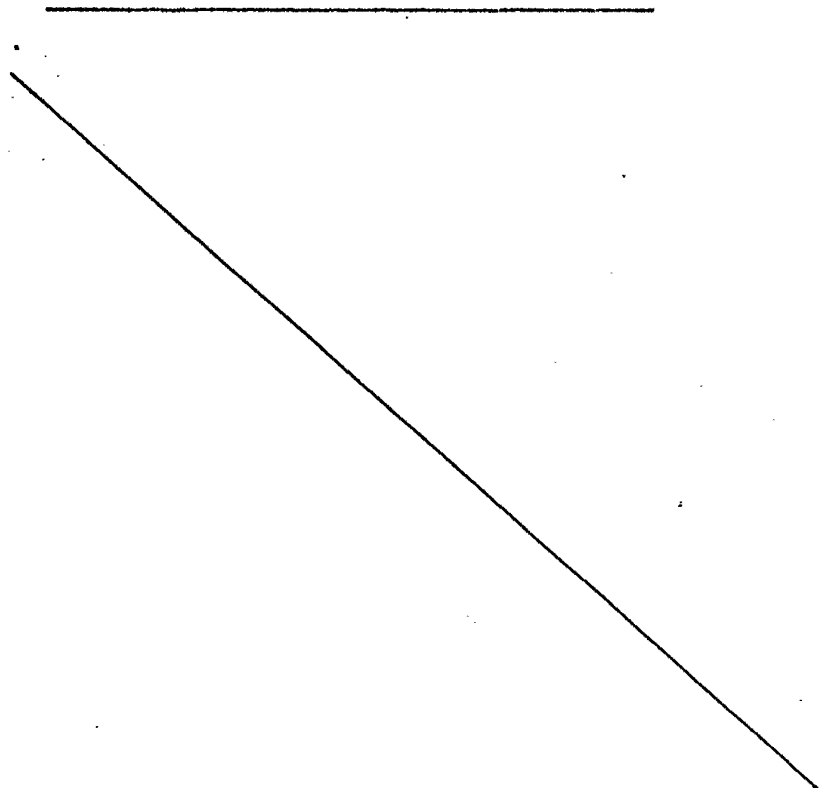


TABLA 1 (continuación)

Sustancia	Toxicidad en la rata LD 50 mg/kg s.c.	Efecto analgésico Ensayo del rayo caliente en el rabo de una rata ED 50 mg/kg s.c.	Indice terapéutico $\frac{LD\ 50}{ED\ 50}$	Efecto de sustitución de la morfina en monos dependientes de la misma (Cancelación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.	Efecto antagónico de la morfina en monos dependientes de la misma (provocación de síntomas de retirada) mg/kg s.c.
25	250	5	50	de 6 : ++	
26	250	2,5	100	de 6 : ++	
27	250	1,6	156	de 6 : ++	

