

431055

16 OCT. 1974  
P.- 58.642

Case 1/498-II  
Dr. Cr./Ha.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Incl. CO7D; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

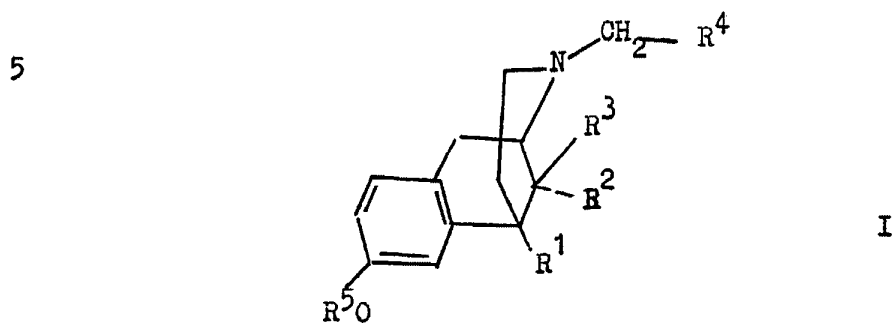
entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N-(METOXI  
METIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y -MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

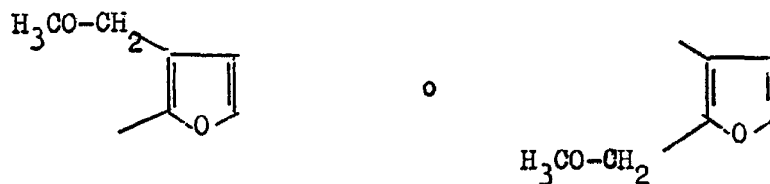
Objeto del invento son nuevos N-(metoximetil-  
 furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fór-  
 mula general



10

en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes,  
 significan un átomo de hidrógeno o radicales alcohilo  
 con 1 a 3 átomos de carbono y  $R^3$  significa un átomo de  
 15 hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos), o  $R^1$  y  $R^2$   
 significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno y  $R^3$   
 significa un átomo de hidrógeno (morfinanos),  $R^4$  signi-  
 fica un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

20



25

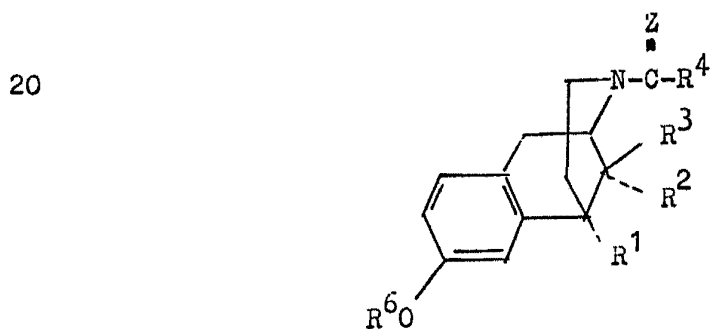
y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo metilo o acetilo, así como las sales por adición de ácido de estos compuestos, su utilización como medicamentos y un procedimiento para su preparación.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno y los radicales R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> tienen los significados antedichos.

10 En los benzomorfanos, los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, si significan grupos alcohilo están dispuestos en posición cis; por consiguiente se trata de  $\alpha$ -benzomorfanos.

15 Los compuestos de la fórmula I aparecen en formas estereoisómeras. El invento abarca tanto los racematos como también los antípodas ópticamente activos, preferiblemente las formas (-) de la fórmula I.

La preparación de los nuevos compuestos se efectúa por reducción de una carboxamida o tioamida de la fórmula



II

25

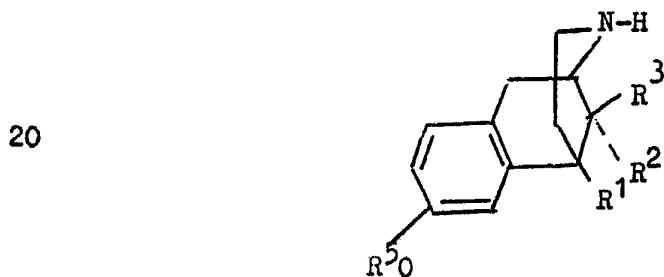
en la que  $R^1$  hasta  $R^4$  poseen los significados arriba mencionados,  $R^6$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un radical acilo y Z significa un átomo de oxígeno o de azufre.

