

- 4 ENE.



P.- 55.298

Case 1/466 Dr. Cr/Ha

418488

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	CO7D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

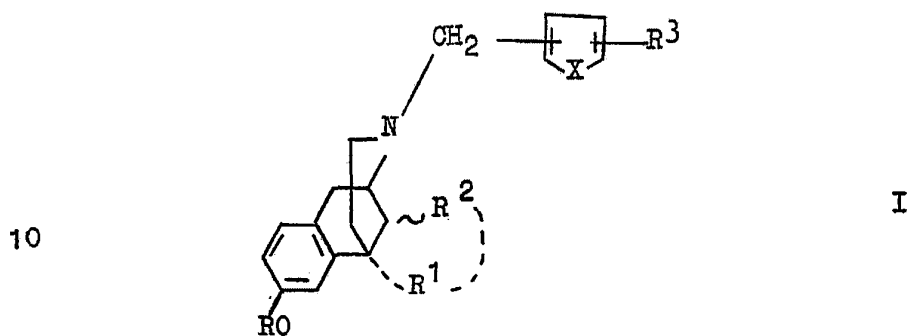
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(HETERO  
ARIL-METIL)-BENZOMORFANOS Y -MORFINANOS"

(Clase Internacional CO7d)



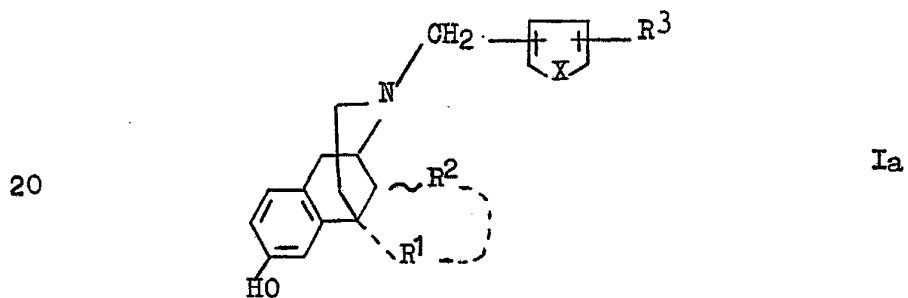
En las solicitudes de patente alemanas  
P 21 05 743.2, P 21 07 989.0, P 21 08 954.3, P 22 17 420.5  
y P 22 29 695.3 se describen nuevos compuestos de la  
fórmula general

5



así como sus sales por adición de ácido, prefiriéndose  
de modo especial los compuestos de la fórmula general

15



25

En las fórmulas I y Ia R significa hidrógeno, metilo  
o acetilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferen-  
tes, significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos

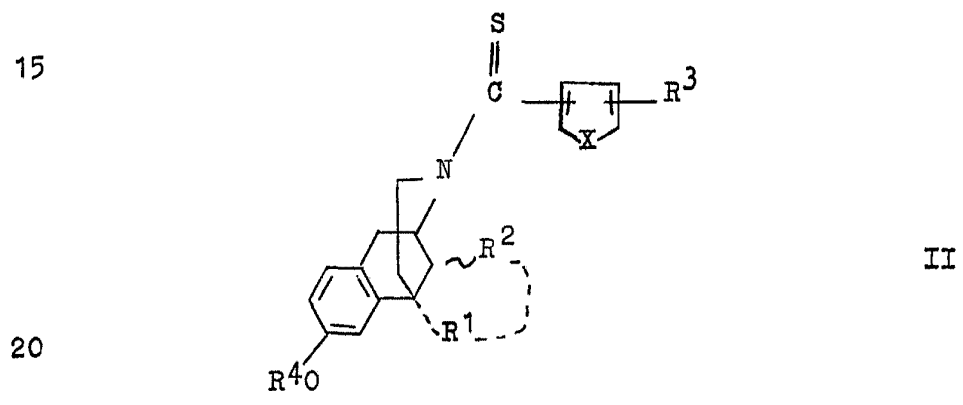


de carbono o una cadena 1,4-butileno,  $R^3$  significa hi  
 drógeno, metilo o etilo y X significa un átomo de oxí  
 geno o de azufre.

