

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

48 1873

(10) ES	(11) NÚMERO 48 1873	(12) A1
(21)	FECHA DE PRESENTACION 25-6-79	

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

PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO P 28 28 039.9	(32) FECHA 26-6-78	(33) PAIS Rep. Federal Alemana
---	-----------------------	-----------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C02D 31/26 / A61K 31/485	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

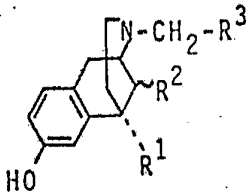
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2-ALCOXIETIL)-2'-HIDROXI-6,7-BENZOMORFANOS".

(71) SOLICITANTE (S) C.H. BOEHRINGER SOHN	(Case 1/603-Dr. Ve/Is)
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.- 72.156)

lfg

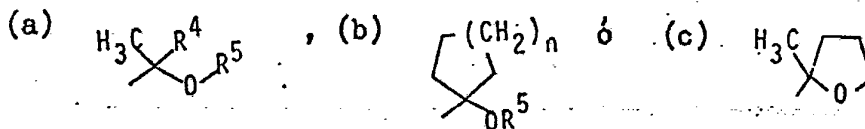
Objeto de la invención son 2-(2-alcoxietil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanos de la fórmula general



así como las sales por adición de ácido de estos compuestos, medicamentos que los contienen y procedimientos para su preparación.

En la fórmula

R¹ significa metilo, etilo o propilo,
 R² significa hidrógeno, metilo o etilo,
 R³ significa

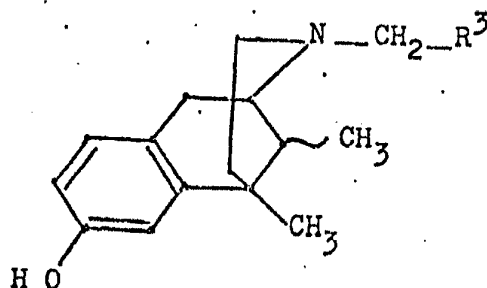


representando
 R⁴ hidrógeno o metilo,
 R⁵ metilo, etilo, propilo y
 n el número 1 ó 2.

Son preferidos 2-(2-alcoxietil)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

1

5



Ia

10

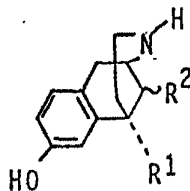
en que R^3 posee el significado antes citado.

En el caso de la definición antes indicada de los --
compuestos de la fórmula general I resulta, respecto a la
estereoquímica, la situación siguiente:

15

El norbenzomorfan, en que se basan los compuestos, de la
fórmula

20



II

25

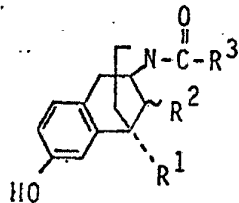
se presenta en una forma racémica y en los dos antípodas
ópticos correspondientes, si R^2 significa hidrógeno. Si
 R^2 representa un grupo alcohol, los radicales R^1 y R^2 pue
den estar dispuestos respecto al anillo carbocíclico en -
posición cis (5-alcohol-9- α -alcohol-6,7-benzomorfanos)
o trans (5-alcohol-9- β -alcohol-6,7-benzomorfanos). Tan-
to en la serie α como también en la serie β de los com
puestos de la fórmula II existe en cada caso un racemato

30

1 con los correspondientes antípodas ópticos.
 En el caso de los sustituyentes R^3 en N aparecen en el ca
 so (a), si R^4 significa hidrógeno, y en el caso (c) áto--
 mos de C quirálicos en posición 2". Para estos casos se
 5 duplica el número de estereoisómeros posibles de la fórmu
 la general I.

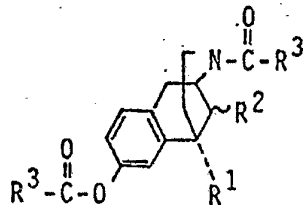
Son preferidos los compuestos levógiros de la fóрма-
 la I. Especialmente preferidos son los derivados (-) en
 los que R^3 posee una configuración 2"S.

10 Los compuestos según la invención pueden ser prepara
 dos por reducción de 2-acil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanos
 de la fórmula general



III

20 o de 2-acil-2'-aciloxi-6,7-benzomorfanos de la fórmula ge
 neral



IV

en que R^1 , R^2 y R^3 poseen los significados antes citados.

30 Para la reducción de amidas de las fórmulas III y IV

1 entran en consideración diferentes métodos conocidos. Se
ha acreditado en especial el empleo de hidruros complejos
como agente reductor, con cuya ayuda la reacción se puede
llevar a cabo de modo sencillo y conveniente. Aunque pa-
5 ra esta reacción entran en consideración diferentes hidru-
ros complejos, se emplea de preferencia el aluminohidruro
de litio, fácilmente asequible. Con objeto de la conver-
sión completa del producto de partida, relativamente caro,
de la fórmula III o de la fórmula IV, el hidruro complejo
10 se emplea en la cantidad calculada o en exceso, bastando
en general un exceso de 10 - 50%. En el caso de la reduc-
ción de las amidas de la fórmula IV, además de la agrupa-
ción amida se reduce también la agrupación éster fenólico,
por lo general más fácilmente atacable. La reducción se
15 realiza ventajosamente en un disolvente o mezcla de disol-
ventes inertes adecuados. Preferentemente se emplean a
este efecto éter dietílico, éter diisopropílico y en espe-
cial tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es va-
riable entre amplios límites. Está ventajosamente entre
20 0 y 150°C, de preferencia entre 20 y 75°C.

