

17 NOV



P.- 55.832

Case 1/404
I. Ansscheidung
Verfahren b)
Div. I

420628

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de G.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(FURIL-ME
TIL)-MORFINANOS"

(Clase Internacional CO7d)

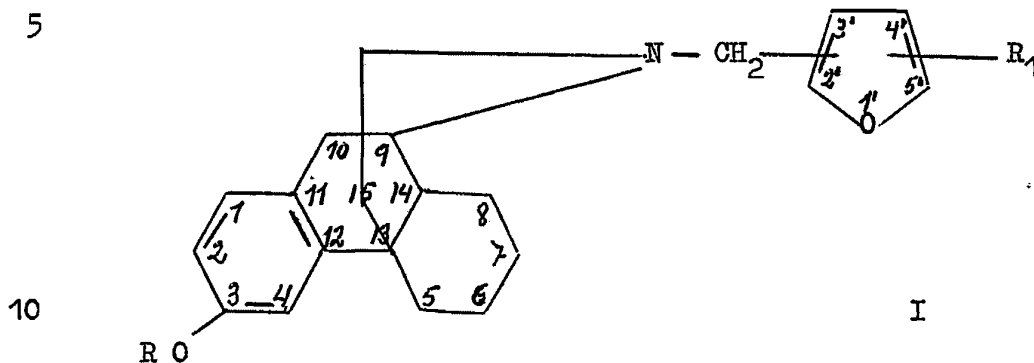
24.10.73.

420628

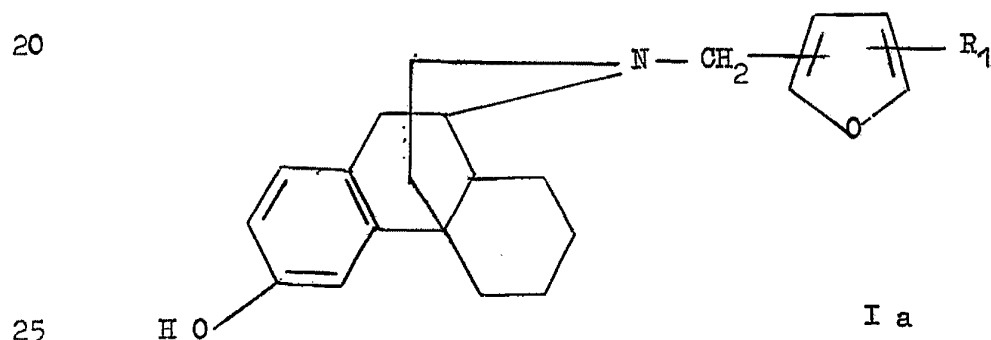
17 NOV 1973



Objeto del invento son nuevos N-(fural-me
til)-morfinanos de la fórmula general



y sus sales por adición de ácido con valiosas propieda-
des terapéuticas. En la fórmula I, R significa un átomo
15 de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo; R₁ significa
un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Se pre-
fieren morfinanos de la fórmula general



24.10.73.

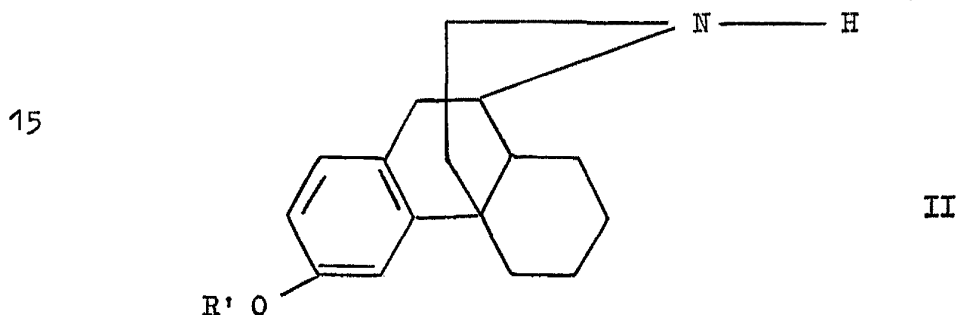


420628 17 NOV. 1973

y sus sales por adición de ácido, en la que R_1 posee los significados arriba citados.

5 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son ópticamente activos. El invento abarca tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas, como también los antípodos ópticos puros.

