

402840



Int. Cl.: C07D//A61K

Nº 402.840

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

RESIDENCIA: No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku,

Osaka-shi, Osaka-fu, Japón

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

DE DERIVADOS DE BENZOMORFANO"

Prioridad: Patente Japonesa n.º 34896/1971 del 21-5-71; y
Japonesa 103839/1971 20-12-71

RK/

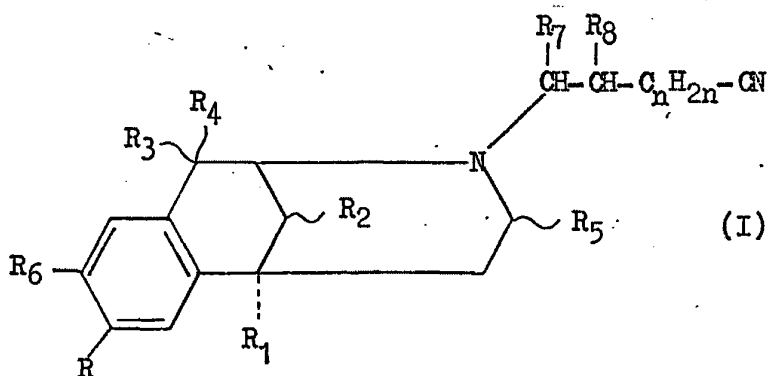


1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de 2-cianoalquilbenzomorfolano y a sus sales de adición con ácidos, que son útiles como agentes analgésicos para aliviar el dolor, que no produce hábito, y a su producción y a las composiciones que los contienen.

5 Hasta ahora se han puesto a punto muchos derivados de benzomorfolano (v.g. fenazocina, pentazocina) como drogas analgésicas pero la mayoría de ellos presentan problemas de habituación y producen síntomas narcóticos tales como cese de la actividad locomotora y estupor a sus dosis habituales. Los productos de la invención no presentan ninguna dependencia de la droga en las pruebas con animales.

10 Por consiguiente, un objeto principal de esta invención es proporcionar derivados de benzomorfolano que son útiles como analgésicos y agentes para aliviar el dolor sin producción de hábito.

15 Esta invención proporciona un nuevo derivado de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfolano de fórmula:



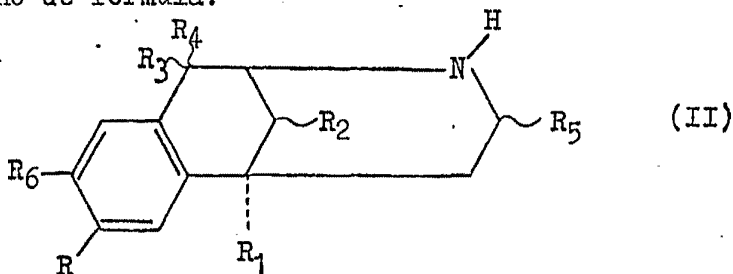
25 donde R es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₃ o un grupo aciloxi tal como alcanoiloxi C₁-C₈; R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo alquilfenilo (donde el radical alquilo tiene de 1 a 3 átomos de car-

30



1 bono), un grupo alcoxifenilo (donde el radical alcoxi tiene
 de 1 a 3 átomos de carbono), un grupo trifluormetilfenilo,
 un grupo alquiltiofenilo (donde el radical alquiltio tiene
 de 1 a 3 átomos de carbono) o un grupo de fórmula
 5 $(C_m H_{2m-p+1}) - (R_9)_p$ (donde m es un número entero de 1 a 6,
 p es un número entero de 1 a 2 y R_9 es un grupo alcoxi C_1-C_3);
 R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ; R_3 es
 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 , un grupo fe-
 nilo o un grupo alcoxifenilo (donde el radical alcoxi tiene
 10 de 1 a 3 átomos de carbono); R_4 es un átomo de hidrógeno o
 un grupo hidroxilo o bien R_3 y R_4 pueden formar un grupo al-
 quilideno C_1-C_3 o un grupo carbonilo junto con el átomo de
 carbono al que están unidos estos sustituyentes; R_5 es un
 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ; R_6 es un átomo
 15 de hidrógeno o un grupo metilo; R_7 y R_8 son independiemen-
 te un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_2 y n es un
 número entero de 0 a 2, y sus sales de adición con ácidos.

