

408008

P.- 52.126

Case 1/447 r



408008

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar un CERTIFICADO DE ADICION en ESPAÑA

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.: C07D

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 399.536, solicitada el 7 de Febrero de 1972, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(FURIL-METIL)-6,7-BENZOMORFANOS".

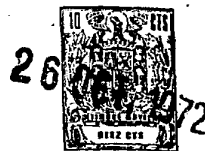
(Clase Internacional C07d)

16-10-72

- 1 -

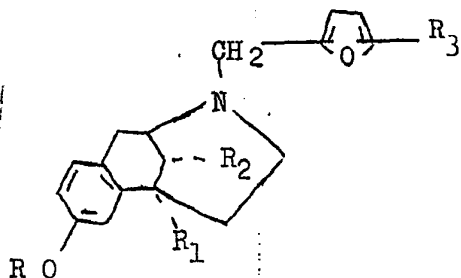
BAD ORIGINAL

408008



En la solicitud principal número 399.536 se describen procedimientos para la preparación de 2-(furi-l metil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

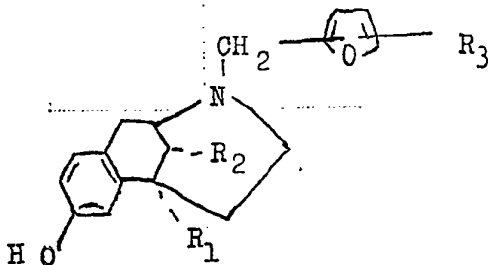
5



10

así como de sus sales por adición de ácido. La preparación de compuestos de la fórmula general

15



es preferida en este caso. En las fórmulas I y Ia

- R significa hidrógeno, metilo o acetilo;

- R₁ significa hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono;

20

- R₂ y R₃ significan hidrógeno, metilo o etilo.

25

Se ha encontrado ahora que los compuestos de las fórmulas I y Ia; arriba citados, pueden ser obtenidos, partiendo de un nor-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

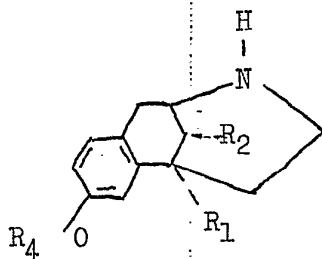
16-10-72

408008

26



5



5

en la que R₄ significa hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o acilo y R₁ y R₂ son como se han definido arriba; también mediante el siguiente procedimiento adicional:

10

15

20

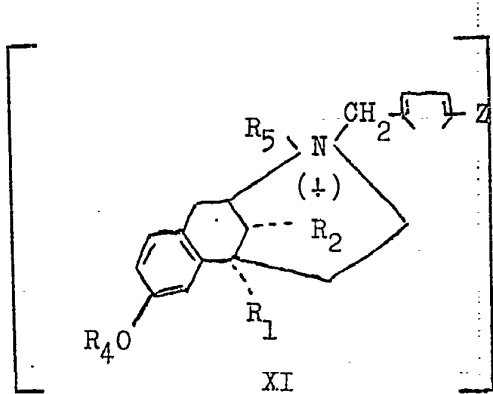
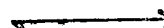
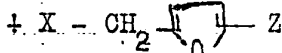
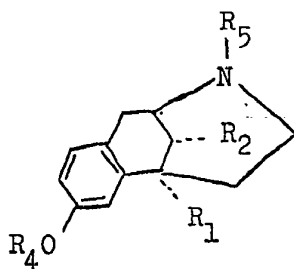
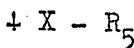
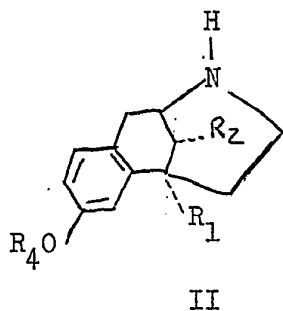
25

16-10-72

4
408008

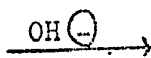


(f)

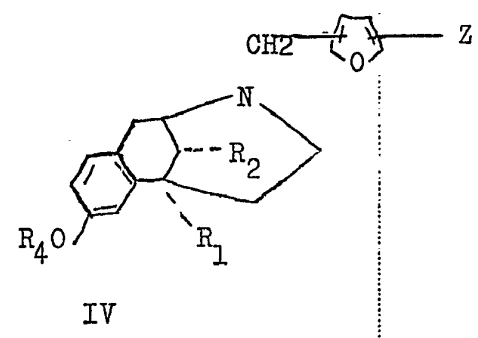


(+)

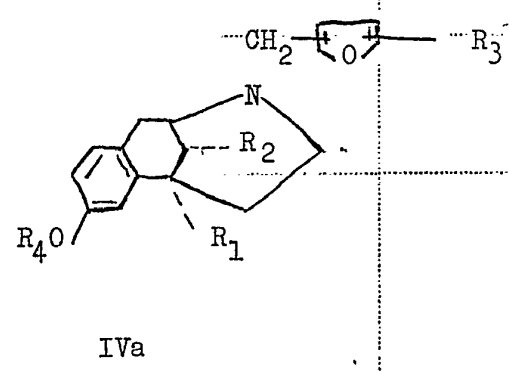
X⁻



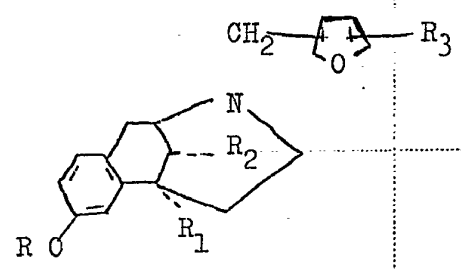
408008



cuando $Z \neq R_3$ →



cuando $R_4 \neq R$ →





Significados de los símbolos:

- R = H, CH₃, CH₃CO
- R₁ = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, H
- R₂ = CH₃, C₂H₅, H
- 5 R₃ = H, CH₃, C₂H₅
- R₄ = H, alcoholo, aralcoholo, acilo.
- R₅ = un grupo fácil de eliminar por medio de eliminación según Hofmann, por ejemplo fenetilo, naftiletilo, 1,2-difeniletilo.
- 10 Z = H, CH₃, C₂H₅ o un sustituyente, que es susceptible de ser transformado en H, CH₃, C₂H₅
- X = halógeno, preferiblemente Cl, Br o Alc-SO₂O, Ar-SO₂O.

La preparación de acuerdo con el procedimiento se efectúa por tratamiento de una sal cuaternaria de la fórmula XI con un álcali fuerte con el fin de preparar un compuesto de la fórmula IV y -si se obtiene un compuesto de la fórmula IV, en la que Z no posee el significado de R₃- transformación del sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o un grupo metiloo etilo, y en caso deseado -con el fin de preparar un compuesto de la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno- desalcoholación o desacilación de un compuesto de la fórmula IVa, en la que R₄ no significa hidrógeno y en caso deseado- con el fin de preparar un compuesto de la fórmula I, en la que R designa un radical metilo o acetilo -metilación o acetilación de un compuesto de la fórmula

15

20

25

408008

2600



mula IVa, en la que R₄ designa un átomo de hidrógeno.

La transformación de la sal cuaternaria de la fórmula XI en la amina terciaria de la fórmula IV se efectúa por medio de la llamada eliminación de Hofmann, tratando con un álcali fuerte la sal de amonio cuaternario - de la fórmula XI. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente a temperatura elevada. El aislamiento de los productos intermedios y finales se efectúa de acuerdo con métodos habituales.

Los siguientes ejemplares explican el invento de modo no limitativo:

EJEMPLO Nº 1

Metansulfonato de 2-(furfuril)-2-hidroxi-5,9-alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio

a) Cloruro de 2-(2-alfa-naftil-etil)-2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 alfa-dimetil-benzomorfanio.

1,86 g (5,0 milimoles) de 2-(2-alfa-naftil-etil)-2-hidroxi-5,9 alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio son suspendidos en 30 ml de acetona absoluta, son mezclados con 0,64 g (5,5 milimoles) de cloruro de furfurilo, y la mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo reflujo durante 3 días. Después de esto se enfría, se filtra con succión la sal cuaternaria formada, se lava con acetona y se seca a 80°C. Rendimiento: 0,4 g = 16,4% de la teoría; p. de f.: 208°C.

b) Metansulfonato de 2-(furfuril)-2'-hidroxi-5,9

408008



alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio.

5 0,35 g (0,715 milimoles) de la sal cuaternaria
son puestos en ebullición bajo reflujo durante 2 horas -
con 10 ml de NaOH 3 N. A continuación se enfría, se mez-
cla con 2 g de NH₄Cl y se extrae tres veces cada vez con
25 ml de éter. Las fases en éter reunidas son extraídas
por agitación tres veces cada vez con 10 ml de HCl 1 N.
10 Los extractos ácidos son reunidos, lavados con éter y mez-
clados con amoníaco en exceso. Se aísla la base liberada
mediante tres extracciones con cloroformo. Los extractos
en cloroformo son reunidos, lavados con agua, secados con
sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío.
El residuo es disuelto con un poco de etanol, la solución
15 es acidificada con ácido metansulfónico y es mezclada con
éter hasta enturbiamiento. Cristaliza el metansulfonato,
que es filtrado con succión, lavado con etanol/éter y lue-
go con éter, y secado a 80°C. Rendimiento: 0,30 g = 32% de
la teoría; p. de f. 163 - 164°C, después de recristaliza-
ción a 163 - 165°C.

20 EJEMPLO Nº 2

Metansulfonato de 2-(3-furilmetil)-2'-hidroxi-5,9alfa-
dimetil-6,7-benzomorfanio

a) Cloruro de 2-(2-feniletil)-2-(3-furilmetil)-
2'-hidroxi-5,9alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio.

25 1,6 g (5,0 milimoles) de 2-(2-feniletil)-2'-hi-

16-10-72

408008

26 OCT



droxi-5,9alfa-dimetil-6,7-benzomorfanos son puestos en ebullición bajo reflujo durante 70 horas con 0,64 g (5,5 milimoles) de 3-clorometilfurano en 30 ml de nitrometano. El nitrometano es separado por destilación en vacío y el residuo es digerido con 30 ml de acetona. Cristaliza la sal cuaternaria, que es filtrada con succión, lavada con acetona y secada a 80°C. Rendimiento: 0,7 g = 32% de la teoría; p. de f. 165- 166°C.

b) Metansulfonato de 2-(3-furimetil)-2'-hidroxi-5,9alfa-dimetil-6,7-benzomorfanos.

0,7 g (1,6 milimoles) de la sal cuaternaria son puestos en ebullición bajo reflujo durante 2 horas análogamente al Ejemplo 2 con 20 ml de NaOH 3 N. La mezcla de reacción, después de enfriamiento, es acidificada con HCl 2 N y luego es alcalinizada con amoníaco por medio de NH₃ concentrado. La mezcla de reacción es extraída tres veces con cloroformo, los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo es disuelto con 10 ml de cloroformo y la solución es cromatografiada sobre una columna con 10 g de óxido de aluminio (actividad III neutro). Se eluye primero con cloroformo, y luego con cloroformo + 1% de metanol. Las fracciones de eluto con la sustancia pura son reunidas y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en forma de

408008

26 OCT 1972



tansulfonato de manera análoga al Ejemplo 2. Rendimiento: 0,35 g = 73,5% de la teoría; p. de f. 199-200°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

5

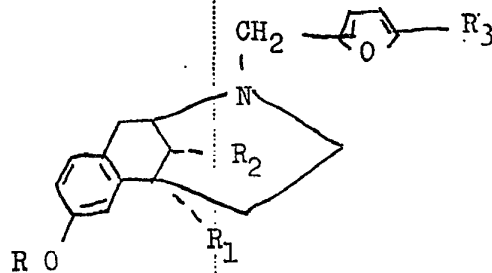
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 399.536, solicitada el 7 de febrero de 1972, por: "Procedimiento para la preparación de 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos" de la fórmula general

15



20

en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo; y R₃ si-

25

16-10-72

- 10 -

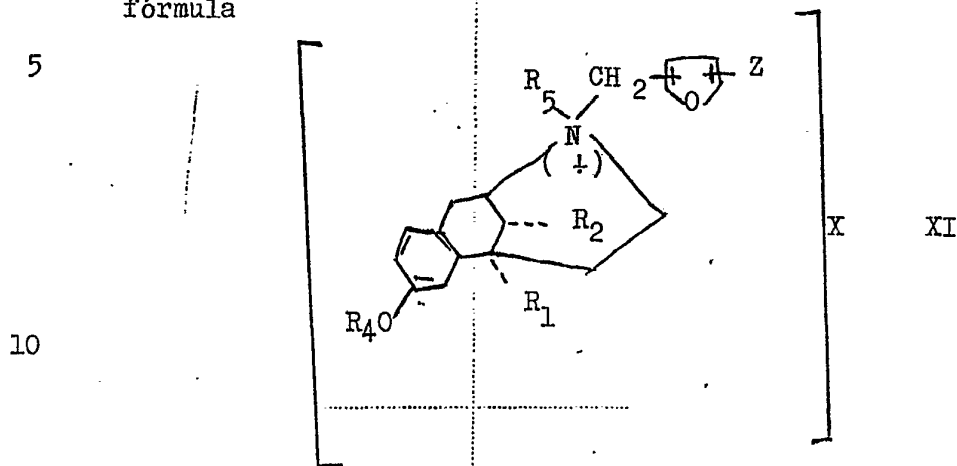
M

408008

26 OCT 1972

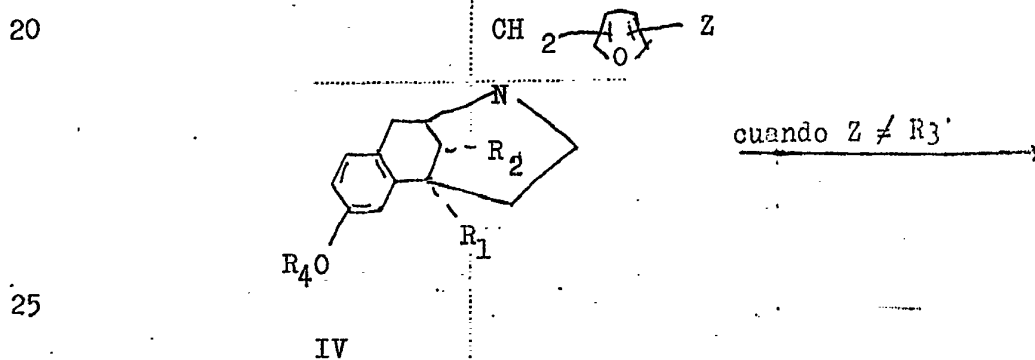


fica un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y sus sales por adición de ácido, caracterizadas porque se hace reaccionar una sal de amonio cuaternario de la fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_4 y Z son como se han definido arriba y R_5 representa un grupo fácil de eliminar por medio de eliminación según Hofmann, preferiblemente un grupo fenetilo, naftiletilo o 1,2-difeniletilo y X significa un anión halogenuro o sulfonato, por tratamiento con ácidos, para formar un compuesto de la fórmula IV

15



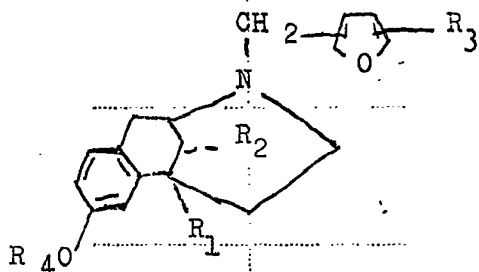
16-10-72

Handwritten signature or initials.



y - si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en la que Z no posee el significado de R₃ - se transforma el sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y en caso deseado - para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno - se desalcohila o desacila un compuesto de la fórmula

10



IVa

15

en la que R₁, R₂ y R₃ poseen los significados arriba citados y R₄ significa un grupo alcohilo, aralcohilo o acilo; y en caso deseado para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que R significa un grupo metilo o aceto - se metila o acetila un compuesto de la fórmula IVa, en la que R₁ y R₂ poseen los significados arriba citados y R₄ designa un átomo de hidrógeno; y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la invención

16-10-72

- 12 -

408008 26



tente principal Nº 399.536, solicitada el 7 de Febrero de 1972, por: "Procedimiento para la preparación de 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos".

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 OCT. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Poder,

16-10-72 CAL.