5 Si  $R^1$  y/o  $R^2$  representan grupos alcoholo,  
 se forman benzomorfanos estereocisómeros, en los cua-  
 les los radicales antedichos está dispuestos en posi-  
 ción cis (serie del  $\alpha$  - benzomorfano) o en posición  
 trans (serie del  $\beta$  - benzomorfano).

10 Se ha encontrado ahora que los compuestos  
 de las fórmulas I y Ia arriba indicados pueden ser  
 preparados de manera sencilla por medio del siguien-  
 te procedimiento de reducción:

Reducción de compuestos de la fórmula

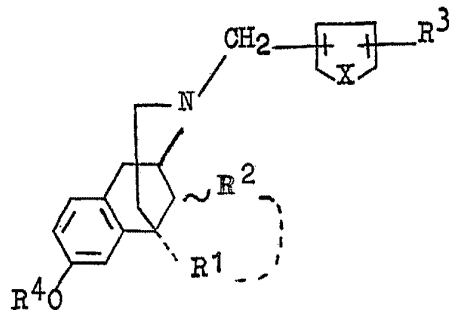


en donde  $R^4$  significa hidrógeno, alcoholo, aralcoholo  
 o acilo y  $R^1$ ,  $R^2$  y X poseen los significados arriba  
 citados, para formar compuestos de la fórmula

25



5



III

10

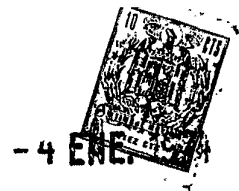
en donde  $R^1$  hasta  $R^4$  y X poseen los significados arriba citados y eventualmente - con el fin de preparar un compuesto de la fórmula Ia - desalcoholación o desacilación de un compuesto de la fórmula III, en donde  $R^4$  no significa hidrógeno, y eventualmente - con el fin de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R designa un radical metilo o acetilo - metilación o acetilación de un compuesto de la fórmula III, en donde  $R^4$  designa un átomo de hidrógeno.

15

20

La reducción puede efectuarse por ejemplo con hidruros complejos. Especialmente apropiado y fácilmente obtenible es el hidruro de litio y aluminio, que se utiliza en la cantidad calculada o preferiblemente en un exceso. La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes, por ejemplo éteres, preferiblemente dietiléter o tetrahidrofurano o bien dioxano. La temperatura de reacción es variable dentro de amplios límites, y se prefieren temperaturas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y el

25



punto de ebullición del disolvente.

5 El tratamiento de las cargas de reducción así como la purificación y la cristalización de los productos de reacción se efectúa haciendo uso de métodos conocidos en general.

10 La reducción de tioamidas de la fórmula II puede efectuarse también con hidrógeno nascente, que es generado "in situ" de manera conocida, por ejemplo a partir de metales no nobles, preferiblemente zinc o hierro y ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético. Eventualmente, de acuerdo con Clemmensen, el zinc puede ser amalgamado por tratamiento con cloruro de mercurio divalente, con el fin de acrecentar el poder reductor. Utilizando amalgamas de sodio, de aluminio y otras, así como agua o alcohol puede trabajarse también en medio alcalino. Para tales reducciones pueden utilizarse los más diferentes disolventes. Se prefieren aquellos que no descomponen por reacciones secundarias indeseables a los compuestos empleados. Por ejemplo, dependiendo del compuesto de partida y de las condiciones de reacción, pueden pasar a utilizarse alcoholes, especialmente etanol y metanol o tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente mezclados con agua. Se aconseja

15

20

25



trabajar entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

5 El tratamiento de las cargas de reducción así como la purificación y la cristalización de los productos de reacción se efectúa haciendo uso de métodos conocidos en general.

