

380352

30 SET.



P.- 44.859
Ak 2/78

SECCION	
CLASIFICACION	
CL. C 07	A 61
Subclase D	K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

A nombre de ACF CHEMIEFARMA N.V.

entidad compañía holandesa de responsabilidad limitada

con domicilio en de Wittenkade 78, Amsterdam, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
6,7-BENZOMORFANOS"

(Clase Internacional C07d)

300



Nuevos derivados de 6,7-benzomor^ufano, méto^udos para la preparaci^on de los mismos y nuevos productos intermedios.

5 La invenci^on est^a relacionada con nuevos de^urivados de 6,7-benzomor^ufano, con m^etodos para la prepara^on de estos compuestos y con nuevos productos intermedios que est^an implicados en esta materia.

10 La sⁱntesis de 6,7-benzomor^ufanos ha sido descrita por primera vez por R.L.May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 257 (1955). Desde entonces, compuestos de este tipo han llamado la atenci^on por sus interesantes propiedades farmacol^ogicas. En particular, los 6,7-benzo^umorfanos no s^olo exhiben una fuerte actividad analg^esica, sino que, adem^as, compuestos de este tipo pueden exhibir actividades que pueden considerarse como antag^onicas frente a la acci^on de la morfina, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el ^oatomo de nitr^ogeno del anillo. Una tal combinaci^on de propiedades puede conducir a drogas analg^esicas pr^acticamente desprovistas de
15 los efectos secundarios usuales de los analg^esicos fuertes cl^asicos tales como depresi^on de la respiraci^on, desarrollo de tolerancia y creaci^on de h^abito.
20

25 Desde la fecha de la publicaci^on de May y otro arriba citada, se han sintetizado y caracterizado varias series de 6,7-benzomor^ufanos (v^eanse las memorias



descriptivas de las Patentes de EE.UU. 2.924.603, 3.033.867 y 3.138.603).

5 Han aparecido, además, nuevas drogas de este tipo, por ejemplo fenazocina y pentazocina, las cuales han sido introducidas, ambas, en terapéutica, y ciclozocina. Caminos alternativos de síntesis para llegar a los 6,7-benzomorfanos se describen p.ej., en las memorias descriptivas de las patentes de EE.UU. 3.073.837 y 3.093.650.

10 Una revisión de la química y la farmacología concerniente a los 6,7-benzomorfanos ha sido publicada por N.B. Eddy y E.L. May en: International Series of Monographs in Organic Chemistry ("Serie Internacional de Monografías de Química Orgánica"), Vol. 8, Parte II (B), Pergamos Press (1966).

15 Como puede deducirse de la bibliografía, para poseer una gran actividad los compuestos de 6,7-benzomorfanos han de tener un átomo de carbono cuaternario en la posición 5 del sistema de anillo, mientras que en la posición 9 el átomo de carbono debe ser preferiblemente terciario, al menos, si la calificación de "átomo de carbono cuaternario" se restringe a aquéllos conectados
20 exclusivamente a otros átomos de carbono que no pertenezcan a grupos funcionales. Hasta ahora, no ha aparecido publicación alguna concerniente a 6,7-benzomorfanos
25 que tengan un átomo de carbono cuaternario en la posición



9. Los métodos utilizados comúnmente en la síntesis de benzomorfanos no son válidos para la preparación de este tipo de compuestos.

5 Se ha encontrado ahora que los nuevos 6,7-benzomorfanos con dos sustituyentes en la posición 9 que tienen la estructura común de la fórmula I, en la cual ambos sustituyentes R son dos pequeños grupos alcohol, o bien, en combinación con el átomo de carbono 9, representan un anillo cicloalifático, y en la cual, además,
10 en las posiciones 2, 2' y 5 pueden estar presentes sustituyentes adicionales, exhiben interesantes actividades analgésicas y/o antagónicas frente a la morfina, y/o pueden servir como productos intermedios en la preparación de compuestos con dichas propiedades.

15 Tienen una importancia particular los derivados que poseen la fórmula II. En esta fórmula, ambos sustituyentes R tienen el significado arriba definido, en tanto que R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, haloalcohol, alqueno, haloalqueno, alqueno, aralcohol, cicloalcoholalcohol, cicloalqueno, cicloalquenoalcohol o cicloalcoholidenoalcohol, R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, arilo, heteroarilo o aralcohol, y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi o aciloxi.
20

25 Los nuevos compuestos de acuerdo con la

380352



invención pueden resolverse en isómeros enantiomorfos, los cuales pertenecen también a la invención.

5 La evaluación farmacológica de los isómeros enantiomorfos ha demostrado que la actividad deseada reside en gran parte en los isómeros enantiomorfos le vorrotatorios. Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención pueden aplicarse como tales o en forma de sus sales terapéuticamente aceptables.

10 Como ya se ha indicado, los compuestos de acuerdo con la invención no pueden prepararse por los pro cedimientos comúnmente utilizados en la química del benzomorfano. Por tanto, hubieron de idearse nuevas rutas pa ra su síntesis.

15 En la creación de estas nuevas rutas, se ha encontrado posible preparar dichos compuestos preferi dos por medio de ciclación de nuevos 2-bencil-4-piperidi noles sustituidos de la fórmula IV, en la cual los susti tuyentes R y R_2 tienen los significados arriba definidos, R_1'' es un grupo alcohol o aralcoholo y R_3' es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi. Si se desea, la 20 ciclación puede ir seguida de la introducción de nuevos sustituyentes y/o por el reemplazamiento de sustituyentes ya presentes.

25 El mecanismo de la ciclación probablemente transcurre por la vía de un ión carbonio que tiene la eg



estructura de la fórmula V.

En principio, sería posible producir este
ión carbonio por un camino diferente, por ejemplo a par-
tir de la 4,5-deshidropiperidina correspondiente. En es-
te caso, el 4-piperidinol arriba mencionado sería el ma-
5 terial de partida obvio, por lo que esta variante no
constituye una mejora real. La ciclación de 2-bencil-4-
-piperidinoles ha sido descrita para la síntesis de deri-
vados de benzomorfanos ya conocidos por H. Henecks y otros
10 en la memoria descriptiva de la Patente Británica 1.079.489.
Sin embargo, en dicha publicación, los 4-piperidinoles
utilizados no tienen más que un sustituyente en la posi-
ción 3.

