

408274



P.- 52.137

Case 1/390: 1/406

Div. I

Verf. b

Fe-22-5-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D

Para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN en España por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(FURILENTEIL)-
-6,7-BENZOMORFANOS"

(Clase Internacional C07d)

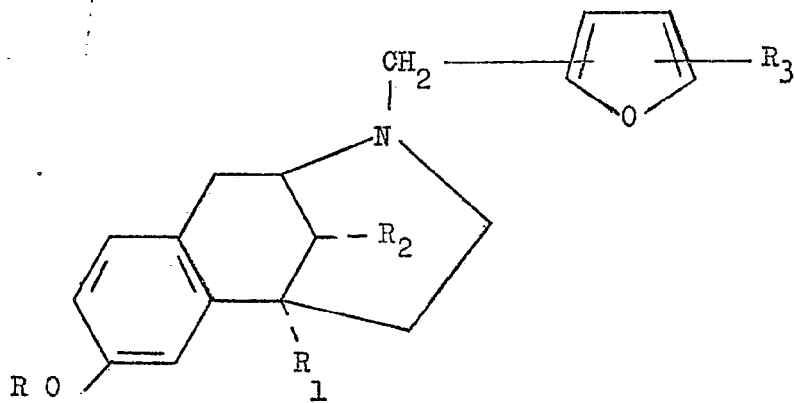
408274



Objeto del invento son nuevos 6,7-benzomorfanos
de la fórmula general

5

10



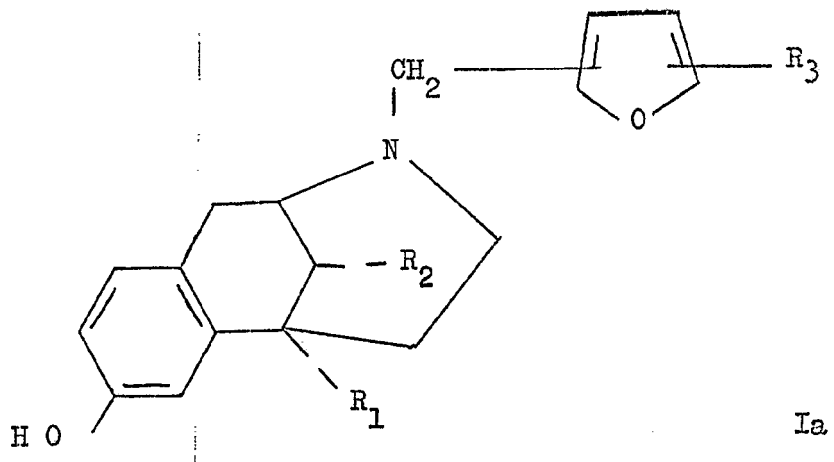
I

y sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades
15 terapéuticas. En la fórmula, R significa un átomo de hi-
drógeno o un grupo metilo o acetilo; R₁ significa un áto-
mo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopro-
pilo o butilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, un gru-
po metilo o etilo; y R₃ significa un átomo de hidrógeno o
20 un grupo metilo o etilo. Se prefieren benzomorfanos de la
fórmula general

408274



5.



10

y sus sales por adición de ácido, en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados.

15

En los compuestos de acuerdo con el invento de las fórmulas generales I y Ia los radicales R_1 y R_2 están dispuestos en posición cis. Si R_1 y/o R_2 representan grupos alcohilo, los compuestos son ópticamente activos. El invento abarca tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas, como también los isómeros ópticos puros.

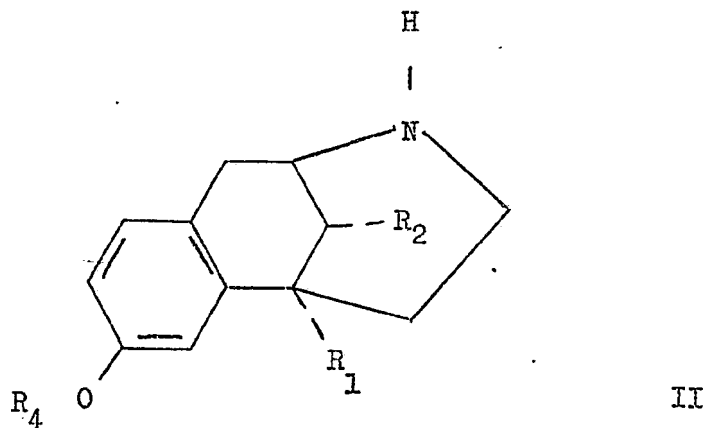
20

La preparación de los benzomorfanos de acuerdo con el invento de la fórmula general I se efectúa de acuerdo con el siguiente procedimiento, partiendo de un benzomorfanano de la fórmula general

