

401924

Int. Cl.: <i>C07D</i>



401924

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

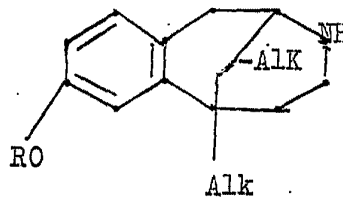
PIERRELL S.p.A., de nacionalidad italiana, residente en Via Turati n° 30, Milan (ITALIA) por: "PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE BENZOMORFANOS"

Memoria Descriptiva

La presente invención se refiere a la síntesis de compuestos de la clase de los benzomorfanos. Los compuestos de esta clase son útiles para la preparación de analgésicos.

Los compuestos que pueden ser obtenidos por síntesis según la invención pueden estar representados por la fórmula general:

5



(X)

401924

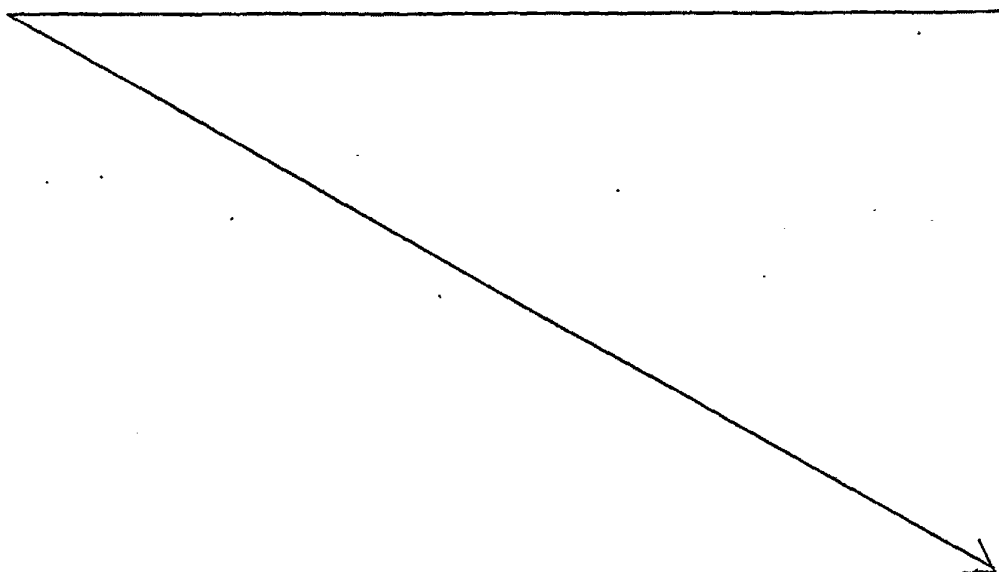


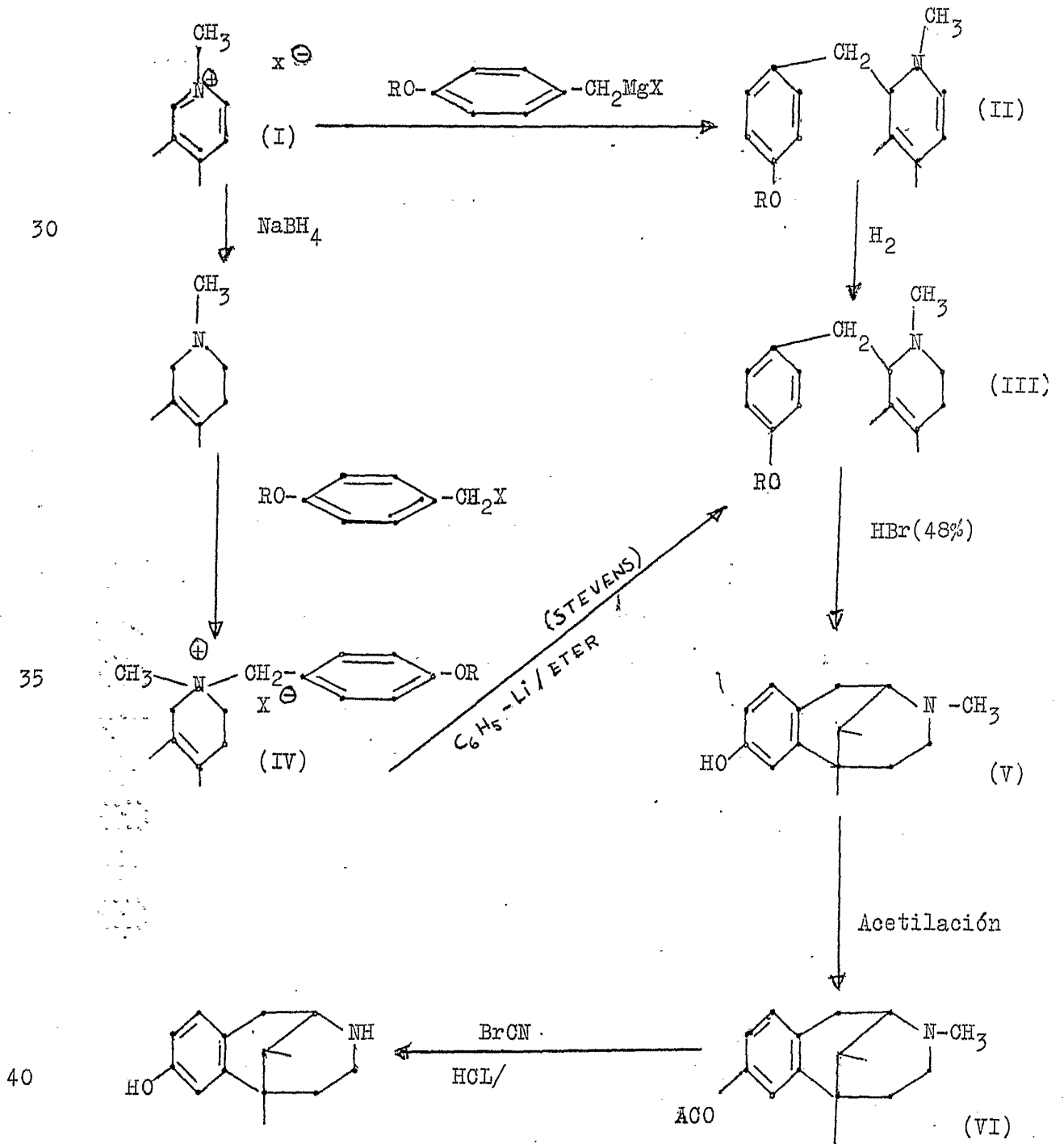
10 en la cual Alk representa un grupo alquilo y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

Cuando R representa un grupo alquilo, los compuestos son 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dialquil-8-alcoxi-2,6-metano-3-benzazocinas.

15 El grupo R puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o alquilo que contenga cierto número de átomos de carbono, por ejemplo 3 ó 4 átomos de carbono. Se prefieren los compuestos en los que Alk representa un grupo metilo.

20 Un modo conocido de preparación de compuestos de la clase anterior implica la formación de un compuesto de la fórmula general III como se indica en el siguiente esquema de reacción, seguido a su vez de ciclización y de simultánea eliminación del grupo o-alquilo, acetilación y, por fin, simultánea desacetilación y eliminación del grupo N-metilo. En el esquema de reacción, R representa alquilo y los enlaces libres representan enlaces a grupos alquilo. El esquema de reacción es