Otro ejemplo de la ciclación de 4-piperidi-
15 noles correspondientes, desprovistos sin embargo de cual-
quier sustituyente en las posiciones 3 y 4, ha sido pu-
blicado por E. Takeda y otros en J. Org. Chem. 34, 4154
(1969), después de la fecha de prioridad de la presente
solicitud de patente. Otro documento no publicado ante-
riormente es también la solicitud de patente Holandesa
20 Núm. 69.00081 en la cual, entre otras cosas, se ha des-
crito la preparación de N-acilbenzomorfanos a partir de
N-acil-2-bencil-4-piperidinoles, sin ejemplo alguno, no
obstante, y sin indicación alguna acerca del modo en que
25 deben prepararse estos piperidinoles. Para una informa-

27-9-72

- 6 - 380352



o haluros de acilo. En el último caso se forman amidas que pueden reducirse a aminas terciarias por medio de hidruro de aluminio y litio.

5 Si ambos constituyentes en la posición 9 son iguales o forman parte de un anillo de cicloalcano, los nuevos benzomorfanos, en contraste con los derivados conocidos con un solo sustituyente en dicha posición, poseen dos átomos de carbono asimétricos en lugar de tres (a saber, C₁ y C₅). Como, por otra parte, el anillo de piperidina en el sistema de anillo del benzomorfanano puede existir únicamente en posición cis con relación a la parte restante de la molécula (resto de tetralina), los nuevos 6,7-benzomorfanos pueden por consiguiente presentarse únicamente en una forma racémica. Para obtener isómeros enantiomorfos ópticamente activos de estos 6,7-benzomorfanos nuevos, la resolución o separación se efectúa preferiblemente con compuestos que tengan R₁ = H, después de lo cual las sustancias ópticamente activas obtenidas pueden sustituirse en el átomo de nitrógeno de acuerdo con los métodos descritos arriba. La resolución se puede lograr ventajosamente con ayuda del ácido (-) y (+) 3-bromocanfor-8-sulfónico.

10

15

20

La invención se ilustrará ahora por los ejemplos que siguen.

25

27-9-72

- 8 - 380352



Ejemplo 1

2'-Hidroxi-2,5,9,9-tetrametil-6,7-benzomorfan

Una mezcla de 7 g de 2-(p-metoxibencil)-1,3,3,4-tetrametil-4-piperidinol y 70 ml de ácido fosfórico (89%) se calienta a 180-185°C durante 16 horas. Después de enfriar, se alcaliniza la mezcla de reacción con ayuda de amoníaco acuoso y se extrae seguidamente con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico y se evapora, dejando un residuo sólido que, después de recristalización en metil etil cetona, funde a 157-161°C, con sinterización a 153°C. Rendimiento, 48%. El clorhidrato funde a 180-183°C, con descomposición.

Ejemplo 2

5-Etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero aplicando 4-etil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol, se obtiene el producto anterior, con un rendimiento del 46%. Después de recristalización en metil etil cetona, el compuesto funde a 177-181°C.

25

27-9-72



Ejemplo 3

5-Etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

5 Una solución de 65 g de 4-etil-2-(p-metoxi
bencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol en 700 ml de ácido
bromhídrico (48%) se calienta a reflujo durante 48 horas.
Se diluye la mezcla con 500 ml de agua, se filtra y se
concentra luego a vacío. El jarabe residual se trata con
un exceso de amoníaco acuoso a temperatura moderada. Al
10 enfriar, se forma un precipitado que se recoge por fil-
tración, se lava una vez con agua y tres veces con aceto
na fría. Rendimiento, 40%. Punto de fusión, 173-177°C.

Ejemplo 4

15 Clorhidrato de 2'-hidroxi-5-propil-2,9,9-trime-
til-6,7-benzomorfano

De una manera similar al método descrito en
el ejemplo 1, pero aplicando 2-(p-metoxibencil)-4-propil-
1,3,3-trimetil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto
20 arriba mencionado. Rendimiento, 24%. Punto de fusión, 235-
245°C, con descomposición.

Ejemplo 5

25 2'-Hidroxi-5-fenil-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

27-9-72

380352



5 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 2-(p-metoxibencil)-4-fenil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto anterior. Rendimiento, 49%. Punto de fusión, 223-230°C.

Ejemplo 6

Dibromhidrato de 2'-hidroxi-5-(2-piridil)-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

10 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 2, pero partiendo de diclorhidrato de 2-(p-metoxibencil)-4-(2-piridil)-1,3,3-dimetil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Se purifica en forma del dibromhidrato. Punto de fusión, 230-233°C (descomposición), después de recristalización en isopropanol. Rendimiento, 40%.

Ejemplo 7

Clorhidrato de 2,5,9,9-tetrametil-6,7-benzomorfan

20 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 2-bencil-1,3,3,4-tetrametil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento, 45%. Punto de fusión, 222-226°C.

25

27-9-72



Ejemplo 8

Clorhidrato de 5-etil-2,9,9-trimetil-6,7-benzo-
morfano

5 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 2-bencil-4-etil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 62%. Punto de fusión, 224-226°C.

Ejemplo 9

10 Clorhidrato de 9,9-dietil-2-metil-6,7-benzomor-
fano

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 2-bencil-3,3-dietil-1-metil-4-piperidinol, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 19%. Punto de fusión, 237-238°C.

Ejemplo 10

Oxalato de 5-etil-2'-hidroxi-2-metil-9,9-tetra-
metilén-6,7-benzomorfono

20 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 10-etil-6-(p-metoxi bencil)-7-metil-7-azaspiro (4,5) decen-10-ol, se prepara el compuesto arriba mencionado. A fines de purificación, la sustancia se convierte en el compuesto O-acetilo por
25 ebullición con anhídrido acético. Después de evaporar la



solución a sequedad, se extrae el residuo, de color oscuro, con éter de petróleo, (punto de ebullición, 80-100°C). El extracto se evapora a vacío y el residuo se hierve con ácido clorhídrico 1N durante 2 horas. Después de la alcalinización con amoníaco, el benzomorfanó se separa como un aceite, el cual se extrae de la mezcla por agitación con cloroformo. La evaporación del extracto deja la sustancia arriba mencionada. Es un oxalato cristalino que funde a 206-208°C. Rendimiento, 3%.

10

Ejemplo 11

Clorhidrato de 5-etil-2-metil-9,9-tetrametilén-
-6,7-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 6-bencil-10-etil-7-metil-7-azaspiro (4,5) decen-10-ol, se obtiene el compuesto arriba mencionado. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre óxido de aluminio con benceno como eluyente, y finalmente se separa en forma de clorhidrato. Punto de fusión, 241-244°C, con descomposición. Rendimiento, 18%.

