

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 ENE. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
21	472572		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	16 AGO. 1978		

(RAN 4001/99-001)

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	748.022		6 Diciembre 1976		U.S.A.
	811.233		29 de Junio 1977		U.S.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D; A61K		nº 464.751 de fecha 5 Diciembre de 1977

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFINANO 3-FENOXI-N-SUBSTITUIDOS LEVOGIROS"

71 SOLICITANTE (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Ernest Mohacsi

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

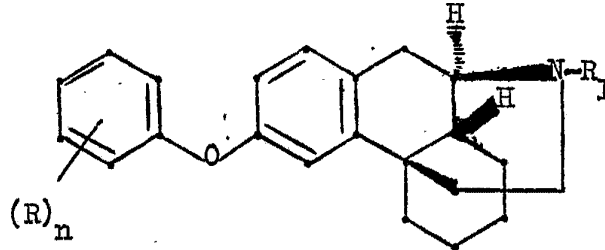
74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de morfina 3-fenoxi N-substituidos levogiros de la fórmula general

5.



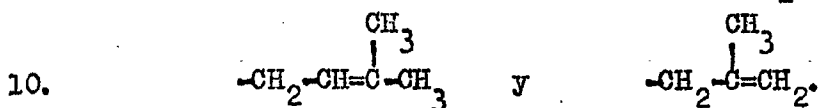
10.

en donde

- R es halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo o hidrógeno;
- R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, alqueni-
15. inferior, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$;
- R₂ es heteroaromático, aromático o ciclo-alquilo inferior;
- p es un número entero comprendido entre 0 y 3;
- y
20. n es un número entero comprendido entre 1 y 5 y sus sales aceptables en farmacia.

- Tal como aquí se utiliza el término "halógeno" incluye los cuatro halógenos, o sea, bromo, cloro, flúor, e yodo, prefiriéndose el flúor y el bromo. El término
25. "alquilo inferior" incluye grupos hidrocarbónicos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada conteniendo de

1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc., prefiriéndose el metilo. El término "alqueno inferior" designa grupos hidrocarbónicos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 7 átomos de carbono y conteniendo un doble enlace olefínico tal como vinilo, alilo, prop-2-en-1-ilo, etc. Los grupos de alqueno inferior preferidos son $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,



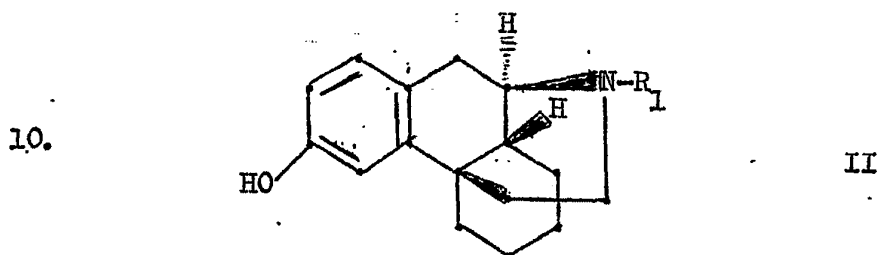
El término "ciclo-alquilo inferior" designa grupos hidrocarbónicos alifáticos cíclicos saturados conteniendo un anillo de 3 a 6 átomos de carbono. Entre los grupos de ciclo-alquilo inferior preferidos se encuentran el ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo. El término "alcoxilo inferior" designa grupos de alcoxilo inferior conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc.

El término "heteroaromático" designa sistemas de anillo hidrocarbónicos conteniendo un heteroátomo elegido del grupo constituido por oxígeno, nitrógeno o azufre y con 5 o 6 miembros en la estructura de anillo. Entre las estructuras de anillo heteroaromáticas se incluyen tienilo, pirolilo, furilo, piridilo, piranilo, etc.

El término "aromático" designa un sustituyente aromático hidrocarbónico tal como fenilo, naftilo, prefiriéndose el fenilo.

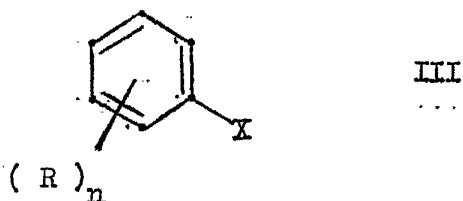
Los compuestos de conformidad con el presente
5. invento pueden prepararse siguiendo un procedimiento que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde

15. R_1 tiene el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula

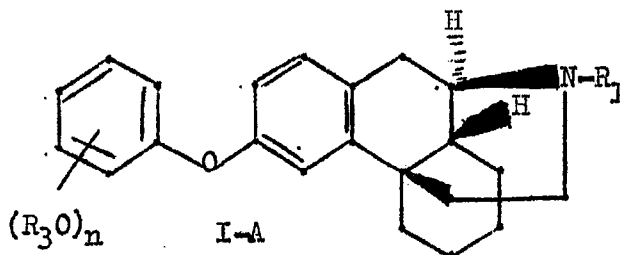


20. en donde

R y n tienen el significado antes indicado y X es halógeno,

o bien

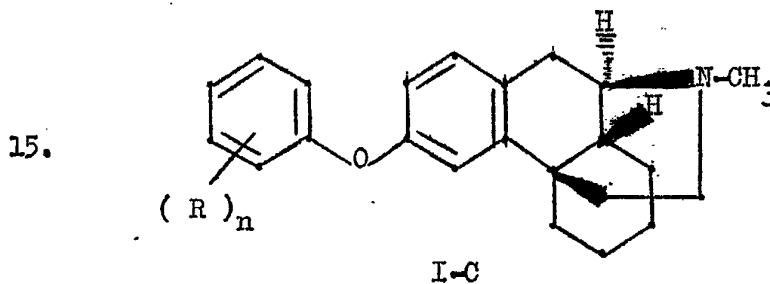
25. b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R es hidroxilo, disociar un éter de la fórmula



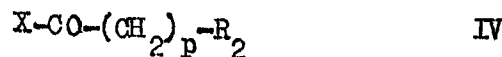
5. en donde
n y R_1 tienen el significado antes indicado y
 R_3 es alquilo inferior,

o bien

10. c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,
en donde R_1 es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_2$, hacer reaccionar un compuesto
de la fórmula



15. en donde
n y R tienen el significado antes indicado,
20. con un compuesto de la fórmula

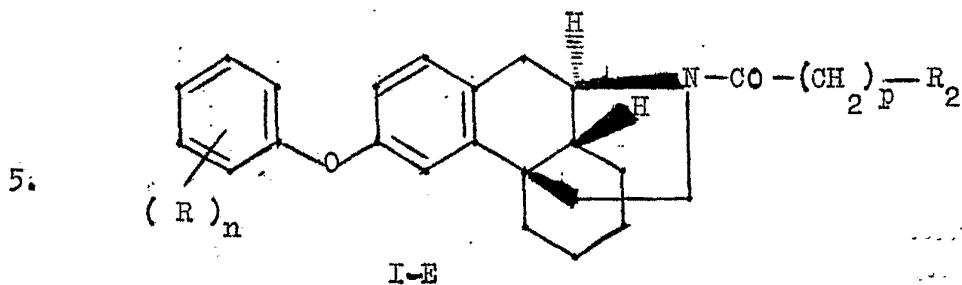


en donde

R_2 , p y X tienen el significado antes indicado,
o bien

25. d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,
en donde R_1 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_2$, reducir un compuesto de

la fórmula

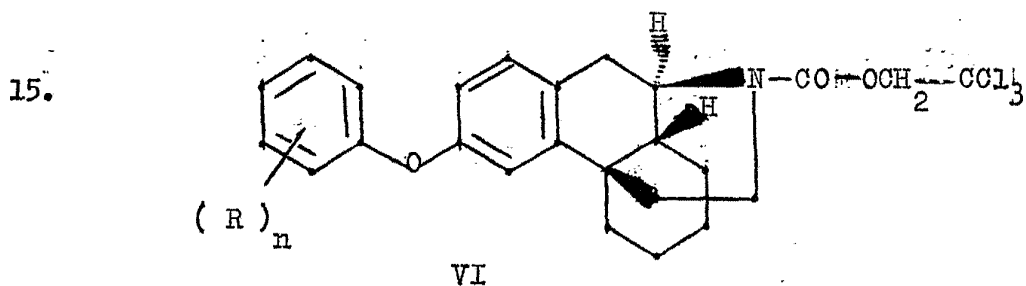


en donde

R, R₂ y p tienen el significado antes indicado,

10. o bien

e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno, tratar un compuesto de la fórmula



en donde

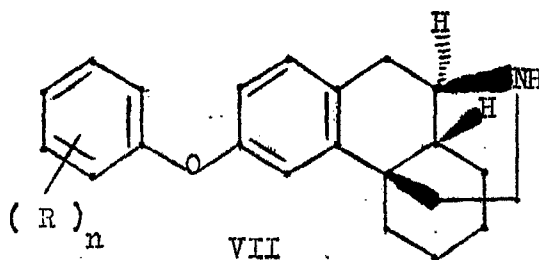
20. R y n tienen el significado antes indicado,

con zinc en un ácido alcanoico inferior,

o bien

f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

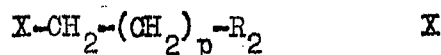
25. en donde R₁ es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_2$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5.