Esta invención proporciona además un procedimiento
 para la producción del derivado de 2-cianoalquil-6,7-benzo-
 morfano (I), que consiste en reaccionar un derivado de 6,7-
 20 benzomorfano de fórmula:



25

donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son los definidos anterior-
 mente, con un cianuro de fórmula:

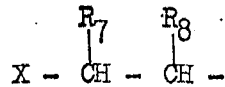


30

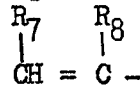
donde n es el definido anteriormente y A es un grupo de



1 fórmula:



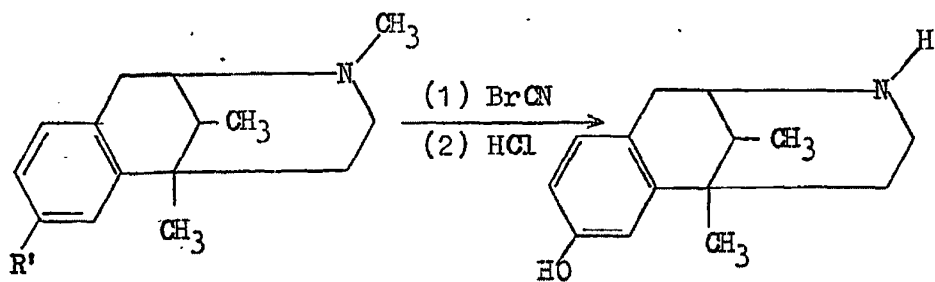
(donde R_7 y R_8 son los definidos anteriormente y X es un átomo de halógeno) o n es 0 y A es un grupo de fórmula:



(donde R_7 y R_8 son los definidos anteriormente).

La invención proporciona además una nueva composición farmacéutica que contiene una cantidad analgésicamente eficaz del derivado de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfanio (I) como ingrediente activo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El derivado de 6,7-benzomorfanio (II) de partida es conocido y puede ser preparado por desmetilación del derivado correspondiente de 2-metil-6,7-benzomorfanio. Así, por ejemplo, en la memoria de la patente estadounidense nº 3.138.603 se describe un procedimiento ilustrado por la siguiente reacción:



donde R' es un grupo metoxi o un grupo acetoxi.

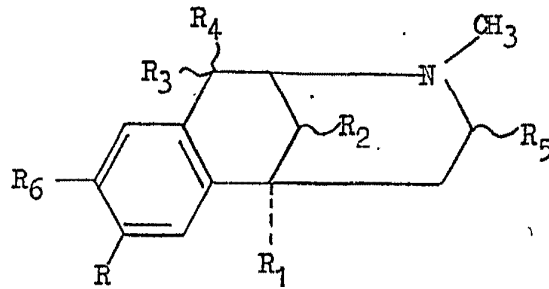
Para la producción del derivado de 2-metil-6,7-benzomorfanio representado por la fórmula:

30



1974

1



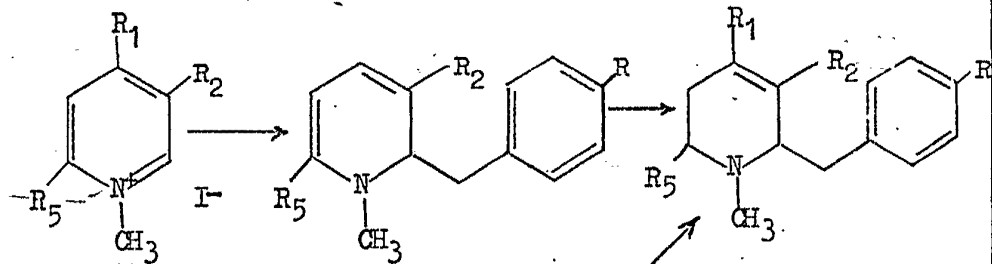
5

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son los definidos anteriormente, se conocen algunos procedimientos de los cuales uno típico es el indicado en el siguiente esquema de reacción:

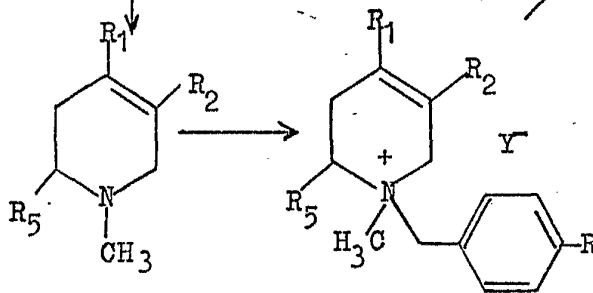
10

Esquema 1

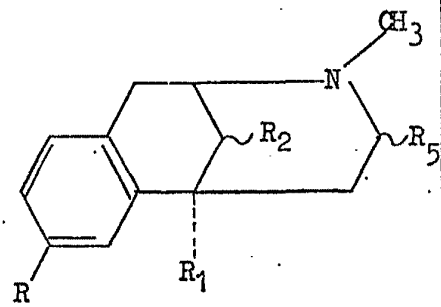
15



20



25



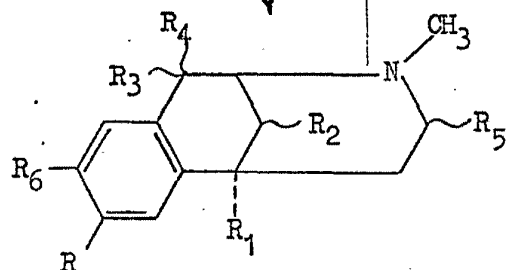
30



SEP

1

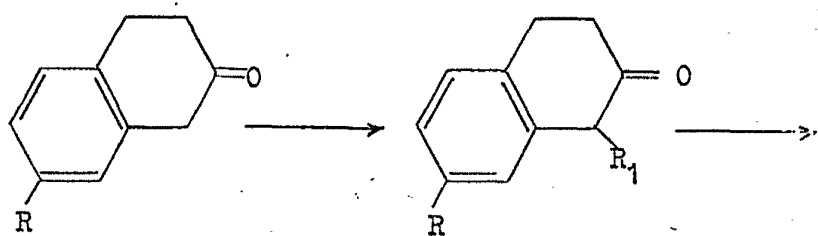
5



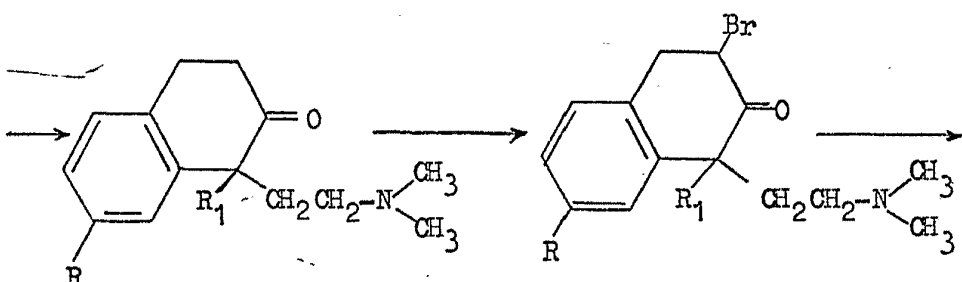
donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son los definidos anteriormente e Y es un átomo de halógeno. Otro procedimiento típico es el representado por el siguiente esquema de reacción:

Esquema 2

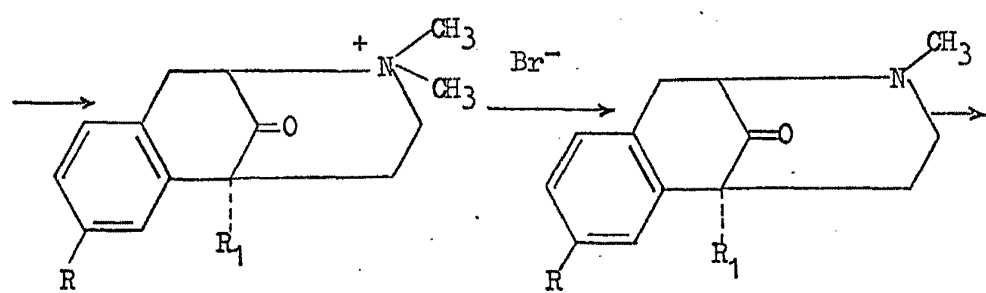
10



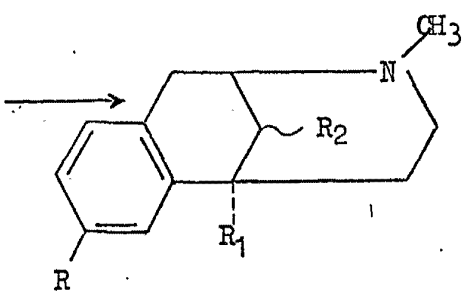
15



20



25



30



1 donde R, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente.

La reacción del derivado de 6,7-benzomorfolano (II) con el cianuro (III : n = 0 - 2; A = X- $\underset{\text{R}_7}{\text{CH}}-\underset{\text{R}_8}{\text{CH}}-$) se lleva a cabo

5 habitualmente en un disolvente inerte (por ejemplo n-hexano, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, etc.). Se prefiere la presencia en la reacción de una sustancia básica (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida sódica, hidruro sódico, piridina, trietilamina, etc.).
 10 La reacción transcurre a una temperatura comprendida entre 20° y 200°C, preferiblemente entre 50° y 150°C. El producto de reacción se recupera fácilmente de la mezcla de reacción por un proceso de separación convencional como filtración y
 15 precipitación.

La reacción del derivado de 6,7-benzomorfolano (II) con

el cianuro (III : n = 0; A = $\underset{\text{R}_7}{\text{CH}} = \underset{\text{R}_8}{\text{C}} -$) es nueva y puede ser denominada adición de Michael modificada. Mediante esta reacción
 20 puede producirse con un rendimiento excelente y una gran pureza, en una sola operación, el derivado de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfolano (I). La reacción se lleva a cabo en ausencia o presencia de un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol, etanol, éter, cloroformo, cloruro de metileno, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, etc.). Además, puede utilizarse un catalizador de los que son ejemplos el
 25 Triton B, metóxido sódico, amida sódica, hidróxido potásico, etc. La reacción transcurre a una temperatura comprendida entre la ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado, aproximadamente.
 30



1 Para la producción del derivado de 2-cianoalquil-6,7-
benzomorfolano (I: R = aciloxi), el correspondiente derivado
de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfolano (I: R = hidroxilo) puede
ser acilado por un proceso convencional, por ejemplo tratán-
5 dolo con un anhídrido de ácido o un haluro de acilo.

