

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

445494

(19) ES	(11) NÚMERO (21)	(10) AT
(22) FECHA DE PRESENTACION		
24 FEB. 1976		

P.- 62.354
7891/75

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NÚMERO 7891/75	(32) FECHA 25.2.75	(33) PAIS G. Bretaña
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOMORFANO"		
(71) SOLICITANTE (ES) ACF CHEMIEFARMA N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Straatweg 2, Maarssen, Holanda		
(72) INVENTOR (ES) Antony Marie Akkerman y Geertruida Cornelia van Leeuwen		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

5 Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados de 6,7-benzomorfanos, a métodos para su preparación, y a ciertos nuevos compuestos intermedios.

Algunos 6,7-benzomorfanos se han sintetizado ya antes (E.L. May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 257 (1955)) y se probaron como posibles analgésicos. Algunos benzomorfanos se han usado con éxito en medicina; véase, por ej. N.B. Eddy y E.L. May en International Series of Monographs in Organic Chemistry, Vol. 8, Parte II (B), Pergamon Press (1966); A.F. Casy en Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 7 (2) 229 (1970), Butterworths; H. W. Kosterlitz, H.O.J. Collier y J.E. Villarreal "Agonist and Antagonist actions of narcotic analgesic drugs". McMillan (1972). Usualmente, estos 6,7-benzomorfanos tienen un átomo de carbono cuaternario en la posición 5, mientras que la posición 9 está sustituida por un sólo grupo metilo o etilo (Con "átomo de carbono cuaternario" queremos decir un átomo de carbono que tiene sus cuatro valencias unidas a átomos de carbono que no pertenecen a grupos funcionales).

10
15
20

Se han descrito también 6,7-benzomorfanos que están exentos de sustituyente en la posición 5,

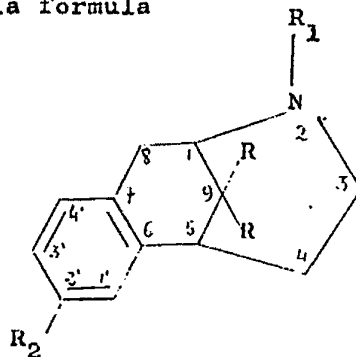
25

pero que tienen un sólo sustituyente en la posición 9
(T. Oh Ishi, A.E. Jacobson, R.S. Wilson, H.J.C. Yek y
E.L. May, J. Org. Chem. 39, 1347 (1974)). Estos com-
puestos no contienen ningún átomo de carbono cuaternario,
5 como ocurre también con los 6,7-benzomorfanos que
no llevan sustituyente ni en la posición 5 ni en la po-
sición 9, y que han sido descritos por ej. por K. Kane-
matsu, R. T. Parfitt, A.E. Jacobson, J.H. Ager y E.L.
May, J. Am. Chem. Soc, 90 1064 (1968); K. Kanematsu, M.
10 Takeda, A.E. Jacobson y E.L. May, J. Med. Chem. 12, 405
(1969); K. Mitsuhashi, S. Shiotani, R. Oh-Uchi y H. Shi-
raki, Chem. Pharm. Bull. 17, 434 (1969); M. Takeda, A.E.
Jacobson, K. Kanematsu y E.L. May, J. Org. Chem. 34,
4154 (1969); E.L. May y M. Takeda, J. Med. Chem. 13,
15 805 (1970).

Los 6,7-benzomorfanos con átomos de carbono
cuaternarios tanto en la posición 5 como en la 9 son
conocidos por la solicitud de patente holandesa, de los
mismos autores que la presente, N^o 69.08529, y la corres-
20 pondiente Patente Británica N^o 1299669. En esta Memoria
descriptiva de la solicitud de patente holandesa, se han
descrito claramente 6,7-benzomorfanos con sólo un átomo
de carbono cuaternario en la posición 9. Su preparación
se da en los ejemplos 8 y 9 de la memoria descriptiva de
25 la patente holandesa. Sin embargo, desde que se presentó

esta solicitud, se ha podido observar que los compuestos obtenidos en estos dos Ejemplos no tienen la estructura propuesta entonces. De hecho, en las reacciones descritas en los Ejemplos 8 y 9 de la memoria descriptiva de la patente holandesa, tiene lugar una reestructuración con el resultado de que los compuestos formados son isómeros de los 6,7-benzomorfanos deseados. Así pues, los Ejemplos 8 y 9 son incorrectos, y la solicitud de patente Holandesa nº 69.08529 sólo se refiere a 6,7-benzomorfanos que tienen dos átomos de carbono cuaternarios.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 6,7-benzomorfanos en los que el átomo de carbono en posición 9 es cuaternario y el átomo de carbono en posición 5 lleva un átomo de hidrógeno, tienen propiedades farmacéuticas útiles. Estos derivados comprenden compuestos de la fórmula



en la que cada R es un grupo alcohilo inferior (es decir de hasta 6 átomos de carbono), preferiblemente metilo; R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo,

haloalcohilo, alquenido, haloalquenido, alquinilo, cicloalcohilo, cicloalquenido, cicloalcoholalcohilo, cicloalquenalalcohilo, cicloalcoholidenalcohilo, aralcohilo, heteroalilalcohilo o heterocicloalcoholalcohilo;
5 R_2 es hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi o aciloxi; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se incluyen también los isómeros ópticos de estos compuestos.

Estos compuestos son nuevos y constituyen uno de los aspectos de la presente invención. En
10 adelante se denominan colectivamente "compuestos de la invención".

Entre los compuestos preferidos están aquéllos en que R es metilo, R_2 es hidroxilo, y

- (a) R_1 es hidrógeno,
- 15 (b) R_1 es metilo, particularmente los (-)-enantiómeros de estos derivados;
- (c) R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$, particularmente los (-)-enantiómeros de estos derivados;
- 20 (d) R_1 es $-\text{CH}_2-(\text{ciclobutilo})$; ó
- (e) R_1 es tetrahidrofurfurilo.

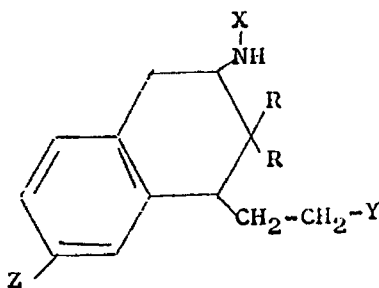
Se ha comprobado en la invención que, según la naturaleza de los sustituyentes (fundamentalmente R_1), los compuestos de la invención pueden poseer, no sólo
25 lo actividad analgésica central o antagonista de la mor-

fina, sino también una combinación de estas propiedades. Los compuestos que muestran la combinación de propiedades pueden considerarse analgésicos con mucha menor posibilidad de desarrollo de tolerancia y hacerse adictos que los medicamentos usuales similares a la morfina.

Los compuestos de fórmula I en los que R es metilo, R₂ es hidroxilo y R₁ es hidrógeno tienen una baja actividad farmacológica, pero están entre los compuestos preferidos de la invención porque son particularmente útiles como compuestos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención.

La invención comprende también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un diluyente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable.

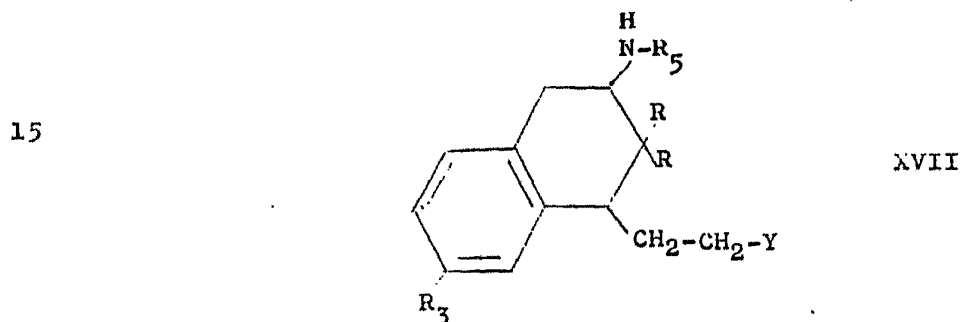
Los compuestos de la invención pueden prepararse por un procedimiento que comprende someter a una reacción de cierre de anillo a un derivado de tetrahydro-naftalano de fórmula



III

donde R es como se ha definido antes, Y es un átomo o grupo sustituible, X es R_1 como se ha definido antes, o es un átomo o grupo sustituible por R_1 , y Z es R_2 como se ha definido antes, o es un átomo o un grupo sustituible por R_2 , tratar el compuesto así formado del modo necesario para sustituir X y/o Z por el R_1 y/o R_2 deseado, respectivamente, y, si se desea, formar una sal del compuesto así formado. Y es, preferiblemente, un átomo de halógeno sustituible, particularmente un átomo de cloro.

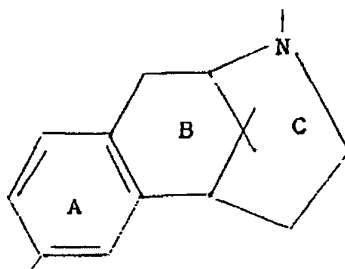
Un material de partida preferido en este procedimiento tiene la fórmula



donde R e Y son como se han definido antes, R_3 es hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, y R_5 es un grupo alcohol, cicloalcohol o cicloalcoholalcohol.

