



416433

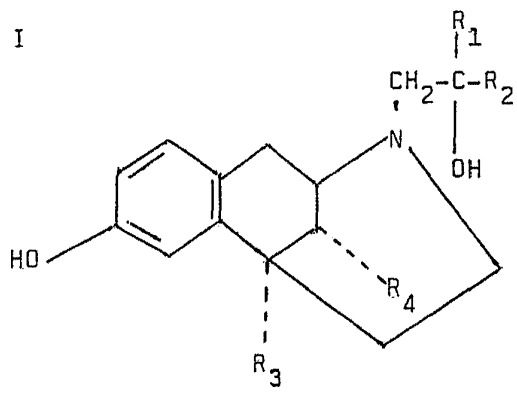
F.e. 20-6-75 Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA de una Patente de Invención a número 416433 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOMORFANO".

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzomorfanó de la fórmula general I

5



(I) ,

en donde R1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, R2 significa un grupo metilo o etilo y R3 y R4 son iguales o diferentes y significan grupos alcohol inferior, y sus

10

416433

- 2 -



sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general I pueden estar presentes tanto en forma de los racematos como también en forma de los antípodas ópticamente activos.

5                    Para la formación de sales entran en consideración ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente compatibles. Dichos ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succí-

10                    nico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido heptaglucónico, etc.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen un nuevo perfil de efecto sobre el sistema nervioso central, por reunir en sí diferentes propieda-

15                    des valiosas. Los compuestos poseen alta actividad analgésica, sin producir tolerancia similar a la de la morfina ni dependencia física, muestran efectos antagonistas de la morfina, anticonvulsivos y relajadores de los músculos, y tienen notables propiedades sedantes y neurolépticas. Los nuevos compues-

20                    tos están caracterizados por un rápido comienzo del efecto.

En diferentes métodos de ensayo neurofarmacológicos, los nuevos compuestos se han mostrado más activos que el conocido analgésico pentazocina y tanto o más eficaces que la ciclazocina, otro antagonista parcial de narcóticos de la serie del benzomorfanio, con propiedades analgésicas (J. Pharmacol. exp. Ther. 144, 12, 1964) y antidepresivas (Clin. Pharmacol. Ther. 11:1, 41, 1970). Además de ello, los nuevos compuestos

25

416433

- 3 -



protegen a ratones contra el electrochoque de modo más eficaz que el clorodiazepóxido, con lo cual se indica una intensa actividad anticonvulsiva y relajadora de los músculos.

5 Finalmente, los nuevos compuestos son sólo un poco más débilmente activos que el haloperidol para la supresión del comportamiento estereotípico de roedores bajo apomorfina, con lo que se ponen de manifiesto propiedades de efectos neurolépticos.

10 Las sustancias de acuerdo con el invento constituyen por consiguiente nuevos compuestos activos sobre el sistema nervioso central con un amplio espectro de administración terapéutica y son especialmente apropiados como agentes analgésicos, neurolepticoanalgésicos, neurolépticos, anticonvulsivos relajadores de los músculos, para producir un "bloqueo narcótico" y como agentes antidepresivos.