408274



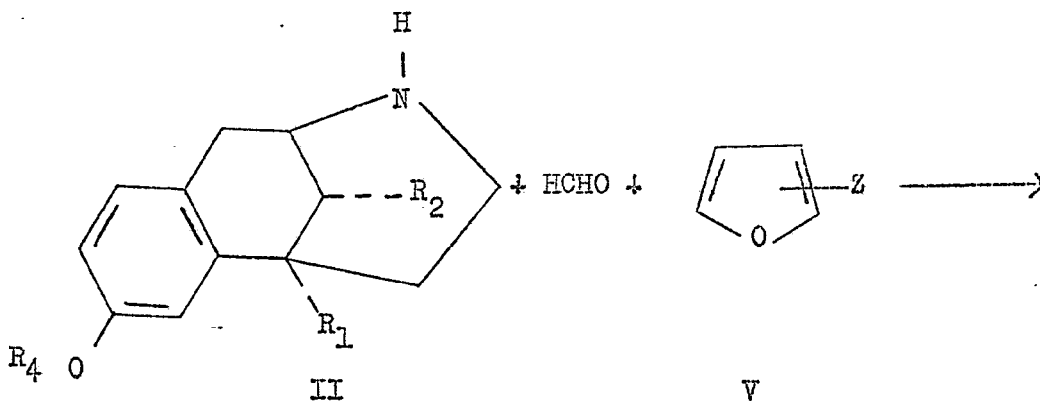
5



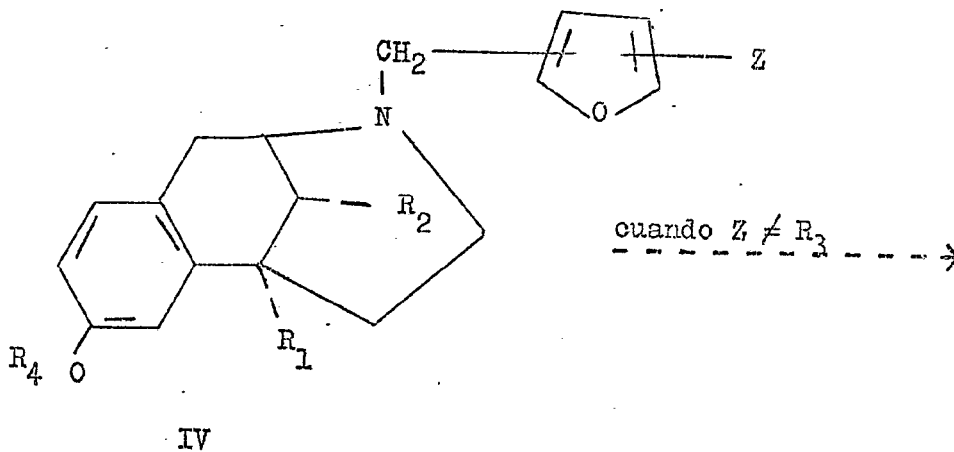
en que R_1 y R_2 son como se han definido arriba y R_4 signi-
 10 fica un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo
 o un radical acilo:

(b)

15

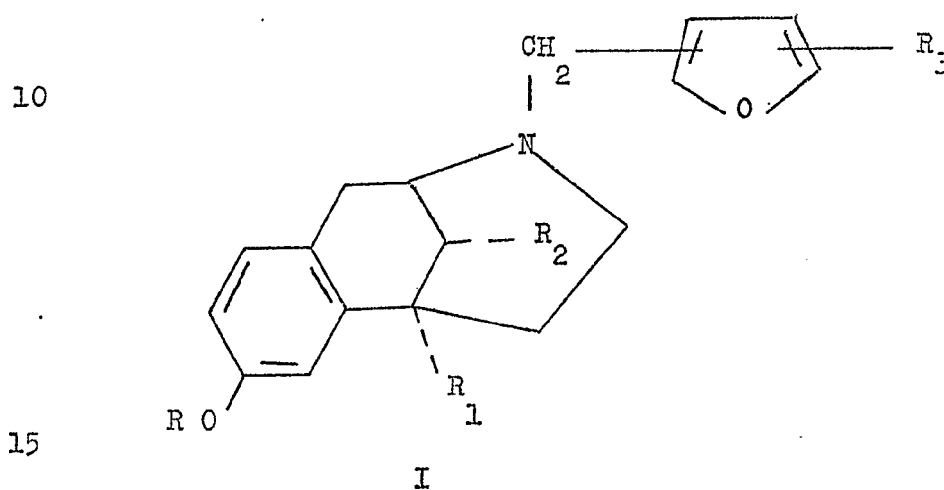
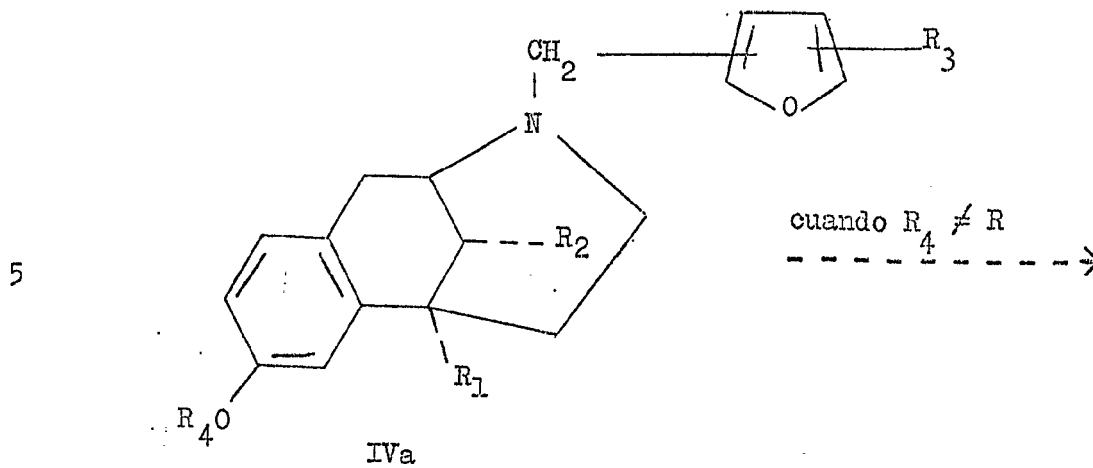


20



25

408274



Significados de los símbolos:

R = H, CH₃, CH₃CO

R₁ = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, iso-C₃H₇, C₄H₉, H

20 R₂ = CH₃, C₂H₅, H

R₃ = H, CH₃, C₂H₅

R₄ = H, alcoholo, aralcoholo, acilo

Z = H, CH₃, C₂H₅ o un sustituyente transformable en H,

CH₃, C₂H₅.

25

La preparación de acuerdo con el procedimiento

408274



se efectúa por reacción de un 6,7-benzomorfolano de la fórmula II con formaldehído y un derivado de furano de la fórmula V para formar compuestos de la fórmula IV y - si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en la que Z no posee el significado de R₃ - transformación del sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o en un grupo metilo y etilo y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa un átomo de hidrógeno - desalcoholación o desacilación de compuestos de la fórmula IVa, en que R₄ no significa hidrógeno y en caso deseado - para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R designa un radical metilo o acetilo alcoholación o acilación de compuestos de la fórmula IVa, en que R₄ es un átomo de hidrógeno.

La reacción del derivado de benzomorfolano de la fórmula II con formaldehído y furanos de la fórmula V se efectúa en solución débilmente ácida, especialmente en solución en ácido acético, preferiblemente en ácido acético al 50%.

