

(19) ES	(11) UNICO 488134	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 30-1-80	

ah



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 7804509	(32) FECHA 26-4-78	(33) PAIS Holanda
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D221/26	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 79.928/3
(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 6,7-BENZOMORFAN.		
(71) SOLICITANTE (ES) ACF CHEMIEFARMA N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Maarssen - HOLANDA		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Antony Marie Akkerman y Hermanus Carolus Catharina Karel van Bakel, todos de nacionalidad holandesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

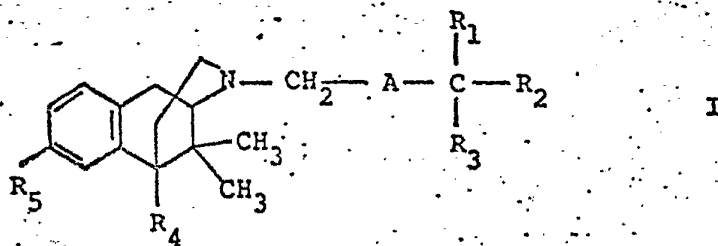
POOR  
QUALITY

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOSORGANICOS

Esta invención se relaciona con derivados de 6,7-benzomorfan, producidos por el procedimiento b) descrito a continuación.

Se ha encontrado ahora que los derivados de 6,7-benzomorfan con un átomo de carbono cuaternario en la posición 9 y teniendo un sustituyente en la posición 2 que contiene por lo menos un átomo de oxígeno, poseen una actividad farmacológica inesperada, particularmente una actividad analgésica y/o antagonista a la morfina.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en donde A es un enlace directo o  $-\text{CH}_2-$ ,

$R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  alquilo  $C_{1-2}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

$R_2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$  o

$R_1$  y  $R_2$ , junto con el átomo de carbono al que están ligadas, forman un grupo cicloalquilo  $C_{3-6}$  o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros conteniendo un átomo de oxígeno como heteroátomo único,

$R_3$  es hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquenoiloxi  $C_{2-4}$ , o  $R_6COO-$  en donde  $R_6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo o bencilo,

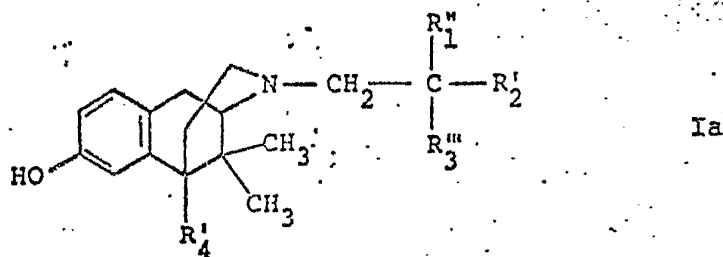
$R_4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo, y

$R_5$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$  o  $R_7COO-$  en donde  $R_7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo.

Generalmente se prefieren los compuestos en

donde el átomo de oxígeno del sustituyente nitrógeno está ligado al átomo de carbono situado en la posición  $\beta$  con relación al átomo de nitrógeno del anillo. Por lo tanto, A preferentemente es un enlace directo.

Un grupo particular de los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ia



en donde  $R_1''$  es hidrógeno, metilo, etilo o etinilo,

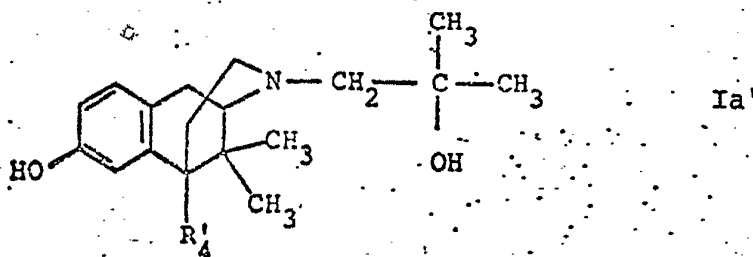
$R_2'$  es hidrógeno, metilo o etilo,

$R_3''$  es hidroxilo, metoxi o etoxi, y

$R_4'$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o fenilo.

5

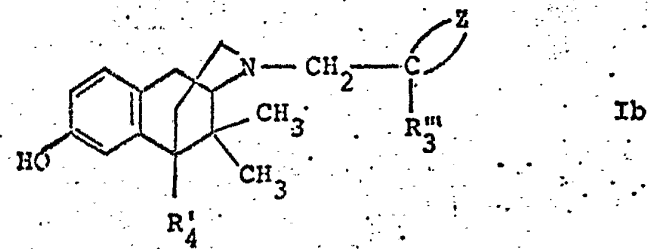
Los compuestos de fórmula Ia más preferidos son los de fórmula Ia'



en donde  $R_4'$  tiene el significado previamente indicado.