15

20

Ejemplo 12

Clorhidrato de 2-metil-9,9-pentametilén-6,7-
-benzomorfanó

25

27-9-72

- 13 -

380352



De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 1-bencil-2-metil-2-azaspiro (5,5) undecan-5-ol, se obtiene el compuesto arriba mencionado. El producto crudo se purifica por cro
5 matografía sobre gel de sílice, después de lo cual se convierte en el clorhidrato. Punto de fusión, 200°C, con descomposición. Rendimiento 4%.

Ejemplo 13

10 2°-Hidroxi-2,5,9,9-tetrametil-6,7-benzomorfan

Esta sustancia, de la cual se ha dado ya un método de preparación en el ejemplo 1, puede prepararse también de una manera diferente, la cual ha sido descrita para los benzomorfanos 9-monosustituídos por Eddy y otros,
15 véase J. Org. Chem. 22, 1370 (1957). El procedimiento es como sigue:

Una solución de 2,5,9,9-tetrametil-6,7-ben
zomorfan en 15 ml de ácido acético se añade gota a gota a una mezcla de 31 ml de ácido nítrico (100%) y 18 ml de
20 ácido acético, que se agita mecánicamente y se enfría con hielo. Una vez terminada la adición, lo cual requiere 1,5 horas, se agita la mezcla durante una noche y se deja que alcance la temperatura ambiente, después de lo cual se concentra a vacío a 55°C.

25 El residuo se vierte sobre hielo, la solu-



ción así obtenida se alcaliniza con amoníaco y subsiguien
temente se extrae con cloroformo. La evaporación del ex-
tracto da un producto nitrado amorfo que se convierte en
el clorhidrato cristalino de 2'-nitro-2,5,9,9-tetrametil-
5 -6,7-benzomorfanó. Punto de fusión, 230-232°C, con des-
composición. Rendimiento, 66%. Este nitro-compuesto (1,8
g) se disuelve en 50 ml de metanol y se reduce catalíti-
camente a la presión atmosférica con 0,7 g de paladio al
5% sobre sulfato de bario como catalizador.

10 Se separa el catalizador por filtración y
se evapora el filtrado a vacío dejando un residuo que se
disuelve en 13 ml de ácido sulfúrico 3N. A esta solución,
mientras se agita y se enfría con hielo, se añaden 0,45 g
de nitrito sódico disueltos en 3 ml de agua, en el trans
15 curso de 30 minutos. Luego se calienta la mezcla a reac-
ción a 60°C, después de lo cual se añade gota a gota áci-
do sulfúrico acuoso (obtenido mezclando 7,5 ml de ácido
concentrado con 7,5 ml de agua), en el transcurso de 30
minutos. Se continúa la agitación durante una hora más,
20 durante cuyo tiempo la temperatura se eleva gradualmente
a 80°C. Después de enfriar por adición de hielo, se alca-
liniza la mezcla con amoníaco y se extrae a continuación
con cloroformo. A partir de este extracto puede obtener-
se el derivado de hidroxibenzomorfanó como se describe
25 en el ejemplo 58. Después de recristalización a partir



de una mezcla de etanol, acetona y éter, el rendimiento asciende a 0,7 g (33%). El punto de fusión es 185-188°C, con descomposición, y se disminuye por mezcla con el producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 58.

5

Ejemplo 14

9,9-Dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano

Una mezcla de 13,5 g de 5-etil-2'-hidroxi-
-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfolano y 52 ml de anhídrido acé-
10 tico se calientan a 100°C durante 45 minutos. Después de
enfriar, se vierte la solución sobre hielo, y después de
una alcalinización cuidadosa con 50% de hidróxido potá-
sico acuoso, se obtiene el derivado O-acetilo por extrac-
ción con éter. El producto se disuelve en 75 ml de cloro-
15 formo seco, después de lo cual se añade gota a gota, en
el transcurso de 30 minutos, una solución de 8 g de bro-
muro de cianógeno en 50 ml de cloroformo seco, con agi-
tación y a la temperatura ambiente. Se continúa la agi-
tación durante 3 horas a temperatura de reflujo. Se sepa-
20 ra luego el disolvente por evaporación a vacío. El resi-
duo se calienta a reflujo durante 18 horas con una mez-
cla de 160 ml de ácido clorhídrico 4N, 160 ml de agua y
80 ml de ácido acético. La solución clara resultante se
hace alcalina con amoníaco acuoso y el aceite que se se-
25 para se recoge en cloroformo que contiene algo de buta-

27-9-72

- 16 -

380352

30 S
1. 1972

nol. La solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. La agitación del residuo con metanol hace que el producto cristalice. Rendimiento, 59%. Punto de fusión, 170-174°C.

5

Ejemplo 15

9,9-Dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanol

A 75°C y a una presión de hidrógeno de 30 atmósferas, se somete bromhidrato de 2-bencil-5-etil-2'-
10 -hidroxi-9,9-dimetil-6,7-benzomorfanol (1 g disuelto en 75 ml de metanol) a hidrogenólisis catalítica con 1 g de paladio al 5% sobre sulfato de bario como catalizador.

La absorción de hidrógeno cesa al cabo de
15 2 horas. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se disuelve en agua y la solución se alcaliniza con un exceso de amoníaco. El producto anterior se separa como un precipitado cristalino y es idéntico al compuesto obtenido
20 de acuerdo con el ejemplo 71. Rendimiento, 74%.

Ejemplo 16

5,9,9-Trimetil-6,7-benzomorfanol

Una solución de 16 g de 2,5,9,9-tetrametil-6,7-benzomorfanol en 75 ml de cloroformo seco se tra-
25

27-9-72

380352



ta con bromuro de cianógeno (11,5 g, disueltos en 75 ml de cloroformo seco) como se ha descrito en el ejemplo 14. El tratamiento ulterior se lleva a cabo también como se ha descrito en dicho ejemplo, obteniéndose el compuesto arriba mencionado con un rendimiento del 53%. Punto de fusión, 134-137°C.

Ejemplo 17

2'-Hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 14, pero partiendo de 2'-hidroxi-2,5,9,9-tetrametil-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 42%. Punto de fusión, 110-120°C.

Ejemplo 18

Bromhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-6,7-benzomorfanó

Una mezcla de 400 mg de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 300 mg de bromuro de 3-metil-2-butenilo, 250 mg de bicarbonato sódico y 10 ml de dimetilformamida se agita y calienta a 120°C durante 3,5 horas. A continuación se concentra la mezcla a vacío, se añade éter, se separa por filtración el material insoluble y se evapora el filtrado a vacío. El residuo

27-9-72

380352



básico se convierte en el bromhidrato arriba mencionado, el cual, después de recristalización en etanol/éter, funde a 213-215°C. Rendimiento, 50%.