Disolventes apropiados son además agua, alcoholes, tetrahidrofurano, dioxano, etc., que también se pueden emplear en mezclas. Los derivados de furano de la fórmula V son empleados disueltos o suspendidos, en la cantidad calculada o en un pequeño exceso, en el disolvente. El formaldehído puede pasar a utilización en la cantidad calculada o en

14.10.72

408274



un exceso en forma de paraformaldehído o preferiblemente en forma de solución acuosa. Como temperaturas de reacción entran en consideración las de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente se trabaja a $0-40^{\circ}\text{C}$. Después de la reacción, los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula IV Z, aparte del significado de R_3 , puede constituir por ejemplo un grupo carboxilo, formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo. Compuestos de la fórmula IV, en que Z es un grupo carboxilo, se pueden transformar por ejemplo por descarboxilación en derivados de la fórmula IVa, en que R_3 designa un átomo de hidrógeno. Compuestos de la fórmula IV, en que Z representa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo o formalmetilo, se pueden transformar por reducción en compuestos de la fórmula IVa, en que R_3 significa un grupo metilo o etilo. En este caso la reducción se puede efectuar de acuerdo con diferentes métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por hidrogenación catalítica, reducción con sodio/alcohol o zinc/ácido acético o de acuerdo con Wolff-Kishner. Compuestos de la fórmula IV, en los cuales Z significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, se pueden transformar por hidrogenación catalítica

408274



en compuestos de la fórmula IVa, en que R_3 representa un átomo de hidrógeno.

El material de partida utilizado para el procedimiento, especialmente los nor-benzomorfanos de la fórmula II es ampliamente conocido y puede ser preparado de acuerdo con métodos habituales. El procedimiento de preparación se puede llevar a cabo tanto con derivados racémicos como también con derivados ópticamente activos de benzomorfanos de la fórmula II, resultando en este último caso productos finales ópticamente activos. Por otro lado también es posible desdoblar racematos o mezclas racémicas de los compuestos finales de la fórmula I en antípodas ópticos de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía.

Los 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatible. Ácidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido

408274



ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico y com-
puestos similares.

Los 2-(furilmetil)-6,7-benzomorfanos de acuerdo
con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un
5 efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso -
central. Se pueden utilizar en calidad de analgésicos exen-
tos de toxicomanía y como antitusivos. Algunos de los com-
de acuerdo con el invento muestran además de ello un pro-
nunciado antagonista de la morfina en el ratón. En el ensa-
10 yo farmacológico en cuanto a la analgesia en animales de en-
sayo tales como ratones y ratas, todos los compuestos de
acuerdo con el invento se mostraron como inactivos en el
ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische Wochenschrift,
volumen 55, página 731 (1.929)). Sin embargo los compues-
15 tos muestran en ensayo de analgesia farmacológicos más sen-
sibles, por ejemplo en el ensayo de la placa caliente (J.
Pharmacol. exp. Therap. volumen 80, página 300 (1944)), o
en el ensayo de contracción (J. Pharmacol. exp. Therap.
volumen 154 página 319 (1966)), una actividad analgésica
20 dependiente de la dosis unívoca. De acuerdo con la opi-
nión actualmente prevaleciente de los especialistas (Adv.
Chem. Ser. Volumen 49, página 162-169 (1964)) la inactividad
en el ensayo de Haffner es un signo seguro de que los com-
puestos no provocan ningún fenómeno de toxicomanía similar
25 a los de la morfina. Por otro lado, sin embargo, por medio

408274



del comportamiento positivo en el ensayo de la placa caliente o en el ensayo de contracción se demuestra que existe una actividad analgésica.

Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados oralmente, enteralmente o también parenteralmente. La dosificación para administración oral se encuentra entre 10 y 300 mg, preferiblemente entre 50 y 150 mg. Los compuestos de la fórmula I, o sus sales por adición de ácido, pueden ser combinados también con otros agentes antidolorosos o con sustancias activas de otro tipo, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso para la preparación de éstas pueden encontrar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos utilizados usualmente o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de manera usual de acuerdo con los métodos de producción conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

408274



Ejemplo 1

2-(5-metil-furfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzo-
morfano

5

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-
-6,7-benzomorfanó y 1,0 g de solución acuosa al 30% de for-
maldehído (0,01 moles de CH₂O) son disueltos sucesivamente
en 10 ml de ácido acético al 50%. La solución es mezclada
10 bajo agitación con 0,82 g (0,01 moles) de 2-metil-furano y
a continuación continúa siendo agitada durante 15 horas. Lue-
go se alcaliniza con amoníaco concentrado al tiempo que se
añade hielo. La base que precipita de este modo es extraída
con cloroformo, la solución en cloroformo es lavada con agua,
15 es secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación.
Es conveniente purificar la base por cromatografía en lugar
de por cristalización. Para ello, se filtra la solución del
residuo de base en 50 ml de cloroformo usual en el comercio
a través de una columna 75 g de óxido de aluminio (neutro,
20 etapa de actividad III). Los primeros 200-250 ml de eluato
contienen la base pura. El residuo de evaporación del elua-
to es disuelto con 10-20 ml de etanol, la solución es acidi-
ficada con ácido clorhídrico etanólico 5 N es mezclada has-
ta enturbiamiento con éter absoluto. Cristaliza el clorhi-
25 drato, que después de reposar es filtrado con succión duran-
te la noche en la nevera y es secado con aire y finalmente

408274



a 80°C. Rendimiento 2,1 g, correspondientes a 63% de la teoría; punto de fusión: 232°C. Una muestra recristalizada funde nuevamente a 232°C.

5

Ejemplo 2

2-(5-etil-furfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

10

2,31 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó, 1,1 g de solución acuosa al 30% de formaldehído (0,011 moles de CH_2O) son disueltos sucesivamente en 10 ml de ácido acético al 50% y la solución es mezclada bajo agitación con 1,06 g (0,011 moles) de 2-etil-furano. Se continúa agitando luego durante 15 horas y se trata tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento de clorhidrato: 2,4 g correspondientes a 64% de la teoría. El punto de fusión de 192°C no se modifica después de recristalización en etanol/éter.

15

20

Ejemplo 3

2-(5-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-etil-6,7-benzomorfanó

408274



5 Con utilización de 2'-hidroxi-alfa-5-metil-9-
-etil-6,7-benzomorfanó, solución acuosa de formaldehído y
2-metilfurano se obtiene, de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 1, el compuesto arriba citado con
un rendimiento de 52% y un punto de fusión de 169°C.

Ejemplo 4

10 2-(5-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-ben-
zomorfanó

15 Con utilización de 2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-
-6,7-benzomorfanó, solución acuosa de mormaldehído y 2-metil-
furano se obtiene, de modo análogo al procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, el clorhidrato del compuesto arriba citado
con un rendimiento de 83% y un punto de fusión de 140°C.