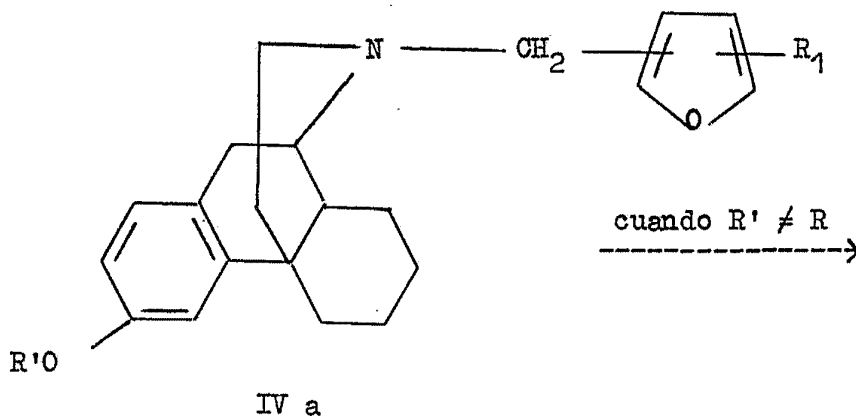
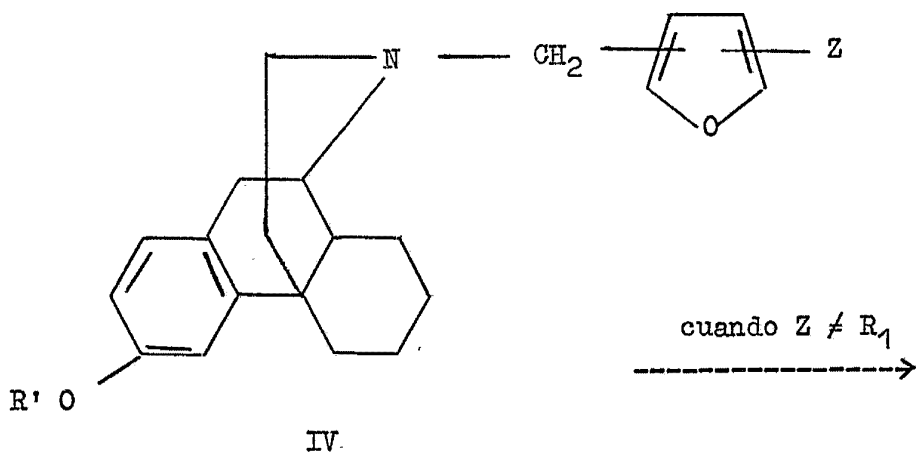
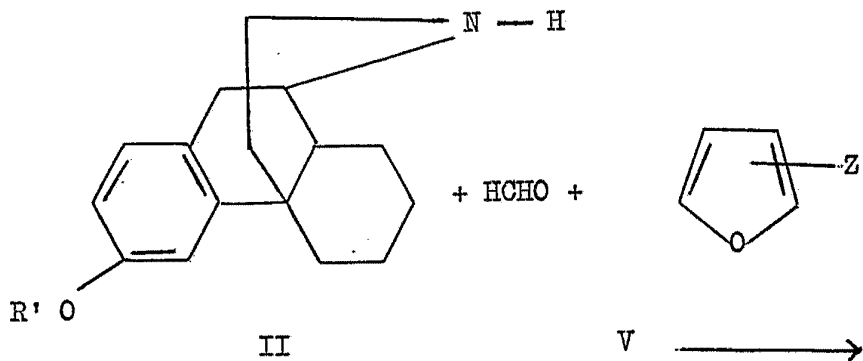
10 La preparación de los morfinaños de la fórmula general I de acuerdo con el invento se puede efectuar de acuerdo con el siguiente procedimiento, que parte de un nor-morfinaño de la fórmula general



20 en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o un radical acilo:

24.10.73.

(b) 420628



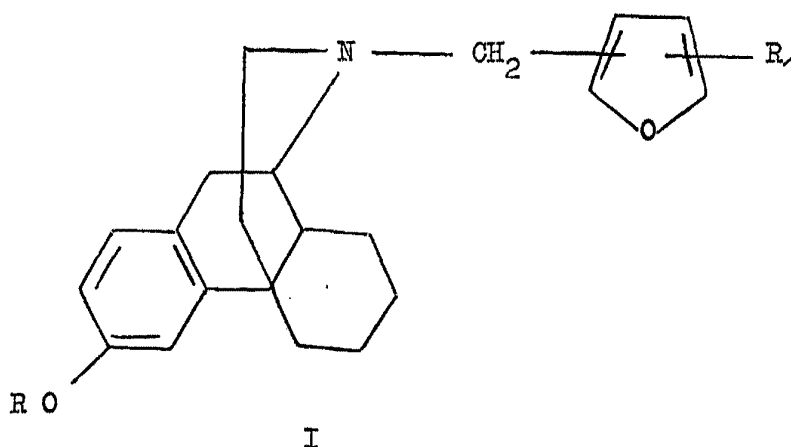
24.10.73.

420628

17



5



10 Significados de los símbolos:

R = H, CH₃, CH₃CO

R' = H, alcoholo, aralcoholo, acilo

R₁ = H, CH₃, C₂H₅Z = H, CH₃, C₂H₅, o un sustituyente que es susceptible
15 de ser transformado en H, CH₃, C₂H₅.

15

La preparación de acuerdo con el modo de procedimiento se efectúa por reacción de un morfina-
de la fórmula II con formaldehído y un derivado de fura-
no de la fórmula V para formar compuestos de la fórmula
20 IV y - si se obtienen compuestos de la fórmula IV, en
la que Z no posee el significado de R₁ - por transforma-
ción del sustituyente Z por reacción química en un átomo
de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, y en caso deseado
- con el fin de efectuar la preparación de compuestos de
25 la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidróge-

24.10.73.