5

Ejemplo 19

Bromhidrato de 2-alil-5-etil-2'-hidroxi-9,9-dimetil-6,7-benzomorfan

10

De una manera similar a la descrita en el ejemplo 18, pero aplicando bromuro de alilo, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 55%. Punto de fusión, 207-212°C, con descomposición.

Ejemplo 20

15

Bromhidrato de 2-alil-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

20

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 18, pero partiendo de 2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan y aplicando bromuro de alilo, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 66%. Punto de fusión, después de recristalización en etanol/éter, 220-225°C, con descomposición.

Ejemplo 21

25

Bromhidrato de 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan

27-9-72



De una manera similar al método descrito en el ejemplo 18, pero aplicando bromuro de ciclopropilmetilo, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 65%. Punto de fusión, después de recristalización en etanol, 280-283°C, con descomposición.

Ejemplo 22

Bromhidrato de 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

Este compuesto, que se ha mencionado ya en el ejemplo precedente, se puede preparar también a través del correspondiente compuesto de ciclopropano-carbonilo mediante reducción con hidruro de aluminio y litio. Este procedimiento evita la formación del derivado de N-ciclobutilo isómero, sub-producto que puede producirse cuando se utiliza el método descrito en el ejemplo 21.

A una solución de 1 g de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 15 ml de piridina seca se añaden gota a gota, con agitación y enfriando con hielo, 1,4 ml de cloruro de ciclopropano-carbonilo. La solución se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente y luego durante 1 hora a 60°C. La solución se concentra por evaporación a vacío, dejando un residuo que se disuelve en éter.



La solución etérea se lava con ácido clor
hídrico 2N y con una solución saturada acuosa de bicar-
bonato sódico y, después de secarla, se concentra a va-
cío. El residuo está constituido por el derivado de O,N
5 -di(ciclopropilcarbonilo). Una solución de este produc-
to en 10 ml de tetrahidrofurano seco se añade gota a go-
ta a 1,5 g de hidruro de aluminio y litio suspendidos
en 20 ml de tetrahidrofurano seco, agitándose la mezcla
y enfriándose con hielo. Se continúa la agitación a tem-
10 peratura de reflujo mientras que, después del enfriamien-
to, se añaden cuidadosamente 50 ml de éter húmedo y
seguidamente 10 ml de agua. La suspensión obtenida se
filtra, y el filtrado, después de secarlo sobre sulfa-
to sódico, se evapora a vacío. A una solución del resi-
15 duo en 10 ml de isopropanol, se añade bromuro de hidróge-
no disuelto en ácido acético hasta que la mezcla es dé-
bilmente ácido (pH 3).

Al añadir 20 ml de éter, el producto arri-
ba mencionado se separa en forma cristalina. Rendimiento,
20 77%. Punto de fusión, 280°C, con descomposición. No exis-
te diferencia en el comportamiento en la cromatografía
de gases entre este producto y el compuesto obtenido de
acuerdo con el ejemplo 78.

25

Ejemplo 23

27-9-72

380352

30 SEP



Clorhidrato de 2-ciclopropilmetil-5,9,9-trimetil-6,7-
-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 21, pero partiendo de 5,9,9-trimetil-6,7-
5 -benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 59%. Punto de fusión, 222-227°C, con descomposición.

Ejemplo 24

10 Bromhidrato de 2-ciclopropilmetil-2'-hidroxi-5,9,9-trime-
til-6,7-benzomorfanó

El ciclopropilmetil-derivado obtenido de acuerdo con el ejemplo 23 se nitra de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 70. Rendimiento, 50%. Punto
15 de fusión, 85-93°C. La reducción catalítica, seguida por diazotación y tratamiento con ácido sulfúrico diluido caliente de una manera similar a la descrita en dicho ejemplo, conduce al compuesto arriba mencionado, que se aísla en forma de bromhidrato. Después de recristalización en metanol, el punto de fusión es 268-270°C,
20 con descomposición. Rendimiento, 53%.

Ejemplo 25

25 Bromhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-fenetil-
-6,7-benzomorfanó

27-9-72

- 22 -

380352



A una mezcla agitada de 400 g de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 8 ml de dimetilformamida y 830 mg de carbonato potásico, se añaden a la temperatura ambiente 780 mg de cloruro de fenacetilo en el transcurso de 20 minutos. Se calienta la mezcla durante 3 horas a 120°C, se enfría, se diluye con agua y se agita con una mezcla de butanol y benceno (2:1). Los extractos combinados se lavan con ácido clorhídrico diluido y bicarbonato sódico acuoso sucesivamente, se secan y se evaporan.

El residuo, constituido por el O,N-di-(fenilacetil)-derivado del material de partida, se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano seco, después de lo cual se añade a la mezcla agitada una suspensión de 0,5 g de hidruro de aluminio y litio en 10 ml de éter seco, a la temperatura ambiente y en el transcurso de 45 minutos. Se continúa la agitación a la temperatura de reflujo durante dos horas, después de lo cual se enfría la mezcla con hielo y se descomponen los complejos organometálicos por la adición de 5 ml de agua, seguidos por 5 ml de ácido bromhídrico al 48%. Los disolventes orgánicos se separan por evaporación a vacío dejando una solución acuosa de la que se separa un semisólido. Este se recoge por filtración y se disuelve en un pequeño volumen de etanol. A partir de esta solución se



separa la sustancia arriba indicada en forma de cristales que contienen un mol de etanol. Esto puede separarse calentado a 15 mm y 120°C. Rendimiento, 29%. La sustancia funde parcialmente a 140-150°C, luego resolidifica y finalmente funde a 222-225°C, con descomposición.

Ejemplo 26

Bromhidrato de 2-bencil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

10 Una mezcla de 1,8 g de bromhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 1,7 ml de cloruro de bencilo, 3 g de carbonato potásico, 2,5 g de yoduro potásico y 30 ml de dimetilformamida, se agita y se calienta a 90°C durante 16 horas. La mezcla de
15 reacción se trata de la forma usual, obteniéndose un producto que puede estar contaminado con material O,N-di-bencilado. Para su purificación, se calienta el producto con ácido bromhídrico del 48% a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar se separa un sólido que se
20 recoge y se trata luego con benceno y amoníaco acuoso. Se evapora el benceno y la sustancia remanente se disuelve en un pequeño volumen de metanol.

La solución se acidifica con bromuro de hidrógeno (disuelto en ácido acético), después de lo cual
25 se añade metil etil cetona y cristaliza el compuesto



anterior. Rendimiento, 51%. Punto de fusión, 234-236°C, con descomposición (después de recristalización en metil etil cetona/metanol).