Ejemplo 5

20 2-(5-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7--benzo-
morfanó

25 Con utilización de 2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-
-benzomorfanó, solución acuosa de formaldehído y 2-metilfura
no se obtiene, de modo análogo al procedimiento descrito en

408274



el Ejemplo 1, el compuesto arriba citado con un rendimiento de 47% y un punto de fusión de 147°C.

Ejemplo 6

5

2-(5-etilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

Utilizando 2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, solución acuosa de formaldehído y 2-etilfuranó se obtiene, de modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, compuesto arriba citado con un rendimiento de 71% y un punto de fusión de 151°C.

15

Ejemplo 7

2-(5-etilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó

Utilizando 2'-hidroxi-alfa-5-etil-9-metil-6,7-benzomorfanó, solución acuosa de formaldehído y 2-etilfuranó, se obtiene, de modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto arriba citado con un rendimiento de 86% y un punto de fusión de 172°C.

15.10.72

408274

Ejemplo 8



2-(5-etilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-benzo-
morfano

5

Utilizando 2'-hidroxi-alfa-5,9-dietil-6,7-ben-
zomorfano, solución acuosa de formaldehido, y 2-etilfura-
no, se obtiene el compuesto arriba citado con un rendimien-
to de 48% y un punto de fusión de 161°C.

10

Ejemplo 9

2-[2-metilfuriimetil-(3)]-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfano

15

Utilizando 2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzo-
morfano, solución acuosa de formaldehido y 2-etilfurano,
se obtiene el compuesto arriba citado. Rendimiento: 63%
de la teoría. Punto de fusión: 128°C (clorhidrato).

20

Ejemplo 10

2-[2-metilfuriimetil-(3)]-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-
benzomorfano

15.10.72

408274



Utilizando 2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano, solución acuosa de formaldehído y 2-metilfurano se obtiene el compuesto arriba citado. Rendimiento: 55% de la teoría. Punto de fusión: 212-215°C (clorhidrato).

5

Ejemplo 11

2-(5-metilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano

10

2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano, solución acuosa de formaldehído y 2-hidroximetilfurano son hechos reaccionar, de modo análogo al procedimiento del Ejemplo 1, para formar 2-(5-hidroximetilfurfuril)-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano. Este compuesto, por reducción con sodio/etanol, es reducido para formar el compuesto deseado, cuyo clorhidrato funde a 23°C.

15

Ejemplo 12

20

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano

25

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanano, son disueltos en 100

15.10.72

408274



ml de metanol y la solución es mezclada con 25 ml de NaOH
2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo re-
flujo durante 10 minutos y después de esto el metanol es
eliminado en vacío. El residuo es agitado con 25 ml de clo-
5 ruro de amonio 2 N y 50 ml de cloroformo, la capa en cloro-
formo es separada, es secada con sulfato de sodio y es con-
centrada por evaporación en vacío. Al digerir el residuo
con 10 ml de benceno caliente se inicia cristalización. Se
enfria durante la noche en la nevera, se filtra con succión
10 y se lava con un poco de benceno y a continuación con éter
de petróleo. Después de secado con aire y luego a 80°C se
obtienen 2,65 g (98,5%) de sustancia de punto de fusión -
121°C.

15 Ejemplo 13

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio.

4,02 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-
20 -2'-benzoiloxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio, punto de
fusión 224°C, son puestos en ebullición bajo reflujo duran-
te 5 minutos en una mezcla de 100 ml de metanol y 25 ml de
HCl 2 N. A continuación se alcaliniza con amoníaco y se eli-
mina el metanol en vacío. El residuo es repartido entre agua
25 y cloroformo, la fase en cloroformo es separada, secada y

16.10.72

408274



concentrada por evaporación en vacío. El residuo es trans-
formado, tal como se describe en el Ejemplo 1 de la soli-
citud española Nº 399536, en el metansulfonato. Rendimien-
to 3 g, correspondientes a 76,5% de la teoría, punto de -
5 fusión 162-164°C.

Después de recristalización 163-165°C.

Ejemplo 14

10 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

3,8 g (0,01 moles) del éster de ácido sulfúrico
del compuesto del título, p. de f. 204°C, son saponifica-
dos tal como se describe en el Ejemplo 13 y el producto de
15 reacción es aislado en forma de metansulfonato. Rendimien-
to: 2,9 g correspondientes a 74% de la teoría; punto de
fusión: 163-164°C.

Ejemplo 15

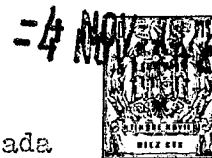
20

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-
-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son agitados
25 con 25 ml de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter.

18.10.72

408274



La fase en éter es separada, es lavada con agua, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es disuelto con 50 ml de éter absoluto y la solución es incorporada gota a gota bajo agitación a 10°C en una suspensión de 0,38 g (0,01 moles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se sigue agitando durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se pone en ebullición bajo reflujo durante 30 minutos. Después de esto se enfría en baño de hielo y se mezcla gota a gota bajo agitación con 0,4 ml de agua, 0,4 ml de NaOH al 15% y finalmente de nuevo con 1,2 ml de agua. El precipitado es filtrado con succión y lavado con éter. Después de evaporar el filtrado queda como residuo el producto de reacción, que es cristalizado en benceno tal como se describe arriba. Rendimiento: 2,2 g, correspondientes a 74% de la teoría; punto de fusión: 122°C.

Ejemplo 16

20

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

25

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son calentados durante 30 minutos con 35 g de clorhidrato de piridi-

16.10.72

408274



na en baño de aceite a 200°C. A continuación se enfría, se
mezcla con 20 g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se
elimina la piridina por medio de destilación con vapor de
5 y se filtra la solución secada con sulfato de sodio a tra-
vés de 75 g de óxido de aluminio (etapa de actividad III,
neutro). Se recogen 300 ml de eluato y se concentran por
evaporación las fracciones de sustancia pura. El residuo
es cristalizado en benceno y el producto cristalizado es
10 transformado en el bromhidrato. Para ello se disuelve en
aproximadamente 20 ml de etanol, se acidifica precisamente
de modo incipiente con ácido bromhídrico acuoso al 60% y
se mezcla con éter absoluto hasta enturbiamiento. Crista-
lizada el bromhidrato, el cual después de reposar durante
15 varios días en la nevera es filtrado con succión y es la-
vado con éter. Rendimiento 2,5 g correspondientes a 66% de
la teoría; punto de fusión 189-192°C. La sustancia recris-
talizada en etanol/éter funde a 195-197°C.