En el procedimiento de la presente invención, el sistema de anillo del 6,7-benzomorfan

5

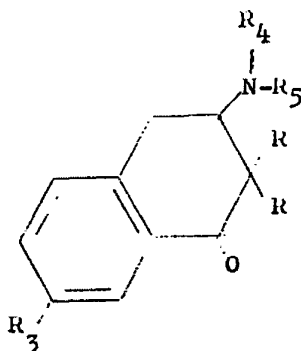


II

se obtiene formando el anillo C como última etapa en una serie de operaciones, dirigidas al cierre del anillo de los derivados de 1-(beta-haloetil)-3-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de fórmula III, en los que Y representa un átomo de halógeno.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse a partir de derivados de 3-amido-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona de fórmula

20



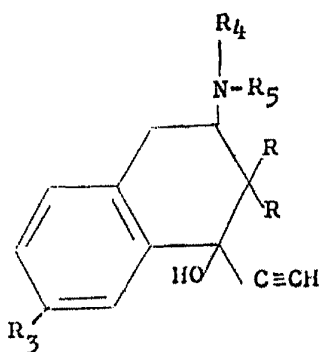
IV

25

en la que R es como se ha definido antes, y preferiblemente es un grupo metilo, R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, R₄ es un grupo acilo, y prefe-

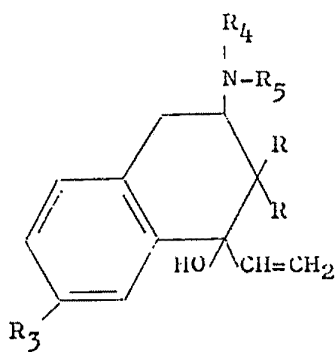
riblemente un grupo sulfonilo sustituido, y en particular un grupo o-toluensulfonilo, y R_5 es un grupo alcoholo, cicloalcoholo, o cicloalcoholalcoholo. Preferiblemente, R_5 es un grupo alcoholo, en particular un grupo metilo. Para los expertos en la técnica estará claro que R_5 puede representar también otros sustituyentes, siempre que no sean lábiles en los procesos sintéticos posteriores y no interfieran con los mismos.

Los compuestos de fórmula IV pueden convertirse en los compuestos de fórmula III,
a) haciéndolos reaccionar con un acetiluro de metal alcalino para formar un compuesto de fórmula



b) reduciendo parcialmente el grupo etinilo, para formar un compuesto de fórmula

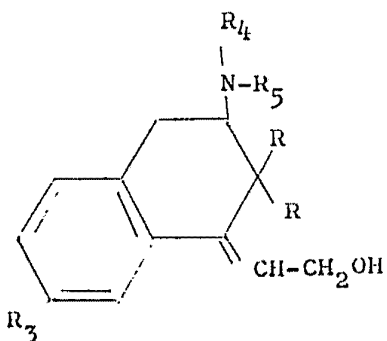
5



XI

c) isomerizando el compuesto de fórmula XI con ácido diluido, para formar el compuesto de fórmula

10

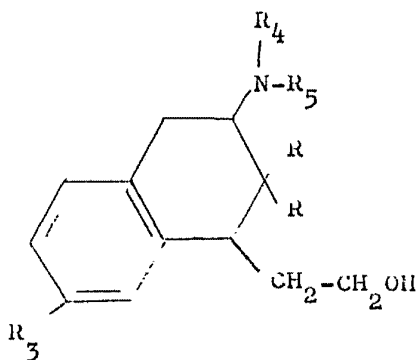


XII

15

d) o bien convirtiendo directamente el compuesto de fórmula XII, por reducción, en el compuesto de fórmula

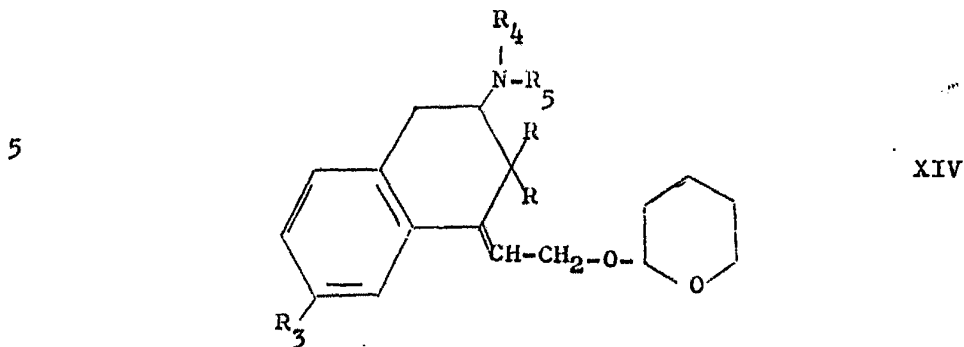
20



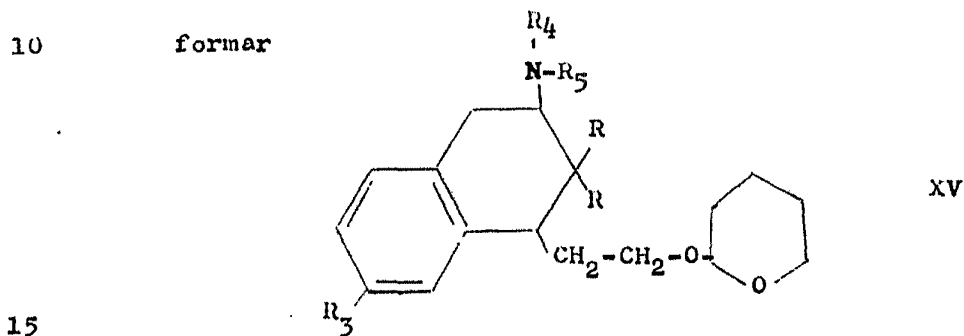
XIII

25

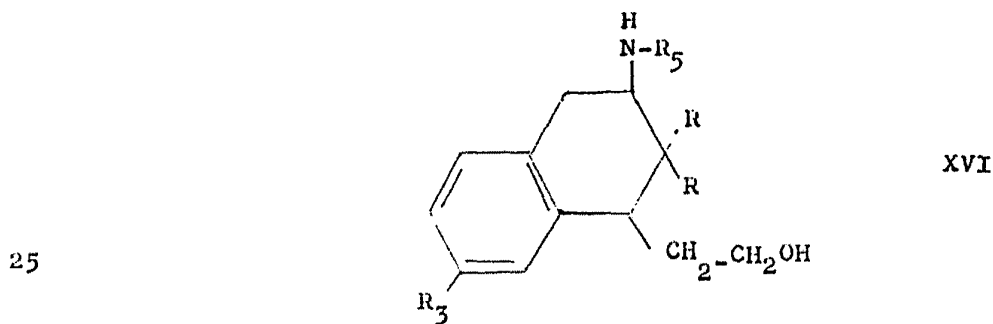
o convirtiendo el compuesto de fórmula XII en el éter de tetrahidropirranilo, de fórmula



y reduciendo después el compuesto de fórmula XIV para formar



y después, o bien convirtiendo el compuesto de fórmula XV en el compuesto de fórmula XIII por hidrólisis ácida, o por desacilación bajo condiciones reductoras suaves, y, si es necesario, hidrólisis del compuesto XIII ó XV, para formar el aminoalcohol

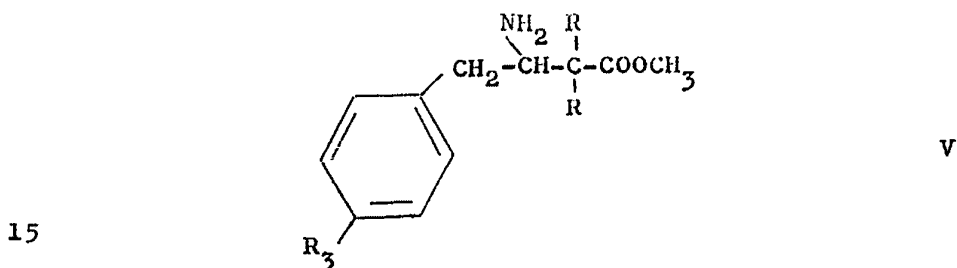


Alternativamente, el compuesto XII puede desacilarse bajo condiciones reductoras suaves, con la simultánea saturación del enlace olefínico para formar el aminoalcohol XVI. El aminoalcohol XVI se convierte después en el compuesto de fórmula III deseado.

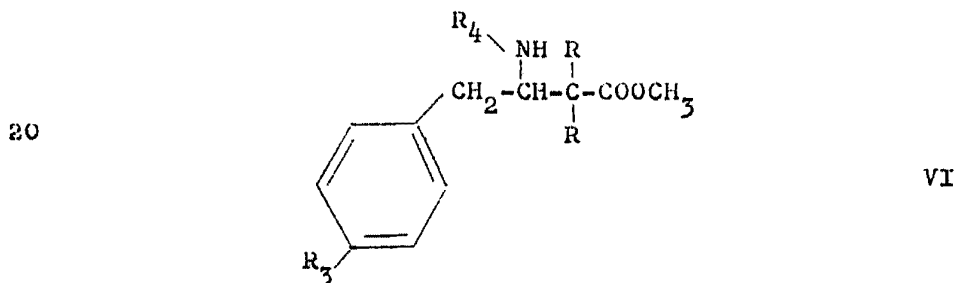
Los compuestos de fórmula IV son nuevos, igual que los compuestos de fórmula XVII.

