

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el...
con los datos que...
sente descripción y...
tento de la Memoria...

19 ES
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

NUMERO	468.798
FECHA DE PRESENTACION	14-Abril-1.978

A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 27 16 687.6	32 FECHA 15-4-77	33 PAIS R.F.A.
---	---------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2'-HIDROXI-2(5-ISOXAZO LILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS"

71 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/583 Dr. Cr/SF)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Herbert Merz y Dr. Klaus Stockhaus

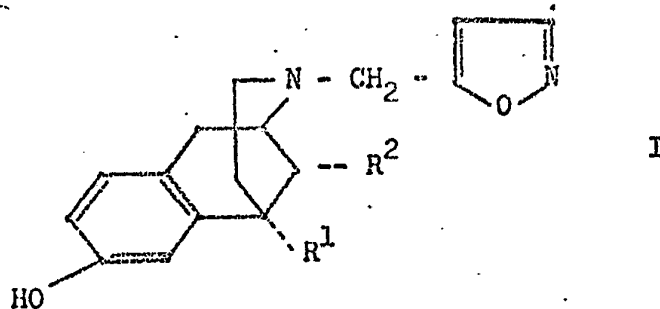
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.617)

1 Por la memoria de la patente belga 779 058 son
 conocidos 2'-hidroxi-2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos, que
 poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los compues-
 5 tos anteriormente conocidos son activos en especial como
 analgésicos y/o como antagonistas de la morfina. Por razón
 de su toxicidad relativamente elevada, las sustancias an-
 teriormente conocidas poseen una amplitud terapéutica sólo
 relativamente pequeña.

10 Misión de la presente invención fue crear nuevos
 benzomorfanos que poseyesen el mismo espectro de activi-
 dad pero que fuesen menos tóxicos.

Objeto de la invención es un procedimiento para
 preparar nuevos 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzo-
 morfano de la fórmula general



20 en que

R^1 significa metilo, etilo o propilo, y

25 R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales
 por adición de ácido.

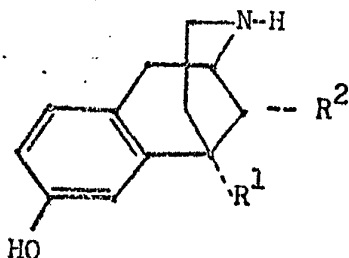
30 En el caso de que R^2 designe un radical alcohí-
 lo, hay que diferenciar dos series diastereoisómeras; en
 la serie α los radicales R^1 y R^2 están dispuestos en po-
 sición cis, por el contrario en la serie β están dispues-

1 - tos en posición trans. Objeto de la invención son sólo los
compuestos de la serie α , designados por la forma de re-
presentación de la fórmula I.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden presentar-
se en forma de los racematos o de los antípodas ópticos
levógiros o dextrógiros.

Es preferida la preparación de 5,9- α -dialcohol-
-2'-hidroxi-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos y sus
sales por adición de ácido. Especialmente preferido es el
10 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-ben-
zomorfanos y sus sales por adición de ácido. De los compues-
tos mencionados en último lugar son muy especialmente pre-
feridos los derivados levógiros.

15 La preparación de compuestos de la fórmula I se
efectúa al alchilar un norbenzomorfanos de la fórmula

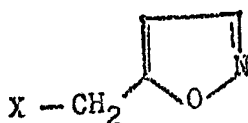


II

20

en que R^1 y R^2 poseen los significados antes indicados, con
un derivado de 5-isoxazolilmetilo de la fórmula

25



III

30

en que

1 -X significa un grupo separable aniónicamente, por ejemplo un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alcohol-sulfoniloxi.