20

Ejemplo 17

2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

25

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfúril-
-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó, son calenta

16.10.72

408274



F-4

- dos durante 5 horas en baño de aceite de 200°C con 21 g de hidróxido de potasio en 140 ml de dietilenglicol. A continuación se diluye con 860 ml de agua, se acidifica con HCl concentrado y luego se alcaliniza con amoníaco.
- 5 Se extrae con cloroformo (3 veces, cada vez con 150 ml) se lavan con agua los extractos en cloroformo reunidos, se seca con sulfato de sodio y se concentrará por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en benceno. Rendimiento 2,1 g, correspondientes a 70% de la teoría.
- 10 Punto de fusión: 120-122°C.

Ejemplo 18

2-furfuril-2'-acetoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

15

Por reacción de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó con anhídrido de ácido acético en piridina se obtiene el compuesto arriba citado, cuyo clorhidrato funde a 134-135°C.

20

Ejemplo 19

2-furfuril-2'-metoxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó

25

Se obtiene el compuesto arriba citado por reac

408274



ción de 2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzo
morfano con diazometano en tetrahidrofurano/éter o por -
reacción con hidróxido de fenil-trimetilamonio en dimetil
formamida, con calentamiento. El producto de reacción es
5 transformado de manera conocida en el clorhidrato, que -
funde a 210°C.

Ejemplo 20

10 2-(5-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanio

2,1 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-metil-6,7-ben-
zomorfanio, 1,1 g de formalina al 30% (0,011 moles de CH_2O)
y 0,9 g (0,011 moles) de 2-metilfuranio son agitados a la
15 temperatura ambiente durante 15 horas en 10 ml de ácido -
acético al 50%. A continuación se concentra por evapora-
ción en vacío y se agita con agua, cloroformo y amoníaco
(hasta reacción amoniacal). La solución en cloroformo es
separada, es lavada con agua y secada con sulfato de so-
20 dio. Por evaporación del disolvente en vacío se obtiene
como residuo el producto de reacción. Se le cristaliza en
20 ml de metanol. Rendimiento: 1,8 g, correspondientes a
60,5% de la teoría; punto de fusión 191°C.

Para la preparación del clorhidrato, la base es
25 disuelta en 15 ml de etanol absoluto con adición de 1,3 ml

16.10.72

408274



de ácido clorhídrico etanólico y la solución es mezclada con éter absoluto hasta enturbiamiento. Cristaliza el clorhidrato. Después de reposar durante la noche en la nevera se filtra con succión, se lava con etanol/éter y se seca con aire y finalmente a 80°C. Rendimiento 1,8 g. El punto de fusión de 217°C no se modifica al recrystalizar en etanol/éter.

Ejemplo 21

10

2-(5-etil-furfuril)-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

2,17 g (0,01 moles) de 2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó son agitados a la temperatura ambiente durante 15 horas con 1,1 g de formalina al 30% (0,011 moles de CH₂O) y 1,06 g (0,011 moles) de 2-etil-furano en 10 ml de ácido acético al 50%. A continuación se trata tal como se describe en el Ejemplo 20 de la solicitud española Nº 399536. La base bruta obtenida como residuo en cloroformo es cristalizada en acetona/agua. Rendimiento 1,6 g, correspondientes a 49% de la teoría; punto de fusión 158°C. Por recristalización en acetona/agua el punto de fusión aumenta hasta 161°C.

25

Ejemplo 22

16.10.72

408274



2-(5-metil-furfuril)-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomor-
fano

5 Utilizando 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomor-
fano, 2-metil-furano y solución acuosa de formaldehido se
obtiene, análogamente al modo de trabajo descrito en el
Ejemplo 20, el compuesto arriba citado en forma de base,
con un rendimiento de 37% y un punto de fusión de 199°C.

10 Ejemplo 23

2-(5-etil-furfuril)-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfano

15 Utilizando 2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfano,
solución acuosa de formaldehido y 2-etilfurano se obtie-
ne, análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo
20, el compuesto arriba citado en forma de base con un -
rendimiento de 42% y un punto de fusión de 169°C.

20 Ejemplo 24

2-(5-etil-furfuril)-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfano

25 Utilizando 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfa-
no, solución acuosa de formaldehido y 2-etilfurano se ob-

408274



tiene, de modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20, el clorhidrato del compuesto arriba citado con un rendimiento de 74% y un punto de fusión de 188°C.

5

Ejemplo 25

2-(5-metil-furfuril)-2'-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfan

Utilizando 2-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfan, -
10 solución acuosa de formaldehído y 2-metilfurano se obtiene, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, el compuesto arriba citado.

Ejemplo 26

15

2-(5-etil-furfuril)-2'-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfan.

Utilizando 2'-metoxi-5-metil-6,7-benzomorfan, solución acuosa de formaldehído y 2-etilfurano, se obtiene el compuesto arriba citado.
20

Ejemplo 27

25

2-(5-etil-furfuril)-2'-acetoxi-5-n-propil-6,7-benzomorfan

16.10.72

408274



Utilizando 2'-acetoxi-5-n-propil-6,7-benzomorfa-
no, solución acuosa de formaldehído y 2-etilfurano se ob-
tiene, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejem-
plo 20, el compuesto arriba citado.

5

Ejemplo 28

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

10 3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-
2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son disueltos en 100
ml de metanol y la solución es mezclada con 25 ml de lejía
de sosa 2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebullición
bajo reflujo durante 10 minutos y después de esto el meta-
15 nol es eliminado en vacío.

El residuo es agitado con 25 ml de cloruro de am-
nio 2 N y 50 ml de cloroformo, la capa en cloroformo es se-
parada, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por
evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 10 ml de --
20 etanol absoluto + 2,0 ml de ácido clorhídrico etanólico 5 N
y la solución es mezclada con éter absoluto hasta enturbia-
miento. El clorhidrato que se separa por cristalización es
filtrado con succión después de reposar durante la noche
en la nevera, es lavado con alcohol/éter y finalmente con
25 éter absoluto. Rendimiento 3,5 g correspondientes a 94,5%

16.10.72

408274



de la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 29

5 2-furfuril-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó
es hecho reaccionar con anhídrido de ácido acético en
piridina y es aislado el compuesto. El clorhidrato fun
10 de a 222-223°C.