5

Ejemplo 27

Bromhidrato de 2-bencil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

10

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de clorhidrato de 1-bencil-3,3-dimetil-4-etil-2-(p-metoxibencil)-4-piperidinol, preparado de acuerdo con el ejemplo 57, se obtiene la sustancia arriba mencionada. El compuesto puede purificarse pasando por el O-acetil-derivado (véase ejemplo 10). Punto de fusión, 232-235°C, con descomposición.

15

El compuesto es idéntico al producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 26.

Ejemplo 28

(+) y (-) 2'-Hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

20

El compuesto racémico (13,9 g. obtenido de acuerdo con el ejemplo 17) se disuelve en 1 lt de una solución acuosa caliente de 20 g de d(+)-3-bromocanfor-8-sulfonato amónico y 15 ml de ácido clorhídrico 4N. A partir de la solución, al dejarla en reposo en un refrigerador durante 16 horas, se separa una sal que, des-

25



pués de recristalización en agua, tiene un valor α_D
 $+0,20^\circ$ (al 2% en etanol). Rendimiento, 4 g.

5 Se concentran las aguas madres a un volumen de 250 ml. Después de dejarlas en reposo a 40°C durante 1 hora, el aceite que se ha separado se convierte en una sustancia cristalina. Esta sal se recristaliza en 200 ml de agua caliente, dando 7,2 g de una sustancia con $\alpha_D +2,00^\circ$ (al 2% en etanol).

10 Pueden obtenerse cantidades adicionales de ambas sales a partir de las aguas madres. Cada una de las sales diastereoisómeras se descompone por agitación con cloroformo y amoníaco acuoso al 20%. A partir de los extractos clorofórmicos pueden obtenerse los isómeros enantiomorfos por evaporación del disolvente.

15 Las bases se recristalizan en metanol/acetona (1:3). A partir de 3,75 g de la sal con $\alpha_D +0,20^\circ$ se obtienen 0,75 g de base (-), que tiene un valor $\alpha_D -2,05^\circ$ (al 2% en etanol). La otra sal (8,5 g) de 1,7 g de la base (+), son $\alpha_D +2,10^\circ$:

20

Ejemplo 29

(+) y (-) 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

25 Una solución acuosa caliente de 1 lt de 17,5 g de d(+)-3-bromocanfor-8-sulfonato amónico, 13 ml de ácido clorhídrico 4N y 13 g del compuesto racémico

27-9-72

- 26 -

380352



Preparado de acuerdo con el ejemplo 14, se deja enfriar a la temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas, se recogen los cristales que se han separado. Rendimiento, 16,3 g, $\alpha_D +1,50^\circ$ (al 2% en etanol). Esta sal cruda (++) se
5 recristaliza en 1 lt de agua. La solución se enfría en el refrigerador durante 16 horas, dando cristales gruesos de sal pura (++) . Rendimiento, 7,2 g, $\alpha_D +1,80^\circ$. Después de concentrar las aguas madres a 350 ml, puede obtenerse una segunda cantidad de 3,8 g de un producto menos puro,
10 $\alpha_D +1,65^\circ$.

No hay indicaciones de que pueda aislarse una sal diastereoisómera a partir de las aguas madres. Por tanto, se combinan éstas y se hacen fuertemente alcalinas por medio de amoníaco acuoso. Se separa un ácei-
15 te que cristaliza lentamente. A partir de esta base (8,5 g) se convierten 7 g en el 1(-)-3-bromocanfor-8-sulfonato de la misma manera que se ha descrito arriba, es decir, utilizando 9,5 g de 1(-)-3-bromocanfor-8-sulfonato amónico, 7,1 ml de ácido clorhídrico 4N y 500 ml de agua
20 caliente. A la temperatura ambiente se separa una sal que se purifica por recristalización consecutiva en agua e isopropanol, dando 6 g de sal pura (--), $\alpha_D -1,83^\circ$. Se obtienen ambos isómeros enantiomorfos a partir de sus sales apropiadas de la manera descrita en el ejemplo 28.
25 Rendimiento, 2,1 g, con $\alpha_D +1,50^\circ$ (al 2% en etanol) a



partir de 6,5 g de la sal (+), y 1,4 g con $\alpha_D -1,50^\circ$
(al 2% en etanol) a partir de 5 g de la sal (-). Am-
bos isómeros enantiomorfos aparecen en dos modificacio-
nes que son interconvertibles, a saber, una que crista-
liza en metanol en agujas voluminosas, y la otra en cris-
tales gruesos (también en metanol). Punto de fusión,
190-195°C. El fundido es turbio, pero se aclara a 215°C.

Ejemplo 30

10 Bromhidrato de (-)2-alil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-
-6,7-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito
en el ejemplo 19, pero partiendo de (-) 9,9-dimetil-5-
-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el isóme-
ro enantiomorfo arriba mencionado. Rendimiento, 60%.
Punto de fusión, después de recristalización en etanol/
éter, 230-240°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{21} -106^\circ$ (al
0,9% en agua)¹⁾.

20

Ejemplo 31

Bromhidrato de (+) 2-alil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-
-6,7-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito

¹⁾ Las rotaciones específicas dadas en éste y en los si-
guientes ejemplos pueden adolecer de errores de $\pm 5^\circ$.

27-9-72

- 28 -

380352

30 SA



en el ejemplo 30, pero partiendo del isómero enantiomorfo dextrorrotatorio del 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 47%. Punto de fusión, después de recristalización en etanol/éter, 230-240°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{21} +109^\circ$ (al 0,8% en agua).

Ejemplo 32

10 Bromhidrato de (+) 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 21, pero partiendo del isómero enantiomorfo dextrorrotatorio de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 32%. Punto de fusión, después de recristalización en etanol, 295-297°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{20} +141^\circ$ (al 0,7% en dimetilformamida). En este caso, de acuerdo con la cromatografía de gases, se comprueba que el producto está contaminado con 20% de una impureza, que probablemente es el ciclobutil-derivado isómero.

Ejemplo 33

25 Bromhidrato de (-) 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

De una manera similar a la descrita en el



5 ejemplo 22, pero partiendo de (-) 9,9-dimetil-5-etil-2'-
-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba
mencionado. Rendimiento, 72%. Punto de fusión, 283-285°C,
con descomposición. $[\alpha]_D^{20} -121^{\circ}$ (al 1% en dimetilforma-
mida).