25 como sigue:





40



En el anterior esquema de reacción, el compuesto de la fórmula III puede ser obtenido por reacción de un haluro de 1-metil-3,4-dialquilpiridinio (I) con un adecuado haluro de bencilmagnesio seguida de hidrogenación selectiva, o por reducción de borohidruro sódico de un haluro de 1-metil-3,4-dialquilpiridinio en la correspondiente 1,2,5,6-tetrahidropiridina, seguida de cuaternización con un adecuado haluro de bencilo, sometiéndose luego el producto (IV) a un reajuste de Stevens usando fenil-litio en éter.

En el primer caso, el compuesto II es formado juntamente con isómeros de posición y la reducción selectiva produce una mezcla de tetrahidroderivados que no son fáciles de separar. Las dihidropiridinas son inestables y requieren una inmediata hidrogenación. Al formar el reactivo de Grignard partiendo del haluro de bencilo, debe usarse un gran exceso de magnesio, superior a la relación molar 2:1 entre el magnesio y el haluro, para impedir la indeseada reacción alternativa resultante en la formación de 1,2-di(4-alcóxifenil)etano. El hecho de que haya que usar un considerable exceso de magnesio significa que, al final de la reacción, queda un exceso de magnesio activo que es extremadamente peligroso de manipular y de eliminar. En el segundo caso, aun cuando se evita el uso de un reactivo de Grignard, se necesitan más fases para convertir el compuesto I en el compuesto III.

