

REF: 52815S



Int. Cl.³ C07D 221/26. A61K 31/435

Nº 424.787

Int. Cl.⁴ C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

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 PREPARACION DE

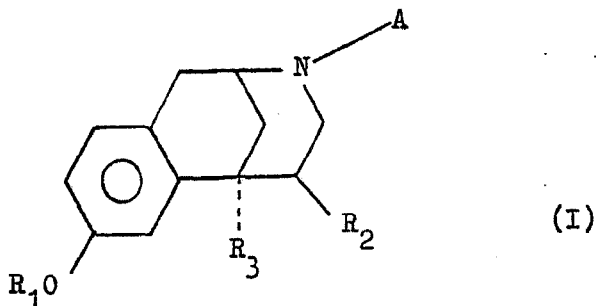
4,5-DIALQUIL-6,7-BENZOMORFANO.

Prioridad: Patente japonesa n.º 37333/1973 del 31-3-1973

IN.-



1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de
6,7-benzomorfolano y a sus sales de adición de ácido y a su
producción. Más específicamente, se refiere a nuevos deri-
vados 2-sustituídos de 4,5-dialquil-6,7-benzomorfolano de fór-
5 mula:



10 donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior
o un grupo acilo, R_2 y R_3 son cada uno de ellos un grupo
alquilo inferior y A es un grupo alquilo inferior, un grupo
cianoalquilo inferior, un grupo benzoilalquilo inferior, un
15 grupo aralquilo inferior, un grupo alqueno inferior o un
grupo cicloalquil(inferior)alquilo inferior y sus sales de
adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables,
que son útiles como analgésicos (agentes para aliviar el do-
lor) y antitusivos, y a su producción.

20 En el sentido utilizado aquí, el término "alqui-
lo inferior" representa un grupo hidrocarburo de cadena li-
neal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono (v.g. metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo). El término "acilo" com-
prende alcanóilo C_2-C_6 (v.g. acetilo, propionilo, butirilo),
25 benzoílo, nicotinoílo, etc. El término "cianoalquilo infe-
rior" puede incluir cianoalquilo cuyo radical alquilo contie-
ne de 1 a 3 átomos de carbono (v.g. cianometilo, β -cianoeti-
lo, γ -cianopropilo, γ,γ -dicianopropilo). El término "benzoil-
alquilo inferior" representa un benzoilalquilo cuyo radical
30 alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono y el anillo ben-



1 cénico está sustituido o no con uno o más sustituyentes como
benzoilalquilo, halobenzoilalquilo, alquilbenzoilalquilo (don-
de el sustituyente alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbo-
no) o alcoxibenzoilalquilo (donde el sustituyente alcoxi con-
5 tiene de 1 a 3 átomos de carbono). Así, son ejemplos específi-
cos del grupo benzoilalquilo inferior los siguientes: γ -ben-
zoil-n-propilo, β -benzoiletilo, γ -(p-metoxibenzoil)-n-propi-
lo, γ -(p-fluorbenzoil)-n-propilo, γ -(o,p-difluorbenzoil)-n-
propilo, β -(p-fluorbenzoil)etilo, γ -(p-clorobenzoil)-n-propi-
10 lo, etc. El término "aralquilo inferior" indica fenilalquilo
cuyo radical alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono y el
anillo bencénico está sustituido o no con uno o más sustituy-
entes como fenilalquilo (v.g. bencilo, fenetilo), alquilfe-
nilalquilo (donde el sustituyente alquilo contiene de 1 a 3
15 átomos de carbono) (v.g. p-metilfenetilo) o nitrofenilalquilo
(v.g. p-nitrofenetilo). El término "alquenilo inferior" inclu-
ye alquenilo C_3-C_7 (v.g. alilo, γ -metil- β -butenilo, metilali-
lo). El término "cicloalquil(inferior)alquilo inferior" puede
representar un grupo cicloalquilalquilo cuyo radical cicloal-
20 quilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono y el radical alqui-
lo contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Además, puede llevar
un grupo alquilo C_1-C_3 sobre el anillo cicloalcánico. Así, son
ejemplos específicos del grupo cicloalquilalquilo los siguien-
tes: ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, metilciclobutilme-
25 tilo, ciclopentilmetilo, etc.

Hasta ahora, se han puesto a punto muchos deriva-
dos de benzomorfanos como potentes analgésicos pero la mayo-
ría de ellos presentan probabilidades de adicción y/o otras
reacciones secundarias desfavorables.

30

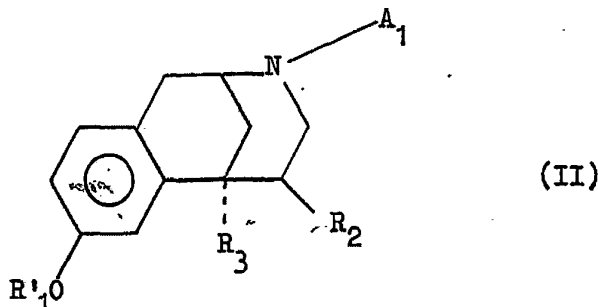
Como resultado de un estudio en busca de derivados



1 de 6,7-benzomorfolano con potente actividad analgésica que no
presentaran ninguna dependencia de la droga en seres humanos
ni en animales, se ha encontrado ahora que los derivados de
5 6,7-benzomorfolano (I) poseen una actividad analgésica potente
con un efecto calmante y no dan lugar a ninguna dependencia
de la droga, siendo útiles como analgésicos y antitusivos.