+ : ligera cancelación ó provocación

++ : distinta o completa cancelación ó provocación



T A B L A 2

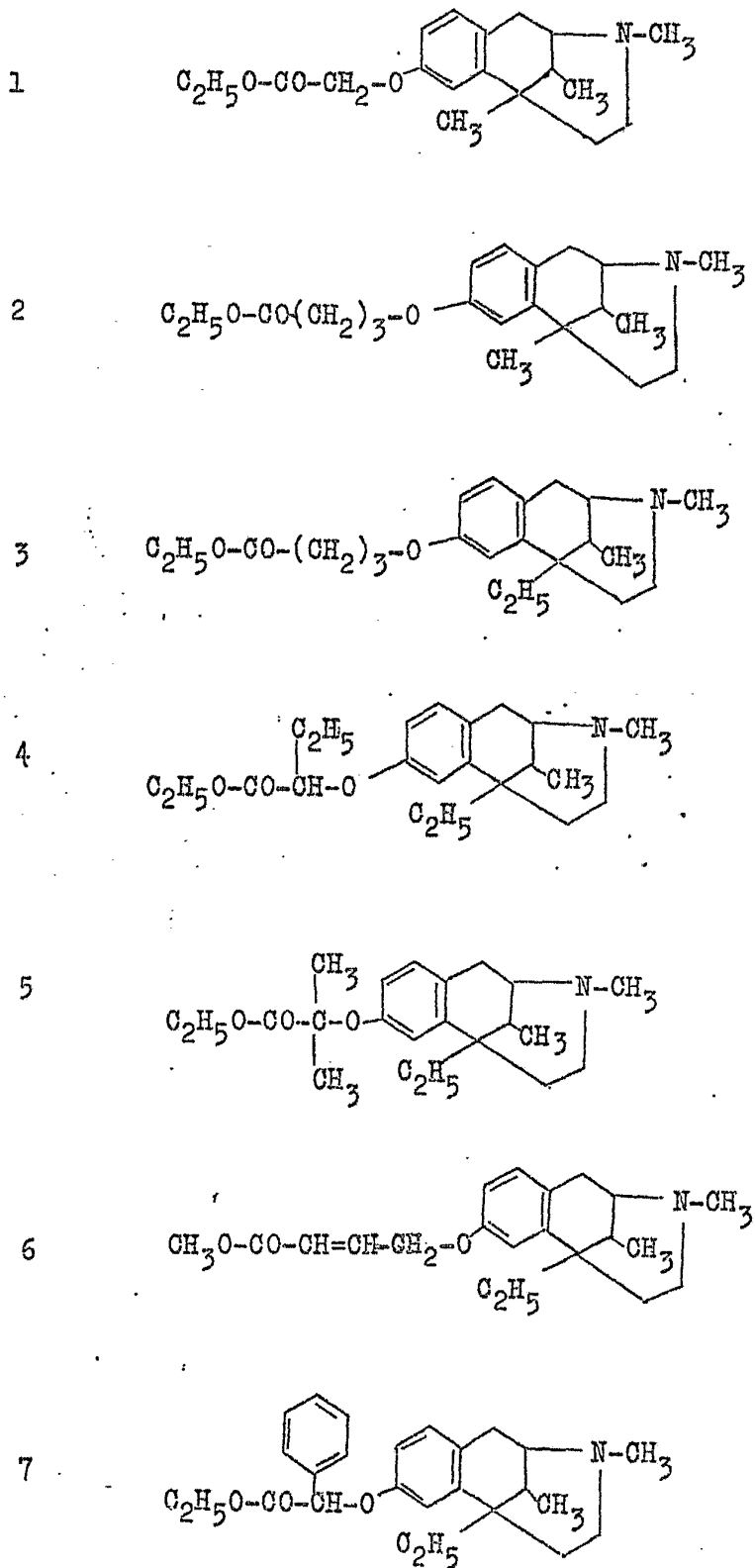




TABLA 2 (continuación)

