

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 758-Sp.

379711



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	A 61
SUBCLASE	K

Memoria Descriptiva

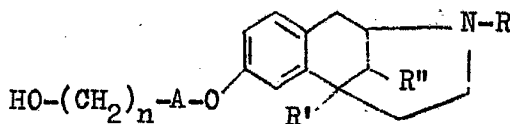
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
BENZOMORFANO.

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de benzomorfanos de fórmula general I

379711

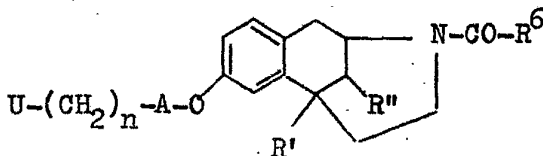


I

- en la que R significa un resto ciclopropilmetilo y ciclo-
butilmetilo, y R' y R'' son iguales o diferentes y repre-
sentan restos hidrocarburo de cadena recta o ramificada,
5. con 1 a 5 átomos de carbono, A significa una cadena de hi-
drocarburo divalente, de cadena recta o ramificada, satura-
da o insaturada, con 1 a 10 átomos de carbono, que, en ca-
so dado, puede estar sustituida por uno o varios restos de
fenilo que, a su vez, pueden estar sustituidos por restos
10. alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, grupos nitro
o grupos acilamino, y n representa 0 ó 1.

Estos compuestos son productos intermedios para
la obtención de derivados de benzomorfan de alta eficacia
analgésica. Sin embargo, también ellos mismos desarrollan
15. ya una actividad analgésica digna de apreciación.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula
general I se pueden obtener si compuestos de fórmula gene-
ral



II

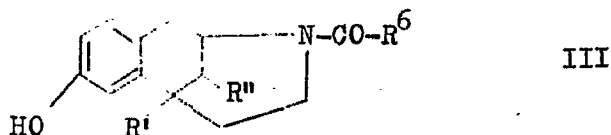
20. en la que R', R'', A y n tienen los significados arriba in-
dicados, R⁶ significa un resto ciclopropilo o ciclobutilo
y U representa un grupo hidroxilo, libre o esterificado,
o un grupo carboxilo, libre o esterificado, se reducen



con agentes de reducción adecuados, preferentemente alanato de litio.

Los compuestos de fórmula general II se obtienen de distintas formas.

5. Así, se pueden transformar los compuestos de fórmula general



en la que R', R'' y R⁶ tienen los significados arriba indicados, con ésteres reactivos, preferentemente haluros o tosilatos, de compuestos hidroxil de fórmula general

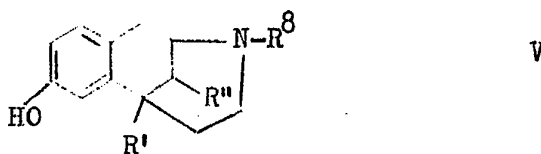
10.



en la que A y U tienen los significados arriba indicados, en presencia de aceptores de ácido, tales como carbonato potásico, hidróxido sódico, etc, o en forma de sus

15. sales metálicas o amónicas, en los compuestos de fórmula II.

Por otra parte, los compuestos de fórmula general



donde R' y R'' tienen los significados arriba indicados y R⁸ significa el resto de un ácido orgánico, preferentemente un resto cianuro, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, o un resto ácido carboxílico alifático (con excepción de un resto ciclopropilcarbonilo y un resto ciclobutilcarbonilo), o un resto ácido carboxílico aromático, y que se pueden

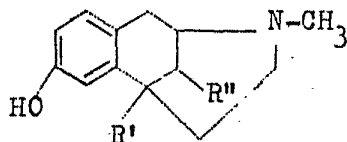
20.

379711

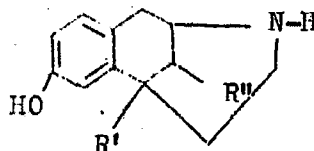
- 4 -



obtener, en forma en sí conocida, de los compuestos de las fórmulas generales VI y VII



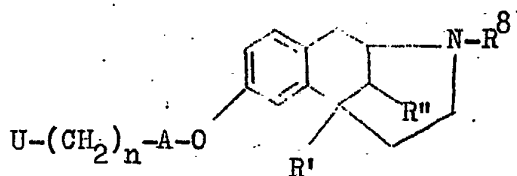
VI



VII

donde R' y R'' tienen el significado arriba indicado, en

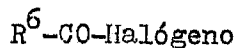
5. presencia de agentes aceptores de ácido, tales como carbonato potásico, hidróxido sódico, etc. o en forma de sus sales metálicas o amónicas, con ésteres reactivos, preferentemente haluros o tosilatos, de compuestos hidroxilo de fórmula general IV, se pueden reaccionar a compuestos de fórmula general VIII
- 10.