El esquema de reacción anterior implica el uso de

- 5 401924



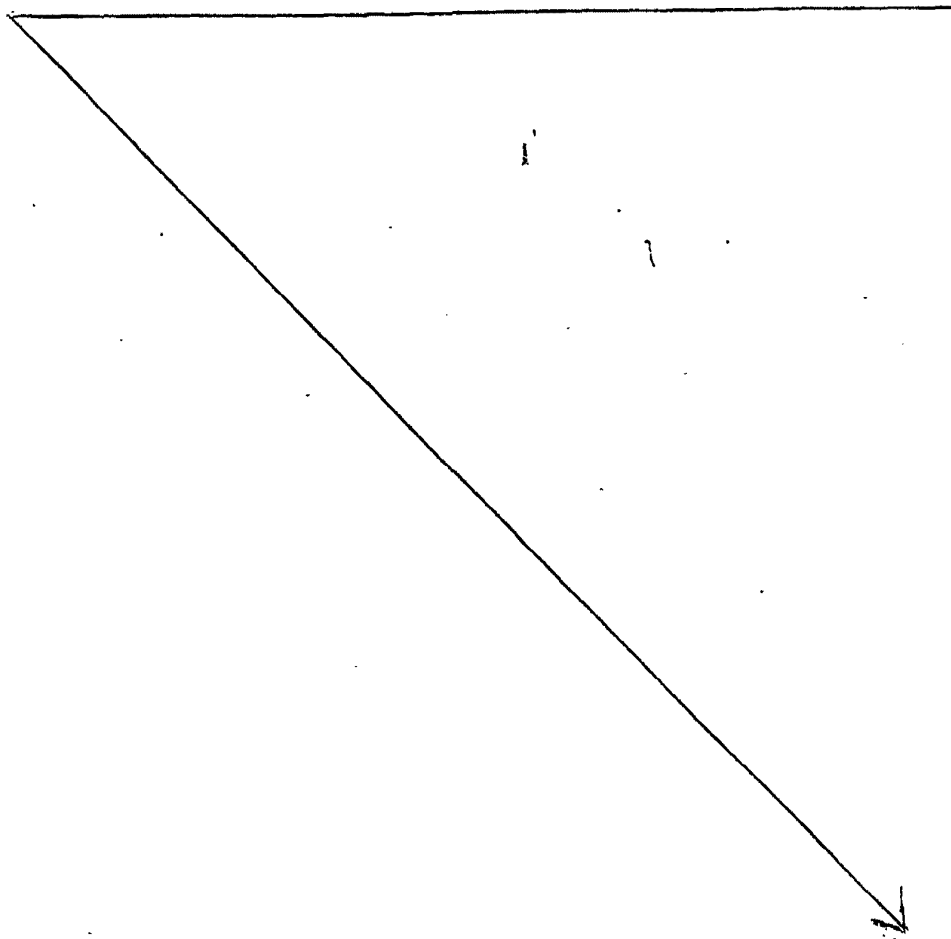
1970

70

bromuro de cianógeno en la fase final, siendo ésto indeseable debido a la naturaleza altamente tóxica de este compuesto. Asimismo, el uso de bromuro de cianógeno origina alguna urea sustituida ($=NCONH_2$ en lugar de $=NH$), que no tiene aplicación en la parte hidrolítica sucesiva de la fase final.