Por consiguiente, un objeto principal de esta in-
vención es proporcionar los derivados de 6,7-benzomorfolano (I)
y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Otro
10 objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento
para la producción de los derivados de 6,7-benzomorfolano (I).
Otro objeto de la invención es proporcionar una composición
que comprende por lo menos uno de los derivados de 6,7-benzo-
morfolano (I) y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente acep-
15 tables. Estos y otros objetos de la invención serán eviden-
tes a los expertos en la técnica mediante las siguientes des-
cripciones.

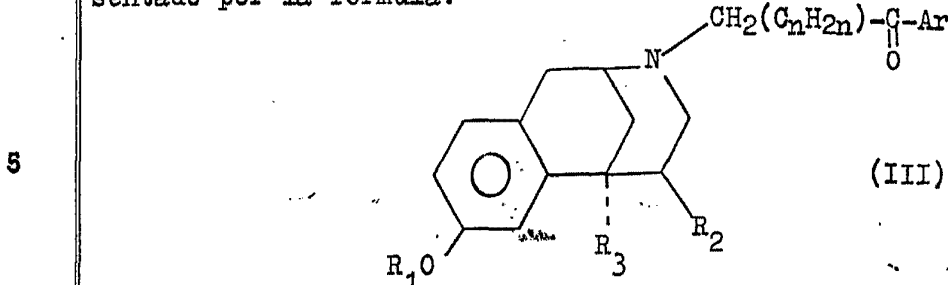
Entre los derivados de 6,7-benzomorfolano (I), un
grupo preferido de compuestos es el representado por la fór-
20 mula:



25 donde R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, R'_1 es un átomo
de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo y A_1 es
un grupo alquilo inferior, un grupo cianoalquilo inferior,
un grupo benzoilalquilo inferior, un grupo aralquilo inferior
30 o un grupo alqueno inferior.

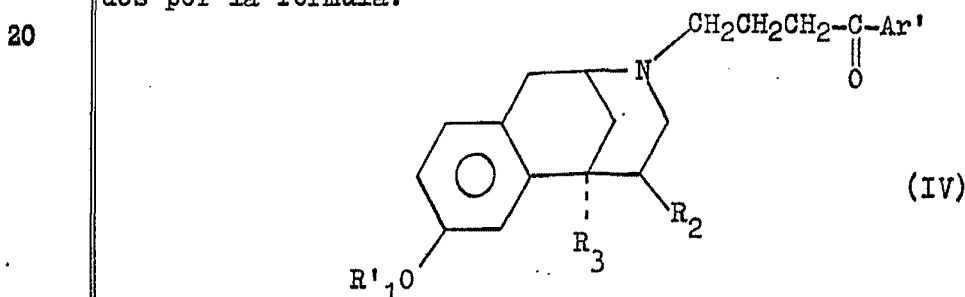


1 Un grupo más preferido de compuestos es el repre-
sentado por la fórmula:



10 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, Ar es un
grupo fenilo, un grupo halofenilo o un grupo alcoxifenilo in-
ferior y n es un número entero de 1 o 2. En los compuestos
(III), son especialmente preferidos los de fórmula (III) donde
15 R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo aceti-
lo y R_2 , R_3 , Ar y n son los definidos anteriormente. Se pre-
fieren más especialmente los compuestos de fórmula (III) donde
15 R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ace-
tilo, n es un número entero que vale 2 y R_2 , R_3 y Ar son los
definidos anteriormente.

Los compuestos más preferidos son los representa-
dos por la fórmula:

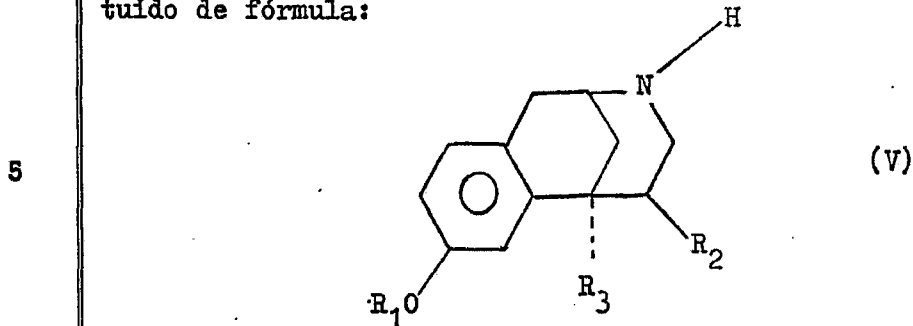


25 donde R_2 y R_3 son cada uno de ellos un grupo metilo, Ar' es un
grupo fenilo sustituido o no con uno o más átomos de flúor y/o
grupos metoxi y R'_1 es el definido anteriormente.

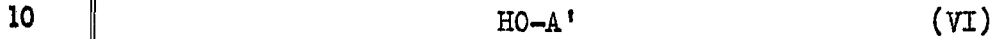
30 De acuerdo con esta invención, los derivados de 6,7-
benzomorfan (I), es decir, los que contienen un sustituyente
en la posición 2, pueden ser producidos haciendo reaccionar



1 el correspondientes derivado de 6,7-benzomorfanano 2-no susti-
tuído de fórmula:



donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente, con un
derivado reactivo de un alcohol de fórmula:



donde A' es un grupo alquilo inferior, un grupo cianoalquilo
inferior, un grupo benzoilalquilo inferior, un grupo aralqui-
lo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo cicloal-
quilo(inferior)alquilo inferior o un grupo benzoilalquilo in-
15 ferior, cuyo grupo carbonilo está enmascarado con un grupo
protector adecuado (v.g. etilendioxi, etilenditio, propilen-
dioxo) y, si se desea, eliminando el grupo protector del pro-
ducto de reacción.