Ejemplo 30

15 2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-
-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son puestos en ebu
llición bajo reflujo durante 5 minutos con una mezcla de
100 ml de metanol y 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. A
20 continuación se alcaliniza con amoníaco y se elimina el
metanol en vacío. El residuo es agitado con cloroformo y
agua, la capa en cloroformo es lavada con agua, es seca-
da con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación
en vacío. El residuo es cristalizado en forma de clorhi-
25 drato tal como se describe en el Ejemplo 28. Rendimiento

16.10.72

408274



2,5 g , correspondientes a 75% de la teoría; punto de fusión 242°C.

Ejemplo 31

5

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-
-acetoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son agitados con 25 ml
10 de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter. La fase en
éter es separada, es lavada con agua, es secada con sulfato
de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El
residuo es disuelto con 50 ml de éter absoluto y la solu-
ción es incorporada gota a gota, bajo agitación y enfria-
15 miento a 10°C, en una suspensión de 0,38 g (0,01 moles) -
de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto.
A continuación se sigue agitando durante 15 horas a la tem-
peratura ambiente y luego se pone en ebullición bajo re-
flujo durante 30 minutos. Después de esto se enfría en -
20 baño de hielo y se mezcla gota a gota bajo agitación con
0,4 ml de agua, 0,4 ml de lejía de sosa al 15% y finalmen-
te de nuevo una vez más con 1,2 ml de agua. El precipita-
do es filtrado con succión y lavado con éter. Después de
evaporar el producto filtrado queda como residuo el pro-
25 ducto de reducción, que es cristalizado en forma de clor



408274

hidrato tal como se describe en el Ejemplo 30. Rendimiento 2,7 g, correspondientes a 80,5% de la teoría; punto de fusión: 242°C.

5 Ejemplo 32

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó

3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-
10 -metoxi-5-etil-6,7-benzomorfanó, son calentados durante 30
minutos en baño de aceite de 200°C, con 35 g de clorhidra-
to de piridina. A continuación se enfría, se mezcla con 20
g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se elimina la pi-
ridina por destilación con vapor de agua. Después de esto
15 se enfría, se extrae con cloroformo y se filtra la solución
secada con sulfato de sodio sobre 75 g de óxido de aluminio
(etapa de actividad III, neutro). Se recogen aproximadamen-
te 300 ml de eluato, se reúnen las fracciones con sustan-
cia pura y se concentra por evaporación en vacío. El resi-
20 duo es cristalizado análogamente al Ejemplo 28 en forma de
clorhidrato. Rendimiento 1,1 g, correspondientes a 32% de
la teoría; punto de fusión: 241°C.

408274



Ejemplo 33

2-furfuril-2'-metoxi-etil-6,7-benzomorfanio

5 El compuesto se obtiene a partir de 2-furfuril-
2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio por reacción con hi-
dróxido de fenil-trimetil-amonio en dimetilformamida bajo
calentamiento o por reacción con diazometano en tetrahi-
drofurano/éter. El producto de reacción es cristalizado en
10 forma de clorhidrato, que funde a 202°C.

Ejemplo 34

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanio

15 3,5 g (0,01 moles) de clorhidrato de 2-furfuril-2'-
-metoxi-etil-6,7-benzomorfanio, son calentados en baño de
aceite de 200°C durante 5 horas con 21 g de hidróxido de
potasio en 140 ml de dietilenglicol. A continuación se di-
20 luye con 900 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídri-
co concentrado y luego se alcaliniza con amoníaco. Se ex-
trae con cloroformo, se lavan con agua los extractos en
cloroformo reunidos, se seca con sul ato de sodio y se con-
centra por evaporación en vacío. El residuo es cristaliza-
do en forma de clorhidrato tal como se describe en el -
25

408274



Ejemplo 28. Rendimiento 2,0 g, correspondientes a 60,3 de la teoría; punto de fusión: 242°C.

Ejemplo 35

5

2-(2-metil-furilmetil-(3))7-2-metoxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano

2-(2-metil-furilmetil-(3))-2'-hidroxi-5-etil-6,7-
10 benzomorfano, es sometido a metilación con diazometano en tetrahidrofurano/éter.

Ejemplo 36

15

2-(2-metil-furilmetil-(3))7-2'-acetoxi-5-etil-6,7-benzo-
morfano

2-(2-metil-furilmetil-(3))7-2'-hidroxi-5-etil-6,7-
20 benzomorfano es sometido a acetilación con cloruro de acetilo en piridina para formar el compuesto deseado.

De acuerdo con el ejemplo antes descrito pueden prepararse, además, los siguientes compuestos:

408274



Ejemplo Nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil	P. de f. ºC
	H	CH ₃	CH ₃	H	2	121-122
	(-)H	CH ₃	CH ₃	H	2	135
5	H	CH ₃	CH ₃	H	3	268 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₃	H	2	156 metansulfonato
	H	CH ₃	CH ₂ ⁵	H	2	254 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₃	H	2	236 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	H	3	252 (Sal de HCl)
10	H	CH ₃	CH ₃	H	3	268
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	H	3	278 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	3	270 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₂ ⁵	2-CH ₃	3	261 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	2-CH ₃	3	300 (Sal de HCl)
15	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	2-CH ₃	3	216
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	2-CH ₃	3	133-134 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₂ ⁵	2-CH ₂ ⁵	3	285 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	2-CH ₂ ⁵	3	165-170 (Sal de HCl)
	H	CH ₂ ⁵	CH ₂ ⁵	2-CH ₂ ⁵	3	265 (Sal de HCl)
20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	210 (Sal de HCl)
	CH ₃ CO	CH ₃	CH ₃	H	2	134 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₃	5-CH ₃	2	232 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	3	250 (Sal de HCl)
	H	CH ₃	CH ₃	5-CH ₃	3	248 (Sal de HCl)
25	CH ₃ CO	CH ₂ ⁵	H	H	2	222-223 (Sal de HCl)