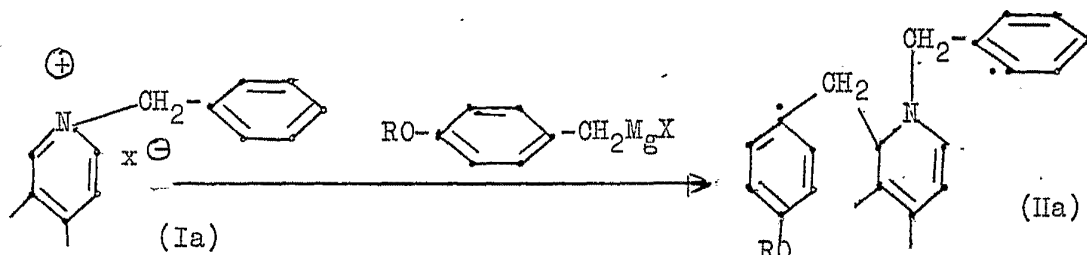
75

Otro modo conocido del cual puede hacerse compuestos de la fórmula general X está indicado por el esquema de reacción siguiente, en el cual R es alquilo y los enlaces libres representan enlaces a grupos alquilo.

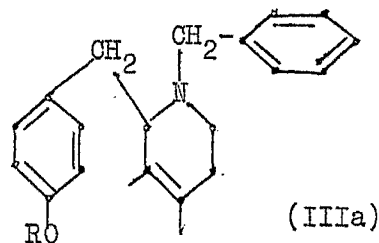




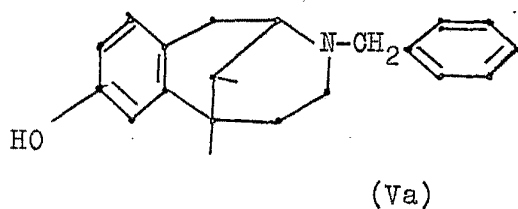
80



H₂

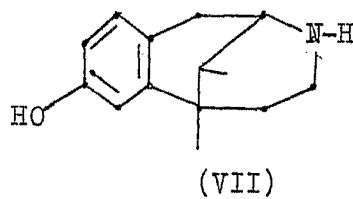


HBr 48%

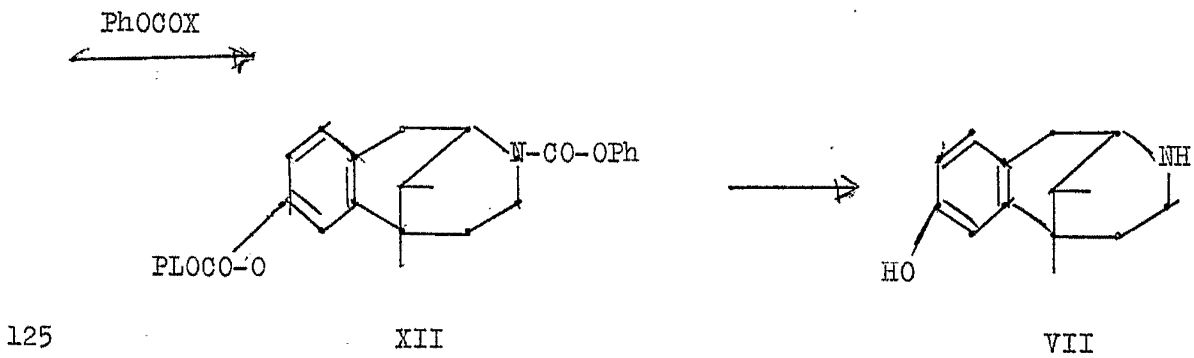
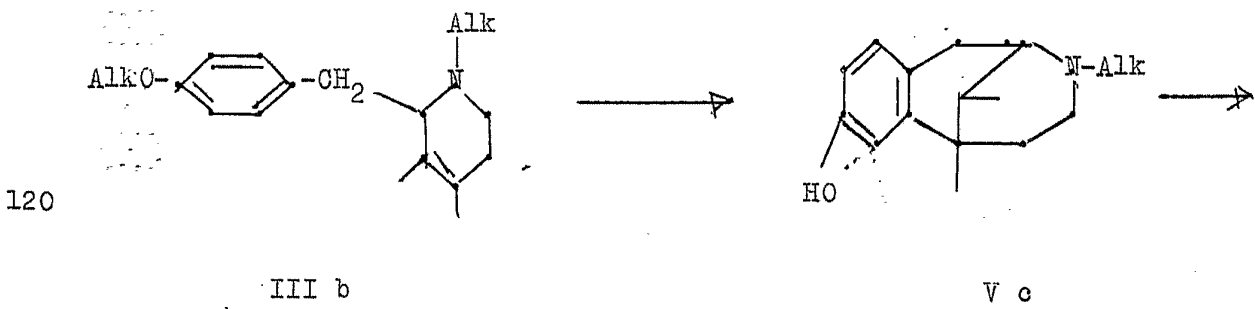
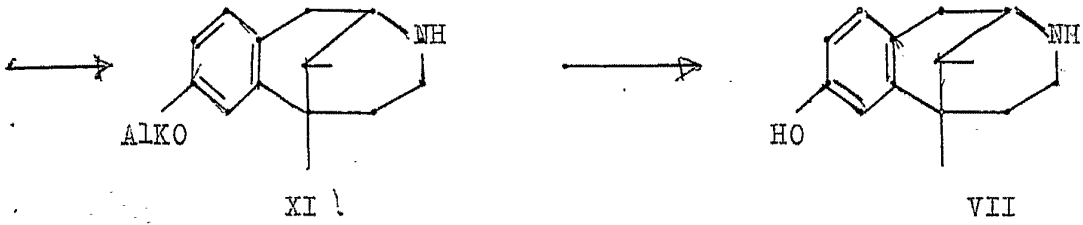
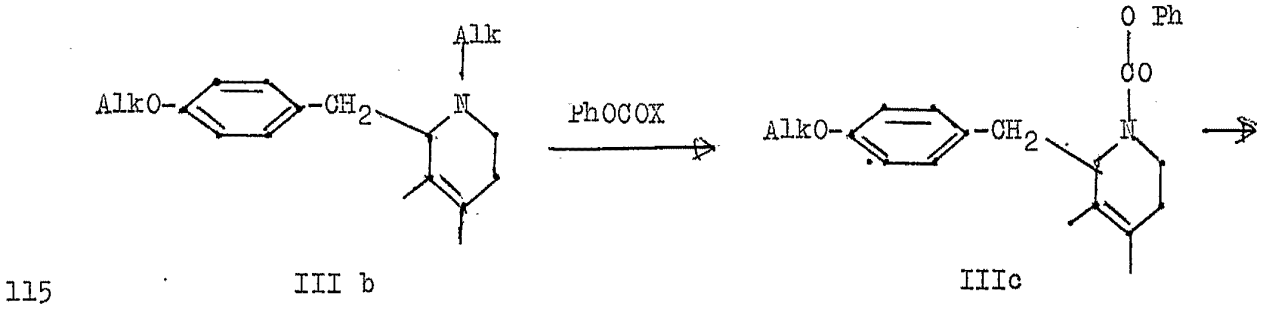