5 A causa de la buena accesibilidad, como agente de alcoholación se prefiere especialmente el 5-bromometil-isoxazol.

10 Para aprovechar lo mejor posible el material de partida de la fórmula II, relativamente caro, el agente de alcoholación de la fórmula III se emplea preferentemente en cantidades calculadas o en exceso, lográndose por lo general el efecto deseado con 10% del exceso sobre la cantidad equimolar. Si la acidez del ácido H-X formado en la reacción basta para la formación de sal con el norbenzomor-

15 fano de la fórmula II, es ventajoso, con vistas a una reacción completa, realizar la reacción en presencia de un agente fijador de ácidos. Para este fin pueden ser empleadas las bases inorgánicas u orgánicas más diversas. Son adecuados, por ejemplo, carbonatos, bicarbonatos, óxidos,

20 hidróxidos o aminas. Son preferidas aminas terciarias, tales como trietilamina, dicitclohexiletamina, y sustancias inorgánicas, en especial bicarbonato sódico. Aunque el empleo de un disolvente no es imprescindible, es cómodo y ventajoso realizar la reacción en un disolvente inerte.

25 Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos y ciertos hidrocarburos halogenados, así como alcoholes, cetonas, éteres, y disolventes apróticos, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Se prefieren disolventes cuyo intervalo de ebullición esté a una temperatura de reacción favorable, de modo que la reacción se pueda llevar a

30

1 -cabo a la temperatura de reflujo. Han manifestado ser es-
pecialmente adecuadas mezclas de dimetilformamida y tetra-
hidrofurano. La temperatura de reacción puede ser variada
dentro de amplios límites, que vienen establecidos hacia
5 abajo por una velocidad de reacción escasa, y hacia arriba
por el predominio de reacciones secundarias perturbadoras.
Son preferidas temperaturas entre 50°C y 150°C.

Los productos de reacción obtenidos según el pro-
cedimiento se aíslan con ayuda de métodos de laboratorio
10 conocidos, se purifican y se cristalizan en forma de las
bases o de sus sales.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y
III son conocidos.

Los compuestos de la fórmula general I obteni-
bles según la invención son bases, y pueden ser transforma-
dos de modo habitual en sus sales por adición de ácido fi-
siológicamente compatibles. Ácidos adecuados para la forma-
ción de sales son, por ejemplo, ácidos minerales tales co-
mo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluor-
hídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, o ácidos orgánicos,
20 tales como los ácidos acético, propiónico, butírico, valé-
rico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, lác-
tico, pirúvico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, pa-
ra-hidroxibenzoico, salicílico, para-aminobenzoico, ftáli-
co, cinámico, ascórbico, 8-cloroteofilina, metansulfónico
25 o etanfósónico.

Los compuestos de la fórmula I obtenibles según
la invención y sus sales por adición de ácido ejercen un
efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso cen-
tral. Es de destacar en especial su efecto analgésico así
30

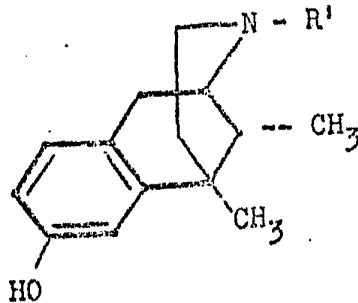
1 como su efecto antagonista de la morfina, que puede ser de
mostrado, por ejemplo, en el ratón en el ensayo de contrac-
ciones y en el ensayo de Haffner. Tal cuadro de actividad
antagonista agonística se interpreta según la teoría pre-
5 dominante, por un potencial de mal uso o abuso inexisten-
te o muy bajo. En la misma dirección apunta la comproba-
ción de que el 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolil-
metil)-6,7-benzomorfanó no es capaz de suprimir los fenó-
menos de abstinencia en el caso de ratas y monos adictos
10 a la morfina. El compuesto que se acaba de mencionar es
superior al 2-furfuril-2'-hidroxi-5,9- α -dimetil-6,7-ben-
zomorfanó, estructuralmente el más próximo, respecto a la
intensidad del efecto analgésico y a la amplitud terapéuti-
ca. Esto es asimismo válido para una comparación del com-
15 puesto según la invención con el 2-(3-metilfurfuril)-2'-
-hidroxi-5,9- α -dimetil-6,7-benzomorfanó anteriormente
conocido, que además de ello no posee el componente anta-
gonista deseado. De los analgésicos que se encuentran en
el mercado, entra en consideración como sustancia de com-
20 paración la Pentazozina. Esta posee la misma estructura
fundamental de benzomorfanó que los compuestos según la
invención y un cuadro de actividad antagonista agonística
similar, pero es claramente inferior a los últimos en la
amplitud terapéutica. En la tabla siguiente están reunidos
25 los datos farmacológicos relevantes para un reconocimiento
de la superioridad.