VIII

en la que R, R'', R⁸, n, A y U tienen los significados arriba indicados, que entonces, según métodos conocidos, se desacilan en el nitrógeno y, a continuación, en caso dado después de nueva esterificación de los grupos hidroxilo o bien carboxilo liberados, transformar según métodos conocidos, por ejemplo, con haluros acílicos de fórmula general IX

15.



IX

20. en la que R⁶ tiene el significado arriba indicado, en los compuestos de fórmula general II.

Como diluyentes para las distintas etapas de reacción entran en consideración todos los disolventes.



- Entre estos se encuentran preferentemente los hidrocarburos tales como la lignina, el benceno, los éteres, tales como el dietiléter, el tetrahidrofurano, los hidrocarburos halogenados, tales como el cloroformo, el clorobenceno, los sulfóxidos, tales como el sulfóxido dimetilico, las sulfonas, tales como la tetrametilensulfona, las amidas, tales como la dimetilformamida, los alcoholes, tales como el metanol o también el agua. Estos diluyentes se pueden emplear solos o en mezcla. Aquí se determina, en forma conocida, la selección de los disolventes o diluyentes adecuados por la estabilidad y capacidad de reacción de los componentes de reacción en cada caso. El empleo de disolventes y diluyentes es, en la mayoría de los casos, conveniente, pero no imprescindible. Las temperaturas pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 0° y 150°C, preferentemente entre 10° y 110°C.

EJEMPLO 1

- Se disuelve 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- β -hidroxi-propoxi-(1)-6,7-benzomorfanó en bruto en 300 cc de tetrahidrofurano seco y a unos 30°C se gotea a una suspensión de 7,6 g de alanato de litio en 200 cc de tetrahidrofurano seco. Se sigue agitando durante 5 horas bajo reflujo, se descompone a continuación bajo enfriamiento con hielo, mediante cuidadoso goteo de 15,2 cc de lejía sódica al 20 %, se agita ulteriormente durante 2 horas a temperatura ambiente y se separa por succión. La torta de filtrado se hierve tres veces, cada una con 100 cc de benceno. Los filtrados se evaporan juntos en vacío. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'- β -hidroxipropoxi-(1)-6,7-benzomorfanó hierve a 220-224°C/0,01 Torr. Rendimien-

379711



to: 15,4 g.

El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

- Se suspenden 25,6 g de 2-ciano-5-etil-9-metil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 200 cc de metanol absoluto y se mezcla con 50 cc de una solución 2-n de metilato de sodio. Se agita durante 1/2 hora bajo reflujo y se evapora en vacío hasta sequedad, se mezcla con 50 cc de benceno absoluto y se vuelve a evaporar hasta sequedad. El residuo se recoge en 200 cc de dimetilformamida absoluta y después se mezcla a temperatura ambiente, gota a gota, con 13,9 g de 3-bromo-propanol-1. Se agita a continuación durante 18 horas a 60°C, se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se reparte entre agua y una mezcla de 2 partes de éter y 1 parte de cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo, compuesto de 2-ciano-5-etil-9-metil-2'-[3-hidroxi-propoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó se agita durante 15 horas con 550 cc de ácido clorhídrico al 6 % bajo reflujo. Después de agregar carbón activo se separa en caliente por succión y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y se pone alcalino con lejía sódica. Se extrae con una mezcla de 2 partes de éter y 1 parte de cloruro metilénico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo, compuesto de 5-etil-metil-2'-[3-hidroxi-propoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó se disuelve en 100 cc de piridina seca y 100 cc de benceno absoluto y, a temperatura ambiente, se mezcla lentamente con 11,0 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico. Se agita ulteriormente durante 3 horas, se evapora en vacío hasta sequedad, se recoge en agua y se



extrae con cloruro de metileno. El extracto se evapora después de secar sobre sulfato de sodio.