85

Hidrogenólisis



90



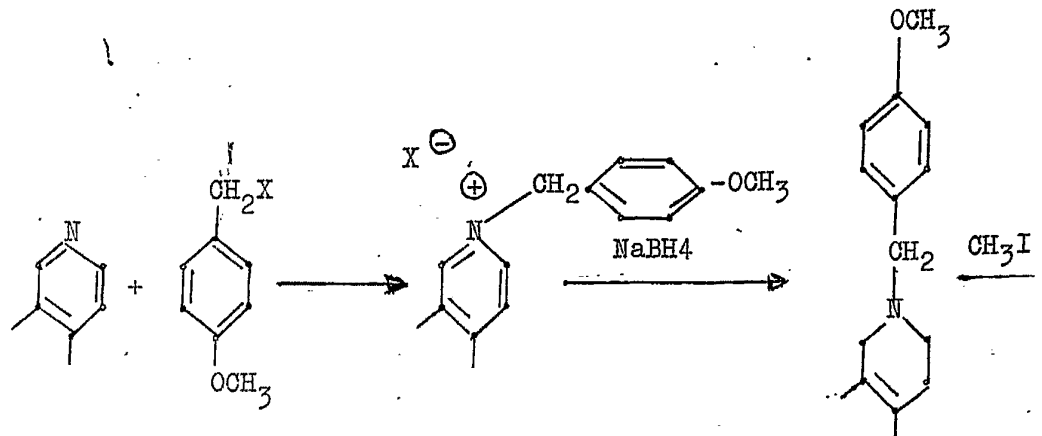


intermedios útiles de las fórmulas generales IIIc y XII. Ambos procedimientos implican N-desalcoholación con empleo de un fenil-halo-carbonato y hemos comprobado que esta reacción avanza perfectamente y ofrece excelentes rendimientos.