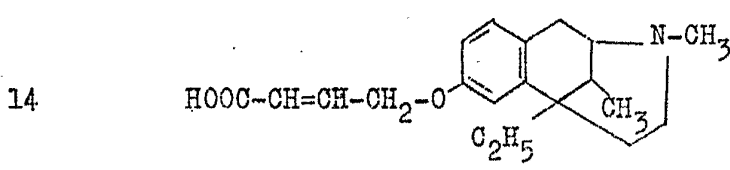
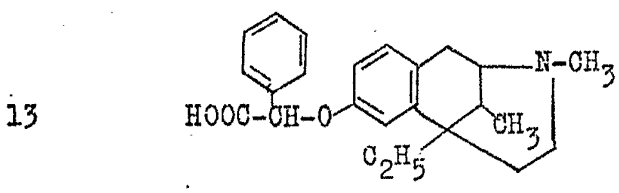
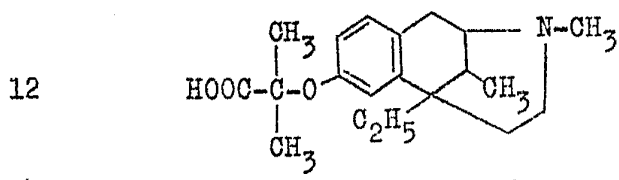
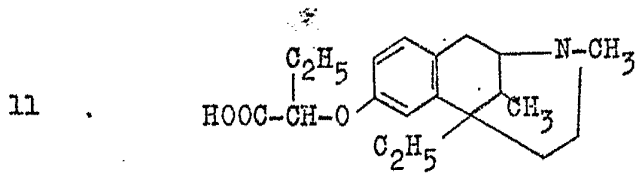
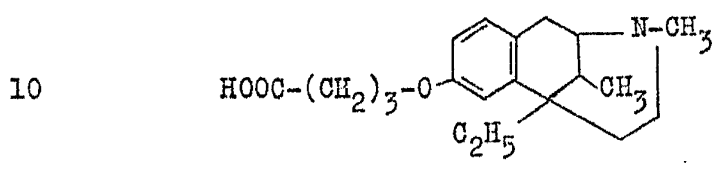
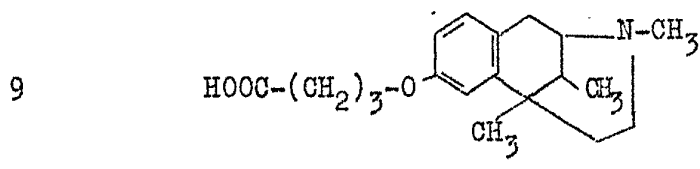
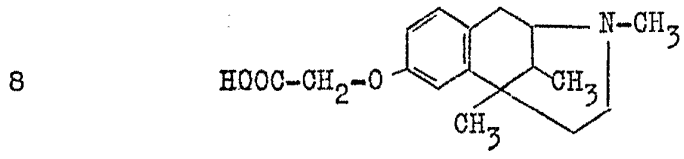
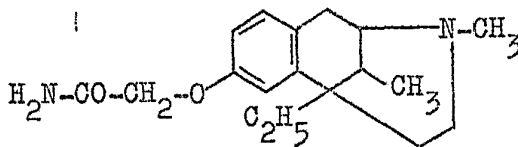


TABLA 2 (continuación)