Otro grupo de compuestos preferidos de

10 fórmula I son los de fórmula Ib

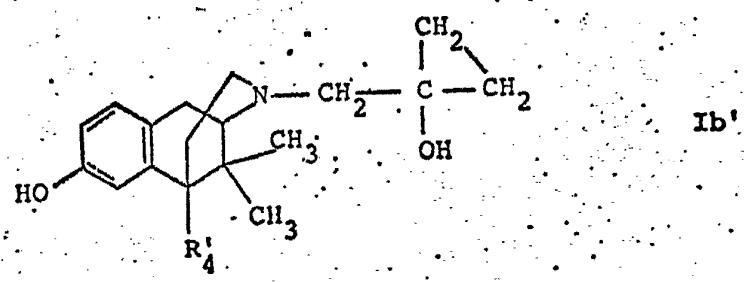


en donde  $R_3''$  y  $R_4'$  tienen los significados previamente indicados, y

$Z$  es  $-(CH_2)_n-$  en donde  $n$  es 2, 3 ó 4.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula

5  
Ib'



en donde  $R_4'$  tiene el significado previamente indicado.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de base libre o en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo sus sales con ácidos minerales, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo los

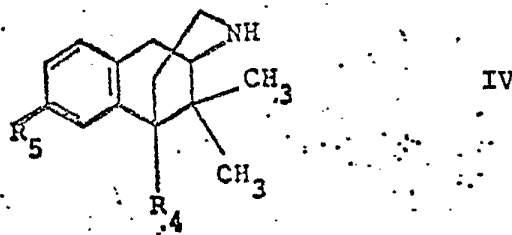
10

ácidos maleico, oxálico y tartárico. La estructura de  
6,7-benzomorfan contiene dos átomos de carbono asimétri-  
cos  $C_1$  y  $C_5$ . El puente de iminoetano entre  $C_1$  y  $C_5$   
5 está dispuesto como configuración cis (1,3-diaxial) y,  
por lo tanto, solo existe un racemato, siempre que no  
se encuentren átomos de carbono asimétricos adicionales  
en una cadena lateral. El racemato puede ser dissociado  
en isómeros ópticos. Uno o más átomos de carbono asi-  
métricos en el sustituyente N pueden dar lugar a varias  
10 formas diastereoisoméricas.

Los compuestos de la invención, tal como  
están representados por la fórmula I, incluyen las for-  
mas de base libre y las formas de sal de adición de  
ácido, los racematos, las formas ópticas separadas y  
15 mezclas de los mismos.

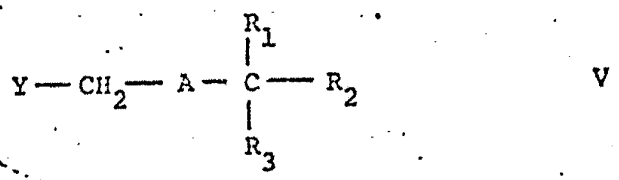
La invención también proporciona un procedi-  
miento para la preparación de compuestos de fórmula I,  
caracterizado porque

A) un benzomorfan de fórmula IV



en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados previamente indicados,

se alquila con un compuesto de fórmula V



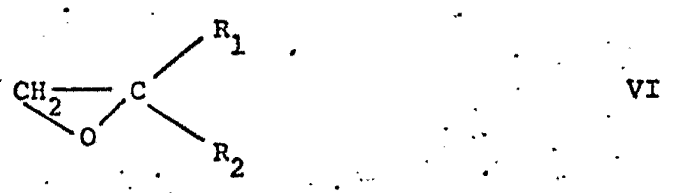
en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados previamente indicados, y

5

Y es un grupo nucleofílico que se separa, particularmente cloro, bromo, yodo; aril-, alcaril- o alquil-sulfoniloxi, particularmente mesiloxi o tosiloxi,

10

o B) un benzomorfan de fórmula IV, antes indicada, se reacciona con un epóxido de fórmula VI



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados previamente indicados,

para obtener un compuesto de fórmula I en donde  $R_3$  es hidroxilo y A es un enlace directo.