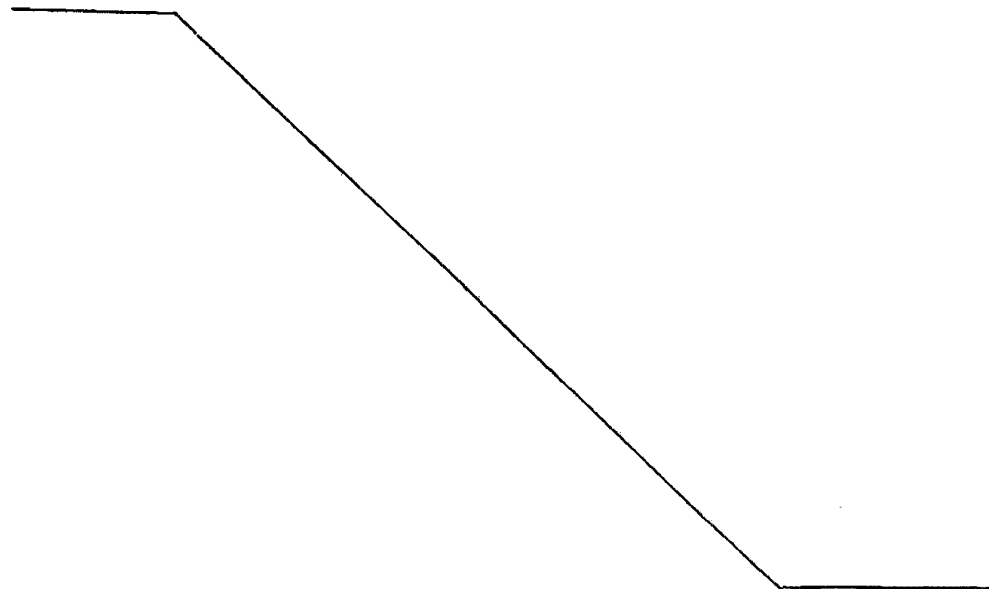
15 Las investigaciones farmacológicas se llevaron a cabo con ratones con un peso de 20 a 22 g o con ratas con un peso de 80 a 110 g. Cuando no se indica otra cosa, las sustancias de ensayo fueron administradas en forma de sus sales en solución isotónica de sal común, y los animales fueron investigados 30 minutos después de la administración por vía subcutánea (sc). El volumen de inyección fue en cada caso de 5 ml/kg de peso corporal. En cada ensayo se emplearon 10 a 20 animales testigo. Las soluciones de ensayo y las soluciones testigo fueron administradas de acuerdo con un plan de 25 inyección aleatorio. De cada sustancia de ensayo se utilizaron 7 dosis escalonadas a escala logarítmica. La dosis eficaz



416433

(DE) fue calculada de acuerdo con el análisis Probit (Finney, D.J. Probit Analysis, Cambridge University Press, 2ª edición, Cambridge 1957). Los valores de  $DE_{50}$  fueron redondeados.

5 En el ensayo de las convulsiones, que es apropiado para la comprobación de la actividad analgésica de antagonistas parciales narcóticos (Nature 204, 189, 1964; Proc., Soc., Exp. Biol. Med. 118, 763, 1965), modificado de acuerdo con el método de Siegmund y otros (Proc. Soc. Exp. Biol. 95, 729, 1957), las nuevas sustancias A y D se muestran al menos tan  
10 eficaces como la ciclazocina, más eficaces que la morfina y muchísimo más eficaces que la pentazocina. Los nuevos compuestos, independientemente del modo de administración, muestran una rápida iniciación del efecto. Después de administración subcrónica de dosis globales iguales, los nuevos compues  
15 tos y la pentazocina a diferencia de la morfina no muestran ningún desarrollo de tolerancia.





416433

T A B L A 1

Ensayo de convulsiones

DE<sub>50</sub> (mg/kg)

Sustancia	Aguda				Subcrónica 1)	
	po		sc		sc	
	10 min.	30 min p.i.	10 min	30 min p.i.	30 min p.i.	
A	3	7	0,03	0,2		
B	5	10	0,05	0,4	0,4	
Ciclazocina	6	8	0,06	0,09		
Pentazocina	50	70	3	3	4	
Morfina	7	3	0,3	0,5 *	3	

\* Una diferencia significativa entre la DE<sub>50</sub> aguda y la subcrónica (p < 0,001).

A : (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6,7-benzomorfanó.

B : (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

Las sustancias de ensayo fueron administradas a ratones por vía peroral (po) o subcutánea (sc). Por cada dosis se emplearon 8 ratones. 7 minutos antes de la investigación los animales recibieron 2 mg/kg de fenilquinona por vía intraperitoneal. 10 ó 30 minutos des-

416433

- 6 -

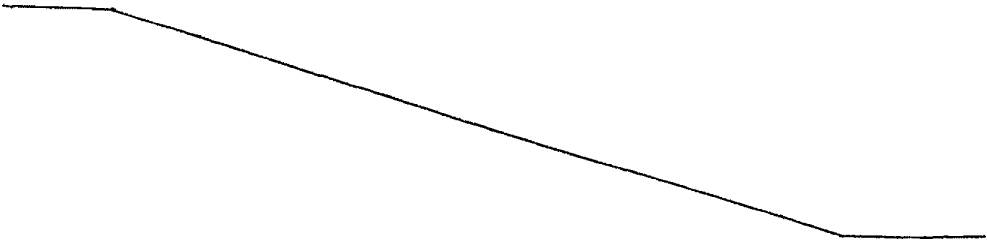


pués de la administración (p.i) de la sustancia de ensayo los animales fueron investigados en cuanto a "convulsiones".