Ejemplo 34

Bromhidrato de (+) 2-ciclobutilmetil-9,9-dimetil-5-etil- -2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

10 A una solución de 490 mg de (+) 9,9-dime-
til-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 7 ml de piri-
dina seca, se añaden, gota a gota, con agitación y a la
temperatura ambiente, 700 mg de cloruro de ciclobutano
carbonilo. Se continúa la agitación durante 3 horas a la
15 temperatura ambiente y por último 10 minutos a 40°C.
La mezcla de reacción clara de color canela se evapora a
vacío, después de lo cual se agita el residuo con éter
y agua. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico
diluido y agua, se seca y se evapora. Una solución del
20 residuo en 25 ml de tetrahidrofurano seco se vierte gota
a gota sobre una suspensión agitada y enfriada de 750
mg de hidruro de aluminio y litio en 15 ml del mismo di-
solvente. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 ho-
ras, y seguidamente se trata de la manera usual. El pro-
ducto se obtiene en forma de bromhidrato, el cual, des-

27-9-72

- 30 -

380352



pués de recristalización en etanol/éter, funde a 285°C, con descomposición. Rendimiento, 60%. $[\alpha]_D^{20} +131^\circ$ (al 1,2% en dimetilformamida).

5

Ejemplo 35

Bromhidrato de (-)2-ciclobutilmetil-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano

Este compuesto se prepara de una manera similar a la descrita en el ejemplo precedente para la preparación del isómero enantiomorfo dextrorrotatorio. Punto de fusión, 288°C, con descomposición. Rendimiento, 60%. $[\alpha]_D^{20} -126^\circ$ (al 1,2% en dimetilformamida).

10

Ejemplo 36

15 Bromhidrato de (+)2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfano

A partir de 235 mg de (+)2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfano, por reacción con 250 mg de bromuro de 3-metil-2-butenilo y 300 mg de bicarbonato sódico en 50 ml de metil etil cetona (con agitación a la temperatura ambiente), se prepara el compuesto arriba mencionado.

20

Rendimiento, 40%. Punto de fusión, después de recristalización en isopropanol, 180-184°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{20} +125^\circ$ (al 1,05% en agua).

25



Ejemplo 37

Bromhidrato de (-)2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanio

De una manera similar a la descrita en el ejemplo precedente, pero partiendo de (-)2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanio, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Punto de fusión, 180-184°C, con descomposición. Rendimiento, 40%. $[\alpha]_D^{20} -135^\circ$ (al 1,1% en agua).

10

Ejemplo 38

Clorhidrato de (+)9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-6,7-benzomorfanio

Una mezcla de 1 g del (+)-3-bromocanfor-8-sulfonato de (+) 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio, 1 g de carbonato potásico, 1 g de bromuro de 3-metil-2-butenilo y 20 ml de dimetilformamida se agita y se calienta a 70-80°C durante 4 horas. Después de la evaporación de la dimetilformamida a presión reducida, se agita el residuo con cloroformo y agua. La solución orgánica, después de la evaporación, deja el compuesto anterior, que se convierte en el clorhidrato. Funde a 217-222°C, con descomposición. Rendimiento, 61%. $[\alpha]_D^{20} +150^\circ$ (al 1,1% en agua).

25

Ejemplo 39

27-9-72

- 32 -

380352



Clorhidrato de (-) 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-(3-
-metil-2-butenil)-6,7-benzomorfanio

5 De una manera similar a la descrita en el ejemplo precedente, pero partiendo de la sal correspondiente (--), se obtiene el compuesto arriba mencionado, con un rendimiento del 58%. Punto de fusión, 217-222°C, con descomposición. $[\alpha]_D^{20} -149^\circ$ (al 1% en agua).

Ejemplo 40

10 Bromhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metil-
-alil)-6,7-benzomorfanio

15 Una mezcla de 500 mg de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio, 500 mg de carbonato potásico, 0,3 ml de cloruro de 2-metil-alilo y 30 ml de dimetilformamida se agita a 50°C durante 16 horas. Posteriormente se diluye la mezcla con agua y se extrae con éter de petróleo. La evaporación del extracto deja el compuesto arriba mencionado como base, la cual se convierte en el bromhidrato. Rendimiento, 280 mg. Punto de fusión 228-230°C, con descomposición.

20

Ejemplo 41

Bromhidrato de 2-(3-butenil)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio

25 De una manera similar a la descrita en el



ejemplo 97, pero aplicando 4-bromo-1-buteno como agente de alcoholación, se obtiene el compuesto arriba mencionado como bromhidrato. Punto de fusión, 213-215°C, con descomposición. Rendimiento, 250 mg.

5

Ejemplo 42

Clorhidrato de 2-(2-cloro-alil)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio.

Una mezcla de 500 mg de 9,9-dimetil-5-etil-
10 -2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio, 500 mg de carbonato potásico, 0,3 ml de 2,3-dicloro-1-propeno y 30 ml de dimetilformamida se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se añaden 0,2 ml más de 2,3-dicloro-1-propeno y se continúa la agitación durante 4
15 horas a 40°C. Se diluye después la mezcla con agua y se extrae con éter de petróleo. La evaporación del extracto deja un residuo que se calienta con ácido clorhídrico 1N durante 2 horas, a fin de hidrolizar algo de producto de O-alcoholación existente. Después de alcalinizar
20 con un exceso de amoníaco acuoso y de extraer con benceno, se obtiene el compuesto arriba mencionado por evaporación del extracto. La conversión en el clorhidrato de un producto que funde a 230-232°C, con descomposición. Rendimiento, 100 mg.

25

27-9-72



Ejemplo 43

Clorhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-2-propargil-
-6,7-benzomorfanio

5 De una manera similar a la descrita en el ejemplo 42, pero utilizando cloruro de propargilo como agente de alcoholación, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Punto de fusión, 218-220°C, con descomposición. Rendimiento, 180 mg.

Ejemplo 44

2-(2-Ciclohexen-1-il)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-
-benzomorfanio

m15 Por reacción de 245 mg de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio con 200 mg de 3-bromo-ciclohexeno y 200 mg de carbonato potásico en 500 ml de metil etil cetona, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 61%. Punto de fusión, 122-125°C, después de recristalización en éter de petróleo.

Ejemplo 45

Bromhidrato de 2-(2-ciclohexiliden-etil)-9,9-dimetil-5-
-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio

120
25 De una manera similar a la descrita en el ejemplo 44, pero aplicando (2-bromo-etiliden)-ciclohexano, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendi-



miento, 50%. Punto de fusión, 205-208°C, con descomposición.

Ejemplo 46

5 Clorhidrato de 2-(1-ciclohexen-1-il-metil)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 44, pero aplicando 1-clorometilciclohexeno, se obtiene el compuesto arriba indicado. Rendimiento, 45%.
10 Punto de fusión, 230-233°C, con descomposición.