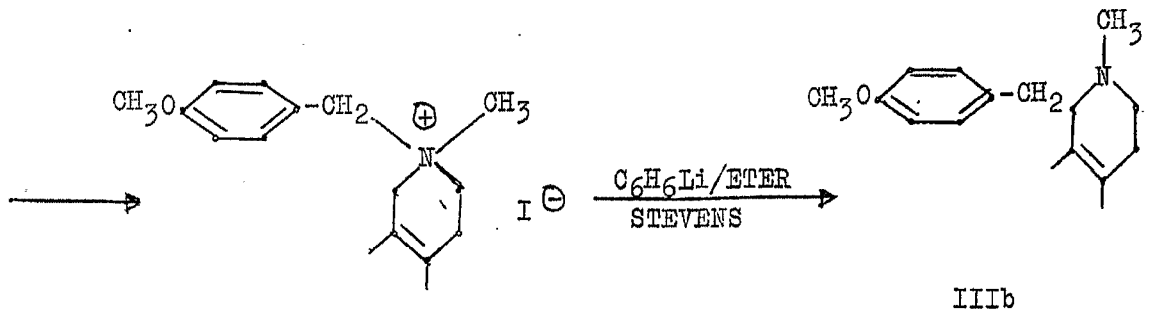
155

Los materiales iniciales de la fórmula IIIb pueden ser obtenidos por la siguiente secuencia de reacciones o secuencias correspondientes, en las cuales el grupo alcoxi es distinto de metoxi y/o el grupo N-alquilo es distinto de N-metilo.

160



165





La última fase de la secuencia anterior corresponde al modo conocido de convertir compuestos de la fórmula general IV en los de la fórmula general III aquí previamente descrita.

170 En ambos procedimientos, no sólo se evita el uso de bromuro de cianógeno, sino que no se usa tampoco ningún reactivo de Grignard.

La invención está ilustrada por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

175 Preparación de 1,3,4-trimetil-2-(p)-metoxibencil-1,2,5,6-tetrahidropiridina

180 Se hizo refluir durante varios minutos una mezcla de 24 g de yoduro de 1,3,4-trimetil-1-(4-metoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidropiridinio en 144 ml de benceno y 76,5 ml de fenil-litio (2,1 N en éter). Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en 250 g de hielo contenido en un embudo de separación de 1000 ml.

Se extrajo la capa bencénica con HCl al 6%.

185 Se hizo básica la capa acuosa ácida hasta un pH 9-10 con amoníaco concentrado y luego se extrajo con benceno. Entonces, se secó la capa de benceno usando sulfato de sodio.

La evaporación del disolvente produjo un residuo oleoso de color rojo oscuro (15 g).

190 El análisis cromatográfico de gas mostró que, en la mezcla de reacción, el producto deseado derivante del reajuste



de Stevens corresponde al 76%.

Preparación de N-(feniloxicarbonil)-3,4-dimetil-2-(p)-metoxibencil-1,2,5,6-tetrahidropiridina

195

Se mantuvo a 100° C. durante 14 horas una solución de 11,5 g de 1,3,4-trimetil-2-(p)-metoxibencil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (contenida en los 15 g de producto mencionados anteriormente) en 100 ml de C_6H_5OCOCl . Al final, se destiló bajo vacío el exceso de fenilclorocarbonato y, previa adición de acetato de etilo, se lavó el residuo con NaOH 4N, luego con HCl 2N y, por fin, con agua hasta que dió una reacción neutra.

200

Después de secar sobre sulfato de sodio, se evaporó la solución hasta la sequedad. El residuo (21 g) tenía un p.e. de 180-182° C. a 0,2 mm Hg y mostró como espectro N.M.R. en $CDCl_3$, las siguientes señales en δ : 1,87 y 1,92 (s, 3H, $CH_3-C=O$), 2,1-3,6(m, 7H, H's alílicos y $-CH_2-N$), 3,7-(s, 3H, CH_3-O-Ar), 6,5-7,8 (m 9H, H's aromáticos).

205

Preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina.

210

Se añadieron, agitando, a una mezcla de ácido fosfórico al 99% y ácido sulfúrico concentrado, 20 g de N-(feniloxicarbonil)-3,4-dimetil-2-(p)-metoxibencil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y se calentó la mezcla resultante a 70° C. durante 14 horas.