5 La dosis relacionada de fenilquinona corresponde a la  $DE_{95}$  para la producción de "convulsiones" con la más intensa manifestación dentro de 10 minutos p.i. El criterio sobre el efecto protector era la ausencia de "convulsiones" en el espacio del 8º minuto después de la administración de la fenilquinona.

10 1) El mismo ensayo se llevó a cabo 25 horas después de la última inyección de un tratamiento previo que había durado 64 horas. Durante el tratamiento previo se administraron en total 550 mg/kg de sustancia de ensayo, siendo inyectada la sustancia de ensayo a lo largo de 22 horas en 4 dosis crecientes en forma de sal y a lo largo de otras  
15 42 horas en 2 dosis iguales en forma de base en aceite de sésamo.

20 Para la determinación de la actividad antagonista de la morfina en ratones y ratas se utilizó, entre otros, el ensayo de aleteo de cola (J. Pharmacol. exp. Ther. 72, 74, 1941; modificado para investigaciones de antagonismo). Los nuevos compuestos B, C y D muestran una clara actividad con ambas especies, mientras que la pentazocina es especialmente menos eficaz en el caso de ratas.



416433

- 7 -



T A B L A 2

Antagonismo de la morfina - Ensayo de aleteo de colaDE<sub>50</sub> (mg/kg)

Sustancia	Ratones <sup>1)</sup>	Ratas <sup>2)</sup>
B	5	3
C	1	2
D	1	2
Ciclazocina	0,1	0,2
Pentazocina	5	40

10 1) Los ratones recibieron al mismo tiempo 12,5 mg/kg de sulfato de morfina y la sustancia de ensayo en inyecciones subcutáneas separadas. Por cada dosis se emplearon 10 animales. La dosis utilizada de morfina corresponde a la DE<sub>80</sub> para producir tiempos de reacción que sobrepasen el valor de 95% de la distribución de tiempos de reacción individuales en animales testigo (5,5 segundos con N=572). El criterio sobre el efecto antag-

15 nista era una reacción de aleteo de cola en el espacio de 5,5 segundos después de haberse provocado la excitación.

20 2) Las ratas recibieron al mismo tiempo 6,25 mg/kg de sulfato de morfina y la sustancia de ensayo. La dosis de morfina utilizada corresponde a la DE<sub>99</sub> para producir tiempos de reacción, que sobrepasen al valor de 95% de la distribución de tiempos de reacción individuales en animales testigo (6,5 segundos con N = 364). El criterio sobre el efecto antagonista

25 era una reacción de aleteo de cola en el espacio de 6,5 segun-

416433

- 8 -



dos después de la provocación de la excitación.

B : (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

5 C : (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-propil)-9-metil-6,7-benzomorfanó.

D : (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

10 En un ensayo en cuanto al efecto precipitador de la abstinencia en ratones adictos a la morfina ("ensayo de salto de retirada precipitada") de acuerdo con Saelens y otros (Arch. int. Pharmacodyn. 190, 213, 1971), los nuevos compuestos C y D muestran una considerable actividad.

T A B L A 3

	<u>Antagonismo de la morfina</u>	<u>-</u>	<u>Ensayo de salto</u>
15	Sustancia		DE <sub>50</sub> (mg/kg)
	C		7
	D		9
	B		inactivo 1)
	Ciclazocina		inactivo 2)
20	Pentazocina		inactivo 3)
	Naloxon		0,2

en las dosis ensayadas de

1) 0,1 - 3,13 mg/kg

2) 0,55 - 3,13 mg/kg

25 3) 0,78 - 50 mg/kg.

416433 - 9 -



Los animales fueron hechos adictos a la morfina mediante 5 inyecciones de morfina de dosificación creciente, con una dosis global de 400 mg/kg en el espacio de 26 horas, recibiendo ellos 4 dosis de sulfato de morfina repartidas a lo largo de 22 horas y la última dosis de 125 mg/kg de base de morfina en aceite de sésamo 15 horas antes de la administración de las sustancias de ensayo. Las sustancias de ensayo fueron administradas en grupos de dosis cada uno de 8 animales. Las frecuencias de "salto de retirada precipitada - antagonista" fueron registradas en 3 intervalos de observación de 5 minutos repartidos uniformemente a lo largo de 30 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo. Los animales testigo adictos a la morfina tratados con solución de sal común no manifestaron ningún "salto de retirada". Los testigos con disolvente manifestaron bajo carga con Naloxon (0,39 mg/kg) sólo pequeñas frecuencias de salto (0,13 + 0,06/minuto, N= 80).