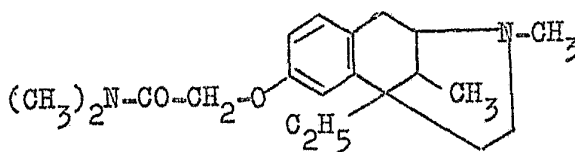


22 02 1970

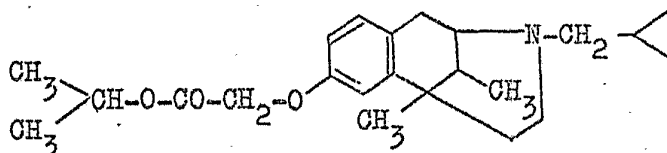
15



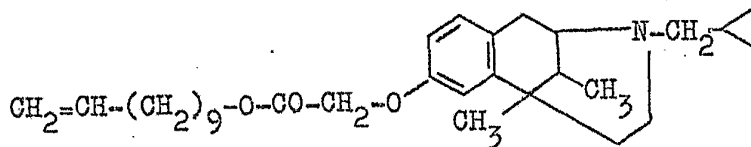
16



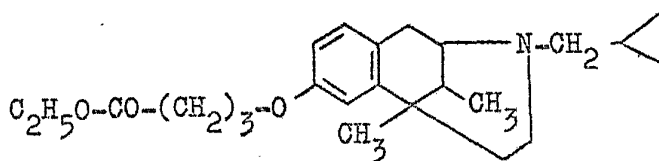
17



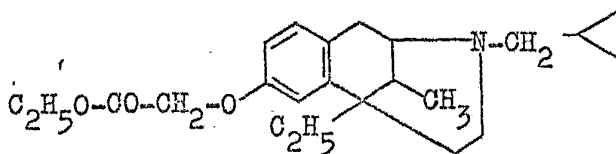
18



19



20



21

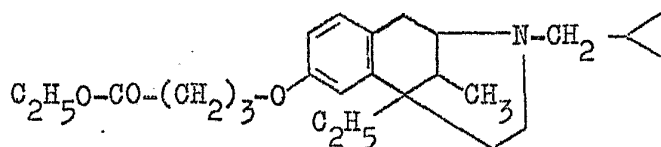
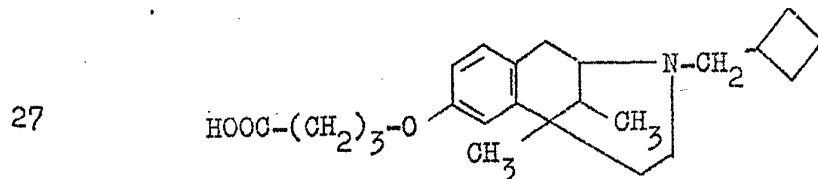
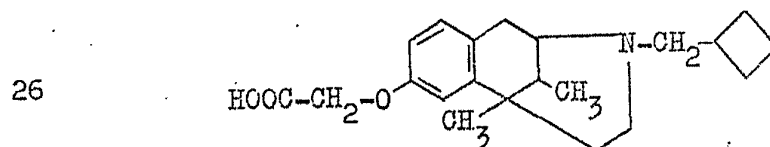
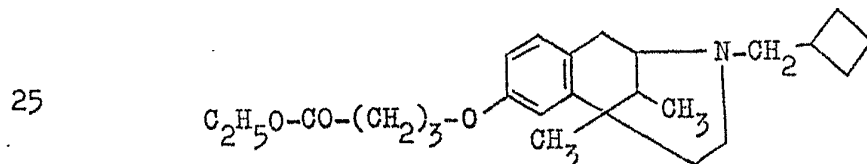
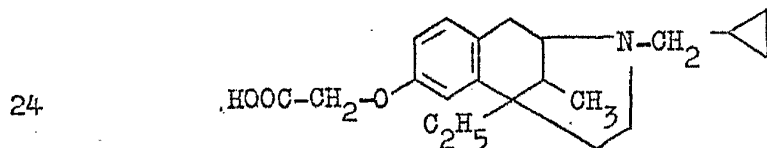
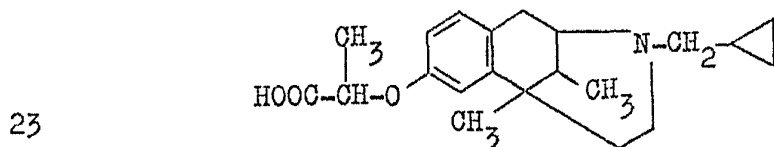
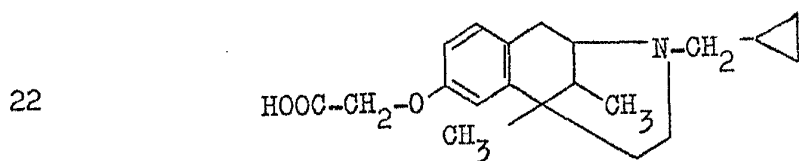




TABLA 2 (continuación)



- 20 - 379710

22



EJEMPLO 1

- Se suspenden 4,6 g de 2,5,9-trimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 100 cc de metanol absoluto, se mezcla con una solución de 0,46 g de sodio en 10 cc de metanol absoluto y se calienta durante 1 hora, bajo reflujo, mientras se agita. Después de esto, el disolvente se separa en vacío. El residuo se agita durante un cuarto de hora con 50 cc de benceno absoluto, evaporándose de nuevo hasta sequedad en vacío, y el residuo se recibe en 60 cc de dimetilformamida, se añaden, gota a gota, 4,3 g de γ -bromobutirato de etilo y la mezcla se agita durante 18 horas a 60°C. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se distribuye entre agua y éter. Después de separar la fase eterea, la fase de agua se extracta dos veces mas con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se secan por medio de sulfato sódico, el disolvente se destila en vacío y el residuo se destila en vacío, tras lo cual se obtienen 4,9 g de 2,5,9-trimetil-2'-[3-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó de punto de ebullición_{0,3} 192-202°C, como un aceite viscoso.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El mismo compuesto se obtiene si 4,6 g de 2,5,9-trimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 3,3 g de hidróxido de potasio cribado en 100 cc de acetona absoluta, se calientan durante 12 horas a reflujo, se añaden, gota a gota, 4,3 g de γ -bromobutirato de etilo, la mezcla se agita durante 12 horas más a ebullición y se filtra, concentrándose el filtrado en vacío y destilándose en vacío el residuo.
- 25.