Ejemplo 47

Oxalato de 2'-acetoxi-5-etil-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

15 La acetilación de 5-etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan se lleva a cabo como se ha descrito en el ejemplo 14. Como el producto crudo no cristaliza, se convierte en el oxalato ácido. Rendimiento 48%. Punto de fusión, 180-185°C, con descomposición.

20

Ejemplo 48

Oxalato de 5-etil-2'-propioniloxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

De una manera similar a la descrita en el ejemplo precedente, se obtiene el compuesto arriba men-
25

27-9-72

380352



cionado como el oxalato ácido. Rendimiento, 46%. Punto de fusión, 168-170°C, con descomposición.

Ejemplo 49

5 Oxalato de 5-etil-2'-nicotinoiloxi-2,9,9-trimetil-6,7-
-benzomorfanio

Este compuesto se prepara por reacción de 518 mg de 5-etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanio con 425 mg de cloruro de nicotinoilo en 20 ml de piridina seca durante 16 horas a la temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente a vacío, se agita el residuo con éter de petróleo y amoníaco acuoso. La solución en éter de petróleo se fracciona por cromatografía sobre óxido de aluminio. El producto se obtiene como oxalato ácido, el cual cristaliza con 2 moles de agua. Rendimiento, 55%. Punto de fusión, 202-204°C, con descomposición.

Ejemplo 50

20 Oxalato de 5-etil-2'-metoximetoxi-2,9,9-trimetil-6,7-
-benzomorfanio

Una mezcla de 2 g de 5-etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanio, 20 ml de 1,2-dimetoxietano y 240 mg de hidruro de sodio (como suspensión al 50% en aceite) se calienta a 80°C durante 2 horas. La so-

lución clara se enfría con hielo y se añaden 8,8 g de éter clorometil metílico. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas, se trata la mezcla como se ha descrito en el ejemplo 106, dando el compuesto arriba indicado en forma de oxalato ácido, que cristaliza con 2 moles de agua. Punto de fusión, 158-160°C, con descomposición. Rendimiento 41%.

Ejemplo 51

10 Oxalato de 5-etil-2'-metoxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

15 A una solución agitada de 1 g de 5-etil-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó y 2 g de hidróxido potásico en 50 ml de metanol y 3 ml de agua, se añade, a la temperatura ambiente y en transcurso de 2 horas, una solución de 2,15 g de N-nitroso-N-metil-p-toluen-sulfonamida en 20 ml de éter. Después de agitación prolongada (1 hora), se añade una cantidad adicional de 2,15 g de la nitrosa-amida de igual manera.

20 Al cabo de 16 horas se filtra la suspensión, después de lo cual se acidifica el filtrado a pH 3 con ácido sulfúrico 4N a fin de descomponer el exceso de diazometano. Después de la concentración de la mezcla a vacío, se agita con éter de petróleo y amoníaco acuoso. La evaporación del disolvente deja la sustancia como

27-9-72

- 38 -

380352



una base que se convierte en el oxalato ácido que contiene 2 moles de agua de cristalización. Punto de fusión, 158-160°C, con descomposición.

5

Ejemplo 52

Oxalato de 2'-benciloxi-5-etil-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan

10

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 50, pero aplicando cloruro de benzofilo en lugar de éter clorometil metílico, se obtiene el compuesto arriba mencionado en forma del oxalato ácido. Punto de fusión, 223-225°C, con descomposición. Rendimiento, 73%.

15

Ejemplo 53

Bromhidrato de (-) 2-(3-bromo-3-metil-butil)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan

20

Una mezcla de 250 mg de (-)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan, 30 ml de metanol, 300 mg de N-etil diisopropilamina y 0,3 ml de bromuro de 3-metil-2-butenilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la separación del disolvente por evaporación, el residuo se agita con cloroformo y amoníaco. La solución clorofórmica se evapora para dejar una base que se disuelve en una pequeña cantidad

25

27-9-72



de isopropanol y se trata luego a 90°C con ácido brom-
hídrico concentrado. Se evapora la mezcla a sequedad y
el sólido así obtenido se recristaliza en isopropanol/
acetona. El compuesto arriba indicado funde a 185-190°C,
5 con descomposición. Rendimiento, 170 mg. $\chi_D^{20} -82^\circ$
(al 1% en metanol).

La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en Holanda, el 4 de Junio de 1.969, bajo
10 los números, Nº 69.08527, 69.08528 y 69.08529, se aco-
ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatu-
to sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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:

25

1.- Un procedimiento para la preparación

27-9-72

- 40 -

380352

30 SE



de nuevos 6,7-benzomorfanos de acuerdo con la fórmula II, en la cual ambos sustituyentes R son grupos alcohol inferior, o, en combinación con el átomo de carbono 9 representan un anillo cicloalifático, R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, haloalcohol, alqueno, haloalqueno, alqueno, aralcohol, cicloalqueno, cicloalcoholalcohol, cicloalquenoalcohol, o cicloalquilideno-alcohol, R_2 es un grupo alcohol, arilo, heteroarilo o aralcohol, y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, alcoxi-alcoxi o aciloxi, caracterizado por el cierre de anillo, bajo la influencia de un reactivo fuertemente ácido, de 2-bencil-4-piperidinoles sustituidos de acuerdo con la fórmula IV, en la cual R_1' es un grupo alcohol o aralcohol y R_3' es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi, seguido, si se desea, por la introducción de nuevos sustituyentes y/o por el reemplazamiento de sustituyentes ya presentes y, si se desea, seguido por la resolución de los productos obtenidos en isómeros enantiomorfos ópticos y/o por la conversión en sales.

2.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 6,7-benzomorfanos.

25

27-9-72

- 41 -

380352

Ref.



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 SET. 1972

10

P.A.
Alberto de Elizaburu
Per Poder.