408274



Ejemplo Nº	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil	P. de f. ºC
		CH	CH	H	H	2 202(Sal de HCl)
5		H ³	^{2 5} n-CH	H	H	2 173-174
		H	^{3 7} CH	H	5-CH ³	2 230-231(Sal de HCl)
		CH ³	^{2 5} n-CH	H	2-CH ³	3
		CH ³	^{3 7} i-CH	H	H	2
		CH ³ CO	^{3 7} n-CH	H	H	2 217(Sal de HCl)
10		H ³	^{3 7} CH	H	3-CH ^{2 5}	2
		H	^{2 5} CH	CH ^{2 5}	3-CH ³	2 201
		H	CH ^{2 5}	H	H	2 242(Sal de HCl)
		H	^{3 7} n-CH	H	2-CH ³	3 160-161
		H	^{3 7} i-CH	H	H	2 173-176
15		H	CH ^{3 7}	H	H	2 188
		H	CH ³	H	H	3 179
		H	CH ³	H	H	3 225(Sal de HCl)
		H	^{2 5} n-CH	H	H	3 182
		H	^{3 7} CH	H	2-CH ³	3 218 (Sal de HCl)
20		H	CH ³	H	2-CH ³	3 253(Sal de HCl)
		H	^{2 5} CH	H	2-CH ³	3 265(Sal de HCl)
		(-)H	^{2 5} CH	H	H	2 -
		(+)H	CH ³	H	H	2 -
		H	³ n-CH	H	4-CH ^{2 5}	2
25		CH ³	^{3 7} CH	H	5-CH ^{2 5}	2

17.10.72

408274



Ejemplo No	R	R ₁	R ₂	R ₃	Furil	P. de f. ºC
5	82	CH ₃ CO	CH ₂ 5	H	5-CH ₃	2
	83	H	CH ₃	H	3-CH ₃	2
	84	H	n-CH ₃	H	3-CH ₃	2
	85	H	CH ₂ 5	H	3-CH ₃	2
	86	H	CH ₂ 5	H	4-CH ₃	2
10	87	H	CH ₃	H	4-CH ₃	3
	88	H	CH ₂ 5	H	5-CH ₃	3
	89	CH ₃	CH ₃	H	3-CH ₃	2
	90	CH ₃	n-CH ₃	H	3-CH ₃	2
	91	CH ₃	CH ₂ 5	H	H	3
15	92	H	CH ₂ 5	H	4-CH ₃	3
	93	H	n-CH ₃	H	H	2
	94	H	H	H	H	2
	95	H	H	H	H	3
	96	H	H	H	2-CH ₃	3
20	97	H	H	H	3-CH ₃	2
	98	H	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	2
	99	H	CH ₃	CH ₂ 5	3-CH ₃	2
	100	H	CH ₂ 5	CH ₃	3-CH ₃	2
	101	H	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2

10.72

Ejemplos de formulación



408274

Ejemplo A: Tabletas:

5	2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9- -dimetil-6,7-benzomorfanio	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maiz	45,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
10	Estearato de magnesio	3,0 mg
	En total	<u>200,0</u>

Preparación

15 La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del granulado, el resto de las sustancias auxiliares es añadido a la mezcla y esta mezcla es comprimida para -
20 formar tabletas.

Ejemplo B: Grageas:

25	Clorhidrato de 2-furfuril-2'-hidroxi- -alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanio	75,0 mg
	Lactosa	100,0 mg

408274
Ejemplo B: Grageas:



	Fécula de maiz	65,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
5	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación

10 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas, tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, los cuales son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábica.

15 Ejemplo C: Supositorios

	2-(2-metilfurilmetil-(3)-2'-hidroxi- -alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	50,0 mg
	Lactosa	250,0 mg
	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 g

20

Preparación

25 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre si y la mezcla es suspendida de modo homogéneo en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son

17.10.72

408274



colocadas en moldes enfriados para formar supositorios de
1,7 g de peso.

Ejemplo D: Ampollas

5

Metansulfonato de 2-furfuril-2'- -hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7- -benzomorfanio			75,0 mg
Cloruro de sodio			5,0 mg
Agua bidestilada	c.s.	hasta	2,0 ml

10

Preparación:

La sustancia activa y el cloruro de sodio son di-
sueltos en agua bidestilada y la solución es cargada
en ampollas de modo estéril.

15

Ejemplo E: Ampollas

Clorhidrato de 2-(2-metilfural- metil-(3)-2'-hidroxi-alfa-5,9- dimetil-6,7-benzomorfanio			50,0 mg
Cloruro de sodio			7,0 mg
Agua bidestilada	c.s.	hasta	1,0 ml

17.10.72

408274



Ejemplo F: Gotas

	2-furfuril-2'-hidroxi-alfa-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó	0,70 g
5	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,0 ml

Preparación:

10

La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y es cargada en frascos cada uno de 100 ml.

15

Ejemplo G: Tabletas:

	2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maiz	45,0 mg
20	Acido silícido coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	en total	200,0 mg

17.10.72



Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución del almidón soluble en agua. Después del secado del granu-
 5 lado, se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y esta mezcla se comprime para formar table-
 tas.

10 Ejemplo H: Grageas.

2-furfuril-2'-hidroxi-5-etil- -6,7-benzomorfanó	75,0 mg
Lactosa	100,0 mg
Fécula de maiz	65,0 mg
15 Acido silícico coloidal	2,0 mg
Almidón soluble	5,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación:

20

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas, tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, los cuales son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábiga.

408274



Ejemplo I: Supositorios:

	2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-			
	-5-metil-6,7-benzomorfanó			50,0 mg
	Lactosa			250,0 mg
5	Masa para supositorios	c.s.	hasta	1,7 mg

Preparación

10 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre si y la mezcla es suspendida de modo homogéneo en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

15 Ejemplo J: Ampollas:

	2-(3-metil-furfuril)-2'-hidroxi-			
	-5-etil-6,7-benzomorfanó			75,0 mg
	Cloruro de sodio			5,0 mg
	Agua bidestilada	c.s.	hasta	2,0 ml

20

Preparación

25 La sustancia activa y el cloruro de sodio son disueltos en agua bidestilada y la solución es cargada de modo estéril en ampollas.

408274



Ejemplo K: Ampollas

	Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -metil-furilmetil- -(3) $\sqrt{2}$ '-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanio			50,0 mg
	Cloruro de sodio			7,0 mg
5	Agua bistelada	c.s.	hasta	1,0 mg

Ejemplo L: Gotas.