 Cuando R₂ es alquilo, el derivado de 2-cianoalquil-
6,7-benzomorfolano (I) tiene dos estereoisómeros, es decir
el isómero cis (estando R₂ en configuración α) y el isómero
trans (estando R₂ en configuración β). Cada uno de estos
10 isómeros puede ser separado y purificado por un procedimen-
to convencional tal como cristalización fraccionada, desti-
lación fraccionada o cromatografía en columna. Alternativa-
mente, cada uno de estos isómeros puede ser producido a par-
tir del correspondiente isómero cis o trans del derivado de
15 6,7-benzomorfolano (II) por reacción de los mismos con el cia-
nuro (III). Todavía cada uno de dichos isómeros posee átomos
de carbono asimétrico y pueden obtenerse 4 isómeros óptica-
mente activos (a saber, (+)-cis, (-)-cis, (+)-trans, (-)-
trans) por un proceso convencional de resolución óptica.

20 El derivado de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfolano (I) po-
see un átomo de nitrógeno básico en la estructura fundamen-
tal y, por lo tanto, pueden formarse varias sales de adi-
ción con ácido del mismo. Las sales de adición con ácido se
pueden obtener empleando ácidos orgánicos e inorgánicos co-
25 mo los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, málico,
fumárico, succínico, glutámico, tartárico, oxálico, cítrico,
láctico, maleico, hidroximaleico, glicólico, glucónico, glu-
curónico, sacárico, ascórbico, fenilacético, benzoico,
p-aminobenzoico, ftálico, salicílico, antranílico, p-hidroxi-
30 benzoico, p-aminosalicílico, picolínico, 3-hidroxi-2-naftoi-

402840

- 9 -



1974

1 co, 3-indolacético, barbitúrico, sulfámico, quinínico, tró-
pico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzosulfónico, p-to-
luensulfónico, hidroxietanosulfónico, fluorhídrico, clorhí-
drico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, nítrico, sulfú-
5 rico, fosfórico y similares.

De acuerdo con esta invención, pueden obtenerse los
siguientes derivados de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfanó (I)
y sus sales de adición con ácido:

2-(β-cianoetil)-6,7-benzomorfanó

10 2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,8,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

15 2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-3,5-dimetil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-8-oxo-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-3'-metil-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-ben-
zomorfanó

20 2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-3'-metil-2-(β-cianoetil)-5,9-dietil-6,7-benzo-
morfanó

2'-metoxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

2'-acetoxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

25 2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-(β-metoxietil)-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dietil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó

2'-hidroxi-2-(α-metil-β-cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

30 2'-hidroxi-2-(α-metil-β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
fanó

402840



- 1 2'-hidroxi-2-(β -metil- β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(β -metil- β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 5 2'-hidroxi-2-(α -etil- β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-metoksi-2-(α -metil- β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-9-metil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 10 2'-metoksi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-metoksi-2-(β -metil- γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-acetoksi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-acetoksi-2-(β -metil- γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 15 2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2-(β -metil- γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-metil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-9-metil-6,7-benzomorfono
- 20 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-6,7-benzomorfono
- 2-(γ -cianopropil)-5-metil-6,7-benzomorfono
- 2-(γ -cianopropil)-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,8,9-trimetil-6,7-benzomorfono
- 25 2'-hidroxi-3'-metil-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-8-oxo-6,7-benzomorfono
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-3,5-dimetil-6,7-benzomorfono
- 30 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-fenil-6,7-benzomorfono

402840

- 11 -



- 1 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-(β -metoxietil)-6,7-benzomorfan
2'-hidroxi-2-(δ -cianobutil)-6,7-benzomorfan
2'-hidroxi-2-(δ -cianobutil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan
2'-hidroxi-2-(δ -cianobutil)-5-metil-6,7-benzomorfan
5 2'-hidroxi-2-(δ -cianobutil)-5,9-dimetil-8-metilen-6,7-
benzomorfan
2'-hidroxi-3'-metil-2-(δ -cianobutil)-5,9-dimetil-6,7-ben-
zomorfan
2-(δ -cianobutil)-6,7-benzomorfan, etc.

10 Los derivados de 6,7-benzomorfan, tales como 2'-hi-
droxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfan (patente estadouniden-
se nº 3.138.603) presentan una potente actividad analgésica
pero también la posibilidad de crear hábito. Teniendo en
15 cuenta esta posibilidad de habituación, el uso terapéutico de
estos analgésicos está gravemente restringido. Sorprendente-
mente, los derivados de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfan (I)
(por ejemplo 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfan, 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-ben-
zomorfan y 2'-acetoxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-ben-
20 zomorfan) no presentan problemas de habituación en pruebas en
animales a largo plazo. Por ejemplo cuando estos compuestos
se administran oral o subcutáneamente a ratas todos los días
durante 1 mes, los animales no presentan ninguna dependencia
física, como muestra la Tabla I.