30

19078

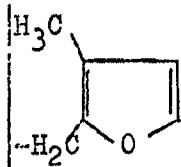
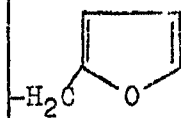
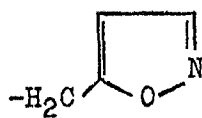
1

5



como metansulfonatos $R' =$

10



Pentazo
zina

15

Ensayo de contrac
ción de analgesia,
ratón via subcutá
nea, dosis efecti
va DE_{50} , mg/kg

0,6

18

0,6

1,4

Antagonismo de la
morfina ratón
(Nalorfina = 1)

0,1

1

inactivo

0,025

20

Toxicidad, ratón,
via subcutánea do
sis letal
 DL_{50} , mg/kg

1080

292

305

220

Índice DL_{50}/DE_{50}

1800

16

508

157

25

Los compuestos de la fórmula general I prepara-
bles según la invención, así como sus sales por adición de
ácido, pueden ser empleados por vía enteral o también pa-
renteral. La dosis para la aplicación enteral y parenteral
está entre aproximadamente 0,5 a 100 mg, de preferencia en
entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales

30

1 por adición de ácido pueden ser combinados con otros agen-
tes analgésicos o con sustancias activas de otros tipos,
por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos etc. For-
mas de administración galénicas adecuadas son, por ejemplo,
5 tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensio-
nes, polvos o emulsiones; en este caso pueden encontrar
utilización para su preparación las sustancias auxiliares,
excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos habitual-
mente empleados, o sustancias para la consecución de un
10 efecto de liberación retardada. La preparación de tales
formas de administración galénicas se realiza de modo ha-
bitual por métodos de fabricación conocidos.

Las tabletas pueden constar de varias capas.
Consecuentemente se pueden preparar grageas por recubri-
15 miento de núcleos preparados de modo análogo al de las ta-
bletas, con los agentes empleados habitualmente en recu-
brimientos de grageas, por ejemplo poli(vinilpirrolidona)
o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azú-
car.

20 Para la consecución de un efecto de liberación
retardada o para la evitación de incompatibilidades, el
núcleo puede constar también de varias capas. Análogamen-
te, también la envoltura de las grageas puede estar cons-
tituída por varias capas para la consecución de un efecto
25 de liberación retardada, pudiendo emplearse las sustancias
auxiliares antes mencionadas en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o combina-
ciones de sustancias activas según la invención pueden
contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como sa-
30 carina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente

1 - mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas,
tales como vainillina o extracto de naranja. Además,
aquéllos pueden contener sustancias auxiliares de suspen-
sión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulo-
5 sa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de
condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o
sustancias protectoras, tal como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de
modo habitual, por ejemplo con adición de agentes de con-
servación, tales como para-hidroxibenzoatos, o de estabi-
lizadores, tales como complexonas, y se envasan en fras-
cos para inyección, viales o ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas
o combinaciones de sustancias activas pueden ser prepara-
das, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con ex-
cipientes inertes, tal como lactosa o sorbita, y encapsu-
lándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por
ejemplo, por mezclado de las sustancias activas o combi-
naciones de sustancias activas previstas para ello con
los excipientes habituales, tales como grasas naturales o
20 poli(etilenglicol) o sus derivados.