La elaboración de los productos de reacción así como
el aislamiento y la preparación en forma pura de los nue-
vos compuestos formados de la fórmula I se realizan por
25 métodos conocidos. Eventualmente los productos brutos ob-
tenidos pueden ser purificados con empleo de procedimien-
tos especiales. Por ejemplo de cromatografía de columna,
antes de que cristalicen en forma de las bases o de com-
puestos por adición de ácido adecuados.

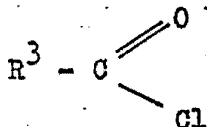
30 Según la elección de las condiciones de reacción y
de los participantes en la reacción, los productos de - -

1 - reacción obtenidos son compuestos estéricamente homogé--
neos o mezclas de diastereoisómeros racémicos u ópticamen
te activos.

5 Los diastereoisómeros pueden ser separados en base a
sus diferentes propiedades químicas y físicas, por proce-
dimientos conocidos, por ejemplo por cristalización frac-
cionada. Los compuestos racémicos pueden ser separados -
en los correspondientes antípodas ópticos con ayuda de --
los métodos habituales de desdoblamiento de racematos.

10 Los derivados acíclicos de la fórmula III y de la fór-
mula IV se obtienen por reacción de un norbenzomorfanó de
la fórmula II con un cloruro de ácido carboxílico de la -
fórmula

15



20

en que R^3 posee el significado antes citado. Normalmente
los compuestos de partida de las fórmulas III y IV se pre-
paran in situ a partir de compuestos de las fórmulas II y
V, y son hechos reaccionar ulteriormente sin purificación.

25

Los compuestos de la fórmula general I según la in--
vención son bases, y pueden ser transformados de modo ha-
bitual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles. Ácidos adecuados para la formación de sales
son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como los ácidos
clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, sulfú-
rico, fosfórico, nítrico, u ácidos orgánicos tales como -
los ácidos acético, propiónico, butírico, valérico, pivá-
lico, caproico, oxálico, malónico, succínico, maleico,

30

- 1 - fumárico, láctico, pirúvico, tartárico, cítrico, málico, benzoico, para-hidroxibenzoico, salicílico, para-aminobenzoico, ftálico, cinámico, ascórbico, 8-cloroteofilina, -- ácido metansulfónico, ácido etanfosfónico y similares.
- 5 : Los compuestos de la fórmula I según la invención y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Especialmente destacado es el intenso efecto analgésico, que puede ser demostrado en diferentes disposiciones experimentales farmacológicas en animales de laboratorio, tales como ratones y ratas, por ejemplo en el ensayo de convulsiones o en el ensayo de la placa caliente.
- 10 Los nuevos compuestos superan en actividad en un múltiplo a la morfina. Falta sin embargo el cuadro de efectos típicos de los analgésicos del tipo de la morfina, -- por ejemplo el fenómeno de cola erizada y propensión al movimiento circular continuo. En el caso de los compuestos en los que el radical R^3 tiene el significado c) aparece, junto a la analgesia, una componente de actividad antagonista de la morfina. El perfil de actividad, no --
- 15 similar al de la morfina, de los nuevos compuestos de la fórmula I permite deducir que éstos no poseen ningún potencial de abuso relevante.
- 20 Los compuestos de la fórmula general I según la invención, así como sus sales por adición de ácido, pueden ser empleados por vía enteral o también parenteral. La dosificación para la aplicación enteral y parenteral es -- de aproximadamente 0,5 - 100 mg, de preferencia entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por --
- 25 ser empleados por vía enteral o también parenteral. La dosificación para la aplicación enteral y parenteral es -- de aproximadamente 0,5 - 100 mg, de preferencia entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por --
- 30 adición de ácido pueden ser combinados con otros agentes

1 --analgésicos o con sustancias activas de otro tipo, por --
ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnóticos. Formas de
administración galénica adecuadas son, por ejemplo, table
5 tas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, --
polvos o emulsiones; en tales casos, para su preparación |
pueden encontrar utilización las sustancias auxiliares y
excipientes galénicas habitualmente empleadas, o bien dis
gregantes, o lubricantes, o sustancias para la consecución
de un efecto de liberación retardada. La preparación de
10 tales formas de administración galénica se realiza de mo-
do habitual por métodos de preparación conocidos.

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

Para la consecución de un efecto de liberación retar-
20 dada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede --
constar también de varias capas. Igualmente, también la
envoltura de gragea puede estar constituida de varias ca-
pas para la consecución de un efecto de liberación retar-
dada, pudiendo ser empleadas las sustancias auxiliares an
25 tes mencionadas en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o de las combinacio-
nes de sustancias activas según la invención pueden también
contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como --
sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agen-
30 te mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas

1 -tales como vainillina o extracto de naranjas. Pueden con-
tener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes
2 espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agen-
tes humectantes, por ejemplo productos de condensación de
5 alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias pro-
tectoras, como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan del modo -
habitual, por ejemplo por adición de agentes de conserva-
ción, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizantes,
10 tales como complexonas, y envasadas en viales de inyección
o en ampollas.

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

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejem-
plo, por mezclado de las sustancias activas o combinacio-
nes de sustancias activas previstas para ello con los vehi-
20 culos o excipientes habituales, tales como grasas neutras
o poli(etilenglicol) o sus derivados.

Los siguientes ejemplos explican la invención de mo-
do no limitativo.