20 El derivado reactivo del alcohol (VI) puede ser
el correspondiente al alcohol (VI) pero cuyo grupo hidroxilo
ha sido sustituido por un grupo alquilsulfoniloxi (v.g. metil-
sulfoniloxi), un grupo arilsulfoniloxi (v.g. tosiloxi) o un
átomo de halógeno (v.g. cloro, bromo o yodo).

25 La reacción se lleva a cabo habitualmente en un
disolvente inerte (v.g. n-hexano, benceno, tolueno, xileno,
cloroformo, dimetilformamida, metanol, etanol o isopropanol).
En la reacción, generalmente se prefiere la presencia de una
base (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato
sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico, metóxido
30 sódico, fenil-litio, amida sódica, hidruro sódico, piridina,



1 trietilamina). La reacción transcurre a una temperatura de
20 a 200°C, preferiblemente de 50 a 170°C. El producto de
reacción es fácilmente aislado de la mezcla de reacción por
un procedimiento de separación convencional.

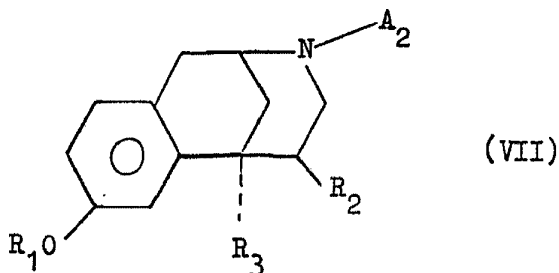
5 La posterior eliminación del grupo protector, que
puede ser efectuada opcionalmente, puede realizarse por hi-
drólisis, por ejemplo con un ácido (v.g. ácido clorhídrico).

10 El derivado de 6,7-benzomorfano (I) donde R₁ es un
grupo acilo puede producirse por acilación del correspondien-
te derivado de 6,7-benzomorfano (I) donde R₁ es un átomo de
hidrógeno, por un procedimiento convencional, por ejemplo
tratando con un anhídrido de ácido o un haluro de ácido tal
como cloruro de ácido o bromuro de ácido.

15 El derivado de 6,7-benzomorfano (I) donde R₁ es
un grupo alquilo puede prepararse alquilando el correspondien-
te derivado 6,7-benzomorfano (I) donde R₁ es un átomo de hi-
drógeno, por un procedimiento convencional, por ejemplo tra-
tando con un agente alquilante como diazometano, sulfato de
dimetilo o un haluro de alquilo (v.g. cloruro de metilo, bro-
muro de etilo o yoduro de etilo).

20 Para la preparación de los isómeros ópticamente
activos de los derivados de 6,7-benzomorfano (I), el racemato
correspondiente puede ser resuelto por un método convencional
de resolución óptica.

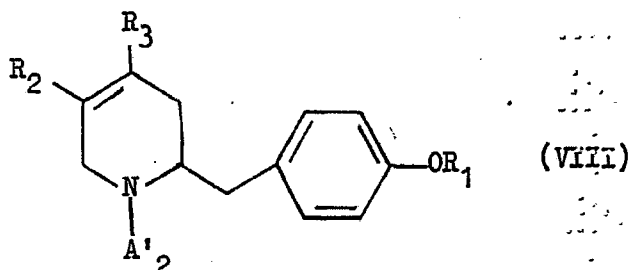
25 Los derivados de 6,7-benzomorfano de fórmula:



30



1 donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente y A₂ es un
grupo alquilo inferior, un grupo benzoilalquilo inferior, un
grupo aralquilo inferior o un grupo cicloalquil(inferior)al-
quilo inferior, pueden prepararse por ciclación de un deriva-
do de tetrahidropiridina de fórmula:

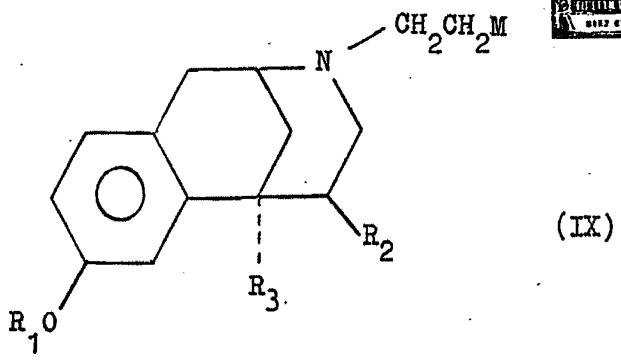


10 donde R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente y A'₂ es un
grupo alquilo inferior, un grupo benzoilalquilo inferior, un
grupo aralquilo inferior, un grupo cicloalquil(inferior)al-
quilo inferior o un grupo benzoilalquilo inferior, cuyo gru-
po carbonilo se han enmascarado con un grupo protector ade-
cuado. La ciclación puede realizarse por tratamiento con un
ácido mineral (v.g. ácido bromhídrico, ácido clorhídrico,
ácido fosfórico) o un ácido de Lewis (v.g. bromuro de alumi-
nio, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro). En el caso
de utilizar el ácido mineral, la ciclación puede efectuarse
en el propio ácido mineral como disolvente y la reacción
transcurre a temperatura elevada. En el caso de utilizar un
ácido de Lewis, la reacción puede efectuarse en un disolven-
te inerte (v.g. disulfuro de carbono, tetracloroetano) cono-
cido como disolvente de la reacción de Friedel-Crafts y la
alquilación intramolecular transcurre a la temperatura am-
biente.