Ejemplo 1

25 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-ben-
zomorfanó (bromhidrato, base, metansulfonato y clorhidra-
to)

19,6 g (0,09 moles) de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-ben-
zomorfanó, 11,8 g (0,135 moles) de bicarbonato sódico y
30 16,2 g (0,10 moles) de 5-bromometilisoxazol se hierven a

1 - reflujo y con agitación durante 3,5 horas en una mezcla de
120 mililitros de dimetilformamida y 200 mililitros de tetra-
hidrofurano. A continuación la mezcla de disolvente se
concentra por evaporación en vacío de trompa de agua, al
5 final a una temperatura del baño de 80 - 90°C. El residuo
de la concentración por evaporación se agita con 250 mili-
litros de cloroformo y 150 mililitros de agua. Después de
separación en embudo de decantación, la fase clorofórmica
se lava aún dos veces con 150 mililitros de agua cada vez.
10 se seca con sulfato sódico, se trata con 5 g de carbón
activo, se filtra, y se concentra por evaporación en vacío
como se ha descrito anteriormente. Se obtiene un residuo
de concentración por evaporación siruposo parduzco (38 g),
que se disuelve con 35 mililitros de etanol y 7,0 milili-
15 tros de ácido bromhídrico al 68 por ciento. Durante la
cristalización del bromhidrato del compuesto del título,
que comienza enseguida, se agita hasta que se forma una pa-
pilla cristalina espesa, que se mantiene a 0°C durante la
noche. Después, el producto cristalizado se filtra con
20 succión, se lava con un poco de etanol enfriado con hielo,
y se seca primero al aire, y después en una estufa de de-
secación con circulación de aire a 80°C. Se obtienen 31,7
g (92,9%) de bromhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidróxi-2-
-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó, con un punto de fu-
25 sión de 166°C. La recrystalización en 100 mililitros de
etanol y 20 mililitros de agua (conservación a -20°C du-
rante la noche, filtración con succión y secado como antes)
da 28,8 g de sustancia con punto de fusión 167°C.

30 El bromhidrato (28,8 g, 0,076 moles) se disuel-
ve en una mezcla de 120 mililitros de metanol y 30 milili-

1 tros de agua. La solución se mezcla gradualmente con agi-
tación (al principio gota a gota) con 10,5 mililitros de
amoníaco concentrado, precipitando la base en forma cris-
talizada. A continuación se añaden con agitación continua-
5 da otros 90 mililitros de agua más, y se deja en reposo
durante la noche a 0°C. Después se filtra con succión y
primero se lava a fondo con agua, después con metanol al
50 por ciento. Después de filtración con succión enérgica,
se seca en estufa de desecación con circulación de aire a
10 80°C. Se obtienen 21,4 g (94,4%, referido al bromhidrato
empleado) de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilme-
til)-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 145 - 147°C,
que no cambia después de recristalización.

La base (21,4 g, 0,072 moles) se disuelve en
15 48 mililitros de etanol con adición de 7,2 g (0,075 moles)
de ácido metansulfónico. De la solución cristaliza ense-
guida el metansulfonato. Se agita hasta que se haya for-
mado una papilla cristalina espesa, que se mantiene duran-
te la noche a 0°C. Después se filtra con succión, se lava
20 con etanol/éter 1 : 1, y se seca, primero al aire y des-
pués en estufa de desecación con circulación de aire a
80°C. Se obtienen 28,0 g (98,6%, referido a la base utili-
zada) de metansulfonato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-
-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó con un punto de fu-
sión de 190 - 192°C, que no cambia después de recristali-
zación.

La base (1,5 g, 0,005 moles) se disuelve en 5
mililitros de etanol con adición de 2,5 mililitros de áci-
do clorhídrico etanólico 2,5 n. La solución se mezcla con
éter absoluto, hasta que justamente aparezca una turbidez.
30

1 - De la solución cristaliza el clorhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó, que se aísla como se ha descrito en el caso del metansulfonato. Rendimiento 1,5 g (89,5%, referido a la base utilizada), punto de fusión 214°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

Ejemplo 1a

10 Bromhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

A partir de 2,17 g (0,01 moles) de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1, con empleo de 1,29 g (0,011 moles) de 5-clorometil-isoxazol, el compuesto del título, con un rendimiento de 3,3 g (87,0%) y con punto de fusión 166°C.