25

30

402840

- 12 -

10 SEP 1974

TABLA I

Compuesto	Dosis (mg/kg/día durante 4 semanas)	Síndrome de abstinencia
2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	20	-
2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó	20	-
2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó	20	-
2'-acetoxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	20	-
Morfina	20	+++
2'-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfanó	20	++

Nota: Unos grupos de ratas macho de la variedad Wistar (peso corporal, 150 g), constituido cada uno por 20 ratas macho, recibieron por vía subcutánea el compuesto de ensayo dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. Al día siguiente después de retirada la droga se midió el peso corporal. Los símbolos tienen los siguientes significados: +++, grave reducción (alrededor del 5 %); ++, reducción moderada; +, reducción leve; -, reducción nula. La marcada reducción se toma como indicación de la posesión de propiedades narcóticas por el compuesto de ensayo.

Además, los derivados de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfanó (I) presentan una intensa actividad analgésica. En un ensayo subcutáneo de contorsión, por ejemplo, presentan una acción analgésica mucho más potente que la pentazocina (es decir, 2'-hidroxi-2-(3"-metil-2"-butenil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó), que es uno de los analgésicos comerciales más potentes, como muestra la Tabla II.

402840

- 13 -

16



TABLA II

	Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)
1	2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio	0,9
5	2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanio	2,9
	2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio	3,0
	2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanio	0,85
10	2'-acetoxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio	0,3
	morfina	1,4
	metilmorfina	14,0
	2'-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfanio	3,5
15	pentazocina (2'-hidroxi-2-(3'-metil-2''-butenil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio)	17,5

Nota: El ensayo se basa en el antagonismo específico del compuesto experimental al síndrome típico producido por inyección intraperitoneal de solución acuosa al 0,6 % de ácido acético. El síndrome se caracteriza por contracciones intermitentes del abdomen, con torsiones y giro del tronco y extensión de las patas traseras. Se utilizó un grupo de 5 ratones para cada nivel de dosis. El compuesto experimental fue administrado subcutáneamente 20 minutos antes de la inyección de ácido acético. Se registró el número de ratones que no presentaban respuesta dolorosa. El valor DE₅₀ fue calculado por el método de Litchfield-Wilcoxon.

Los derivados de 2-cianoalquil-6,7-benzomorfanio (I) pueden ser preparados para uso disolviendo en condiciones



1 estériles una forma salina de los mismos en agua (o una can-
tidad equivalente o mayor de un ácido farmacéuticamente
aceptable si se utiliza la base libre en lugar de la sal)
o en un medio acuoso fisiológicamente compatible tal como
5 solución salina y se conservan en ampollas para uso por in-
yección. Alternativamente, pueden ser incorporados a una for-
ma de dosis unitaria (1-15 mg) como tabletas o cápsulas para
la administración oral, ya sean sólo o en combinación con
coadyuvantes adecuados como carbonato cálcico, almidón, lac-
10 tosa, talco, estearato magnésico y goma arábica.

Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de esta invención se encuentran en los siguientes ejemplos.
Las modificaciones de los procedimientos indicados en estos
ejemplos resultarán evidentes para los expertos en la técni-
ca y los ejemplos no limitan el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

2'-Hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

Se agita a 120-160°C, durante 4 horas, una mezcla de
1,1 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 0,5 g de
20 bicarbonato sódico, 0,42 g de β-cloropropionitrilo y 20 ml
de dimetilformamida. El precipitado producido se separa por
filtración. El filtrado se concentra a presión reducida pa-
ra separar la dimetilformamida y se añade agua al mismo. El
precipitado obtenido se recristaliza en metanol dando
25 2'-hidroxi-2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó,
p.f. 165,5°C.

IR ν : 2640, 2240, 1610, 1580, 1495, 1240 cm^{-1}
parafina

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$:

Calculado: C, 75,52; H, 8,20; N, 10,36 %

Encontrado: C, 75,40; H, 8,13; N, 10,31 %.

16 SEP 1971



1

EJEMPLO 22'-Hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

A una mezcla de 1,1 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 0,5 g de bicarbonato sódico y 20 ml de dimetilformamida se añaden 0,52 g de γ -clorobutironitrilo. La mezcla resultante se agita a 120-160°C durante 4;5 horas. El disolvente se separa a presión reducida dejando un residuo al que se añade agua. La mezcla se extrae con éter y el extracto se lava, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad para dar 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en forma de líquido viscoso, p.f. 175,5-179,0°C.

5

10

IR ν líquido: 2250, 1670 (débil), 1613, 1585, 1500 cm⁻¹
C.C.D. (gel de sílice) R_F: 0,55 (acetona).