En el método A, la reacción se lleva a cabo preferentemente usando una cantidad equivalente o un pequeño exceso del agente de alquilación de fórmula V. Convenientemente se usa un agente ligador de ácidos que no reacciona con el agente de alquilación. Con este fin pueden usarse aminas con impedimento estérico, por ejemplo díciclohexiletilamina, pero generalmente se prefieren las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o de potasio y especialmente el bicarbonato de sodio o de potasio.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo acetona, butanona, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dicxano o cloruro de metileno o una mezcla de tales disolventes. Se prefiere el tetrahydrofurano o la dimetilformamida o mezclas de los mismos. Generalmente se efectúa la reacción a una temperatura desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

Con agentes de alquilación menos reactivos, la reacción puede ser acelerada mediante la adición de

cantidades catalíticas o equivalentes de yoduro de sodio o de potasio.

El método B se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente un alcohol inferior de 1 a 6 átomos de carbono o en una mezcla de tal alcohol con diclorometano. A veces es ventajoso añadir agua a la mezcla de la reacción.

Las condiciones de la reacción dependen principalmente de la reactividad del epóxido. Generalmente la reacción se lleva a cabo durante algunas horas y, de preferencia, se efectúa a temperaturas de 20 a 120°C. Cuando se usa un epóxido volátil, puede ser necesario emplear un sistema cerrado.

Los materiales de partida de fórmulas V y VI son conocidos o pueden ser preparados en forma de por sí conocida a partir de compuestos conocidos.

Los productos de reacción de los métodos A - B pueden ser aislados de la mezcla de la reacción y purificados mediante los métodos de por sí conocidos.

Los diastereoisómeros pueden ser separados mediante las técnicas conocidas, basándose en sus características físicas y químicas diferentes, por ejemplo

mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía de columna. Estas separaciones de isómeros pueden efectuarse después de la etapa final de la síntesis o, facultativamente, en una etapa anterior, después de la formación de la mezcla de stereoisómeros. En los casos en donde en los compuestos de fórmula I, R<sub>3</sub> es alcoxi o aciloxi, los diastereoisómeros de los compuestos hidroxílicos correspondientes se separan primero convenientemente mediante cromatografía. A continuación cada isómero separado se alquila o se acila.

Las mezclas racémicas pueden ser disociadas en sus isómeros ópticos, por ejemplo mediante separación de sus sales con ácidos ópticamente activos adecuados, en forma de por sí conocida.

Las formas de base libre y de sal de adición de ácido de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidas entre sí mediante métodos de por sí conocidos.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad analgésica y antagonista a la morfina y, por lo tanto, su uso está indicado como analgésicos y antagonistas de la morfina, como puede comprobarse mediante

- 1) el ensayo de retracción de la cola en machos de ratas Wistar, tal como descrito en *Arzneim.Forsch.* 13, 502 (1963), reduciéndose los tiempos de medición de 15 segundos a 10 segundos. Los resultados pueden ser valuados de acuerdo con los siguientes tres niveles de supresión del dolor:-
- 5
- a) una actividad de supresión del dolor moderada (A.M.): tiempo de retracción de la cola queda entre 6 y 10 segundos,
- 10
- b) actividad de supresión del dolor pronunciada (A.P.): sin retracción dentro de 10 segundos, pero con un ligero movimiento de la cola en agua caliente,
- 15
- c) actividad de supresión del dolor quirúrgico (A.Q.): sin retracción dentro de 10 segundos y sin movimiento de la cola,
- 2) el ensayo de la actividad nalorfinica en la rata: se administran 0,63 mg de fentanilo/kg de peso corporal por vía s.c. a machos de ratas Wistar con el fin de causar depresión respiratoria, pérdida del reflejo estático, rigidez muscular, supresión del dolor quirúrgico y bloqueo de los reflejos corneal
- 20

y auricular. La habilidad para contrarrestar estos fenómenos es una medida de la actividad nalorfinica de los compuestos que se van a investigar. 30 minutos después de la inyección s.c., se les inyecta intravenosamente a los animales los compuestos de ensayo o pentazocina y nalorfina como controles,

5

3) el ensayo de retorcimiento en la rata:

10

se administra i.p. 1 cc de ácido acético al 1% a hembras de ratas Wistar con un peso corporal de 150-190 g. Durante los 25 minutos siguientes, se registra el número de retorcimientos. Se toma el número promedio de retorcimientos hasta 100 en los animales de control. Los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia se administran antes de la inyección del ácido acético, 30 minutos antes cuando se administra por vía subcutánea y 45 minutos antes cuando se administra por vía oral.