En forma análoga se pueden obtener:

5. El 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxipropoxi-(1)-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 210 - 216°C, bajo empleo de 2-ciclopropilcarbonil-5,9-dimetil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxipropoxi-(1)-6,7-benzomorfanó.

10. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxi-isobutoxi-(1)-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,04 212 - 216°C bajo empleo de 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxi-isobutoxi-(1)-6,7-benzomorfanó.

Los productos de partida empleados en el ejemplo 1 se pueden obtener también de la manera siguiente:

15. Se suspenden 29,9 g de 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 200 cc de metanol absoluto y se mezcla con 50 cc de una solución 2-n de metilato de sodio. Se agita durante 1/2 hora bajo reflujo y se evapora en vacío hasta sequedad, se mezcla con 50 cc de benceno absoluto y se vuelve a evaporar hasta sequedad. El

20. residuo se disuelve en 200 cc de dimetilformamida absoluta, a temperatura ambiente se gotean 13,9 g de 3-bromopropanol-1 y se agita a continuación durante 18 horas a 60°C, se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se recoge en agua y se extrae con cloruro metilénico. Después de secar sobre

25. sulfato de sodio y evaporar el disolvente se obtiene el 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxipropoxi-(1)-6,7-benzomorfanó en bruto.

EJEMPLO 2

30. Se disuelven 41,4 g de 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -etoxi-carbonilpropoxi-(1)-6,7-benzo-

379711

- 8 -



5. morfano en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto y a 30°C se
gotea a una suspensión de 15,2 g de alanato de litio en
400 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agita durante 1 ho-
ra a 30 a 35°C durante 5 horas bajo reflujo, se descompon-
e a continuación bajo enfriamiento con hielo mediante cuida-
dosa adición de 30,5 cc de lejía sódica al 20 %, se sigue
agitando durante 2 horas a temperatura ambiente y se separa
por succión. La torta de filtración se hierve tres veces,
cada una con 150 cc de benceno. Los filtrados se evaporan
10. juntos en vacío. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-
[4-hidroxi-butoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó en bruto se purifi-
ca disolviendo en éter y sacudiendo 2 veces con lejía sódica
1-n.
15. Después de secar sobre sulfato de sodio y evapo-
rar, se destila. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-
[4-hidroxi-butoxi-(1)]-6,7-benzomorfanó hierve a 210-226°C/
0,01 Torr. El rendimiento asciende a 28,4 g.
- El producto de partida se obtiene de la manera
siguiente:
20. Se suspenden 35,1 g de 5-etil-9-metil-2-fenoxi-
carbonil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 200 cc de metanol
absoluto y se mezcla con 50 cc de una solución 2-n de meti-
lato de sodio. Se agita durante 1/2 hora bajo reflujo y se
evapora en vacío hasta sequedad, se mezcla con 50 cc de
25. benceno absoluto y se vuelve a evaporar hasta sequedad. El
residuo se recoge en 200 cc de dimetilformamida absoluta y
después se mezcla a temperatura ambiente con 20,5 g de
γ-bromobutirato de etilo. Se agita durante 18 horas a 60°C,
se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se reparte
30. entre agua y una mezcla de 2 partes de éter y 1 parte de



cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

5. El 5-etil-9-metil-2'-fenoxycarbonil-2'-/3-etoxicarbonilpropoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó se agita con una solución de 39,2 g de hidróxido potásico en 500 cc de n-butanol durante 24 horas bajo reflujo. Se evapora en vacío hasta sequedad, se recoge en 130 cc de etanol absoluto y se esterifica bajo introducción de cloruro de hidrógeno mediante hervor durante 4 horas bajo reflujo. A continuación se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se recoge en agua bajo enfriamiento con hielo, se separan los componentes insolubles mediante succión y extracción con éter y la solución acuosa se pone alcalina, bajo enfriamiento con hielo, con lejía sódica.
- 10.
15. El 5-etil-9-metil-2'-/3-etoxicarbonilpropoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó se extrae inmediatamente con éter y después de secar sobre sulfato de sodio y separar el éter por destilación se disuelve en 155 cc de piridina seca y a 10-15°C se mezcla con 10,0 g de cloruro ciclopropilcarbonílico.
20. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, se evapora en vacío a temperatura lo más baja posible, se recoge en ácido clorhídrico diluido, se extrae 4 veces con éter-cloruro de metileno (2:1), se lava una vez con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad (finalmente en alto vacío).
- 25.