en donde

R y n tienen el significado antes indicado,
con un compuesto de la fórmula



10.

en donde

X, R₂ y p tienen el significado antes indicado,

o bien

g) para la preparación de un compuesto, en donde R₁
es hidrógeno, o sea un compuesto de la fórmula VII, de-
salquilar un compuesto de la fórmula I-C,

15.

o bien

h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

en donde R₁ es $\overset{O}{\parallel}C-CH_2-(CH_2)_p-R_2$, hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la
fórmula IV,

20.

o bien

i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,
en donde R₁ es alquilo inferior o alqueno inferior,
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un

25.

compuesto de la fórmula



en donde

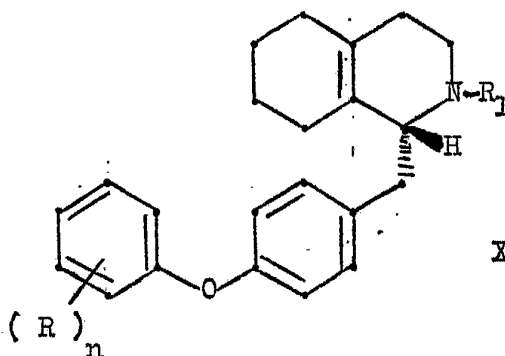
X tiene el significado antes indicado y

R_7 es alquilo inferior o alqueno inferior,

5. o bien

k) ciclicizar un compuesto de la fórmula

10.



en donde

15. R, R_1 y n tienen el significado antes indicado, y, si se desea,

l) convertir un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

20.

Según el aspecto a) del procedimiento el compuesto de la fórmula I se prepara a partir del compuesto de la fórmula II haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

25.

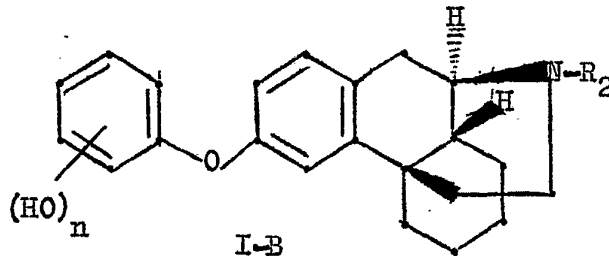
Los compuestos de la fórmula II y III se hacen reaccionar para formar el compuesto de la fórmula I utilizando un catalizador de cobre. La reacción se

- lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base de metal alcalino inorgánica. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico convencional. Entre los disolventes preferidos
5. se encuentran nitrobenzeno, colidina, diglima y aminas terciarias. Entre las aminas terciarias se incluyen las aminas terciarias cíclicas tal como piridina y las tri-alquilo inferior-aminas tal como trimetilamina, trietilamina, etc. Esta reacción se lleva a cabo también
10. en presencia de una base, tal como una base de metal alcalino. Entre las bases preferidas se incluyen los hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de potasio y de sodio así como los carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico. La base
15. inorgánica preferida para utilización en este invento es una base débil tal como carbonato potásico. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la
20. temperatura del ambiente y presión atmosférica. Sin embargo, si se desea, pueden utilizarse temperaturas elevadas. Por lo general se prefiere utilizar temperaturas comprendidas entre 100 y 250°C para efectuar esta reacción. Esta reacción tiene lugar en presencia de un catalizador
25. de cobre tal como cloruro cúprico, bromuro cúprico, sul-

fato cúprico, yoduro cuproso, una mezcla de cobre-bronce y cobre metálico, prefiriéndose el cobre granular.

5. Cuando en el compuesto de la fórmula I R es un grupo hidroxílico, la reacción del compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula III en la forma antes citada produce el compuesto de la fórmula I en donde R es hidroxilo con pobres rendimientos. Por consiguiente, se prefiere preparar este compuesto según el aspecto b) del procedimiento. Esto se lleva a cabo utilizando un compuesto de la fórmula I en donde R es alcoxilo inferior como un material de partida, por ejemplo un compuesto de la fórmula I-A. Con el empleo del compuesto de la fórmula I-A como material de partida se produce un compuesto de la fórmula:

15.



20.

El compuesto de la fórmula I-A se convierte en el compuesto de la fórmula I-B mediante disociación. Puede utilizarse cualquier método convencional de disociación de éter. Entre los métodos preferidos se encuentra el tratar el compuesto de la fórmula I-A con hidróxido

25.

potásico en diglima o tratar el compuesto de la fórmula I-A con clorhidrato de piridina o bromuro de hidrógeno acuoso en ácido acético.

- Pueden utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en la disociación de éter para convertir el compuesto de la fórmula I-A en I-B. Se apreciará que la disociación de éter no disocia el grupo fenoxílico. Por consiguiente, el grupo fenoxílico no puede disociarse del compuesto de la fórmula I para producir un material que resulte un narcótico de habituamiento.
- 5.
- 10.

- La reacción según el aspecto c) del procedimiento se lleva a cabo a temperatura elevada, de preferencia mediante reflujo en presencia de un disolvente orgánico inerte. En esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente aromático convencional. Entre los preferidos se encuentran disolventes hidrocarbónicos aromáticos tal como benceno o tolueno.
- 15.

- La reducción según el aspecto d) del procedimiento se lleva a cabo con un agente reductor de hidruro metálico fuerte tal como hidruro de aluminio metálico alcalino, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o un hidruro de di(alquilo inferior)aluminio tal como hidruro de diisobutil-aluminio. Para llevar a cabo esta reducción puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en el empleo de estos agentes reductores de hidruro
- 20.
- 25.

de aluminio.

Según el aspecto e) del procedimiento se convierte el compuesto de la fórmula VI en el compuesto de la fórmula VII mediante tratamiento con zinc en un ácido alcanóico inferior. El ácido alcanóico inferior sirve como el medio disolvente para esta reacción. Puede utilizarse cualquier ácido alcanóico convencional tal como ácido acético, ácido propiónico, etc. para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente y la presión atmosférica. Por otra parte pueden utilizarse temperaturas tan elevadas como de 100°C para llevar a cabo esta reacción.

Los compuestos de la fórmula VI son nuevos y pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula I-C con cloroformato tricloroetílico. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte en calidad de disolvente orgánico. Entre los disolventes preferidos se encuentran los disolventes hidrocarbónicos aromáticos tal como benceno, tolueno, etc. Por lo general esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. En esta reacción puede utilizarse cualquiera de las bases inorgánicas débiles convencionales. Entre las bases débiles preferidas se encuentran los carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino tal como carbonato sódico.

co o potásico. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente o a la presión atmosférica. Por otra parte pueden utilizarse temperaturas y presiones elevadas. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción a la temperatura del reflujo del medio reaccional.

- Según el aspecto f) del procedimiento el compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula X en un medio disolvente orgánico, de preferencia en un disolvente polar, utilizando desde la temperatura del ambiente hasta 300°C y de preferencia una temperatura comprendida entre 120°C y 300°C. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier disolvente polar que tenga un punto de ebullición comprendido entre 120°C y 300°C. Entre los disolventes preferidos se incluyen los disolventes polar de elevado punto de ebullición tal como sulfoxido de dimetilo, dimetil-formamida. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. En esta reacción puede utilizarse cualquier base de metal alcalino inorgánica convencional, tal como bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico. Por lo general se prefiere utilizar bases orgánicas débiles tal como bicarbonato o carbonato sódico o potásico. Alternativamente pueden utilizarse aminas alifáticas ter-

ciarias fuertes, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente o la presión atmosférica. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción bajo condiciones de reflujo.