15

EJEMPLO 32'-Acetoxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

20

25

Se agita a 100-120°C durante 1 hora una mezcla de 1,2 g de hidrocloreuro de 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, 0,31 g de acetato sódico anhidro y 10 ml de anhídrido acético, se enfría y se vierte sobre agua de hielo. La mezcla resultante se alcaliniza con hidróxido potásico acuoso (50 %) mientras se mantiene enfriada con hielo y la base liberada se sacude rápidamente en éter. El extracto etéreo se lava, se seca y filtra. El filtrado se evapora a sequedad dando 1,25 g de 2'-acetoxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en forma de líquido amarillo.

30

IR ν líquido: 2240, 1760, 1637, 1605, 1580, 1495, 1210 cm⁻¹.

402840



1971

1

EJEMPLO 4

2'-Hidroxi-2-(γ-cianopropil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomor-
fano

5

A una mezcla de 0,58 g de 2'-hidroxi-5-metil-9-etil-6,7-benzomor-
fano, 0,32 g de bicarbonato sódico y 15 ml de dimetilformamida se añaden 0,28 g de γ-clorobutironitrilo. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas y el precipitado producido se separa por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida para separar el disolvente y se añade agua al mismo. El precipitado obtenido se recristaliza en acetato de etilo dando 2'-hidroxi-2-(γ-cianopropil)-5-metil-9-etil-6,7-benzomor-
fano, p.f. 154-157°C.

10

IR ν_{parafina}: 2640, 2230, 1611, 1573, 1496, 923, 790 cm⁻¹.

15

Análisis para C₁₉H₂₆N₂O:

Calculado: C, 76,47; H, 8,78; N, 9,39 %

Encontrado: C, 76,73; H, 8,96; N, 9,19 %.

EJEMPLO 5

2'-Hidroxi-2-(δ-cianobutil)-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
fano

20

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 1,0 g de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
fano, 0,58 g de bicarbonato sódico, 0,59 g de δ-clorovaleronitrilo y 15 ml de dimetilformamida. Se separa por filtración el precipitado producido. El filtrado se concentra a presión reducida dejando un residuo al que se añade agua. El producto crudo se recristaliza en acetato de etilo dando 2'-hidroxi-2-(δ-cianobutil)-5,9-dimetil-6,7-benzomor-
fano, p.f. 158-161°C.

25

IR ν_{parafina}: 2600, 2225, 1610, 1575, 1495, 1270, 860, 802, 775 cm⁻¹.

30

Análisis para C₁₉H₂₆N₂O:

402840 - 17 -



1 Calculado: C, 76,47; H, 8,78; N, 9,39 %

 Encontrado: C, 76,31; H, 8,79; N, 9,21 %

EJEMPLO 6

2-(β-Cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

5 Una solución de 1,0 g de 5-metil-6,7-benzomorfanó
en 20 ml de éter absoluto se añade gota a gota a 20 ml de
acrilonitrilo a la temperatura ambiente. La mezcla resultan-
te se calienta a reflujo durante 20 minutos y después se con-
centra a sequedad para dar 2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-ben-
10 zomorfanó en forma de aceite pardo. Esta base libre se con-
vierte en el hidrocioruro por tratamiento con metanol-ácido
clorhídrico. El hidrocioruro se recristaliza en acetona-me-
tanol para dar hidrocioruro de 2-(β-cianoetil)-5-metil-6,7-
benzomorfanó, p.f. 213,5-215,0°C.

15 IR ν parafina: 2420, 2240 cm^{-1} .

 Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}$:

 Calculado: C, 69,42; H, 7,64; N, 10,12; Cl, 12,81 %

 Encontrado: C, 69,72; H, 7,73; N, 10,10; Cl, 12,61 %.

EJEMPLO 7

2-(β-Cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

20 Una mezcla de 2,01 g de 5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó,
40 ml de éter absoluto y 0,55 g de acrilonitrilo se calienta
a reflujo durante 1 hora y después se concentra hasta un re-
siduo amarillo, que se destila a presión reducida para dar
25 1,6 g de 2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, p.e.
150-155°C/0,28 mm de mercurio.

 IR ν líquido: 2230, 1490 cm^{-1}

 Una solución de 2-(β-cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfanó en éter se acidula con cloruro de hidrógeno ga-
30 seoso. El precipitado producido se recoge por filtración y



1 se lava con éter. Por recristalización en acetona-metanol se obtiene hidrocloruro de 2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, p.f. 238-240°C (desc.).

IR ν parafina: 2550, 2240, 965, 763, 750, 722 cm^{-1}

5 Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$:

Calculado: C, 70,20; H, 7,97; N, 9,63; Cl, 12,19 %.

Encontrado: C, 70,32; H, 7,95; N, 9,84; Cl, 12,34 %.

EJEMPLO 8

2'-Hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

10 A una solución de 1,02 g de 2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó en 20 ml de metanol se añaden 10 ml de acrilonitrilo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra a sequedad para dar 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó crudo.

15 Por recristalización en acetato de etilo se obtiene 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó en forma de prismas, p.f. 161-163°C.

IR ν parafina: 2600, 2240, 1610, 1580, 1500 cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$:

20 Calculado: C, 74,96; H, 7,86; N, 10,93 %

Encontrado: C, 74,66; H, 7,95; N, 10,98 %.

EJEMPLO 9

2'-Acetoxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

25 Se agita a 100-110°C, durante 1 hora, una mezcla de 1,0 g de 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó y 10 ml de anhídrido acético, se enfría y se vierte sobre agua de hielo. La mezcla se alcaliniza con hidróxido potásico acuoso (50 %) mientras se mantiene enfriada con hielo y se extrae rápidamente con éter. El extracto etéreo
30 se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se

402840

- 19 -



1 seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtra-
do se concentra a sequedad para dar 2'-acetoxi-2-(β -ciano-
etil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en forma de líquido ama-
rillo.

5 IR ν líquido: 2250, 1755, 1620, 1580, 1492, 1375,
1010, 942 cm^{-1} .

EJEMPLOS 10 a 12

De forma similar a la del Ejemplo 1 se obtienen
los siguientes compuestos:

10 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-metil-6,7-benzo-
morfanó, p.f. 138-140°C.

2'-hidroxi-3'-metil-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-
6,7-benzomorfanó, p.f. 115-120°C.

15 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-fenil-6,7-benzomor-
fanó, p.f. 108-112°C.

EJEMPLOS 13 a 15

De forma similar a la del Ejemplo 8 se obtienen
los siguientes compuestos:

20 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-9-etil-6,7-
benzomorfanó, p.f. 124-130°C.

2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-etil-9-metil-6,7-
benzomorfanó, p.f. 153-155°C.

25 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dietil-6,7-ben-
zomorfanó, p.f. 131-135°C.

EJEMPLOS 16 a 27

De forma similar a la del Ejemplo 1, 2 ó 6 se
obtienen los siguientes compuestos:

30 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5-etil-6,7-benzo-
morfanó, p.f. 176,5-179°C.

2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dietil-6,7-



1

benzomorfanó, p.f. 155-158°C.

2'-hidroxí-2-(γ -cianopropil)-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó, p.f. 172-175°C.

5

2'-hidroxí-2(γ -cianopropil)-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso IR \checkmark líquido: 2240 cm^{-1}

Hidrocloruro de 2'-metoxi-2-(γ -cianopropil)-5,9-dietil-6,7-benzomorfanó, p.f. 224-226°C (descomposición).

10

2'-hidroxí-2-(β -metil- β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso, IR \checkmark líquido: 2242 cm^{-1}

15

2'-hidroxí-2-(β -cianoetil)-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso, IR \checkmark líquido: 2235 cm^{-1}

20

2'-hidroxí-2-(γ -cianopropil)-5-fenil-6,7-benzomorfanó, p.f. 205-208°C.
Hidrocloruro de 2-(γ -cianopropil)-6,7-benzomorfanó, p.f. más alto de 240°C (Desc.);
2'-hidroxí-2-(β -metil- γ -cianopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso, n_{D}^{23} : 1,5390, IR \checkmark líquido: 2225 cm^{-1}

25

2'-propioniloxi-2-(γ -cianopropil)-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso, n_{D}^{23} : 1.5048, IR \checkmark líquido: 2240, 1760 cm^{-1} ;

30

2'-estearoiloxi-2-(γ -cianopropil)-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó, en forma de líquido viscoso, $n_{\text{D}}^{25,5}$: 1.4973, IR \checkmark líquido: 2230,



1974

1

1740 cm^{-1} .

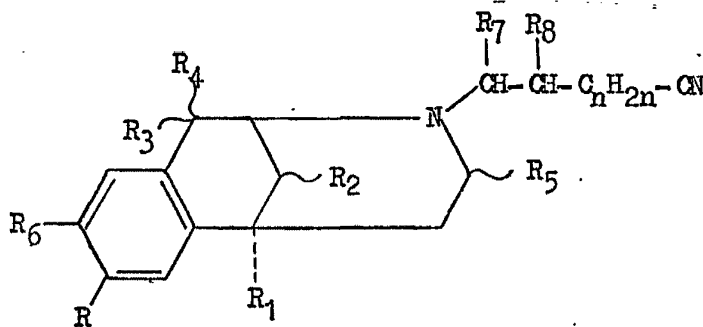
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la producción de derivados de benzomorfano de fórmula:

10



15

donde R es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo aciloxi; R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo alquifenilo (donde el radical alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono), un grupo alcoxi-fenilo (donde el radical alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono), un grupo trifluormetilfenilo, un grupo alquiltiofenilo (donde el radical alquiltio contiene de 1 a 3 átomos de carbono) o un grupo de fórmula $(\text{C}_m\text{H}_{2m-p+1}) - (\text{R}_9)_p$ (donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 2 y R_9 es un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$); R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo fenilo o un grupo alcoxi-fenilo (donde el radical alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono); R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o bien R_3 y R_4 pueden formar un grupo alquilideno $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos estos sustituyentes; R_5 es un átomo de hi-

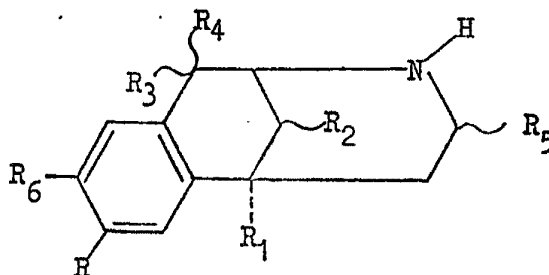
20

25

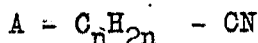
30



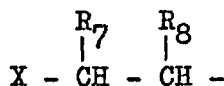
1 drógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ; R_6 es un átomo de hidró-
 geno o un grupo metilo; R_7 y R_8 son independientemente un
 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_2 y n es un núme
 5 ro entero de 0 a 2, o sus sales de adición con ácidos, cu-
 yo procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado
 de 6,7-benzomorfano de fórmula:



donde R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son los definidos ante-
 riormente, con un cianuro de fórmula:



15 -donde n es el definido anteriormente y A es un grupo de
 fórmula:



20 donde R_7 y R_8 son los definidos anteriormente y X es un
 átomo de halógeno, o n es 0 y A es $\overset{\overset{R_7}{|}}{CH} = \overset{\overset{R_8}{|}}{C} -$.

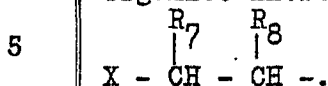
25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfano con
 el cianuro se lleva a cabo en presencia de una base, cuan-
 do n es de 0 a 2 y A es $X - \overset{\overset{R_7}{|}}{CH} - \overset{\overset{R_8}{|}}{CH} -$.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2,
 en el que la base es carbonato sódico, carbonato, potásico,
 bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico,
 hidróxido potásico, amida sódica, hidruro sódico, piridina
 o trietilamina.



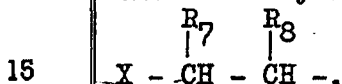


1 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfino con
 el cianuro se lleva a cabo en presencia de un disolvente
 orgánico inerte, cuando n es de 0 a 2 y A es



5. Un procedimiento según la reivindicación 4,
 en el que el disolvente orgánico inerte es n-hexano, benceno,
 tolueno, xileno, cloroformo, dimetilformamida, metanol,
 etanol o isopropanol.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 4,
 en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfino con
 el cianuro se lleva a cabo a una temperatura comprendida
 entre 20°C y 200°C, cuando n es de 0 a 2 y A es

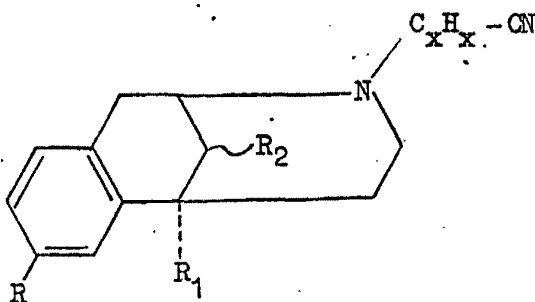


7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfino con
 el cianuro se lleva a cabo en ausencia o presencia de un
 disolvente, cuando n es 0 y A es
$$\overset{\text{R}_7}{\underset{|}{\text{CH}}} = \overset{\text{R}_8}{\text{C}} -$$

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 7,
 en el que el disolvente es metanol, etanol, éter, cloro-
 formo, cloruro de metileno, benceno, tolueno, xileno o di-
 metilformamida.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el que la reacción del derivado de 6,7-benzomorfino con
 el cianuro se lleva a cabo a una temperatura comprendida
 entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del
 disolvente empleado, cuando n es 0 y A es
$$\overset{\text{R}_7}{\underset{|}{\text{CH}}} = \overset{\text{R}_8}{\text{C}} -$$

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1
 donde el compuesto obtenido responde a la fórmula:



10

donde R es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3 o un grupo aciloxi; R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 o un grupo fenilo; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ; y x es un número entero de 2 a 4, o sus sales de adición con ácidos.

15

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-6,7-benzomorfan.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5-metil-6,7-benzomorfan.

20

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dietil-6,7-benzomorfan.

25

15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-acetoxi-2-(β -cianoetil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(γ -cianbpropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan.

30

17. Un procedimiento según la reivindicación 1,



402840

1 donde el compuesto obtenido es 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-
5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó.

18. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
5 ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE
BENZOMORFANO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veinticinco
páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 17 Mayo 1972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

25

30