Ejemplos de preparación

25 Ejemplo 1

Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidro-
xi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó

a) (1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxi-
propionil)-6,7-benzomorfanó

30 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-

1 -benzomorfanos se disuelven en 70 ml de metanol. La solu-
ción se mezcla a temperatura ambiente y con agitación con
2,5 g de carbonato potásico disueltos en 4 ml de agua, y
a continuación con 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de --
5 (+)-(R)-2-metoxi-propionilo. A continuación se sigue agi-
tando durante 2 horas más a temperatura ambiente y después
se concentra por evaporación en vacío. El residuo de la
concentración por evaporación se agita con 35 ml de cloro-
10 formo y 15 ml de agua, la fase acuosa separada se extrae
una vez más con 10 ml de cloroformo. Las fases clorofór-
micas reunidas se lavan sucesivamente con 10 ml de HCl 1 n
y 10 ml de agua, se secan con sulfato sódico y se concen-
tran por evaporación en vacío. El residuo consta de la -
amida de ácido carboxílico necesaria para la reducción sub-
15 siguiente.

b) Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hi-
droxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanos

El residuo de concentración por evaporación de la etapa -
precedente de reacción se disuelve en 25 ml de tetrahidro-
20 furano absoluto, y la solución se añade gota a gota en un
intervalo de 20 minutos y con agitación, a una suspensión
enfriada con hielo/agua de 1,2 g (0,032 moles) de aluminohi-
druro de litio en 15 ml de tetrahidrofurano. A continua-
ción se suprime el baño de hielo, se continúa agitando du-
25 rante 1 hora a temperatura ambiente, y finalmente se hier-
ve a reflujo durante 2 horas. Después de ello se enfría,
y la mezcla de reacción se mezcla gota a gota, con agita-
ción y enfriamiento con hielo/agua, con 5 ml de agua. --
Después se añaden 120 ml de solución saturada de tartrato
30 diamónico, se agita en el embudo de decantación, después

1 de decantación se separa la fase (superior) de tetrahydro
furano, y la fase acuosa se extrae con 25 ml de cloroformo. El residuo de concentración por evaporación de la fase tetrahydrofuránica se reúne con el extracto cloroformico,
5 co, y la solución cloroformica obtenida se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación se disuelve en 10 ml de metanol, la solución se mezcla con -
10 4,0 ml de HCl etanólico 2,5 n y después con éter, hasta que justamente aparece una turbidez permanente. A partir de la solución cristaliza el compuesto del título. Para completar la cristalización se deja en reposo durante la noche a 0°C. Después se filtra con succión, se lava primero con metanol-éter 1 : 1, después con éter, y se seca a
15 80°C. Rendimiento 1,8 g, 55,2% de la teoría, punto de fusión 118°C. La recristalización en 10 ml de metanol y 60 ml de éter proporciona 1,4 g de sustancia con punto de fusión inalterado de 118°C y un poder rotatorio específico de $[\alpha]_D^{22} = -83,8^\circ$ (c = 1, metanol)

20 Ejemplo 2

Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó

25 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (-)-(S)-2-metoxi-propionilo se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,6 g = 79,8% de la teoría y con un punto de fusión de 141°C.

30 Después de recristalización en metanol-éter la sustancia tiene el punto de fusión inalterado de 141°C y un poder

1 rotatorio específico de $[\alpha]_D^{22} = -57,0^\circ$ (c = 1, metanol)

Ejemplo 3

Clorhidrato de (+)-(1S, 5S, 9S, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó

5 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (+)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (+)-(R)-2-metoxi-propionilo se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,8 g = 85,9% de la teoría y con un punto de fusión de 141°C. Después de recristalización en metanol-éter la sustancia funde de modo inalterado a 141°C y tiene un poder rotatorio específico de $[\alpha]_D^{25} = +57,9^\circ$ (c = 1, metanol).

10

Ejemplo 4

15 Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9S, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó

20 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (+)-(R)-2-metoxi-propionilo se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,5 g = 76,7% de la teoría y con un punto de fusión de 270°C. Después de recristalización en metanol-éter la sustancia funde de modo inalterado a 270°C y tiene un poder rotatorio específico de $[\alpha]_D^{22} = -83,2^\circ$ (c = 1, metanol).

25

Ejemplo 5

Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9S, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxi-propil)-6,7-benzomorfanó

30

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloru-

1 -ro de (-)-(S)-2-metoxi-propionilo se obtiene de modo análogo al del ejemplo 1 el compuesto del título con un rendimiento de 2,4 g = 73,6% de la teoría y con un punto de fusión de 254°C. Después de recristalización en metanol-
5 -éter la sustancia funde de modo inalterado a 254°C y tiene un poder rotatorio específico de $[\alpha]_D^{22} = -56,5^{\circ}$ (c = 1, metanol).

Ejemplo 6

10 Oxalato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó (sal ácida)
Partiendo de 1,23 g (0,005 moles) de (-)-5,9 α' -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 0,75 g (0,0061 moles) de cloruro de (+)-(R)-2-metoxipropionilo se obtiene en la reacción análogamente a la del ejemplo 1 un producto de reacción, que se reduce como se ha descrito allí con LiAlH_4 .
15 El producto de reacción se aísla como se indica allí por extracción con cloroformo y concentración por evaporación de la solución clorofórmica lavada y secada. El residuo de concentración por evaporación se disuelve en un poco -
20 de metanol, la solución se acidifica con 0,5 g (0,055 moles) de ácido oxálico y se mezcla con éter hasta comienzo de turbidez. Cristaliza el compuesto del título, que se obtiene análogamente al ejemplo 1 con un rendimiento de -
25 1,4 g = 68,7% de la teoría y con un punto de fusión de --206°C. La recristalización en 20 ml de metanol y 50 ml - de éter proporciona 1,3 g de sustancia con punto de fusión inalterado.

Ejemplo 7

30 Oxalato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dietil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó (sal ácida)

1 - Partiendo de 2,45 g (0,01 moles) de (-)-5,9 α -dietil-2'-
-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de clo-
ruro de (-)-(S)-2-metoxi-propionilo se obtiene de modo -
análogo al del ejemplo 6 el compuesto del título, con un
5 rendimiento de 3,2 g = 78,5% de la teoría y con un punto
de fusión de 146°C, que no cambia al recristalizar en 25
ml de etanol y 50 ml de éter.