Ejemplo 1b

20 Bromhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

A partir de 2,17 g (0,01 moles) de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1, con empleo de etanol como medio de reacción el compuesto del título con un rendimiento de 3,1 g (81,9%) y punto de fusión 160°C, que después de recristalización se eleva a 167°C.

Ejemplo 1c

30 Bromhidrato de 5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

A partir de 2,17 g (0,01 moles) de 5,9- α -dimetil-2'-hi-

1 -droxi-6,7-benzomorfanó se obtiene de modo análogo al del
ejemplo 1, con empleo de 0,8 g de carbonato sódico (en lu-
gar de bicarbonato sódico), el compuesto del título con
un rendimiento de 3,3 g (87,2%) y punto de fusión 159-160°C,
5 que después de recristalización se eleva a 166 - 167°C.

Ejemplo 2

Metansulfonato de (-)-5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

10 13,9 g (0,064 moles) de (-)-5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-
-6,7-benzomorfanó, 8,1 g (0,096 moles) de bicarbonato só-
dico y 11,4 g (0,070 moles) de 5-bromometil-isoxazol. Se ha
cen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 1. El produc-
to de reacción se aísla como se ha indicado allí. El resi-
15 dno siruposo de la concentración por evaporación del ex-
tracto clorofórmico (25 g) se disuelve en 40 mililitros de
etanol con adición de 6,8 g (0,07 moles) de ácido metan-
sulfónico, y la solución se mezcla con 50 mililitros de
éter. Enseguida comienza la cristalización del metansulfo-
20 nato, que se ayuda por agitación y se completa dejando en
reposo la suspensión de cristales durante la noche a 0°C.
Después se filtra con succión, se lava con etanol/éter
1 : 1, y se seca, primero en aire, después en estufa de
deseccación a 80°C. Se obtienen 19,8 g (78,4%) de metansul-
25 fonato de (-)-5,9- α -dimetil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolil-
metil)-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 188-190°C.
Después de recristalización en 40 mililitros de etanol y
30 mililitros de éter, la sustancia (17,8 g) funde a 189 -
- 190°C. $[\alpha]_D^{25} = -95,0^\circ\text{C}$ (c = 1, metanol).

1

Ejemplo 3

Metansulfonato de 9- α -etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó.

5

1,74 g (0,0075 moles) de 9- α -etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se hacen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 1. El producto de reacción se aísla como se ha descrito allí. El residuo siruposo de la concentración por evaporación del extracto clorofórmico se trata con 50 mililitros de éter, y la solución etérea se separa por decantación de los productos secundarios insolubles. La solución etérea se concentra por evaporación y el residuo se cristaliza como metansulfonato, de modo análogo al del ejemplo 2. Se obtiene 2,0 g (65,4%) de metansulfonato de 9- α -etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 188 - 190°C. Después de recristalización en metanol/éter la sustancia (1,7 g) funde a 188-191°C.

10

15

20

Ejemplo 4

Metansulfonato de 5-etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-9- α -metil-6,7-benzomorfanó.

25

1,74 g (0,0075 moles) de 5-etil-2'-hidroxi-9- α -metil-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se hacen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 3. El producto de reacción se aísla del modo allí descrito y se cristaliza como metansulfonato. Se obtienen 2,2 g (71,9%) de metansulfonato de 5-etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 211 - 213°C.

30

1 - Después de recristalización en metanol/éter, la sustancia (2,0 g) funde inalteradamente a 211 - 213°C.

Ejemplo 5

5 Metansulfonato de 5,9- α -dietil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó.

1,84 g (0,0075 moles) de 5,9- α -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se hacen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 3. El producto de reacción se aísla como se ha descrito allí y se cristaliza como metansulfonato. Se obtienen 2,0 g (63,1%) de metansulfonato de 5,9- α -dietil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó con un punto de fusión de 180 - 182°C, que no cambia después de recristalización en metanol/éter.