5                    La reducción de las carboxamidas (compuestos de la fórmula II en la que Z significa un átomo de oxígeno) se puede llevar a cabo de acuerdo con diferentes métodos. Es especialmente apropiada la reducción con hidruros complejos de elevado poder reductor; especialmente con hidruro de litio y aluminio. Se emplea el hidruro en la cantidad calculada o en un exceso, preferiblemente hasta del doble de la cantidad calculada. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente dietiléter, diisopropiléter y especialmente  
10                    tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es variable dentro de amplios límites y se encuentra ventajosamente entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

15                    En la reducción de derivados O-acílicos de la fórmula II en la que Z significa un átomo de oxígeno, con hidruros metálicos complejos, por ejemplo en la reducción con hidruro de litio y aluminio, además de la reducción del grupo carbonilo se efectúa simultáneamente también el desdoblamiento por reducción del radical O-acilo, y en este caso se obtienen compuestos de la fórmula I en  
20                    donde  $R^5$  significa un átomo de hidrógeno.

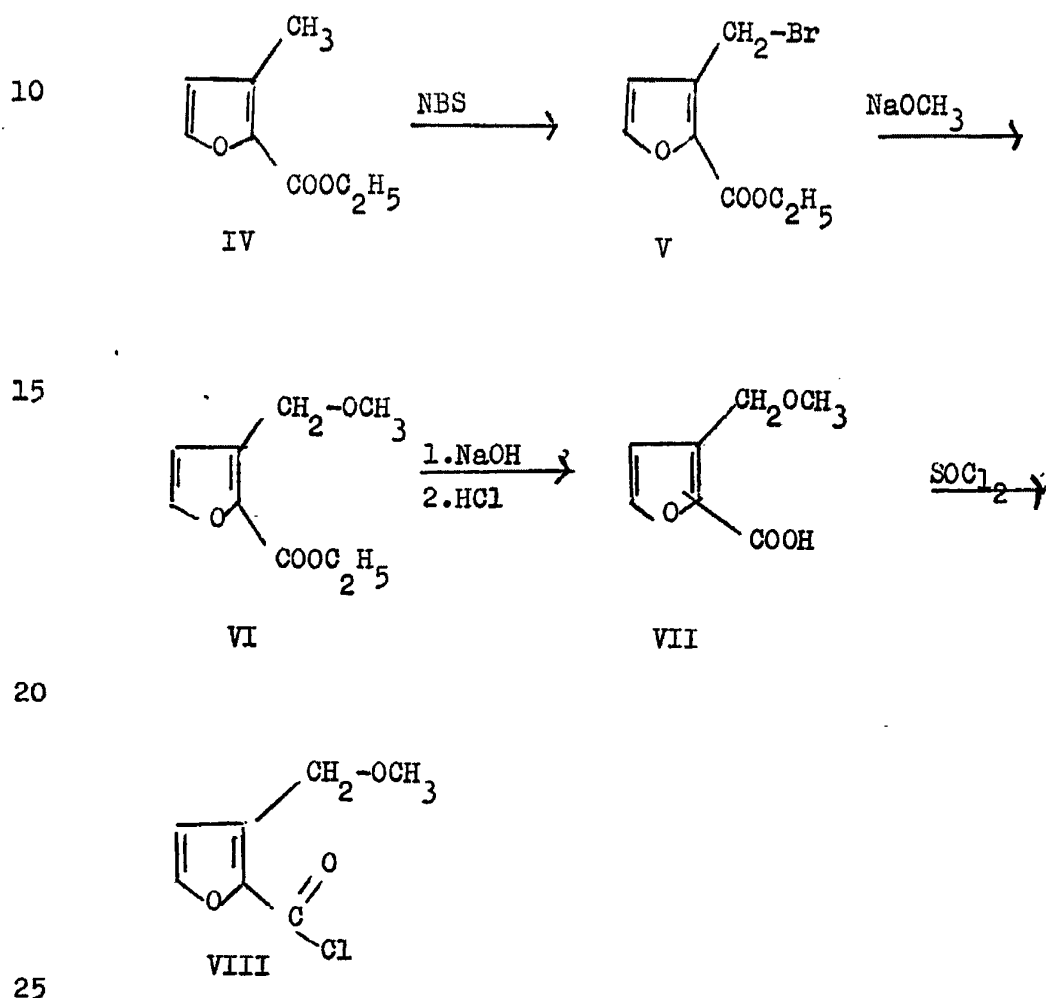
La reducción de las tioamidas (compuestos de la fórmula II en la que Z significa un átomo de azufre) se efectúa de manera esencialmente más fácil que en el caso de las carboxamidas. Esta se puede efectuar con hidruros complejos o con hidrógeno nascente (por ejemplo Zn/ácido clorhídrico, Zn/ácido acético o amalgama de aluminio/agua); no obstante, también es posible efectuar la desulfuración con níquel Raney o llevar a cabo la reducción por vía electroquímica. En el caso de utilizarse agentes reductores con poder reductor más intenso o fuertes se pueden separar por reducción grupos O-acilo. En este caso resultan compuestos de la fórmula I en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