El derivado de 6,7-benzomorfan de fórmula:



1



5

donde M es un grupo benzilo o un grupo ciano y R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, puede producirse haciendo reaccionar el derivado de 6,7-benzomorfan 2-no sustituido (V) con un compuesto de fórmula:

10

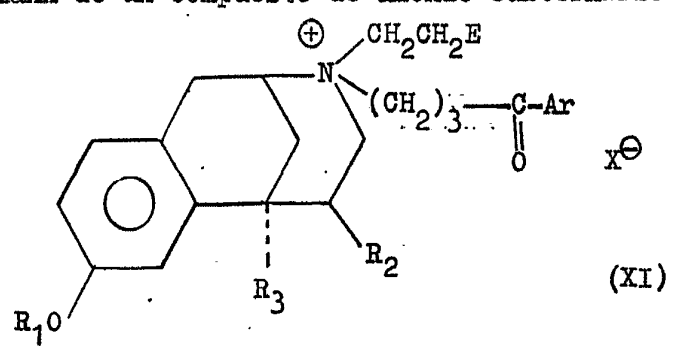


15

donde M es el definido anteriormente. La reacción se conoce como una reacción de adición de Michael, que puede transcurrir fácilmente a la temperatura ambiente en un disolvente inerte (v.g. metanol, etanol, dimetilformamida, tetrahydrofurano) o en un exceso del compuesto (X) como disolvente.

El derivado de 6,7-benzomorfan (III) donde n es un número entero igual a 2 puede ser producido por degradación de Hofmann de un compuesto de amonio cuaternario de fórmula:

20



25

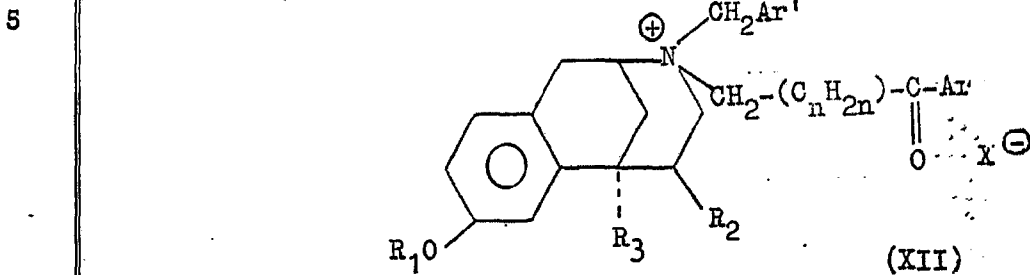
donde R_1 , R_2 , R_3 y Ar son los definidos anteriormente, E es un grupo arilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo acilo, un grupo carboalcoxi o un grupo carboxilo y X es un átomo de halógeno. La reacción transcurre fácilmente por tratamiento con una base fuerte (v.g. hidróxido potásico, hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, metóxido sódico) o calen-

30



1 tando a temperatura elevada.

El derivado de 6,7-benzomorfano (III) también puede producirse por eliminación reductiva de un grupo arilmético de un compuesto de amonio cuaternario de fórmula:

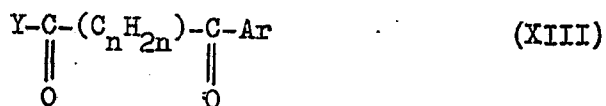


10 donde R_1 , R_2 , R_3 , Ar, n y X son los definidos anteriormente y Ar' es un grupo arilo. La eliminación reductiva puede realizarse por hidrogenación del compuesto de amonio cuaternario (XII) en un disolvente polar (v.g. metanol, etanol, dimetilformamida) en presencia de un catalizador (v.g. níquel Raney, negro de platino, paladio en carbón) hasta que ha cesado la absorción equimolecular de hidrógeno.

15

El derivado de 6,7-benzomorfano (III) puede producirse además por acilación del derivado de 6,7-benzomorfan-2-no sustituido (V) con un derivado reactivo de un ácido carboxílico de fórmula:

20



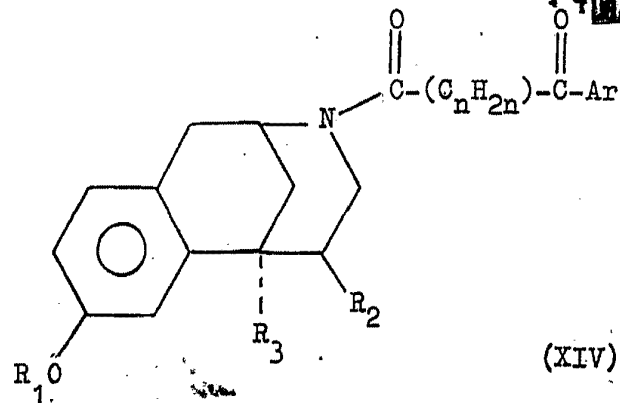
25 donde Ar y n son los definidos anteriormente e Y es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(inferior)carboniloxi o un grupo ariloxycarboniloxi, reduciendo el compuesto resultante de fórmula:

30



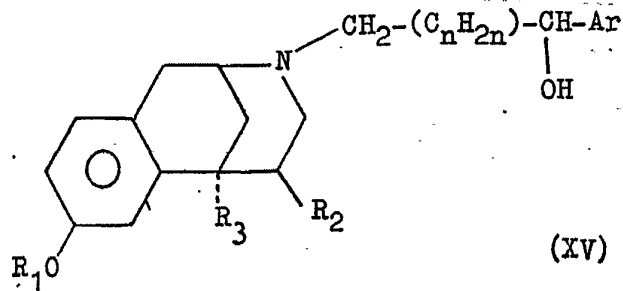
1

5



donde R_1 , R_2 , R_3 , Ar y n son los definidos anteriormente, con un agente reductor (v.g. hidruro de litio y aluminio, di-borano) y oxidación del compuesto resultante de fórmula:

10



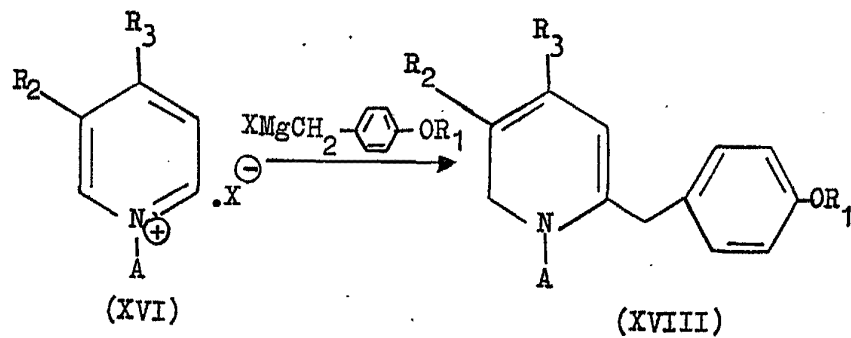
15

donde R_1 , R_2 , R_3 , Ar y n son los definidos anteriormente, con un agente oxidante (v.g. trióxido de cromo, dióxido de manganeso).

20

Los compuestos de partida (V) y (VIII) son compuestos nuevos, que pueden ser producidos análogamente por el método descrito en *Journal of Medicinal Chemistry*, 14, 565 (1971). El compuesto (VIII) también puede ser producido por el método indicado en las siguientes fórmulas:

25



30

Reducción



1 donde R₁, R₂, R₃, A y X son los definidos anteriormente. El compuesto producido (VIII) puede separarse de su isómero y purificarse por un procedimiento convencional como destilación fraccionada o recristalización fraccionada.

5 Pueden obtenerse diversas sales de adición de ácido del derivado de 6,7-benzomorfanó (I) mediante el uso de ácidos orgánicos e inorgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutámico, ácido tartárico,
10 ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido sacárico, ácido ascórbico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido antranílico, ácido p-hidroxibenzoico,
15 ácido p-aminosalicílico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 3-indolacético, ácido barbitúrico, ácido sulfámico, ácido quinínico, ácido trópico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fluorhídrico, ácido
20 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

25 Son ejemplos específicos de los derivados de 6,7-benzomorfanó (I) obtenidos mediante esta invención, los siguientes:

2'-hidroxi-2-[γ-(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;

2'-hidroxi-2-[γ-(o,p-difluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;

30 2'-hidroxi-2-[γ-(p-metoxibenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-



- 1 benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2-(γ -benzoil-n-propil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2- β -(p-fluorbenzoil)etil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 5 2'-acetoxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-metoxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2,4,5-trimetil-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 10 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2-(γ -cianopropil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2-(β -feniletil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2-(γ -metil- β -butenil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó;
- 2'-hidroxi-2-ciclopropilmetil-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó, etc.

15 Los derivados de 6,7-benzomorfanó (I) y sus sales poseen una intensa actividad analgésica pero no presentan ninguna posibilidad de adicción.

20 Cuando, por ejemplo, se administra subcutáneamente el 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó a ratas, todos los días durante 4 semanas, los animales no presentan ninguna dependencia física como muestra la Tabla I.

TABLA I

| 25 | <u>Compuesto</u> | <u>Dosis mg/kg/día durante 4 sem.</u> | <u>Síndrome de abstinencia</u> |
|----|--|---------------------------------------|--------------------------------|
| | 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó | 40 | - |
| | Morfina.HCl | 20 | +++ |

30 Nota: Unos grupos de ratas macho de la variedad Wistar (peso corporal, 150 g), constituido cada grupo por 20 ratas macho,



1 fueron inyectadas subcutáneamente con el compuesto de ensayo
dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. Al día si-
5 guiente de retirar la droga, se midió el peso corporal. Los
símbolos tienen los siguientes significados: +++, disminución
intensa (alrededor del 5 % de disminución): ++, disminución
moderada; +, disminución ligera; -, disminución nula. La mar-
cada disminución se toma como indicación de propiedades nar-
cóticas en el compuesto de ensayo.

10 Además, por ejemplo, el 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluor-
benzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó y el 2'-hidro-
xi-2-(β -feniletíl)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó presentan una
actividad analgésica más potente que la morfina y una activi-
dad analgésica mucho más potente que la pentazocina (es de-
15 cir, el 2'-hidroxi-2- γ -metil- β -butenil-5,9-dimetil-6,7-benzo-
morfanó), siendo este último uno de los analgésicos comercia-
les más intensos, como muestra la Tabla II.