379710



EJEMPLO 2

- Se disuelven 4,9 g de 5-etil-2,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano en 100 cc de dimetilformamida, se mezclan con 1,12 g de hidróxido potásico en polvo y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 1,87 g de cloroacetamida en 20 cc de dimetilformamida se añade entonces, gota a gota, en el transcurso de 20 minutos, y el conjunto se agita durante 12 horas a 70°C. Se filtra el precipitado y el filtrado se concentra en vacío, tras lo cual se presenta la cristalización. Se filtra el producto cristalino y se recrystaliza en acetona. El 5-etil-2,9-dimetil-2'-carbamoil-metoxi-6,7-benzomorfolano así obtenido contiene medio mol de acetona de cristalización y funde a 100-102°C. La acetona puede separarse por secado a 50°C en vacío.

EJEMPLO 3

- Se convierte 4,6 g de 2,5,9-trimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano en la sal sódica de la forma descrita en el ejemplo 1. Se añaden 100 cc de dimetilformamida y 2,6 g de cloroacetato sódico, calentándose lentamente la mezcla a 60°C, mientras se agita. Se agita durante 12 horas a esta temperatura, el disolvente se separa en vacío, el residuo se recibe en un poco de agua, tal como sea posible, y la solución se ajusta a pH 8 mediante adición de ácido clorhídrico. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y acetona y se seca en vacío. El 2,5,9-trimetil-2'-carboximetoxi-6,7-benzomorfolano se descompone a partir de 205°C.



EJEMPLO 4

5. Se suspenden 9,8 g de 5-etil-2,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano en 200 cc de metanol absoluto, se mezcla con una solución de 0,92 g de sodio en 20 cc de metanol absoluto y se agita durante 1 hora a ebullición. El metanol se destila en vacío, se añaden 50 cc de benceno absoluto, se agita el conjunto durante un cuarto de hora a temperatura ambiente y el disolvente se separa en vacío. El residuo sólido se disuelve en 120 cc de dimetilformamida, y, después de la adición de 4,6 g de γ -clorobutironitrilo, la mezcla de reacción se calienta durante 18 horas a 60°C, mientras se agita, y se concentra en vacío, distribuyéndose el residuo entre agua y éter a continuación. Los constituyentes no disueltos se filtran.
10. La fase etérea se separa y se seca con sulfato sódico. Después de la eliminación del éter, el residuo se destila en vacío y se obtiene el 5-etil-2,9-dimetil-2'-[3-cianopropoxi-(1)]-6,7-benzomorfolano como un aceite de punto de ebullición_{0,1} 198-204°C, el cual cristaliza fácilmente.
15. Análogamente, el 5-etil-2,9-dimetil-2'-cianometoxi-6,7-benzomorfolano de punto de ebullición_{0,1} 190-193°C se obtiene a partir de 5-etil-2,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano y cloroacetoneitrilo.
- 20.

EJEMPLO 5

25. Se disuelve 3,9 g de 2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-etoxi-carbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfolano en una mezcla de 20 cc de éter absoluto y 10 cc de metanol absoluto, se mezcla con 4,9 cc de una solución 2N de metilato sódico metanólica, se sacude, y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, después de la adición de 0,2 cc
- 30.



de agua. La solución se evapora hasta sequedad en vacío en un evaporador rotativo. El residuo consiste en la sal sódica de 2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-carboxi-propoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó. Este se obtiene como un polvo incoloro que se descompone a partir de 225°C.

5.

El mismo compuesto se obtiene si 4,0 g de 2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó en 50 cc de una mezcla de 50 cc de dioxano y 10 cc de agua que contiene 0,4 g de hidróxido sódico, se calientan durante 4 horas a reflujo y se evapora hasta sequedad ulteriormente.

10.

EJEMPLO 6

Se disuelven 5,7 g de 5-etil-2,9-dimetil-2'-cianometoxi-6,7-benzomorfanó en 30 cc de ácido sulfúrico concentrado y se deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en hielo, se alcaliniza con hidróxido sódico mientras se enfría y se extracta con benceno-butanol (1:1), el extracto se seca por medio de sulfato sódico, el disolvente se separa en vacío y el residuo se recristaliza en acetona. El producto resultante es idéntico al 5-etil-2,9-dimetil-2'-carbamoilmetoxi-6,7-benzomorfanó descrito en el ejemplo 2.

15.

20.

