

408275

P. 52.188  
Case 1/3904-1/406

Div. II  
Verf. C



MEMORIA DESCRIPTIVA

408275

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años.

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

F.C. 22-5-75  
entidad Alemana

Int. Cl. CO7D
---------------

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2--(FURILEMTE)--  
-6,7--BENZOMORFANOS "

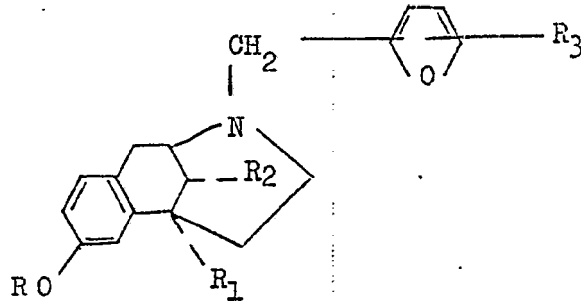
(Clase Internacional CO7d)

408275



Objeto del invento son nuevos 6,7-benzomorfanos de la fórmula general

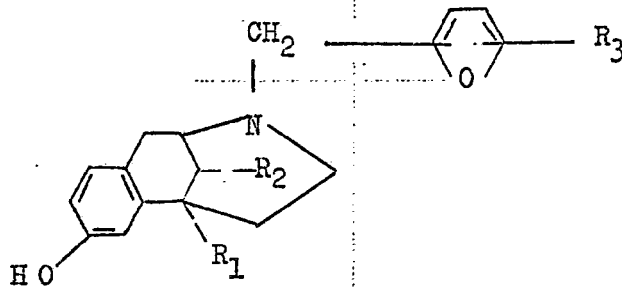
5



10

y sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula, R significa un átomo de hidrógeno o un cuerpo metilo o acetilo; R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Se prefieren benzomorfanos de la fórmula general

20



y sus sales por adición de ácido, en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> poseen los significados arriba indicados.

14-10-72

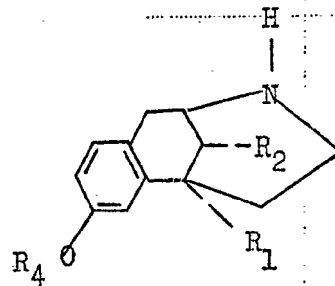
408275

-4



En los compuestos de acuerdo con el invento de las fórmulas generales I y Ia los radicales  $R_1$  y  $R_2$  están dispuestos en posición cis. Si  $R_1$  y/o  $R_2$  representan grupos alcoholilo, los compuestos son ópticamente activos. El invento abarca tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas, como también los isómeros ópticos puros.

La preparación de los benzomorfanos de acuerdo con el invento de la fórmula general I se efectúa de acuerdo con el siguiente procedimiento, partiendo de un benzomorfanano de la fórmula general



en que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido arriba y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo, aralcoholilo o un radical acilo:

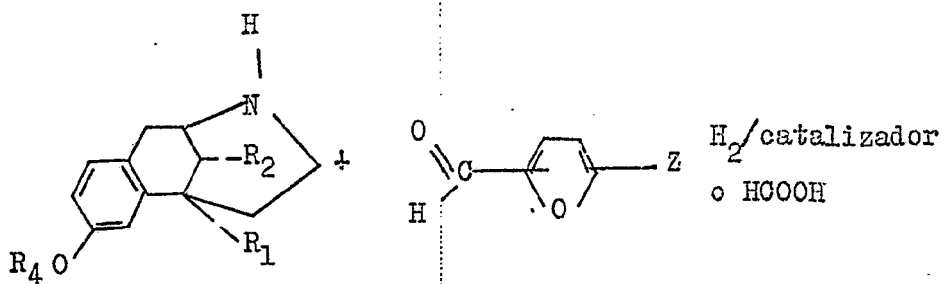
14-10-72

- 3 -



(c)

5

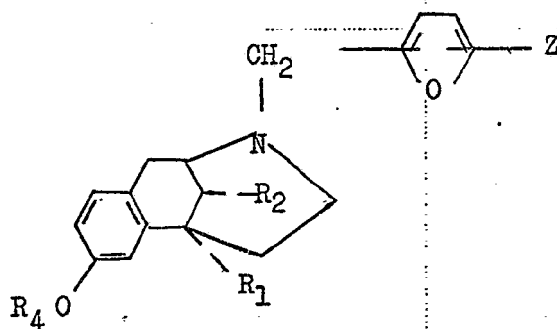


10

II

VI

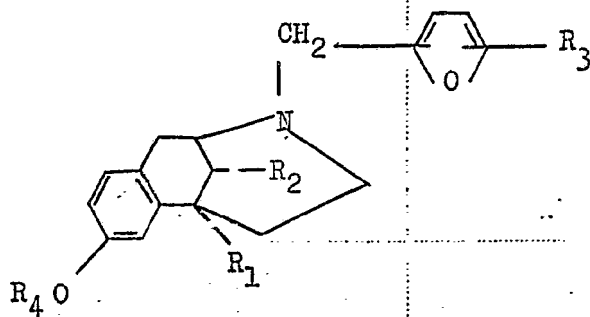
15



cuando  $Z \neq R_3$

20

IV



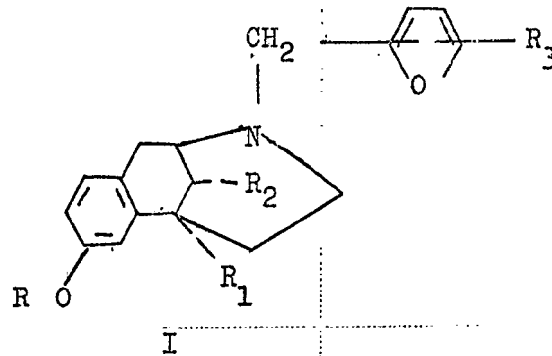
cuando  $R_4 \neq R$

25

14-10-72

408275

IVa



Significados de los símbolos:

R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO

R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, H

R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, H

15 R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>4</sub> = H, alcoholo, aralcoholo, acilo

Z = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o un sustituyente transformable en ----

H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

20 La preparación de acuerdo con el modo de procedimiento se efectúa por reacción de un 6,7-benzomorfanó de la fórmula II con un furanaldehído de la fórmula VI en presencia de hidrógeno activado catalíticamente o de ácido fórmico para formar compuestos de la fórmula IV y -si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en que Z no posee el significado de -

25 R<sub>3</sub> - transformación del sustituyente Z por reacción química

14-10-72

- 5 -



- 4

en un átomo de hidrógeno o en un grupo metilo o etilo, y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa un átomo de hidrógeno - desalcoholación o desacilación de compuestos de la fórmula IVa, en que R<sub>4</sub> no significa hidrógeno, y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R designa un radical metilo o acetilo - alcoholación o acilación de compuestos de la fórmula IVa, en que R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno.

10

En la alcoholación reductiva en presencia de hidrógeno activado catalíticamente los aldehidos son empleados en la cantidad calculada o en exceso, preferiblemente hasta de 2 moles de aldehido por cada mol de benzomorfan. Se trabaja en disolventes apropiados, tales como por ejemplo alcoholes, preferiblemente en metanol o etanol. Pueden pasar a utilización los más diferentes catalizadores de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney y catalizadores afines o catalizadores de metales nobles, especialmente catalizadores de paladio y de platino. Estos últimos pueden ser utilizados en forma finamente dividida libres o sobre materiales de soporte, tales como por ejemplo carbón, sulfato de bario, carbonato de calcio, alieselgur y similares. Eventualmente la actividad de los catalizadores puede ser debilitada para evitar reacciones secundarias, por ejemplo por medio de sulfuración. La cantidad de catalizador no es crítica y por lo

15

20

25

14-10-72

408275



-4

tanto puede ser hecha variar dentro de amplios límites. Se lleva a cabo la hidrogenación convenientemente bajo agitación o removido a la presión normal o con una pequeña sobrepresión, preferiblemente de 1 a 3 atmósferas manométricas. Elevadas temperaturas de reacción favorecen reacciones secundarias, y por lo tanto se trabaja preferiblemente a la temperatura ambiente o a una temperatura sólo poco elevada hasta de aproximadamente 60°C. Los productos de reacción son aislados y cristalizados de acuerdo con métodos conocidos.

5

10

La reacción de benzomorfanos de la fórmula II con aldehidos de la fórmula VI en presencia de ácido fórmico se lleva a cabo en solución acuosa, pero también se puede efectuar en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos apropiados. De los aldehidos de la fórmula VI se utilizan las cantidades calculadas o un exceso, preferiblemente hasta de 1,5 moles de aldehido por cada mol de benzomorfanos. El ácido fórmico es empleado convenientemente en exceso, preferiblemente hasta de 10 moles. Se trabaja a temperaturas entre 50 y 200°C, preferiblemente de 80 a 150°C. Los productos de reacción son aislados de acuerdo con métodos conocidos.

15

20

25

En los compuestos de la fórmula IV Z, aparte del significado de  $R_3$ , puede constituir por ejemplo un grupo carboxilo, formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bro-



mo. Compuestos de la fórmula IV, en que Z es un grupo carboxilo, se pueden transformar por ejemplo por descarboxilación en derivados de la fórmula IVa, en que  $R_3$  designa un átomo de hidrógeno. Compuestos de la fórmula IV, en que Z representa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo o formilmetilo, se pueden transformar por reducción en compuestos de la fórmula IVa, en que  $R_3$  significa un grupo metilo o etilo. En este caso la reducción se puede efectuar de acuerdo con diferentes métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por hidrogenación catalítica, reducción con sodio/alcohol o zinc/ácido acético o de acuerdo con Wolff-Kishner. Compuestos de la fórmula IV, en los cuales Z significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, se pueden transformar por hidrogenación catalítica en compuestos de la fórmula IVa, en que  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

Los materiales de partida utilizados para el procedimiento, especialmente los nor-benzomorfanos de la fórmula II son ampliamente conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El procedimiento de preparación se puede llevar a cabo tanto con derivados racémicos como también con derivados ópticamente activos de benzomorfanos de la fórmula II, resultando en este último caso productos finales ópticamente activos. Por otro lado también es posible desdoblarse racematos o mezclas racémicas de los com-

408275



puestos finales de la fórmula I en antípodas ópticas de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía.

5 Los 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumérico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico y compuestos similares.

10

15

Los 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Se pueden utilizar en calidad de analgésicos y exentos de toxocomanía y como antitusivos. Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento muestran además de ello un pronunciado antagonismo de la morfina en el ratón. En el ensayo farmacológico en cuanto a la analgesia en animales de ensayo tales como ratones y ratas, todos los compuestos de acuerdo

20

25



con el invento se mostraron como inactivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wochenschrift, volumen 55, página 731 (1.929)). Sin embargo, los compuestos muestran en ensayos de analgesia farmacológicos más sensibles, por ejemplo en el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 80, página 300 (1944)), o en el ensayo de contracción (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 154 página 319 (1966)), una actividad analgésica dependiente de la dosis unívoca. De acuerdo con la opinión actualmente pre-  
10 valeciente de los especialistas (Adv. Chem. Ser. Volumen 49, página 162-169 (1964)) la inactividad en el ensayo de -- Haffner es un signo seguro de que los compuestos no provocan ningún fenómeno de toxocomanía similar a los de la morfina. Por otro lado, sin embargo, por medio del comportamiento po-  
15 sitivo en el ensayo de la placa caliente o en el ensayo de contracción se demuestra que existe una actividad analgésica.

Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados oralmente, enteralmente o también pa-  
20 renteralmente. La dosificación para administración oral se encuentra entre 10 y 300 mg, preferiblemente entre 50 y 150 mg. Los compuestos de la fórmula I, o sus sales por adición de ácido, pueden ser combinados también con otros agentes anti-  
25 dolorosos o con sustancias activas de otro tipo, por ejemplo

408275

-4 NOV



agentes sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso para la preparación de éstas pueden encontrar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos utilizados usualmente o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de manera usual de acuerdo con los métodos de producción conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó y 1,92 g (0,02 moles) de furfurool recientemente destilado son disueltos en 110 ml de metanol y son hidrogenados inmediatamente después en presencia de 0,2 g de Pd/carbón (al 10% de Pd) con hidrógeno a la presión normal y bajo agitación. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno (aproximadamente 45 minutos) se hace cesar la hidrogenación y la solución se concentra por evaporación después de filtración. El residuo de color pardo es puesto en ebullición bajo reflujo con 25 ml de una mezcla de cloroformo/metanol/amoníaco concentrado 90:10:0,1 durante

14-10-72

- 11 -

408275



19/2

5 corto tiempo y el residuo insoluble es separado por filtra-  
ción. El producto filtrado es cromatografiado sobre una co-  
luna de gel de sílice (con 300 g de gel de sílice) utilizan-  
do la mezcla de disolventes arriba citada. Las fracciones con  
10 la sustancia deseada son reunidas y concentradas por evapo-  
ración en vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de etanol  
con adición de HBr al 60% hasta reacción ácida y se mezcla  
la solución con éter absoluto hasta enturbiamiento. Después de  
reposar durante varios días en la nevera, se filtra con suc-  
ción y se recristaliza en etanol/éter. Rendimiento 0,65 g,  
correspondientes a 17% de la teoría; punto de fusión ---  
195-197°C.

Ejemplo 2

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

15 4,34 g (0,02 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-  
-6,7-benzomorfanó son mantenidos a 100°C bajo agitación en 10  
ml de ácido fórmico al 98% y a intervalos de 6 horas son mez-  
clados 3 veces cada vez con 0,024 moles de furfurool reciente-  
mente destilado. Después de esto se alcaliniza con amoníaco  
20 2 N en presencia de hielo. Se extrae varias veces con cloruro  
de metileno, se lavan con agua los extractos reunidos, se seca  
con sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo es  
tratado con 200 ml de HCl 4 N y el material de color pardo no  
disuelto es eliminado por filtración. El producto filtrado es  
25 extraído varias veces por agitación con benceno y luego es tra-

408275

-4 NOV



tado con carbón activo. Después de esto se alcaliniza con amoníaco y se extrae 3 veces cada vez con 50 ml de cloroformo. Los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua, son secados con sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en benceno hirviendo. Rendimiento 1,2 g, correspondientes a 20,5% de la teoría; punto de fusión 89-93°C, después de recristalización 103-105°C (1 mol de benceno de recristalización).

5

10

Ejemplo 3

2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

---

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hidrogena catalíticamente 2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en presencia de furfurool, obteniéndose el compuesto deseado, cuyo clorhidrato funde a 210°C.

15

Ejemplo 4

2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

---

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hidrogena catalíticamente 2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en presencia de furfurool, obteniéndose el compuesto deseado, cuyo clorhidrato funde a 134-135°C.

20

Ejemplo 5

2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

---

25

14-10-72

408275



1972

5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hidrogena catalíticamente 2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó en presencia de 5-clorofurfurool, iniciándose al mismo tiempo una alcoholación reductiva y una separación del átomo de halógeno. El clorhidrato del compuesto deseado funde a 210°C.

Ejemplo 6

2-(5-etilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó y 5-acetilfurfuror con ácido fórmico para formar 2-(5-acetilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó. Este compuesto es reducido, tal como se describe en el  
15 ejemplo 21, con utilización de hidrato de hidrazina de acuerdo con Wolff-Kishner, para formar el compuesto arriba citado, que funde a 172°C.

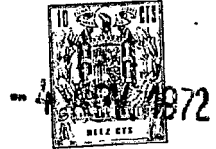
Ejemplo 7

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

20 3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son disueltos en 100 ml de metanol y la solución es mezclada con 25 ml de NaOH 2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo reflujo durante 10 minutos y después de esto el metanol es  
25 eliminado en vacío. El residuo es agitado con 25 ml de cloruro

14-10-72

408275



de amonio 2 N y 50 ml de cloroformo, la capa en cloroformo es separada, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. Al digerir el residuo con 10 ml de benceno caliente se inicia cristalización. Se enfría durante la noche en la nevera, se filtra con succión y se lava con un poco de benceno y a continuación con éter de petróleo. Después de secado con aire y luego a 80°C se obtienen 2,65 g (98,5%) de sustancia de punto de fusión 121°C.

Ejemplo 8

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

4,02 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-benzoiloxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, punto de fusión 224°C, son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 minutos en una mezcla de 100 ml de metanol y 25 ml de HCl 2 N. A continuación se alcaliniza con amoníaco y se elimina el metanol en vacío. El residuo es repartido entre agua y cloroformo, la fase en cloroformo es separada, secada y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es transformado, tal como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud española Nº 399536, en el metansulfonato. Rendimiento 3 g, correspondientes a 76,5% de la teoría, punto de fusión 162-164°C. Después de recristalización 163-165°C.

Ejemplo 9

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

408275



3,8 g (0,01 moles) del éster de ácido sulfúrico del compuesto del título, p. de f. 204°C, son saponificados tal como se describe en el Ejemplo 8 y el producto de reacción es aislado en forma de metansulfonato. Rendimiento: 2,9 g correspondientes a 74% de la teoría; punto de fusión: - 163-164°C.

Ejemplo 10

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son agitados con 25 ml de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter. La fase en éter es separada, es lavada con agua, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es disuelto con 50 ml de éter absoluto y la solución es incorporada gota a gota bajo agitación a 10°C en una suspensión de 0,38 g (0,01 moles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se sigue agitando durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se pone en ebullición bajo reflujo durante 30 minutos. Después de esto se enfría en baño de hielo y se mezcla gota a gota bajo agitación con 0,4 ml de agua, 0,4 ml de NaOH al 15% y finalmente de nuevo con 1,2 ml de agua. El precipitado es filtrado con succión y lavado con éter. Después de evaporar el filtrado queda como residuo el producto de reacción, que es cristalizado en benceno tal como se describe arriba.

14-10-72

408275

-4 NOV



Rendimiento: 2,2 g, correspondientes a 74% de la teoría;  
punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 11

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

5                   3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-  
-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son calenta-  
dos durante 30 minutos con 35 g de clorhidrato de piridina  
en baño de aceite a 200°C. A continuación se enfría, se  
mezcla con 20 g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se  
10                   elimina la piridina por medio de destilación con vapor de  
agua. Después de ello se enfría, se extrae con cloroformo y  
se filtra la solución secada con sulfato de sodio a través  
de 75 g de óxido de aluminio (etapa de actividad III, neu-  
tro). Se recogen 300 ml de eluato y se concentran por eva-  
15                   poración las fracciones de sustancia pura. El residuo es  
cristalizado en benceno y el producto cristalizado es trans-  
formado en el bromhidrato. Para ello se disuelve en aproxi-  
madamente 20 ml de etanol, se acidifica precisamente de modo  
incipiente con ácido bromhídrico acuoso al 60% y se mezcla  
20                   con éter absoluto hasta enturbiamiento. Cristaliza el brom-  
hidrato, el cual después de reposar durante varios días en  
la nevera es filtrado con succión y es lavado con éter. Ran-  
dimiento 2,5 g correspondientes a 66% de la teoría; punto de  
fusión 189-192°C. La sustancia recristalizada en etanol/éter  
25                   funde a 195-197°C.

14-10-72

Ejemplo 12 **408275**

4 NOV



2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio

5 3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio, se calienta durante 5 horas en baño de aceite de 200°C con 21 g de hidróxido de potasio en 140 ml de dietilenglicol. A continuación se diluye con 860 ml de agua, se acidifica con HCl concentrado y luego se alcaliniza con amoníaco. Se extrae con cloroformo (3 veces, cada vez con 150 ml) se lavan con agua los extractos en cloroformo reunidos, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en benceno. Rendimiento 2,1 g, correspondientes a 70% de la teoría. Punto de fusión: 120-122°C.

15

Ejemplo 13

2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio

20

Por reacción de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio con anhídrido de ácido acético en piridina se obtiene el compuesto arriba citado, cuyo clorhidrato funde a 134-135°C.

Ejemplo 14

2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio

25

Se obtiene el compuesto arriba citado por reacción de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio

14-10-72

408275



morfano con diazometano en tetrahidrofurano/éter o por reacción con hidróxido de fenil-trimetil-amonio en dimetilformamida, con calentamiento. El producto de reacción es transformado de manera conocida en el clorhidrato, que funde a 210°C.

5

Ejemplo 15

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio

10

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio y 1,92 g (0,02 moles) de furfurool recientemente destilado son disueltos en 150 ml de metanol e inmediatamente después son hidrogenados en presencia de 0,2 g de Pd/carbón (al 10% de Pd) con hidrógeno a la presión normal y bajo agitación. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se hace cesar la hidrogenación y después de filtración se concentra por evaporación la solución. El residuo de color pardo es puesto en ebullición bajo reflujo durante corto tiempo con 25 ml de una mezcla de cloroformo/metanol/amoniaco concentrado 90:10:0,1 y el residuo insoluble es separado por filtración. El producto filtrado es cromatografiado sobre una columna con 300 g de gel de sílice con utilización de la mezcla de disolventes citada. Las fracciones con sustancia pura son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. El residuo se cristaliza en forma de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento 0,8 g correspondientes a 24% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

15

20

25

408275



Ejemplo 16

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

5 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzo-  
morfanó son mantenidos a 100°C bajo agitación en 10 ml de -  
ácido fórmico al 98% y a intervalos de 6 horas son mezclados  
3 veces cada vez con 1,15 g (0,012 moles) de furfurool recién-  
temente destilado. Después de esto se enfría y, en presencia  
de hielo, se alcaliniza con amoníaco. Se extrae con cloruro de  
10 metileno, se lavan con agua los extractos reunidos, se seca  
con sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo es  
tratado con 100 ml de ácido clorhídrico 4 N y el material de  
color pardo no disuelto es eliminado por filtración. El pro-  
ducto filtrado es extraído por agitación varias veces con ben-  
15 ceno y luego es tratado con carbón activo. A continuación se  
alcaliniza con amoníaco y se extrae 3 veces con cloroformo.  
Los extractos en cloroformo son lavados con agua, son secados  
con sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en va-  
cío. El residuo es purificado por cromatografía en columna tal  
20 como se describe en el Ejemplo 15 y es cristalizado en forma  
de clorhidrato. Rendimiento 0,5 g, correspondientes a 15% de  
la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 17

2-(3-etil-furfuril)-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 se hi-

408275



drogena catalíticamente 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanano en presencia de 3-etilfurfurol.

Ejemplo 18

2-(4-etil-furfuril)-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanano

---

5

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 se hidrogena catalíticamente 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanano en presencia de 4-etilfurfurol.

Ejemplo 19

2-(5-metil-furfuril)-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanano.

---

10

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 se hace reaccionar 2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanano y 5-hidroxi-metilfurfurol en presencia de hidrógeno activado catalíticamente para formar 2-(5-hidroxi-metilfurfuril)-2'-metoxi-6,7-benzomorfanano, que es reducido con zinc/ácido acético para formar el compuesto arriba citado.

15

Ejemplo 20

2-(5-metil-furfuril)-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanano.

---

20

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15 se hidrogena catalíticamente 2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanano en presencia de 5-metilfurfurol.

Ejemplo 21

2-furfuril-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanano.

---

25

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15

408275



se hidrogena catalíticamente 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-  
-benzomorfanó en presencia de 5-clorofurfurool, iniciándose  
una simultánea alcoholación reductiva y una separación  
del átomo de halógeno. La base del compuesto deseado funde  
5 a 173-174°C.

Ejemplo 22

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó.

10 3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-  
-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son disueltos en 100 ml  
de metanol y la solución es mezclada con 25 ml de lejía de  
sosa 2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo  
reflujo durante 10 minutos y después de esto el metanol es  
eliminado en vacío.

15 El residuo es agitado con 25 ml de cloruro de  
amonio 2 N y 50 ml de cloroformo, la capa en cloroformo es  
separada, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por  
evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 10 ml de eta-  
nol absoluto + 2,0 ml de ácido clorhídrico etanólico 5 N y  
20 la solución es mezclada con éter absoluto hasta enturbia-  
miento. El clorhidrato que se separa por cristalización es  
filtrado con succión después de reposar durante la noche en  
la nevera, es lavado con alcohol/éter y finalmente con éter  
absoluto. Rendimiento: 3,5 g correspondientes a 94,5% de la  
teoría; punto de fusión: 242°C.

25

408275



Ejemplo 23

2-furfuril-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanio.

---

5

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio es hecho reaccionar con anhídrido de ácido acético en piridina y es aislado el compuesto. El clorhidrato funde a 222-223°C.

Ejemplo 24

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio.

---

10

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanio, son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 minutos con una mezcla de 100 ml de metanol y 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. A continuación se alcaliniza con amoníaco y se elimina el metanol en vacío. El residuo es agitado con cloroformo y agua, la capa en cloroformo es lavada con agua, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 22. Rendimiento 2,5 g, correspondientes a 75% de la teoría; punto de fusión 242°C.

15

20

Ejemplo 25

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio.

---

25

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanio, son agitados con 25 ml de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter. La fase en éter es separada, es lavada con agua, es secada con sulfato

408275

-4 NO



de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es disuelto con 50 ml de éter absoluto y la solución es incorporada gota a gota, bajo agitación y enfriamiento a 10°C, en una suspensión de 0,38 g (0,01 moles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se sigue agitando durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se pone en ebullición bajo reflujo durante 30 minutos. Después de esto se enfría en baño de hielo y se mezcla gota a gota bajo agitación con 0,4 ml de agua, 0,4 ml de lejía de sosa al 15% y finalmente de nuevo una vez más con 1,2 ml de agua. El precipitado es filtrado con succión y lavado con éter. Después de evaporar el producto filtrado queda como residuo el producto de reducción, que es cristalizado en forma de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 24. Rendimiento 2,7 g, correspondientes a 80,5% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

#### Ejemplo 26

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfano.

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfano, son calentados durante 30 minutos en baño de aceite de 200°C, con 35 g de clorhidrato de piridina. A continuación se enfría, se mezcla con 20 g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se elimina la piridina por destilación con vapor de agua. Después de esto se enfría, se extrae con cloroformo y se filtra la solución secada con sulfato de sodio sobre 75 g de óxido de aluminio (etapa de acti-

408275



vidad III, neutro). Se recogen aproximadamente 300 ml de eluato, se reunen las fracciones con sustancia pura y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado análogamente al Ejemplo 22 en forma de clorhidrato. Rendimiento 1,1 g, correspondientes a 32% de la teoría; punto de fusión: 241°C.

Ejemplo 27

2-furfuril-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó.

El compuesto se obtiene a partir de 2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó por reacción con hidróxido de fenil-trimetil-amonio en dimetilformamida bajo calentamiento o por reacción con diazometano en tetrahidrofuranó/éter. El producto de reacción es cristalizado en forma de clorhidrato, que funde a 202°C.

Ejemplo 28

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó.

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son calentados en baño de aceite de 200°C durante 5 horas con 21 g de hidróxido de potasio en 140 ml de dietilenglicol. A continuación se diluye con 900 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y luego se alcaliniza con amoníaco. Se extrae con cloroformo, se lavan con agua los extractos en cloroformo reunidos, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío.

408275



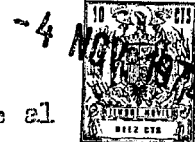
El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 22. Rendimiento 2,0 g, correspondientes a 60% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 29

5 2-(furfuril)-2'-hidroxi-5,9 alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio.

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9 alfa-dimetil-6,7-benzomorfanio son agitados junto con 1,0 g de ácido fórmico al 98% a 150° en un recipiente de reacción abierto, para formar una masa fundida que durante 15 minutos es mantenida a esta temperatura. Después se añaden 1,05 g (0,011 moles) de furfurool recién destilados y se calienta durante 30 minutos más a 150° estando montado el refrigerador a reflujo. A continuación se añaden 50 ml de HCl 2N y se calienta hasta ebullición. La mezcla de reacción se transfiere en estado aún caliente a un embudo separador. Después de enfriamiento, se lava el recipiente de reacción con 50 ml de cloroformo y 75 ml de amoníaco 2N y se reúne el conjunto en el embudo separador. Después de agitar vigorosamente se deja reposar y se separan las fases. La capa acuosa es extraída una vez más con 25 ml de cloroformo, las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en 10 ml de benceno. Rendimiento: 1,7 g = 57,5% de la teoría; punto de fusión después de recristalizar dos veces y secar a 50°: 104-106°. La sustancia contiene

408275



1 mol de benceno de cristalización, que se desprende al secar más a fondo.

De acuerdo con el procedimiento antes descrito se pueden preparar, además, los siguientes compuestos:

5

Ejemplo Nº.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Furil- metil	P. de f.
30	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	121-122
31	(-)H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	135
10 32	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	268(Sal de HCl)
33	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2	156(Metan-sulfonato)
34	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	254(Sal de HCl)
35	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2	236(Sal de HCl)
15 36	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	252(Sal de HCl)
37	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3	268
38	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3	278(Sal de HCl)
20 39	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	270(Sal de HCl)
40	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	261(Sal de HCl)
41	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	300(Sal de HCl)
42	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	216
25 43	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	133-134(Sal de HCl)

14-10-72

- 27 -

408275



	44	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	285(Sal de HCl)
	45	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	165-170(Sal de HCl)
	46	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	265(Sal de HCl)
5	47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	210(Sal de HCl)
	48	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	134(Sal de HCl)
	49						
10	49	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	232(Sal de HCl)
	50	H	CH <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	2	162
	51	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	2	120
	52	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	2	171(Sal de HCl)
15	53	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	192(Sal de HCl)
	54	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	169
	55	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	140(Sal de HCl)
	56	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	147
20	57	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	151
	58	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	172
	59	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	161
	60	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	128(Sal de HCl)
25	61	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2	212-215(Sal de HCl)

408275



	62	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	2	201
	63	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	2	119
	64	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	2	177
	65	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	2	178
5	66	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	2	144-146
	67	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3	250(Sal de HCl)
	68	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	3	248(Sal de HCl)
	69						
10	69	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	2	158-160
	70	H	H	H	H	2	191-192(Sal de HCl)
	71	H	H	H	H	3	239-240(Sal de HCl)
	72	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	3	222-232(Sal de HCl)
15	73	H	H	H	3-CH <sub>3</sub>	2	235-236(Sal de HCl)
	74	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	2	214(Sal de HCl)
	75	H	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	3	278(Sal de HCl)
20	76	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	3	218(Sal de HCl)
	77	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	2	
	78	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	3-CH <sub>3</sub>	2	
	79	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	3	
25	80	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	(Sal de HCl)

408275



-4 107-1972

	81	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	202(Sal de HCl)
	82	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	2	173-174
	83	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2	230-231(Sal de HCl)
5	84	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	3	
	85	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	2	
	86	CH <sub>3</sub> CO	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	2	217(Sal de HCl)
	87	H	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2	217(Sal de HCl)
10	88	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	161
	89	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2	199
	90	H	CH <sub>3</sub>	H	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	169
	91	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	188(Sal de HCl)
15	92	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2	
	93	CH <sub>3</sub> CO	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2	
	94	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	
	95	CH <sub>3</sub> CO	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	
	96	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	242(Sal de HCl)
20	97	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	3	160-161
	98	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	2	173-176
	99	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	188
	100	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	179
	101	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	3	225(Sal de HCl)

25

14-10-72

- 30 -

408275



	102	H	$n-C_3H_7$	H	H	3	182
	103	H	$CH_3$	H	2- $CH_3$	3	218(Sal de HCl)
	104	H	$C_2H_5$	H	2- $CH_3$	3	253(Sal de HCl)
5	105	H	$C_2H_5$	H	2- $C_2H_5$	3	265(Sal de HCl)
	106	(-)H	$CH_3$	H	H	2	-
	107	(+)H	$CH_3$	H	H	2	-
	108	H	$C_2H_5$	H	4- $CH_3$	3	278(Sal de HCl)

10

Ejemplos de formulación

Ejemplo A : Tabletas:

15	2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maiz	45,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
20	Estearato de magnesio	3,0 mg
	En total	<u>200,0 mg</u>

Preparación

25 La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del granulado, el resto de las sustancias auxiliares es añadido a la

14-10-72

408275



mezcla y esta mezcla es comprimida para formar tabletas.

Ejemplo B: Grageas:

	Clorhidrato de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	75,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
5	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación:

- 10 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas, tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, los cuales son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábiga.

Ejemplo C : Supositorios

15	2-[2-metilfurlmetil-(3)]-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	50,0 mg
	Lactosa	250,0 mg
	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 mg

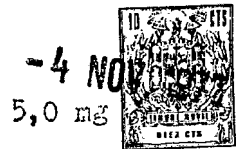
Preparación

- 20 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí y la mezcla es suspendida de modo homogéneo en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

Ejemplo D: Ampollas

25	Metansulfonato de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	75,0 mg
----	---	---------

408275



Cloruro de sodio			5,0 mg
Agua bidestilada	c.s.	hasta	2,0 ml.

Preparación:

5 La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua bidestilada y la solución es cargada en ampollas de modo estéril.

## Ejemplo E : Ampollas

	Clorhidrato de 2-(2-metilfurfurilmetil-(3))-2'-hidroxi- alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio		50,0 mg
	Cloruro de sodio		7,0 mg
10	Agua bidestilada	c.s. hasta	1,0 ml

## Ejemplo F : Gotas

	2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil- -6,7-benzomorfanio		0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico		0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico		0,03 g
15	Agua desmineralizada	c.s. hasta	100,0 ml.

Preparación:

La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y es cargada en frascos cada uno de 100 ml.

20 Ejemplo G: Tabletas:

	2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio		50,0 mg
	Lactosa		95,0 mg
	Fécula de maiz		45,0 mg
	Acido silícico coloidal		2,0 mg
	Almidón soluble		5,0 mg
	Estearato de magnesio		3,0 mg
25		en total	200,0 mg

14-10-72

408275



Preparación

5 La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del granulado, se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y esta mezcla se comprime para formar tabletas.

Ejemplo H: Grageas.

	2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó	75,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
10	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación:

15 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas, tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, los cuales son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábica.

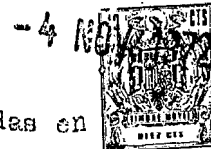
Ejemplo I : Supositorios:

20	2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó	50,0 mg
	Lactosa	250,0 mg
	Masa para supositorios c. s. hasta	1,7 mg

Preparación

25 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre si y la mezcla es suspendida de modo homogéneo en la masa.

408275



para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

Ejemplo J : Ampollas:

5	2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó			75,0 mg
	Cloruro de sodio			5,0 mg
	Agua bidestilada	c. s.	hasta	2,0 ml

Preparación

10 La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua bidestilada y la solución es cargada de modo estéril en ampollas.

Ejemplo K: Ampollas.

	Clorhidrato de 2-(2-metil-furilmetil-(3))-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó			50,0 mg
	Cloruro de sodio			7,0 mg
15	Agua bidestilada	c. s.	hasta	1,0 mg

Ejemplo L: Gotas.

	Metansulfonato de 2-(2-metil-furilmetil-(3))-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó			0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico			0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico			0,03 g
20	Agua desmineralizada	c. s.	hasta	100,0 ml

Preparación

25 La sustancia activa y el agente de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y es cargada en frascos cada uno de 100 ml.

408275



Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de Febrero de 1.971, bajo el Nº P 21 05 743.2 y 25 de Febrero de 1.971, Nº P 21 08 954.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

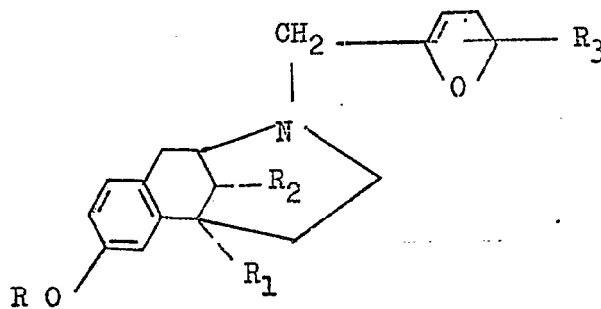
10

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 siguientes:

15

1.- Procedimiento para la preparación de 2-(furfilmetil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

20



25

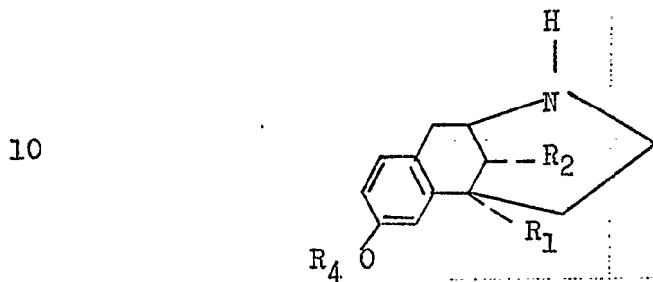
14-10-72

- 36 -

408275

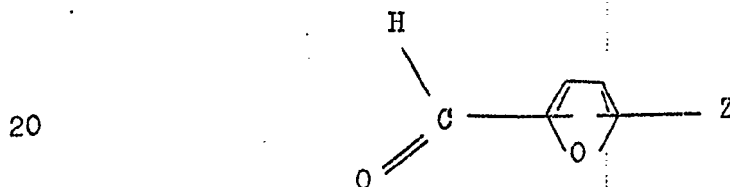
-4 NOV 1972

en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo; R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo; y R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un benzomorfanó de la fórmula



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido arriba y R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o acilo, con un furánaldehído de la fórmula

15



en que Z es como se ha definido arriba, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente o ácido fórmico para formar un compuesto de la fórmula general IV;

25

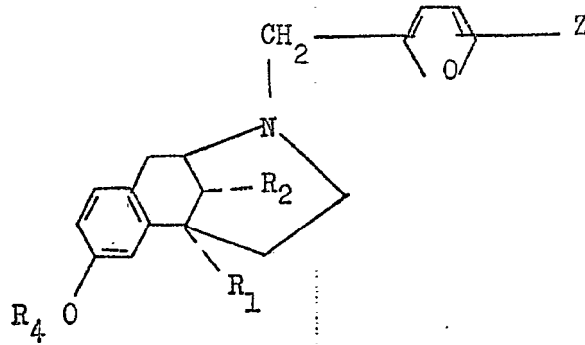
14-10-72

- 37 -

408275



5

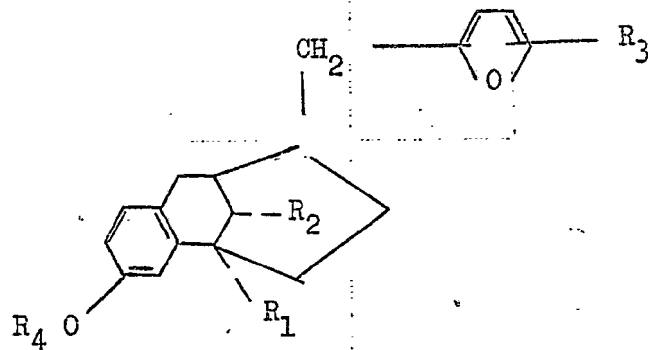


10

y - si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en que Z no posee el significado de R<sub>3</sub> - se transforma el sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o en un grupo metilo o etilo; y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa un átomo de hidrógeno - se somete a desalcoholación o desalación a compuestos de la fórmula

15

20



25

en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> poseen los significados arriba citados

14-10-72

408275



1972

5 y  $R_4$  significa un grupo alcoholilo, aralcoholilo o acilo; y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa un grupo metilo o acetilo - se somete a metilación o a acetilación a compuestos de la fórmula IVa, en que  $R_1$  y  $R_2$  poseen los significados arriba citados y  $R_4$  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.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas o formas ópticamente activas de los compuestos de partida de la fórmula II.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque se descarboxilan compuestos de la fórmula general IV, en los que Z significa un grupo carboxilo, o se reducen compuestos de la fórmula IV, en los que Z significa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo.

20 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

25 5.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera

408275

-4 NOV



de las reivindicaciones 1 a 4 precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

5

6.- 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 cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

-4 NOV 1972

P.A.

Alberto de...  
Per Rodas

14-10-72  
MSB.

- 40 -

*MSB*