215

Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua, extrayéndose a continuación con acetato de etilo.



Se añadió el residuo procedente de la evaporación del acetato de etilo a una solución de HBr al 48% en ácido acético glacial y se hirvió durante 4 horas.

220 Al final, se evaporó bajo vacío la mezcla de reacción, se añadieron 20 ml de amoníaco al 4% y se evaporó la mezcla hasta la sequedad.

225 Después de añadir acetona caliente, se separaron por filtración las sales insolubles. Después de evaporar la acetona, se obtuvieron 11,0 g de espuma amorfa que se separaron por cristalización en la acetona, proporcionando 5,0 g de producto de un p.f. de 225-230° C. (rendimiento 36% del material cuaternario inicial).

Ejemplo 2

230 Se añadieron 110 ml de HBr al 48% a 15 g del producto bruto de la primera preparación del ejemplo 1 y se mantuvo durante 27 horas la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 140° C.

235 Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió con cuidado la solución en 110 g de hielo y 90 ml de amoníaco concentrado. Se efectuó la extracción con cloroformo y se lavó la capa orgánica con 100 ml de agua y se secó sobre sulfato de sodio.

240 Después de la evaporación del disolvente, se trató el residuo espumoso pardo obtenido, a -30° C., con 15,6 ml de metanol que habían sido prerrefrigerados a la misma tempera-



tura.

Se obtuvieron 6,5 g de producto cristalino amarillo, p.f. 212-218° C. (sin corregir), después de 10-20 horas a esta temperatura, por filtración de Buchner. El rendimiento molar del material inicial cuaternario fue del 44%.

Preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina.

Se agitaron durante 22 horas, a una temperatura de 130-140° C., 6,5 g de (V) y 60 ml de fenilclorocarbonato.

Una vez que se separó por destilación bajo vacío el exceso de fenilcloroformiato, se añadió el residuo espumoso de color rojo oscuro al cloroformo y se lavó rápidamente con hidróxido de sodio 4 N, luego con HCl al 6% y por fin con agua.

Se secó la capa de cloroformo sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad, obteniendo una espuma cromatográficamente pura.

Cromatografía en capa delgada

	AcOEt/benceno 3/7	0,5
	EtOH/NH ₄ OH (1:1)9/1	0,95
260	C ₆ H ₆ /CHCl ₃ /MeOH 4/4/3	0,85

El N.M.R. en CCl₃ indicó las siguientes señales en δ :

0,89 (d, 13H, H's aromaticos), 1,4-4,8 (m, 8H).

Se hidrolizó el producto con HBr al 48% en ácido acético glacial a 130° C. durante 7 horas.

Al final, se concentró la solución en evaporador ro-



tatorio de vacío.

Se neutralizó el residuo hasta pH=7 con amoníaco diluído (4%) y se secó por completo.

270 Se añadió acetona caliente y se separaron por filtración las sales inorgánicas.

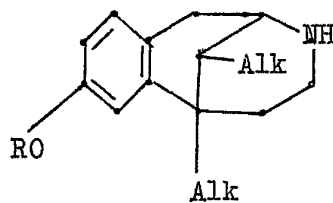
Por evaporación del disolvente, se obtuvo un residuo de 8,1 g de producto bruto, que cristalizó en acetona proporcionando 5,2 g de producto p.f. 226-229° C. (rendimiento 37% del material inicial cuaternario).

275 Esta patente de invención se corresponde a la depositada en Gran Bretaña con el núm 10.815/71 y tiene la prioridad de fecha 22 de abril de 1971 por acogerse a los beneficios del artículo 21 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión de Paris.