EJEMPLO 7

Se agitan durante 12 horas a reflujo 5,7 g de 5-etil-2,9-dimetil-2'-cianometoxi-6,7-benzomorfanó en 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se evapora ulteriormente hasta sequedad, el residuo se recibe en agua y se añade una solución de 2,4 g de hidróxido sódico en agua. Después de evaporar, se obtiene un residuo sólido, el cual se trata con etanol absoluto. El cloruro sódico

25.

30.



co se elimina por filtración, el filtrado se evapora de nuevo hasta sequedad, el residuo se tritura con etanol absoluto y el producto se filtra y se seca en vacío. La sal sódica del 5-etil-2,9-dimetil-2'-carboximetoxi-6,7-benzomorfolano, así obtenida, se descompone a partir de 193°C.

El mismo compuesto se obtiene si se emplea el 5-etil-2,9-dimetil-2'-carbamoilmetoxi-6,7-benzomorfolano en lugar del 5-etil-2,9-dimetil-2'-cianometoxi-6,7-benzomorfolano en la reacción descrita anteriormente.

EJEMPLO 8

Una solución de 3,8 g de 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfolano en 100 cc de etanol, se satura con amoníaco y se calienta durante varias horas a 80-100°C en un autoclave. Después de evaporar, se obtiene el 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-carbamoilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfolano. P.f. del hidrocloreto, 176-179°C.

EJEMPLO 9

Se disuelven 5,0 g de 2,5,9-trimetil-2'-carboximetoxi-6,7-benzomorfolano en 100 cc de etanol absoluto y se agita durante 3 horas a reflujo, mientras se pasa cloruro de hidrógeno. Después de esto, la mezcla se evapora hasta sequedad, el residuo se recibe en 100 cc de etanol absoluto y la mezcla se calienta de nuevo a ebullición durante 3 horas, mientras se pasa por la misma cloruro de hidrógeno. Después de eliminar el disolvente en vacío, el residuo se disuelve en un poco de agua y la solución se alcaliniza con una solución diluida de hidróxido sódico mientras se enfría, extractándose tres veces con clo-



- ruro de metileno-éter. Los extractos combinados se secan por medio de sulfato sódico, se concentran y se acidifican con una solución de ácido tartárico en éter, tras lo cual precipita el tartrato de 2,5,9-trimetil-2'-etoxicarbonilmetoxi-6,7-benzomorfanó. P.f. 120°C.
- 5.

EJEMPLO 10

- 1,5 g de cloruro de hidrógeno se pasan en una solución de 5,7 g de 5-etil-2,9-dimetil-2'-cianometoxi-6,7-benzomorfanó en 30 cc de etanol absoluto, mientras se enfría. La mezcla de reacción se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se recibe en agua, y la solución se agita durante 10 minutos, se cubre con una capa de éter y se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico diluida, mientras se enfría. Después de separar la fase etérea, la fase acuosa se extrae dos veces más con éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan con sulfato sódico, se concentran y el residuo se destila en vacío. El 5-etil-2,9-dimetil-2'-etoxicarbonilmetoxi-6,7-benzomorfanó hierve a 176-180°C/0,1 mm de mercurio.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 11

- Se introducen 6,5 g de la sal sódica del 5-etil-2,9-dimetil-2'-carboximetoxi-6,7-benzomorfanó en 100 cc de cloruro de etileno seco. Se pasan entonces 1,5 g de cloruro de hidrógeno mientras se agita y enfría, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se añaden 3,6 g de cloruro de tionilo y el conjunto se calienta a reflujo hasta completarse la evolución de gases, y se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se recibe en 100 cc de cloruro de etileno seco y se pasan 3,0 g de dimetilemina mientras se enfría. Después de 15 minutos de
- 25.
- 30.



agitación a temperatura ambiente, se añaden 50 cc de una solución 4N de hidróxido sódico y se separa la fase de cloruro de etileno, secándose por medio de sulfato sódico y evaporándose hasta sequedad en vacío. El residuo se recibe en acetona y se acidifica con una solución de ácido clorhídrico en éter. Tras una ulterior adición de éter, precipita el hidrocloreto de 5-etil-2,9-dimetil-2'-N,N-dimetilcarbamoilmetoxi-6,7-benzomorfanó. P.f. 206-208°C.