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse:

10 a) acilando un éster de aminoácido de fórmula

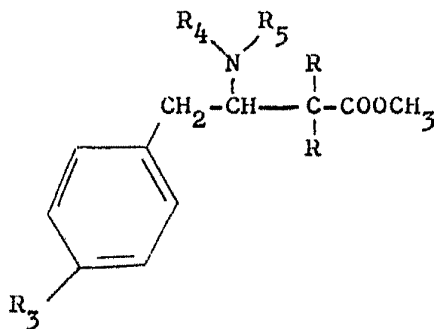


para formar el correspondiente éster acilaminoéster de fórmula



25 b) si se desea, alcoholando el éster de fórmula VI para formar el éster de alcoholamida

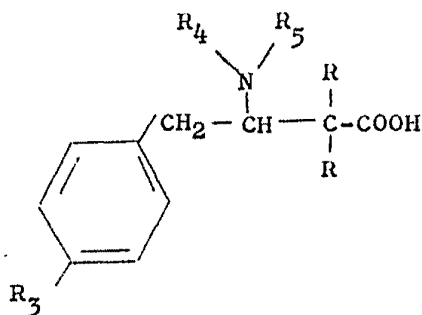
5



VII

c) saponificando el éster VI ó VII para formar

10



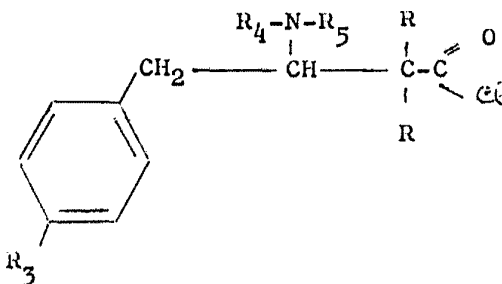
VIII

15

(donde R₅ puede ser hidrógeno);

d) convirtiendo el compuesto de fórmula VIII en el cloruro de amidoacilo de fórmula

20



IX

25

e) convirtiendo el compuesto de fórmula IX, por cierre del anillo, en un compuesto de fórmula IV. Los compuestos en los que R_5 es un átomo de hidrógeno pueden alcoholarse después, si se desea.

5 En el procedimiento anterior para preparar los compuestos de fórmula IV, el éster V de aminoácido (que se describe en la memoria descriptiva Holandesa Nº 69.08527) se acila del modo usual para estos compuestos, para formar el éster acilamínico VI. La función amida de este éster puede alcoholarse después con
10 un halogenuro de alcoholo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como benceno o dimetilformamida, para dar el éster de fórmula VII.

15 El compuesto IX se hace reaccionar en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar lugar al cierre del anillo y formar el derivado de 3-amido-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona de fórmula IV. Será evidente que, si se omite la alcoholación del compuesto VI, pero se siguen efectuando las operaciones posteriores, esto dará como resultado un compuesto IV en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno. En la operación siguiente de la síntesis de los compuestos de la invención, no obstante, es deseable que el compuesto IV no contenga un
20 átomo de hidrógeno activo, de modo que cuando R es hi-
25

drógeno, este átomo se sustituye preferiblemente por otro grupo R_5 .

5 En el procedimiento antes descrito para convertir compuestos de fórmula IV en compuestos de fórmula III, los compuestos IV se hacen reaccionar primero con un compuesto de metal alcalino y acetileno, preferi-
blemente acetiluro de litio, que preferiblemente se transforma en un complejo con etilendiamina, para formar el aducto X. El grupo etinilo del compuesto X se reduce
10 después parcialmente a un grupo vinilo, dando así el compuesto XI, que posee una función alcohol alílico. Esta reducción parcial se efectúa preferiblemente por hidrogenación catalítica con paladio sobre carbonato de calcio como catalizador. Los mejores resultados se ob-
15 tienen si también hay presente paladio sobre carbón.

Bajo la influencia de un ácido diluido, el compuesto XI experimenta una reestructuración alílica para formar el compuesto XII, que también es un alcohol alílico pero que tiene un grupo hidroxilo terminal.
20 Un medio adecuado para esta reestructuración es una mezcla de ácido sulfúrico acuoso diluido y dioxano. La formación del alcohol no saturado XII a partir de la cetona IV tal como se ha descrito aquí, puede considerarse como una variante del método de Dimroth para la síntesis de cicloalcoholidenetanoles a partir de cicloalcanonas (k.
25

Dimroth, Ber. 71, 1333 (1938)).

La reducción del compuesto XII por hidrogenación catalítica da como resultado la saturación del doble enlace exocíclico, dando el compuesto XIII.

5 En determinadas circunstancias, esta hidrogenación causa también la reducción del grupo hidroxilo terminal, y se genera un producto que contiene un grupo etilo en la posición 1, en lugar de un grupo beta-hidroxietilo. Este es el caso, por ejemplo, cuando la hidrogenación

10 se efectúa con óxido de platino como catalizador y alcohol como disolvente. Esta hidrogenolisis no deseada puede suprimirse realizando la hidrogenación en un medio básico, por ej. en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina. También pueden obtenerse buenos

15 resultados si el compuesto XII se convierte primero en el éter de tetrahidropiraniolo de fórmula XIV, y después se hidrogena, por ej. con paladio como catalizador. A partir del éter reducido XV se forma el compuesto de beta-hidroxietilo XIII por hidrólisis ácida.

20 El compuesto XV, y otros compuestos de la síntesis que proceden del mismo, tiene dos átomos de carbono asimétricos (C_1 y C_5), formando así una mezcla de dos diastereoisómeros. Estos no se separan, sino que se someten a una reacción en la que se desdobra el grupo acilo R_4 . Para este fin se requieren condiciones suaves

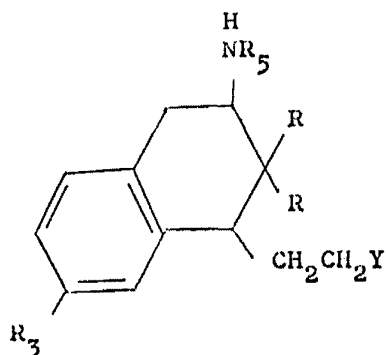
25

de reacción, porque el grupo amido tiende a desprenderse, con formación de un enlace doble entre los átomos de carbono C_3 y C_4 . El grupo acilo preferido en esta síntesis, arilsulfonilo, particularmente p-toluen sulfonilo, pueden separarse por reducción en condiciones suaves. Un método apropiado para esta reducción es la conversión de los compuestos XIII o XV, por reducción con un metal alcalino, preferiblemente sodio, en amoníaco líquido. Una vez separado el grupo acilo, con la eventual separación hidrolítica ácida posterior del grupo tetrahidropiraniilo, se forma el aminoalcohol XVI, en forma de una mezcla de dos isómeros ópticos.

Otra posibilidad, que en realidad es el camino más corto para alcanzar el compuesto XVI, es la reducción del doble enlace y la simultánea separación reductora del grupo arilsulfonilo del compuesto XII por medio de la técnica antes citada, o sea por reducción con un metal alcalino en disolución en amoníaco líquido.

El aminoalcohol XVI se trata para sustituir el grupo hidroxilo por un átomo de halógeno Y. Puede usarse ventajosamente cloruro de tionilo, que convierte el clorhidrato del compuesto XVI, disuelto en un disolvente inerte tal como cloroformo, en el producto de reacción

5



XVII

10

que consta de los clorhidratos de dos derivados diastereoisómeros de 1-(beta-cloroetil)-3-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en los que R, R₃ y R₄ son como se han definido antes, e Y es un átomo o grupo sustituable, preferiblemente un átomo de halógeno, y particularmente un átomo de cloro. El compuesto XVII, en el que Y = Cl, con sustituyentes sobre C₁ y C₃ en posición trans-, no se presta al cierre del anillo para formar el sistema de anillo de 6,7-benzomorfanó. Sin embargo, como su clorhidrato es menos soluble en cloroformo que el cis-diastereoisómero, este isómero inservible puede separarse en gran parte de la mezcla por filtración.