Ejemplo 8

10 Mezcla de diastereoisómeros de oxalatos de (\pm)-(1R/S, - -
-5R/S, 2"R/S)- y (\pm)-(1R/S, 5R/S, 2"S/R)-2'-hidroxi-2-(2-
-metoxipropil)-5-metil-6,7-benzomorfanó
2,03 g (0,01 moles) de (\pm)-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzo--
morfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (\pm)-2-metóxi
propionilo se hacen reaccionar de modo análogo al del ejem-
15 plo 1, a), y el producto de reacción se reduce con LiAlH₄
de modo análogo al del ejemplo 1-b). El producto de re-
ducción se aísla como se ha indicado allí por extracción
con cloroformo y concentración por evaporación de la solu-
ción clorofórmica lavada y secada. Para la purificación,
20 el residuo de concentración por evaporación se disuelve -
en 25 ml de cloroformo y la solución se filtra a través -
de una columna de cromatografía con 70 g de óxido de alu-
minio (actividad III, neutro). La columna se lava poste-
riormente con cloroformo, y los filtrados reunidos se con-
25 centran por evaporación en vacío. El residuo de concen-
tración por evaporación consiste en la mezcla de bases --
diastereoisómeras, que se transforman en la mezcla de los
correspondientes oxalatos ácidos diastereoisómeros de mo-
do análogo al del ejemplo 6. Rendimiento 2,3 g = 62,9% -
30 de la teoría, punto de fusión 188°C (en metanol-éter).

1

Ejemplo 9

Mezcla de diastereoisómeros de oxalatos de (\pm) -(1R/S, 5R/S, 2"R/S)- y (\pm) -(1R/S, 5R/S, 2"S/R)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-6,7-benzomorfanó.

5

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (\pm) -2-metoxipropionilo se obtiene análogamente al ejemplo 8 el compuesto del título con un rendimiento de 2,5 g = 65,9% de la teoría y con un punto de fusión de 212°C (en metanol/éter).

10

Ejemplo 10

Mezcla de diastereoisómeros de (\pm) -(1R/S, 5R/S, 2"R/S)- y (\pm) -(1R/S, 5R/S, 2"S/R)-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-5-n-propil-6,7-benzomorfanó

15

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm) -2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (\pm) -2-metoxipropionilo se obtiene análogamente al ejemplo 8 la mezcla de bases diastereoisómeras, que se cristaliza en 30 ml de metanol y 10 ml de agua. Rendimiento 1,4 g = 46,1% de la teoría, punto de fusión 158°C.

20

Ejemplo 11

Mezcla de diastereoisómeros de (\pm) -(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"R/S)- y (\pm) -(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"S/R)-9-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

25

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm) -9-etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó y 1,5 g (0,0122 moles) de cloruro de (\pm) -2-metoxipropionilo se obtiene análogamente al ejemplo 8 la mezcla de bases diastereoisómeras, que se cristaliza en 10 ml de metanol. Rendimiento 1,2 g = 39,5% de la teoría, punto de fusión 159 - 160°C.

30

1 -Ejemplo 12

Mezcla de diastereoisómeros de (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, - -
2"R/S)- y (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"S/R)-5-etil-2'-hidroxi-
-2-(2-metoxipropil)-9-metil-6,7-benzomorfanó

5 a) (\pm)-5-etil-2,2'-di-(2-metoxipropionil)-9 α -metil-6,7-
-benzomorfanó (mezcla de diastereoisómeros)

2,31 g (0,01 moles) de 5-etil-2'-hidroxi-9 α -metil-6,7-
-benzomorfanó se mezclan en 40 ml de cloruro de metileno
absoluto y 4 ml de trietilamina, con agitación y enfria-
10 miento con hielo en un intervalo de 20 minutos, con 3,0 g
(0,0244 moles) de cloruro de (\pm)-2-metoxipropionilo, di-
sueルト en 20 ml de cloruro de metileno absoluto. A con-
tinuación se suprime el baño de hielo, y se continúa agi-
tando primero durante 1 hora a temperatura ambiente y des-
15 pués durante 2 horas a reflujo. Después de ello se enfría
y la solución en cloruro de metileno se lava 3 veces con
40 ml de agua cada vez. Después de secado con sulfato só-
dico ésta se concentra por evaporación en vacío. Se ob-
tiene en tal caso un residuo de concentración por evapora-
20 ción, que consiste en una mezcla de los derivados O,N-dia-
clicos diastereoisómeros del norcompuesto empleado.

b) (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"R/S)- y (\pm)-(1R/S, 5R/S, - -
9R/S, 2"S/R)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxipropil)-9-metil-
-6,7-benzomorfanó (mezcla de diastereoisómeros)

25 El residuo de concentración por evaporación obtenido en -
la etapa precedente de reacción se reduce análogamente al
ejemplo 1, b) con empleo de 1,8 g (0,048 moles) de LiAlH_4 .
El producto de reducción se aísla por extracción con clo-
roformo como se ha descrito allí. Los extractos clorofór-
30 micos reunidos se lavan con agua, se secan con sulfato --

1 -sódico y se concentran por evaporación en vacío. Se ob-
 tiene un residuo de concentración por evaporación que con-
 siste en la mezcla de diastereoisómeros citados en el tí-
 tulo, que se cristaliza en 35 ml de metanol y 15 ml de --
 5 agua. Rendimiento 1,2 g = 39,5% de la teoría, punto de -
 fusión 175 - 176°C.