Ejemplo 6

20 Clorhidrato de 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó.

1,53 g (0,0075 moles) de 2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se hacen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 1. El producto de reacción se aísla como se ha descrito allí. El residuo siruposo de la concentración por evaporación del extracto clorofórmico se disuelve en 5 mililitros de etanol con adición de 3 mililitros de ácido clorhídrico etanólico 2,5 n, y la solución se mezcla con éter hasta justo la turbidez. De la solución cristaliza clorhidrato de 2'-hidroxi-2-(5-isoxazo

1 - lilmetil)-5-metil-6,7-benzomorfanó (1,7 g = 94,4%) con un punto de fusión de 211°C, que no cambia después de recristalización.

5 Ejemplo 7

5-etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó. 1,63 g (0,0075 moles) de 5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se hacen reaccionar de modo análogo al del ejemplo 1. El producto de reacción se aísla como se ha descrito allí. El residuo de la concentración por evaporación del extracto clorofórmico se cristaliza en 10 mililitros de éter más 1 mililitro de acetona. Después del secado a 80°C del producto cristalizado, se obtienen 1,5 g de 5-etil-2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanó. Para la purificación adicional, la sustancia se disuelve en unos 80 mililitros de acetato de etilo, y la solución se trata con carbón activo. Después de la separación del carbón por filtración, el filtrado se concentra hasta unos 10 mililitros. De la solución concentrada cristaliza la sustancia pura (1,15 g, 54,0 %) con punto de fusión 186 - 188°C.

25 Ejemplo 8

2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-5-(n-propil)-6,7-benzomorfanó.

A partir de 1,74 g (0,0075 moles) de 2'-hidroxi-5-(n-propil)-6,7-benzomorfanó, 0,95 g (0,0113 moles) de bicarbonato sódico y 1,34 g (0,0083 moles) de 5-bromometil-isoxazol se obtiene, de modo análogo al del ejemplo 6, 2'-hidroxi-

1 - 2-(5-isoxazolilmetil)-5-(n-propil)-6,7-benzomorfanó (1,2 g, 53,8%) con un punto de fusión de 178°C.

5

10

15

20

25

30

1

- REIVINDICACIONES -

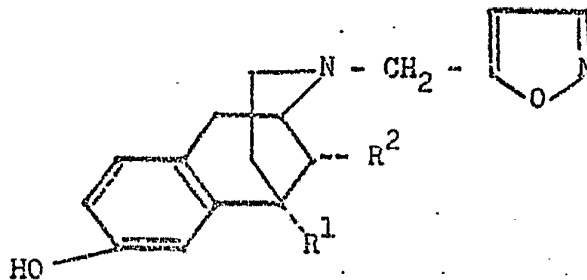
5

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 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

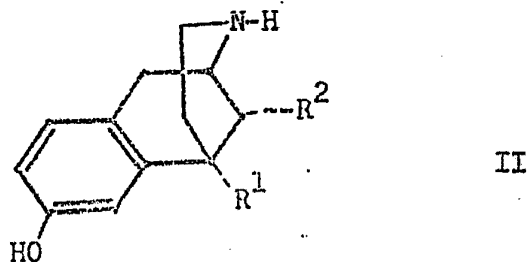
15



20

en que R¹ significa metilo, etilo o propilo, y R² significa hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque un norbenzomorfan de la fórmula

25



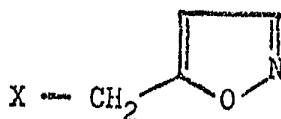
30

en que R¹ y R² están definidos como al principio, se hace

19078

1 - reaccionar con un derivado 5-oxazolilmetílico de la fórmula
la

5



III

10 en que X significa un grupo separable aniónicamente, por ejemplo un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro, bromo o yodo, o arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi; y porque eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inócuas.

15

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

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20°C - 150°C.

25

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2'-hidroxi-2-(5-isoxazolilmetil)-6,7-benzomorfanos.

30

1

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

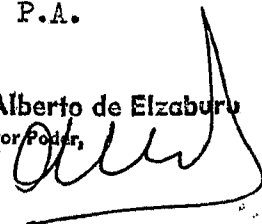
Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 07. AGO. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

DNM 30

19078