Las carboxamidas de la fórmula general II se obtienen por reacción de compuestos "nor" de la fórmula



25 en la que R<sup>1</sup> hasta R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> poseen los significados arri-

ba mencionados, con cloruros de ácido metoximetil-fu-  
 rancarboxílico. El cloruro de ácido 3-metoximetil-2-  
 furan-carboxílico, hasta ahora no conocido, puede ser  
 preparado, partiendo de 2-etoxicarbonil-3-metilfurano  
 5 de la fórmula IV, de acuerdo con el siguiente esquema  
 de reacción:



Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Punto de ebullición
V	65 %		70-77°/ 0,3 mmHg
VI	88 %		117-120°/ 16 mmHg
VII	86 %	147 - 148	
5 VIII	89 %		111-112°/ 16 mmHg

Según el mismo modo de síntesis, se puede obtener el cloruro de ácido 2-metoxi-metil-3-furancarboxílico isómero por reacción de ácido 2-metoximetil-3-furancarboxílico con cloruro de tionilo con un rendimiento de 77% y un punto de ebullición de 105 a 106°C/ 14 mm de Hg.

A partir de las correspondientes carboxamidas de la fórmula II se pueden preparar las correspondientes tiocarboxamidas mediante reacción con pentasulfuro de fósforo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Los nuevos compuestos constituyen intensos analgésicos, que en su mayor parte alcanzan, o incluso superan, en diferentes ensayos farmacológicos (ensayo de Haffner, ensayo de placa caliente, ensayo de convulsiones en ratones) a la intensidad de efecto de la morfina. No obstante, se diferencian de la morfina por la ausencia del cuadro típico de efectos de la morfina

---

(fenómeno de cola con morfina según Straub, impulsos de movimiento circular continuo en el ratón). La falta de estos efectos secundarios de la morfina permite obtener la conclusión también de la falta de otras propiedades indeseables de la morfina, por ejemplo el efecto de hábito en el hombre. La relación entre el fenómeno de cola de Straub en el ratón y el potencial de hábito está descrito en la bibliografía, por ejemplo en I. Schemano y H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents (un ensayo de exploración rápido acerca de la susceptibilidad potencial de formación de hábito de los nuevos agentes analgésicos) y Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía enteral y por vía parenteral se encuentra en aproximadamente 10 a 300 mg, preferiblemente entre 25 y 75 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 otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administra-

ción galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos, emulsiones; en estos casos pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de modo usual según los métodos de fabricación conocidos.

Las tabletas pueden constar de varias capas. De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.

Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo también la envoltura de grageas puede estar constituida por varias capas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinacio-

nes de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas, y cargándolas en frascos para inyección o en ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras

o polietilén glicol o sus derivados.

Los siguientes Ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

Ejemplos de preparación

5 Ejemplo 1

5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

a) 5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-2-furoil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

10 2,17 g (0,01 moles) de 5,9  $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó son disueltos con calentamiento en 70 ml de metanol. Después de haber enfriado la solución, se la mezcla con vigorosa agitación con 2,5 g de carbonato de potasio en 4 ml de agua. A la suspensión de compuesto de partida y de carbonato, obtenida de este modo, se añaden con vigorosa agitación a 20-25°C en el espacio de alrededor de 30 minutos 1,92 g (0,011 moles) de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo en 5 porciones. A continuación se sigue agitando durante una hora más y luego se elimina el metanol mediante concentración por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es agitado con 50 ml de cloroformo y 50 ml de agua. La fase acuosa es separada y extraída todavía 2 veces más, cada vez con 25 ml de cloroformo. Se reunen las soluciones en cloroformo y se lavan sucesiva-

15

20

25

mente con 20 ml de HCl 2 N y dos veces cada vez con 20 ml de agua. Tras secar con sulfato de sodio la solución en cloroformo, ésta es concentrada por evaporación en vacío. El residuo obtenido de este modo consiste en 5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-2-furoil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó que es utilizado sin aislamiento, en forma cristalizada, para la siguiente reducción.

b) 5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente es disuelto con 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución es incorporada gota a gota en el transcurso de una hora en una suspensión, enfriada en baño de hielo y agitada vigorosamente de 0,76 g (0,02 moles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, continuando la agitación, y finalmente se pone en ebullición a reflujo durante 2 horas más. Después de ello se enfría en baño de hielo y, con agitación, se mezcla gota a gota con 1,5 ml de agua y a continuación con 75 ml de solución saturada de tartrato de amonio. Se agita vigorosamente en el embudo separador y se dejan separarse las fases. La capa en te-

tranhidrofurano (la superior) es separada y concentrada por evaporación en vacío. La capa acuosa es extraída 3 veces cada vez con 25 ml de cloroformo. Con los extractos en cloroformo reunidos se disuelve el residuo de concentración por evaporación de la fase en tetrahidrofurano y la solución se lava 2 veces, cada vez con 25 ml de agua. A continuación se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo remanente es cristalizado en 20 ml de etanol. El producto cristalizado, tras reposar durante la noche en la nevera, es filtrado con succión, lavado con un poco de etanol frío y secado en aire y finalmente a 80°C. Rendimiento: 2,4 g = 70,5% de la teoría; punto de fusión 160°C, después de recristalización en metanol al 70% 161°C.

15

### Ejemplo 2

Clorhidrato de (-)-5,9  $\lambda$ -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

20 a) (-)-5,9  $\lambda$ -dimetil-2-(3-metoximetil-2-furoil)-2'-(3-metoximetil-2-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó.

En una suspensión de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9  $\lambda$ -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 22 ml de cloruro de metileno absoluto y 4 ml de trietilamina, se incorpora gota a gota en el espacio de una hora, con agitación, una solución de 3,84 g (0,022 moles) de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo. A continuación se pone

25

en ebullición a reflujo durante 4 horas. Después se  
enfria y en presencia de hielo se lava sucesivamente  
2 veces cada vez con 20 ml de HCl 2 N y 3 veces cada  
vez con 20 ml de agua. Después de secar con sulfato  
5 de sodio, la solución en cloruro de metileno es con-  
centrada por evaporación en vacío. El residuo consta  
de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-2-furoil)-2'-  
(3-metoximetil-2-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó, que es  
utilizado sin aislamiento en forma cristalizada para  
10 la siguiente reducción.

b) Clorhidrato de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-me-  
toximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

El residuo de la etapa de reacción preceden-  
te es disuelto con 40 ml de tetrahidrofurano y es redu-  
15 cido de modo análogo al Ejemplo 1b) con 1,2 g de hi-  
druro de litio y aluminio. La base obtenida como resi-  
duo de concentración por evaporación de los extractos  
en cloroformo, es purificada convenientemente por  
cromatografía sobre óxido de aluminio: para ello, la  
20 solución de la base bruta en 25 ml de cloroformo es  
llevada sobre una columna de cromatografía con 40 g de  
óxido de aluminio (actividad III, neutro) y la columna  
es eluida con cloroformo/metanol 95 ml: 5 ml. Se recoge  
el eluato en fracciones de 20 ml cada una. Después de  
25 comprobación por cromatografía en capa delgada se reúnen

las fracciones que tienen la sustancia pura y se concentran por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación que consiste en la base purificada es transformado en el clorhidrato y es cristalizado como tal. Rendimiento 2,5 g = 66% de la teoría; punto de fusión: 158°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter. La rotación específica de la sustancia es de  $[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$  (c = 1, en metanol).

10 Ejemplo 3

Clorhidrato de (+)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (+)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 2, por reacción con 3,84 g de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con 1,2 g de hidruro de litio y de aluminio, el compuesto del título con un rendimiento de 2,1 g = 55,5% de la teoría; punto de fusión 158°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter. La rotación específica de la sustancia es de  $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$  (c = 1, en metanol).