El criterio sobre el efecto precipitador era una frecuencia media de salto menor de 1 por minuto.

Mientras que la pentazocina era totalmente inactiva, las inactividades de ciclazocina y del compuesto B de acuerdo con el invento pudieron ser atribuidas al efecto al mismo tiempo sedante y relajador de los músculos que poseen estos compuestos. Esto corresponde al intenso efecto relajador de los músculos y anticonvulsivo de estos compuestos así como del compuesto A en el ensayo de electrochoque máximo (Tabla 4).

416433

- 10 -

T A B L A 4Ensayo de electrochoque máximo

Sustancia	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
B	4
5 A	8
Ciclazocina	2
Pentazocina	17
Clorodiazepóxido	12

10 Las sustancias de ensayo fueron administradas en grupos de dosis cada uno de 6 ratones. Impulsos de forma si nosoidal de 16 miliamperios/50 Hz y 0,2 segundos de duración fueron aplicados transcornealmente mediante electrodos de plata. La intensidad de choque utilizada provoca convulsio- nes tónico-clónicas no letales en animales testigo ( $p < 0,01$ ),

15  $N= 192$ ). El criterio sobre el efecto protector era la ausencia del espasmo extensor tónico de las extremidades traseras después de la aplicación del choque (ensayo modificado de acuerdo con Swinyard y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319, 1952).

20 En un ensayo en cuanto al efecto antagonista de la apomorfinina modificado de acuerdo con Janssen y otros (Arzneim. Forsch. 10, 1003, 1960) en ratones, los compuestos A y B son sólo un poco menos eficaces que el haloperidol y manifiestamente más eficaces que la ciclazocina y pentazocina.

416433

- 11 -



T A B L A 5

Antagonismo de la apomorfina

Sustancia	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
A	0,3
5 B	0,3
Ciclazocina	6
Pentazocina	40
Haloperidol	0,1

10 Unos ratones recibieron al mismo tiempo 1,56 mg/kg de clorhidrato de apomorfina y la sustancia de ensayo en inyecciones subcutáneas separadas. Por cada dosis se emplearon 6 animales. La dosis de apomorfina corresponde a una DE<sub>95</sub> para la producción de un modo de comportamiento estereotípico en la zona de la cabeza. El criterio sobre el efecto antag-

15 nista era la ausencia de movimientos estereotípicos dentro de un tiempo de observación de 1 minuto.

20 Cuando los compuestos de acuerdo con el invento y la pentazocina son administrados subcrónicamente de acuerdo con el mismo esquema de inyección y con la misma dosis global que para la producción de la dependencia física aguda con la morfina en el caso de ratones de acuerdo con la Tabla 3, después de administrar el agente antagonista Naloxon puro en dosis hasta de 100 mg/kg no se precipita ningún

25 "salto de retirada" con lo cual se indica la falta de una dependencia física similar a la de la morfina.

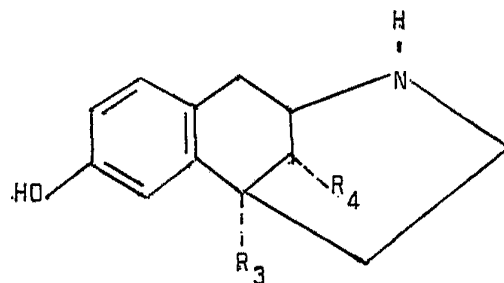


Las sustancias activas de acuerdo con el invento deben servir, en unión con las sustancias auxiliares conocidas y usuales en la farmacia galénica, por ejemplo, para la preparación de medicamentos con efecto analgésico.

5 Para la administración por vía oral entran en consideración, entre otras, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, suspensiones y soluciones. Cada tableta debe contener por ejemplo 0,1-50 mg de sustancia activa.

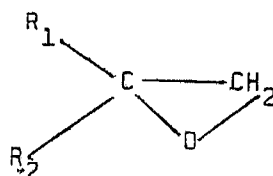
10 Las soluciones para la administración por vía parenteral contienen por ejemplo 0,01-1% de sustancia activa en solución acuosa.

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los derivados de benzomorfanó de la fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un  
15 benzomorfanó de la fórmula general II



(II) ,

20 en donde  $R_3$  y  $R_4$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, de manera de por sí conocida, con un epóxido de la fórmula general III



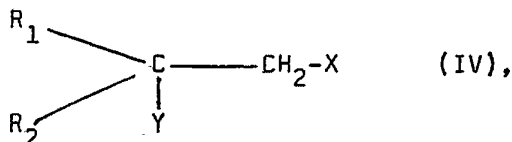
(III) ,

25 en donde  $R_1$  y  $R_2$  poseen los mismos significados que en la

416433 - 13 -



fórmula I, o con una halogenohidrina de la fórmula general IV



5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, y X e Y son diferentes y representan un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

10 La reacción se lleva a cabo convenientemente en un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, un alcohol butílico o amílico, pudiendo ser favorable efectuar una adición de agua. El tiempo de reacción oscila dentro de amplios límites y depende de los componentes de la reacción y de la temperatura de reacción. Con temperaturas de reacción entre 0 y 200°C el tiempo de reacción es de desde 2 horas hasta de 14 días. Se prefieren temperaturas entre 70 y 15 120°C, a las cuales hay que contar con tiempos de algunas horas.

20 En la reacción con una halogenohidrina de la fórmula general IV es favorable recoger el ácido halohídrico que se libera mediante adición de un agente fijador de ácidos. Como agentes fijadores de ácidos entran en consideración, por ejemplo, bicarbonato de sodio o potasio u óxido de magnesio.

25 Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento. Los compuestos son siempre derivados de 5,9-cis-dialcohol-6,7-benzomorfanó.

416433

- 14 -



EJEMPLO 1

2 g de ( $\pm$ )-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan  
y 1 g de óxido de isobuteno fueron disueltos en 9 ml de metan  
5       ol. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 6  
horas en el tubo bomba. A continuación el metanol fue separa  
do por destilación y el residuo fue destilado en vacío. Con  
una presión de 0,001 mm de mercurio pasaron, por destilación  
entre 178 y 198°C, 2,37 g de un aceite incoloro, que crista  
10       lizó al efectuar tratamiento con acetona. Después de recr  
stalización en el mismo disolvente había 1,3 g de ( $\pm$ )-2'-hidro  
xi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan  
de punto de fusión 154-156°C.

El compuesto se disolvió en ácido clorhídrico 1 N.  
A partir de la solución se obtuvo el clorhidrato sólido median  
15       te concentración por evaporación.

De modo análogo al Ejemplo 1 se pueden preparar asi  
mismo, por ejemplo,

( $\pm$ )-5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6,7-  
benzomorfan.  
20       (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxipropil)-9-metil-5-propil-6,7-  
benzomorfan.  
(-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxipropil)-5-metil-9-propil-6,7-  
benzomorfan.

EJEMPLO 2

25       2 g de (-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan  
fueron hechos reaccionar con óxido de isobuteno de modo aná-

416433

- 15 -



logo al Ejemplo 1. Al enfriar se separaron por cristalización desde la solución de reacción 1,6 g de (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó. Punto de fusión: 182-184°C.

5 EJEMPLO 3

1,24 g de (+)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó fueron hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 1 con 0,88 g de óxido de isobuteno en 80 ml de metanol. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción fue acidificada con ácido bromhídrico acuoso al 48% y fue concentrada por evaporación. El residuo, un aceite de olor pardo, fué recogido en un poco de isopropanol. Al reposar se separaron por cristalización desde la solución 1,3 g de bromhidrato de (+)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6,7-benzomorfanó en forma de cristales incoloros de punto de fusión 157-168°C.

EJEMPLO 4

Análogamente al Ejemplo 3 se hizo reaccionar (-)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó con óxido de isobuteno para formar el (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-9-metil-6,7-benzomorfanó. Punto de fusión del bromhidrato: 208-210°C, rendimiento: 72%.

EJEMPLO 5

Análogamente al Ejemplo 3 se preparó el bromhidrato

416433

- 16 -



de ( $\pm$ )-9-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6,7-benzomorfono. Punto de fusión: 205-210°C.

#### EJEMPLO 6

5 1,5 g de (-)-9-etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfono fueron hechos reaccionar, análogamente al Ejemplo 3, con 0,72 g de óxido de isobuteno y fueron transformados en el bromhidrato. Se aislaron 2,4 g de bromhidrato de (-)-9-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-6,7-benzomorfono. Punto de fusión: 210-211°C.

10 El (-)-9-etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfono fue preparado del siguiente modo:

15 40,0 g de ( $\pm$ )-9-etil-2-bencil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfono fueron disueltos en 52 ml de etanol. A esta solución se agregó una solución de 44,6 g de ácido (-)-0,0-dibenzoil-L-tartárico en 100 ml de etanol caliente. La mezcla fue mantenida a + 3°C en la nevera durante la noche. Luego se filtró con succión el precipitado separado. Este pesaba en seco 20,4 g. Punto de fusión 197°C.

20 El producto cristalizado fue suspendido en agua y la suspensión fue alcalinizada con lejía de sosa 0,5 N. La base liberada de este modo fue extraída con éter, el éter fué lavado con agua, secado sobre carbonato de potasio y concentrado por evaporación. Quedaron como residuo 13,0 g de (+)-9-etil-2-bencil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfono en forma de un aceite. Este fue transformado en el bromhidrato, que después de la recristalización en isopropanol fundía a 260-263°C.

25

416433

- 17 -



Las aguas madres, a partir de las cuales se había aislado el enantiómero dextrógiro en forma del dibenzoil tartrato, fueron alcalinizadas con lejía de sosa 0,5 N. La base fue aislada tal como arriba se ha descrito. Se obtuvie  
 5 ron 29,4 g de un aceite muy viscoso de color pardo. Esta sus  
 tancia fue recogida en 37 ml de etanol y mezclada con una  
 solución caliente de 32,6 g de ácido 0,0-dibenzoil-D-tartá-  
 rico en 75 ml de etanol. Después de reposar durante la noche  
 a + 3°C se filtró con succión el producto cristalizado pre-  
 10 cipitado y se lavó 3 veces con un poco de etanol enfriado  
 con hielo. Habían en seco 20,6 g. Punto de fusión: 200°C.

A partir de dibenzoil-tartrato del antípoda levógiro así obtenido se puso en libertad la base de igual ma-  
 nera que con la forma dextrógira. Se aislaron 13,5 g.

15

$$\left. \begin{array}{l} [\alpha]_D^{20} \text{ (forma dextrógira) } + 81,2^\circ \\ [\alpha]_D^{20} \text{ (forma levógira) } - 82,4^\circ \end{array} \right\} c = 1 \text{ en ácido acético al 2\%}$$

El bromhidrato de la forma levógira fundía a 260-  
 263°C después de recristalización en isopropanol.

16,2 g de bromhidrato de (-)-9-etil-2-bencil-2'-  
 20 hidroxí-5-metil-6,7-benzomorfanó fueron disueltos en 200 ml  
 de dimetilformamida y, añadiendo 0,87 g de paladio al 10%  
 sobre carbón a una temperatura de 55°C, fueron hidrogenados  
 bajo una presión de hidrógeno de 60 atmósferas manométricas.  
 Después de agitar durante 5 horas en el autoclave estaba  
 25 terminada la reacción. El catalizador fue filtrado con suc-

416433

- 18 -



ción y el disolvente fue evaporado en vacío. El residuo fue  
recogido en etanol y alcalinizado con amoníaco acuoso. En  
este caso se enfrió la solución con agua helada. La base que  
se separó por cristalización fue filtrada con succión, lava-  
5 da con agua y secada. El producto bruto fue tratado con 40 ml  
de isopropanol y proporcionó 7,2 g de (-)-9-etil-2'-hidroxi-  
5-metil-6,7-benzomorfanó de punto de fusión 260-264°C.

$[\alpha]_D^{20} - 33,3^\circ$  en ácido acético al 2%, c= 1

#### EJEMPLO 7

10 Análogamente al Ejemplo 3, se hicieron reaccionar  
1,85 g de (+)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó con  
0,49 ml de 1,2-epoxipropano. El bromhidrato de (+)-5-etil-2'-  
hidroxi-2-(2-hidroxipropil)-9-metil-benzomorfanó resultante  
fundía a 206-207°C.

#### EJEMPLO 8

15 1,60 g de (-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomor-  
fanó y 0,546 g de 1,2-epoxipropano fueron disueltos en 22 ml  
de metanol y calentados a 100°C durante 6 horas en el tubo  
bomba. A la solución enfriada se añadieron 12 ml de ácido  
20 bromhídrico 0,66 N. La mezcla fue concentrada por evaporación  
en vacío y el residuo fue recogido en agua. La solución fue  
tratada con carbón y fue llevada a un valor de pH de alrede-  
dor de 8 con solución de bicarbonato de sodio. En este caso  
se separó un precipitado oleoso. Este fue extraído con éter,  
25 el éter fue secado y concentrado por evaporación. El residuo,

416433-19-



un aceite viscoso y de color claro, cristalizó al triturar. Por recristalización en muy poco benceno se obtuvieron 0,7 g de (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxiopropil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó puro de punto de fusión 133-135°C.

5 EJEMPLO 9

1 g de (±)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó y 350 mg de 1,2-epoxibutano fueron disueltos en 10 ml de metanol y calentados a 100°C durante 6 horas en el tubo bomba. Después del enfriamiento se acidificó la solución de reacción con ácido bromhídrico acuoso al 48%, se trató con carbón activo y se concentró por evaporación. El residuo de concentración por evaporación fue sometido 3 veces a mezclado con benceno y nueva separación por destilación del benceno. El residuo, liberado de este modo de la mayor parte del agua, fue secado a una presión de 0,1 mm. de columna de mercurio y a 70°C en primer término sobre pentóxido de fósforo y luego sobre hidróxido de potasio. Dicho residuo cristalizó al digerir con isopropanol. Después de la recristalización en isopropanol el bromhidrato de (±)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi butil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó fundía a 125°C.

15 EJEMPLO 10

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1,85 g de (-)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó con 0,49 ml de 1,2-epoxipropano. El producto de reacción fue transformado en el bromhidrato. El brom-

416433



hidrato de (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxipropil)-9-metil-6,7-benzomorfanó resultante tenía un punto de fusión de 205-206°C. Rendimiento 1,4 g.

#### EJEMPLO 11

5                   1,85 g de (+)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó proporcionaron con 0,73 ml de 1,2-epoxibutano, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, 2,5 g de bromhidrato de (+)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxibutil)-9-metil-6,7-benzomorfanó. La sustancia cristalizó con 3% de agua de  
10 cristalización. Su punto de fusión permaneció no nítido incluso después de recristalizar en isopropanol.

#### EJEMPLO 12

                  1,85 g de (-)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó proporcionaron con 0,73 ml de 1,2-epoxibutano, de  
15 acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, que sólo había sido modificado por la utilización de acetona en lugar de isopropanol para efectuar la recristalización, 1,0 g de bromhidrato de (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxibutil)-9-metil-6,7-benzomorfanó de punto de fusión 158-162°C.

20

#### EJEMPLO 13

                  2,31 g de (-)-5-etil-2'-hidroxi-9-metil-6,7-benzomorfanó fueron disueltos en 100 ml de etanol y calentados a  
reflujo durante ocho horas con adición de 1,39 g de 1-bromo-2-hidroxi-propano y 1,0 g de bicarbonato de sodio. Después del  
25 enfriamiento se separó por filtración de la porción no disueld



496433

23

ta, y el producto filtrado se concentró por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación fue disuelto en ácido clorhídrico diluido, fue tratado con carbón activo y neutralizado con solución de bicarbonato de sodio. Luego, la solución fue extraída con éter, y los extractos en éter reunidos fueron secados y concentrados por evaporación. El residuo fue disuelto en ácido bromhídrico acuoso al 48%, y la solución fue concentrada por evaporación. El residuo de concentración por evaporación, al ser tratado con un poco de isopropanol, proporcionó 2,2 g de clorhidrato de (-)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-propil)-9-metil-6,7-benzomorfanol de punto de fusión: 202-203°C.

EJEMPLO 14

2,17 g (-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol fueron disueltos en 100 ml de etanol y fueron calentados a reflujo durante ocho horas con adición de 1,53 g de 1-bromo-2-metil-2-hidroxi-propano y 1,0 g de bicarbonato de sodio. Después del enfriamiento se separó por filtración de la porción no disuelta, y el producto filtrado se concentró por evaporación en vacío.

El residuo de concentración por evaporación fue disuelto en ácido clorhídrico diluido, fue tratado con carbón activo y neutralizado con solución de bicarbonato de sodio. Luego la solución se extrajo con éter, los extractos en éter reunidos fueron secados y concentrados por evaporación. El residuo cristalizó al ser tratado con acetona, y después de recristalización en acetona proporcionó 1,8 g de (-)-2'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol de punto



de fusión 183-185°C.

EJEMPLO 15

5 7,1 g de (-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-  
no y 2,0 g de S-(-)-1,2-epoxipropano fueron calentados a 100°C  
durante 6 horas en el tubo bomba en 53 ml de metanol. A conti-  
nuación la solución de reacción fue concentrada por evaporación  
y el residuo fue separado por cromatografía sobre gel de síli-  
ce (agente eluyente metanol/cloroformo 7:3) y tratamiento con  
diisopropiléter, de impurezas presentes en cantidad limitada.  
10 Finalmente, se recristalizó en metanol/agua 1:1 con adición de  
carbón.

Rendimiento: 5,4 g de (-)-2'-hidroxi-2-(S-2-hidroxi-propil)-  
5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

Punto de fusión: 156-158°C.  $[\alpha]_D^{20} = 81,8^\circ$  (c = 1, en metanol).

15 Análisis elemental:  $C_{17}H_{25}NO_2$  (285,37).

Calculado: C: 74,15; H: 9,15; N: 5,09 (O: 11,62)

Encontrado: C: 73,98; H: 9,36; N: 5,17

Cromatografía en capa delgada: Después de haber revelado cinco  
veces con el agente eluyente benceno/dietilamina (20:1) sobre  
20 una placa de gel de sílice de 10 cm el compuesto seguía sien-  
do homogéneo, (Rf: 0,55).

El compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 8  
se había dividido en estas condiciones en dos manchas de igual  
tamaño (Rf= 0,45 y 0,55).

25

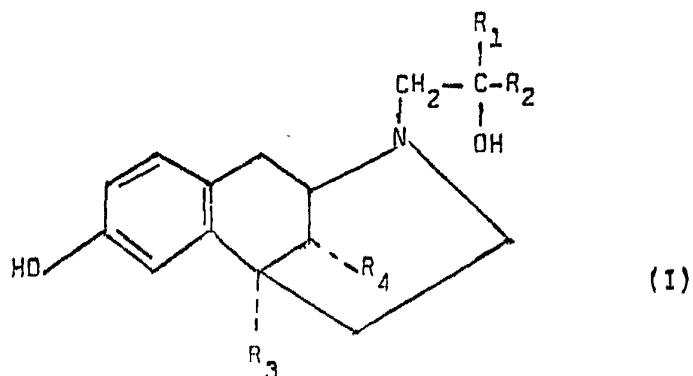
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.-Procedimiento para la preparación de los deriva-

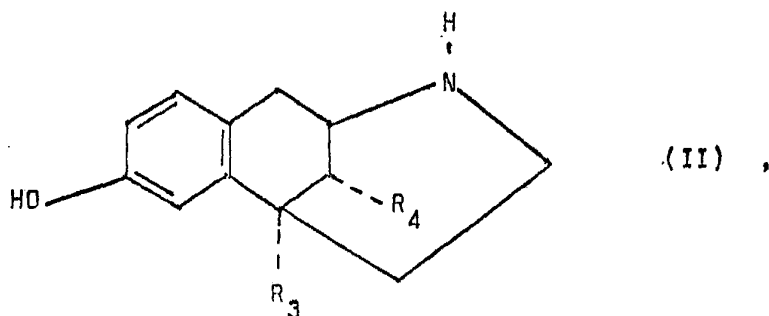


dos de benzomorfano de la fórmula general I

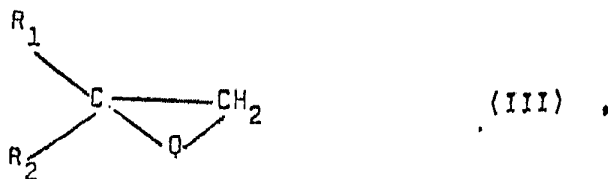


5 en donde  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo,  $R_2$  significa un grupo metilo o etilo, y  $R_3$  y  $R_4$  son iguales o diferentes y significan grupos alcohol inferior, y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un benzomorfano de la

10 fórmula general II



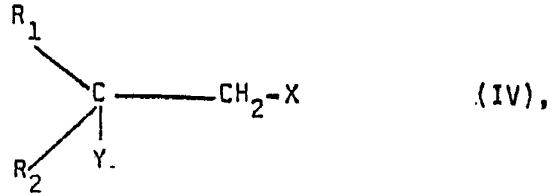
15 en donde  $R_3$  y  $R_4$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, con un epóxido de la fórmula general III





en donde  $R_1$  y  $R_2$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, o con una halogenohidrina de la fórmula general IV

5



en donde  $R_1$  y  $R_2$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, y X e Y son diferentes y representan un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

10

## 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOMORFANO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 de Junio de 1973

CARLOS FERNANDEZ CASERAS  
O P