



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.1972 (P. 153362)

Pierwszeństwo: 08.02.1971 dla zastrz. 2, 5—11
25.02.1971 dla zastrz. 3

Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1975

Kl. 12p,14

MKP C07d 43/32

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Herbert Merz, Adolf Langbein, Helmut Wick, Klaus Stockhaus

Uprawniony z patentu: C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim, (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub butylowy, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami. Korzystnymi związkami są benzomorfanu o ogólnym wzorze 1a i ich sole addycyjne, w których podstawniki R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

W wytworzonych sposobem według wynalazku związkach o ogólnym wzorze 1 i 1a podstawniki R₁ i R₂ tworzą konfigurację-cis. Jeśli R₁ i/lub R₂ oznaczają rodniki alkilowe, to związki te są optycznie czynne. Pod pojęciem związków o wzorze 1 należy rozumieć zarówno optycznie bierne racematy lub mieszaniny racemiczne, jak i czyste izomery optycznie czynne.

Według wynalazku benzomorfanu o ogólnym wzorze 1 wytwarza się z benzomorfanu o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aryloalkilowy w sposób przedstawiony schematem 1, przy czym w występujących w nim wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik CH₃ lub CH₃CO, R₁ oznacza rodnik CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉ lub atom wodoru, R₂ oznacza rodnik CH₃, C₂H₅

2

lub atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru, rodnik CH₃ lub C₂H₅, R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub acylowy, Z oznacza atom wodoru, rodnik CH₃, C₂H₅ lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, w rodnik CH₃ lub C₂H₅, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, grupę Alk-SO₂-O lub Ar-SO₂-O.

Sposób wytwarzania przedstawiony na schemacie 10 polega na tym, że 6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się reakcji z pochodną furylometylową o wzorze 3, otrzymując związek o wzorze 4, przy czym jeżeli w związku o wzorze 4, Z ma inne znaczenie niż R₃, wówczas przekształca się podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, w rodnik metylowy lub etylowy, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się związek o wzorze 4a, w którym R₄ nie oznacza atomu wodoru, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, alkiluje lub acyluje się związek o wzorze 4a, w którym R₄ oznacza atom wodoru.

25 Reakcję pochodnej benzomorfanu o wzorze 2 prowadzi się z teoretycznie obliczoną ilością lub nieznacznym nadmiarem środka alkilującego o wzorze 3, korzystnie w obecności substancji wiążącej kwas. Jako środek wiążący kwas stosuje się aminy, 30 takie jak trójetyloamina lub dwucykloheksyloety-

loamina, węglany metali, takie jak węgiel sodowy lub potasowy, wodorowęglany metali, korzystnie takie jak wodorowęgiel sodowy, oraz wodorotlenki lub tlenki metali. Reakcja zachodzi korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub obojętnej mieszaniny rozpuszczalników, np. w środowisku czterowodorofuranu, dioksanu, chlorku metylenu, dwumetyloformamidu lub sulfotlenku metylowego. Korzystnie stosuje się mieszaninę czterowodorofuranu i dwumetyloformamidu. Reakcję tę prowadzi się w szerokim przedziale temperaturowym, korzystnie w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników. Po zakończeniu reakcji, produkty reakcji wyodrębnia się i krystalizuje się w znany sposób.

Sposób wytwarzania według wynalazku przedstawia schemat 2. W występujących w tym schemacie, wzorach, R oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 lub CH_3CO , R_1 oznacza rodnik CH_3 , C_2H_5 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 lub atom wodoru, R_2 oznacza rodnik CH_3 , C_2H_5 lub atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 lub C_2H_5 , R_4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub acylowy, a Z oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 , C_2H_5 lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, rodnik CH_3 lub C_2H_5 .

Sposób ten polega według wynalazku na tym, że 6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się reakcji z formaldehydem i z pochodną furanu o wzorze 5, otrzymując związek o wzorze 4, i jeśli otrzymano związek o wzorze 4, w którym Z ma inne znaczenie niż R_3 , wówczas przekształca się podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, w rodnik metylowy lub etylowy, przy czym ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się związek o wzorze 4a, w którym R_4 nie oznacza atomu wodoru, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, alkiluje lub acyluje się związek o wzorze 4a, w którym R_4 oznacza atom wodoru.

Reakcja pochodnej benzomorfanu o wzorze 2 z formaldehydem i furanem o wzorze 5 zachodzi w słabo kwaśnym środowisku, zwłaszcza w roztworze kwasu octowego, korzystnie w 50% kwasie octowym. Do odpowiednich rozpuszczalników zaliczają się ponadto: woda, alkohole, czterowodorofuran, dioksan itp., stosowane pojedynczo lub w postaci mieszanin. Pochodne furanu o wzorze 5 stosuje się w ilości obliczonej teoretycznie lub w nieznacznym nadmiarze, w postaci roztworu lub zawiesiny w rozpuszczalniku. Formaldehyd wprowadza się do środowiska reakcji w postaci paraformaldehydu lub korzystnie w postaci wodnego roztworu, w ilości obliczonej teoretycznie lub w nieznacznym nadmiarze. Reakcję prowadzi się w temperaturze od -10°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze 0—40°C. Po zakończeniu reakcji, produkty reakcji wyodrębnia i krystalizuje się w znany sposób.

Sposób wytwarzania według wynalazku przedstawia schemat 3. W występujących w tym sche-

macie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 lub CH_3CO , R_1 oznacza rodnik CH_3 , C_2H_5 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 lub atom wodoru, R_2 oznacza rodnik CH_3 , C_2H_5 lub atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 lub C_2H_5 , R_4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub acylowy, a Z oznacza atom wodoru, rodnik CH_3 lub C_2H_5 , lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, w rodnik CH_3 lub C_2H_5 .

Sposób ten według wynalazku polega na tym, że 6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się, w obecności katalitycznie zaktywowanego wodoru lub kwasu mrówkowego, reakcji z furylometanolem o wzorze 6, otrzymując związek o wzorze 4, przy czym jeśli Z ma inne znaczenie niż R_3 , wówczas przekształca się podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, w rodnik metylowy lub etylowy, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się związek o wzorze 4a, w którym R_4 nie oznacza atomu wodoru i ewentualnie, w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, alkiluje lub acyluje się związek o wzorze 4a, w którym R_4 oznacza atom wodoru.

Podczas redukcyjnego alkilowania w obecności katalitycznie zaktywowanego wodoru stosuje się aldehydy w ilości obliczonej teoretycznie lub w nadmiarze, korzystnie w stosunku do 2 moli aldehydu na 1 mol benzomorfanu. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, np. w alkoholu, takim jak metanol lub etanol. Reakcję katalizują najróżnorodniejsze katalizatory uwodornienia, np. nikiel Raney'a i znane stosowane katalizatory lub katalizatory z metali szlachetnych, zwłaszcza kontakty palladowe i platynowe. Ostatnie z podanych katalizatorów można stosować w subtelnie rozdrobnionej postaci samodzielnie lub naniesione na substancjach nośnikowych, takich jak węgiel, siarczan baru, węgiel wapnia, żel krzemionkowy itp. Aktywność katalizatorów można ewentualnie w celu uniknięcia reakcji ubocznych osłabić, np. na drodze siarczowania. Ilość katalizatora nie jest czynnikiem limitującym reakcję i może zatem być zmienna w szerokich granicach. Uwodornienie prowadzi się stosując mieszanie lub wstrząsanie pod ciśnieniem normalnym lub nieznacznym nadciśnieniem, korzystnie pod ciśnieniem 1—3 atmosfer nadciśnieniowych. Wysoka temperatura reakcji sprzyja reakcjom ubocznym, stąd też reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej lub tylko nieco podwyższonej temperaturze, do około temperatury 60°C. Produkty reakcji wyodrębnia się i krystalizuje w znany sposób.

Reakcję benzomorfanu o wzorze 2 z aldehydem o wzorze 6 w obecności kwasu mrówkowego prowadzi się w roztworze wodnym, ale zachodzi ona również w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników. Stosuje się teoretycznie obliczoną ilość lub nadmiar aldehydu o wzorze 6, korzystnie w stosunku 1,5 mola aldehydu na 1 mol benzomorfanu. Kwas mrówkowy wprowadza się w nadmiarze, korzystnie do 10 moli. Reakcję prowadzi się w temperaturze 50—200°C,

korzystnie 80—150°C. Produkty reakcji wyodrębnia się w znany sposób.

Odmienny sposób wytwarzania według wynalazku przedstawia schemat 4. W występujących w tym schemacie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ oznacza rodnik CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉ lub atom wodoru, R₂ oznacza rodnik CH₃, C₂H₅ lub atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru, rodnik CH₃ lub C₂H₅, R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub acylowy, a Z oznacza atom wodoru, rodnik CH₃ lub C₂H₅, lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, w rodnik CH₃ lub C₂H₅.

Jeszcze inny sposób wytwarzania według wynalazku polega na tym, że 6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, otrzymując związek o wzorze 4, i jeśli w związku tym Z ma inne znaczenie niż R₂, wówczas przekształca się podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, w rodnik metylowy lub etylowy, przy czym ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się związek o wzorze 4a, w którym R₄ nie oznacza atomu wodoru, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, alkiluje się lub acyluje się związek o wzorze 4a, w którym R₄ oznacza atom wodoru.

Reakcja zachodzi w pierwszym etapie według metody Schotten-Baumann'a z utworzeniem N-furoilobenzomorfanu o wzorze 8. Jeśli jako substrat stosuje się związek o wzorze 2, w którym R₄ oznacza atom wodoru (to znaczy 2-hydroksy-6,7-benzomorfan), to dodając 2 mole chlorku kwasu furanokarboksylowego o wzorze 7, otrzymuje się pochodną O-dwufuroilową o wzorze 8, w którym R₄ oznacza ewentualnie podstawioną grupę furoilową.

W drugim etapie tego postępowania redukuje się amid kwasu karboksylowego o wzorze 8 do związku o wzorze 4. Wśród odpowiednich sposobów redukcji korzystną jest redukcja za pomocą kompleksowych wodorków, zwłaszcza za pomocą wodorku litowo-glinowego. Stosuje się albo teoretycznie obliczoną ilość wodorku, albo korzystnie jego nadmiar, zwłaszcza dwukrotnie większą ilość niż obliczona teoretycznie. Reakcję prowadzi się przeważnie w obojętnym rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników, np. w eterach, korzystnie w czterowodorofuranie. Warunki temperaturowe reakcji można zmieniać w szerokich granicach. Korzystne jest prowadzenie reakcji w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników. Podczas redukcji pochodnych N,O-dwufuroilowych o wzorze 8 za pomocą kompleksowych wodorków metali, obok redukcji grupy karbonylowej, zachodzi równoczesne odszczepienie rodnika O-acylowego, i otrzymuje się w tym przypadku związek o wzorze 4, w którym R₄ oznacza atom wodoru. Produkty reakcji wyodrębnia i krystalizuje się w znany sposób.