15

20

Una dosificación diaria adecuada indicada es de 0,1 a 100 mg, administrada preferentemente en dosis divididas de 0,025 a 50 mg 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos pueden ser administrados en forma de base libre o en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, teniendo estas formas de sal el mismo grado de actividad como las formas de base libre.

Los compuestos de fórmula I pueden ser mezclados con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables de por sí conocidos y, facultativamente, con otros excipientes, y pueden ser administrados, por ejemplo en formas tales como tabletas, cápsulas y soluciones inyectables. Dichos compuestos pueden ser administrados en preparaciones combinadas con otros analgésicos o con otros agentes activos, por ejemplo sedativos, tranquilizantes o hipnóticos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1: (Método A)

Clorhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-  
hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-6,7-benzomorfan

Una solución de 1,12 g (9-milimoles) de

5 2-promoetanol en 5 cc de dimetilformamida seca se añade,  
por gotas, a una mezcla de 2,0 g (8,16 milimoles) de  
9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan y 2,4 g de  
bicarbonato de potasio en 12 cc de tetrahidrofurano  
seco. La mezcla de la reacción se calienta a 70°C hasta  
10 que se haya determinado la conversión completa mediante  
la cromatografía de capa delgada (✓20 horas).

La mezcla de la reacción se vierte en agua  
y se extrae tres veces con cloroformo. Las capas de  
15 cloroformo recogidas se secan sobre sulfato de magnesio  
y el disolvente se evapora en un vacío. El residuo se  
filtra luego sobre gel de sílice con tolueno/acetato de  
etilo como eluyente (elución de gradiente). Las  
fracciones conteniendo el compuesto deseado se evaporan  
hasta sequedad. El residuo se convierte en la sal  
20 ClH y se cristaliza a partir de una mezcla de metanol y  
éter. El rendimiento del compuesto del título obtenido  
asciende a 0,56 g, P.F. 227-231°C.

EJEMPLO 2: (Método B)

Clorhidrato de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-  
2-(1-hidroxiciclopropilmetil)-6,7-benzo-  
morfán

5 Una solución de 40,4 g (0,57 moles) de oxaspiropentano en 2825 g de cloruro de metileno se añade a una solución de 130 g (0,43 moles) de 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan (conteniendo 15% por peso de isopropanol) en un litro de etanol abso-  
10 luto. Después de calentar al reflujo durante 3 horas y de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se acidifica débilmente mediante la adición de isopropanol/  
ClH.


15 La solución se descolora con carbón activado y el disolvente se evapora en un vacío. El residuo se disuelve en 3 litros de metanol hirviente, y mientras se destila metanol de la solución hirviente, se añade acetato de etilo en grado suficiente para mantener un volumen constante hasta que se produce la cristalización.  
20 El producto cristalino (112 g) se recristaliza a partir de metanol/acetato de etilo para obtener el producto del título puro con un P.F. de 246-249°C.

El compuesto del ejemplo 2 puede ser prepa-

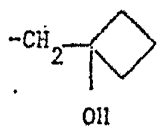
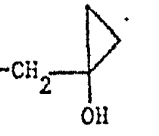
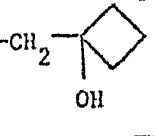
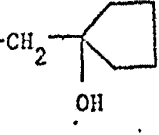
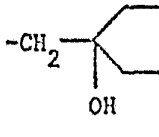
rado como sus isómeros ópticos, el isómero (+) de los cuales tiene un P.F. de 242-246°C,  $\alpha_D = +107,1^\circ$  y el isómero (-) un P.F. de 243-247°C,  $\alpha_D = -108,8^\circ$ , mediante el uso de material de partida ópticamente activo.