Ejemplo 13

(±)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-ben-
 zomorfono

10 2,17 g (0,01 moles) de (±)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-
 -benzomorfono y 1,7 g (0,0125 moles) de cloruro de 2-meto-
 xiisobutirilo se hacen reaccionar análogamente al ejemplo
 1, a). El producto de reacción se aísla como se ha descri-
 to allí y se reduce análogamente al ejemplo 1, b). El pro-
 15 ducto de reducción se extrae con cloroformo como se ha in-
 dicado allí. Después de lavado, secado y concentración --
 por evaporación de los extractos se obtiene un residuo de
 concentración por evaporación, que se cristaliza en aceto-
 na. Rendimiento 1,4 g = 46,1% de la teoría, punto de fu-
 20 sión 160°C.

Ejemplo 14

(-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-ben-
 zomorfono

25 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (-)-5,9 α -dimetil-2'-
 -hidroxi-6,7-benzomorfono y 1,7 g (0,0125 moles) de cloru-
 ro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejem-
 plo 13 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,4 g =
 = 46,1% de la teoría y con un punto de fusión de 86 - 88°C
 (en éter de petróleo). Después de recrystalización en me-
 30 tanol-agua la sustancia funde a 91 - 91,5°. / α / $\frac{25}{D}$ = -114°

1 (c = 1, etanol).

Ejemplo 15

Clorhidrato de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-benzomorfanó

5 Partiendo de 3,26 g (0,015 moles) de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 2,55 g (0,0188 moles) de cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título con un rendimiento de 4,0 g = 78,5% de la teoría y con un punto de fusión de 226 - 228°C.

10

Ejemplo 16

Clorhidrato de $(-)$ -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-benzomorfanó

15

Partiendo de 3,26 g (0,015 moles) de $(-)$ -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 2,55 g (0,0188 moles) de cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 4,0 g = 78,5% de la teoría y con un punto de fusión de 226 - 227°C.

20

Ejemplo 17

(\pm) -2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

25

Partiendo de 2,03 g (0,01 moles) de (\pm) -2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó y 3,0 g (0,022 moles) de cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 12 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,1 g = 72,6% de la teoría y con un punto de fusión de 99 - 101°C (éter de petróleo).

30

Ejemplo 18

(\pm) -5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-benzomorfanó

1 no

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm)-2-etil-2'-hidroxi-
-6,7-benzomorfanó y 1,7 g (0,0125 moles) de cloruro de
2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 13
5 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,0 g =
= 65,9% de la teoría y con un punto de fusión de 104 - 106°
(éter de petróleo).

Ejemplo 19

10

(\pm)-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-5-propil-6,7-benzomor-
fano

15

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm)-2'-hidroxi-5-pro-
pil-6,7-benzomorfanó y 1,7 g (0,0125 moles) de cloruro de
2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 13
el compuesto del título, con un rendimiento de 2,4 g =
= 75,6% de la teoría y con un punto de fusión de 126 -
128° (éter de petróleo).

Ejemplo 20

20

(\pm)-9 α -etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-5-metil-6,7-
-benzomorfanó

25

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm)-9 α -etil-2'-hi-
droxi-5-metil-6,7-benzomorfanó y 1,7 g (0,0125 moles) de
cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al
ejemplo 13 el compuesto del título, con un rendimiento de
0,9 g = 28,4% de la teoría y con un punto de fusión de --
80 - 82° (éter de petróleo).

Ejemplo 21

30

Clorhidrato de (\pm)-5-etil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-
-9 α -metil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm)-5-etil-2'-hidroxi-
-9 α -metil-6,7-benzomorfanó y 1,7 g (0,0125 moles) de --

1 -cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,3 g = 36,7% de la teoría y con un punto de fusión de -- 223° (etanol-éter).

5 Ejemplo 22

Oxalato de (\pm)-5,9 α -dietil-2'-hidroxi-2-(2-metoxiisobutil)-6,7-benzomorfanó

10 Partiendo de 2,45 g (0,01 moles) de (\pm)-5,9 α -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 3,0 g (0,02 moles) de cloruro de 2-metoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 13 la base correspondiente al compuesto del título, que se transforma en el oxalato análogamente al ejemplo 8. -- Rendimiento 3,0 g = 71,2% de la teoría, punto de fusión -- 128 - 129° (etanol-éter).

15 Ejemplo 23

(\pm)-5,9 α -dimetil-2-(2-etoxiisobutil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

20 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,65 g (0,011 moles) de cloruro de 2-etoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 13 el compuesto del título, con un rendimiento de 2,0 g = 63,0% de la teoría y con un punto de fusión de -- 135 - 137° (metanol-agua).

Ejemplo 24

25 Clorhidrato de (\pm)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-n-propiloxiisobutil)-6,7-benzomorfanó

30 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de cloruro de 2-n-propoxiisobutirilo se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de

1 - 1,7 g = 46,2% de la teoría y con un punto de fusión de --
185 - 187°.

Ejemplo 25

5 (\pm) -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-isopropoxiisobutil)-
-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 α -dimetil-
-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de clo
10 ruro de 2-isopropoxiisobutirilo se obtiene análogamente al
ejemplo 13 el compuesto del título, con un rendimiento de
2,0 g = 54,6% de la teoría y con un punto de fusión de --
123 - 125° (metanol-agua).

Ejemplo 26

15 (\pm) -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-
-metil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 α -dimetil-
-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de clo
20 ruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtie
ne análogamente al ejemplo 13 el compuesto del título, --
con un rendimiento de 1,6 g = 48,6% de la teoría y con un
punto de fusión de 88° (metanol-agua).