- De conformidad con el aspecto g) del procedimiento el compuesto de la fórmula I-C puede convertirse en el compuesto de la fórmula VII siguiendo cualquier procedimiento de desalquilación. Para convertir el compuesto de la fórmula I-C en el compuesto de la fórmula VII puede utilizarse cualquier agente y procedimiento convencional de desalquilación. Entre los agentes desalquilantes que pueden utilizarse en esta reacción se incluyen el bromuro de cianógeno seguido de tratamiento con un ácido mineral inorgánico o éster de cloroformato etílico o fenílico seguido de tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en un alcohol inferior. Para efectuar la conversión de un compuesto de la fórmula I-C en un compuesto de la fórmula VII puede utilizarse cualquiera de las condiciones convencionales en el empleo de estos agentes desalquilantes.
- 10.
- 15.
- 20.

De conformidad con el aspecto h) del procedimiento se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula IV. Esta reacción se

25.

- lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, por lo que se prefiere un disolvente polar. Puede utilizarse cualquier disolvente polar convencional. Entre los disolventes polares orgánicos preferidos se incluyen el benceno,
5. tolueno, cloruro de metileno. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Se prefieren las bases orgánicas, tal como trietilamina, piridina y similares. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y la reacción puede llevarse a
10. cabo a la temperatura del ambiente o a temperaturas elevadas.

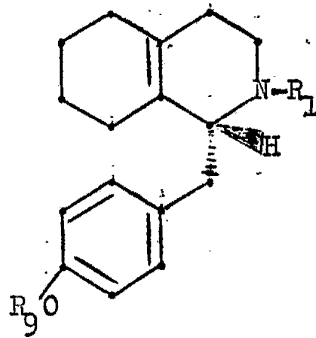
El aspecto i) del procedimiento se lleva a cabo siguiendo el mismo procedimiento que se ha indicado para el aspecto f) del procedimiento.

15. La ciclización de conformidad con el aspecto k) del procedimiento se lleva a cabo tratando el compuesto de la fórmula XIII con un ácido mineral fuerte. Puede utilizarse cualquier ácido mineral fuerte convencional tal como el ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, prefiriéndose el ácido fosfórico. En calidad de
20. medio disolvente puede utilizarse el ácido inorgánico. Para llevar a cabo esta reacción la temperatura y la presión no son críticas y esta reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente y presión atmosférica.
25. Por otra parte, pueden utilizarse temperaturas tan ele-

vadas como de 250°C. Por lo general se prefiere llevar a cabo esta reacción a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C.

Los materiales de partida de la fórmula XIII son nuevos y pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula

10.



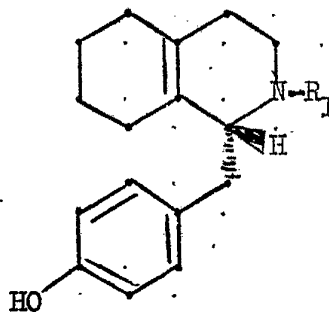
XI

en donde

15.

R_1 tiene el significado antes indicado y R_9 es alquilo inferior, a través del intermediario siguiente

20.



XII

en donde

R, R₁ y n tienen el significado antes indicado.

- En la conversión del compuesto de la fórmula XI al compuesto de la fórmula XII se utiliza la disociación de éter. Para llevar a cabo esta conversión puede utilizarse cualquier método de disociación de éter. Entre los métodos preferidos se encuentra el tratamiento del compuesto de la fórmula XI con hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido sódico o potásico en un disolvente etéreo tal como diglima. Por lo general esta reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del medio reaccional. El compuesto de la fórmula XII se convierte en el compuesto de la fórmula XIII haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula XII con un compuesto de la fórmula III. Esta reacción se lleva a cabo de igual modo que se ha descrito en conexión con la reacción del compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III para producir el compuesto de la fórmula I.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los intermediarios de la fórmula II, IV y X son conocidos o pueden prepararse de modo análogo al compuesto conocido.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácidos aceptables en farmacia con ácidos inorgánicos. Así pues, los compuestos del presente invento forman sales de adición de ácido aceptables
- 25.

en farmacia con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y con ácidos orgánicos tal como ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido camposulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido acético y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia son útiles como analgésicos y/o como antagonistas narcóticos. Estos compuestos, cuando se administran por vía oral o parenteral, proporcionan un alivio del dolor de igual modo que la codeína. Además, los compuestos de este invento no pueden degradarse químicamente en compuestos que tengan tendencia al habitusamiento tal como dromorano.

Los compuestos de la fórmula I y las sales tal como aquí se han descrito pueden incorporarse en forma de dosificación farmacéuticas corrientes, por ejemplo, son útiles para aplicación oral o parenteral con el material coadyuvante farmacéutico usual, por ejemplo, materiales de vehículo inertes orgánicos o inorgánicos, tal como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles y similares. Los preparados farmacéuticos pueden utilizarse en forma sólida, por ejemplo de pastillas,

5. supositorios, cápsulas o forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden adicionarse materiales coadyuvantes farmacéuticos e incluyen conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o para actuar como amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.

10. La dosis diaria administrada para los compuestos varlará, evidentemente, con los nuevos compuestos particulares utilizados debido a la potencia de los compuestos, la vía de administración elegida y el tamaño del recipiente. La dosificación administrada no está sujeta a límites definidos pero usualmente tendrá cantidades efectivas de la función farmacológica del compuesto de la fórmula I.
15. Un método típico representativo para la administración de los compuestos de la fórmula I es por la vía de administración de tipo oral. Con esta vía puede administrarse oralmente una pastilla conteniendo el compuesto de la fórmula I en la proporción de 0,01 microgramo a
20. 0,15 microgramo por día y por kilo de peso corporal.

25. Los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales son útiles como agentes analgésicos supresores del dolor. Esta actividad analgésica puede demostrarse con la prueba estandar de retortijones por fenilquinona (Sigmund y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95: 729

- [1957]). Los compuestos de este invento reducen significativamente el dolor y producen efectos analgésicos en ratones expuestos a dolor químico inducido intra-abdominalmente. La DE₅₀ fue la dosis que redujo el número total de retortijones en el 50%. Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula I siguiendo como las sustancias de prueba se observa actividad analgésica tal como se expone mediante los niveles de DE₅₀ siguientes en comparación con la codeína, agente analgésico corriente:
5. tartrato de (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano DE₅₀ 2,0 mg/kg (s.c.) clorhidrato de (-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano DE₅₀ 23 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano-DE₅₀ 2,0 mg/kg (s.c.);
 10. clorhidrato de (-)-3-fenoxi-N-ciclobutilmetilmorfinano-DE₅₀ 13,0 mg/kg (s.c.);
oxalato de (-)-3-fenoxi-N-penetilmorfinano-DE₅₀ 0,9 mg/kg (s.c.);
oxalato de (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-furil)etil]morfinano-DE₅₀ 1,0 mg/kg (s.c.);
 15. sulfato de (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-tienil)etil]morfinano-DE₅₀ 13,0 mg/kg (s.c.);
D-tartrato de (-)-3-(m-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano-DE₅₀ 6,0 mg/kg (s.c.);
 20. clorhidrato de (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetil-
 - 25.