10 Compuestos de la fórmula II pueden ser desulfurados por reducción utilizando níquel Raney. Se utiliza níquel Raney preferiblemente en un exceso mayor, aproximadamente en una cantidad ponderal de 10 a 100 veces mayor, referido a la sustancia que ha de ser desulfurada. Es ventajoso añadir en porciones el níquel Raney en el transcurso de la reacción. Pueden emplearse toda una serie de disolventes, y se prefieren 15 alcoholes, especialmente metanol y etanol. Durante la reacción se puede conducir hidrógeno a través de la mezcla de reacción, pero la desulfuración se efectúa también sin hidrógeno. Es ventajosa una vigorosa 20 agitación.

El tratamiento de las cargas de reducción así como la purificación y la cristalización de los productos de reacción se efectúa haciendo uso de métodos conocidos en general.

25 Finalmente es posible asimismo reducir por



vía eletroquímica compuestos de la fórmula II.

El nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I por reducción de compuestos de la fórmula II, en comparación con la preparación de estos compuestos por reducción de correspondientes amidas, la ventaja, de que la reducción es esencialmente más fácil y por consiguiente es mucho mayor la selección disponible de agentes reductores. Así, por ejemplo, las amidas de ácido carboxílico, a diferencia de las tioamidas de la fórmula II, no pueden ser reducidas con hidrógeno nascente, con níquel Raney o por medios catalíticos, sino únicamente con hidruros complejos muy especiales. Las tioamidas necesarias como compuestos de partida pueden ser preparadas por ejemplo mediante tiónación de amidas de ácidos carboxílicos (compuestos de la fórmula II, en donde el átomo de azufre ha sido reemplazado por oxígeno) con pentasulfuro de fósforo. La preparación de las amidas de ácido carboxílico ha sido publicada en las solicitudes principales.

Los siguientes Ejemplos explican el invento de modo no limitativo.

Ejemplo 1

2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó



a) 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor $\underline{f}$ ano.

5 A una suspensión de 21,7 g de 2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -  
-dimetil-6,7-benzomor $\underline{f}$ ano (0,1 moles) en 217 ml de clo  
ruro de metileno absoluto y 40 ml de trietilamina se  
añade gota a gota con agitación y enfriamiento a refluj  
o una solución de 28,7 g (0,22 moles) de cloruro de  
10 ácido furan-2-carboxílico en 109 ml de cloruro de me-  
tileno absoluto. A continuación la mezcla de reacción  
se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas más.  
Después se enfría y se lava, en presencia de hielo,  
2 veces cada vez con 100 ml de HCl 2 N y luego 3 ve-  
ces con agua. Después de secar con sulfato de sodio  
15 la solución en cloruro de metileno se concentra por  
evaporación en vacío. El residuo cristaliza al digerir  
con 250 ml de etanol caliente. Se agita hasta el en-  
friamiento y se deja reposar durante la noche en ne-  
vera. Luego se filtra con succión, se lava con éter  
absoluto y se seca a 80°C. Rendimiento: 38,5 g = 95%  
202 de la teoría; punto de fusión 176-177°C. Una mezcla  
recristalizada en etanol funde a 177 - 178°C.

25 La descrita cristalización de la amida no  
es necesaria para la tiónación que sigue. En general  
se hace reaccionar el residuo de la solución en clo-



ruro de metileno sin purificación adicional.

b) 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

5 10,1 g (0,025 moles) de 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó son disueltos en 125 ml de piridina absoluta. La solución, después de añadirse 3,2 g de pentasulfuro de fósforo, es puesta en ebullición a reflujo durante 3 horas con agitación y exclusión de la humedad. La piridina es eliminada en  
10 vacío y el residuo es agitado con 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. La fase acuosa es extraída una vez más con 50 ml de cloruro de metileno, las soluciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas sucesivamente con 50 ml de HCl 2 N en presen-  
15 cia de hielo y luego 3 veces con agua, son secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo de color amarillo (10 g) consiste en 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

20 c) 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó 10 g de 2-(2-tiofuril)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (residuo de la etapa de reacción precedente) son disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota,  
25



con agitación y enfriamiento, en una suspensión de  
1,9 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 50 ml de tetrahidrofurano. Des-  
pués de ello se deja calentarse la mezcla de reac-  
ción a la temperatura ambiente y luego se pone en  
5 ebullición a reflujo durante 2 horas. A continuación  
se enfría y se mezcla con agitación gota a gota con  
4 ml de agua. Se agregan 175 ml de solución satura-  
da de tartrato diamónico. Después de vigoroso mezcla  
do a fondo se dejan sedimentar las fases en el embu-  
10 do separador, se separa la capa en tetrahidrofurano  
(que es la superior) y se la concentra por evapora-  
ción. La capa acuosa es extraída 3 veces cada vez con  
50 ml de cloroformo. Con los extractos en cloroformo  
15 reunidos se disuelve el residuo de concentración por  
evaporación de la fase en tetrahidrofurano y se lava  
la solución con 50 ml de agua. Después de secar con  
sulfato de sodio la solución en cloroformo se concen-  
tra por evaporación en vacío y se recristaliza el re-  
20 siduo en 25 ml de benceno. El producto cristalizado,  
después de reposar durante la noche en la nevera, es  
filtrado con succión y lavado primero con una mezcla  
1:1 de benceno y éter de petróleo y finalmente con  
éter de petróleo. La sustancia enfriada en aire (6,5 g)  
25 funde con descomposición  $104 - 106^\circ\text{C}$ . Contiene 1 mol



de benceno de cristalización, que puede ser eliminado en vacío al secar durante largo tiempo a 80°C. La sustancia seca funde luego a 122°C. El rendimiento global de las etapas de reacción b) y c) es de 69% de la teoría.

### Ejemplo 2

Metansulfonato de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

a) 2-(2-tiofuril)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

10,1 g (0,025 moles) de 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1 en el apartado b), para formar el compuesto del título.

b) 2-(2-tiofuroil)-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó El residuo de la precedente etapa de reacción (10,5 g) es disuelto con 150 ml de metanol, la solución es mezclada con 37,5 ml de NaOH 2 N y la mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 15 minutos. A continuación se acidifica con 40 ml de HCl 2 N y se elimina el metanol en vacío. El residuo es agitado con 100 ml de cloroformo y 50 ml de amoníaco 2 N. Después de separar la capa orgánica se extrae la solución acuosa una vez más con 50 ml de cloroformo. Las solu-



5 ciones en cloroformo reunidas son lavadas con 50 ml de agua, se secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo (10 g) consiste en 2-(2-tiofuroil)-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

c) Metansulfonato de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

10 10 g de 2-(2-tiofuroil)-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (residuo de la precedente etapa de reacción) son reducidos análogamente al Ejemplo 1 c) utilizando 1,9 g LiAlH<sub>4</sub>. A continuación se somete a tratamiento tal como allí se describe. El producto bruto puede ser purificado por cristalización en benceno/éter de petróleo de modo análogo al Ejemplo 1 c) o de la  
15 siguiente manera, por cromatografía sobre óxido de aluminio:

20 En una columna de cromatografía se suspenden en cloroformo 40 g de óxido de aluminio (actividad III, neutro). El residuo de bases es disuelto con 25 ml de cloroformo y esta solución es cromatografiada sobre la columna de óxido de aluminio. Se utiliza cloroformo en calidad de disolvente y se recoge el eluato en fracciones de 10 ml. Las fracciones de eluato son ensayadas por cromatografía en capa delgada en cuanto a  
25 uniformidad y pureza (la sustancia buscada se encuen-



tra casi en su totalidad en los 200 ml primeros de eluato). Se concentra por evaporación en vacío y se cristaliza el residuo en forma de metansulfonato.

5 Para ello se disuelve el residuo de concentración por evaporación del eluato con 5 ml de etanol y se acidifica la solución con 0,5 g de ácido metansulfónico. La solución es mezclada con éter absoluto hasta enturbiamiento incipiente. Cristaliza el metansulfonato de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-  
10 -benzomorfanó. Con el fin de completar la cristalización se deja reposar en la nevera durante la noche. Se filtra con succión, se lava con etanol/éter y finalmente con éter. Después de secar a 80°C se obtienen 6,3  
15 g de sustancia de punto de fusión 163-165°C. Una muestra recristalizada en etanol/éter funde a 164 - 167°C. El rendimiento total, referido a las etapas de reacción a) - c), es de 64% de la teoría.

### Ejemplo 3

20 Bromhidrato de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-  
-benzomorfanó

a) 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-  
-benzomorfanó

25 4,05 g (0,01 moles) de 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó son hechos



reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1 en el apartado b), para formar el compuesto del título.

b) 2-furfuril-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfolano.

5

2-(4-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfolano (procedente de la precedente etapa de reacción a) son disueltos en 50 ml de etanol, la solución es mezclada con 50 ml de agua y 100 ml de ácido acético glacial y es calentada a ebullición. Después de añadirse 10 g de polvo de zinc se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas con agitación. Se deja enfriar algo y la mezcla de reacción todavía caliente se filtra con succión sobre una capa de kieselgur. El producto filtrado es alcalinizado con amoníaco concentrado en presencia de hielo y es extraído con cloroformo (3 veces cada vez con 100 ml). Los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en 14 ml de metanol y 1 ml de agua. Después de dejar reposar al producto cristalizado durante la noche en la nevera, se filtra con succión y se lava con un poco de metanol frío. El secado a 60°C proporciona 2,0 g de 2-furfuril-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfolano con el punto de fusión

10

15

20

25



ENE. 1974

109°C, que se eleva a 130°C al efectuar la recristalización en metanol.

c) Bromhidrato de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

5                    2,0 g de 2-furfuril-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -  
-dimetil-6,7-benzomorfanó (véase etapa de reacción pre-  
cedente) son disueltos en 50 ml de metanol, la solu-  
ción es mezclada con 12,5 ml de NaOH 2 N y luego la mez-  
10                    cla de reacción es puesta en ebullición a reflujo duran-  
te 15 minutos. A continuación se enfría, se mezcla con  
50 ml de cloruro de amonio 2 N y se concentra por eva-  
poración en vacío hasta la eliminación del metanol. La  
solución concentrada por evaporación es extraída 3 ve-  
15                    ces cada vez con 30 ml de cloroformo y los extractos  
reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de  
sodio y concentrados por evaporación en vacío. El re-  
sídúo es disuelto con 5 ml de etanol y la solución es  
acidificada con ácido bromhídrico al 60%. Después de  
20                    añadir éter absoluto hasta enturbiamiento cristaliza  
el bromhidrato. Para completar la cristalización se de-  
ja reposar durante 3 días en la nevera. Luego se fil-  
tra con succión y se lava primero con etanol/éter y fi-  
nalmente con éter. El producto cristalizado es secado  
25                    a 80°C. Se obtienen 2,5 g, de punto de fusión 197°C.



El rendimiento a través de las etapas a) - c) es de 66% de la teoría.

Ejemplo 4

2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

5 a) 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

4,05 g (0,01 moles) de 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó con sometidos a tiónación tal como se describe en el Ejemplo 1 en el apartado b)

10 b) 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

2,5 g de virutas de zinc son agitados durante 5 minutos con 0,125 g de HgCl<sub>2</sub>, 2,5 ml de agua y 0,1 ml de HCl concentrado. A continuación se decanta la solución. Las virutas de zinc amalgamadas con lavadas con agua y añadidas a una solución de 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (véase etapa de reacción precedente) en 30 ml de etanol. Después de añadirse 12,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2,5 ml de agua se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar se diluye con 100 ml de agua, se mezcla con 50 ml de amoníaco concentrado y se extrae primero con 100 ml, y luego una vez



más con 50 ml de cloroformo. Los extractos reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo es purificado de modo análogo al Ejemplo 2, apartado  
5 c) por cromatografía sobre óxido de aluminio, y la base purificada es cristalizada en benceno/éter de petróleo. Se obtienen 1,9 g de 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol con un punto de fusión de 104 - 105°C (1 mol de benceno de cristalización). El rendimiento total a través de las etapas de  
10 reacción a) y b) es de 50,5% de la teoría.

#### Ejemplo 5

2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol

15 a) 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol

4,05 g (0,01 moles) de 2-(2-furoil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol son sometidos a tioración con pentasulfuro de fósforo tal como se describe en el Ejemplo 1 en el apartado b)

20 b) 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol

25 2-(2-tiofuroil)-2'-(2-furoiloxi)-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanol (véase etapa de reacción precedente) es



disuelto en 250 ml de metanol y la solución es puesta en ebullición a reflujo durante 45 minutos, después de añadirse 5 g de níquel Raney humedecido con metanol. Después se añaden nuevamente 5 g de níquel Raney y se pone en ebullición durante 45 minutos más. A continuación se enfría y la solución se filtra con succión sobre kieselgur. El producto filtrafo es concentrado por evaporación en vacío.

Para la purificación, el producto bruto es cromatografiado sobre 300 g de gel de sílice utilizando una columna de 50 cm de longitud y 5 cm de diámetro y una mezcla de 1900 ml de cloroformo, 100 ml de metanol y 2 ml de amoníaco concentrado. Se recogen fracciones de eluato de 25 ml y se investiga por cromatografía en capa delgada (placas del gel de sílice, con el mismo agente eluyente). Las fracciones con sustancias pura son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en benceno/éter de petróleo. Rendimiento total a través de las etapas de reacción a) y b): 0,3 g, punto de fusión 102 - 103°C.

#### Ejemplo 6

Metansulfonato de 2-(2-metil-3-furilmetil)-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidro



xi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor<sup>f</sup>ano y 3,2 g de cloruro de 2-metil-3-furoilo se obtiene, del modo descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título con un rendimiento total de 3,1 g = 76% de la teoría. El punto de fusión de 255 - 256°C se eleva a 268 - 270°C al recristalizar en etanol/éter.

Ejemplo 7

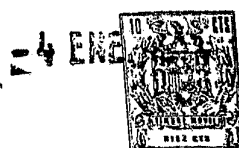
Clorhidrato de 2-(3-furilmetil)-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor<sup>f</sup>ano.

10 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor<sup>f</sup>ano y 2,9 g de cloruro de 3-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, el compuesto del título con un rendimiento total de 2,3 g = 69% de la teoría; punto de la teoría; punto de fusión 248°C; después de recristalización en etanol/éter 252°C.

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-tenil-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor<sup>f</sup>ano

20 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomor<sup>f</sup>ano y 3,2 g de cloruro de 2-tenoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 2, el compuesto del título con un rendimiento total de 2,4 g = 68,5% de la teoría; punto de fusión 255 - 257°C, después de recristalización en etanol/éter 258 - 259°C.



Ejemplo 9

Metansulfonato de 2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5,9-  
 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanio

5 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanio y 3,2 g de cloruro de 3-metil-2-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 3, el compuesto del título con un rendimiento total de 2,3 g = 56,5% de la teoría; punto de fusión 202 - 203°C.

10 Ejemplo 10

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

15 Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de (+)-3-hidroxi-morfinano y 2,9 g de cloruro de 2-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 3, el compuesto del título con un rendimiento total de 1,4 g = 43% de la teoría; punto de fusión 204 - 205°C, después de recristalización 205 - 206°C.

Ejemplo 11

20 Metansulfonato de 2-(2-metil-3-furilmetil)-2'-hidroxi-5,9  $\beta$ -dimetil-6,7-benzomorfanio.

25 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5,9  $\beta$ -dimetil-6,7-benzomorfanio y 3,2 g de cloruro de 2-metil-3-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, el compuesto del título con un rendimiento total de 3,1 g = 76% de la teoría; punto de fusión



213 - 214°C, después de recristalización en etanol/éter  
209°C.

Ejemplo 12

5 Clorhidrato de 2-(2-metil-3-furilmetil)-2'-hidroxi-5-  
-metil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,05 g (0,01 moles) de 2'hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó y 3,2 g de cloruro de 2-metil-3-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, el compuesto del título con un rendimiento total  
10 de 1,7 g = 51% de la teoría; punto de fusión 212°C, después de recristalización en etanol/éter 218°C.

Ejemplo 13

15 2-furfuril-2'-hidroxi-5-metil-9 $\alpha$ -etil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,32 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-metil-9 $\alpha$ -etil-6,7-benzomorfanó y 2,9 g de cloruro de 2-furoilo se obtiene, análogamente al Ejemplo 1, el compuesto del título con un rendimiento total de 1,2 g = 45% de la teoría; punto de fusión 173°C,  
20 después de recristalización en metanol acuoso 182°C.

Ejemplo 14

Clorhidrato de 2-furfuril-2-metoxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

25 Partiendo de 2,32 g (0,01 moles) de 2'-metoxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó y 2,9 g de cloru-



ro de 2-furilo se obtiene, de modo análogo al Ejem-  
plo 4, el compuesto del título con un rendimiento to-  
tal de 1,4 g = 40% de la teoría; punto de fusión 206°C,  
después de cristalización en etanol/éter 210°C.

5 Ejemplo 15

Metansulfonato de (-)-2-furfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -di-  
metil-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-2'-  
-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó y 2,9 g de  
10 cloruro de 2-furilo se obtiene, análogamente al Ejem-  
plo 2, el compuesto del título con un rendimiento to-  
tal de 2,8 g = 71% de la teoría; punto de fusión  
205 - 206°C.

Ejemplo 16

15 Metansulfonato de (-)-2-(3-tienilmetil)-2'-hidroxi-  
-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-2'-  
-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó y 3,2 de clo-  
20 ruro de 3-tenoilo se obtiene, de modo análogo al Ejem-  
plo 1, el compuesto del título con un rendimiento to-  
tal de 3,1 g = 73% de la teoría; punto de fusión 205  
- 206°C, inalterado después de recristalización en  
etanol/éter.

25 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en República Federal Alemana, el 6 de Septiem



bre de 1972, bajo el N<sup>o</sup> P 22 43 703.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

5

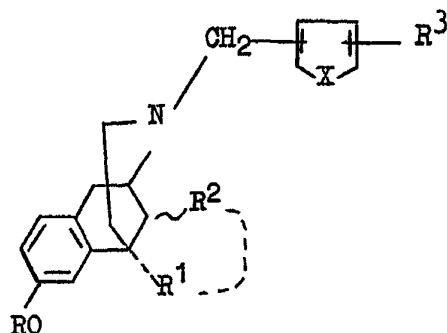
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son loq que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de N-(heteroaril-metil)-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula general

15

20



I,

25

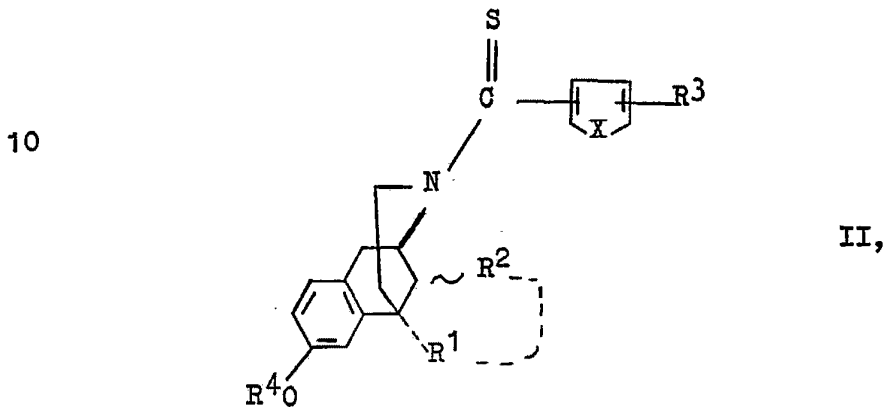
en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un gru

18-12-73

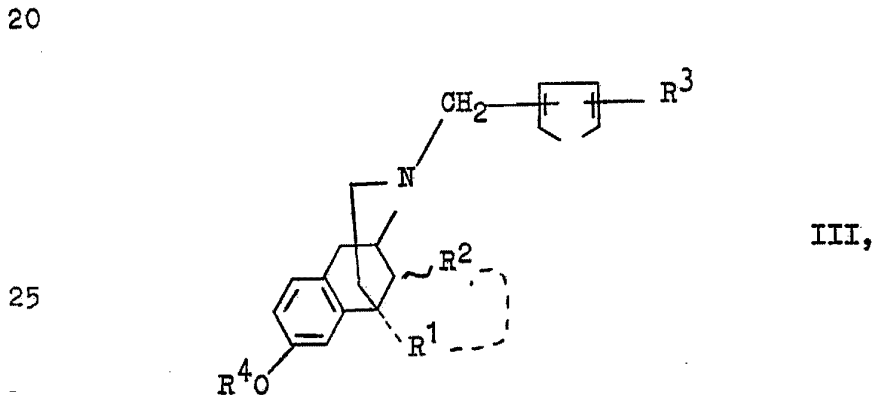
- 23 -

-4 ENE. 1974

po alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o una cadena  
1,4-butileno, R<sup>3</sup> significa un átomo de hidrógeno o un  
grupo metilo o etilo, y X significa un átomo de oxígeno  
o de azufre, así como de sus sales por adición de  
5 ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de  
la fórmula



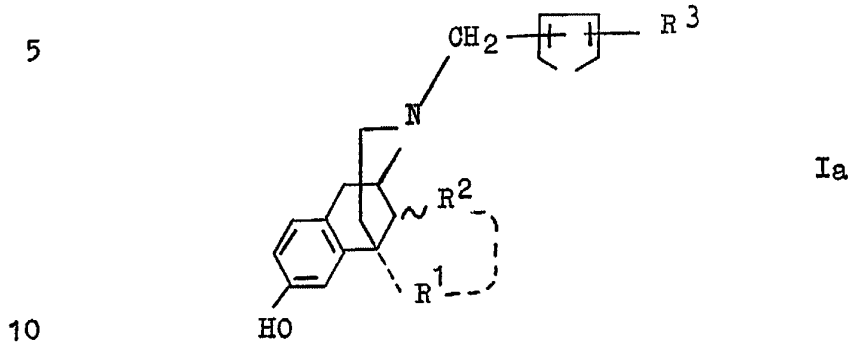
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X poseen los significados arriba  
citados y R<sup>4</sup> significa un átomo de hidrógeno, un  
grupo alcoholo, aralcoholo o acilo, para formar un  
compuesto de la fórmula



18-12-73



y eventualmente - para preparar un compuesto de la fórmula



se desalcohila o desacila un compuesto de la fórmula III, en donde R<sup>4</sup> designa un grupo alcohol, aralcoholo o acilo; y eventualmente - con el fin de preparar un compuesto de la fórmula I, en donde R significa un grupo metilo o acetilo - se metila o acetila un compuesto de la fórmula III, en donde R<sup>4</sup> 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.

15

20

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidruros metálicos complejos, con hidrógeno nascente, con níquel Raney o por vía electroquímica.

25



- 4 ENE. 1974

3ª.- Procedimiento para la preparación de  
N-(heteroaril-metil)-benzomorfanos y -morfinanos.

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

5

Esta Memoria consta de veintiseis hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 ENE. 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

10

18-12-73  
JUI

- 26 -