5.

10.

El mismo compuesto se obtiene si el 5-etil-2,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se hace reaccionar con ácido cloroacético en la forma descrita en el ejemplo 2.

15.

De forma similar a los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos:

2,5,9-trimetil-2'-(α -etoxicarbonil-p-metilbenciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,1} 210 a 212°C.

2,5,9-trimetil-2'-(α -etoxicarbonil-p-clorobenciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,15} 215 a 218°C.

20.

2,5,9-trimetil-2'-(α -etoxicarbonil-p-nitrobenciloxi)-6,7-benzomorfanó, descomposición del hidrocloreto a partir de 167°C.

25.

2,5,9-trimetil-2'-(α -etoxicarbonil-p-metoxibenciloxi)-6,7-benzomorfanó, descomposición del hidrocloreto a partir de 134°C.

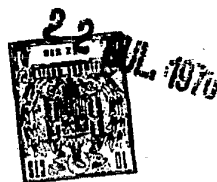
2,5,9-trimetil-2'-(α -etoxicarbonil-p-acetaminobenciloxi)-6,7-benzomorfanó, descomposición del hidrocloreto a partir de 158°C.

30.

2,5,9-trimetil-2'-[3-carboxipropoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó, p.f. de la sal sódica 144°C.



- 2,5,9-trimetil-2'-(α -carboxi-p-metoxibenciloxi)-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 176°C.
- 2,5,9-trimetil-2'-(α -carboxi-p-clorobenciloxi)-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 205°C.
5. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[3-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,2} 202 a 206°C.
10. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[1-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,3} 206 a 212°C.
- 5-etil-2,9-dimetil-2'-[2-etoxicarbonilpropoxi-(2)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,1} 180 a 182°C.
- 5-etil-2,9-dimetil-2'-(3-metoxicarbonilprop-2-en-1-iloxi)-6,7-benzomorfono, p.e._{0,15} 194 a 202°C.
15. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[10-etoxicarbonildeciloxi-(1)]-6,7-benzomorfono, purificado por distribución Craig; aceite; calculado: N 3,06, encontrado: N 3,00.
- 5-etil-2,9-dimetil-2'-(α -etoxicarbonilbenciloxi)-6,7-benzomorfono, descomposición del hidrocloreuro a partir de 80°C.
20. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[3-carboxipropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 208°C.
- 5-etil-2,9-dimetil-2'-[1-carboxipropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 90°C.
25. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[2-carboxipropoxi-(2)]-6,7-benzomorfono, descomposición del monohidrato de sal sódica a partir de 248°C.
30. 5-etil-2,9-dimetil-2'-(α -carboxibenciloxi)-6,7-benzo-



morfano, descomposición del hidrato de sal sódica a partir de 216°C.

- 5-etil-2,9-dimetil-2'-(3-carboxiprop-2-en-1-iloxi)-6,7-benzomorfanó, descomposición del monohidrato de sal sódica a partir de 225°C.
5. 5-etil-2,9-dimetil-2'-[1-piperidinocarboniletóxi-(1)]-6,7-benzomorfanó, hidrocóloruro x H₂O: descomposición a partir de 80°C.
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-isopropoxicarbonilmetóxi-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,1} 188 a 192°C.
10. 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-(undec-10-en-1-il-oxi-carbonilmetóxi)-6,7-benzomorfanó, p.f. del hidrocóloruro 138 a 142°C.
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-etóxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,15} 204 a 212°C.
15. 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-etóxicarbonilmetóxi-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,15} 194 a 198°C.
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[1-etóxicarboniletóxi-(1)]-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,09} 170 a 178°C.
20. 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-(α -etóxicarbonil-p-nitrobenciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.f. del hidrocóloruro 127 a 129°C (descomposición).
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-(α -etóxicarbonil-p-clorobenciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,15} 223 a 226°C.
25. 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-(α -etóxicarbonil-p-metilbenciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,1} 213 a 218°C.
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-(α -etóxicarbonil-p-metóxi-benciloxi)-6,7-benzomorfanó, p.e._{0,15} 220 a 223°C.
- 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-carboximetóxi-6,7-benzomorfanó, descomposición del hemihidrato de sal sódica
- 30.