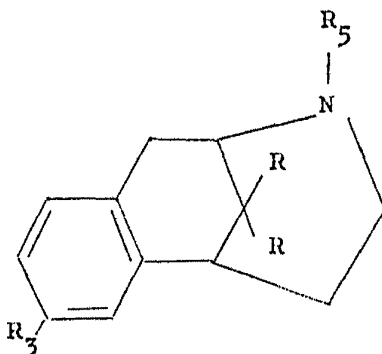
20

Si la disolución que queda se hace luego alcalina, el isómero cis disponible del compuesto XVII se cicliza fácilmente, formando el 6,7-benzomorfanó, de fórmula

25

12.2.76

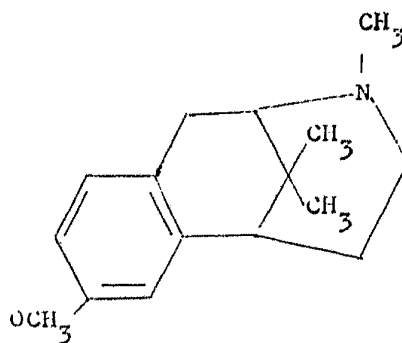
5



XVIII

mientras que cualquier isómero trans- del compuesto
 10 XVII que haya aún presente permanece inalterado. La
 separación y la purificación pueden efectuarse por cris-
 talización de los clorhidratos. En el compuesto XVIII
 R, R₃ y R₅ son como se han definido antes. Sin embargo,
 se prefieren los compuestos en los que R representa un
 15 grupo metilo, R₃ un átomo de hidrógeno o un grupo meto-
 xi, y R₅ un grupo metilo, y particularmente si R₃ es un
 grupo metoxi; véase fórmula XIX:

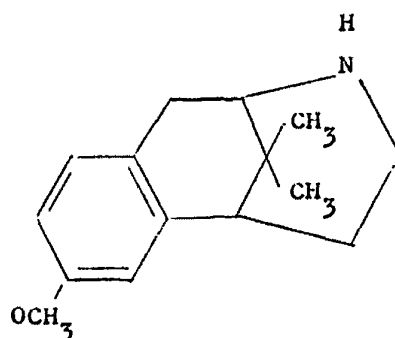
20



XIX

25

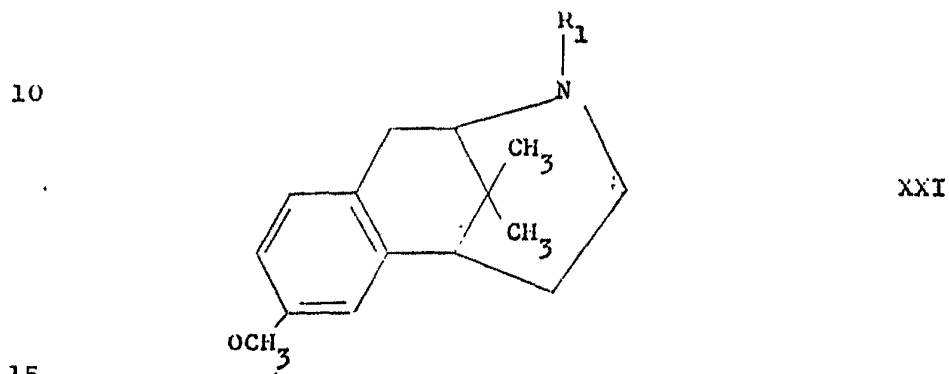
El compuesto XVIII, por ej. el compuesto preferido XIX, puede convertirse en derivados de 6,7-benzomorfanos de fórmula I como sigue. El compuesto XIX puede convertirse en el compuesto según la fórmula I en el que R y R₁ son grupos metilo y R₂ es un grupo hidroxilo, tratando el compuesto XIX con un agente de escisión del éter, tal como bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno. El compuesto XIX puede tratarse también con un agente que elimine el grupo metilo del grupo amino. Puede usarse el bromuro de cianógeno, que es corriente para este fin en la química de los benzomorfanos, dando un compuesto según la fórmula I en el que R es un grupo metilo, R₁ un átomo de hidrógeno y R₂ un grupo metoxi, representado por la fórmula $\lambda\lambda$



XX

En el compuesto XX pueden introducirse sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno, con el significado indicado para R₁ (excepto hidrógeno), por alcoholación

directa con halogenuros de alcoholo, o, indirectamente, por acilación con halogenuros de acilo, seguida de reducción de los grupos acilo a grupos alcoholo por medio de hidruros metálicos complejos, tales como hidruro de litio y aluminio. Ambos métodos son corrientes en la química de los benzomorfanos (Solicitud de Patente Holandesa 69.08529). Así pues, se forman compuestos de fórmula XXI



en los que R_1 tiene el significado antedicho (excepto hidrógeno).

El grupo metoxi de los compuestos de fórmula XXI puede sustituirse por sustituyentes según el significado indicado para R_2 , convirtiendo primero el grupo metoxi en un grupo hidroxilo y, si es necesario, alcoholando o acilando después el grupo hidroxilo, o eliminando el grupo hidroxilo por reducción (E. Vowinkel y Ch. Wolff, Chem. Ber, 107, 907 (1974)). También es posible convertir primero el grupo metoxi en un grupo hidroxilo,

antes de introducir el sustituyente R_1 como se ha indi-
cado antes, y alcoholar o acilar después el grupo hidro-
xilo, si es necesario. En ambos casos se obtienen deri-
vados de 6,7-benzomorfanó según la fórmula I, en los
5 que R representa un grupo metilo, R_1 es como se ha defi-
nido antes (excepto hidrógeno) y R_2 es como se ha defi-
nido anteriormente.

Como en el sistema de anillo del 6,7-ben-
zomorfanó el anillo de piperidina sólo puede unirse de
10 forma cis al núcleo de tetrahidronaftaleno, los compues-
tos según la fórmula I sólo pueden existir de forma ra-
cémica, a pesar de la presencia de dos átomos de carbo-
no asimétricos.

Por resolución en los antípodos, pueden
15 obtenerse un enantiómero levo y uno dextro a partir de
los compuestos de fórmula I. Estos enantiómeros forman
parte también de la invención. Para obtener estos enan-
tiómeros ópticamente activos se resuelven preferiblemen-
te compuestos con $R_1 = H$, seguido por la sustitución so-
20 bre el átomo de nitrógeno según los métodos antes cita-
dos. Para la resolución misma pueden usarse ácidos ópticamente
activos, tales como ácido tartárico (+) y (-).

Para comprender la invención de modo más
completo se dan los Ejemplos siguientes, sólo a modo de
25 ilustración. En los Ejemplos 1 a 14 se ilustra la prepa-

ración de compuestos intermedios.

Ejemplo 1

5 2,2-dimetil-4-(p-metoxifenil)-3-(p-toluensulfonamido)butirato de metilo

10 A una disolución de 251 g de 3-amino-2,2-dimetil-4-(p-metoxifenil)butirato de metilo y 121 g de trietilamina en 750 ml de cloroformo, se le añade, con
15 agitación mecánica y enfriando con agua de hielo, una disolución de 210 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 500 ml de cloroformo. Una vez completada la adición que se efectúa a tal velocidad que la temperatura de la
mezcla de reacción no excede de 25°C, la agitación se
20 continúa durante 1,5 horas. La disolución se lava después con agua, con ácido clorhídrico diluido y de nuevo con agua, subsiguientemente. Después de secar, el disolvente orgánico se elimina por arrastre con vapor en
vacío. El residuo se trata con éter, lo que da como resultado la cristalización del compuesto buscado. Cristales blancos, que funden a 126-127°C. Rendimiento, 85%.

Ejemplo 2

25 2,2-dimetil-4-(p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-toluensulfo-

namido)butirato de metilo

Una disolución de 405 g de 2,2-dimetil-
-4-(p-metoxifenil)-3-(p-toluensulfonamido)butirato de
metilo en 1800 ml de dimetilformamida seca se añade a
5 una suspensión, agitada mecánicamente, de 52,8 g de hi-
druro de sodio en 320 ml del mismo disolvente. Después
de calentar la mezcla de reacción a 80°C durante 1 ho-
ra, se enfría al añadir 93 ml de yoduro de metilo. Des-
pués de un período adicional de calentamiento (bajo re-
10 flujo), la mezcla, una vez enfriada, se vierte en gran
cantidad de agua. Se separa un producto de cristaliza-
ción blanco. Una vez filtrado y seco, funde a 132-134°C.
Rendimiento, 96%.

15

Ejemplo 3

Acido 2,2-dimetil-4-(p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-toluen-
sulfonamido)butírico.

Una disolución de 418 g de 2,2-dimetil-4-
20 (p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)butira-
to de metilo en 2350 ml de etanol, se mezcla con una di-
solución de 248 g de hidróxido de potasio en 370 ml de
agua. Después de hacer hervir la mezcla durante 4 horas,
se enfría y se acidifica por adición de ácido clorhídri-
co 6 N. El compuesto buscado se separa en forma de cris-
25

12.2.76

tales blancos, que funden a 175-176°C. Rendimiento, 96%.

Ejemplo 4

5 Cloruro de 2,2-dimetil-4-(p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-
-toluensulfonamido)butirilo.

Una mezcla de 283 g de ácido 2,2-dimetil-
-4-(p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)butíri-
co, 1500 ml de benceno seco, y 430 ml de cloruro de tio-
10 nilo, se hace hervir durante 3 horas. Después de la eli-
minación del material volátil por evaporación en vacío, el
residuo se toma en tolueno, y el disolvente se evapora
en vacío. Este procedimiento se repite dos veces, y des-
pués se efectúa la cristalización del producto oleoso
15 inicialmente, por tratamiento con éter; punto de fusión,
110-111°C.

Ejemplo 5

20 3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensul-
fonamido)-1(2H)-naftalenona.

A una disolución enfriada (con agua de
hielo) y agitada de 256 g. de cloruro de 2,2-dimetil-4-
-(p-metoxifenil)-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)butirilo
25 en 1500 ml. de benceno seco se le añaden, más bien con

rapidez, 195 g. de cloruro de aluminio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 25 minutos más, y después se vierte sobre una mezcla de hielo y 950 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la capa orgánica se separa, mientras que la capa acuosa se agita dos veces con benceno. Las disoluciones orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua, y de nuevo dos veces con una disolución acuosa de carbonato de potasio, y después, una vez secado, todo el conjunto se concentra en vacío. El residuo se toma en éter, lo que lleva a la cristalización del producto buscado. Cristales, blancos que funden a 119-120°C. Rendimiento 82%.