Ejemplo 27

25 $(-)$ -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-
-metil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de $(-)$ -5,9 α -dimetil-
-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de clo
ruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtie
ne análogamente al ejemplo 13 el compuesto del título, --
con un rendimiento de 1,8 g = 54,6% de la teoría y con un
punto de fusión de 88 - 90° (metanol-agua).

30

1 Ejemplo 28

Clorhidrato de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-metil-6,7-benzomorfanó

5

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 3,0 g = 82,0% de la teoría y con un punto de fusión de 232 - 234°.

10

Ejemplo 29

(\pm) -5-etil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-metil-6,7-benzomorfanó

15

Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 13 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,0 g = 30,4% de la teoría y con un punto de fusión de 122° (éter de petróleo).

Ejemplo 30

20

Oxalato de (\pm) -9 α -etil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-metil-5-metil-6,7-benzomorfanó

25

Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm) -9 α -etil-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,01 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 22 el compuesto del título, con un rendimiento de 0,9 g = 20,7% de la teoría y con un punto de fusión de 214° (etanol-éter).

30

1 Ejemplo 31

Clorhidrato de (\pm) -5-etil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclopentil)-metil-9 α -metil-6,7-benzomorfanó

5 Partiendo de 2,31 g (0,01 moles) de (\pm) -5-etil-2'-hidroxi-9 α -metil-6,7-benzomorfanó y 1,8 g (0,01 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 0,9 g = 23,7% de la teoría y con un punto de fusión de 222°.

10 Ejemplo 32

Clorhidrato de (\pm) -5,9 α -dimetil-2-(1-etoxi-1-ciclopentil)-metil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

15 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,94 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-etoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,7 g = 44,7% de la teoría y con un punto de fusión de 200 - 202°.

20 Ejemplo 33

Clorhidrato de (\pm) -5,9 β -dimetil-2-(1-etoxi-1-ciclopentil)-metil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó

25 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,94 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-etoxi-ciclopentan-1-carboxílico se obtiene el compuesto del título, con un rendimiento de 2,2 g = 57,9% de la teoría y con un punto de fusión de 208 - 210°C.

30

16069

1. Ejemplo 34

Clorhidrato de (\pm) -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclohexil)-metil-6,7-benzomorfanó

5 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,94 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclohexan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,3 g = 21,0% de la teoría y con un punto de fusión de 220°C.

10 Ejemplo 35

Clorhidrato de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-2-(1-metoxi-1-ciclohexil)-metil-6,7-benzomorfanó

15 Partiendo de 2,17 g (0,01 moles) de (\pm) -5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 1,94 g (0,011 moles) de cloruro de ácido 1-metoxi-ciclohexan-1-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 1 el compuesto del título, con un rendimiento de 1,3 g = 34,2% de la teoría y con un punto de fusión de 267°C.

20 Ejemplo 36

Clorhidrato de $(-)$ -(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

y

$(-)$ -(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

25 a) Mezcla de los dos $(-)$ -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidro-2-furoil)-6,7-benzomorfanos diastereoisómeros (etapa intermedia de amida)

30 Una mezcla de 10,87 g (0,05 moles) de $(-)$ -5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 7,81 g (0,06 moles) de ácido 2-metil-tetrahidrofuran-2-carboxílico racémico se di-

1 - seuelven con calentamiento en 50 ml de metanol. La solu-
ción se concentra por evaporación a 60° en un baño de - -
aceite, en una corriente de nitrógeno. Después de ello -
se eleva la temperatura del baño, prosiguiéndose el paso
5 por encima de él de una corriente de nitrógeno seco, y se
mantiene durante 8 horas a 240°. Después de enfriamiento,
el producto de reacción se disuelve en cloroformo, y la -
solución se lava sucesivamente con HCl 2 n y dos veces --
con agua. La concentración por evaporación de la solución
10 clorofórmica secada con sulfato sódico proporciona un re-
siduo de concentración por evaporación, que consiste en -
una mezcla de los productos intermedios amídicos diastereo-
sómicos.

b) Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2''R)-5,9-dimetil-2'-hi-
15 droxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfanol
La mezcla de amidas obtenida en la etapa precedente de --
reacción se reduce análogamente al ejemplo 1, b) con - -
LiAlH₄. Se obtiene un producto de reducción que se disuel-
ve en 25 ml de etanol y 25 ml de HCl etanólico 2 n. La -
20 solución se mezcla con éter hasta que justamente comienza
la turbidez. De la solución se separa en forma cristali-
na el compuesto del título. Después de 15 horas a 0° se
filtra con succión, se lava con etanol-éter y se seca a -
80°. Rendimiento 1,8 g (10,2%, referido al benzomorfanol
25 empleado), punto de fusión 245° (descomposición). Después
de recristalización en 20 ml de metanol y 80 ml de éter,
la sustancia funde a 276° (una nueva recristalización ya
no cambia el punto de fusión). / $\alpha_D^{25} = -77,1^\circ$ (c = 1,0
H₂O).

30

16069

1 c) (-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-me-
til-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

Las aguas madres de la primera cristalización del diaste-
reoisómero 2"R se concentran por evaporación en vacío, y
5 el residuo se agita con 100 ml de cloroformo, 100 ml de -
agua y 5 ml de amoníaco concentrado. Después de separa-
ción de la fase clorofórmica, ésta se lava con agua, se -
seca con sulfato sódico y se concentra por evaporación en
vacío. Una solución del residuo de concentración por eva-
10 poración en 20 ml de tolueno, que se diluye con éter de -
petróleo (unos 60 ml), separa cristales que, después de -
reposo durante la noche en el frigorífico, se filtran con
succión, se lavan con tolueno-éter de petróleo y se secan
a 80°. Se obtiene el compuesto del título con un rendi-
15 miento de 3,0 g = 19,0% de la teoría (referido al benzomor-
fanó empleado) y con un punto de fusión de 140 - 141°,
que después de recristalización en tolueno-éter de petró-
leo se eleva a 142°. $[\alpha]_D^{25} = -72,7^\circ$ (clorhidrato, c = 1,
agua, preparado a partir de cantidades equivalentes de la
20 base y de HCl).