15

20

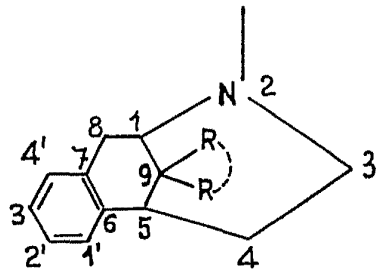
25

RMN
27-9-72

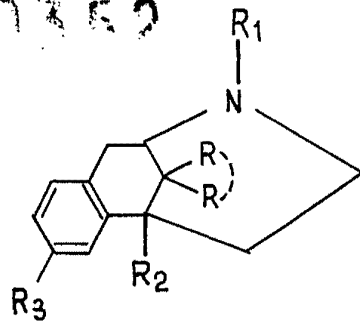
- 42 -

380352

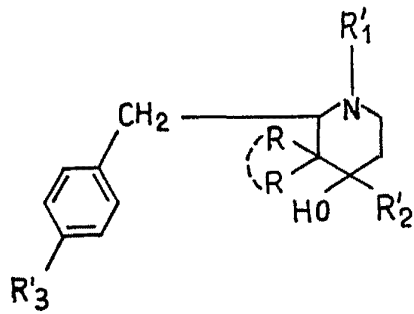
320352



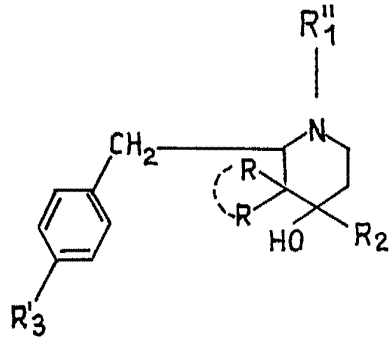
I



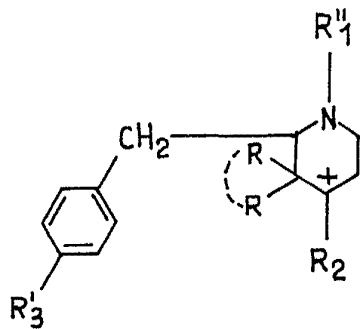
II



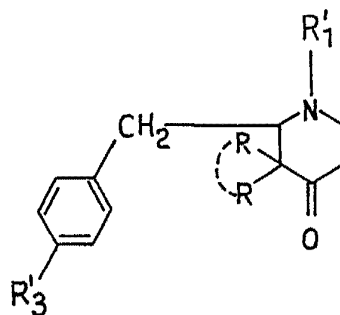
III



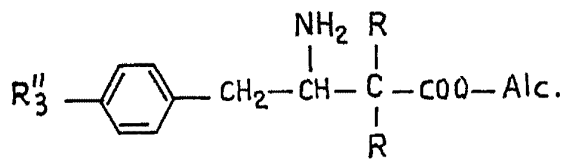
IV



V



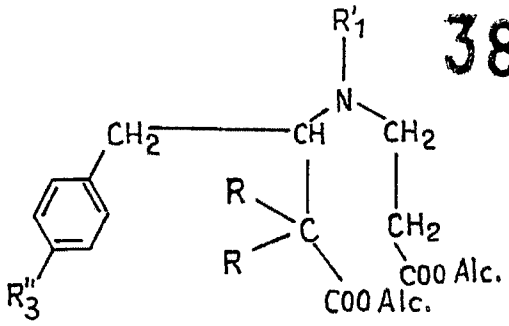
VI



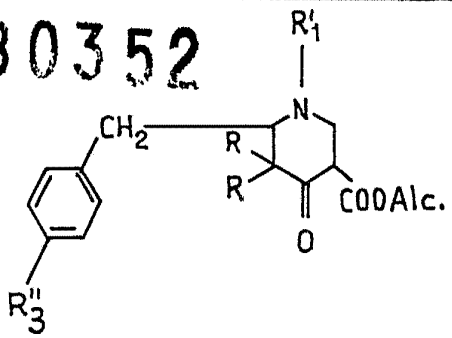
VII

Handwritten signature or initials.

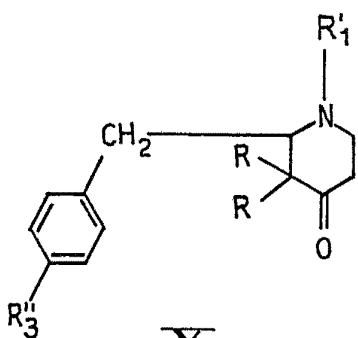
380352



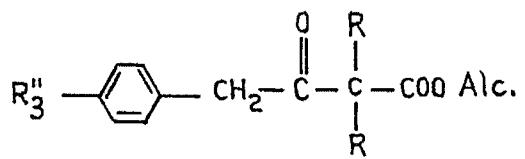
VIII



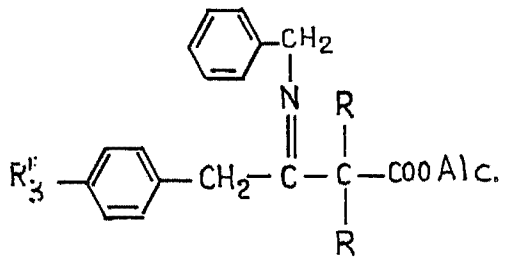
IX



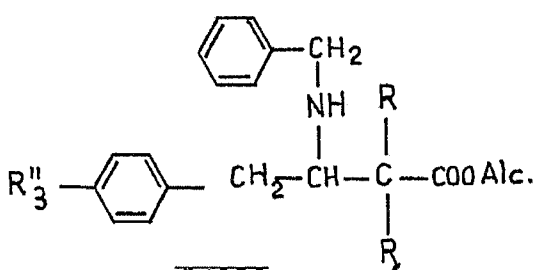
X



XI



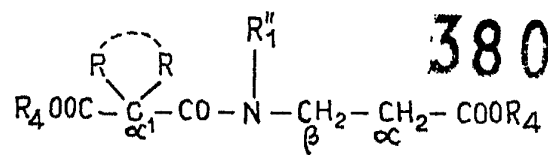
XII



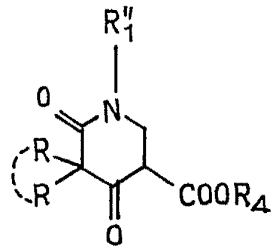
XIII

Handwritten signature or initials.

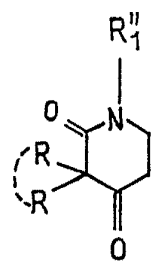
380352



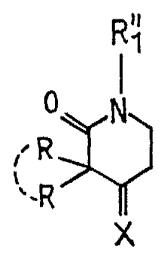
XIV



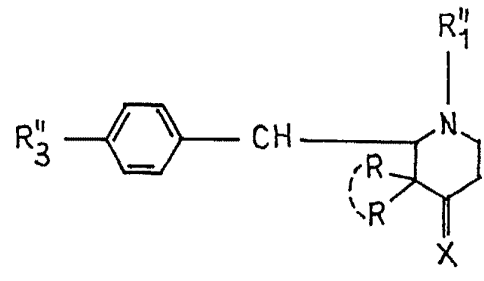
XI



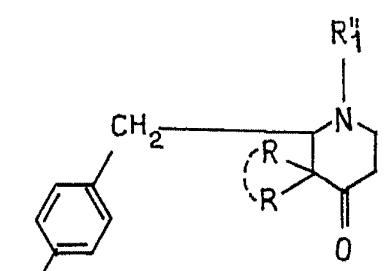
XVI



XVII



XVIII



XIX

Handwritten signature or scribble.