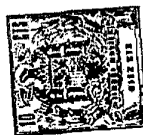
En forma análoga se pueden obtener:

El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-/5-hidroxipentoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 211 - 222°C.

30. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-/5-hidroxi-4-metil-pentoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 230 -

379711

- 10 -



240°C.

El 2-ciclopropil-metil-5-etil-9-metil-2'-/4-hidroxi-2-metil-butoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 220 - 230°C.

5. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-/4-hidroxi-3-isopropil-butoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 200 - 230°C.

10. El 2-ciclopropilmetil-5-etil-9-metil-2'-/1-hidroxi-2-metil-propoxi-(2)/-6,7-benzomorfanó, p.eb. 0,01 190 - 200°C.

EJEMPLO 3

15. El 2-ciclopropilcarbonil-5,9-dimetil-2'-/3-etoxi-carbonil-propoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó se reduce de forma análoga al ejemplo 2 en tetrahidrofurano con alanato de litio a 2-ciclopropilmetil-5,9-dimetil-2'-/4-hidroxibutoxi-(1)/-6,7-benzomorfanó. P.eb. 205-213°C/0,01 Torr, rendimiento 29,7 g.

El producto de partida empleado se obtiene de la manera siguiente:

20. Se suspenden 28,5 g de 2-ciclopropilcarbonil-5,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 200 cc de metanol absoluto y se mezcla con 50 cc de una solución 2-n de metilato de sodio. Se agita durante 1/2 hora bajo reflujo, se evapora en vacío hasta sequedad, se mezcla con 50 cc de benceno absoluto y se vuelve a evaporar hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 cc de dimetilformamida absoluta, se gotean 20,5 g de γ -bromobutirato de etilo y se agita a continuación durante 18 horas a 60°C, se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y éter, se extrae después de separar la fase etérica aún dos veces

25.

30.

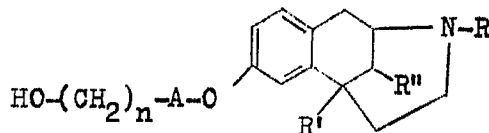


con éter y se evapora hasta sequedad.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 19 25 297.2 de 17 de mayo de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

15. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzomorfanó, de fórmula general

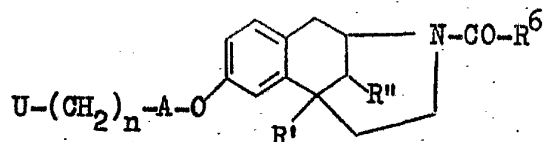


I

20. en la que R significa un resto ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, y R y R'' son iguales o diferentes y representan restos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con 1 a 5 átomos de carbono, A significa una cadena de hidrocarburo divalente, de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, con 1 a 10 átomos de carbono que, en caso dado, puede estar sustituida por uno o varios restos fenilo que, a su vez, pueden estar sustituidos por restos alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos acilamino
25. y n representa 0 ó 1; caracterizado porque comprende redu-



cir benzomorfanos de fórmula general



II

5. en la que R, R'', A y n tienen los significados arriba indicados, U significa un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo carboxilo libre o esterificado y R⁶ significa el resto ciclopropilo o ciclobutilo, con medios de reducción adecuados, preferentemente con alanato de litio o diboreano.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de fórmula general II se emplea 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxipropoxi-(1) $\sqrt{7}$ -6,7-benzomorfanos.
15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de fórmula general II se emplea 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -etoxycarbonilpropoxi-(1) $\sqrt{7}$ -6,7-benzomorfanos.
20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de fórmula general II se emplea 2-ciclopropilcarbonil-5,9-2'- $\sqrt{3}$ -etoxycarbonilpropoxi-(1) $\sqrt{7}$ -6,7-benzomorfanos.
25. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de fórmula general II se emplea 2-ciclopropil-carbonil-5,9-dimetil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxipropoxi-(1) $\sqrt{7}$ -6,7-benzomorfanos.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como compuesto de fórmula general II se emplea 2-ciclopropilcarbonil-5-etil-9-metil-2'- $\sqrt{3}$ -hidroxisobutoxi-(1) $\sqrt{7}$ -6,7-benzomorfanos.





7.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzomorfanó, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

26 SET. 1972

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJET
p. p. Firmado L. Gasta Fernández