15

Ejemplo 6

2,2-dimetil-1-etinil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol.

Una suspensión de 100 g de acetiluro de litio-etilendiamina en 1400 ml de tetrahidrofurano seco se satura con acetileno. A esta suspensión, que se agita mecánicamente y se baña continuamente con acetileno, se le añade una disolución de 250 g de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1(2H)-naftalenona en 650 ml de tetrahidrofurano seco. La adición

12.2.76

tarda unos 20 minutos, manteniéndose la temperatura de la mezcla en 25-30°C. Al cabo de 30 minutos más, la mezcla de reacción se vierte en una disolución de 160 g. de cloruro de amonio en 1500 ml. de agua. Los productos de la reacción se extraen de la mezcla por medio de una agitación con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con ácido clorhídrico diluido, y de nuevo dos veces con agua. Una vez seca, la disolución orgánica se evapora en vacío, dejando un residuo que se disuelve en éter. De esta disolución, el producto se separa en forma de cristales blancos que funden a 148-150°C. Rendimiento, 90%

Ejemplo 7

2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidro-1-vinil-1-naftol.

Una mezcla de 205 g de 2,2-dimetil-1-etinil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol, 0,8 g de paladio al 0,5% sobre carbonato de calcio, 0,8 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal, y 1000 ml de acetato de etilo, se somete a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente. Tras la absorción de 1200 ml de hidrógeno, los catalizadores se extraen por filtración. La disolución se concen

tra por evaporación en vacío de la mayor parte del disolvente, tras lo cual el producto cristaliza en forma de cristales blancos que funden a 152-154°C. Rendimiento, 95%.

5

Ejemplo 8

2,2-dimetil-1(2-hidroxiethyliden)-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

10

Una mezcla agitada de 149 g de 2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidro-1-vinil-1-naftol, 1200 ml de dioxano, y 1380 ml de ácido sulfúrico 0,5 N, se calienta hasta que se alcanza, al cabo de 40 minutos, una temperatura de 90°C.

15

La mezcla se mantiene a esa temperatura durante 2,5 horas, y después se enfría y se somete a extracción tres veces con cloroformo. La disolución en cloroformo se lava con una gran cantidad de agua, y después, una vez seca, se evapora en vacío. El residuo se disuelve en acetona. A partir de esta disolución, el producto se separa en forma de cristales blancos que funden a 142-144°C. Rendimiento, 70%

20

Ejemplo 9

25

2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1-

-2-(tetrahydro-2-pirani-oxi)-etiliden-7-1,2,3,4-tetra-
hidronaftaleno.

A una suspensión, agitada mecánicamente, de 126 g de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietiliden)-7-metoxi-
5 -3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidronafta-
leno en 550 ml de 2,3-dihidropirano, se le añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, cuando, por el desprendimiento de calor, se está formando una disolución transparente. Una vez mantenida la mezcla a 25°C durante una
10 hora, se añaden 400 ml de éter, y después una disolución acuosa de carbonato de potasio en agua. La mezcla se agita y la capa orgánica se seca y se evapora, respectivamente. El residuo se trata con éter de petróleo (intervalo de ebullición, 40-60°C), lo que da como resultado la
15 formación de una disolución transparente que cubre una capa semicristalina. Del líquido que sobrenada puede lograrse una primera cosecha de producto cristalino. El resto puede recogerse disolviendo la masa semisólida en éter hirviendo y enfriando la disolución en éter, con lo que
20 tiene lugar la cristalización del producto. Este funde a 128-130°C. Rendimiento, 80%.

EJEMPLO 10

25 2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1-

2-(tetrahydro-2-pirani)oxyethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene.

5 151 g de 2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1-2-(tetrahydro-2-pirani)oxyethyliden-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, disueltos en 1100 ml de dioxano, se someten a una hidrogenación catalítica a presión atmosférica y temperatura ambiente, siendo el catalizador 10 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal. Una vez consumido alrededor del 80 por ciento de la cantidad calculada de hidrógeno, la absorción de hidrógeno tiende a hacerse más lenta, y se necesita una cantidad adicional de 2 g de catalizador para acabar la reducción. El catalizador se separa por filtración, y el filtrado se evapora en vacío. El residuo no tiende a cristalizar. Contiene una mezcla de dos estereoisómeros del producto buscado, y se aplica sin purificación a la síntesis siguiente.

10

15

Ejemplo 11

20

2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene.

25 15,5 g de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)iden)-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, disueltos en 250 ml de metanol que

5 contienen 2,2 ml de trietilamina, se someten a una hidrogenación catalítica a presión atmosférica y temperatura ambiente, siendo el catalizador 2,3 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal. La cantidad calculada de hidrógeno se absorbe en una hora. El catalizador se elimina por filtración, y el disolvente por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo, y la disolución se libera de materia básica por lavado con ácido clorhídrico diluido y agua, respectivamente. 10 La disolución seca se concentra después en vacío, dejando una mezcla que contiene dos estereoisómeros del producto deseado. Esta mezcla es adecuada para su posterior elaboración como se describe en el ejemplo 13.

15

Ejemplo 12

Clorhidrato de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietyl)-7-metoxi-3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

20 Una disolución de 121,5 g de 2,2-dimetil-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1- $\sqrt{2}$ -(tetrahidro-2-piranioloxi)etyl-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 300 ml de éter absoluto y 5 ml de dioxano seco, se añade gota a gota a 1500 ml de amoníaco líquido que se agita mecánicamente. Al mismo tiempo se añaden trocitos de sodio cantidad total, 30 g). Una vez terminada la adi-

25

ción, lo que tarda unas dos horas, la mezcla de reacción incolora se diluye con cuidado con 200 ml de éter, y después se añaden 15 g de cloruro de amonio y se deja que el amoniaco se evapore. Después se añade agua y la capa acuosa se separa de la orgánica. La disolución acuosa se agita dos veces con éter, y las disoluciones orgánicas reunidas se someten a extracción con un exceso de ácido clorhídrico diluido. La disolución acuosa ácida se calienta sobre un baño de vapor de agua durante 1,5 horas. Después de enfriar, el producto básico de reacción queda libre por adición de hidróxido de sodio 4 N, y se recoge por extracción con éter. La disolución en éter se seca y se evapora. El producto se convierte en el clorhidrato por medio de cloruro de hidrógeno en etanol. El precipitado cristalino que se forma tiene un punto de fusión de 240-244°C. No es un único isómero, sino mezclado con uno de inferior punto de fusión. Por consiguiente, a partir de las aguas madres pueden obtenerse productos de cristalización más solubles y de menor punto de fusión (205-210°C). No se intenta de modo especial el conseguir la separación de los isómeros. El rendimiento total es de 76%.

Ejemplo 13

25 Clorhidrato de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietyl)-7-metoxi-3-

metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Este compuesto, ya descrito en el Ejemplo 12, puede prepararse de exactamente el mismo modo descrito en ese Ejemplo, si se parte de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxi-etil)-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (véase ejemplo 11). En este caso, sin embargo, falta un grupo 2-pirani-loxi, y por consiguiente no es necesario el procedimiento de saponificación (calentamiento de la disolución acuosa ácida sobre un baño de vapor de agua). En este caso el rendimiento total es de 73%.

Ejemplo 14

15 Clorhidrato de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxi-etil)-7-metoxi-3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Este compuesto, ya descrito en los Ejemplos 12 y 13, puede prepararse también como se ha descrito en el Ejemplo 13, partiendo, sin embargo, de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxi-etilideno)-7-metoxi-3-(N-metil-p-toluensulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. En este caso, tanto la reducción del doble enlace olefínico como la disociación reductora del grupo p-toluensulfonamido se efectúan por el sodio metálico en disolución en amoníaco líquido. El punto final de la reducción se

alcanza si el color azul persiste durante unos 15 minutos. También en este caso se obtiene una mezcla de dos estereoisómeros, siendo el rendimiento total del 87,6 de clorhidrato cristalino.

5

Ejemplo 15

Clorhidrato de 2'-metoxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

Una mezcla de 41 g de clorhidrato de 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tal como se preparó en el ejemplo 12, 200 ml de cloroformo y 90 ml de cloruro de tiónilo, se somete a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se concentra en vacío y después se diluye con tolueno. El tolueno se evapora a vacío, y se repite una vez este procedimiento de disolver en tolueno y evaporar el disolvente. El residuo se disuelve finalmente en cloroformo. De esta disolución se separan 18,5 g de un clorhidrato cristalino. Funde a 255-258°C y es el diastereoisómero del compuesto de partida que tiene los sustituyentes en las posiciones 1 y 3 en relación trans- (llamado por conveniencia "halogenuro trans"). Las aguas madres del producto de cristalización se agitan con una disolución de carbonato de sodio en agua, y después de secar se extrae el disolvente en vacío (por destilación).

El residuo se disuelve en éter de petróleo (intervalo de ebullición, 40-60°C) y esta disolución se filtra sobre óxido de aluminio. Una vez evaporado el éter de petróleo, el material básico restante se disuelve en acetona y se convierte en el clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno etanólico. También los cristales que primero aparecen son del "halogenuro trans", pero, tras su separación por filtración, el compuesto deseado puede obtenerse en forma de un clorhidrato cristalino que funde a 235-238°C. El rendimiento es de 35%. Se obtienen los mismos rendimientos si el material de partida se prepara según el ejemplo 12 ó el 13. Pero si, en cambio, el compuesto de partida se obtiene como se ha descrito en el Ejemplo 14, el rendimiento del benzomorfanó es del 60%. Parece que en este caso es más favorable la proporción entre el halogenuro cis y el halogenuro trans.

Ejemplo 16

20

9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

A una disolución de 29 g de 2'-metoxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó en 260 ml. de cloroformo seco se le añade una disolución de 21 g de bromuro de cianógeno en 260 ml de cloroformo seco. La mezcla se

25

calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas,
tras lo cual el disolvente se evapora en vacío. El re-
siduo se disuelve en benceno, y el material básico se
separa por agitación con ácido clorhídrico 4 N y después
5 con agua. El benceno se evapora y el residuo se somete
después a reflujo con una mezcla de 380 ml de ácido acé-
tico y 1100 ml de ácido clorhídrico 2 N. La disolución
transparente resultante se evapora en vacío hasta un
volumen de aproximadamente 100 ml, y después se hace
10 alcalina con amoníaco acuoso. La base que se separa se
extrae de la mezcla con éter. Por concentración de la
disolución en éter hasta un pequeño volumen el compues-
to deseado se separa en forma de cristales blancos que
funden a 116-119°C. El clorhidrato puede obtenerse a
15 partir de una disolución de la base en acetona, por adi-
ción de cloruro de hidrógeno etanólico. Funde a 182-
184°C. Rendimiento, 54%.

Ejemplo 17

20

9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

25

Una disolución de 5,8 g de 9,9-dimetil-
2'-metoxi-6,7-benzomorfanó en 40 ml de ácido bromhídri-
co al 47% se somete a reflujo durante 2 horas. Después
de enfriar, el bromhidrato del compuesto deseado forma

un precipitado cristalino que, tras recristalización a partir de una mezcla de isopropanol y metanol, funde a 310-315°C. Son cristales blancos. Rendimiento, 87%. La base libre puede obtenerse agitando una suspensión del bromhidrato en amoníaco acuoso con una mezcla que consta de 4 partes de cloroformo por 1 parte de 1-butanol. Por evaporación en vacío, el extracto orgánico deja el producto en forma de cristales blancos que funden a 190-192°C.

5

10

Ejemplo 18

2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 17, pero partiendo de 2'-metoxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto antes citado. Cristaliza a partir de éter de petróleo (intervalo de ebullición, 40-60°C) y funde a 175-177°C. Rendimiento, 80%. Este compuesto se obtiene también en forma del clorhidrato. Funde a 255-257°C con descomposición.

15

20

Ejemplo 19

Clorhidrato de 2-butil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

25

A una disolución enfriada y agitada de 0,6 g del bromhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 10 ml de piridina seca, se le añaden gota a gota 1,5 ml de anhídrido butírico. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 100°C durante 1 hora, momento en que se lleva hasta sequedad. El residuo se toma en éter y se lava con agua, con ácido clorhídrico diluido y de nuevo agua, respectivamente. La disolución se seca después y se evapora, dejando un residuo que consta del producto 0,N-diacilado. Una disolución de este producto en 10 ml de éter absoluto se añade gota a gota a una suspensión agitada de 0,7 g de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de éter absoluto. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas, y después, una vez enfriada, se añaden cuidadosamente 25 ml de éter húmedo y después 10 ml de agua. La suspensión obtenida se filtra, y la torta del filtro se lava con cloroformo. El filtrado se seca y se evapora en vacío. El producto se convierte en el clorhidrato que, tras recristalización a partir de isopropanol, funde a 239-241°C. Rendimiento, 76% .

ejemplo 20

25 Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-propil-6,7-benzo-

morfano

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero aplicando anhídrido propiónico como agente acilante, se obtiene el compuesto anterior en forma del clorhidrato. Funde a 238-240°C tras recristalización a partir de 2-butanona. Rendimiento, 34%.

Ejemplo 21

10 Clorhidrato de 9,9-dimetil-2-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero aplicando anhídrido acético como agente acilante, se obtiene el producto anterior, en forma del clorhidrato, que funde a 218-220°C tras recristalización a partir de 2-butanona. Rendimiento, 36%.

Ejemplo 22

20 Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-pentil-6,7-benzomorfanio

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero empleando cloruro de pentanoílo como agente acilante, se obtiene el compuesto anterior en forma del clorhidrato, que funde a 245-247°C, tras re-

cristalización a partir de 2-butanona. Rendimiento, 54%.

Ejemplo 23

5

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2-hexil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero empleando cloruro de hexanoílo como agente acilante, se prepara el compuesto antes citado. Su clorhidrato funde a 215-218°C (tras recristalización a partir de acetona). Rendimiento, 30%.

10

Ejemplo 24

15

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

De modo similar al método descrito en el Ejemplo 19, pero usando cloruro de ciclopropanocarbónilo como agente acilante, se obtiene el producto anterior. Se obtiene en forma de bromhidrato que, tras recristalización a partir de isopropanol, funde a 254-256°C. Rendimiento, 56%.

20

25

Ejemplo 25

Clorhidrato de 2-ciclobutilmetil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano.

5 De modo similar al método descrito en el
Ejemplo 19, pero empleando cloruro de ciclobutanocarbo
nilo como agente acilante, se obtiene el compuesto ante
rior en forma del clorhidrato, que, tras recristaliza
ción a partir de una mezcla de metanol e isopropanol,
10 funde a 293-296°C. Rendimiento, 74%.

Ejemplo 26

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-bute-
nil)-6,7-benzomorfano

15 A una mezcla, agitada mecánicamente, de 0,3
g de bromhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfa
no, 1,2 g de carbonato de potasio y 15 ml de 2-butanona,
se le añaden 0,6 ml de 1-bromo-3-metil-2-buteno. Después
20 de calentar la mezcla a temperatura de reflujo durante 2
horas, el disolvente se evapora y el residuo se trata con
éter y agua. La capa etérea se somete a extracción tres
veces con ácido clorhídrico 1 N. Al cabo de 24 horas a
temperatura ambiente, la disolución acuosa se basifica
25 por adición de amoníaco acuoso (25%) y se somete a ex-

5 tracción con éter. El residuo de la disolución en éter
seca y evaporada se trata con acetona y cloruro de hi-
drógeno en etanol, tras lo cual el producto cristaliza
en forma del clorhidrato. Funde a 280-282°C con descom-
posición. Rendimiento, 80%.

Ejemplo 27

10 Clorhidrato de 2-alil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzo-
morfano.

Una mezcla de 2,1 g de bromhidrato de 9,9-
dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 3,1 g de carbonato
de potasio, 0,73 ml de bromuro de alilo y 30 ml de dime-
tilformamida, se calienta a 70°C durante 30 minutos. Des-
15 pués de enfriarla, la mezcla se diluye con agua y se so-
mete a extracción con éter. La disolución etérea se some-
te a extracción tres veces con ácido clorhídrico 1 N.
Tras evaporación del extracto acuoso ácido, el residuo
se trata con isopropanol, con lo que el producto crista-
20 liza en forma del clorhidrato, que funde a 218-220°C.
Rendimiento, 58%.

Ejemplo 28

25 Clorhidrato de 2-(3-butenil)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-

6,7-benzomorfanó.

De modo similar al método descrito en el ejemplo 26, pero usando 1-bromo-2-buteno como agente alcoholante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato. Se recristaliza a partir de isopropanol, y funde a 213-215°C. Rendimiento, 71%

Ejemplo 29

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-propargil-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 26, pero empleando cloruro de propargilo como agente alcoholante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato, que se purifica por recristalización a partir de una mezcla de metanol e isopropanol. Funde a 225-228°C. Rendimiento, 60%.

Ejemplo 30

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-feniletil)-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero empleando cloruro de fenilacetilo como agente acilante, se obtiene el compuesto anterior en for

ma de clórhidrato. Funde a 245-248°C. Rendimiento, 41%.

Ejemplo 31

5 Bromhidrato de 2-ciclobutilmetil-9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero partiendo de 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7benzomorfanó, y usando cloruro de ciclobutanocarbonilo como agente acilante, se obtiene el compuesto en forma del bromhidrato. Se recristaliza a partir de isopropanol y funde a 223-225°C. Rendimiento, 80%.

Ejemplo 32

15

Bromhidrato de 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 31, pero usando cloruro de ciclopropanocarbonilo como agente acilante, se obtiene el compuesto anterior en forma del bromhidrato. El producto funde a 197-199°C. Rendimiento, 40%.

Ejemplo 33

25 Clorhidrato de 9,9-dimetil-2-ctil-2'-metoxi-6,7-benzomor-

12.2.76

fano

De modo similar al método en el ejemplo 31, pero empleando anhídrido acético como agente acilante, se prepara el compuesto antedicho en forma del clorhidrato. Se cristaliza a partir de acetona y funde a 236-239°C. Rendimiento, 44%.

Ejemplo 34

10

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-metoxi-2-propil-6,7-benzomorfan

De modo similar al método descrito en el ejemplo 31, pero aplicando anhídrido propiónico como agente acilante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato, y se cristaliza a partir de acetona. Punto de fusión, 188-191°C. Rendimiento, 52%.

Ejemplo 35

20

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-metoxi-2-(3-metil-2-butetil)-6,7-benzomorfan

De modo similar al método descrito en el ejemplo 26, pero empleando 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfan como material de partida, se obtiene el compues

25

to antedicho en forma del clorhidrato. Cristaliza a partir de acetona y funde a 191-194°C. Rendimiento, 25%.

Ejemplo 36

5

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-metoxi-2-(2-feniletil)-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 35, pero empleando bromuro de 2-feniletilo como agente alcohilante, se obtiene el compuesto antedicho. En este caso, para completar la alcohilación se requiere que la mezcla de reacción esté a reflujo durante 5 horas. El clorhidrato del producto se recristaliza a partir de metanol, y funde a 216-218°C. Rendimiento, 61%.

15

Ejemplo 37

Bromhidrato de 2-alil-9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

20

De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero partiendo de 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó, y aplicando bromuro de alilo como agente alcohilante, se obtiene el producto anteriormente mencionado en forma del bromhidrato. Se recristaliza a partir de acetona. Funde a 211-212°C. Rendimiento, 70%.

25

12.2.76

Ejemplo 38

Oxalato de 2-ciclopentil-9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanio

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 26, pero usando 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanio como material de partida y bromuro de ciclopentilo como agente alcoholante, se prepara el compuesto antes citado. Sin embargo, en este caso la alcoholación requiere condiciones más drásticas, y por consiguiente la mezcla se calienta durante 15 horas a 70-100°C en un autoclave de vidrio. El producto se obtiene en forma del oxalato ácido, que, tras recristalización a partir de acetona, funde a 196-198°C, con descomposición. Rendimiento, 41%.

10

15

Ejemplo 39

2-ciclopentil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanio.

20 Una disolución de 250 mg de oxalato de 2-ciclopentil-9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanio en 10 ml de ácido bromhídrico al 47% se hace hervir durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluye con agua, se hace alcalina por adición de amoníaco acuoso, y se somete a extracción con éter. La disolución etérea seca y

25

después evaporada deja el producto desecado, que cristaliza a partir de éter de petróleo (intervalo de ebullición, 4P-60°C). Funde a 132-135°C. Rendimiento, 40%

5

Ejemplo 40

Oxalato de 2'-acetoxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

Una disolución de 328 mg de 2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano en 1,5 ml. de anhídrido acético se calienta a 100°C durante 20 minutos. Después, la mezcla se diluye con agua y se calienta a 100°C durante 1 hora. Una vez enfriada, la mezcla se hace alcalina por adición de amoníaco acuoso, y se somete a extracción con éter. Tras evaporación de la disolución etérea seca, el producto se convierte en el oxalato ácido, que cristaliza a partir de acetona. Funde a 185-189°C, con descomposición. Rendimiento, 80%.

10

15

Ejemplo 41

20

Oxalato de 2'-propioniloxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

25

De modo similar al método descrito en el ejemplo 40, pero empleando anhídrido propiónico como agente acilante, se obtiene el producto anteriormente

12.2.76

mencionado en forma del oxalato ácido, que se recristaliza a partir de isopropanol. Funde a 151-154°C con descomposición. Rendimiento, 69%.

5

Ejemplo 42

Oxalato de 2'-benzoiloxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan-
o.

10 A una disolución enfriada y agitada de
400 mg de 2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan
6 ml de piridina se le añaden 0,21 ml de cloruro de ben
zoílo. Después de dejar la mezcla a temperatura ambien
te durante 15 minutos y calentarla después a 100°C duran
te 1 hora, se evapora en vacío. El residuo se trata con
15 amoníaco acuoso y éter. La disolución etérea, seca y eva
porada después, deja el producto en forma de una base no
cristalina, que se convierte en el oxalato ácido por adi
ción de ácido oxálico a una disolución de la base en ace
tona. Funde a 205-208°C con descomposición. Rendimiento,
20 82%.

Ejemplo 43

25 Oxalato de 2'-nicotinoiloxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomor-
fano

12.2.76

De modo similar al método descrito en el ejemplo 42, pero usando cloruro de nicotinoílo como agente acilante, se obtiene el producto anterior en forma del oxalato ácido, que se cristaliza a partir de acetona y funde a 192-196°C con descomposición. Rendimiento, 70%.

Ejemplo 44

10 (+) y (-) 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó

Se obtiene 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó racémico en forma de la base libre disolviendo el clorhidrato (3,6 g) en agua, haciendo alcalina la disolución con hidróxido de sodio acuoso, y extrayendo la base con éter. La disolución etérea seca deja, por evaporación, 3,19 g de la base libre. Esta se disuelve en 35 ml de etanol caliente, tras lo cual se añade una disolución de 2 g de ácido tartárico (+) en 3 ml de agua. La mezcla se deja a temperatura ambiente algún tiempo, y se separan 1,5 g de una sal cristalina. Tras recristalización a partir de una mezcla de metanol y agua, la producción de esta sal alcanza 1,02 g. Funde a 186-187°C. Su rotación óptica es $\chi_D^{21} = +1,91^\circ$ (2% en agua). Esta sal es el tartrato (+) ácido de (+) 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanó, que por conveniencia se

denomina tartrato (++)). Las aguas madres se evaporan, el residuo se toma en agua y la base libre se desprende de la forma descrita antes. Son 2,2 g. Esta base se disuelve en 30 ml de etanol caliente, y después se añaden
5 1,43 g de ácido (-) tartárico, disueltos en 5 ml de agua. A temperatura ambiente se forma un precipitado del tartrato (--) ácido (1,95 g). La recristalización a partir de una mezcla de agua y metanol da 1,66 g de la sal pura con $\alpha_D^{21} = -1,90^\circ$ (2% en agua) y que funde a
10 186-187°C.

Ambos enantiómeros se preparan a partir de sus propias sales con hidróxido de sodio acuoso diluido y extrayendo la base por medio de éter. A partir de 1 g de la sal (--) se obtienen 0,6 g de la base no
15 cristalina, que tiene $\alpha_D^{21} = -2,31^\circ$ (2% en metanol). La sal (++) da el enantiómero (+) con $\alpha_D^{21} = +2,49^\circ$ (2% en metanol).

Ejemplo 45

20

Bromhidrato de (-) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomor- fano

Una disolución de 0,6 g de (-) 9,9-dime-
25 til-2'-metoxi-6,7-benzomorfano en 10 ml. de ácido brom-
hídrico al 47% se hace hervir durante 45 minutos y des-

pués se evapora en vacío. El residuo se disuelve en isopropanol y se evapora el disolvente. Este procedimiento se repite dos veces, cristalizando finalmente el clorhidrato a partir de isopropanol. Funde a 262-265°C con descomposición. $[\alpha]_D^{24} = -106^\circ$ (2% en metanol). Rendimiento 86%.

Ejemplo 46

10 Bromhidrato de (+) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomor-
fano

Este compuesto se prepara a partir de (+) 9,9-dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfanol, exactamente del mismo modo descrito en el ejemplo 45. El bromhidrato funde a 267-268,5°C con descomposición. $[\alpha]_D^{24} = +107^\circ$ (2% en metanol). Rendimiento, 84%.

Ejemplo 47

20 Clorhidrato de (-) 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-2'-hi-
droxi-6,7-benzomorfanol

A una disolución agitada y enfriada de 0,32 g de bromhidrato de (-) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanol en 5 ml de piridina se le añaden 0,4 ml de cloruro de ciclopropanocarbonilo. La mezcla de

reacción se calienta a 100°C durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con agua y éter, y la disolución etérea así obtenida se lava con ácido clorhídrico 0,5 N. El residuo (0,4 g) de la disolución en éter seca y evaporada se disuelve en 10 ml de éter absoluto. Esta disolución se añade a una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de éter absoluto. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas, se enfría después, y después se añaden cuidadosamente éter húmedo y después agua.

La suspensión obtenida se filtra, y la torta del filtro se enjuaga a fondo con cloroformo. El filtrado se evapora en vacío, y el producto se aísla en forma del clorhidrato. Cristaliza a partir de acetona y funde a 254-256°C con descomposición. $[\alpha]_D^{24} = -174^\circ$ (2% en metanol). Rendimiento, 81%

Ejemplo 48

Clorhidrato de (+) 2-ciclopropilmetil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 47, pero usando bromhidrato de (+) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó como material de partida, se

obtiene el producto anteriormente mencionado. Cristaliza a partir de acetona y funde a 254-256°C con descomposición. $[\alpha]_D^{24} = +172,5^\circ$ (2% en metanol). Rendimiento 60%.

5

Ejemplo 49

Clorhidrato de (-) 2-alil-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

10 De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero a partir de bromhidrato de (-) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto arriba citado en forma del clorhidrato. Se recristaliza a partir de una mezcla de metanol y 2-butanona y
15 funde a 220-221°C con descomposición. $[\alpha]_D^{29} = -172,5^\circ$ (2% en metanol). Rendimiento, 58%.

Ejemplo 50

20 (-) 2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó.

A una disolución de 0,4 g de (-) 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 15 ml de benceno seco, se le añade, con agitación, 1g de bicarbonato de potasio y 0,4 ml de cloroformiato de etilo. La mezcla se
25 somete a reflujo durante 45 minutos, y después se enfría

12.2.76

y se lava con agua y con ácido clorhídrico diluido. La evaporación del benceno en vacío deja un residuo que, una vez disuelto en 10 ml de éter absoluto, se añade a una suspensión de 0,5 g de hidruro de litio y aluminio en 15 ml. de éter absoluto. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas, y una vez enfriada se trata con éter húmedo y agua, como usualmente. El resto del tratamiento se hace como se ha descrito en el ejemplo 47. Sin embargo, en este caso se obtiene la propia base en forma de cristales blancos, obtenidos a partir de éter de petróleo (intervalo de ebullición 40-60°C). Funde a 106-108°C. Rendimiento, 51%. $[\alpha]_D^{27} = -162^\circ$ (1% en metanol).

5

10

15

Ejemplo 51

(+)-2'-hidroxi-2,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó

De modo similar al método descrito en el ejemplo 50, pero a partir de (+)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, se obtiene el compuesto antedicho. Cristaliza a partir de éter de petróleo (intervalo de ebullición 40-60°C) y funde a 105-107°C, siendo la rotación óptica $[\alpha]_D^{28} = +161^\circ$ (1% en metanol). Rendimiento, 69%.

25

12.2.76

Ejemplo 52

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2-furfuril-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero empleando cloruro de 2-furoilo como agente acilante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato. Funde a 227-230°C con descomposición (tras recristalización a partir de una mezcla
10 de metanol y 2-butanona). Rendimiento 75%.

Ejemplo 53

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-3-furilmetil)-6,7-benzomorfan

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 19, pero usando cloruro de 2-metil-3-furoilo como agente acilante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato. Tras recristalización a partir de isopropanol funde a 256-258°C con descomposición. Rendimiento, 98%.

Ejemplo 54

25 Clorhidrato de 9,9-dimetil-2-(3-furilmetil)-2'-hidroxi-

6,7-benzomorfanó

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero usando cloruro de 3-furoilo como agente acilante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato (a partir de acetona). Funde a 277-279°C con descomposición. Rendimiento, 50%.

Ejemplo 55

10

Clorhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(3-metilfurfuril)-6,7-benzomorfanó

15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 19, pero usando cloruro de 3-metil-furoilo como agente acilante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato (a partir de acetona). Funde a 207-209°C con descomposición. Rendimiento, 70%.

Ejemplo 56

20

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

25 De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero usando 1-clorometilciclohexeno como agente alcoholante, se obtiene el compuesto antedicho en

forma del clorhidrato, a partir de acetona. Funde a 265°C con descomposición. Rendimiento 75%.

Ejemplo 57

5

Clorhidrato de 2-(d-ciclohexiliden-etil)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano

De modo similar al descrito en el ejemplo 27, pero usando (2-cloroetiliden)-ciclohexano como agente alcoholante, se obtiene el producto anteriormente mencionado en forma del clorhidrato. Se cristaliza a partir de una mezcla de isopropanol y acetona. Funde a 210°C con descomposición. Rendimiento, 70%.

10

Ejemplo 58

15

Clorhidrato de 2-(2-cloroalil)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano.

De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero usando 2,3-dicloropropeno como agente alcoholante, se obtiene el compuesto antedicho en forma del clorhidrato. Cristaliza a partir de una mezcla de acetona y cloruro de hidrógeno isopropanólico. Funde a 235°C con descomposición. Rendimiento, 95%.

20

25

12.2.76

Ejemplo 59

Clorhidrato de 2-(2-ciclohexen-1-il)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero empleando 3-bromociclohexeno como agente alcoholante, se obtiene al compuesto antedicho en forma del clorhidrato, cristalizado a partir de una mezcla de metanol, acetona y acetato de etilo. Funde a
10 80°C con descomposición. Rendimiento, 49%.

Ejemplo 60

Bromhidrato de 9,9-dimetil-2'-hidroxi-2-tetrahydrofurfuril-6,7-benzomorfanó.

15 De manera similar a la descrita en el ejemplo 27, pero usando bromuro de tetrahydrofurfurilo como agente alcoholante, se obtiene el compuesto anteriormente mencionado como componente principal de una mezcla
20 de dos productos diastereoisómeros posibles. Se obtiene en forma de bromhidrato y se recristaliza a partir de una mezcla de metanol y acetato de etilo. Funde a 163-165°C con descomposición. Rendimiento, 47%.

25

Ejemplo 61

Bromhidrato de 2-(3-bromo-3-metilbutil)-9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 27, pero usando bromuro de 3-metil-2-butenilo como agente alcoholante, y calentando después el 9,9-di
10 metil-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-6,7-benzomorfanó obtenido en una pequeña cantidad de ácido bromhídrico a 90°C, se obtiene el compuesto antedicho en forma del bromhidrato, cristalizado a partir de acetona. Funde a 208-209°C, con descomposición. Rendimiento, 45%.

15

REIVINDICACIONES

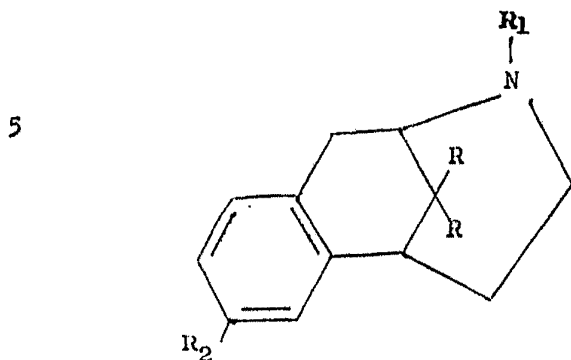
20

25

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

12.2.76

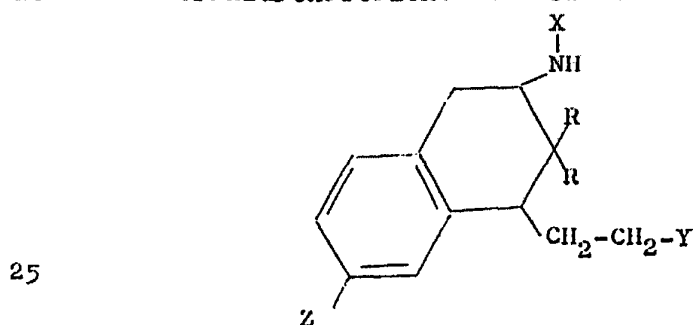
12.- Un procedimiento para preparar derivados de benzomorfolano de fórmula



10 en la que cada R es un grupo alcoholo inferior, R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, haloalcoholo, alqueno, haloalqueno, alquino, cicloalcoholo, cicloalqueno, cicloalcoholalcoholo, cicloalquenalcoholo, cicloalquenalcoholo, cicloalcoholidenoalcoholo, aralcoholo, heteroarilalcoholo ó heterocicloalcoholalcoholo, R_2 es un átomo

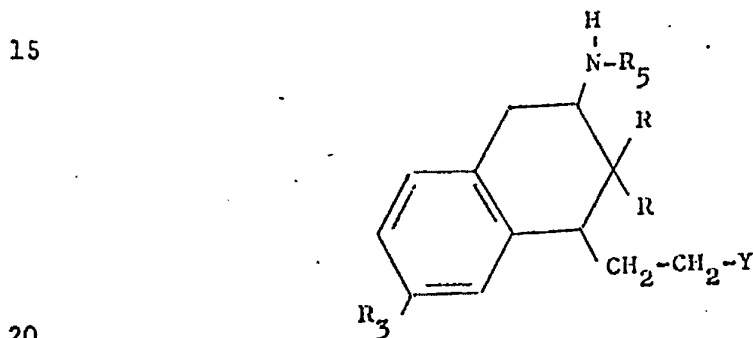
15 de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi o aciloxi, y sus enantiómeros ópticos activos y sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende someter a una reacción de cierre del anillo a un derivado de tetrahidronaftaleno de fórmula

20



1 donde R es como se ha definido antes, Y es un átomo o
 grupo sustituible, por ej. un átomo de halógeno, X es
 R₁ como se ha definido antes, o es un átomo o un gru-
 5 po sustituible por R₁, y Z es R₂ según se ha definido
 antes, o es un átomo o un grupo sustituible por R₂;
 tratar el compuesto así formado del modo necesario pa-
 ra sustituir X y/o Z por el deseado R₁ y/o R₂ respec-
 tivamente, y, si se desea, resolver el compuesto así
 formado en sus antípodas ópticos y/o formar una sal
 10 del mismo.

2^a.- Un procedimiento según la reivindica-
 ción 1^a, en el que el derivado de tetrahidronaftaleno
 tiene la fórmula



25 donde R e Y son como se han definido en la reivindica-
 ción 1^a, R₃ es hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, y
 R₅ es un grupo alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholal-
 cohilo.

3a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOMORFANO.

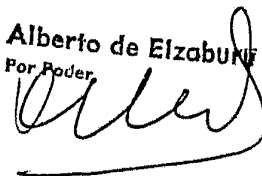
5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01 JUN. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25