- morfina-DE₅₀ 2,5 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-(p-metoxi)fenil-N-ciclopropilmetil-
morfina-DE₅₀ 1,3 mg/kg (s.c.);
oxalato de (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metilmorfina-
5. DE₅₀ 2,5 mg/kg (s.c.);
oxalato de (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 0,49 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-(p-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 1,3 mg/kg (s.c.);
10. d-tartrato de (-)-3-(m-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 9,0 mg/kg (s.c.);
d-tartrato de (-)-3-(o-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 1,8 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-(o-nitro)fenoxi-N-metilmorfina-
15. DE₅₀ 2,8 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-(p-fluoro)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 1,0 mg/kg (s.c.);
oxalato de (-)-3-(o-fluoro)fenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 3,0 mg/kg (s.c.);
20. oxalato de (-)-3-pentafluorofenoxi-N-metilmorfina-
DE₅₀ 9,2 mg/kg (s.c.);
clorhidrato de (-)-3-fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfina-
(17)-DE₅₀ 1,7 mg/kg (s.c.) y
Codeina - DE₅₀ 3,9 mg/kg (s.c.).
25. Los compuestos de la fórmula I anterior con-

- trarrestan de forma efectiva la analgesia de morfina. Esta actividad puede demostrarse en la prueba de dar golpecitos en la cola del ratón para el antagonismo de morfina. Esta prueba se utiliza para medir el antagonismo narcótico. Los compuestos se administran por vía subcutánea 10 minutos antes del sulfato de morfina. La evaluación porcentual en el tiempo de reacción se determinó durante cada prueba para 10 mg/kg s.c. de sulfato de morfina y se utilizó el aumento porcentual efectivo para calcular el antagonismo porcentual de analgesia de morfina. El antagonismo porcentual se calculó según la fórmula de Harris y Pierson J. Pharmacol. Exp. Ther., 143:141, 1964. Cuando se utilizó, en calidad de sustancia activa, el compuesto representativo siguiente del presente invento la actividad de antagonismo de morfina se obtiene como se representa mediante el nivel de DE_{50} que sigue. Clorhidrato de (-)-3-fenoxi-N-ciclopropil-metilmorfinano - DE_{50} 40,28 mg/kg (s.c.).

Los ejemplos que siguen son ilustrativos pero no limitativos del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. El éter utilizado es éter dietílico. Por milímetros (mm) tal como se utiliza en los ejemplos significa milímetros de mercurio (mm de Hg).

25. EJEMPLO 1.

(-)-3-pentafluorofenoxi-N-metilmorfinano

- Se calentó en un contenedor de acero inoxidable a 120°C y durante 7 días una mezcla de 6,0 g (0,023 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano, 60 cc de piridina
5. recién destilada, 4,8 g de carbonato potásico, 9,0 g de hexafluorobenceno y 6,0 g de cobre (granular). Después del enfriamiento se abrió el contenedor y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se repartió el residuo entre éter (700 cc) e
10. hidróxido sódico acuoso 5-N. Después de la separación del éter se extrajo el residuo con hexano (200 cc). El residuo obtenido del extracto hexánico (5,0 g) se cromatografió sobre alúmina neutra (75 g), se eluyó con cloruro de metileno, éter dietílico y acetato de etilo. Después de combinarse las fracciones se separaron los disol-
15. ventos bajo presión reducida, lo que dió (-)-3-pentafluorofenoxi-N-metil-morfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 150-160°/0,1 mm, $[\alpha]_D^{25}$ -39,69° (c 1,21, MeOH).
20. A la base anterior, 3,6 g (0,01 mol) en 20 cc de éter dietílico, se adicionó una solución de 0,8 g de ácido oxálico en 20 cc de éter. El oxalato bruto se recristalizó en acetato de etilo, lo que dió oxalato de
25. (-)-3-pentafluorofenoxi-N-metil-morfinano hemihidrato, punto de fusión 157-160°, $[\alpha]_D^{25}$ -24,50° (c 1,00, MeOH).

EJEMPLO 2.

(-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano

- Una solución de 10,2 g (0,04 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 240 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo con agitación bajo nitrógeno, durante 8 días, con 18,5 g de bromobenceno, 13,8 g de carbonato potásico y 13,0 g de cobre (granular). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre éter (500 cc) e hidróxido sódico acuoso 5 N (200 cc). Se lavó la solución etérea con agua y se seco. Después de la separación del éter, se destiló el residuo, punto de ebullición 180-185° C/0,1 mm de Hg, lo que dió (-) 3-fenoxi-N-metilmorfinano. Una muestra de este compuesto se recristalizó en éter, punto de fusión 87-88°, $[\alpha]_D^{25} = -60,10^\circ$ (c 1,01, MeOH).

- A la base anterior, 10,0 g (0,03 mol) en 50 cc de éter, se adicionó una solución de 3,2 g de ácido oxálico en 100 cc de éter. El oxalato bruto se recristalizó en etanol, lo que dió oxalato de (-) 3-fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 184-185° (d) $[\alpha]_D^{25} = -35,47^\circ$ (c 1,00, MeOH).

- A 7,0 g (0,02 mol) de base, en 25 cc de acetona con agitación se adicionó una solución caliente de 3,5 g de ácido d-tartárico en 75 cc de acetona. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante media hora,

luego a 0°-5° durante 4 horas. Se separó la sal de tartrato mediante filtración y se recrystalizó en etanol (40 cc) lo que dió d-tartrato de (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 131-133°, $[\alpha]_D^{25}$ -20,08° (c 0,99, MeOH).

5. EJEMPLO 3.

(-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano

Se sometió a reflujo con agitación y bajo nitrógeno una solución de 5,0 g (0,019 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 20 cc de piridina recién destilada con 6,4 g de p-bromotolueno, 4,0 g de carbonato potásico y 0,2 g de cobre (granular) durante 9 días. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se extrajo el residuo con éter (200 cc) y se lavó la solución etérea con hidróxido sódico 2 N (100 cc) luego con agua y se secó. Después de la separación del éter se destiló el residuo, punto de fusión 125-140°/0,15 mm de Hg, lo que dió (-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano. Se cristalizó una muestra de este compuesto a partir de éter, punto de fusión 94-96°, $[\alpha]_D^{25}$ -55,98° (c 1,00, MeOH).

La base anterior, 3,3 g (0,01 mol), mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo (5 cc), dió 3,3 g de clorhidrato bruto. La recrystalización en acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fu-

sión 223-224°, $[\alpha]_D^{25}$ -37,85° (c 0,69, MeOH).

EJEMPLO 4.

(-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano

- Una solución de 5,1 g (0,02 mol) de (-)-3-
5. -hidroxi-N-metilmorfinano en 20 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo, con agitación, bajo nitrógeno y durante 7 días, con 7,5 g de p-bromoanisol, 4,01 g de carbonato potásico y 0,2 g de cobre (granular). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se repartió entre éter (400 cc)
10. e hidróxido sódico 10 N (100 cc). Se lavó la solución etérea con agua y se secó. Después de separar el éter se destiló el residuo, punto de ebullición 139-155°/0,15 mm de Hg, lo que dió (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano.
15. Este compuesto se cristalizó en éter, lo que dió producto puro, punto de fusión 130-132°, $[\alpha]_D^{25}$ -51,59° (c 0,99 MeOH).

- El producto anterior 2,0 g (0,006 mol) mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato
20. de etilo, dió la sal clorhidrato bruta del producto que, después de cristalización en acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 170-172°, $[\alpha]_D^{25}$ -34,22° (c 0,99, MeOH).

EJEMPLO 5.

25. (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano

- Una solución de 5,1 g (0,02 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 20 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo, con agitación, bajo nitrógeno y durante 10 días, con 7,5 g de m-bromoanisol, 4,1 g de carbonato potásico y 0,2 g de cobre (granular). A la mezcla reaccional se adicionó éter (dos veces el volumen) y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se repartió el residuo entre éter y hidróxido sódico 5 N. Se lavó la solución etérea con agua y se secó. Después de la separación del éter se destiló el residuo, punto de ebullición 145-160°/0,1 mm de Hg, lo que dió (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano. Para el análisis se cristalizó una muestra de este compuesto en éter, punto de fusión 88-90°, $[\alpha]_D^{25}$ -61,81° (c 1,00, MeOH).

- Al producto anterior, 1,5 g (0,004 mol), en éter, se adicionó una solución de 0,4 g de ácido oxálico en éter. La sal oxalato bruta se recristalizó en etanol-éter, lo que dió oxalato de (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 148-150°, $[\alpha]_D^{25}$ -39,60° (c 1,00, MeOH).

EJEMPLO 6.

(-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano

- Una solución de 5,1 g (0,02 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 20 cc de piridina recién destilada

- se sometió a reflujo con agitación, bajo nitrógeno y durante 3 días, con 7,5 g de o-bromoanisol, 4,1 g de carbonato potásico y 5,0 g de cobre (granular). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre éter y hidróxido sódico 5 N. Se lavó la solución etérea con agua y se secó. Después de la separación del disolvente se destiló el residuo, punto de ebullición 165°/0,2 mm de Hg, lo que dió (-)-3-(o-metoxi)-fenoxi-N-metilmorfinano.
- 5.
10. Para el análisis se cristalizó una muestra de este compuesto en acetato de etilo, punto de fusión 87-89°, $[\alpha]_D^{25}$ -59,32° (c 1,16, MeOH).