280

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento de preparacion de un compuesto de la fórmula general



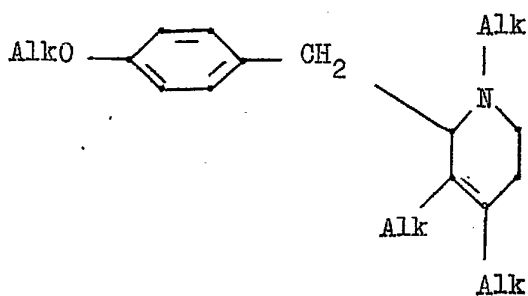
285

401924



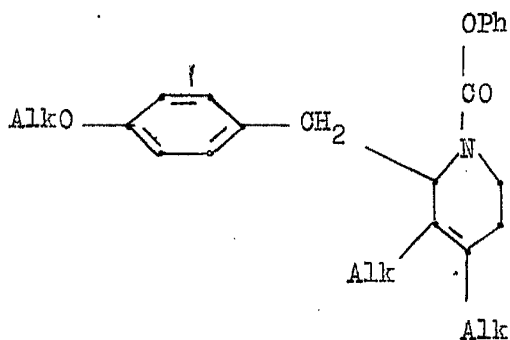
donde Alk representa un grupo alquilo y R representa hidrógeno o un grupo alquilo, caracterizado por comprender la reacción de un compuesto de la fórmula general :

290



donde Alk es como se ha definido anteriormente, con un fenilhalo-carbonato, sometiendo luego el compuesto resultante de la fórmula

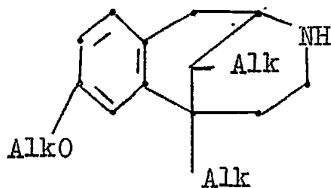
295



300

donde Alk es como se ha definido anteriormente, a ciclización y eliminación del sustituyente N y sometiendo después, eventualmente, el compuesto resultante, de la fórmula general :

305

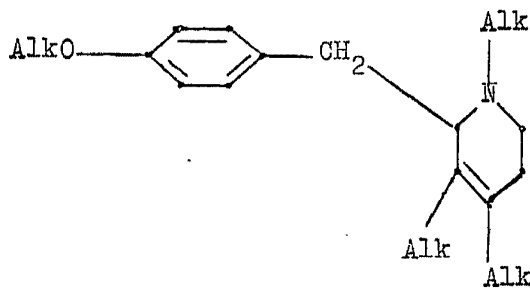




donde Alk es como se define anteriormente, a hidrólisis para formar el compuesto hidroxil libre.

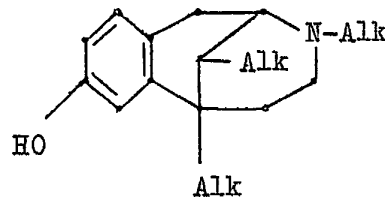
2).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de someterse el compuesto de la fórmula general

310



315

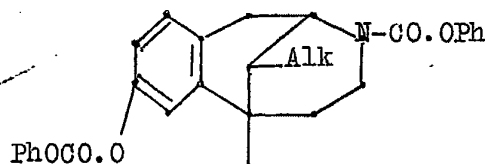
donde Alk es como se ha definido en la reivindicación 1), a ciclización e hidrólisis para formar un compuesto de la fórmula general :



320

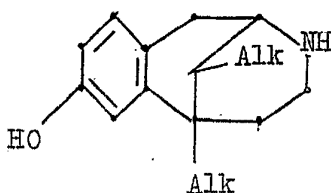
donde Alk es como se ha definido anteriormente, por tratarse este último compuesto con un fenil-halo-carbonato para formar un compuesto de la fórmula general

325





y someterse por fin este último compuesto a hidrólisis, para formar un compuesto de la fórmula



330

donde Alk es como se ha definido anteriormente.

3).- Procedimiento según las reivindicaciones 1) ó 2), caracterizado por el hecho de que el fenil-halo-carbonato usado es fenil-cloro-carbonato.

335

4).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de efectuarse la ciclización y la eliminación del N-sustituyente por tratamiento con ácido polifosfórico.

340

5).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por efectuarse la hidrólisis con ácido bromhídrico al 40% en ácido acético.

6).- Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por efectuarse la ciclización y la hidrólisis con ácido bromhídrico al 48%.

345

7).- Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por efectuarse la fase de hidrólisis final usando ácido bromhídrico al 48% en ácido acético.

8).- Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado por ser metilo los grupos

401924



350 alquilo del material inicial.

9).- Procedimiento de preparación de un compuesto como el definido en la reivindicación 1), caracterizado por ser esencialmente como se ha descrito anteriormente con referencia a los Ejemplos.

355 10).- "PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE BENZOMORFANOS"

Esta memoria consta de 19 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 19 de abril de 1.972