W związkach o wzorze 4 podstawnik Z może oprócz grupy R₂ oznaczać np. grupę karboksylową,

formylową, hydroksymetylową acetylową, formylometylową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu. Związek o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę karboksylową, można np. na drodze dekarboksylacji przekształcić w pochodną o wzorze 4a, w którym R₂ oznacza atom wodoru. Związek o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę formylową, hydroksymetylową, acetylową lub formylometylową, można na drodze redukcji przekształcić w związek o wzorze 4a, w którym R₂ oznacza rodnik metylowy lub etylowy. Redukcję prowadzi się znanymi sposobami, np. na drodze katalitycznego uwodornienia, redukcji za pomocą układu soli (alkohol lub cynk) kwas octowy, lub w reakcji Wolff'a-Kishner'a. Związek o wzorze 4, w którym Z oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, można przekształcić na drodze katalitycznego uwodornienia w związek o wzorze 4a, w którym R₂ oznacza atom wodoru.

Substraty stosowane w sposobach według wynalazku, zwłaszcza norbenzomorfan o wzorze 2 są w szerokim zakresie znane lub mogą być otrzymywane znanymi sposobami.

We wszystkich tych sposobach według wynalazku można jako substraty stosować zarówno racemiczne jak i czynne pochodne benzomorfanu o wzorze 2, przy czym w tym ostatnim przypadku otrzymuje się optycznie czynne produkty końcowe. Ponadto możliwe jest rozdzielanie racematów lub mieszanin racemicznych produktu końcowego o wzorze 1 na enancjomery metodami z literatury fachowej.

Omówionymi wyżej sposobami według wynalazku wytwarza się np. podane niżej następujące związki o wzorze 1:

2-furfurylo-2'-hydroksy-α-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-hydroksy-α-5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, 2-(metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-α-5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-α-5-etylo-9-metylo-6,7-benzomor-

ksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-etylo-furylo-metylo-(3)]-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-[4-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-[4-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[4-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-[4-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-[5-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-[5-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[5-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-[5-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-metylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-etylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-etylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-etylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-[2-etylo-furylometylo-(4)]-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-metoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-metoksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, oraz 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan,

Pochodne 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1 stanowią zasady, które można przekształcić w znany sposób w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Jako odpowiednie kwasy do otrzymywania takich soli stosuje się np. kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fluorowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, piwalinowy, kapronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, jabłkowy, benzoesowy, ftalowy, cynamonowy, salicylowy, askorbinowy, metanosulfonowy. 8-chloroteofilinę itp.

Wytworzone sposobem według wynalazku pochodne 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu i ich sole addycyjne z kwasami wywierają korzystne oddziaływanie na centralny układ nerwowy. Stosuje się je jako nie narkotyczne środki uśmierzające ból i przeciwkaszłowe. Ponadto niektóre ze związków wytworzonych sposobem według wynalazku wykazują na myszach świetne działanie antagonistyczne wobec morfiny. W badaniach farmakologicznego uśmierzania na zwierzętach doświadczalnych, takich jak myszy i szczury, wszystkie związki wytworzone sposobem według wynalazku okazały się w próbie Haffner'a [Deutsche Medizinische Wochenschrift, tom 55, strona 731 (1929)] nieczynne. Związki te jednak w bardziej czułej próbie farmakologicznego uśmierzania, np. w próbie gorącej płytki [J. Pharmacol. exp. Therap., tom 80, strona 300 (1944)] lub w próbie Writhing'a [J. Pharmacol. exp. Therap.,

tom 154, strona 319 (1966)] wykazują wyraźne, zależne od dawki działanie uśmierające. Według panującego poglądu naukowego [Adv. Chem. Ser., tom 49, strony 162—169, (1964)] nieczynność substancji w próbie Haffner'a stanowi pewną oznakę tego, że substancja ta nie wywołuje żadnych morfinopodobnych objawów narkotycznych. Pozytywny wynik w próbie gorącej płytki lub w próbie Writhing'a potwierdza jednak to, że omawiane substancje oddziałują uśmierająco.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, oraz ich sole addycyjne, z kwasami mogą być stosowane doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo. Doustnie podaje się 10—300, korzystnie 50—150 mg substancji czynnej. Związki o wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami mogą być mieszane też z innymi środkami uśmierającymi lub z substancjami czynnymi innego rodzaju, np. ze środkami kojącymi, uspokajającymi lub narkotycznymi. Do odpowiednich postaci preparatów farmaceutycznych zaliczają się np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, zawiesiny lub proszki, przy czym do ich sporządzania stosuje się znane farmaceutyczne środki pomocnicze, nośnikowe, rokruszające, poślizgowe lub substancje umożliwiające osiągnięcie efektu przedłużonego działania. Sporządzanie takich postaci preparatów prowadzi się znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

21,7 g (0,1 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 12,6 g (0,15 mola) wodorowęglanu sodowego i 12,8 g (0,11 mola) chlorku furfurylu mieszając ogrzewa się w mieszaninie 60 ml dwumetyloformamidu i 100 ml czterowodorofuranu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie całość odparowuje się pod próżnią, a pozostałość wytrząsa z chloroformem i wodą. Warstwę chloroformową oddziela się, dwukrotnie przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość zadaje się 100 ml gorącego benzenu i miesza podczas samorzutnie zachodzącej krystalizacji aż do ochłodzenia. Po pozostawieniu w ciągu nocy w lodówce, całość odsącza się i przemywa benzenem, a następnie eterem naftowym. Susząc na powietrzu otrzymuje się kryształy o temperaturze topnienia 104—106°C, zawierające 1 mol związanego w kryształach benzenu. Po osuszeniu do stałej wagi w temperaturze 80°C, otrzymuje się nie zawierającą rozpuszczalnika zasadę o temperaturze topnienia 121—122°C. Wydajność produktu równa 50 g odpowiada 84% wydajności teoretycznej.

W celu przekształcenia otrzymanej zasady w metanosulfonian, sporządza się z niej zawiesinę w 50 ml absolutnego etanolu i wprowadzając 2 m roztwór kwasu metanosulfonowego w etanolu zawiesinę zakwasza się i rozpuszcza. Roztwór zadaje się absolutnym eterem aż do trwałego zmętnienia. Krystalizacja następuje po dodaniu kryształów zaszczipających. Całość miesza się w ciągu około 2 godzin, ponownie dodaje taką samą jak poprzednio ilość eteru i miesza nadal w ciągu kolejnych 2 godzin.

Następnie w celu całkowitego zakończenia krystalizacji pozostawia się całość w ciągu nocy w lodówce. Kryształy odsączają się i przemywa mieszaniną etanol-eter, a następnie eterem. Produkt krystaliczny suszy się najpierw na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 35,5 g (90,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 162–164°C. Próbką przekrystalizowaną z układu etanol-eter wykazuje temperaturę topnienia 163–165°C.

Przykład II. (-)-2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Sposobem analogicznym jak w przykładzie I, lecz stosując optycznie czynny (—)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan wytwarza się lewoskrętny izomer 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu. Otrzymuje się produkt, o temperaturze topnienia 135°C i skręcalności optycznej $[\alpha]_D^{25} = -129^\circ$ ($c=1$ g w 100 ml metanolu), z wydajnością odpowiadającą 74% wydajności teoretycznej.

Stosując jako substrat prawoskrętny (+)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan otrzymuje się w analogiczny sposób prawoskrętny (+)-związek końcowy o skręcalności optycznej $[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ ($c=1$, metanol).

Przykład III. 2-[furylo-metylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

2,31 g (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g (0,015 mola) wodorowęglanu sodowego i 1,28 g (0,011 mola) 3-chlorometylofuranu mieszając ogrzewa się w mieszaninie 15 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterowodorofuranu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie całość odparowuje się pod próżnią, a pozostałość ekstrahuje się w warstwach chloroformu i wody. Warstwę chloroformową przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w 10–20 ml absolutnego etanolu i bezpośrednio zakwasza 5n etanolem roztworem HCl. Roztwór zadaje się absolutnym eterem aż do trwałego zmętnienia. Krysztalizujący chlorowodorek, po pozostawieniu w lodówce w ciągu nocy, odsączają się i przemywa najpierw mieszaniną etanol-eter, a następnie absolutnym eterem. Po suszeniu na powietrzu, a później w temperaturze 80°C otrzymuje się 3,0 g (96,5% wydajności teoretycznej) substancji o temperaturze topnienia 268°C, nie zmieniającej swych własności po przekrystalizowaniu z układu etanol-eter.

Przykład IV. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Stosując jako substrat 2-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan i chlorek furfurylu oraz postępując analogicznie jak w przykładzie I, otrzymuje się metanosulfonian tytułowego związku o temperaturze topnienia 156–157°C, z wydajnością odpowiadającą 55% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan i chlorek furfurylu jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 254°C, z wydajnością odpowiadającą 87% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i chlorek furfurylu jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 236°C, z wydajnością odpowiadającą 72% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. 2-[furylo-metylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 252°C, z wydajnością odpowiadającą 78% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. 2-[furylo-metylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan i 3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się tytułowy związek o temperaturze topnienia 268°C, z wydajnością odpowiadającą 81% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. 2-[furylo-metylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 278°C, z wydajnością odpowiadającą 80% wydajności teoretycznej.

Przykład X. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 2-metylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 270°C, z wydajnością odpowiadającą 86% wydajności teoretycznej.

Przykład XI. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan i 2-metylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek tytułowego związku o temperaturze topnienia 261°C, z wydajnością odpowiadającą 89% wydajności teoretycznej.

Przykład XII. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan i 2-metylo-3-chlorometylofuran jako sub-

straty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 300°C, z wydajnością odpowiadającą 97% wydajności teoretycznej.

Przykład XIII. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 2-metylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 216°C, z wydajnością odpowiadającą 71% wydajności teoretycznej.

Przykład XIV. 2-[2-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 2-etylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 133–134°C, z wydajnością odpowiadającą 94% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. 2-[2-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan i 2-etylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 285°C, z wydajnością odpowiadającą 79% wydajności teoretycznej.

Przykład XVI. 2-[2-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan i 2-etylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 165–170°C, z wydajnością odpowiadającą 95% wydajności teoretycznej.

Przykład XVII. 2-[2-etylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 2-etylo-3-chlorometylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 265–266°C, z wydajnością odpowiadającą 87% wydajności teoretycznej.

Przykład XVIII. 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i chlorek furfurylu jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 210°C.

Przykład XIX. 2-furfurylo-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i chlorek furfurylu jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowoderek tytułowego związku o temperaturze topnienia 134–135°C.

Przykład XX. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu, otrzymując 2-(5-karbometyloksyfurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który wyodrębnia się w postaci chlorowodoru wykazującego temperaturę topnienia 215°C. Chlorowoderek zmydla się na drodze ogrzewania w temperaturze wrzenia z 20% ługiem sodowym, otrzymując 2-(5-karboksyfurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan. Związek ten wyodrębnia się na drodze strącania przy odczynie o wartości pH=6,5 i krystalizacji z wodnego roztworu metanolu. Otrzymany produkt wykazuje temperaturę topnienia 290°C.

0,34 g (0,001 mola) 2-(5-karboksyfurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 0,2 g sproszkowanej miedzi i 2 ml chinoliny ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 225°C w ciągu 15 minut. Chinolinę odpędza się następnie na drodze destylacji z parą wodną, a pozostałość ekstrahuje się wodą i chloroformem. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i po przesączeniu uwalnia od miedzi. Następnie przesącza zateża się, a pozostałość krystalizuje z 1 ml benzenu. Otrzymuje się 0,12 g (40,5% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze topnienia 105–110°C. Po przekrystalizowaniu z 2 ml benzenu i 0,5 ml eteru naftowego i uprzednim odbarwieniu za pomocą węgla aktywnego, produkt końcowy wykazuje temperaturę topnienia 120–122°C.