- Al producto anterior, 2,7 g (0,01 mol), en éter, se adicionó una solución de 0,7 g de ácido oxálico.
15. La sal oxalato bruta se recristalizó en etanol-éter, lo que dió oxalato de (-)-3-(o-metoxi)-fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 185-187° (d); $[\alpha]_D^{25}$ -37,19° (c 0,99, MeOH).

EJEMPLO 7.

20. (-)-3-(p-hidroxifenoxi)-N-metilmorfinano
- Una mezcla de 2,0 g (0,005 mol) de (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-metil-morfinano y 20 g de clorhidrato de piridina se calentó a 220° con agitación, bajo nitrógeno y durante 25 minutos, se enfrió en baño de hielo, y se diluyó con agua (50 cc). Se basificó la mez-
- 25.

- cla con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con cloroformo (100 cc). Se lavó la solución clorofórmica con agua (50 cc) y se secó. La separación del disolvente en vacío dió un residuo que se trató con éter y se filtró, lo que dió (-)-3-(p-hidroxi)-fenoxi-N-metilmorfinano. Para el análisis se cristalizó una muestra de este compuesto en etanol-éter, punto de fusión 188-190°, $[\alpha]_D^{25}$ -51,6° (c 0,86, MeOH).

- El producto anterior, 1,4 g (0,004 mol) mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo (10 cc), dió el clorhidrato bruto. La cristalización de este compuesto en etanol-acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-(p-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 160-163° (d), $[\alpha]_D^{25}$ -34,55° (c 0,99, MeOH).

EJEMPLO 8.

(-)-3-(m-hidroxi)-fenoxi-N-metilmorfinano

- Una mezcla de 3,8 g (0,01 mol) de (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metil-morfinano y 30 g de clorhidrato de piridina se calentó a 220° con agitación, bajo nitrógeno y durante 25 minutos, se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua. Se basificó la mezcla con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos etéreos con agua y se secaron. La separación del disolvente en vacío dió (-)-3-(m-hidro-

xi)fenoxi-N-metil-morfinano. Para el análisis se recrystalizó una muestra de este compuesto en etanol, punto de fusión 212-214°, $[\alpha]_D^{25}$ -53,13° (c 1,00, MeOH).

5. Al producto anterior 2,2 g (0,01 mol), en etanol, se adicionó una solución de 1,0 g de ácido d-tartárico en etanol (20 cc). Se diluyó la solución con éter y se recogieron los cristales. La sal bruta, recrystalizada en etanol-acetato de etilo, dió d-tartrato-etanol de (-)-3-(m-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 135-138°, $[\alpha]_D^{25}$ -19,21° (c 1,26, MeOH).

EJEMPLO 9.

(-)-3-(o-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano

15. Una mezcla de 2,5 g (0,007 mol) de (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-metil-morfinano y 25,0 g de clorhidrato de piridina se calentó a 220° con agitación bajo nitrógeno durante 25 minutos, se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (50 cc). Se basificó la mezcla con hidróxido amónico acuoso concentrado y se extrajo con cloro-
20. formo (80 cc). Se lavó la solución clorofórmica con agua y se secó. La separación del disolvente en vacío dió la base bruta, que después de cristalización en acetato de etilo-hexano, dió (-)-3-(o-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfina-
25. no puro, punto de fusión 167-168°, $[\alpha]_D^{25}$ -52,91° (c 1,07, MeOH).

- El producto anterior 0,152 g (0,001 mol) y 0,07 de ácido d-tartárico, se disolvió en 1 cc de etanol caliente y se dejó cristalizar a la temperatura del ambiente. La sal bruta se recristalizó en etanol,
5. lo que dió d-tartrato-etanolato de (-)-3-(o-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 111-112°, [alfa]²⁵ D -15,96° (c 1,07, MeOH).

EJEMPLO 10.

(-)-3-(o-nitro)fenoxi-N-metilmorfinano

10. Una solución de 6,4 g (0,02 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 30 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo con agitación, bajo nitrógeno y durante 3 días, con 10,0 g de 1-bromo-2-nitrobenceno, 6,0 g de carbonato potásico y 0,3 g de cobre (granular).
15. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre éter y hidróxido sódico 5 N. Se lavó la solución etérea con agua y se seco. Se separó el éter y se repartió de nuevo el residuo entre cloroformo y hidróxido sódico 5N. Después de
20. la separación del cloroformo en vacío se cristalizó el residuo en éter, lo que dió (-)-3-(o-nitro)-fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 158-160°, [alfa]²⁵ D -53,16° (c 0,99, MeOH).

- El producto anterior 2,0 g (0,005 mol), mediante
25. te tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en ace-

tato de etilo, dió el clorhidrato bruto, que después de cristalización en acetato de etilo, dió clorhidrato de (-)-3-(o-nitro)fenoxi-N-metilmorfinano hemihidrato, punto de fusión 155-157° (d), $[\alpha]_D^{25}$ -32,62° (c 0,99, MeOH).

5. EJEMPLO 11

(-)-3-(p-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano

Una solución de 5,1 g (0,02 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 20 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo con agitación, bajo 10. nitrógeno y durante 5 días, con 17,0 g de p-fluoro-benceno, 4,1 g de carbonato potásico y 0,2 g de cobre (granular). A la mezcla de reacción se adicionó éter (dos veces el volumen) y se filtró. Se concentró el filtrado en vacío, y el residuo se suspendió en 150 cc de hexano 15. caliente y se filtró. El filtrado se lavó con hidróxido sódico 5 N, luego con agua y se secó. Después de la separación del disolvente se cristalizó el residuo en hexano, lo que dió (-)-3-(p-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 102-104°, $[\alpha]_D^{25}$ -53,36° (c 1,00, MeOH).

20. El producto anterior, 4,0 g (0,01 mol), mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo, dió el clorhidrato bruto. La recristalización en acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-(p-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano hemidrato, punto de 25. fusión 162-164°, $[\alpha]_D^{25}$ -34,83° (c 0,98, MeOH).

EJEMPLO 12.

(-)-3-(o-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano

- Una solución de 2,0 g (0,007 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano en 10 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo con agitación, bajo nitrógeno y durante 2 días, con 3,5 g de o-fluoro-bromobenceno, 2,0 g de carbonato potásico y 2,0 g de cobre (granular). A la mezcla reaccional se adicionó éter (dos veces el volumen) y se filtró. Se concentró el filtrado en vacío y se recogió el residuo en éter (200 cc) y se lavó con hidróxido sódico 5N. Se lavó la solución etérea con agua y se secó. La separación del éter dió (-)-3-(o-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano bruto. Para el análisis se cristalizó una muestra de este compuesto en éter, punto de fusión 113-115°, $[\alpha]_D^{25}$ -48,67° (c 0,95, MeOH).

- Al producto anterior, 2,5 g (0,007 mol), en éter, se adicionó una solución de 0,7 g de ácido oxálico en éter (25 cc). La sal oxalato bruta se recrystalizó en etanol, lo que dió oxalato de (-)-3-(o-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano, punto de fusión 180-182°, $[\alpha]_D^{25}$ -30,98° (c 1,00, MeOH).

EJEMPLO 13.

(-)-3-fenoxi-N-triclorocarbetoimorfinano

25. A una mezcla de 2,3 g (0,007 mol) de (-)-3-

- fenoxi-N-metilmorfinano, 150 cc de benceno y 0,35 g de carbonato potásico se instiló 3,3 g de 2,2,2-tricloroetil-cloroformato. Se agitó la mezcla reaccional en reflujo durante 6 días. Se diluyó la mezcla con éter y se extrajo con ácido clorhídrico 4N. Se lavó la fase orgánica con hidróxido amónico diluido, agua, y se secó. La separación del disolvente dió (-)-3-fenoxi-N-tricloro-carbetoximorfinano. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 230-240°/0,05 mm de Hg, $[\alpha]_D^{25}$ -119,65° (c 0,95, MeOH).