Ejemplo 37

Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidro-
xi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

25 Partiendo de 1,09 g (0,005 moles) de (-)-5,9-dimetil-
-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 0,78 g (0,006 moles) de áci-
do R-2-metil-tetrahidrofuran-2-carboxílico se obtiene aná-
logamente al ejemplo 36 el compuesto del título, con un -
rendimiento de 0,37 g = 21,0% de la teoría y con un punto
de fusión de 276° (descomposición).

30

1 - Ejemplo 38

(-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahydrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

5 Partiendo de 1,09 g (0,005 moles) de (-)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó y 0,78 g (0,006 moles) de ácido S-2-metil-tetrahydrofuran-2-carboxílico se obtiene por reacción análoga a la del ejemplo 36 y cristalización del producto de reacción en tolueno-éter de petróleo, el compuesto del título, con un rendimiento de 0,3 g = 19,0%
10 de la teoría y un punto de fusión de 142°C.

Ejemplo 39

Clorhidrato de (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"R/S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahydrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

15 y

(\pm)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2"S/R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahydrofurfuril)-6,7-benzomorfanó

Por reacción de 10,87 g (0,05 moles) de (\pm)-5,9 α -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó con 7,81 g (0,06 moles) de ácido 2-metil-tetrahydrofuran-2-carboxílico racémico se obtiene, análogamente al ejemplo 36, a) una mezcla de productos intermedios amídicos diastereoisómeros, que se reduce análogamente al ejemplo 36, b). Con ello se obtiene una mezcla del compuesto diastereoisómero del título, que se separa análogamente al ejemplo 36, b), c). En tal caso se obtiene el primero de los dos compuestos del título con un rendimiento de 1,9 g (10,8% de la teoría, referido al benzomorfanó empleado), punto de fusión 257°C, y el segundo compuesto del título con un rendimiento de 2,0 g --
20 (12,7%, referido al benzomorfanó empleado), punto de fu-
25
30

1 -sion 120 - 1222, después de recristalización 128°C.

Ejemplo 40

Clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9S, 2"R)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfan

5 y clorhidrato de (-)-(1R, 5R, 9S, 2"S)-5,9-dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfan

Por reacción de 10,85 g (0,05 moles) de (-)-5,9 β -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfan con 7,81 g (0,06 moles) de ácido 2-metiltetrahidrofuran-2-carboxílico racémico --
10 análogamente al ejemplo 36, a) se obtiene una mezcla de -- los productos intermedios amídicos diastereoisómeros, que se reduce análogamente al ejemplo 36, b). El producto de reacción aislado como se describe allí consiste en una² mezcla de los compuestos diastereoisómeros del título, que
15 pueden ser separados del modo siguiente:

a) aislamiento del compuesto (1R, 5R, 9S, 2"R)

El producto de reacción separa cristales (5,5 g) a partir de su solución en ácido clorhídrico en metanol-éter, que se recristalizan en 70 ml de metanol y 200 ml de éter. --

20 Los 4,2 g de sustancia obtenidos con ello se recristalizan una vez más en 300 ml de etanol y proporcionan 3,2 g del compuesto del título aún no completamente puro (rendimiento 18,2% referido al benzomorfan empleado). Para la purificación completa, el clorhidrato (3,2 g) se transforma
25 en la base y ésta se cristaliza en 20 ml de tolueno. Se obtienen 1,3 g de la base, que se disuelven en un poco de metanol, con adición de la cantidad calculada de ácido - metanosulfónico. A partir de la solución mezclada con - éter cristaliza el metanosulfonato (2,0 g, punto de fu--
30 sión 212°), que se recristaliza en 20 ml de metanol + 100

1 ml de éter (1,7 g, punto de fusión 212°, puro según la cro-
matografía de capa fina). El metansulfonato se transforma
en el clorhidrato a través de la base, y el clorhidrato se
5 cristaliza en metanol-éter. Con ello se obtiene el primer
compuesto del título completamente puro: 1,5 g, punto de
fusión 279 - 280°; $[\alpha]_D^{25} = -73,9^\circ$ (c = 1, agua).

b) aislamiento del compuesto (1R, 5R, 9S, 2"S)

Las aguas madres que quedan de la separación del primer --
diastereoisómero (5,5 g), descrita en a), se concentran --
10 por evaporación, y el residuo de concentración por evapo-
ración se transforma en la base. Esta se cristaliza en --
30 ml de tolueno. La sustancia obtenida con ello (2,7 g,
punto de fusión 196 - 197°) se cristaliza una vez más en --
tolueno (20 ml), obteniéndose la base pura con un rendimien-
15 to de 2,4 g (15,2% referido al benzomorfanó empleado) y con
un punto de fusión de 197 - 198°. La base proporciona, a
partir de una solución en metanol, acidificada con ácido -
clorhídrico etanólico, que se mezcla con éter justamente -
hasta turbidez, el segundo compuesto del título con un ren-
20 dimiento de 2,45 g y con un punto de fusión de 265°. - -
 $[\alpha]_D^{25} = -83,9^\circ$ (c = 1, agua).

