



12 PATENTSCHRIFT A5



11

616 420

21 Gesuchsnummer: 3933/79

62 Teilgesuch von: 10024/75

22 Anmeldungsdatum: 31.07.1975

30 Priorität(en): 05.08.1974 DE 2437610

24 Patent erteilt: 31.03.1980

45 Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1980

73 Inhaber:
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh. (DE)

72 Erfinder:
Dr. Herbert Merz, Ingelheim/Rhein (DE)
Dr. Adolf Langbein, Ingelheim/Rhein (DE)
Dr. Gerhard Walther, Bingen/Rhein (DE)
Dr. Klaus Stockhaus, Bingen/Rhein (DE)

74 Vertreter:
Brühwiler, Meier & Co., Zürich

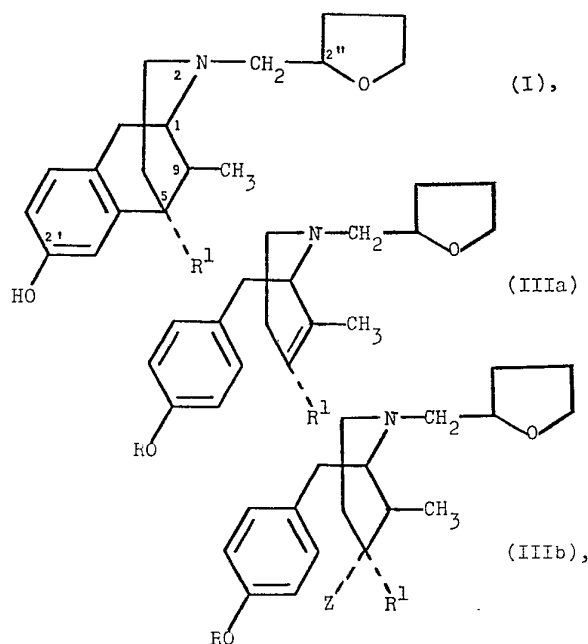
54 Verfahren zur Herstellung von neuen 5,9-disubstituierten 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen.

57 Neue 5,9-disubstituierte 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphone der nebenstehenden Formel I, worin R¹ Methyl oder Phenyl

bedeutet, werden hergestellt, indem man entsprechend substituierte Tetrahydrofurfuryl-benzylpiperidine (der Formeln IIIa und IIIb) cyclisiert, wobei gleichzeitig R abgespalten wird.

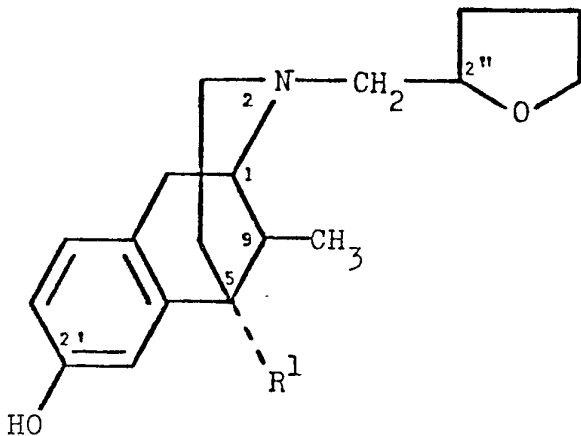
Die erhaltenen Basen der Formel I können anschliessend in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders hervorzuheben ist ihre analgetische Wirkung, welche diejenige des Morphins häufig übertrifft, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Morphins, z.B. die Suchtwirkung, zu zeigen.



PATENTANSPRÜCHE

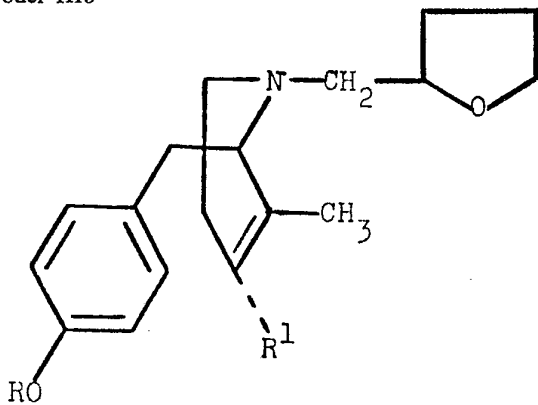
1. Verfahren zur Herstellung von neuen 5,9-disubstituierten 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der Formel I



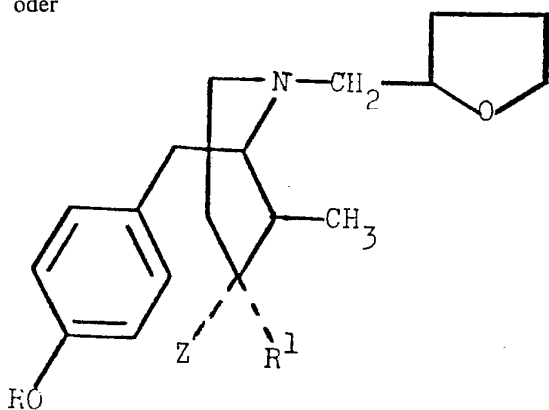
worin

R^1 Methyl oder Phenyl

bedeutet, sowie von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



oder



worin

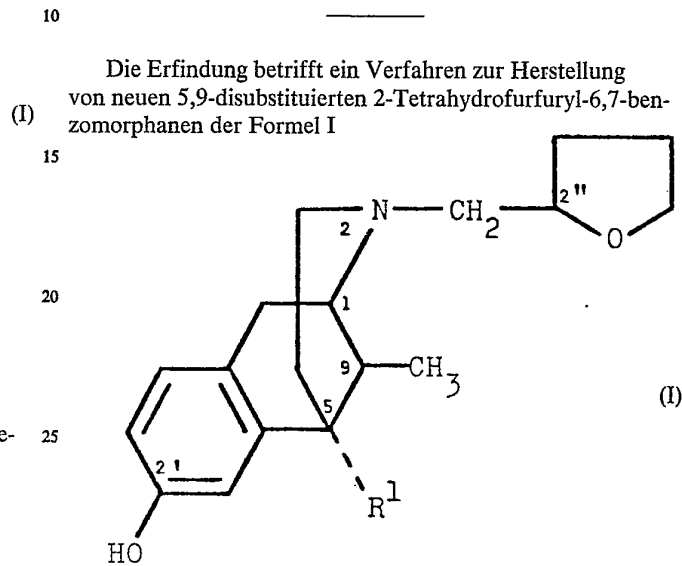
R einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Acylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen; und

Z Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy, Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy bedeuten, in Gegenwart saurer Katalysatoren cyclisiert, wobei gleichzeitig eine Spaltung der O-Acyl- bzw. O-Alkylgruppen stattfindet, und die Verfahrensprodukte gegebenen-

falls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IIIa bzw. IIIb mit racemischem Tetrahydrofurfurylrest verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IIIa bzw. IIIb mit optisch aktivem Tetrahydrofurfurylrest verwendet.



worin

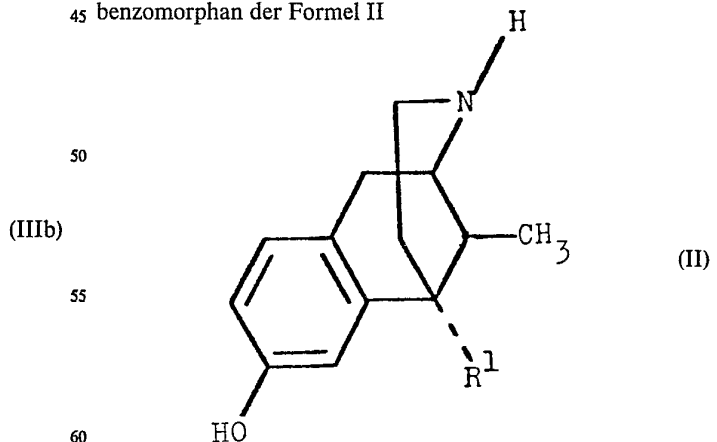
R^1 Methyl oder Phenyl

bedeutet, sowie von deren Säureadditionssalzen.

(IIIa) In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I sind die Substituenten in 5- und 9-Stellung des carbocyclischen Ringes trans-ständig angeordnet.

Als besonders bevorzugt sind 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9- β -dimethyl-6,7-benzomorphan und dessen Stereoisomere zu erwähnen.

Bei der oben gegebenen Definition der Verbindungen der Formel I ergibt sich bezüglich der Stereochemie folgende Situation: Das den Verbindungen zugrundeliegende Norbenzomorphan der Formel II



besitzt drei Asymmetriezentren. Wegen des starren Einbaus der Asymmetriezentren C-1 und C-2 in ein überbrücktes Ringsystem und wegen der Festlegung der Konfiguration am C-9 (Beschränkung auf die β -Reihe) existieren die der Formel I zugrundeliegenden Norverbindungen der Formel II jedoch nur in einer einzigen racemischen Form und den zugehörigen optischen Antipoden:

Bezeichnung	Form von II	Konfiguration
(±) - II	racemisch	—
(-) - II	linksdrehend	1 R, 5 R, 9 S
(+) - II	rechtsdrehend	1 S, 5 S, 9 R

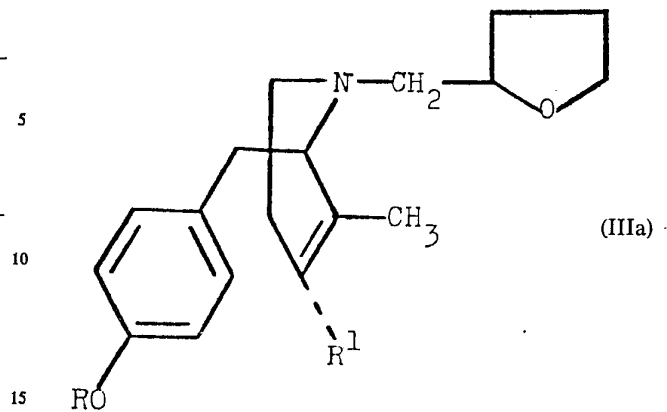
Mit der N-Tetrahydrofurfuryl-Substitution tritt ein zusätzliches Asymmetriezentrum im Molekül auf (am C-2'' im Tetrahydrofuranring). Es ist daher zu erwarten, dass sich unter der oben definierten Formel I zwei Reihen (I, 1) und (I, 2) von racemischen Diastereomeren und die zugehörigen optischen Antipoden verbergen, die ihre Existenz folgenden Kombinationsmöglichkeiten verdanken:

Bezeichnung	Benzomorphan	Konfiguration		
		N-Tetrahydrofurfuryl-Rest		
I, 1	1 R, 5 R, 9 S(-) 1 S, 5 S, 9 R(+)	D(-)	racemisches Diastereomeres 1	
		L(+)		
I, 2	1 R, 5 R, 9 S(-) 1 S, 5 S, 9 R(+)	L(+)	racemisches Diastereomeres 2	
		D(-)		

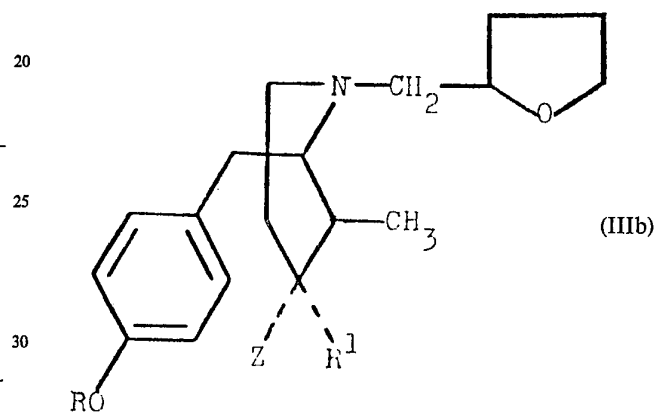
Welche der zu (I, 1) bzw. zu (I, 2) gehörenden optischen Antipoden die linksdrehende und welche die rechtsdrehende Form ist, lässt sich grundsätzlich nicht allein aufgrund der Konfiguration angeben, sondern ergibt sich nur aus der Messung im Polarimeter. Soweit optische Drehungen gemessen wurden, hat sich gezeigt, dass die Drehrichtung des Grundkörpers II durch die Einführung des D-(-)- oder L-(+)-Tetrahydrofurfuryl-Restes nicht verändert wird.

Bezüglich der Nomenklatur der Verbindungen der Formel I ergibt sich bei den optisch aktiven Verbindungen keine Schwierigkeit, wie aus der oben angeführten Tabelle ersichtlich ist. Verwendet man die Kennzeichnung 1 R, 5 R, 9 S bzw. 1 S, 5 S, 9 R, so ist damit die Konfiguration am C-9 eindeutig festgelegt und in der chemischen Bezeichnung kann das «β» entfallen. Bei den racemischen Verbindungen kann man dagegen nicht vorhersagen, welches der beiden möglichen Diastereomeren vorliegt. In der Erfindungsbeschreibung werden beide racemischen Diastereomeren durch (±) gekennzeichnet und voneinander durch den Zusatz «Diastereomeres 1» bzw. «Diastereomeres 2» unterschieden, wobei 1 und 2 die Reihenfolge der Isolierung bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



oder



35 worin

R einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Acylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen; und

Z Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy, Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy

40 bedeuten, in Gegenwart saurer Katalysatoren cyclisiert, wobei gleichzeitig eine Spaltung der O-Acyl- bzw. O-Alkylgruppen stattfindet, und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

45 Die Cyclisierung kann unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff durchgeführt oder mit starken Säuren, z.B. Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure, vorzugsweise bei Temperaturen von 100 bis 150°C, bewirkt werden.

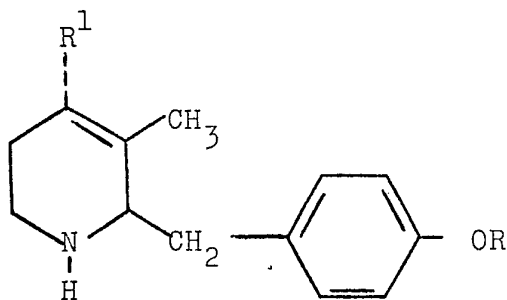
50 Unter den bei der Cyclisierung herrschenden Reaktionsbedingungen findet gleichzeitig eine Spaltung der O-Acyl- bzw. O-Alkylgruppen statt.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte können aus den Ansätzen mit Hilfe üblicher Methoden isoliert werden. Gegebenenfalls können die erhaltenen Rohprodukte unter Anwendung besonderer Verfahren, z.B. der Säulenchromatographie, gereinigt werden, ehe man sie in Form der Basen oder geeigneter Säureadditionsverbindungen kristallisiert.

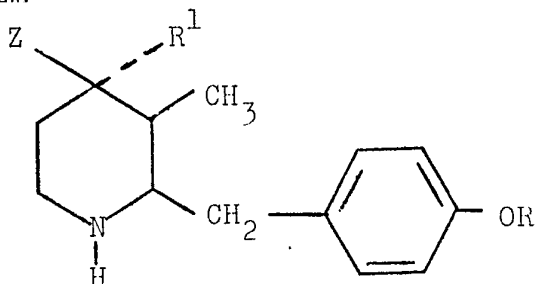
Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner sind die gewonnenen Reaktionsprodukte entweder sterisch einheitliche Verbindungen oder Gemische aus racemisch bzw. optisch aktiven Diastereomeren.

Diastereomere können aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nach bekannten Verfahren, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Racemische Verbindungen können mit Hilfe üblicher Methoden zur Racematspaltung in die entsprechenden optischen Antipoden aufgetrennt werden.

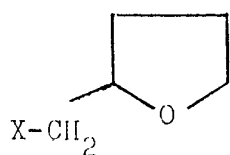
Die Ausgangsverbindungen der Formeln IIIa und IIIb können erhalten werden, indem literaturbekannte Piperidine der Formel IV bzw. V



bzw.



mit einer Verbindung der Formel VI



worin X eine nucleophil entfernbare Gruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Brom oder Jod, oder eine Arylsulfonyloxy-, Aralkylsulfonyloxy- oder eine Alkylsulfonyloxygruppe, bedeutet, umgesetzt.

Die optisch aktiven Tetrahydrofurfurylhalogenide der Formel VI können aus den bekannten optisch aktiven Alkoholen (F.C. Hartmann und R. Barker, J. Org. Chem. 29 (1964) 873-877) durch Halogenierung, z.B. mit Phosphor-pentachlorid oder Phosphor-pentabromid (Org. Synth. 23, 88) hergestellt werden:

L-(+)-Tetrahydrofurfurylalkohol: $[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$ (c = 5, Nitromethan)
Kp 76° / 16 mm Hg

D(-)-Tetrahydrofurfurylalkohol: $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$ (c = 5, 55 Nitromethan)
Kp 76° / 16 mm Hg

L-(+)-Tetrahydrofurfurylbromid: $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ$ (c = 5, Nitromethan)
Kp 66 - 67° / 16 mm Hg

D(-)-Tetrahydrofurfurylbromid: $[\alpha]_D^{25} = -3,8^\circ$ (c = 5, Nitromethan)
Kp 67° / 16 mm Hg.

Durch Umsetzung der Tetrahydrofurfurylalkohole mit Sulfonsäurehalogeniden sind entsprechende Sulfonsäure-ester darstellbar.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise

5 Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, oder organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlortheophyllin, Methansulfonsäure und Äthanphosphonsäure.

15 Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze üben eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders ausgeprägt ist die analgetische Wirkung, die z.B. an der Maus im Writhing-Test, Hot-Plate-Test und Haffner-

20 Test demonstriert werden kann. Die wirksamsten Vertreter erreichen bei subkutaner Injektion je nach Test das Zehn- bis Dreissigfache der Stärke des Morphins. Trotz dieser hohen Wirksamkeit fehlen die typischen Nebenwirkungen des Morphins, z.B. das Straub'sche Schwanzphänomen und der Manegetrieb. Das Fehlen dieser, insbesondere für Verbindungen mit Aktivität im Haffner-Test typischen Nebenwirkungen lässt auf Abwesenheit anderer unerwünschter Eigenschaften des Morphins, insbesondere auf das Fehlen der Suchtwirkung schliessen. Der Zusammenhang zwischen Straubschwanz und Sucht-Potential ist in der Literatur dokumentiert; vergl. hierzu I. Shemano und H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents, Toxicol. Appl. Pharmacol. 6 (1964) 334-339. Die neuen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine im Vergleich zu Morphin grössere therapeutische Breite aus. Die Verbindungen zeigen darüber hinaus an der morphinsüchtigen Ratte keine morphinähnliche Wirkung.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die enterale und parenterale Anwendung liegt bei etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg. Die Verbindungen der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z.B. Sedativa, Tranquillizer, Hypnotika, kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen, Pulver oder Emulsionen; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depot-Wirkung Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate kann nach den in der Galenik üblichen Methoden erfolgen.

Die Tabletten können aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analogen Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln hergestellt werden.

Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung einer Depotwirkung aus mehreren Schichten aufgebaut sein.

Säfte, welche die Verbindungen der Formel I und gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe enthalten, können zusätzlich noch Süssungsmittel, geschmacksverbessernde Mittel, z.B. Aromastoffe, enthalten. Sie können ausserdem

Suspendierhilfsstoffe, Dickungsmittel, Netzmittel und/oder Schutzstoffe enthalten.

Injektionslösungen können in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmittel oder Stabilisatoren hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt werden.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür vorgesehenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit üblichen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise.

Beispiel 1

2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9- β -dimethyl-6,7-benzomorphan (Gemisch der racemischen Diastereomeren I und II)

a) 1-Tetrahydrofurfuryl-2-(p-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-4-hydroxy-piperidin (Isomergemisch)
24,9 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-4-hydroxypiperidin werden in 200 ml Dimethylformamid in Gegenwart von 12,6 g Natriumhydrogencarbonat 24 Stunden bei 100°C mit 19,7 g (0,12 Mol) Tetrahydrofurfurylbromid gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung i.V. eingedampft und der Rückstand mit 150 ml Chloroform und 100 ml Wasser geschüttelt. Nach Trennen im Scheidetrichter wird die wässrige Phase noch einmal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (700 g, Aktivitätsstufe III, neutral) unter Verwendung von Chloroform als Fließmittel gereinigt. Man erhält nach Eindampfen der die reine Substanz enthaltenden Eluate einen Rückstand von 16 g, der in der folgenden Reaktionsstufe weiter umgesetzt wird.

b) Ringschluss zum Benzomorphan-Ringsystem

16 g 1-Tetrahydrofurfuryl-2-(p-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-4-hydroxypiperidin (Eindampfungsrückstand der vorausgehenden Reaktionsstufe) werden mit 80 g kristallisierter Phosphorsäure unter Stickstoffatmosphäre 26 Stunden bei 130°C gerührt. Anschließend wird mit 85 ml Wasser verdünnt und 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird mit 150 ml Benzol, 150 ml n-Butanol und 165 ml konz. Ammoniak versetzt und gut durchgeschüttelt. Die organische Schicht wird im Scheidetrichter abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol/n-Butanol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden 3mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (10 g) wird in 50 ml Chloroform gelöst und die Lösung zur chromatographischen Trennung auf eine Aluminiumoxyd-Säule aufgebracht. Man verwendet dazu 200 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III, neutral). Die durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 80:20:1) erhaltenen Fraktionen mit Substanzflecken zwischen den Rf-Werten 0,6 und 0,8 werden vereinigt und i.V. eingedampft. Man erhält auf diese Weise einen Eindampfungsrückstand von 4,0 g. Dieser enthält als Hauptbestandteil die beiden racemischen diastereomeren 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan und als deren Begleiter die beiden diastereomeren 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan. Die Abtrennung der letzteren geschieht am besten durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Hierzu löst man den Eindampfungsrückstand (4,0 g) in 40 ml einer Mischung aus Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak im Volumenverhältnis 80:20:1 und trägt

diese Lösung auf eine aus 400 g Kieselgel und dem genannten Lösungsmittelgemisch bereitete Chromatographiesäule auf. Man eluiert mit dem gleichen Gemisch und sammelt das Eluat in Fraktionen zu 25 ml. Die Fraktionen werden dünn-schichtchromatographisch untersucht. Die oben genannten Verbindungen der α -Reihe liegen bei Rf=0,7, die gesuchten Verbindungen der β -Reihe bei Rf=0,8. Alle Fraktionen mit der reinen Substanz bei Rf=0,8 werden vereinigt und i.V. eingedampft. Es hinterbleibt ein Eindampfungsrückstand von 0,3 g; Schmelzpunkt 140 bis 145°C, nach Umkristallisieren 143 bis 146°C.

Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- 15 (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 171°C
[α]_D²⁵ = -112° (c = 1, Methanol)
- 20 (+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 143°C
[α]_D²⁵ = +102° (c = 1, Methanol)
- 25 (-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 144°C
[α]_D²⁵ = -102° (c = 1, Methanol)
- 30 (+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 171°C
[α]_D²⁵ = +112° (c = 1, Methanol)
- 35 2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5-phenyl-9-methyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 193-197°C
- 2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5-phenyl-9-methyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 145-146°C

Beispiel 2

- 45 (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid

15,3 g (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan werden in 80 ml Äthanol und 40 ml 2n äthanolischer Salzsäure gelöst und die Lösung mit 200 ml absolutem Äther versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid der Substanz. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt und mit Äthanol/Äther 1:1, danach mit Äther gewaschen und an der Luft und zuletzt bei 80°C getrocknet. Ausbeute 15,7 g = 81,5% d. Th.; Schmelzpunkt 257°C, unverändert nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Beispiel 3

- 60 (+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid

Ausgehend von 8,2 g (+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan erhält man analog Beispiel 2 8,0 g (79,1% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 257°C, der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.

Beispiel 4

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[1 R, 5 R, 9 S]-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid

Ausgehend von 14,7 g (-)-(D-Tetrahydrofurfuryl)-(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan erhält man analog Beispiel 2 14,8 g (79,6% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorides mit einem Schmelzpunkt von 290 bis 291°C, der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.

Beispiel 5

(+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[1 S, 5 S, 9 R]-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid

5 Ausgehend von 5,0 g (+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan erhält man analog Beispiel 2 5,4 g (79,5% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 290 bis 291°C, der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.