5 EJEMPLOS 3-22 (Método B)

Procediendo en forma análoga al ejemplo 2, pero usando un recipiente de reacción cerrado en donde el epóxido usado tiene un punto de ebullición bajo, se obtienen los compuestos siguientes:

10	Ej. No.	Comp. de partida	Substituyente N	Sal	P.F. (°C)
	3	A	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$	ClH	$\begin{cases} 226-229^2) \\ 215-220^3) \end{cases}$
	4	A	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	ClH	230-234
15	5	A	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OCH}_3$	ClH	$\begin{cases} 168-171^1) \\ 172-175^2) \end{cases}$
	6	A	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$	ClH	235-238
	7	A	$-\text{CH}_2$ 	ClH	259-268
	8	B	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	ClH	222-224
	9	B	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OCH}_3$	-	-
20	10	C	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	ClH	239-241
	11	E	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	ClH	196-201
	12	E	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OCH}_3$	-	-

**POOR QUALITY**

Ej. No.	Comp. de partida	Substituyente N	Sal	P.F. (°C)
13	E	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$	$\left\{ \begin{array}{l} (\text{COOH})_2 \\ \text{ClH} \end{array} \right\}_2$	$\left\{ \begin{array}{l} 157-162^{2)} \\ 251-266^{3)} \end{array} \right\}$
5 14	E		$\text{ClH}$	243-253
15	E		$(\text{COOH})_2$	165-172
16	B	id.	$\text{ClH}$	250-254
17	C	id.	$\text{ClH}$	247-251
18	D	id.	$\text{ClH}$	216-219
10 19	F	id.	$\text{ClH}$	203-205
20	B		$\text{ClH}$	265 (descomp.)
21	A		$\text{ClH}$	248-252
22	A		$\text{ClH}$	251-255

1) Isómeros A + B    2) Isómero A    3) Isómero B

15    Compuestos de partida

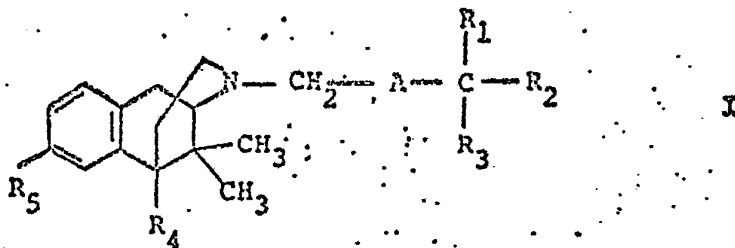
A : 9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan

- B : 9,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan  
C : 2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfan  
D : 9,9-dimetil-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfan  
E : 9,9-dimetil-5-fenil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan  
5 F : 9,9-dimetil-5-etil-6,7-benzomorfan.



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 6,7-benzomorfan ópticamente activos o racémicos de fórmula I,



en donde A es un enlace directo o  $-\text{CH}_2-$ ,

$R_1$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-3}$ ,  
 5 alquinilo  $\text{C}_{2-3}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-2}$  alquilo  $\text{C}_{1-2}$   
 o cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,

$R_2$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , o

$R_1$  y  $R_2$ , junto con el átomo de carbono al que  
 están ligadas, forman un grupo cicloalquilo  
 10  $\text{C}_{3-6}$  o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6  
 miembros conteniendo un átomo de oxígeno  
 como heteroátomo único,

$R_3$  es hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-4}$ ,  
 o  $\text{R}_6\text{COO}-$  en donde  $\text{R}_6$  es hidrógeno, alquilo  
 15  $\text{C}_{1-3}$ , fenilo o bencilo,

$R_4$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o fenilo, y

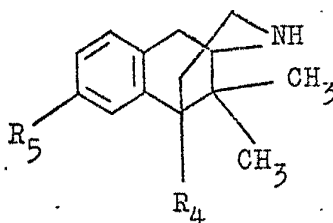
1

$R_5$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$  o  $R_7COO-$   
 en donde  $R_7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ ,  
 fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo,

5

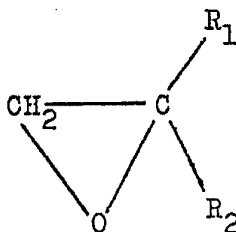
o formas de sal de adición de ácido de los mismos, carac-  
 terizado porque se hace reaccionar un benzomorfan de fórmu-  
 la IV,

10



con un epóxido de fórmula VI

15



VI

20

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente in-  
 dicados,

y porque se convierte facultativamente la forma de base  
 libre en la forma de sal de adición de ácido, por ejemplo,  
 a temperatura elevada.

25

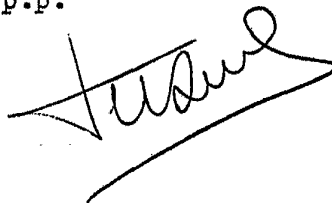
1                    2. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita  
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
6,7-BENZOMORFAN.

5                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presenta memoria descriptiva que consta de ventiuna pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 31 de Enero 1.980

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25