Ejemplo 41

Clorhidrato de (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9S/R, 2"S/R)-5,9-dimetil-
25 -2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfa-
no

y
clorhidrato de (\pm)-(1R/S, 5R/S, 9S/R, 2"R/S)-5,9-dimetil-
-2'-hidroxi-2-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-6,7-benzomorfa
no

30 Por reacción de 10,85 g (0,05 moles) de (\pm)-5,9 ^{β} -dimetil-

- 1 -2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó con 7,81 g (0,06 moles) de -
ácido 2-metil-tetrahidrofuran-2-carboxílico racémico aná-
logamente al ejemplo 36, a) se obtiene una mezcla de pro-
ductos intermedios amídicos diastereoisómeros, que se re-
duce análogamente al ejemplo 36, b). El producto de re-
ducción aislado como se describe allí, consiste en una --
mezcla de los compuestos diastereoisómeros del título, --
que pueden ser separados del modo siguiente:
- 5 a) aislamiento del compuesto (1R/S, 5R/S, 9S/R, 2"S/R)
- 10 El producto de reducción separa de una solución en 50 ml
de tolueno y 50 ml de éter de petróleo, 2,5 g de sustan-
cia cristalina que funde a 167° y que después de recrista-
lización en 20 ml de tolueno se obtiene en forma completa-
mente pura (1,8 g, punto de fusión 168°). De las aguas -
15 madres del primer producto cristalizado se pueden obtener
aún otros 0,7 g de sustancia de punto de fusión 168°. El
rendimiento total es de 2,5 g = 14,1% (referido al benzo-
morfanó empleado). La base se disuelve en metanol con --
adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico eta-
20 nólico. A partir de la solución mezclada con éter hasta
turbidez se obtiene el primer compuesto del título: 2,4 g,
punto de fusión 276 - 277°C.
- 25 b) aislamiento del compuesto (1R/S, 5R/S, 9S/R, 2"R/S)
- Las aguas madres de la cristalización del primer diaste-
reoisómero como base, descrita en a), se concentran por -
evaporación, y el residuo se cristaliza en metanol-éter -
como metansulfonato, que se obtiene con un rendimiento de
3,2 g y con un punto de fusión de 224°. Recristalizado -
en 30 ml de metanol y 100 ml de éter, éste (2,7 g) funde
30 a 224°. El metansulfonato se transforma, a través de la

1 base, en el clorhidrato. Este cristaliza de su solución en metanol-éter con un rendimiento de 2,3 g (12,9%, referido al benzomorfanó empleado) y con un punto de fusión de 269°C.

5 Ejemplos de formulación

Ejemplo A: tabletas

	Sustancia activa según la invención	20,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Almidón de maíz	50,0 mg
10	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
		<hr/>
		200,0 mg

15 Preparación:

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

20

Ejemplo B: grageas

	Sustancia activa según la invención	15,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Almidón de maíz	95,0 mg
25	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
		<hr/>
		220,0 mg

30

16069

1 Preparación:

La sustancia activa y las sustancias auxiliares se comprimen para formar núcleos de tabletas, como se ha descrito en el ejemplo A, que se gragean de modo habitual con azúcar, talco y goma arábiga.

5

Ejemplo C: supositorios

Sustancia activa según la invención	10,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Masa de supositorios	
cantidad suficiente para	1,7 g

10

Preparación:

La sustancia activa y la lactosa se mezclan entre sí, y la mezcla se suspende homogéneamente en la masa de supositorios fundida. Las suspensiones se moldean por colada en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

15

Ejemplo D: ampollas

Sustancia activa según la invención	1,0 mg
Cloruro sódico	10,0 mg
Agua bidestilada	
cantidad suficiente para	1,0 ml

20

Preparación:

La sustancia activa y el cloruro sódico se disuelven en agua bidestilada y la solución se envasa de modo estéril en ampollas.

25

Ejemplo E: gotas

Sustancia activa según la invención	0,70 g
para-hidroxibenzoato de metilo	0,07 g
para-hidroxibenzoato de propilo	0,03 g
Agua desmineralizada	
cantidad suficiente para	100,00 ml

30

1

Preparación:

La sustancia activa y los agentes de conservación se disuelven en agua desmineralizada, y la solución se filtra y se envasa en frascos de 100 ml cada uno.

5

10

15

20

25

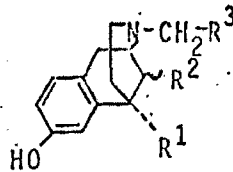
30

16069

REIVINDICACIONES

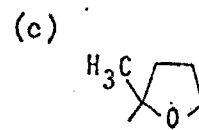
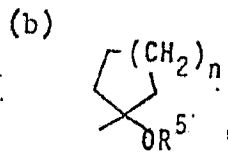
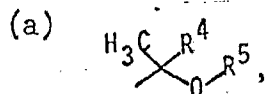
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



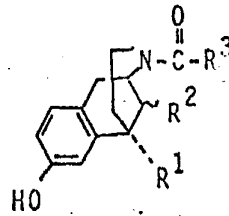
I

en que R^1 significa metilo, etilo o propilo, R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo, R^3 significa



representando R^4 hidrógeno o metilo, R^5 metilo, etilo, propilo, y n el número 1 ó 2, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reducen con hidruros metálicos complejos 2-acil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

1

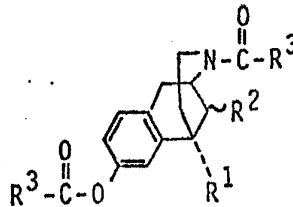


III

5

o 2-acil-2'-aciloxi-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

10



IV

en que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados citados anteriormente, y si se desea los compuestos obtenidos se transforman en sus sales por adición de ácido.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean racematos o mezclas racémicas o formas ópticamente activas de los compuestos de partida de las fórmulas III ó IV.

20

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2-ALCOXIETIL)-2'-HIDROXI-6,7-BENZOMORFANOS".

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

25

Esta Memoria consta de TREINTA Y CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 02.AGO.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Eo

30

23079

VAL