TABLA II

| <u>Compuesto</u> | <u>DE₅₀ (mg/kg)</u> |
|--|--------------------------------|
| 20 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-pro- pil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó | 0,36 |
| 2'-hidroxi-2-(β -feniletíl)-4,5-dimetil- 6,7-benzomorfanó | 0,23 |
| Pentazocina | 17,5 |
| Morfina | 1,2 |

25 Nota: El ensayo se basa en el antagonismo específico del com-
puesto de ensayo frente al síndrome típico producido por in-
yección intraperitoneal de una solución acuosa de ácido acé-
tico al 0,6 %. El síndrome se caracteriza por contracciones
intermitentes del abdomen, contorsiones y giros del tronco
y estirado de las patas traseras. Para cada nivel de dosis se
30 utilizó un grupo de 5 ratones. El compuesto de ensayo fué ad-



1 ministrado subcutáneamente 20 minutos antes de la inyección
de ácido acético. Se registró el número de ratones que no pre-
sentaron ninguna respuesta dolorosa. El valor DE_{50} se calculó
de acuerdo con el método de Litchfield-Wilcoxon.

5 Por consiguiente, los derivados de 6,7-benzomorfa-
no (I) y sus sales pueden ser formulados en preparados farma-
céuticos con vehículos o diluyentes farmacéuticamente acep-
tables. Por ejemplo, los derivados de 6,7-benzomorfanó (I)
pueden prepararse para uso disolviendo en condiciones estéri-
10 les una forma salina de ellos en agua (o una cantidad equiva-
lente o mayor de un ácido farmacéuticamente aceptable si se
emplea la base libre en lugar de la sal), o en un medio acuo-
so fisiológicamente compatible tal como el medio salino y al-
macenarse en ampollas para uso por inyección. Para la inyec-
15 ción, los compuestos de esta invención se administran subcu-
tánea o intramuscularmente a una dosis comprendida aproxima-
damente entre 1 mg y 200 mg al día. Alternativamente, pueden
ser incorporados a una dosis unitaria (1-15 mg) en forma de
20 tabletas o cápsulas para la administración oral, ya sea solos
o en combinación con coadyuvantes adecuados como lactosa, al-
midón, carbonato cálcico, talco, estearato magnésico y goma
arábica.

25 Las realizaciones prácticas y actualmente preferi-
das de esta invención se encuentran en los siguientes ejem-
plos.

EJEMPLO 1

30 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla
de 1,09 g de 2'-hidroxi-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó, 1,10 g
de 1,1-etilendioxi-1-(p-fluorfenil)-4-clorobutano, 0,63 g de
bicarbonato sódico anhidro y 15 ml de dimetilformamida anhi-



1 dra. Por separación del disolvente a presión reducida, dilu-
ción con 20 ml de agua, extracción con 20 ml de cloroformo,
secado sobre sulfato sódico anhidro, filtración y evaporación
del disolvente, se obtiene un residuo oleoso pardo. El resi-
5 duo se disuelve en una mezcla de 10 ml de metano, 5,2 ml de
agua y 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución
se calienta a reflujo durante una hora, se diluye con agua, se
alcaliniza con solución acuosa concentrada de amoníaco y se
extrae con cloroformo. Se lava el extracto, se seca y evapora.
10 a sequedad para dar un sólido pardo que se purifica por cro-
matografía en columna sobre ácido salicílico, dando 2'-hidro-
xi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomor-
fano en forma de sólido blanco amorfo, p.f. 95,0-105, 0°C.

De la misma manera, se preparan los siguientes compues-
15 tos: 2'-hidroxi-2-[γ -(o,p-difluorbenzoil)-n-propil]-4,5-di-
metil-6,7-benzomorfono, p.f. 139,0-143,0°C; 2'-hidroxi-2-(γ -
benzoil-n-propil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfono, p.f. 60,0-
65,0°C; 2'-hidroxi-2-[γ -(p-metoxibenzoil)-n-propil]-4,5-dime-
til-6,7-benzomorfono, $n_D^{25} = 1,5550$; 2'-hidroxi-2-[β -(p-fluor-
20 benzoil)etil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfono, p.f. 185,0-193,0°C
(desc.), etc.

EJEMPLO 2

Se calienta a 100°C durante una hora una solución de
0,5 g de 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-di-
25 metil-6,7-benzomorfono en 10 ml de anhídrido acético. Por -
evaporación del anhídrido acético en exceso a presión redu-
cida, neutralización con carbonato sódico, extracción con -
éter, lavado con agua, secado y evaporación del disolvente,
se obtiene 2'-acetoxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-
30 dimetil-6,7-benzomorfono, $n_D^{25} = 1,5539$.

EJEMPLO 3



1 A una solución de 0,5 g de 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluor
benzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó en 20 ml de
metanol, se añaden 30 ml de una solución etérea de diazometano
5 y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente
durante 20 horas. Por evaporación del exceso de diazometano
y del disolvente se obtiene un residuo oleoso que se cromatografía
sobre ácido silícico para dar 2'-metoxi-2-[γ -(p-fluor
benzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó, $n_D^{25}=1,5625$.

EJEMPLO 4

10 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
1,09 g de 2'-hidroxi-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó, 1,02 g de
cloruro de β -feniletilo, 0,63 g de bicarbonato sódico y 15
ml de dimetilformamida anhidra. Por separación del disolvente,
15 dilución con agua, extracción con cloroformo, secado,
evaporación y cristalización con éter, se obtiene un producto
cristalino que se recristaliza en acetato de etilo para dar
0,5 g de 2'-hidroxi-2-(β -feniletil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó,
p.f. 151,0°C.