EJEMPLO 14

(-)-3-fenoximorfinano

- A una solución de 3,4 g (0,007 mol) de (-)-3-fenoxi-N-triclorocarbetoxi-morfinano en 40 cc de ácido acético al 90% se adicionó, en porciones 2,0 g de polvo de zinc. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 16 horas y se filtró. Se concentró el filtrado en vacío y se repartió el residuo entre éter e hidróxido de amonio diluido. Se extrajo la solución etérea con ácido clorhídrico 4 N. Se extrajo la solución acídica con cloroformo. Después de la separación del cloroformo se cristalizó el clorhidrato en etanol, lo que dió clorhidrato de (-)-3-fenoximorfinano, punto de fusión 322-324° $[\alpha]_D^{25}$ -33,88° (c 1,00, MeOH).

25. EJEMPLO 15.

(-)-3-fenoxi-17-ciclopropilcarbonilmorfinano

5. A una solución de 3,7 g (0,011 mol) de (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano en 50 cc de tolueno, se instilaron, a 52°, 5,8 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico en 25 cc de tolueno. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se sometió luego a reflujo durante 15 horas. Se separó el disolvente en vacío y se repartió el residuo entre éter y ácido clorhídrico diluido. Se lavó la solución etérea con
10. agua y se secó. La separación del disolvente en vacío dió (-)-3-fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 230-240°/0,05 mm de Hg, $[\alpha]_D^{25}$ -173,45° (c 0,99, MeOH).

15. EJEMPLO 16.

(-)-3-fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano

20. A una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló, durante un período de 15 minutos, 4,6 g (0,011 mol) de (-)-3-fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano en 30 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse sometido la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se
25. concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre éter

y ácido clorhídrico 4 N. Se basificó la fase ácida con hidróxido amónico concentrado y se extrajo la suspensión acuosa con éter. Se lavó la solución etérea con agua y se secó. La separación del éter bajo presión reducida

5. dió (-)-3-fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 190-200°/0,1 mm de Hg [alfa]²⁵ D -89,07° (c 0,99, MeOH).

10. El producto anterior, 2,6 g (0,007 mol, mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en éter dió el clorhidrato bruto, que después de cristalización en acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano, punto de fusión 186-188°, [alfa]²⁵ D -67,16° (c 1,00, MeOH).

15. EJEMPLO 17

(-)-1-(p-hidroxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisocquinolina

- Una mezcla de 253,9 g (0,935 mol) de (-)-1-(p-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisocquinolina y 1,2 l de dietilenglicol se calentó a 80-100° y se adicionaron 260 g de hidróxido potásico. Se calentó la mezcla reaccional hasta 210° y se agitó a esta temperatura bajo corriente de nitrógeno constante durante 36 horas. Durante este período de vez en cuando se extrajo el
20. seguro de cierre para dejar escapar el vapor de agua. De
- 25.

- no hacerse esto no puede obtenerse la temperatura interna de 210°. Se enfrió la solución pardo oscura hasta la temperatura del ambiente y se diluyó con agua (600 cc) y se extrajo con éter (400 cc). Se acidificó la solución acuosa con ácido clorhídrico acuoso concentrado y luego se basificó con hidróxido amónico acuoso concentrado. La suspensión acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 cc). Se lavó la solución de acetato de etilo con agua y se secó. La separación del disolvente dió (-)-1-(p-hidroxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina bruta. Para el análisis se recristalizó una muestra de este compuesto en tetrahidrofurano-heptano, punto de fusión 119-120°, $[\alpha]_D^{25} -36,01^\circ$ (c 0,98, MeOH).

15. EJEMPLO 18

(-)-1-(p-fenoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina

- Una solución de 2,4 g (0,009 mol) de (-)-1-(p-hidroxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina, 10 cc de piridina recién destilada se sometió a reflujo, con agitación, bajo nitrógeno y durante 9 días, con 3,1 g de bromobenceno, 2,0 g de carbonato potásico y 0,1 g de cobre (granular). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Al residuo se adicionó éter (150 cc) y se separó

mediante filtración el material insoluble. Se extrajo el filtrado con hidróxido sódico 2 N, se lavó con agua, y se secó. La separación del disolvente dió (-)-(p-fenoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisquinolina: (20).

5. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 120°/0,15 mm de Hg [alfa]²⁵ D. -18,53° (c 1,14, MeOH).

10. Al producto anterior, 1,0 g (0,003 mol) en 5 cc de éter, se adicionó una solución de 0,3 g de ácido oxálico en éter. El oxalato bruto, recristalizado en etanol, dió oxalato de (-)-1-(p-fenoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisquinolina, punto de fusión 160-162°, [alfa]²⁵ D -37,17° (c 1,00, MeOH).

EJEMPLO 19.

15. Clorización catalizada por ácido de (-)-1-(p-fenoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisquinolina

- Una mezcla de 0,5 g (0,002 mol) de (-)-1-(p-fenoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisquinolina y 5 cc de ácido fosfórico al 99% se calentó a 135° con
20. agitación bajo nitrógeno durante 3 días. Se vertió la mezcla reaccional sobre hielo-agua y se basificó con hidróxido amónico concentrado. La suspensión acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos cloroformicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se separó
25. el disolvente, lo que dió (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano

bruto.

EJEMPLO 20.

(-)-3-fenoxi-N-ciclobutilcarbonilmorfinano

- A una solución de 3,9 g (0,011 mol) de
5. (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano en 50 cc de tolueno se instiló, a la temperatura del ambiente, 6,9 g de cloruro de ácido ciclobutan-carboxílico en 30 cc de tolueno. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 hora, seguido de calentamiento en reflujo durante 12 días.
10. Se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente y se lavó, sucesivamente, con ácido clorhídrico 4N, agua e hidróxido sódico 5N. Se secó la fase orgánica y se filtró. La separación del disolvente en vacío dió
15. (-)-3-fenoxi-N-ciclobutilcarbonilmorfinano. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto punto de ebullición 220° (0,1 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -163,25^{\circ}$ (c 0,98, MeOH).

EJEMPLO 21

(-)-3-fenoxi-N-ciclobutilmetilmorfinano

20. A una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló 2,1 g (0,005 mol) de (-)-3-fenoxi-N-ciclobutilcarbonilmorfinano en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse sometido la mezcla a reflujo
25. bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfrió hasta la tempe-

- ratura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en éter (50 cc) y se extrajo con ácido clorhídrico 4N (75 cc). Se basificó la solución acuosa con hidróxido sódico 10N y se extrajo con éter (75 cc). Se lavó la solución etérea con agua y se secó. La separación del disolvente en vacío dió el (-)-3-fenoxi-N-ciclobutilmetilmorfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 215-225° (0,5 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -73,25^\circ$ (c 0,99, MeOH).
- 5.
- 10.

- La base anterior, 1,1 g (0,003 mol), con el tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo, dió el clorhidrato bruto que después de cristalización en acetato de etilo dió clorhidrato de (-)-3-fenoxi-N-ciclobutilmetilmorfinano puro punto de fusión 175-177°, $[\alpha]_D^{25} = -66,59^\circ$ (c 1,03, MeOH).
- 15.

EJEMPLO 22.

(-)-3-fenoxi-N-fenilacetilmorfinano

- A una mezcla de 4,0 g (0,012 mol) de (-)-3-fenoximorfinano, 2,5 g de trietilamina y 15 cc de cloruro de metileno se instiló una solución de 2,9 g de cloruro de fenil-acetilo en 15 cc de cloruro de metileno. Después de haberse sometido la mezcla a refluxo durante 14 horas, se enfrió hasta la temperatura del
- 20.
- 25.

- ambiente y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 4N, hidróxido sódico 2N y agua. Se secó la solución orgánica y se evaporó el disolvente, lo que dió (-)-3-fenoxi-N-fenilacetilmorfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 240-250° (0,05 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -133,27^{\circ}$ (c 1,11, MeOH).

EJEMPLO 23.

(-)-3-fenoxi-N-fenetilmorfinano

10. A una suspensión de 0,8 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló, durante un período de 45 minutos, 4,2 g (0,01 mol) de (-)-3-fenoxi-N-fenilacetilmorfinano en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse sometido la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre éter y agua. Se secó la solución etérea y se evaporó el disolvente, lo que dió
15. (-)-3-fenoxi-N-fenetilmorfinano de base bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 160-165°, (0,1 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -100,27^{\circ}$ (c 0,55, MeOH).