379710²



a partir de 192°C.

2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[1-carboxietoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, descomposición del monohidrato de sal sódica a partir de 183°C.

5. 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-carboxipropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 110°C.

2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-N,N-dimetilcarbamoilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,03} 224 a 232°C.

10. 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-[3-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,25} 202 a 210°C.

2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-etoxicarbonilmetoxi-6,7-benzomorfono, p.f. del hidrocloreuro 180 a 182°C.

15. 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-[α-etoxicarbonilbenciloxi-6,7-benzomorfono, p.e._{0,1} 225 a 228°C.

2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-[2-etoxicarbonilpropoxi-(2)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,15} 174 a 184°C.

20. 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-[10-etoxicarbonildeciloxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.f. del hidrocloreuro 118 a 121°C.

2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-(3-metoxicarbonilprop-2-en-1-iloxi)-6,7-benzomorfono, p.e._{0,2} 203 a 210°C.

25. 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-carboximetoxi-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 110°C.

2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-[2-carboxipropoxi-(2)]-6,7-benzomorfono, descomposición de la sal sódica a partir de 75°C.

30. 2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-[3-etoxicarbonilpropoxi-(1)]-6,7-benzomorfono, p.e._{0,9} 232 a 236°C.



2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-etoxicarbonilmetoxi-
-6,7-benzomorfono, p.e. 0,09 210 a 214°C.

2-ciclobutilmetil-5,9-dimetil-2'-carboximetoxi-6,7-ben-
zomorfono, descomposición del monohidrato de sal sódica
a partir de 180°C.

5.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, de-
be hacerse constar que las disposiciones anteriormente

10.

indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental. También

se hace constar que el invento corresponde a una Solici-
tud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 17 de
mayo de 1969, bajo el número P 19 25 296.1, acogiéndose

15.

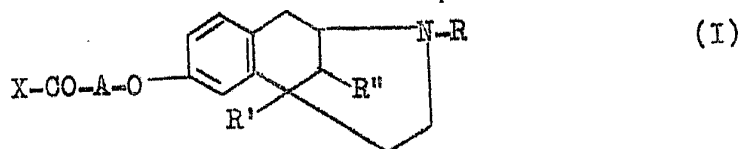
por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios
Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solicita

Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOMOR

20.

FANO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de benzomorfono, de fórmula general:

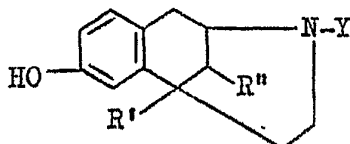


en la que R representa un radical metilo, ciclopropilme-
tilo y ciclobutilmetilo y R' y R'' significan radicales
hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada con

25.



- 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo ser dichos R' y R'' iguales o diferentes, X representa OH, OR''' ó N $\begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ en donde R''' es un radical hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, con 1 a 11 átomos de carbono, R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, los cuales junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, y A representa una cadena hidrocarbonada, divalente, saturada o no, de cadena recta o ramificada, con 1 a 10 átomos de carbono, la cual puede estar opcionalmente sustituida por 1 o más radicales fenilo, los cuales a su vez pueden estar opcionalmente sustituidos por radicales alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, grupos nitro y grupos acilamino, caracterizado porque compuestos de fórmula general:



(II)

20. en la que Y representa hidrógeno, el radical metilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo o el radical -CO-R⁶, en el que R⁶ representa un radical ciclopropilo o ciclobutilo, o bien sus sales metálicas o amónicas, se hacen reaccionar, en presencia de agentes aceptores de ácido, con ésteres reactivos de compuestos hidroxílicos de fórmula general:



- 32 379710²²



5. en la que Z representa -COX ó -CN, y en el caso de que Z represente el grupo CN, éste se convierte en los significados indicados para -COX, y en el caso de que Y represente hidrógeno o el radical -CO-R⁶, se realiza la conversión en el grupo metilo, ciclopropilmetilo ó ciclobutilmetilo, después de lo cual los compuestos así obtenidos se convierten opcionalmente en las sales correspondientes, farmacéuticamente aceptables.

10. 2^a.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzomorfanó, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

22 JUL. 1970

15.

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
Firmado: F. Hernández Ruiz