20 De la misma manera anterior, se preparan los siguientes
compuestos: 2'-hidroxi-2,4,5-trimetil-6,7-benzomorfanó,
p.f. 207,0°C; 2'-hidroxi-2-(γ -ciano-n-propil)-4,5-dimetil-6,7-
benzomorfanó, p.f. 163,5°C; 2'-hidroxi-2-(β -cianoetil)-4,5-
dimetil-6,7-benzomorfanó, p.f. 129,0°C; 2'-hidroxi-2-ciclo-
propilmetil-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó, p.f. 187,0°C; 2'-
25 hidroxi-2-(γ -metil- β -butenil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó
p.f. 183,0°C, etc.

EJEMPLO 5

30 Se hacen reaccionar 775 g de cloruro de p-anisilo con
469 g de magnesio en 3600 g de éter anhidro para dar una
solución etérea de cloruro de p-anisilmagnesio. Esta solución
se agrega gota a gota a una suspensión de 822 g de yoduro de



1 1,3,4-trimetilpiridinio en 1157 g de éter anhidro con agita-
ción y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante
7 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución de
541 g de cloruro amónico en 541 g de agua y se agita durante
5 un rato. Se separa la capa etérea y se sacude con 2700 g de
ácido clorhídrico al 10 %. La capa ácida se alcaliniza con
solución acuosa de amoniaco al 28 % y se extrae con 3000 g de
éter. La capa etérea se lava con una solución acuosa saturada
de 3000 g de cloruro sódico, se seca sobre 270 g de sulfato
10 sódico anhidro, se filtra y se concentra. El concentrado se
disuelve en una mezcla de 859 g de metanol y 1084 g de solu-
ción de hidróxido sódico 1N, se añaden 81 g de borohidruro
sódico y la mezcla resultante se agita a 55-60°C durante 2
horas. A la mezcla de reacción se añaden 3620 g de agua y la
15 mezcla resultante se extrae con 2070 g de éter. El extracto
se seca sobre 181 g de sulfato sódico anhidro y se filtra.
Se concentra el filtrado para dar una mezcla de 2-(p-metoxi-
bencil)-1,4,5-trimetil-2,3,3,6-tetrahidropiridina y 2-(p-me-
toxibencil)-1,3,4-trimetil-2,3,3,6-tetrahidropiridina en una
20 proporción de 49:29 en peso (determinado por análisis cromatográfico de gases).

Por destilación de la mezcla (100 g) se obtiene
2-(p-metoxibencil)-1,3,4-trimetil-2,3,3,6-tetrahidropiridina
como una fracción que hierve a 128-130°C/0,7 mm Hg y 2-(p-me-
25 toxibencil)-1,4,5-trimetil-2,3,3,6-tetrahidropiridina (21 g)
como una fracción que hierve a 135-140°C/0,7 mm Hg. Además,
la mezcla (245 g) se hace reaccionar con 90 g de ácido oxálico
en metanol. El oxalato resultante se recristaliza dos veces
en una mezcla de acetona y metanol, se trata con álcali
30 amoniacal, se extrae con éter y se concentra para dar 2-(p-
metoxibencil)-1,4,5-trimetil-2,3,3,6-tetrahidropiridina (82 g).



1 Se calienta a reflujo durante 22 horas una solución
de 123 g de 2-(p-metoxibencil)-1,4,5-trimetil-2,3,3,6-tetrahi
dropiridina en 914 g de ácido bromhídrico al 47 %. Alcalinizan
do con amoniaco acuoso concentrado, extrayendo con cloroformo,
5 evaporando el disolvente y triturando con acetona, se obtie-
nen cristales crudos que se recristalizan en metanol para dar
48 g de 2'-hidroxi-2,4,5-trimetil-6,7-benzomorfan, p.f. 207°C.

De la misma forma, se preparan los siguientes com-
puestos: 2'-hidroxi-2-(β -feniletíl)-4,5-dimetil-6,7-benzomor
fano, p.f. 151,0°C; 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]
10 -4,5-dimetil-6,7-benzomorfan, p.f. 93,0-102,0°C, etc.

EJEMPLO 6

A una solución de 1,1 g de 2'-hidroxi-4,5-dimetil-
6,7-benzomorfan en 30 ml de metanol se añaden 1,0 g de acrí
lonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo durante una ho-
15 ra. Por evaporación del exceso de acrílonitrilo y del disol-
vente y trituración con acetona, se obtienen cristales crudos
que se recristalizan en metanol para dar 2'-hidroxi-2-(β -cía
noetil)-4,5-dimetil-6,7-benzomorfan, p.f. 129,0°C. De la mis
20 ma manera, se prepara 2'-hidroxi-2-[β -(p-fluorbenzoil)etil]-4,5
-dimetil-6,7-benzomorfan, p.f. 185,0-193,0°C (desc.).

EJEMPLO 7

A una solución de 1,0 g de potasio en 30 ml de
terc-butanol, se añaden 3,0 g de 2'-hidroxi-2- β -fenetil-2-[γ -
25 (p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfan y la
mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos. Por dilución
con agua, extracción con cloroformo, lavado con agua, secado
y evaporación del disolvente, se obtiene un residuo amorfo que
se cromatografía sobre ácido silícico para dar 2'-hidroxi-[γ -
30 (p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfan, p.f.
93,5-104,5°C.