Przykład XXI. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i chlorek 5-formylofurfurylu jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie I, otrzymuje się 2-(5-formylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan.

3,0 g (0,01 mola) 2-(5-formylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu ogrzewa się z 5,0 g 85% roztworu wodzianu hydrazyny i 2,3 g drobno sproszkowanego wodorotlenku potasowego w 20 ml glikolu trójetylenowego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5–2 godzin aż do ustania wywiązywania się azotu. Całość rozcieńcza się następnie wodą, zadaje NH_4Cl , a wytrącony produkt reakcji po zdekantowaniu wody ekstrahuje się chloroformem. Otrzymany roztwór przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i ponownie zateża. W celu oczyszczenia surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym stosując mieszaninę chloroform-metanol-stężony amoniak (95:5:0,1). Czyste frakcje łączy się i zateża. Pozostałość krystalizuje się z benzenu i suszy w temperaturze 80°C. Wydajność 0,75 g odpowiada 25% wydajności teoretycznej. Przekrystalizowany z układu etanol-eter chlorowoderek produktu wykazuje temperaturę topnienia 232°C.

Przykład XXII. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 1,0 g 30% wodnego roztworu formaldehydu (0,01 mola CH_2O) kolejno rozpuszcza się w 10 ml 50% kwasu octowego. Roztwór mieszając zadaje się 0,82 g (0,01 mola) 2-metylofuranu i miesza nadal w ciągu 15 godzin. Całość alkaliczuje się następnie dodatkiem lodu ze stężonym amoniakiem. Wytrącającą się przy tym zasadę ekstrahuje się chloroformem, roztwór chloroformowy przemawia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. W celu oczyszczenia zasadę poddaje się obróbce chromatograficznej i krystalizacji. Roztwór pozostałości zasady po zateżeniu w 50 ml chloroformu sączy się przez kolumnę wypełnioną 75 g tlenku glinowego (obojętnego, o stopniu aktywności III). Pierwsze 200–250 ml eluatu zawiera czystą zasadę. Po odparowaniu, pozostałość rozpuszcza się w 10–20 ml etanolu, roztworu zakwasza się 5n etanolem, roztworem kwasu solnego i zadaje absolutnym eterem aż do zmętnienia. Krystalizujący chlorowodorek, po pozostawieniu w lodówce w ciągu nocy, odsąca się i suszy na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 2,1 g (63% wydajności teoretycznej) produkt o temperaturze topnienia 232°C. Przekrystalizowana próbka wykazuje ponownie temperaturę topnienia 232°C.

Przykład XXIII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

2,31 g (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfanu, 1,1 g 30% wodnego roztworu formaldehydu (0,011 mola CH_2O) rozpuszcza się kolejno w 10 ml 50% kwasu octowego, a roztwór mieszając zadaje się 1,06 g (0,011 mola) 2-etylofuranu. Całość miesza się następnie w ciągu 15 godzin, a dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie XXII. Otrzymuje się 2,4 g (64% wydajności teoretycznej) chlorowodoru związku tytułowego o temperaturze topnienia 192°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu produktu z układu etanol-eter.

Przykład XXIV. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie XXII, otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 169°C, z wydajnością równą 52% wydajności teoretycznej.

Przykład XXV. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie XXII, otrzymuje się chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 140°C, z wydajnością równą 83% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVI. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylo-

furan jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie XXII, otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 147°C, z wydajnością równą 47% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie XXII, otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 151°C, z wydajnością równą 71% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVIII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty i postępując analogicznie, jak w przykładzie XXII, otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 172°C, z wydajnością równą 86% wydajności teoretycznej.

Przykład XXIX. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy- α -5,9-dwuetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty i postępując analogicznie jak w przykładzie XXII, otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 161°C, z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej.

Przykład XXX. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty i postępując analogicznie jak w przykładzie XXII, otrzymuje się z wydajnością równą 63% wydajności teoretycznej związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 128°C.

Przykład XXXI. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylofuran jako substraty i postępując analogicznie jak w przykładzie XXII, otrzymuje się z wydajnością równą 56% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 212–215°C.

Przykład XXXII. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-hydroksymetylofuran poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie XXII, otrzymując 2-(5-hydroksymetylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan. Związek ten na drodze redukcji za pomocą układu sól-etanol redukuje się do tytułowego związku, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 232°C.

Przykład XXXIII. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-

-6,7-benzomorfanu i 1,92 g (0,02 mola) świeżo przedestylowanego furfurołu rozpuszcza się w 110 ml metanolu i natychmiast w obecności 0,2 g Pd na nośniku węglowym (10% Pd) wstrząsając uwadarnia się za pomocą wodoru pod ciśnieniem normalnym. Po wchłonięciu teoretycznie obliczonej ilości wodoru, co następuje w ciągu około 45 minut, uwodornianie przerywa się, a roztwór po przesączeniu zatęża się. Brunatną pozostałość ogrzewa się krótko w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 25 ml mieszaniny chloroform-metanol-sterżony amoniak (90:10:0,1), a nierozpuszczony osad odsąca się. Przesącz chromatografuje się w kolumnie na 300 g żelu krzemionkowego stosując wspomnianą mieszaninę rozpuszczalników. Frakcje zawierające pożądaną substancję łączy się i zatęża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml etanolu dodając 60% HBr do odczynu kwaśnego, po czym roztwór zadaje się absolutnym eterem aż do zmętnienia. Po kilkudniowym pozostawieniu w lodówce, całość odsąca się i przekrystalizowuje z układu etanol-eter. Otrzymuje się 0,65 g produktu o temperaturze topnienia 195—197°C, co odpowiada 17% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIV. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

4,34 g (0,02 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu mieszając ogrzewa się w 10 ml 98% kwasu mrówkowego w temperaturze 100°C i co 6 godzin zadaje się trzykrotnie porcjami po 0,024 mola świeżo przedestylowanego furfurołu. Następnie całość w obecności lodu alkaliczuje się 2n amoniakiem. Mieszaninę tę ekstrahuje się kilkakrotnie chlorkiem metylenu, połączone ekstrakty przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość traktuje się 200 ml 4n HCl a nierozpuszczoną brunatną substancję oddziela się na drodze sączenia. Przesącz wytrząsa się kilkakrotnie z benzenem i zadaje węglem aktywnym. Całość alkaliczuje się amoniakiem i trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z wrzącego benzenu, otrzymując 1,2 g (20,5% wydajności teoretycznej) produkt o temperaturze topnienia 89—93°C, wykazującego po przekrystalizowaniu temperaturę topnienia 103—105°C (1 mol benzenu w kryształkach).

Przykład XXXV. 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIII uwadarnia się katalitycznie 2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan w obecności furfurołu, otrzymując związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 210°C.

Przykład XXXVI. 2-furfurylo-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIII uwadarnia się katalitycznie 2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan w obecności furfurołu, otrzymu-

jąc związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 134—135°C.

Przykład XXXVII. 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIII uwadarnia się katalitycznie 2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan w obecności 5-chlorofurfurołu, przy czym następuje równoczesne redukcyjne alkilowanie i odszczepienie atomu chlorowca. Chlorowodorek tytułowego związku wykazuje temperaturę topnienia 210°C

Przykład XXXVIII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIV poddaje się 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z 5-acetylofurfurolem i kwasem mrówkowym, otrzymując 2-(5-acetylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan. Związek ten w obecności wodzianu hydrazyny redukuje się sposobem Wolff'a-Kishner'a analogicznie jak w przykładzie XXI, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 172°C.

25

Przykład XXXIX. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2,45 (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu ogrzewając rozpuszcza się w 35 ml metanolu i mieszając zadaje roztworem 2,5 g węglanu potasowego w 4 ml wody. Po ochłodzeniu całości do temperatury 20°C dodaje się w ciągu 10 minut 1,74 g (0,011 mola) chlorku kwasu 2-metylofuranokarboksylowego-2, a mieszaninę reakcyjną energicznie miesza się w ciągu 5 godzin. Następnie metanol usuwa się na drodze odparowania, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Warstwę chloroformową oddziela się i przemywa 2n HCl, a później dwukrotnie wodą. Po osuszeniu chloroform usuwa się drogą odparowania. W celu usunięcia resztek chloroformu, pozostałość rozpuszcza się w benzenie, a roztwór ponownie zatęża się.

Pozostałość składającą się z 2-[3-metylofuroilo-(2)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu i nieznacznych ilości 2-(3-metylo-2-furoilo)-2'-(3-metylo-2-furoiloksy)- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu można poddawać redukcji bez uprzedniego oczyszczania (czysta substancja krystalizowana z benzenem wykazuje temperaturę topnienia 87—98°C). W tym celu substancję rozpuszcza się w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu i roztwór ten mieszając i chłodząc do temperatury 5—10°C wkrapla się do zawiesiny 0,76 g (0,02 mola) wodorku litowo-glinowego w 25 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się nadal w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Następnie całość chłodzi się na łaźni lodowej i energicznie mieszając dodaje kroplami 1,5 ml wody, po czym zadaje 75 ml nasyconego roztworu winianu dwuamonowego.

Po jednogodzinnym mieszaninę pozostawia się w rozdzielaczu, górną warstwę w czterowodorofuranie oddziela się i zatęża. Warstwę wodną wytrząsa się trzykrotnie z porcjami po 25 ml chloroformu. W połączonych ekstraktach chloroformowych rozpuszcza się pozostałość po roztworze

65

w czterowodorofuranie i otrzymany roztwór chloroformowy przemywa wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym roztwór odparowuje się pod próżnią, a otrzymany jako pozostałość produkt redukcji krystalizuje się ze metanolu. Otrzymuje się 2,2 g produktu, o temperaturze topnienia 195°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu otrzymuje się 1,6 g czystej substancji (47% wydajności teoretycznej) wykazującej temperaturę topnienia 201°C nie zmieniającą się po ponownym przekrystalizowaniu.

Przykład XL. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

a). N,O-dwu-(2-furoilo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Do zawiesziny 21,7 g 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (0,1 mola) w 217 ml absolutnego chlorku metylenu i 40 ml trójetyloaminy mieszając wkrapla się w ciągu około 1 godziny roztwór 28,7 g (0,22 mola) chlorku kwasu furanokarboksylowego-2 w 109 ml chlorku metylenu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie całość chłodzi się i przemywa w obecności lodu dwukrotnie porcjami po 100 ml 2n. kwasu solnego i trzykrotnie wodą. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym, roztwór w chlorku metylenu odparowuje się pod próżnią. Pozostałość krystalizuje podczas ekstrahowania 250 ml gorącego etanolu. Roztwór etanolowy miesza się aż do momentu ochłodzenia i pozostawia w lodówce w ciągu nocy. Osad odsącza się, przemywa absolutnym eterem i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 38,5 g (95% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 176–177°C. Próbką przekrystalizowaną ponownie z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 177–178°C.

b). 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

38,5 (0,095 mola) N,O-dwu-(furoilo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu rozpuszcza się w 770 ml absolutnego czterowodorofuranu, a roztwór mieszając i chłodząc do temperatury 5–10°C wkrapla się do zawiesziny 7,6 g (0,2 mola) wodorku litowoglinowego w 200 ml czterowodorofuranu, po czym miesza się nadal w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę chłodzi się na łaźni lodowej i energicznie mieszając zadaje 15 ml wody, po czym dodaje się 750 ml nasyconego roztworu winianu dwuamonowego. Całość miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, a dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie XXXIX. Zasadę wytrącającą się podczas odparowywania roztworu chloroformowego ekstrahuje się na ciepło 100 ml gorącego benzenu, a podczas zachodzącej natychmiast krystalizacji miesza się ekstrakt aż do momentu ochłodzenia. Całość pozostawia się w ciągu nocy w lodówce, odsącza i przemywa benzenem, a później eterem naftowym. Po suszeniu wstępnym na powietrzu osad suszy się w suszarce w temperaturze 80°C do stałej wagi. Otrzymuje się 27 g (96% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 121–122°C.