25. A la base anterior, 3,2 g (0,007 mol) en éter, se adicionó una solución de 0,8 g de ácido oxálico en

éter. El oxalato bruto se recristalizó dos veces en etanol, lo que dió oxalato de (-)-3-fenoxi-N-fenetilmorfinano puro, punto de fusión 217-219° [alfa]_D²⁵ = -72,17° (c 1,06, MeOH).

5. EJEMPLO 24.

(-)-3-fenoxi-N-[(2-furilmetil)carbonil]morfinano

A una mezcla de 4,0 g (0,012 mol) de (-)-3-fenoximorfinano, 2,5 g de trietilamina y 15 cc de cloruro de metileno se instiló una solución de 2,7 g de cloruro de 2-furil-acetilo. Después de haberse sometido a reflujo la mezcla durante 14 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico, 4N, hidróxido sódico 5N y agua. Se secó la solución orgánica y se evaporó el disolvente, lo que dió (-)-3-fenoxi-N-[(2-furilmetil)-carbonil]morfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 215-225° (0,1 mm de Hg), [alfa]_D²⁵ = -135,36° (c 1,06, MeOH).

EJEMPLO 25.

20. (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-furil)etil]morfinano

A una suspensión de 0,8 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló 5,1 g (0,012 mol) de (-)-3-fenoxi-N-[(2-furilmetil)carbonil]morfinano en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de someterse la mezcla a reflujo

- bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. El residuo se repartió entre éter y agua. Se lavó la solución etérea con hidróxido sódico 5N y se secó. La separación del disolvente en vacío dió un residuo oleoso. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (50 g) y la elución con éter dió (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-furil)etil]morfinano. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 145-150° (0,1 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -94,15^{\circ}$ (c 1,06, MeOH).

- A la base anterior, 1,2 g (0,003 mol) en éter, se adicionó una solución de 0,3 g de ácido oxálico en éter. El oxalato bruto se recristalizó dos veces en etanol, lo que dió oxalato de (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-furil)etil]morfinano, punto de fusión 195-197° (d), $[\alpha]_D^{25} = -64,52^{\circ}$ (c 1,03, MeOH).

EJEMPLO 26.

20. (-)-3-fenoxi-N-[(2-tienilmetil)carbonil]morfinano

- A una mezcla de 4,0 g (0,012 mol) de (-)-3-fenoximorfinano, 2,5 g de trietilamina y 15 cc de cloruro de metileno se instiló una solución de 3,3 g de cloruro de 2-tienil-acetilo en 15 cc de cloruro de metileno. Después de haberse sometido la mezcla a reflujo

durante 15 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 4N, hidróxido sódico 5N y agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente, lo que dió (-)-3-fenoxi-N-[2-tienilmetil]carbonil]morfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 235-240° (0,05 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -134,17^\circ$ (c 1,03, MeOH).

10. EJEMPLO 27.

(-)-3-fenoxi-N-[2-(2-tienil)etil]morfinano

A una suspensión de 0,8 g de hidruro de litio-aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló 6,2 g (0,014 mol) de (-)-3-fenoxi-N-[2-tienilmetil]carbonil]morfinano en 40 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse sometido la mezcla a reflújo bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado.

20. Se disolvió el residuo en éter y se extrajo la solución etérea con ácido clorhídrico 4N. Se basificó la fase acuosa con hidróxido sódico 10N y se extrajo con éter. Se secó la fase orgánica y se separó el disolvente en vacío, lo que dió (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-tienil)etil]morfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra

25.

de este compuesto, punto de ebullición 150° (0,05 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -96,45^\circ$ (c 1,23, MeOH).

5. La base anterior, 3,0 g (0,007 mol) en éter, se trató con ácido sulfúrico. El sulfato bruto, re cristalizado en metanol-éter, dió sulfato de (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-tienil)etil]morfinano puro, punto de fusión 135-138°, $[\alpha]_D^{25} = -67,28^\circ$ (c 1,00, MeOH).

EJEMPLO 28

(-)-3-(m-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano

10. Una mezcla de 3,0 g (0,011 mol) de (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano, 50 cc de piridina recién destilada, 2,2 g de 3-bromofluorobenceno, 2,4 g de carbonato potásico y 3,0 g de cobre (granular) se calentó en un contenedor de acero inoxidable a 120° durante 8 días. Después del enfriamiento se abrió el contenedor y se filtró la mezcla.
15. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se repartió el residuo entre éter e hidróxido sódico 10N. Se lavó la solución etérea con agua y se secó. La separación del disolvente en vacío dió un residuo oscuro que se destiló,
20. punto de fusión 131-140° (0,15 mm de Hg), lo que dió (-)-3-(m-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano de base, $[\alpha]_D^{25} = -56,79^\circ$ (c 1,04, MeOH).

25. A la base anterior, 0,4 g (0,001 mol) en 2 cc de acetona, se adicionó una solución de 0,2 g de ácido d-tartárico en 10 cc de acetona. El tartrato bruto

se recristalizó en acetona, lo que dió d-tartrato de (-)-3-(m-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano hemihidrato, punto de fusión 121-123°, $[\alpha]_D^{25} = -18,51^{\circ}$ (c 1,03, MeOH).

EJEMPLO 29.

5. (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano

- A una solución de 1,7 g (0,005 mol) de (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-metil-morfinano en 25 cc de tolueno, se instiló; bajo nitrógeno y a la temperatura del ambiente, 2,5 g de cloruro de ácido ciclopropan-carboxílico en 15 cc de tolueno. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 13 días y se separó el disolvente en vacío. El residuo se repartió entre éter (500 cc) y ácido clorhídrico 4N (200 cc). Se lavó la solución etérea con hidróxido amónico diluido, luego con agua y se secó. La separación del disolvente dió (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano bruto, que se redujo sin ulterior purificación.

- A una suspensión de 0,2 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló 1,0 g (0,002 mol) de (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano en 10 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de someterse a reflujo la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. Se repartió

el residuo entre éter y ácido clorhídrico 4N. Se basificó la solución acuosa con hidróxido sódico 10N y se extrajo con éter. Se lavó la solución etérea con agua y se secó.

La separación del disolvente en vacío dió (-)-3-

5. -(-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 210-220° (0,1 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -57,34^{\circ}$ (c 0,52, MeOH).

10. La base anterior, 0,5 g (0,001 mol) mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo, ofreció el clorhidrato bruto, que después de cristalización en etanol-éter, dió clorhidrato de (-)-3--(-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano; punto de fusión 226-227° (d), $[\alpha]_D^{25} = -71,18$ (c 1,00, MeOH).

15. EJEMPLO 30.

(-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano

- A una solución de 1,9 g (0,005 mol) de (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-metil-morfinano en 25 cc de tolueno se instiló bajo nitrógeno, a la temperatura del ambiente, 2,9 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico en 12 cc de tolueno. Se agitó la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante 13 días y se separó el disolvente bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre éter y ácido clorhídrico 4N. Se lavó la solución etérea con hidróxido amónico diluido, luego con agua y se
- 20.
- 25.

secó. La separación del disolvente dió un residuo oleoso que se destiló, lo que dió (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano, punto de ebullición 170° (0,05 mm de Hg). Este compuesto se utilizó para la reducción sin ulterior purificación.

5. A una suspensión de 0,4 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de tetrahidrofurano anhidro se instiló 2,2 g (0,005 mol) de (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilcarbonilmorfinano en 10 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse sometido la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 15 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se instiló agua. Se filtró la suspensión resultante y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre éter y ácido clorhídrico 4N.

10. Se basificó la solución acuosa con hidróxido sódico 10N y se extrajo con éter. Se lavó la solución etérea con agua y se seco. La separación del disolvente en vacío dió (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-ciclopropilmetilmorfinano bruto. Para el análisis se destiló una muestra de este compuesto, punto de ebullición 215-220° (0,25 mm de Hg), $[\alpha]_D^{25} = -77,78^\circ$ (c 0,45, MeOH).

20.

La base anterior, 1,5 g (0,004 mol), mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (anhidro) en acetato de etilo dió el clorhidrato bruto. La recristalización en etanol-éter dió clorhidrato de (-)-3-(p-metoxi)fenoxi

25.

-N-ciclopropilmetil-morfina-_D, punto de fusión 204-206°
[alfa]_D²⁵ = -60,50° (c 0,99, MeOH).