EJEMPLO 8

A una solución de 1,96 g de ácido β -(p-fluorbenzoil)propiónico en 40 ml de cloroformo se añaden 1,01 g de trietilamina y 1,09 g de cloroformiato de etilo a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos, se añade 2'-hidroxi-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó y se continúa agitando durante la noche. Por dilución con cloroformo, lavado con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato sódico acuoso y agua sucesivamente, secado y evaporación del disolvente, se obtiene 2'-[β -(p-fluorbenzoil)propioniloxi]-2-[β -(p-fluorbenzoil)propionil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó. Este producto se agrega a una suspensión de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 6 horas. Por descomposición del exceso de hidruro de litio y aluminio con agua, filtración con celite, dilución con agua, extracción con cloroformo, secado y evaporación del disolvente, se obtiene 2'-hidroxi-2-[δ -(p-fluorfenil)- δ -hidroxi-n-butil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó. Este compuesto se disuelve en 20 ml de acetona y se añade gota a gota reactivo de Jones 8N (una mezcla de trióxido de cromo, ácido sulfúrico concentrado y agua), entre -5°C y 0°C, hasta que el color rojo del reactivo de Jones no se desvanece tan rápidamente. Por dilución con agua de hielo, alcalinización con amoníaco acuoso, extracción con cloroformo, lavado y evaporación del disolvente, se obtiene 2'-hidroxi-2-[γ -(p-fluorbenzoil)-n-propil]-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó crudo que se cromatografía sobre ácido silícico, p.f. 92,0-104,0°C.

1

5

10

15

20

25

30



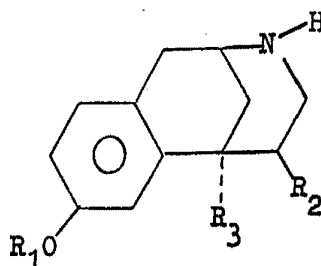
1 Preparación de 2'-hidroxi-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 15 g de 2'-hidroxi-2,4,5-trimetil-6,7-benzomorfanó y 35 g de anhídrido acético. Después de separar el anhídrido acético la mezcla de reacción se disuelve en benceno, se lava con carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla del compuesto acetílico así obtenido, 14 g de bromuro de cianógeno y 60 ml de cloroformo y después el cloroformo se separa por destilación. A la mezcla se añaden 170 ml de ácido clorhídrico al 6 % y se continúa calentando a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se alcaliniza con amoníaco, se extrae con una mezcla de butanol y benceno, se seca, se filtra y concentra. El concentrado se cristaliza con acetona y se recristaliza en metanol para dar 2'-hidroxi-4,5-dimetil-6,7-benzomorfanó (6,5 g), p.f. 221,6°C.

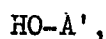
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de derivados de 4,5-dialquil-6,7-benzomorfanó que consiste en hacer reaccionar un derivado de 6,7-benzomorfanó 2-no sustituido de fórmula:



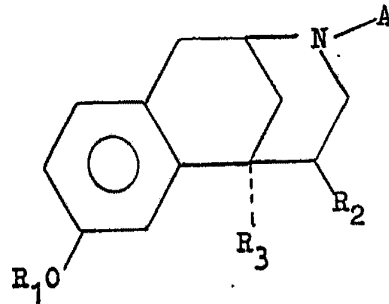
con un derivado reactivo de un alcohol de fórmula:





1 opcionalmente seguido de eliminación del grupo protector pa
ra dar un derivado de 6,7-benzomorfano 2-sustituído de fór-
mula:

5



10 donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo acilo; R_2 y R_3 son cada uno de ellos un -
grupo alquilo inferior; A es un grupo alquilo inferior, un
grupo cianoalquilo inferior, un grupo benzoilalquilo infe-
rior que puede llevar uno o más substituyentes tales como -
15 halógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 , un grupo aralquilo
inferior, un grupo alquenilo inferior o un grupo cicloal-
quil(inferior)alquilo inferior y A' es un grupo como el de-
finido para A o un grupo benzoilalquilo inferior cuyo grupo
carbonilo está enmascarado con un grupo protector adecuado.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el derivado reactivo del alcohol es un haluro.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

25

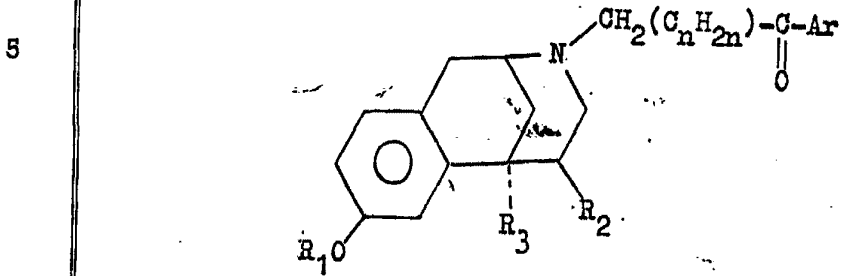
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ace-
tilo y A es un grupo alquilo inferior, un grupo cianoalqui-
lo inferior, un grupo benzoilalquilo inferior, un grupo aral-
quilo inferior o grupo alquenilo inferior, y sus sales de -
30



1 adición de ácido.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un derivado de 6,7-benzomorfano de fórmula:



10 y sus sales de adición de ácido, donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo acilo; R_2 y R_3 son cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, Ar es un grupo fenilo, un grupo halofenilo o un grupo alcoxifenilo (inferior)fenilo y n es un número entero de 1 o 2.

15 7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo, y sus sales de adición de ácido.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde n es un número entero igual a 2, y sus sales de adición de ácido.

20 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5-DIALQUIL-6,7-BENZOMORFANO.

25

30



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva que consta de veinticuatro pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 29 de Marzo de 1.974

5 BERNARDO UNGERZA
p.p.

10

15

20

25

30