10.	Metansulfonato de 2- $\sqrt{2}$ -metil- -furilmetil-(3) $\sqrt{2}$ '-hidroxi-5- -metil-6,7-benzomorfanio			0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico			0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico			0,03 g
	Agua desmineralizada	c.s.	hasta	100,0 ml

15

Preparación

La sustancia activa y el agente de conservación son disueltos en agua desmineralizada, la solución es filtrada y es cargada en frascos cada uno de 100 ml.

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 8 de Febrero de 1971, bajo el número P 21 05 743.2 y el 25 de Febrero de 1971, bajo el número P 21 08 954.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-

25

dad Industrial.

17.10.72

408274

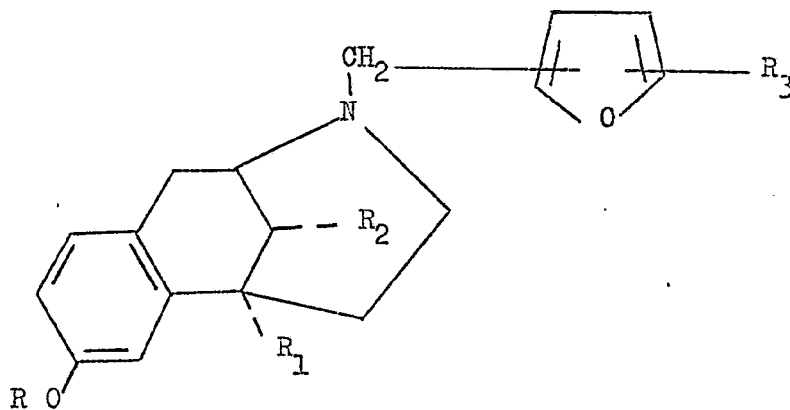


REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Procedimiento para la preparación de 2-(furalmetil)-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

15



20

en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo; R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo; y

25

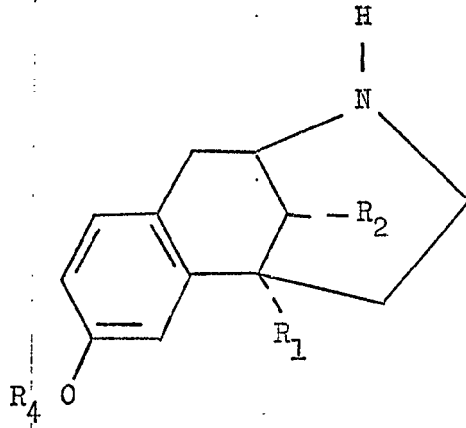
R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o -

408274



etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracte-
rizado porque se hace reaccionar un benzomorfolano de la
fórmula

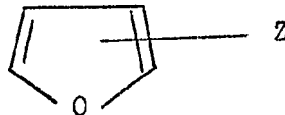
5



10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido arriba y R_4
significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aral
coholo o acilo, con un derivado de furano de la fórmula

15



20

en la que Z posee los significados arriba indicados, pa-
ra formar un compuesto de la fórmula IV; y - si se obtie
nen compuestos de la fórmula IV, en que Z no posee el -
significado de R_3 se transforma el sustituyente Z por reac
ción química en un átomo de hidrógeno o en un grupo meti-
lo o etilo; y en caso deseado-para la preparación de com-

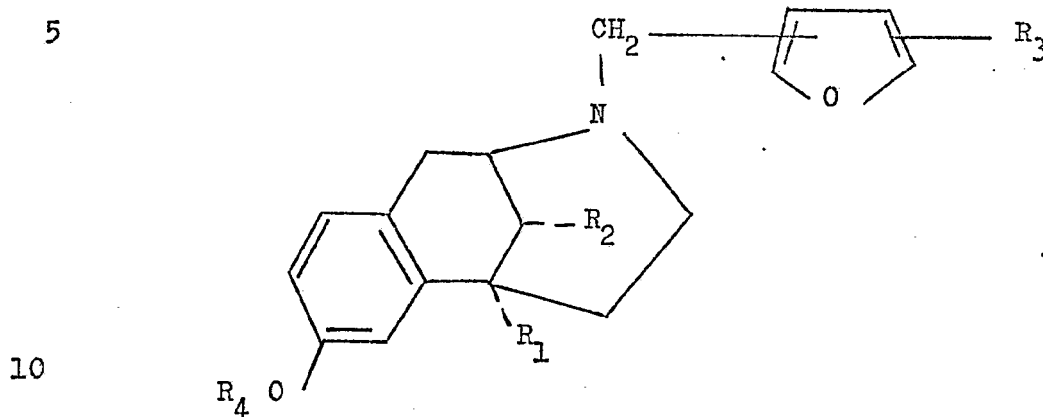
25

17.10.72

408274



puestos de la fórmula I, en que R significa un átomo de hidrógeno se-somete a desalcoholilación o desacilación a compuestos de la fórmula.



en que R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba citados y R_4 significa un grupo alcoholilo, aralcoholilo o acililo; y en caso deseado para la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa un grupo metilo o acetilo - se somete a metilación o a acetilación a compuestos de la fórmula IVa, en que R_1 y R_2 poseen los significados arriba citados y R_4 designa un átomo de hidrógeno; y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas o formas ópticamente activas de los compuestos de partida de la fórmula II.

408274



3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque se descarboxilan compuestos de la fórmula general IV, en los que Z significa un grupo carboxilo, o se reducen compuestos de la fórmula IV, en los que Z significa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo.

4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

5.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 precedentes, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, precedentes, caracterizado porque la N-acilación o la O-acilación o la N-alcoholación se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque en calidad de agentes fijadores de ácidos se utilizan aminas, carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos y óxidos metálicos.

17.10.72

408274



8.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque en calidad de aminas se utilizan trietilamina, dicitclohexiletíl amina, y en calidad de carbonatos metálicos se utilizan carbonato de sodio o carbonato de potasio y en calidad de bicarbonatos metálicos se utiliza bicarbonato de sodio.

9.- Procedimiento para la preparación de 2-(fúrilmetil)-6,7-benzomorfanos.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 NOV. 1972
P.A.

Alberto de Eizaburu
For Poder.

17.10.72
JGA.

A handwritten signature or set of initials, possibly "JGA", written in dark ink.