EJEMPLO 31

Las pastillas se formularon como sigue:

5.	<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>Mg/pastilla</u>
	1.	(-)-3-fenoxi-N-metil-morfina- no	5,0
	2.	Lactosa	99,0
	3.	Almidón pregelatinizado	10,0
	4.	Almidón de maíz	15,0
10.	5.	Almidón modificado	10,0
	6.	Estearato de magnesio	1,0
		Peso de pastilla	140,mg

Procedimiento

1. Se mezclan los productos 1, 2, 3, 4 y 5 en una mezcladora apropiada, se granula con agua. Se seca durante una noche en una estufa. Se moltura a través de un molino Fitzpatrick.
2. Se mezcla con el producto 6 y se comprime en una prensa apropiada.

20. EJEMPLO 32

Se formuló una pastilla como sigue:

	<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/pastilla</u>
	1.	(-)-3-fenoxi-N-metil-morfi- nano	10,0
	2.	Lactosa anhidra	103,0
25.	3.	Avicel	45,0

4.	Almidón modificado	10,0
5.	Almidón de maíz	30,0
6.	Estearato de magnesio	<u>2,0</u>
	Peso de la pastilla	200, mg.

5. Procedimiento

1. Se mezclan los productos 1, 2, 3, 4 y 5 en una mezcladora apropiada durante 10-15 minutos.
 2. Se adiciona el estearato de magnesio (producto 6) como una mezcla previa y se mezcla durante 4 minutos.
10. Se comprime en una prensa apropiada.

EJEMPLO 33.

Una formulación para cápsulas

<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>
1.	(-)-3-fenoxi-N-metil-morfinano	10,0
15. 2.	Lactosa	218,0
3.	Almidón de maíz	50,0
4.	Estearato de magnesio	2,0
5.	Talco	<u>10,0</u>
	Peso de envasado de la cápsula	220 mg

20. Procedimiento

1. Se mezclan los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada. Se moltura a través de un molino apropiado.
 2. Se mezclan los productos 4 y 5 y se envasan con una máquina encapsuladora.
- 25.

EJEMPLO 34.

Una cápsula se formula como sigue:

<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>
1.	(-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-	
5.	-metil-morfinano	25,0
2.	Lactosa	257,0
3.	Almidón de maíz	70,0
4.	Estearato de magnesio	3,0
5.	Talco	<u>15,0</u>
10.	Peso de envasado de la cápsula	370 mg

Procedimiento

1. Se mezclan los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada. Se moltura en un molino apropiado.
 2. Se mezcla con los productos 4 y 5 y se envasa con una máquina encapsuladora.
- 15.

EJEMPLO 35.

Una cápsula se formuló de igual forma que en el ejemplo 34 a excepción de que el ingrediente activo fue (-)-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano.

20. EJEMPLO 36.

Se formula una pastilla (granulación húmeda) como sigue:

<u>Producto</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
1.	(-)-3-(p-metoxi-fenoxi- -N-metilmorfinano	0,5
2.	Lactosa	186,5
5.	3. Almidón modificado	35
	4. Almidón pregelatinizado	
	5. Agua destilada c.s.	
	6. Estearato de magnesio	4
	Peso de la pastilla	250 mg

10. Procedimiento:

1. Se mezclan los productos 1-4 en una mezcladora apropiada.
2. Se granula con agua destilada suficiente para obtener la consistencia apropiada. Se moltura.
15. 3. Se seca en un horno apropiado.
4. Se moltura y se mezcla con el estearato de magnesio durante 3 minutos.
5. Se comprime en una prensa apropiada equipada con punzones adecuados.

20. EJEMPLO 37

Una pastilla (granulación húmeda) se formula como sigue:

<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/pastilla</u>
1.	(-)-3-pentafluorofenoxi-N- -metil-morfinano	2,0
25.	2. Lactosa	253,0
	3. Almidón modificado	55

4.	Almidón pregelatinizado	35
5.	Agua destilada c.s.	-
6.	Estearato de magnesio	<u>5</u>
	Peso de la pastilla	350 mg

5. Procedimiento:

1. Se mezclan los productos 1-4 en una mezcladora apropiada.
2. Se granulan con agua destilada suficiente para obtener consistencia apropiada. Se moltura.
10. 3. Se seca en un horno apropiado.
4. Se moltura y se mezcla con estearato de magnesio durante 3 minutos.
5. Se comprime con una prensa apropiada equipada con punzones adecuados.

15.

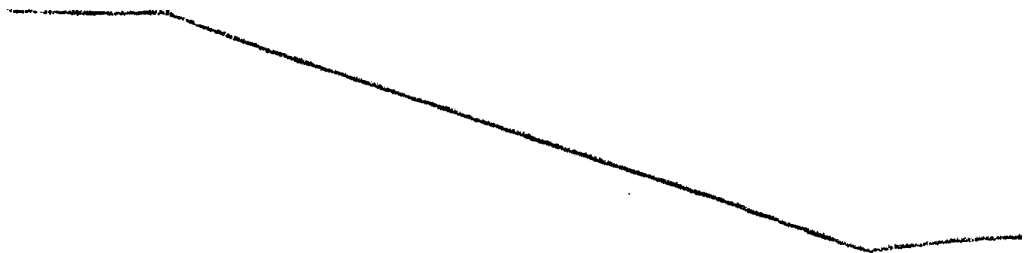
= . =

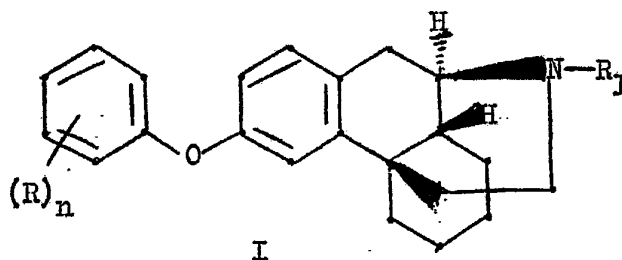
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones.

20.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de morfina 3-fenoxi-N-substituidos levogiros, de la fórmula general





5.

en donde

R es halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo o hidrógeno;

R₁ es alquilo inferior,

10.

p es un número entero comprendido entre 0 y 3 y

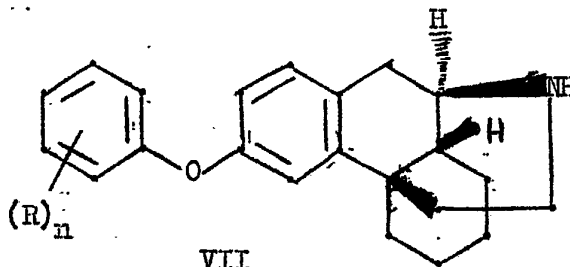
n es un número entero comprendido entre 1 y 5 y

sus sales aceptables en farmacia caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15.

VIII



20.

en donde

R y n tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula



25.

en donde

R_1 tiene el significado antes indicado y
 X es halógeno,

y, si se desea,

- b) convertir un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.
5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es alquilo inferior.
 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es metilo.
 10. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque p es 0.
 5. 5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno.
 15. 6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es alquilo inferior.
 7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R es metilo.
 8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque n es 1.
 20. 9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es alcóxilo inferior.
 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R es metóxilo.
 25. 11. Un procedimiento, de conformidad con la rei-

- vindicación 10, caracterizado porque n es 1.
12. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidroxilo.
13. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque n es 1.
5. 14. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es nitro.
15. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque n es 1.
10. 16. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R es halógeno.
17. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R es flúor.
18. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque n es 1 o 5.
15. 19. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (-)-3-fenoxi-N-metilmorfinano.
20. 20. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(p-metil)fenoxi-N-metilmorfinano.
21. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-fenoxi-N-[2-(2-furil)etil]morfinano.
25. 22. Un procedimiento, de conformidad con la rei-

vindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*m*-metoxi-)fenoxi-N-metilmorfinano.

23. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*o*-metoxi)fenoxi-N-metilmorfinano.

24. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*p*-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano.

25. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*o*-hidroxi)fenoxi-N-metilmorfinano.

26. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*o*-nitro)fenoxi-N-metilmorfinano.

27. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*p*-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano.

28. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-(*o*-fluoro)fenoxi-N-metilmorfinano.

29. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara (-)-3-pentafluorofenoxi-N-metilmorfinano.

30. Un procedimiento para la preparación de derivados de morfinano 3-fenoxi-N-substituidos levogiros.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 58 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 AGO. 1978

p. a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO