



408276

P.- 52.189

Case 1/390+ 1/406

Div. III
Verf. d

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

007D 1/A01K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

408276
por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

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

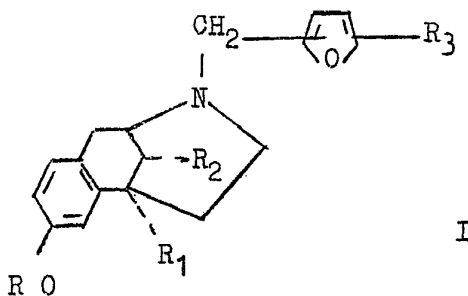
(Clase Internacional 007d)

408276



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

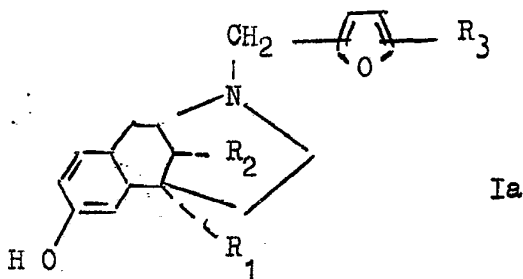
5



10

y sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula, R significa un átomo de hidrógeno o un 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 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Se prefieren benzomorfanos de la fórmula general

20



25

16.10.72

408276

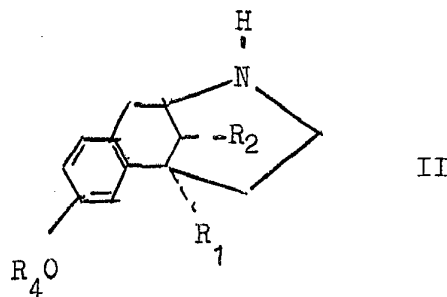


y sus sales por adición de ácido, en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados.

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 alcohilo, 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 benzomorfano de la fórmula general

15



20

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

25

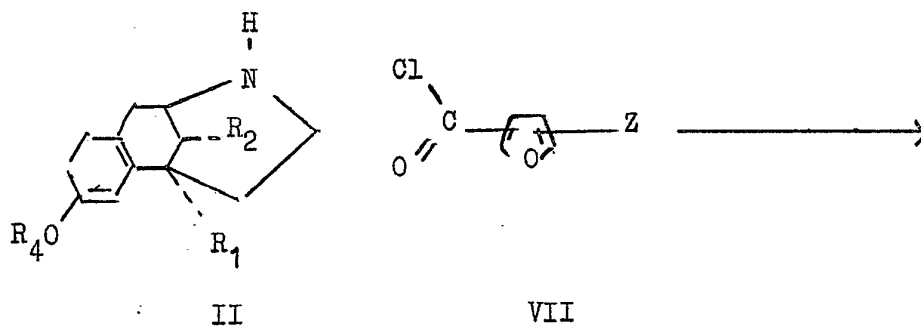
16.10.72

408276

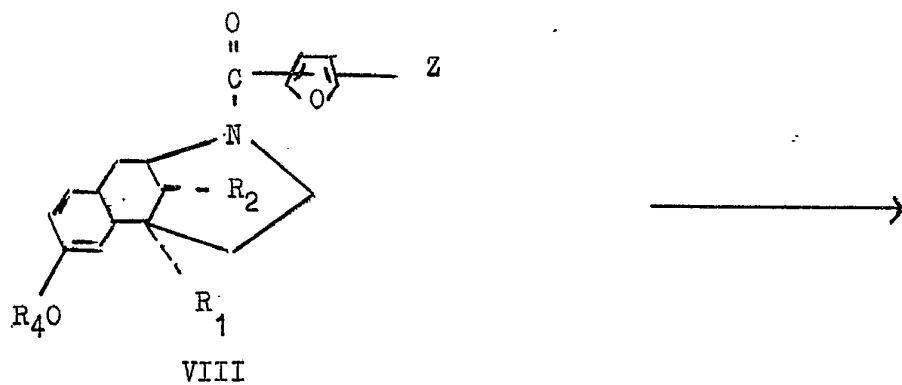


(d)

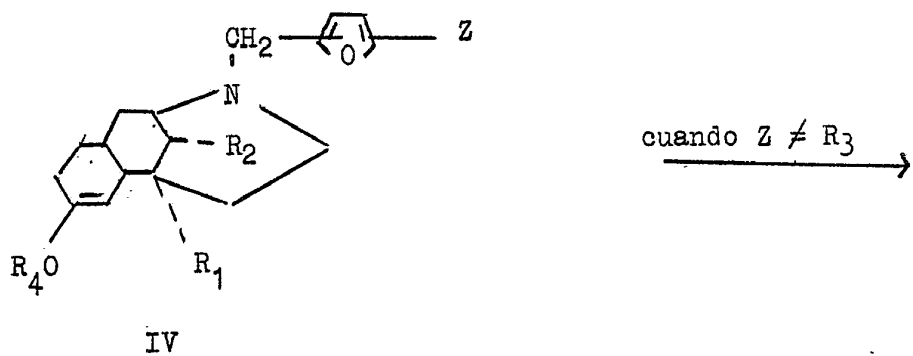
5



10



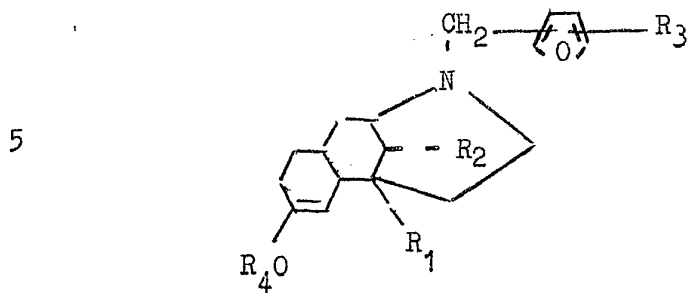
15



25

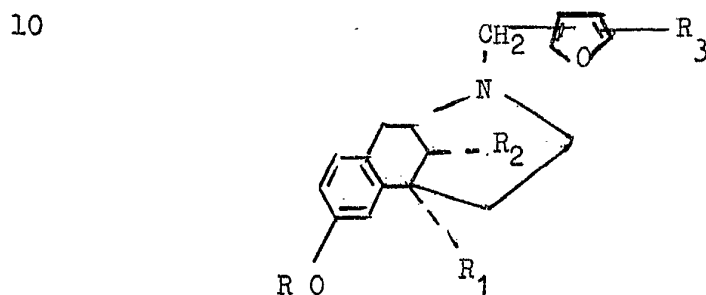
16.10.72

408276



IVa

cuando $R_4 \neq R$ →



I

Significados de los símbolos:

- R = H, CH₃, CH₃CO
- 20 R₁ = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, C₄H₉, H
- R₂ = CH₃, C₂H₅, H
- R₃ = H, CH₃, C₂H₅
- R₄ = H, alcoholo, aralcoholo, acilo
- Z = H, CH₃, C₂H₅ o un sustituyente transformable en
- 25 H, CH₃, C₂H₅.



La preparación de acuerdo con el modo de procedimiento se efectúa por reacción de un 6,7-benzomor-
fano de la fórmula II con un cloruro de ácido furancar-
boxílico de la fórmula VII para formar compuestos de
5 la fórmula IV y -si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en que Z no posee el significado de R₃ - transformación del 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
10 de la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno - desalcoholación o desacilación de compuestos de la fórmula IVa, en que R₄ no significa hidrógeno y
en caso deseado - para la preparación de compuestos
de la fórmula I, en que R designa un radical metilo o
15 acetilo - alcoholación o acilación de compuestos de la
fórmula IVa, en la que R₄ es un átomo de hidrógeno.

La reacción se efectúa en la primera etapa de acuerdo con el método de Schotten-Baumann, con formación de N-furoilbenzomorfanos de la fórmula VIII. Si
20 se parte de benzomorfanos de la fórmula II, en que R₄ significa un átomo de hidrógeno, (2'-hidroxi-6,7-benzomorfanos), en el caso de utilizar 2 moles de un cloruro de ácido furancarboxílico de la fórmula VII se
llega a derivados N, O-difuroílicos de la fórmula VIII
25 (R₄ es en este caso un radical furoilo eventualmente

408276



sustituido).

En la segunda etapa de este procedimiento, las amidas de ácido carboxílico de la fórmula VIII son reducidas para formar los compuestos de la fórmula IV. De entre los métodos apropiados de reducción se utiliza de modo preferente la reducción con hidruros complejos, especialmente con hidruro de litio y aluminio. Se emplea la cantidad calculada o ventajosamente un exceso del hidruro, preferiblemente hasta del doble de la cantidad calculada. Se trabaja convenientemente en disolventes o mezclas de disolventes inertes apropiados, por ejemplo éteres, preferiblemente en tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es susceptible de variar dentro de amplios límites. Se prefieren temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes. En el caso de la reducción de derivados N, O-difuroílicos de la fórmula VIII con hidruros metálicos complejos, junto con la reducción del grupo carbonílico se separa al mismo tiempo también el radical O-acílico y en este caso se obtienen compuestos de la fórmula IV, en que R₄ es hidrógeno. Los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

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 bromo. Compuestos de la fórmula

5 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 formilmeti-

10 lo, 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.

15 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 com-

20 puestos 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

25 ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El

408276



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 compuestos finales de la fórmula I en antipodas ópticas de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía.

10 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. Ácidos apropiados para la formación de sales
15 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
20 malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumarico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloro-teofilina, ácido metansulfónico y compuestos simi-
25 res.

16.10.72

408276



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 exentos de toxicomanía 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 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 prevaleciente 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 toxicomanía similar a los de la morfina. Por otro lado, sin embargo, por medio del comportamien-

16.10.72

408276



to positivo 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 parenteralmente. 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 antidolorosos o con sustancias activas de otro tipo, por ejemplo 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.

408276



Ejemplo 1.

2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-benzomorfan

2,45 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-benzomorfan son disueltos bajo calentamiento en 35 ml de metanol y son mezclados bajo agitación con una solución de 2,5 g de carbonato de potasio en 4 ml de agua. Después de enfriar a 20°C se añaden en el espacio de 10 minutos 1,74 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 3-metil-furan-2-carboxílico, y se agita vigorosamente la mezcla de reacción durante 5 horas. A continuación el metanol es eliminado por concentración por evaporación y el residuo es agitado con cloroformo y agua. La capa en cloroformo es separada y es lavada con HCl 2 N y luego dos veces con agua. Después de secado, el cloroformo es eliminado por concentración por evaporación. Para la eliminación de restos de cloroformo, el residuo es disuelto en benceno y la solución es concentrada nuevamente por evaporación.

El residuo, que consiste en 2-(3-metilfuroil-(2)-7-2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-benzomorfan y contiene pequeñas porciones de 2-(3-metil-2-furoil)-2'-(3-metil-2-furoil-oxi)-alfa-5,9-dietil-6,7-benzomorfan, puede ser reducido sin purificación adicional (sustancia pura, cristalizada en benceno : p. de f. 87-98°C). Para

408276

-4



ello se le disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano abso-
luto y se añade gota a gota esta solución, bajo agita-
ción y enfriamiento a 5-10°C, a una suspensión de 0,76
g (0,02 moles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml
5 de tetrahidrofurano. Luego se enfría en baño de hielo
y bajo vigorosa agitación se añaden gota a gota 1,5
ml de agua y se mezcla después de ello con 75 ml de
solución saturada de tartrato diamónico. Después de
agitar durante una hora se deja sedimentar en el embu-
10 do separador, se separa la capa de tetrahidrofurano (la
superior) y se la concentra por evaporación. La capa
acuosa es extraída por agitación 3 veces cada vez con
25 ml de cloroformo. Con los extractos en cloroformo
reunidos se disuelve el residuo de la solución en te-
15 trahidrofurano y se lava con agua la solución en clo-
roformo. Después del secado con sulfato de sodio se
concentra por evaporación en vacío y se cristaliza en
metanol el producto de reducción remanente. Rendimien-
to 2,2 g; punto de fusión 195°C. Después de recristali-
20 zación en metanol acuoso quedan 1,6 g de sustancia pu-
ra (47% de la teoría), cuyo punto de fusión de 201°C
no se modifica después de una nueva recristalización.

Ejemplo 2.

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-
25 no.

408276

-4



a) N,O-di-(2-furoil)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano.

En una suspensión de 21,7 g (0,1 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan en 217 ml de
5 cloruro de metileno absoluto y 40 ml de trietilamina se incorpora gota a gota en el espacio de aproximadamente 1 hora, bajo agitación, una solución de 28,7 g (0,22 moles) de cloruro de ácido furan-2-carboxílico en 109 ml de cloruro de metileno absoluto. A continuación se
10 pone en ebullición bajo reflujo durante 4 horas más la mezcla de reacción. Después de ello se enfría y se lava en presencia de hielo 2 veces cada vez con 100 ml de ácido clorhídrico 2 N y luego 3 veces con agua. Después de secar con sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío la solución en cloruro de metileno. El
15 residuo cristaliza al digerir con 250 ml de etanol caliente. Se agita hasta el enfriamiento y se deja reposar en la nevera durante la noche. Luego se filtra con succión, se lava con éter absoluto y se seca a 80°C.
20 Rendimiento: 38,5 g, correspondientes a 95% de la teoría; punto de fusión 176-177°C. Una muestra recristalizada en etanol funde a 177-178°C.

b) 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

25 38,5 g (0,095 moles) de N,O-di-(2-furoil)-

16.10.72

408276



-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos son disueltos en 770 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota bajo agitación y enfriamiento, a 5-10°C, en una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de litio y aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano. A continuación se sigue agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se enfría en baño de hielo y se mezcla bajo vigorosa agitación, gota a gota, con 15 ml de agua y después de ello se agregan 750 ml de solución saturada de tartrato diamónico. Se agita durante 1 hora más y luego se trata igual que en el Ejemplo 1. La base que resulta al evaporar la solución en cloroformo es digerida con 100 ml de benceno caliente y es agitada hasta el enfriamiento durante la cristalización que se inicia inmediatamente. Se deja reposar en la nevera durante la noche, se filtra con succión y se lava con benceno y a continuación con éter de petróleo. Después de secar de modo previo con aire, se seca en la estufa de secado a 80°C hasta constancia de peso. Rendimiento 27 g, correspondientes a 96% de la teoría; punto de fusión 121-122°C.

Ejemplo 3.

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

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hace reaccionar 2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-ben-



zomorfono con cloruro de ácido furan-2-carboxílico pa
ra formar 2-furoil-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-ben
zomorfono, el cual seguidamente es reducido con hidru
ro de litio y aluminio para formar el compuesto desea
do, y es transformado en el clorhidrato de punto de
5 fusión 210°C.

Ejemplo 4.

2-(3-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfono.

10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
2 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfono con cloruro de ácido 3-metilfuran-2-car-
boxílico para formar 2,2'-di-3-metil-furoil-(2)7-al-
fa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, que es reducido con
15 alanato de litio. Se obtiene el compuesto con un ren-
dimiento de 71% y un punto de fusión de 119°C.

Ejemplo 5.

2-(3-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-etil-
6,7-benzomorfono.

20 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
2, a partir de 2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-etil-6,7-ben-
zomorfono y cloruro de ácido 3-metilfuran-3-carboxíli-
co, se obtiene el 2,2'-di-3-metilfuroil-(2)7-alfa-5-
metil-9-etil-6,7-benzomorfono, que es reducido con hi-
25 druro de litio y aluminio para formar el compuesto de
seado con un rendimiento de 57% y un punto de fusión

408276



-4

de 177°C.

Ejemplo 6

2-(3-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfan.

5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfan con cloruro de ácido 3-metilfuran-3-carboxílico para formar 2,2'-di-(3-metilfuroil-(2)7-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfan, que es reducido
10 con alanato de litio. Se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 92% y un punto de fusión de 178°C.

Ejemplo 7

15 2-(4-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan con 1 mol de cloruro de ácido 4-metilfuran-2-carboxílico para formar 2-(4-metilfuroil-(2)7-
20 -2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan, que es reducido con alanato de litio para formar el compuesto deseado con un rendimiento de 58% y un punto de fusión de 144-146°C.

Ejemplo 8

25 2-(4-metilfurfurilmetil-(3)7)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dime-

408276



til-6,7-benzomorfanio.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio con cloruro de ácido 4-metilfuran-3-carboxílico para formar 2-4-metilfuroil-(3)7-2'-hidroxi-
5 -alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio, que es reducido con alanato de litio. Se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 67% y un punto de fusión de 250°C.

10 Ejemplo 9

2-5-metilfurilmetil-(3) 7-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio.

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se hace reaccionar 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio con cloruro de ácido 5-metilfurán-3-carboxílico para formar 2-5-metilfuroil-(3)7-2'-hidroxi-
15 -alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio, que es reducido con alanato de litio. Se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 83% y un
20 punto de fusión de 248°C.

Ejemplo 10

2-(3-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-benzomorfanio.

2-3-metilfuroil-(2)7-2'-acetoxi-alfa-5,9-
25 dietil-6,7-benzomorfanio es reducido análogamente al

408276

-4 NO



Ejemplo 2 con hidruro de litio y aluminio y, con un rendimiento de 95%, se obtiene el compuesto con el punto de fusión 201°C.

Ejemplo 11

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

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfono, 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 eliminado en vacío. 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. 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 12

25 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa
no.

408276



-4-

4,02 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-benzoxiloxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan,
punto de fusión 224°C, son puestos en ebullición bajo
reflujo durante 5 minutos en una mezcla de 100 ml de
5 metanol y 25 ml de HCl 2 N. A continuación se alcalini-
za 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
10 como se describe en el Ejemplo 1, de la solicitud es-
pañola N^o 399.536 en el metansulfonato. Rendimiento 3
g, correspondientes a 76,5% de la teoría, punto de fu-
sión 162-164°C. Después de recristalización 163-
165°C.

15

Ejemplo 13

2-furfural-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-
no.

20

3,8 g (0,01 moles) del éster de ácido sulfú-
rico del compuesto del título, p. de f. 204°C, son sa-
ponificados tal como se describe en el Ejemplo 12 y
el producto de reacción es aislado en forma de metan-
sulfonato. Rendimiento: 2,9 g correspondientes a 74%
de la teoría; punto de fusión: 163-164°C.

25

Ejemplo 14

2-furfural-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-

408276



-4 NOV. 1972

no.

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio,
son agitados con 25 ml de agua, 5 ml de amoníaco 2 N
5 y 50 ml de éter. La fase en éter es separada, es lava-
da con agua, secada con sulfato de sodio y concentra-
da por evaporación en vacío. El residuo es disuelto
con 50 ml de éter absoluto y la solución es incorpo-
rada gota a gota bajo agitación a 10°C en una suspen-
10 sión de 0,38 g (0,01 moles) de hidruro de litio y alu-
minio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se
sigue agitando durante 15 horas a la temperatura am-
biente y luego se pone en ebullición bajo reflujo du-
rante 30 minutos. Después de esto se enfría en baño
15 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,
20 que es cristalizado en benceno tal como se describe
arriba. Rendimiento: 2,2 g, correspondientes a 74% de
la teoría; punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 15

2-furfural-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa

25 no.

408276



972

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son
calentados durante 30 minutos con 35 g de clorhidrato
de piridina en baño de aceite a 200°C. A continuación
5 se enfría, se mezcla con 20 g de carbonato de sodio y
50 ml de agua y se elimina la piridina por medio de
destilación con vapor de agua. Después de ello se en-
fría, se extrae con cloroformo y se filtra la solución
secada con sulfato de sodio a través de 75 g de óxido
10 de aluminio (etapa de actividad III, neutro). Se reco-
gen 300 ml de eluato y se concentran por evaporación
las fracciones de sustancia pura. El residuo es cris-
talizado en benceno y el producto cristalizado es trans-
formado en el bromhidrato. Para ello se disuelve en
15 aproximadamente 20 ml de etano, se acidifica precisa-
mente de modo incipiente con ácido bromhídrico acuoso
al 60% y se mezcla con éter absoluto hasta enturbia-
miento. Cristaliza el bromhidrato, el cual después de
reposar durante varios días en la nevera es filtrado
20 con succión y es lavado con éter. Rendimiento 2,5 g
correspondientes a 66% de la teoría; punto de fusión
189-192°C. La sustancia recristalizada en etanol/éter
funde a 195-197°C.

Ejemplo 16

25 2-furfural-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomor-

408276



fano.

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-
son calentados durante 5 horas en baño de aceite de
5 200°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 al-
caliniza con amoníaco. Se extrae con cloroformo (3
veces, cada vez con 150 ml) se lavan con agua los ex-
10 tractos en cloroformo reunidos, se seca con sulfato de
sodio y se concentra por evaporación en vacío. El re-
siduo es cristalizado en benceno. Rendimiento 2,1 g,
correspondientes a 70% de la teoría. Punto de fusión:
120-122°C.

15

Ejemplo 17

2-furfural-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa
no

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

Ejemplo 18

2-furfural-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfa-
no

25

Se obtiene el compuesto arriba citado por



reacción de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó con diazometano en tetrahidrofurano/éter o por reacción con hidróxido de fenil-trimetilamonio en dimetilformamida, con calentamiento. El producto de reacción es transformado de manera conocida en el clorhidrato, que funde a 210°C.

Ejemplo 19

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

10 2,05 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó son disueltos bajo calentamiento en 35 ml de metanol y son mezclados bajo agitación con una solución de 2,5 g de carbonato de potasio en 4 ml de agua. Después de enfriar a 20°C se añaden en el espacio de 10 minutos 1,74 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 3-metil-furan-2-carboxílico y se agita vigorosamente durante 5 horas la mezcla de reacción. A continuación el metanol es eliminado en vacío y el residuo es agitado con cloroformo y agua. La capa en cloroformo es separada y es lavada con ácido clorhídrico 2 N y luego 2 veces con agua. Después de secar con sulfato de sodio la solución en cloroformo es concentrada por evaporación en vacío. Para la eliminación de restos de agua y cloroformo el residuo es disuelto con metanol absoluto y la solución es concentrada nuevamente

15

20

25

408276

- 4



por evaporación.

El residuo de 2-(3-metil-2-furoil)-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfolano es disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota bajo agitación y enfriamiento a 5-10°C en una suspensión de 0,76 g (0,02 moles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano. A continuación se sigue agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se enfría en baño de hielo y se añaden gota a gota bajo vigorosa agitación 1,5 ml de agua y después de ello se mezcla con 75 ml de solución saturada de tartrato diamónico. Después de agitar durante una hora se separa en el embudo separador y la capa en tetrahidrofurano se concentra por evaporación en vacío. La capa acuosa es extraída por agitación 3 veces cada vez con 25 ml de cloroformo. Con los extractos en cloroformo reunidos se disuelve el residuo de evaporación de la solución en tetrahidrofurano y se lava la solución con agua. Después del secado con sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío, y el producto de reducción remanente es purificado por cristalización en éter de petróleo y luego en metanol/agua. Rendimiento 1,7 g, correspondientes a 57% de la teoría; punto de fusión 162°C, inalterado después de nueva cristalización.

16.10.72

- 25 -



Ejemplo 20

2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomor-
fano.

2,3 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-n-propil-
5 6,7-benzomorfono son suspendidos en 23 ml de cloruro
de metileno absoluto y después de añadir 4 ml de trie-
tilamina son mezclados bajo agitación gota a gota con
3,2 g (0,022 moles) de cloruro de ácido 3-metil-2-fu-
rancarboxílico. A continuación se pone en ebullición
10 bajo reflujo durante 4 horas más. Después se enfría
y, en presencia de hielo, se lava 2 veces cada vez
con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N y luego 3 veces con
agua. La solución en cloruro de metileno después de
secar con sulfato de sodio es concentrada por evapora-
15 ción en vacío. El residuo es disuelto con benceno ab-
soluta para la eliminación de restos de cloruro de me-
tileno y de agua y la solución es concentrada nueva-
mente por evaporación en vacío.

El residuo de N,O-di-(3-metil-2-furoil)-2'-
20 hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfono es reducido y tra-
tado del modo descrito en el Ejemplo 19 con utiliza-
ción de 0,76 g (0,02 moles) de hidruro de litio y alu-
minio. Al tratar con éter de petróleo se obtienen 3,0
g de sustancia, que es purificada por cristalización
25 en metanol/agua. Rendimiento 2,2 g, correspondientes
a 67,5% de la teoría; punto de fusión: 120°C.

408276



Ejemplo 21

2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfa
no.

5 A partir de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano y cloruro de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico se
obtiene, de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 19, el clorhidrato del compuesto arriba ci-
tado con un rendimiento de 21,5% y un punto de fusión
de 171°C.

10 Ejemplo 22

2-(4-metil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfano

A partir de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfa
no y cloruro de ácido 4-metilfuran-2-carboxílico se
obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado de
15 acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo
19, con un rendimiento de 57,5% y un punto de fusión
de 214°C.

Ejemplo 23

20 2-(4-metil-furilmetil-(3)7-2'-hidroxi-5-metil-6,7-ben
zomorfano.

A partir de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano y cloruro de ácido 4-metilfuran-3-carboxílico se
obtiene, de acuerdo con el procedimiento descrito en
el Ejemplo 19, el clorhidrato del compuesto arriba ci-
25 tado con un rendimiento de 60% y un punto de fusión de

74 103
408276



278°C.

Ejemplo 24

2-(5-metil-furilmetil-(3) 7-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfan
o.

5 De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 19, a partir de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfan y cloruro de ácido 5-metilfuran-3-carboxílico, se obtiene el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 58%, y un punto de fusión
10 de 218°C.

Ejemplo 25

2-(3-metilfurfuril)-2'-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfa
no

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 se hace reaccionar 2'-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfan con cloruro de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para formar el compuesto arriba citado.

Ejemplo 26

2-(3-metilfurfuril)-2'-metoxi-5-n-propil-6,7-benzomor-
fano

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 se hace reaccionar 2'-metoxi-5-n-propil-6,7-benzomorfan con cloruro de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para formar 2-(3-metil-furoil-(2) 7-2'-me-
25 toxi-5-n-propil-6,7-benzomorfan, que es reducido con

408276 -4



alanato de litio para formar el compuesto deseado.

Ejemplo 27

2-/Furilmetil-(3) 7-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfan

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
5 19 se hace reaccionar 2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano con cloruro de ácido furan-3-carboxílico para
formar 2-furoil-(3) 7-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano, que es reducido con alanato de litio para formar
el compuesto deseado.

10 Ejemplo 28

2-/4-metil-furilmetil-(3) 7-2'-hidroxi-5-etil-6,7-ben-
zomorfan

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
15 19 se hace reaccionar 2'-benciloxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano con cloruro de ácido 4-metil-furan-3-carboxílico
para formar 2-4-metilfuroil-(3) 7-2'-benciloxi-5-
etil-6,7-benzomorfan, que es reducido con alanato de
litio para formar 2-4-metil-furilmetil-(3) 7-2'-bencil
20 oxi-5-etil-6,7-benzomorfan. A partir de este compues-
to es eliminado el grupo protector benciloxi por hidro-
genación catalítica y el compuesto deseado es aislado
en forma de clorhidrato con un punto de fusión de
278°C.

Ejemplo 29

25 2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfan

408276



3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfu-
ril-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
5 puesta en ebullición bajo reflujo durante 10 minutos
y después de esto el metanol es eliminado en vacío.

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

Ejemplo 30

20 2-furfuril-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfa
no es hecho reaccionar con anhídrido de ácido acético
en piridina y es aislado el compuesto. El clorhidrato
funde a 222-223°C.

25 Ejemplo 31

16.10.72

- 30 -

408276



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

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfono, son puestos
en ebullición bajo reflujo durante 5 minutos con una
5 mezcla de 100 ml de metanol y 25 ml de ácido clorhí-
drico 2 N, A continuación se alcaliniza con amoníaco
y se elimina el metanol en vacío. El residuo es agita-
do con cloroformo y agua, la capa en cloroformo es la-
vada con agua, es secada con sulfato de sodio y es con-
10 centrada por evaporación en vacío. El residuo es cris-
talizado en forma de clorhidrato tal como se describe
en el Ejemplo 29. Rendimiento: 2,5 g, correspondientes
a 75% de la teoría; punto de fusión 242°C.

Ejemplo 32

15 2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfono.

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-fur-
fural-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfono, 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 se-
20 cada con sulfato de sodio y es concentrada por evapo-
ración 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
25 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, 5 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 31. Rendi- 10 miento 2,7 g, correspondientes a 80,5% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 33

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

15 3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, 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 20 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 actividad III, neutro). Se recogen aproximadamente 300 25 ml de eluato, se reúnen las fracciones con sustancia

408276

- 4



pura y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado análogamente al Ejemplo 29 en forma de clorhidrato. Rendimiento 1,1 g, correspondientes a 32% de la teoría; punto de fusión: 241°C.

5

Ejemplo 34

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

10

El compuesto se obtiene a partir de 2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó por reacción con hidróxido de fenil-trimetilamonio 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 35

15

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

20

25

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 acidifican 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. El residuo es cristalizado en forma



de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 29. Rendimiento 2,0 g, correspondientes a 60% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 36

5 2-(2-metil-3-furil-metil)-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanó.

2-(2-metil-3-furoil)-2'-benzoiloxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanó, preparado de acuerdo con uno de los modos de procedimiento a) hasta d) es reducido con hidruro de litio y aluminio análogamente al Ejemplo 10 20. Se obtiene el compuesto del título con un rendimiento de 66% de la teoría; punto de fusión: 160-161°C.

Ejemplo 37

15 2-(2-metil-furilmetil-(3) 7-2'-metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó.

2-(2-metil-furilmetil-(3) 7-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, es sometido a metilación con diazometano en tetrahidrofurano/éter.

Ejemplo 38

20 2-(2-metil-furilmetil-(3) 7-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

2-(2-metil-furilmetil-(3) 7-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó es sometido a acetilación con 25 cloruro de acetilo en piridina para formar el compues

408276 -4 NOV 1972



to deseado.

Ejemplo 39

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

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
5 19 se hacen reaccionar 1,42 g de 2'-hidroxi-6,7-benzo
morfan con cloruro de ácido furan-2-carboxílico para
formar 2-furoil-(2)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan,
que a continuación es reducido con hidruro de litio
y aluminio. Se obtiene el compuesto anterior con un
10 rendimiento de 45% de la teoría. El clorhidrato funde,
después de recristalizar en etanol/éter a 191-192°C.

Ejemplo 40.

2-2-metilfurilmetil-(3)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfa-
no.

15 De acuerdo con el modo de trabajo descrito
en el Ejemplo 20 se hace reaccionar 2'-hidroxi-6,7-
benzomorfan con cloruro de ácido 2-metilfuran-3-car-
boxílico para formar 2,2'-di-2-metilfuroil-(3)-2'-
hidroxi-6,7-benzomorfan, que a continuación es redu-
20 cido con alanato de litio. El rendimiento es de 70%.
El clorhidrato, después de recristalización en eta-
nol/éter, tiene un punto de fusión de 222-223°C.

Ejemplo 41

25 2-3-metilfurilmetil-(2)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfa-
no.

408276



De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, a partir de 2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y cloruro de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico, se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 52% de la teoría. El clorhidrato funde a 235-236°C.

De acuerdo con el ejemplo antes descrito, se pueden preparar, además, los siguientes compuestos.

Ejemplo N°	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil-metil	P. de f.
42	H	CH ₃	CH ₃	H	2	121-122
43	(-H)	CH ₃	CH ₃	H	2	135
44	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	3	268 (sal de HCl)
45	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	2	156 (metansulfonato)
46	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2	254 (sal de HCl)
47	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	236 (sal de HCl)
48	H	CH ₃	CH ₃	H	3	252 (sal de HCl)
49	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	3	268
50	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	3	278 (sal de HCl)
51	H	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	3	270 (sal de HCl)
52	H	CH ₃	C ₂ H ₅	2-CH ₃	3	261 (sal de HCl)
53	H	C ₂ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	3	300 (sal de HCl)
54	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2-CH ₃	3	216
55	H	CH ₃	CH ₃	2-C ₂ H ₅	3	133-134 (sal de HCl)

408276



Ejem- plo Nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil- metil	P. de f.
	H	CH ₃	C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	3	285 (sal de HCl)
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃	2-C ₂ H ₅	3	165-170 (sal de HCl)
	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	3	265 (sal de HCl)
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	210 (sal de HCl)
	CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	H	2	134 (sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₃	5-CH ₃	2	232 (sal de HCl)
10	H	CH ₃	C ₂ H ₅	5-C ₂ H ₅	2	192 (sal de HCl)
	H	CH ₃	C ₂ H ₅	5-CH ₃	2	169
	H	C ₂ H ₅	CH ₃	5-CH ₃	2	140 (sal de HCl)
	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5-CH ₃	2	147
	H	CH ₃	CH ₃	5-C ₂ H ₅	2	151
15	H	C ₂ H ₅	CH ₃	5-C ₂ H ₅	2	172
	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5-C ₂ H ₅	2	161
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5-C ₂ H ₅	2	128 (sal de HCl)
	CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	5-CH ₃	2	212-215 (sal de HCl)
20	H	C ₂ H ₅	H	H	2	242 (sal de HCl)
	H	n-C ₃ H ₇	H	2-CH ₃	3	160-161
	H	i-C ₃ H ₇	H	H	2	173-176
	H	CH ₃	H	H	2	188
	H	CH ₃	H	H	3	179
	H	C ₂ H ₅	H	H	3	225 (sal de HCl)
25	H	n-C ₃ H ₇	H	H	3	182

16.10.72

- 37 -

408276



Ejem- plo Nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil- metil	P. de f.
	H	CH ₃	H	2-CH ₃	3	218 (sal de HCl)
	H	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃	3	253 (sal de HCl)
5	H	C ₂ H ₅	H	2-C ₂ H ₅	3	265 (sal de HCl)
	(-)H	CH ₃	H	H	2	-
	(+)H	CH ₃	H	H	2	-
	CH ₃ CO	C ₂ H ₅	H	H	2	222-223 (sal de HCl)
	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	2	202-(sal de HCl)
10	H	n-C ₃ H ₇	H	H	2	173-174
	H	C ₂ H ₅	H	5-CH ₃	2	230-231 (sal de HCl)
	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2-CH ₃	3	
	CH ₃	i-C ₃ H ₇	H	H	2	
15	CH ₃ CO	n-C ₃ H ₇	H	H	2	217 (sal de HCl)
	H	CH ₃	H	5-CH ₃	2	217 (sal de HCl)
	H	C ₂ H ₅	H	5-C ₂ H ₅	2	161
	H	n-C ₃ H ₇	H	5-CH ₃	2	199
	H	CH ₃	H	5-C ₂ H ₇	2	169
20	H	n-C ₃ H ₇	H	5-C ₂ H ₅	2	188 (sal de HCl)
	HH ₃	CH ₃	H	5-CH ₃	2	
	CH ₃ CO	n-C ₃ H ₇	H	5-CH ₃	2	
	CH ₃	CH ₃	H	5-C ₂ H ₅	2	
	CH ₃ CO	n-C ₃ H ₇	H	5-C ₂ H ₅	2	
25	H	C ₂ H ₅	H	3-C ₂ H ₅	2	

408276

-4



2

Ejem- plo Nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil- metil	P. & f.
	H	n-C ₃ H ₇	H	4-C ₂ H ₅	2	
	CH ₃	C ₂ H ₅	H	5-CH ₃	2	
5	CH ₃ CO	C ₂ H ₅	H	5-CH ₃	2	

Ejemplos de formulación

Ejemplo A . Tabletas

	2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-	
10	6,7-benzomorfanó	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	<u>3,0 mg</u>
15	Em total	200,0 mg

Preparación

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 mezcla y esta mezcla es comprimida para formar tabletas.

Ejemplo B: Grageas.

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

408276



	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
5	Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación

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 gra
10 geados de manera usual con azúcar, talco y goma arábiga.

Ejemplo C: Supositorios.

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

Preparación.

La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre si 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.
20

Ejemplo D: Ampollas

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

408276 -4



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

Preparación.

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

Ejemplo E: Ampollas

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

Ejemplo F: Gotas

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

20 Preparación:

La sustancia activa y los agentes de conser-
vación son disueltos en agua desmineralizada, la solu-
ción es filtrada y es cargada en frascos cada uno de
100 ml.

25

408276



Ejemplo G: Tabletas.

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

	morfano	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
5	Fécula de maiz	45,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	En total	200,0 mg

10 Preparación

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.

15 Ejemplo H Grageas.

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

	fano	75,0 mg
20	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

25 Preparación

408276-4 NOV



5 La sustancia activa y las sustancias auxilia-
res son comprendidas, tal como se describe en el Ejem-
plo A, para formar núcleos de tabletas, los cuales son
grageados de manera usual con azúcar, talco y goma ará-
biga.

Ejemplo I: Supositorios:

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

Preparación

15 La sustancia activa y la lactosa son mezcla-
das entre si y la mezcla es suspendida de modo homogé-
neo en la masa para supositorios fundida. Las suspen-
siones son coladas en moldes enfriados para formar su-
positorios de 1,7 g de peso.

20 Ejemplo J: Ampollas

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

16.10.72



Preparación

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

5

Ejemplo K: Ampollas

Clorhidrato de 2-2-metil-furilmetil-(3)7-2'-

hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó 50,0 mg

Cloruro de sodio 7,0 mg

10 Agua bidestilada c.s. hasta 1,0 mg

Ejemplo L: Gotas.

Metansulfonato de 2-2-metil-furilmetil-

(3)7-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó 0,70 g

15 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

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.

25

408276



La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en República Federal Alemana, con fecha 8 de
Febrero de 1971, bajo el Número P 21 05 743.2 y 25 de
Febrero de 1.971, Número P 21 08 954.3, se acoge a los
5 beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

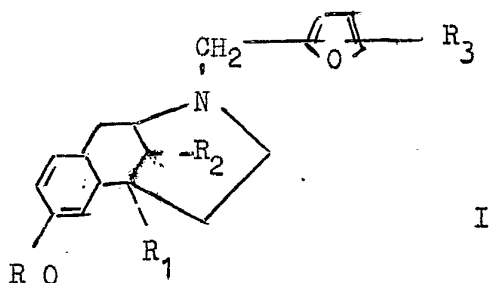
Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
20 Patente de Invención en España por VEINTE años, son
los siguientes:

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

25

16.10.72

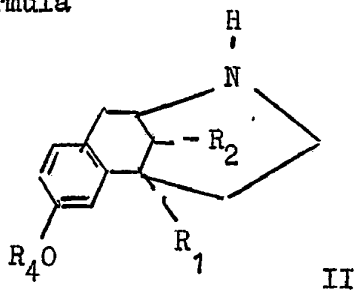
- 45 -



5

en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo; R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o buti-
 10 lo; R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo; y R_3 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

15

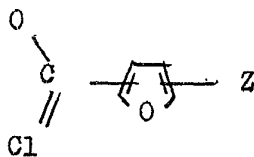


20 en la que R_1 y R_2 son como se han definido arriba y R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol, aralcoholo o acilo, con un compuesto de la fórmula general

25

16.10.72

408276

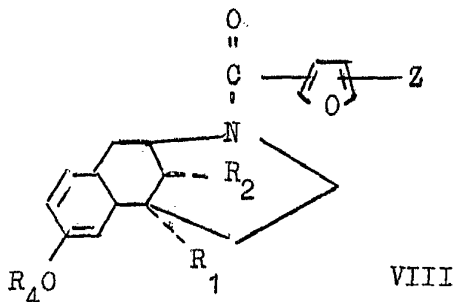


5

VII

en la que Z posee los significados arriba indicados,
para formar un compuesto de la fórmula general

10

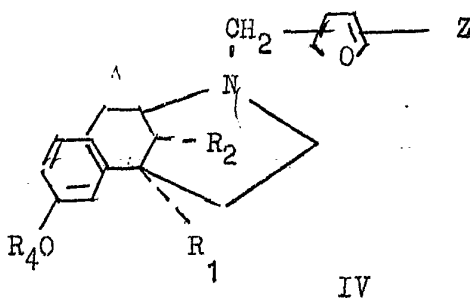


VIII

15

en que R_1 , R_2 y R_4 y Z poseen los significados arriba
indicados; y el producto de la fórmula VIII se reduce
con un hidruro metálico, preferiblemente complejo, pa-
ra formar un compuesto de la fórmula general IV,

20



IV

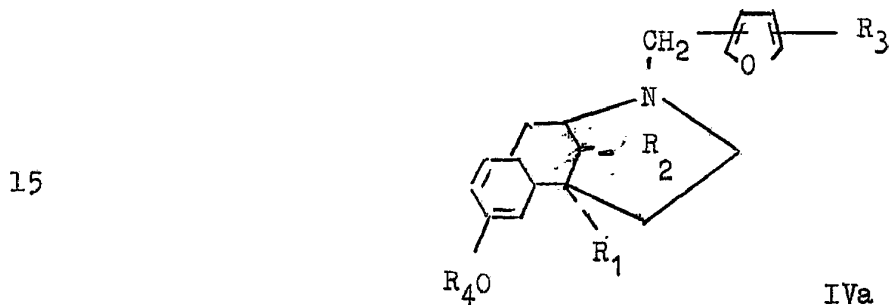
cuando $Z \neq R_3$ →

25

16.10.72



en que R_1 , R_2 y Z son como se han definido arriba y
 R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
 o aralcoholo; y - si se obtienen compuestos de la fór-
 mula IV, en que Z no posee el significado de R_3 - se
 5 transforman 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 desacilación a com-
 10 puestos de la fórmula



20 en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba cita-
 dos y R_4 significa un grupo alcoholo, aralcoholo o aci-
 lo; y en caso deseado - para la preparación de com-
 puestos de la fórmula I, en que R significa un grupo
 metilo o acetilo - se somete a metilación o a acetila-
 25 ción a compuestos de la fórmula IVa, en que R_1 y R_2 po

408276



seen 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.

5 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.

10 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.

15 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 tetrahydrofurano.

20 5.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera 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.



ción del disolvente o mezcla de disolventes.

5 6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, precedentes, caracterizado porque la N-acilación la O-acilación o la N-alcoholilación se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque en calidad de agentes fijadores de ácidos se utilizan aminas, carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos u óxidos metálicos.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en calidad de aminas se utilizan trietilamina, dicilohexiletíl amina, y en calidad de carbonatos metálicos se utilizan carbonato de sodio o carbonato de potasio y en calidad de bicarbonatos metálicos se utiliza bicarbonato de sodio.

9.- Procedimiento para la preparación de 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos.

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

25

16.10.72

- 50 -

408 27 64



Esta Memoria consta de cincuenta y una hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 4 NOV. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Foddy *Arma*

16.10.72/RTA.-

Arma