Przykład XLI. 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIX poddaje się 2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu furanokarboksylowego-2, otrzymując 2-furoilo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który za pomocą wodorku litowoglinowego redukuje się do związku tytułowego, a następnie przekształca w jego chlorowodorek o temperaturze topnienia 210°C.

Przykład XLII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XL poddaje się 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu 2-metylofuranokarboksylowego-2, otrzymując 2,2'-dwu-[3-metylofuroilo-(2)]- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 119°C, z wydajnością równą 71% wydajności teoretycznej.

Przykład XLIII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan

Z 2'-hydroksy- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2, analogicznie jak w przykładzie XL, otrzymuje się 2,2'-dwu-[3-metylofuroilo-(2)]- α -5-metylo-9-etylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego, otrzymując z wydajnością równą 57% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 177°C.

Przykład XLIV. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XL poddaje się 2'-hydroksy- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2, otrzymując 2,2'-dwu-[3-metylofuroilo-(2)]- α -5-etylo-9-metylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego. Otrzymuje się z wydajnością równą 92% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 178°C.

Przykład XLV. 2-(4-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIX poddaje się 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z 1 molem chlorku kwasu 4-metylofuranokarboksylowego, otrzymując 2-[4-metylofuroilo-(2)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego. Otrzymuje się z wydajnością równą 58% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 144–146°C.

Przykład XLVI. 2-[4-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIX poddaje się 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu 4-metylofuranokarboksylowego-3, otrzymując 2-[4-metylofuroilo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego.

Otrzymuje się z wydajnością równą 67% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 250°C.

Przykład XLVII. 2-[5-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XXXIX poddaje się 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu 5-metylofuranokarboksyłowego-3, otrzymując 2-[5-metylofuroilo-(3)]-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się wodorkiem litowoglinowym. Otrzymuje się z wydajnością równą 83% wydajności teoretycznej chlorowoderek związku tytułowego wykazujący temperaturę topnienia 248°C.

Przykład XLVIII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2-[3-metylofuroilo-(2)]-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan analogicznie jak w przykładzie XL redukuje się wodorkiem litowoglinowym. Otrzymuje się z wydajnością równą 95% związek tytułowy o temperaturze topnienia 201°C.

Przykład XLIX. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku) rozpuszcza się w 100 ml metanolu, a roztwór zadaje się 25 ml 2n NaOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym odpędza się metanol pod próżnią. Pozostałość wytrząsa się z 25 ml 2n chlorku amonowego i 50 ml chloroformu, warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Krystalizacja następuje po ekstrahowaniu na ciepło pozostałości za pomocą 10 ml gorącego benzenu. Całość chłodzi się w ciągu nocy w lodówce, odsącza i przemywa niewielką ilością benzenu, a później eterem naftowym. Po suszeniu na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C, otrzymuje się 2,65 g (98,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 121°C.

Przykład L. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

4,02 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-benzoiłoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku i wykazującego temperaturę topnienia 224°C) ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut w mieszaninie 100 ml metanolu i 25 ml 2n HCl. Całość alkaliczuje się następnie amoniakiem, a metanol odpędza się pod próżnią. Pozostałość ekstrahuje się wodą i chloroformem, warstwę chloroformową oddziela się, osusza i zatęża pod próżnią. Pozostałość przekształca się analogicznie jak w przykładzie I w metanosulfonian. Otrzymuje się 3 g (76,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 162—164°C. Po ponownym przekrystalizowaniu produkt wykazuje temperaturę topnienia 163—165°C.

Przykład LI. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) estru kwasu siarkowego ze związkiem tytułowym (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku i wykazującego temperaturę topnienia 204°C) zmydla się analogicznie jak w przykładzie L i wyodrębnia produkt reakcji w postaci metanosulfonianu. Otrzymuje się 2,9 g (74% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 163—164°C.

Przykład LII. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku) wytrząsa się z 25 ml wody, 5 ml amoniaku i 50 ml eteru. Warstwę eterową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru, a roztwór mieszając wkrapla się w temperaturze poniżej 10°C do zawiesiny 0,38 g (0,01 mola) wodoru litowoglinowego w 20 ml absolutnego eteru. Całość miesza się nadal w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej i następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się na łaźni lodowej i mieszając wprowadza kroplami 0,4 ml wody, 0,4 ml 15% NaOH i ponownie 1,2 ml wody. Osad odsącza się i przemywa eterem. Po odparowaniu przesącza, jako pozostałość otrzymuje się produkt, który analogicznie jak podano wyżej krystalizuje się z benzenu. Otrzymuje się 2,2 g (74% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 122°C.

Przykład LIII. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

3,5 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku) ogrzewa się w ciągu 30 minut z 35 g chlorowodoru pirydyny na łaźni olejowej o temperaturze 200°C. Całość chłodzi się, następnie zadaje 20 g węglanu sodowego i 50 ml wody, a pirydynę odpędza na drodze destylacji z parą wodną. Pozostałość chłodzi się, ekstrahuje chloroformem i roztwór osuszony nad siarczanem sodowym sączy przez 75 g tlenku glinowego (o stopniu aktywności III, obojętnego). Następnie odbiera się 300 ml eluatu i zatęża frakcje zawierające czystą substancję. Pozostałość krystalizuje się z benzenu, a krystaliczny produkt przekształca się w bromowoderek. W tym celu produkt krystaliczny rozpuszcza się w około 20 ml etanolu, zakwasza 60% wodnym roztworem kwasu bromowodorowego i zadaje absolutnym eterem aż do zmętnienia. Krystalizujący chlorowoderek, po kilkudniowym pozostawieniu w lodówce, odsącza się i przemywa eterem. Otrzymuje się 2,5 g (66% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 188—192°C. Substancja przekrystalizowana z układu etanol-eter wykazuje temperaturę topnienia 185—197°C.

Przykład LIV. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

3,5 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku) ogrzewa się z 21 g wodorotlenku potasowego w 140 ml glikolu dwuetylenowego w ciągu 5 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 200°C. Następnie całość rozcieńcza się 860 ml wody, zakwasza stężonym HCl i alkaliczuje amoniakiem. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 150 ml chloroformu, połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z benzenu, otrzymując 2,1 g (70% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład LV. 2-furfurylo-2'-acetoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Na drodze reakcji 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu z bezwodnikiem octowym w środowisku pirydyny otrzymuje się związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 134–135°C.

Przykład LVI. 2-furfurylo-2'-metoksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

Związek tytułowy otrzymuje się na drodze reakcji 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu z dwuazometanem w środowisku układu czterowodorofuran-eter, albo na drodze reakcji z wodorotlenkiem fenylotrójmetyloamoniowym w środowisku dwumetyloformamidu podczas ogrzewania. Produkt reakcji w znany sposób przekształca się w chlorowodorek, który wykazuje temperaturę topnienia 210°C.

Przykład LVII. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g (0,015 mola) NaHCO₃ i 1,28 g (0,011 mola) chlorku furfurylu ogrzewa się w mieszaninie 6 ml dwumetyloformamidu i 10 ml czterowodorofuranu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Całość zateża się następnie pod próżnią, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 10–20 ml absolutnego etanolu i natychmiast zakwasza 5n etanolem w roztworze kwasu solnego. Roztwór zadaje się absolutnym eterem aż do zmętnienia. Krystalizujący chlorowodorek, po pozostawieniu w ciągu nocy w lodówce, odsacza się, przemywa najpierw układem etanol-eter, a później absolutnym eterem i suszy na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 2,7 g (79,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C. Temperatura topnienia związku po przekrystalizowaniu z układu etanol-eter nie zmienia się.

Przykład LVIII. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

2,3 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g (0,015 mola) wodorowęglanu sodowego i 1,42 g (0,011 mola) 2-metylo-3-chlorometylofuranu mieszając ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w mieszaninie 6 ml dwumetyloformamidu i 10 ml czterowodorofuranu. Następnie całość zateża się pod próżnią, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Roztwór chloroformowy przemywa się dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z 70 ml acetonu i 10 ml wody. Otrzymuje się 2,4 g (73,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 159–160°C. Próbką po przekrystalizowaniu z układu aceton-woda wykazuje temperaturę topnienia 160–161°C.

Przykład LIX. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan

Związek stosowany jako substrat wytwarza się w podany niżej sposób: N-metylo-2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan odmetylowuje się za pomocą fosgeny w środowisku toluenu. Po oddzieleniu nieprzereagowanego związku N-metylowego zmydla się wyodrębniony produkt przejściowy za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego, otrzymując z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej związek odmetylowany (nor-związek).

2,3 g (0,01 mola) otrzymanego jak wyżej 2'-hydroksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfanu, 1,28 g (0,011 mola) chlorku furfurylu i 1,26 g (0,015 mola) wodorowęglanu sodowego ogrzewa się w 45 ml mieszaniny czterowodorofuran-dwumetyloformamid (2:1) w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość zateża się w wyparce obrotowej, ekstrahuje chloroformem i wytrząsa wielokrotnie z wodą. Po osuszeniu i zateżeniu, pozostałość chromatografuje się na kolumnie z tlenkiem glinowym (zasadowym, o stopniu aktywności III) za pomocą chloroformu i 1% metanolu. Czystą pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 0,5 g (16% wydajności teoretycznej) zasady o temperaturze krzepnięcia 173–176°C.

Przykład LX. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu. Otrzymuje się z wydajnością równą 56,5% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 188°C.

Przykład LXI. 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z 3-chlorometylofuranem. Otrzymuje się z wydajnością równą 74,5% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 179°C.

Przykład LXII. 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z 3-chlorometylofuranem. Wyodrębnia się z wydajnością równą 75% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 225°C.

Przykład LXIII. 2-[furylo-3]-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan reakcji z 3-chlorometylofuranem. Otrzymuje się z wydajnością równą 61% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 182°C.

Przykład LXIV. 2-[2-metylo-furylo-3]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Z 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu i 2-metylo-3-chlorometylofuranu analogicznie jak w przykładzie LVII otrzymuje się z wydajnością równą 81% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład LXV. 2-[2-metylo-furylo-3]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z 2-metylo-3-chlorometylofuranem. Z wydajnością równą 89% wydajności teoretycznej wyodrębnia się związek tytułowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 253°C.

Przykład LXVI. 2-[2-etylo-furylo-3]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z 2-etylo-3-chlorometylofuranem. Z wydajnością równą 74,5% wydajności teoretycznej wyodrębnia się związek tytułowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 265°C.

Przykład LXVII. (—)-2-furfurylo-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się (—)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu.

Przykład LXVIII. (+)-2-furfurylo-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje się (+)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu.

Przykład LXIX. 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII, z 2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku furfurylu wytwarza się chlorowodorek związku tytułowego wykazujący temperaturę topnienia 222—223°C.

Przykład LXX. 2-furfurylo-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII poddaje

się 2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu. Chlorowodorek związku tytułowego wykazuje temperaturę topnienia 202°C.

Przykład LXXI. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

0,72 g (0,002 mola) 2-(5-karboksyfurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu, 0,4 g sproszkowanej miedzi i 4 ml chinoliny ogrzewa się w ciągu 15 minut na łaźni olejowej o temperaturze 225°C. Następnie odpędza się chinolinę na drodze destylacji z parą wodną, a pozostałość ekstrahuje się wodą i chloroformem. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i przesącza. Przesącz zatęża się, a pozostałość oczyszcza chromatografując na żelu krzemionkowym (150 g żelu, rozpuszczalnik: chloroform-metanol-stężony amoniak 90:10:0,5). Frakcje zawierające czystą substancję łączy się i zatęża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z układu etanol-woda. Otrzymuje się 0,3 g (48,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 169—171°C. Substancja po przekrystalizowaniu wykazuje temperaturę topnienia 173—174°C.

Związek stosowany jako substrat wytwarza się w podany niżej sposób. 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan poddaje się, analogicznie jak w przykładzie LVII, reakcji alkilowania za pomocą chlorku 5-karbometeksyfurfurylu, otrzymując 2-(5-karbometeksyfurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, który wyodrębnia się w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 240°C. Chlorowodorek ten na drodze zmydlenia 2n ługiem sodowym przekształca się w 2-(5-karboksyfurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, który po stężeniu przy odczynie o wartości pH=6,0 wyodrębnia się i krystalizuje z układu metanol-woda. Związek ten wykazuje temperaturę topnienia 239°C.

Przykład LXXII. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,0 g (0,01 mola) 2-(5-formylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu ogrzewa się z 5,0 g 85% roztworu wodzianu hydrazyny i 2,3 g drobno sproszkowanego wodorotlenku potasowego w środowisku 20 ml glikolu trójetylenowego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wywiązywania się azotu, co trwa około 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, zadaje chlorkiem amonowym, a produkt ekstrahuje się chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża. Produkt otrzymany jako pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (200 g żelu; rozpuszczalnik: chloroform-metanol-stężony amoniak 90:10:0,5). Frakcje zawierające czystą substancję zatęża się, a pozostałość krystalizuje się w postaci chlorowodoru. Otrzymuje się 1,1 g (32% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 230—231°C.

Związek wyjściowy otrzymuje się na drodze alkilowania 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu za pomocą chlorku 5-formylofurfurylu, analogicznego jak w przykładzie I.

Przykład LXXIII. 2-[2-metylo-furfurylometylo-(3)]-2'-metoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII z 2'-metoksy-n-propylo-6,7-benzomorfanu i 2-metylo-3-chlorometylofuranu wytwarza się związek tytułowy.

Przykład LXXIV. 2-furfurylo-2'-metoksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfan

Z 2'-metoksy-5-izopropylo-6,7-benzomorfanu i chlorku furfurylu, analogicznie jak w przykładzie LVII, wytwarza się związek tytułowy.

Przykład LXXV. 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Z 2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu i chlorku furfurylu, analogicznie jak w przykładzie LVII, wytwarza się związek tytułowy.

Przykład LXXVI. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

2,1 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu, 1,1 g 30% formaldehydu (0,011 mola CH_2O) i 0,9 g (0,011 mola) 2-metylofuranu miesza się w 10 ml 50% kwasu octowego w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zateża pod próżnią i wytrząsa z wodą, chloroformem i amoniakiem (do odczynu amoniakalnego). Roztwór chloroformowy oddziela się, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika jako pozostałość otrzymuje się produkt, który krystalizuje się z 20 ml metanolu. Otrzymuje się 1,8 g (60,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 191°C.

W celu wytworzenia chlorowodoru rozpuszcza się zasadę w 15 ml absolutnego etanolu wobec dodatku 1,3 ml etanolowego roztworu kwasu solnego, roztwór ten zadaje się absolutnym eterem aż do zmętnienia, po czym krystalizuje chlorowodorek. Po pozostawieniu całości w ciągu nocy w lodówce, osad odsącza się, przemywa mieszaniną etanol-eter i suszy najpierw na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 217°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu substancji z układu etanol-eter.

Przykład LXXVII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu miesza się z 1,1 g 30% formaldehydu i 1,06 g (0,011 mola) 2-etylofuranu w 10 ml 50% kwasu octowego w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie XX. Surową zasadę otrzymaną jako pozostałość z roztworu chloroformowego krystalizuje się z układu aceton-woda.

Otrzymuje się 1,6 g (49% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 158°C. Po przekrystalizowaniu z układu aceton-woda, produkt wykazuje temperaturę topnienia 161°C.

Przykład LXXVIII. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, 2-metylofuran i wodny roztwór formaldehydu

jako substraty, i postępując analogicznie jak w przykładzie LXXVI, otrzymuje się z wydajnością równą 37% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 199°C.

Przykład LXXIX. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty, i postępując analogicznie jak w przykładzie LXXVI, otrzymuje się z wydajnością równą 42% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 169°C.

Przykład LXXX. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty, i postępując analogicznie jak w przykładzie LXXVI, otrzymuje się chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 188°C, z wydajnością równą 74% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXI. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylofuran jako substraty, i postępując analogicznie jak w przykładzie LXXVI, otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład LXXXII. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-metylofuran otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład LXXXIII. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład LXXXIV. 2-(5-etylofurfurylo)-2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Stosując 2'-acetoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, wodny roztwór formaldehydu i 2-etylofuran jako substraty, i postępując analogicznie jak w przykładzie LXXVI, otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład LXXXV. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i 1,92 g (0,02 mola) świeżo przedestylowanego furfurołu rozpuszcza się w 150 ml metanolu i uwadarnia się za pomocą wodoru w obecności 0,2 g katalizatora Pd na nośniku węglowym (10% Pd) pod ciśnieniem normalnym z zastosowaniem wstrząsania. Po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru uwodornianie przerywa się, a roztwór po przesączeniu zateża się. Brunatną pozostałość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 25 ml mieszaniny chloroform-metanol-stężony amoniak (90:10:0,1), a część nierozpuszczoną odsącza się. Przesącz chromatografuje się na kolumnie

zawierającej 300 g żelu krzemionkowego, stosując wspomnianą mieszaninę rozpuszczalników. Frakcje zawierające czystą substancję łączy się i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się w postaci chlorowodoru analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 0,8 g (24% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C.

Przykład LXXXVI. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu ogrzewa się w 10 ml 98% kwasu mrówkowego mieszając w temperaturze 100°C i co 6 godzin zadaje trzykrotnie porcjami po 1,15 g (0,012 mola) świeżo przedestylowanego furfuru. Całość następnie chłodzi się i alkalizuje amoniakiem w obecności lodu. Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, połączone ekstrakty przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość traktuje się 100 ml 4n kwasu solnego, a nierozpuszczoną brunatną substancję oddziela się drogą odsączenia. Przesącz wytrząsa się kilkakrotnie z benzenem, po czym traktuje się węglem aktywnym. Następnie mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej, analogicznie jak w przykładzie LXXXV, po czym związek tytułowy krystalizuje się w postaci chlorowodoru. Otrzymuje się 0,5 g (15% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C.

Przykład LXXXVII. 2-(3-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan w obecności 3-etylofurfuru uwadarnia się katalitycznie w sposób analogiczny jak w przykładzie LXXXV.

Przykład LXXXVIII. 2-(4-etylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan w obecności 4-etylofurfuru uwadarnia się katalitycznie w sposób analogiczny jak w przykładzie LXXXV.

Przykład LXXXIX. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LXXXV poddaje się 2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z 5-hydroksy-metylofurfurem w obecności katalitycznie zaktywowanego wodoru, otrzymując 2-(5-hydroksy-metylofurfurylo)-2'-metoksy-6,7-benzomorfan, który za pomocą układu cynk-kwas octowy redukuje się do związku tytułowego.

Przykład XC. 2-(5-metylofurfurylo)-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan w obecności 5-metylofurfuru uwadarnia się katalitycznie w sposób analogiczny jak w przykładzie LXXXV.

Przykład XCI. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan w o-

becności 5-chlorofurfuru uwadarnia się katalitycznie w sposób analogiczny jak w przykładzie LXXXV przy czym zachodzi równoczesne redukcje alkirowanie i odszczepienie atomu chlorowca. Związek tytułowy w postaci zasady wykazuje temperaturę topnienia 173—174°C.

Przykład XCII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

2,05 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu ogrzewając rozpuszcza się w 35 ml metanolu, roztwór mieszając zadaje się roztworem 2,5 g węgla potasowego w 4 ml wody. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C, do całości w ciągu 10 minut dodaje się 1,74 g (0,011 mola) chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2 i energicznie miesza w ciągu 5 godzin. Następnie pod próżnią odpędza się metanol, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Warstwę chloroformową oddziela się i przemycia najpierw 2n kwasem solnym, a później dwukrotnie wodą. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym, roztwór chloroformowy zateża się pod próżnią. W celu oddzielenia resztek wody i chloroformu, pozostałość rozpuszcza się w absolutnym metanolu, a roztwór ponownie zateża się.

Pozostałość składającą się z 2-(3-metylo-2-furfurylo)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu rozpuszcza się w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu, a roztwór mieszając i chłodząc do temperatury 5—10°C wkrapla się do zawiesiny 0,76 g (0,02 mola) wodoru litowoglinowego w 25 ml czterowodorofuranu, po czym całość nadal miesza się w ciągu noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę następnie chłodzi się na łaźni lodowej i energicznie mieszając wkrapla do niej 1,5 ml wody oraz zadaje 75 ml nasyconego roztworu winianu dwuamonowego. Po jednogodzinnym mieszaniu oddziela się w rozdzielaczu warstwę czterowodorofuranową i zateża ją pod próżnią. Warstwę wodną wytrząsa się trzykrotnie z porcjami po 25 ml chloroformu. W połączonych ekstraktach chloroformowych rozpuszcza się pozostałość po zateżeniu roztworu czterowodorofuranowego, a otrzymany roztwór przemycia się wodą. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym, całość zateża się pod próżnią, a produkt reakcyjny otrzymany jako pozostałość oczyszcza się na drodze krystalizacji z eteru gałtowego, a następnie z układu metanol-woda. Otrzymuje się 1,7 g (57% wydajności teoretycznej) produkt o temperaturze topnienia 162°C, nie zmieniającej się po ponownym przekształtowaniu substancji.

Przykład XCIII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Z 2,3 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu sporządza się w 23 ml absolutnego chlorku metylenu zawiesinę i po dodaniu 4 ml trójetyloaminy mieszając zadaje się po kropli 3,2 g (0,022 mola) chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2. Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi się i w obecności lodu przemycia najpierw dwukrotnie porcjami po 10 ml 2n kwasu solnego, a później trzykrotnie wodą. Roz-

twór w chlorku metylenu po osuszeniu nad siarczanem sodowym zateża się pod próżnią. W celu odpędzenia resztek chlorku metylenu i wody rozpuszcza się pozostałość w absolutnym benzenie, a otrzymany roztwór ponownie zateża się pod próżnią. Pozostałość składająca się z N,O-dwu-(3-metylo-2-furoilo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu, stosując 0,76 g (0,02 mola) wodorku litowoglinowego redukuje się i przerabia chemicznie, analogicznie jak w przykładzie XCII. Podczas traktowania eterem naftowym otrzymuje się 3,0 g substancji, którą oczyszcza się na drodze krystalizacji z układu metanol-woda. Wydajność 2,2 g produktu o temperaturze topnienia 120°C odpowiada 67,5% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIV. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, z 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2 otrzymuje się z wydajnością równą 21,5% wydajności teoretycznej chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 171°C.

Przykład XCV. 2-(4-metylofurfurylo)-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, z 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 4-metylofuranokarboksylowego-2 otrzymuje się z wydajnością równą 57,5% wydajności teoretycznej chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 214°C.

Przykład XCVI. 2-[4-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, z 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 4-metylofuranokarboksylowego-3 otrzymuje się z wydajnością równą 60% wydajności teoretycznej chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 278°C.

Przykład XCVII. 2-[5-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, z 2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-3 otrzymuje się z wydajnością równą 58% wydajności teoretycznej chlorowodorek związku tytułowego o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład XCVIII. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, z 2'-metoksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2 otrzymuje się związek tytułowy.

Przykład XCIX. 2-(3-metylofurfurylo)-2'-metoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, 2'-metoksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2, otrzymując 2-[3-metylo-furoilo-(2)]-2'-me-

toksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, który za pomocą wodorku litowoglinowego redukuje się do związku tytułowego.

Przykład C. 2-[furylometylo-(3)]-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII, poddaje się 2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu furanokarboksylowego, otrzymując 2-[furoilo-(3)]-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego do związku tytułowego.

Przykład CI. 2-[4-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII poddaje się 2'-benzyloksy-5-etylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem kwasu 4-metylofuranokarboksylowego-3, otrzymując 2-[4-metylofuroilo-(3)]-benzyloksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, który redukuje się za pomocą wodorku litowoglinowego do 2-[4-metylo-furylometylo-(3)]-2'-benzyloksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu. Ze związku tego odszczepia się zabezpieczającą grupę benzyloksylową na drodze katalitycznego uwodornienia, a związek tytułowy wyodrębnia się w postaci chlorowodorku o temperaturze topnienia 278°C.

Przykład CII. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) chlorowodorku 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku, rozpuszcza się w 100 ml metanolu, roztwór zadaje 25 ml 2n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym metanol odpędza się pod próżnią. Pozostałość wytrząsa się z 25 ml 2n chlorku amonowego i 50 ml chloroformu, warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml absolutnego etanolu z dodatkiem 2,0 ml 5n etanolowego roztworu kwasu solnego, a otrzymany roztwór zadaje się absolutnym eterem aż do zmetnienia. Krystalizujący chlorowodorek związku tytułowego, po pozostawieniu w lodówce w ciągu nocy, odsącza się i przemywa najpierw układem etanol-eter, a następnie absolutnym eterem. Otrzymuje się 3,5 g (94% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 242°C.

Przykład CIII. 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan poddaje się reakcji z bezwodnikiem octowym w pirydynie i wyodrębnia się związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 222—223°C.

Przykład CIV. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) chlorowodorku 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku ogrzewa-

się w mieszaninie 100 ml metanolu i 25 ml 2n kwasu solnego w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Całość alkalizuje się następnie amoniakiem, a metanol odpędza się pod próżnią. Pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą, warstwę chloroformową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje w postaci chlorowodoru, analogicznie jak w przykładzie CII. Otrzymuje się 2,5 g (75% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C.

Przykład CV. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,8 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku wytrząsa się z 25 ml wody, 5 ml 2n amoniaku i 50 ml eteru. Warstwę eterową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru, a roztwór mieszając i chłodząc do temperatury 10°C wkrapla się do zawiesiny 0,38 g (0,01 mola) wodoru litowoglinowego w 20 ml absolutnego eteru. Całość miesza się nadal w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin, a następnie ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się na łaźni lodowej i mieszając zadaje 0,4 ml wody, 0,4 ml 15% ługu sodowego i ponownie 1,2 ml wody. Osad odsącza się i przemywa eterem. Po odparowaniu przesącza otrzymuje się jako pozostałość produkt, który krystalizuje się w postaci chlorowodoru w sposób analogiczny jak w przykładzie CIV. Otrzymuje się 2,7 g (80,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C.

Przykład CVI. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,5 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku, ogrzewa się w ciągu 30 minut z 35 g chlorowodoru pirydyny na łaźni olejowej o temperaturze 200°C. Całość chłodzi się, zadaje 20 g sody i 50 ml wody i odpędza pirydynę na drodze destylacji z parą wodną. Następnie mieszaninę chłodzi się, ekstrahuje chloroformem, a osuszony nad siarczanem sodowym roztwór sączy się przez warstwę 75 g tlenku glinowego (o stopniu aktywności III, obojętnego), po czym zbiera się około 300 ml eluatu, frakcje zawierające czystą substancję łączy się i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się w postaci chlorowodoru, analogicznie jak w przykładzie CII. Otrzymuje się 1,1 g (32% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 241°C.

Przykład CVII. 2-furfurylo-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

Związek tytułowy otrzymuje się z 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu na drodze reakcji z wodorotlenkiem fenylu-trójmetrylo-amoniowym w środowisku dwumetyloformamidu podczas ogrzewania, albo na drodze reakcji z dwuazometanem w środowisku układu czterowodorofu-

ran-eter. Produkt reakcji krystalizuje się w postaci chlorowodoru, który wykazuje temperaturę topnienia 202°C.

5 Przykład CVIII. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

3,5 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-furfurylo-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu, wytworzonego jednym ze sposobów według wynalazku, ogrzewa się z 21 g wodorotlenku potasowego w środowisku 140 ml glikolu dwuetylenowego w ciągu 5 godzin na łaźni olejowej o temperaturze 200°C. Całość rozcieńcza się następnie 900 ml wody, zakwasza stężonym kwasem solnym i później alkalizuje amoniakiem. Roztwór reakcyjny ekstrahuje się chloroformem, połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się w postaci chlorowodoru, analogicznie jak w przykładzie CII. Otrzymuje się 2,0 g (60% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 242°C.

25 Przykład CIX. 2-(2-metylo-3-furylometylo)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan

2-(2-metylo-3-furoilo)-2'-benzoiloksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan, wytworzony jednym ze sposobów według wynalazku, redukuje się wodorkiem litowoglinowym, analogicznie jak w przykładzie XCH. Otrzymuje się z wydajnością równą 66% wydajności teoretycznej związek tytułowy o temperaturze topnienia 160—161°C.

35 Przykład CX. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-metoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan, wytworzony jednym ze sposobów według wynalazku, metyluje się dwuazometanem w środowisku układu czterowodorofuran-eter.

40 Przykład CXI. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-acetoksy-5-etylo-6,7-benzomorfan

2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-5-etylo-6,7-benzomorfan acetyluje się chlorkiem acetyl w pirydynie, otrzymując związek tytułowy.

45 Przykład CXII. 2-furfurylo-2'-hydroksy-5-n-butylo-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie I poddaje się 2'-hydroksy-5-n-butylo-6,7-benzomorfan reakcji z chlorkiem furfurylu. Otrzymuje się z wydajnością równą 56% wydajności teoretycznej związek tytułowy w postaci zasady o temperaturze topnienia 158—160°C.

55 Przykład CXIII. Chlorowodorek 2-furfurylo-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII z 1,42 g 2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu furanokarboksylowego-2 otrzymuje się 2-[furoilo-(2)]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan, który następnie redukuje się za pomocą wodoru litowoglinowego. Otrzymuje się związek tytułowy z wydajnością równą 45% wydajności teoretycznej. Chlorowodorek tego związku po przekrystalizowaniu z układu

etanol-eter wykazuje temperaturę topnienia 191—192°C.

Przykład CXIV. 2-[furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie LVII z 1,42 g 2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu i 3-chlorometylofuranu otrzymuje się z wydajnością równą 67% wydajności teoretycznej związek tytułowy. Chlorowodorek tego związku po przekrystalizowaniu z układu eter-etanol wykazuje temperaturę topnienia 239—240°C.

Przykład CXV. 2-[2-metylo-furylometylo-(3)]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Przykład CXV/A. 2-furfurylo-2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy- α -5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu z 1,0 g 98% kwasu mrówkowego miesza się i ogrzewa do temperatury 150°C aż do otrzymania stopu, który utrzymuje się w tej temperaturze jeszcze przez 15 minut. Następnie dodaje się 1,05 g (0,011 mola) świeżo przedestylowanego furfurolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną jeszcze 30 minut do temperatury 150°C. Następnie dodaje się 50 ml 2n HCl i ogrzewa do wrzenia. Mieszanie jeszcze gorącą przenosi się do rozdzielacza. Po oziębieniu naczynia reakcyjne płucze się w 50 ml chloroformu i 75 ml 2n amoniaku i połączone popłuczyny przenosi do rozdzielacza. Po energicznym wytrząsaniu i pozostawieniu przez pewien czas rozdziela się utworzone fazy. Warstwę wodną ekstrahuje się 25 ml chloroformu, połączone roztwory chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z 10 ml benzenu. Wydajność 1,7 g, co odpowiada 57,5% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia otrzymanego po dwukrotnym przekrystalizowaniu i wysuszeniu w temperaturze 50°C wynosi 104—106°C. Substancja zawiera 1 mol krystalicznego benzenu, który można usunąć.

Analogicznie jak w przykładzie XCIII z 2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 2-metylofuranokarboksylowego-3 otrzymuje się 2,2'-dwi-[2-metylofuroilo-(3)]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan, który następnie redukuje się za pomocą wodoru litowoglinowego. Wydajność odpowiada 70% wydajności teoretycznej. Chlorowodorek po przekrystalizowaniu z układu etanol-eter wykazuje temperaturę topnienia 222—223°C.

Przykład CXVI. 2-[3-metylo-furylometylo-(2)]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Analogicznie jak w przykładzie XCII z 2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu i chlorku kwasu 3-metylofuranokarboksylowego-2 otrzymuje się z wydajnością równą 52% wydajności teoretycznej związek tytułowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 235—236°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1,

w którym R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub butylowy, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że benzomorfan o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy, lub acylowy, poddaje się reakcji z pochodną furylometylową o wzorze 3, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, lub podstawnik dający się przekształcić na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, w rodnik metylowy lub etylowy, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, grupę alkilo- lub arylosulfonyloksylową, korzystnie grupę p-toluenosulfonyloksylową, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R₁, R₂, R₃ i Z mają wyżej podane znaczenie, albo 6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się reakcji z formaldehydem i z pochodną furanu o wzorze 5, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze 4, albo 6,7-benzomorfan o ogólnym wzorze 2 poddaje się, w obecności katalitycznie zaktywowanego wodoru lub kwasu mrówkowego, reakcji z furylometanolem o wzorze 6, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze 4, albo 6,7-benzomorfan o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o ogólnym wzorze 8, w którym R₁, R₂, R₃ i Z mają wyżej podane znaczenie, i produkt o wzorze 8 redukuje się za pomocą wodoru metalu, korzystnie wodoru kompleksowego, otrzymując związek o ogólnym wzorze 4, w którym R₁, R₂ i Z mają wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy, i jeśli w podanych reakcjach otrzymano związek o wzorze 4, w którym Z ma inne znaczenie niż podstawnik R₃, wówczas przekształca się podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, przy czym ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się związek o wzorze 4a, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub acylowy, a ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, metyluje lub acetyluje się związek o wzorze 4a, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza atom wodoru, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-(furylometylo)-6,7-benzomorfanu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru albo rodnik metylowy lub acetylowy, R₁ i R₂ mogą być takie same lub różne i oznaczają rodnik metylowy lub etylowy, a R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy lub etylowy, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają

wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze 3, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy lub podstawnik, który na drodze chemicznej reakcji można przeprowadzić w rodnik metylowy lub etylowy, a X oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, lub grupę alkilo- albo arylosulfonyloksylową, zwłaszcza grupę tosyłową, otrzymując związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 i Z mają wyżej podane znaczenie lub α -5,9-dwualkilo-6,7-benzomorfan o wzorze 2 poddaje się reakcji z pochodną furanową o wzorze 5, w którym Z ma wyżej podane znaczenie otrzymując związek o wzorze 4 lub α -5,9-dwu-alkilo-6,7-benzomorfan o wzorze ogólnym 2 wprowadza się w reakcję z aldehydem furanu o wzorze ogólnym 6, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalitycznie wzbudzonego wodoru lub kwasu mrówkowego, otrzymując związek o wzorze ogólnym 4 lub α -5,9-dwualkilo-6,7-benzofuran o wzorze ogólnym 2 wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 , R_2 , R_4 i Z mają znaczenie wyżej podane, redukuje się zwłaszcza związkiem kompleksowym, wodorkiem metalu do związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy lub aralkilowy i o ile otrzymuje się związek o wzorze 4, w którym Z nie ma znaczenia takiego jak R_2 , podstawnik Z przekształca się za pomocą reakcji chemicznej w atom wodoru lub grupę metylową albo etylową i ewentualnie celem otrzymania związku o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze ogólnym 4a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, odalkilowuje się lub odacylowuje i ewentualnie celem otrzymania związku o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę metylową lub acetylową, związek o wzorze ogólnym 4a, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru, metyluje się lub acetyluje i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w jego fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-(furylometylo)-5-alkilo-6,7-benzomorfanu o wzorze ogólnym 1b, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo acetylowy, R_1 oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub n-butyłowy, a R_2 oznacza atom wodoru albo rodnik metylowy lub etylowy, benzomorfan o wzorze ogólnym 2a, w którym R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy wprowadza się w reakcję z pochodną furylometylową o wzorze ogólnym 3, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy lub podstawnik, który drogą reakcji chemicznej może zostać przeprowadzony w atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy, a X oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu lub grupę alkilo- lub arylosulfonyloksylową, zwłaszcza tosyłową, otrzymując związek o wzorze

ogólnym 4b, w którym R' , R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie lub benzomorfan o wzorze ogólnym 2 wprowadza się w reakcję z formaldehydem i pochodną furanową o wzorze ogólnym 5, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze ogólnym 4b, albo benzomorfan o wzorze ogólnym 2a poddaje się reakcji z aldehydem furanowym o wzorze ogólnym 6, w którym Z ma wyżej podane znaczenie w obecności katalitycznie wzbudzonego wodoru lub kwasu mrówkowego, otrzymując związek o wzorze ogólnym 4b, albo benzomorfan o wzorze ogólnym 2a wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 8a, w którym R' , R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie redukuje się kompleksowym wodorkiem metalu do związku o wzorze ogólnym 4b, w którym R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy albo aralkilowy i o ile otrzymuje się związek o wzorze 4b, w którym Z ma inne znaczenie niż R_2 podstawnik Z przekształca się na drodze chemicznej w atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy i ewentualnie w celu wytworzenia związku o wzorze ogólnym 1b, w którym R oznacza atom wodoru związek o wzorze ogólnym 4b, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy odacylowuje się lub odalkilowuje i ewentualnie celem otrzymania związku o wzorze ogólnym 1b, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze ogólnym 4b, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru, metyluje się lub acetyluje i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1b ewentualnie przeprowadza się fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1c, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo acetylowy, a R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy 2'-hydroksy-6,7-benzomorfan poddaje się reakcji z halogenkiem, zwłaszcza z chlorkiem kwasu furano-2-karboksylowego i otrzymany związek redukuje kompleksowym wodorkiem metalu albo 2'-hydroksy-6,7-benzofuran poddaje się reakcji z halogenkiem zwłaszcza z chlorkiem kwasu 2-2-metylofurano-3-karboksylowego i otrzymany związek redukuje albo 2'-hydroksy-6,7-benzomorfan poddaje się reakcji z 3-chlorometylofuranem, przy czym otrzymane produkty końcowe ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

5. Sposób według zastrz. 1-4, **znamienny tym**, że jako substraty stosuje się racematy, mieszaniny racemiczne lub optycznie czynne izomery związków wyjściowych o wzorze 2.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym Z oznacza grupę karboksylową, dekarboksyluje się, a związek o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę formylową, hydroksymetylową, acetylową, formy-

lometylową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, redukuje się.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych lub mieszanin rozpuszczalników organicznych, korzystnie w środowisku mieszaniny dwumetyloformamidu i czterowodorofuranu.

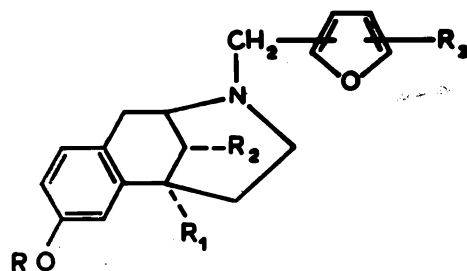
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -10°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

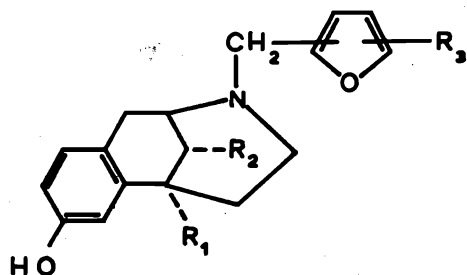
reakcje N- lub O-acylowania lub N-alkilowania prowadzi się w obecności środków wiążących kwas.

5 10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako środek wiążący kwas stosuje się aminy, węglany metali, wodorowęglany, wodorotlenki lub tlenki.

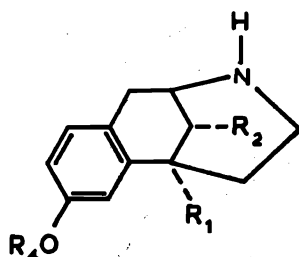
10 11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako aminę stosuje się trójetyloaminę lub dwucykloheksyloetyloaminę, jako węglan metalu stosuje się węglan sodowy lub potasowy, a jako wodorowęglan metalu stosuje się wodorowęglan sodowy.



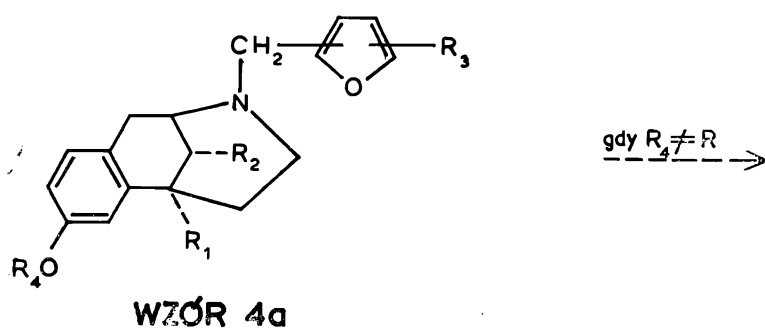
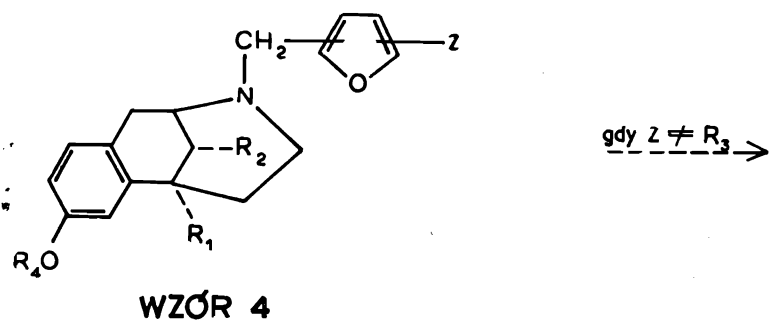
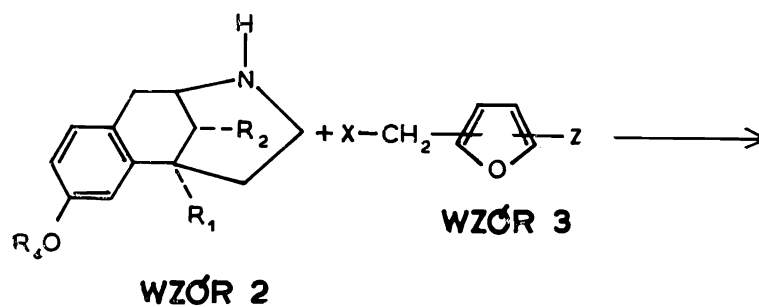
WZÓR 1

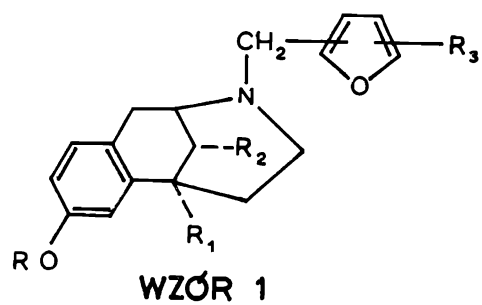


WZÓR 1a

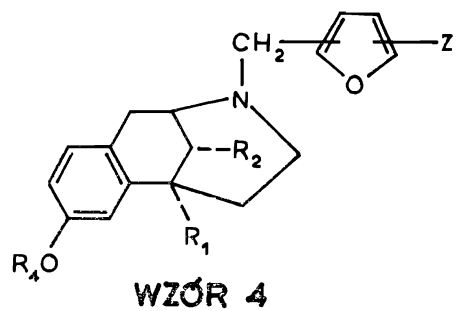
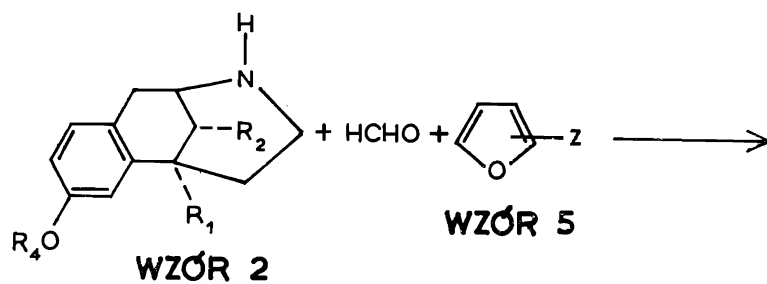


WZÓR 2

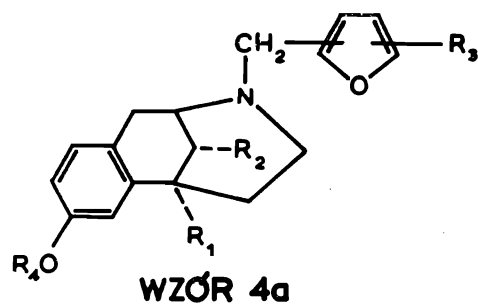




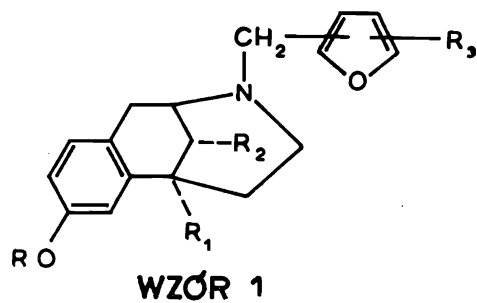
SCHEMAT 1



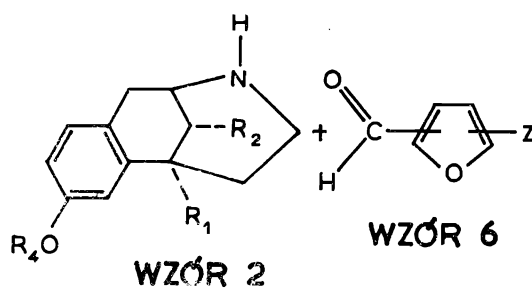
gdy $Z \neq R_3$ $\longrightarrow$



gdz $R_4 \neq R$ $\Rightarrow$

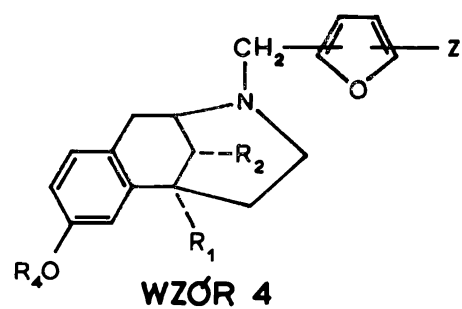


SCHEMAT 2

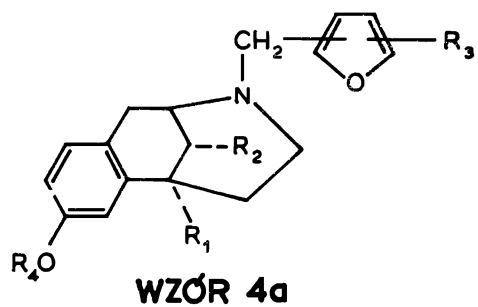


CZYTELNI

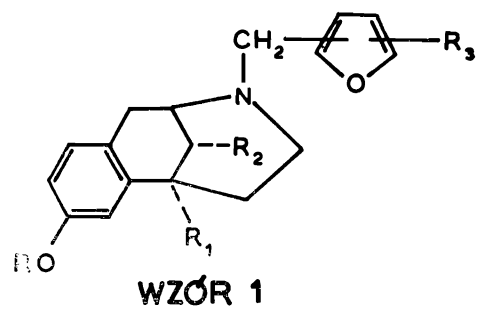
Urzedu Patentowego



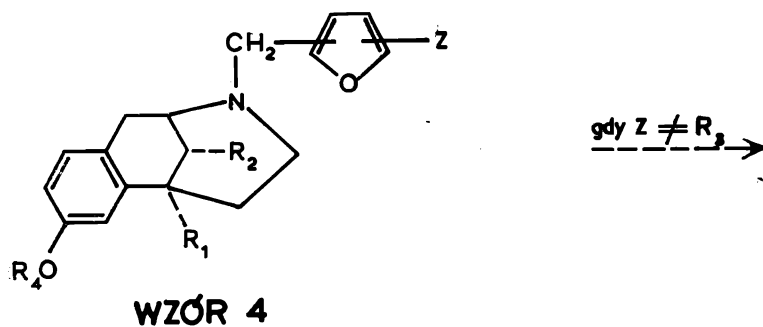
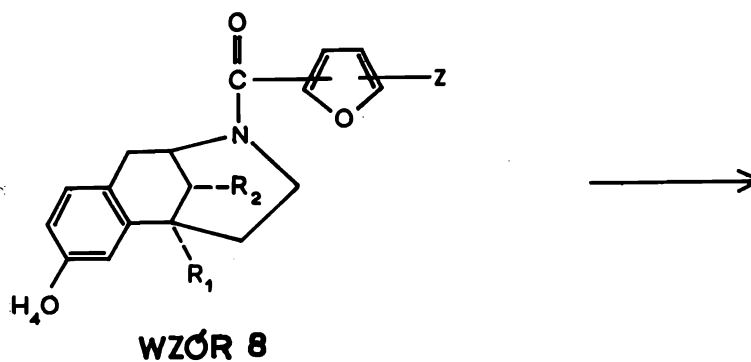
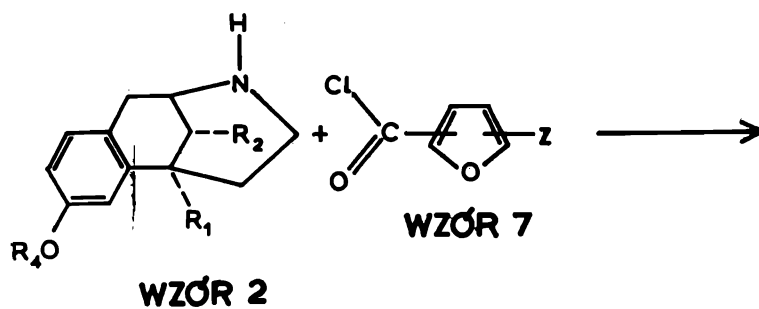
gdy $Z \neq R_3$ →



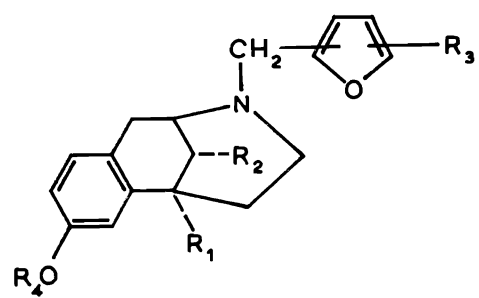
gdy $R_4 \neq R$ →



SCHEMAT 3

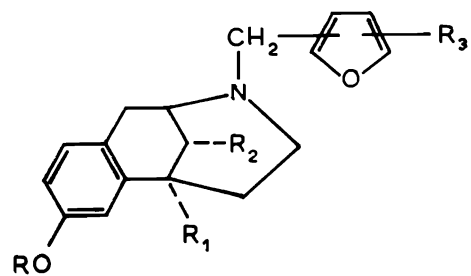


CZYTELNIA
Urzedu Patentowego



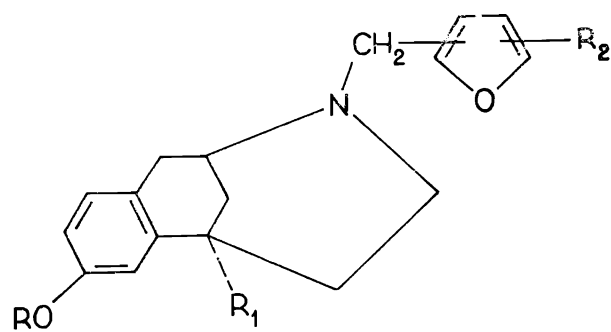
WZÓR 4a

gdy $\text{R}_4 \neq \text{R}$ $\longrightarrow$

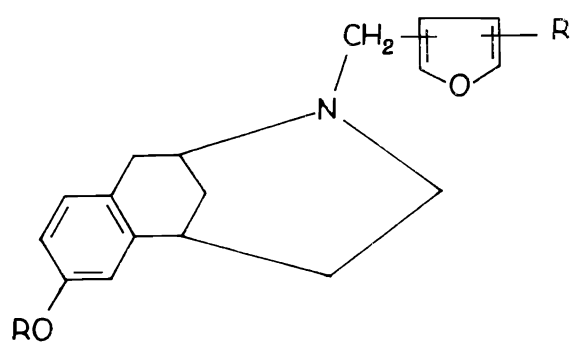


WZÓR 1

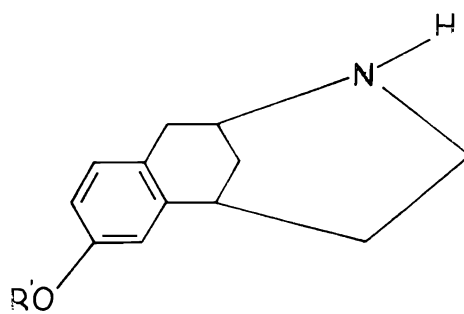
SCHEMAT 4



WZÓR 1b

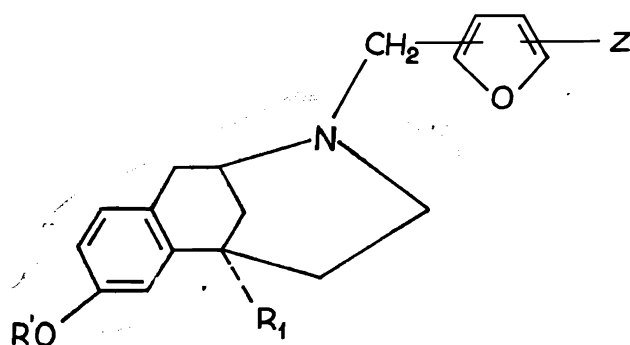


WZÓR 1c

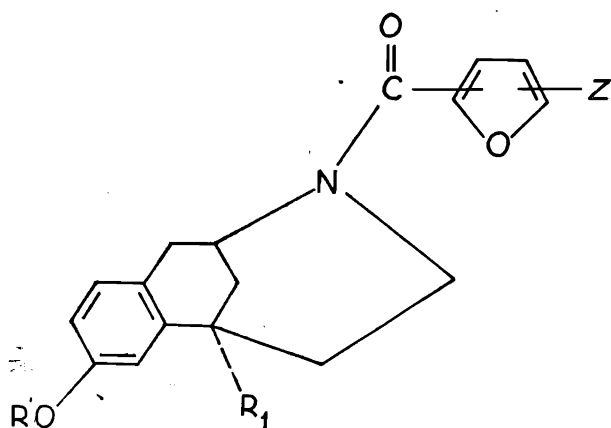


WZÓR 2a

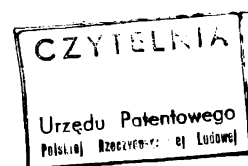
WZÓR 2a



WZÓR 4b



WZÓR 8a



ERRATA

Strona 13, łam 25, wiersz 8

jest: furlometylo
powinno być: furylometylo

Strona 16, łam 31, wiersz 20

jest: bezomorfanu
powinno być: benzomorfanu