25 Ejemplo 4

Metansulfonato de 5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-

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

Partiendo de 6,5 g (0,03 moles) de 5,9 $\alpha$ -dime-  
til-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo  
análogo al Ejemplo 1, por reacción con 5,75 g de clo-  
5 ruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente reduc-  
ción del producto de reacción con 2,3 g de hidruro de  
litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto  
del título. Esta es purificada de manera conveniente  
por cromatografía sobre gel de sílice. Para ello, se  
10 disuelve la base en 75 ml de cloroformo y se lleva so-  
bre una columna la solución, que ha sido preparada a  
base de 450 g de gel de sílice y el agente eluyente  
cloroformo/metanol/amoníaco concentrado 90:10:0,5 ml.  
Se eluye con el agente eluyente indicado, y se recogen  
15 los eluatos en fracciones de 50 ml cada una. Después de  
comprobación por cromatografía en capa delgada se reu-  
nen las fracciones que tienen sustancia pura, y se con-  
centra por evaporación en vacío. El residuo consta de  
la base purificada, que es transformada en el metansul-  
20 fonato y es cristalizada como tal. Rendimiento: 10,0 g  
= 83,5% de la teoría; punto de fusión 224-225°C, inalte-  
rado después de recristalización en etanol/éter.

#### Ejemplo 5

25 Clorhidrato de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxi-

metil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 6,5 g (0,03 moles) de (-)-5,9 $\alpha$ -  
dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene, de ma-  
nera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 5,75 g de  
5 cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente re-  
ducción del producto de reacción con 2,3 g de hidru-  
ro de litio y aluminio, la base correspondiente al compues-  
to del título. Esta es purificada tal como se describe  
en el Ejemplo 1 por cromatografía en columna sobre gel  
10 de sílice y es cristalizada en forma de clorhidrato.  
Rendimiento 7,1 g = 63,2% de la teoría; punto de fusión  
218-220°C., después de recristalización en etanol/éter  
220-221°C. La sustancia posee una rotación específica  
de  $[\alpha]_D^{25} = -72,2^\circ$  (c = 1, en metanol).

15

#### Ejemplo 6

Clorhidrato de (+)-5,9 $\beta$ -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-meto-  
ximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (+)-5,9 $\beta$ -  
20 dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene, de ma-  
nera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de  
cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente reduc-  
ción del producto de reacción con 0,76 g de hidru-  
ro de litio y aluminio, la base del compuesto del título. Es-  
25 ta es transformada en el clorhidrato y es cristalizada

como tal. Rendimiento 2,4 g = 63,8% de la teoría. El punto de fusión de 220-221°C no se altera después de recristalización en etanol/éter. La sustancia tiene una rotación específica de  $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$  (c = 1, en metanol).

5

#### Ejemplo 7

Clorhidrato de 9 $\alpha$ -etil-2'-hidroxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-5-metil-6,7-benzomorfanó.

10

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de 9 $\alpha$ -etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y subsiguiente reducción de producto de reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto del título, que se cristaliza en 50 ml de metanol + 25 ml de agua (3,0 g, punto de fusión 171°C). Esta es transformada en el clorhidrato. Rendimiento 3,2 g = 81,5% de la teoría; punto de fusión 224°C, inalterado después de recristalización en 50 ml de etanol, 5 ml de agua y 300 ml de éter.

15

20

#### Ejemplo 8

5-etil-2'-hidroxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-9 $\alpha$ -etil-6,7-benzomorfanó..

25

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de 5-etil-  
-2'-hidroxi-9 $\lambda$ -metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de  
manera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g  
de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y subsiguiente  
5 reducción del producto de reacción con 0,76 g de hidru-  
ro de litio y aluminio, el compuesto del título. Este  
es cristalizado en metanol acuoso. Rendimiento 3,2 g =  
90% de la teoría; punto de fusión 128-129°, inalterado  
después de recristalización en 30 ml de metanol + 15  
10 ml de agua.

#### Ejemplo 9

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

15 Partiendo de 2,03 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-  
-5-metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo  
al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de  
3-metoximetil-2-furoilo y reducción del producto de  
reacción con hidruro de litio y aluminio, la base corres-  
20 pondiente al compuesto del título, que es transformada  
en el clorhidrato. Rendimiento 2,0 g = 55% de la teoría;  
punto de fusión 185-186°C, después de recristalización  
en 20 ml de etanol y 30 ml de éter 186-187°C.

#### Ejemplo 10

25

Clorhidrato de 5-etil-2'-hidroxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-6,7-benzomorfanó.

5 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de 5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene, de manera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y reducción del producto de reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio la base correspondiente al compuesto del título, que es cristalizada en 50 ml de metanol y 25 ml de agua (2,1  
10 g; punto de fusión: 170-171°C). Esta es transformada en el clorhidrato. Rendimiento: 2,3 g = 60,8% de la teoría; 197-198°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

15 Ejemplo 11

Oxalato de 2'-hidroxi-2-(3-metoximetil-furfuril)-5-n-propil-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto del título. Esta es purificada de modo análogo al Ejemplo  
20 2b), por cromatografía sobre óxido de aluminio, y luego  
25

es transformada en el oxalato. Para ello se disuelve la base purificada en un poco de etanol y se acidifica con solución etanólica de ácido oxálico. Al mezclar la solución con éter precisamente hasta el enturbiamiento incipiente, cristaliza el oxalato. Rendimiento: 1,75 g = 39,5% de la teoría; punto de fusión: 212°C, inalterado después de recristalización en 30 ml de etanol, 2 ml de agua y 40 ml de éter.

#### Ejemplo 12

##### 3-hidroxi-N-(3-metoximetil-furfuril)-morfinano

Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de 3-hidroxi-morfinano se obtiene, de manera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoximetil-2-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con hidruro de litio y aluminio, el compuesto del título, que es cristalizado en metanol/agua. Rendimiento: 3,1 g = 84,3% de la teoría; punto de fusión: 163°C, inalterado después de recristalización en 40 ml de metanol + 15 ml de agua.

#### Ejemplo 13

##### (-)-3-hidroxi-N-(3-metoximetil-furfuril)-morfinano

Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de (-)-3-hidroxi-morfinano se obtiene, de modo análogo al Ejemplo

1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoximetil-  
-2-furoilo y subsiguiente reducción del producto de  
reacción con hidruro de litio y aluminio, el compuesto  
del título, que es cristalizado en metanol/agua. Rendi-  
5 miento: 3,2 g = 87,0% de la teoría; punto de fusión  
135-136°C. Después de recristalización en 20 ml de meta-  
nol + 10 ml de agua el punto de fusión aumenta a 138-  
139°C.

#### Ejemplo 14

10

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

Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de (+)-3-hi-  
droxi-morfinano se obtiene, de manera análoga al Ejem-  
plo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 3-metoxime-  
15 til-2-furoilo y subsiguiente reducción del producto de  
reacción con hidruro de litio y aluminio, el compuesto  
del título, que es cristalizado en metanol/agua. Rendi-  
miento: 3,6 g 97,7% de la teoría; punto de fusión 137-  
138°C. Después de recristalización en 25 ml de metanol  
20 y 10 ml de agua, la sustancia funde a 138-139°C.

#### Ejemplo 15

Clorhidrato de 9 $\alpha$ -etil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-fu-  
ril-(3)-metil)-5-metil-6,7-benzomorfanio.

25

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de 9 $\alpha$ -etil-

-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de manera análoga al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto del título, que es purificada de modo análogo al Ejemplo 4 por cromatografía sobre gel de sílice. La base purificada es cristalizada en éter/éter de petróleo (1,4 g; punto de fusión: 151-152°C). Esta es transformada en el clorhidrato. Rendimiento: 1,5 g = 39,3% de la teoría; punto de fusión: 236-238°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

#### Ejemplo 16

15 Clorhidrato de 5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-9 $\alpha$ -metil-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de 5-etil-2'-hidroxi-9 $\alpha$ -metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto del título. Esta es purificada de modo análogo al Ejemplo 4 por cromatografía sobre gel de sílice. La base purificada es transformada en el clorhidrato. Rendimiento 1,9 g = 48,5%

de la teoría. Punto de fusión 104-106°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

Ejemplo 17

5 3-hidroxi-N-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-morfinano.

Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de 3-hidroxi-  
-morfinano se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1,  
por reacción con 1,92 g de cloruro de 2-metoximetil-3-  
furoilo y subsiguiente reducción del producto de reac-  
10 ción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, el com-  
puesto del título, que es cristalizado en benceno/éter  
de petróleo. Rendimiento 2,4 g = 65,2% de la teoría;  
punto de fusión 128-130°C, inalterado después de recris-  
talización en benceno/éter de petróleo.

15

Ejemplo 18

(-)-3-hidroxi-N-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-morfi-  
nano.

Partiendo de 2,43 g (0,01 moles) de (-)-3-hi-  
20 droxi-morfinano se obtiene, de modo análogo al Ejemplo  
1, por reacción con 1,92 g de cloruro de 2-metoximetil-  
-3-furoilo y subsiguiente reducción del producto de  
reacción con 0,76 g de hidruro de litio y aluminio, el  
compuesto del título. Rendimiento después de cristali-  
25 zación en éter/éter de petróleo 1,6 g = 43,5% de la -

teoría; punto de fusión 115-116°C. Después de recristalización en la misma mezcla de disolventes, la sustancia funde a 116-118°C.

#### Ejemplo 19

5

Metansulfonato de 2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó.

Partiendo de 1,16 g (5 milimoles) de 2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 0,96 g de cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo y subsiguiente reducción del producto de reacción con 0,38 g de hidruro de litio y aluminio, la base correspondiente al compuesto del título. Esta es transformada en el metansulfonato. Rendimiento 1,5 g = 60,5% de la teoría; punto de fusión 202-204°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

10

15

#### Ejemplo 20

20

Metansulfonato de 5,9  $\Delta$ -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó.

a) 5,9  $\Delta$ -dimetil-2-(2-metoximetil-3-furoil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó.

En una suspensión de 3,26 g (0,015 moles) de 5,9  $\Delta$ -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó en 33 ml de

25

cloruro de metileno absoluto y 6 ml de trietilamina se incorpora gota a gota con agitación, en el espacio de 1 hora, una solución de 5,75 g de cloruro de 2-metoximetil-3-furoilo. A continuación se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas. Luego se enfría, y en presencia de hielo se lava sucesivamente 2 veces cada vez con 30 ml de HCl 2 N y 3 veces cada vez con 30 ml de agua. Tras secar con sulfato de sodio, la solución en cloruro de metileno se concentra por evaporación en vacío. El residuo (7,7 g) consiste en 5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-3-furoil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó, que es hecho reaccionar ulteriormente en la etapa de reacción siguiente.

b) 5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-3-tiofuroil)-2'-(2-metoximetil-3-furoiloxi)-6,7-benzomorfanó.

El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente (7,7 g) es disuelto en 75 ml de piridina absoluta, y la solución, tras añadir 1,95 g de pentasulfuro de fósforo es puesta en ebullición con agitación y a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se separa por decantación de las resinas, y la solución se concentra por evaporación en vacío. El residuo es agitado con 120 ml de cloruro de metileno y 75 ml de agua. Tras separar las fases en el embudo separador, la capa acuosa es extraída


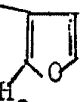


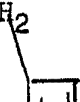
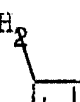
una vez más con 75 ml de cloruro de metileno. Las soluciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas sucesivamente con 60 ml de agua, 75 ml de HCl 1 N y 3 veces con 60 ml de agua cada vez, siempre en presencia de hielo, son secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. Residuo: aproximadamente 7,5 g.

c) Metansulfonato de 5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfolano.

2,5 g del residuo de la etapa de reacción precedente son disueltos con 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución, para la reducción de la tioamida, es incorporada gota a gota con agitación en una suspensión, enfriada con hielo, de 0,6 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de un tratamiento de modo análogo al Ejemplo 1b) y de purificación del producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (150 g) de modo análogo al Ejemplo 4, se obtiene la base purificada, que se cristaliza en forma de metansulfonato. Rendimiento 0,7 g = 33% de la teoría, referido al compuesto "nor" empleado pasando por 3 etapas de reacción. Punto de fusión  $212^\circ\text{C}$ . Después de recristalización en metanol/éter la sustancia funde a  $224-225^\circ$ .

De modo análogo a los Ejemplos precedentes

se pueden preparar los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejemplo N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f. °C.
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	142-144 Clorhidrato
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H			173-175 Metansulfonato
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		
10	CH <sub>3</sub>	H	H		H	160-163 Metansulfonato
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		
15	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H		H	189-191 Metansulfonato
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	163 Clorhidrato
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		
25	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		COCH <sub>3</sub>	86-88 Oxalato dextro-giro
				H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		

B. Ejemplos de formulación

Ejemplo A: Tabletas

	Metansulfonato de 5,9'-dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano	50 mg
5	Lactosa	95 mg
	Fécula de maíz	45 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Almidón soluble	<u>5 mg</u>
10		200 mg

Preparación:

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

Ejemplo B:

20	5,9'-dimetil-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolano	75 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	65 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
25	Almidón soluble	5 mg

Preparación.

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

Ejemplo C: Supositorios

Clorhidrato de (-)-5,9<sup>Q</sup>-dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó 50 mg  
Lactosa 200 mg  
10 Masa para supositorios c.s. hasta 1,7 g

Preparación:

La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí, la mezcla es suspendida de manera homogénea en la masa fundida para supositorios. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados, para formar supositorios de 1,7 g de peso. Cada cono de supositorio contiene 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo D: Ampollas

20 Clorhidrato de (-)-5,9<sup>J</sup>-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó 25 mg  
Cloruro de sodio 5 mg  
Agua bidestilada c.s. hasta 5 ml

Preparación:

25 La sustancia activa y el cloruro de sodio son

disueltos en agua bidestilada y la solución es filtrada de modo estéril y cargada en ampollas.

Ejemplo E: Gotas

5	Clorhidrato de (-)-5,9 <sup>α</sup> -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetilfuril-(3)-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
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml.

10 Preparación:

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

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 27 de Octubre de 1.973, bajo el Número P 23 54 002.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

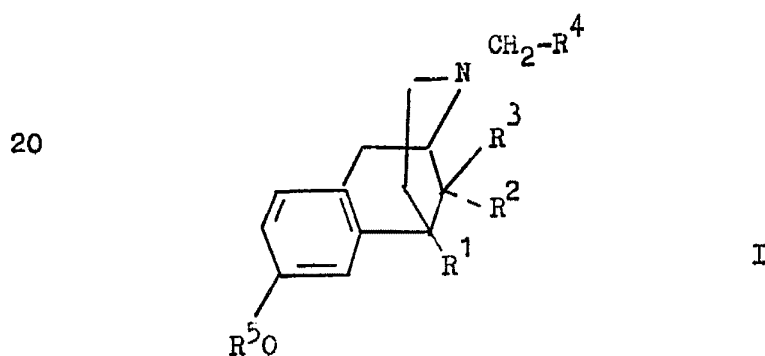
25

5

- REIVINDICACIONES -  
=====

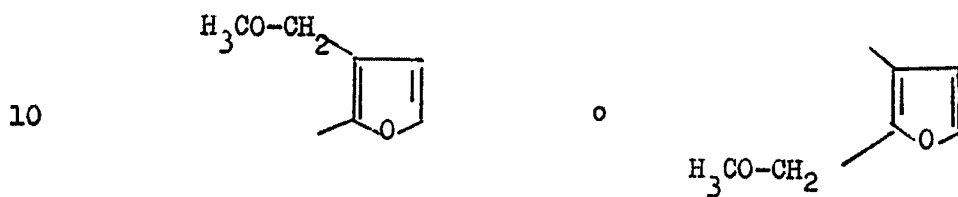
10 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula general

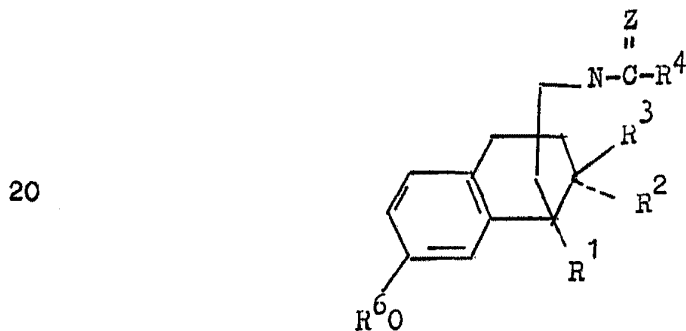


25 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes,

significan un átomo de hidrógeno o radicales alcoholo  
 con 1 a 3 átomos de carbono y  $R^3$  significa un átomo  
 de hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfinanos) o  $R^1$  y  
 $R^2$  significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno  
 5 y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno (morfinanos),  $R^4$   
 significa un radical metoximetilfurilo de la fórmula  
 parcial



y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo  
 o acetilo, así como sus sales por adición de ácido,  
 15 caracterizado porque se reduce una carboxamida o  
 tioamida de la fórmula



25 en la que  $R^1-R^4$  poseen los significados arriba indica-

dos, R<sub>6</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un radical acilo y Z significa un átomo de oxígeno o de azufre, y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos.

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

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

Madrid, 16 OCT. 1974

P.A. Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

21.9.74/RTA.-