420628



no - por desalcoholación o desacilación de compuestos de la fórmula IVa, en la que R' no significa hidrógeno y en caso deseado - con el fin de efectuar la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que R designa un radical metilo o acetilo - por alcoholación o acilación de
5 compuestos de la fórmula IVa, en la que R' es un átomo de hidrógeno.

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

Disolventes apropiados son además agua, alcohóles, tetrahidrofurano, dioxano, etc., que también se pueden emplear en forma de mezclas. Los derivados de furano de la fórmula V son empleados disueltos o suspendidos, en la cantidad calculada o en pequeño exceso, en el disolvente. El formaldehído puede pasar a utilización en forma de paraldehído o preferiblemente en forma de solución acuosa en la cantidad calculada o en un exceso. Como
15 temperaturas de reacción entran en consideración las de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente; preferiblemente se trabaja a 0-40°C. Después de la reacción, los productos de reacción son aislados y cristalizados con ayuda de métodos conocidos.

25
24.10.73.

En los compuestos de la fórmula IV, Z ade-



420628

más de tener el significado de R_1 puede representar 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 la que Z es un grupo carboxilo, se pueden transformar por ejemplo por descarboxilación en derivados de la fórmula IVa, en la que R_1 designa un átomo de hidrógeno. Compuestos de la fórmula IV, en la que Z representa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo o formilmetilo, se pueden transformar por reducción en compuestos de la fórmula IVa, en la que R_1 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 con zinc/ácido acético o de acuerdo con Wolff-Kishner. Compuestos de la fórmula IV, en los que Z significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, se pueden transformar por hidrogenación catalítica en compuestos de la fórmula IVa, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Los materiales de partida utilizados para el procedimiento de preparación, especialmente los normorfinanos de la fórmula II, son conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El proce-

24.10.73.



420628

dimiento de preparaci3n se puede llevar a cabo tanto con derivados de morfinano de la f3rmula II rac3micos como tambi3n con derivados 3pticamente activos, resultando en este 3ltimo caso productos finales 3pticamente activos.

5 Por otro lado, tambi3n es posible desdoblar, de acuerdo con m3todos conocidos en la bibliograf3a, racematos o mezclas rac3micas de los compuestos finales de la f3rmula I en ant3podas 3pticos.

10 De acuerdo con los modos de procedimiento arriba descritos se pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos de la f3rmula I de acuerdo con el invento:

- N-furfuril-3-hidroxi-morfinano
- N-furfuril-3-metoxi-morfinano
- 15 N-furfuril-3-acetoxi-morfinano
- N-(3'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
- N-(3'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
- N-(3'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
- N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
- 20 N-(5'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
- N-(5'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
- N-[f3rtil-metil-(3')]3-hidroxi-morfinano
- N-[f3rtil-metil-(3')]3-metoxi-morfinano
- N-[f3rtil-metil-(3')]3-acetoxi-morfinano
- 25 N-(5'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

24.10.73.

420628



- N-(5'-etil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-hidroxi-morfinano
N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-metoxi-morfinano
5 N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-acetoxi-morfinano
N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-hidroxi-morfinano
N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -metoxi-morfinano
N- $\overline{2}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -acetoxi-morfinano
N-(4'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
10 N-(4'-etil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(4'-etil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N- $\overline{4}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-hidroxi-morfinano
N- $\overline{4}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-metoxi-morfinano
N- $\overline{4}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-acetoxi-morfinano
15 N- $\overline{5}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-hidroxi-morfinano
N- $\overline{5}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-metoxi-morfinano
N- $\overline{5}$ '-etil-furil-metil-(3') $\overline{7}$ -3-acetoxi-morfinano.

Los N-(furil-metil)-morfinanos 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 compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, 25 ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido

24.10.73.

420628



butírico, ácido valérico, ácido piválico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido ma
leico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftáli
5 co, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico y compuestos simi
lares.

Los N-(fúril-metil)-morfinanos de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen
10 un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervio-
so central. Se pueden utilizar en calidad de analgésicos exentos de toxicomanía y antitusivos. Algunos de los com
puestos de acuerdo con el invento muestran además de ello un pronunciado antagonismo de la morfina en el ratón. En
15 el ensayo farmacológico en cuanto a la analgesia con ani
males de ensayo tales como ratones y ratas todos los com
puestos de acuerdo con el invento se muestran como inac
tivos en el ensayo de Haffner (Deutsche Medizinische
Wochenschrift, volumen 55, página 731 (1929)). Sin embar
20 go, los compuestos en ensayos de analgesia farmacológicos
más sensibles, por ejemplo en el ensayo de la placa ca
liente (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 80, página
300 (1944)), o en el ensayo de la contracción (J. Phar
macol. exp. Therap. volumen 154, página 319 (1966)) mues
25 tran una inequívoca actividad analgésica dependiente de
24.10.73.



la dosis. De acuerdo con la doctrina vigente (Adv. Chem. Ser. volumen 49, página 162-169 (1964)) la inactividad en el ensayo de Haffner es un signo seguro de que los compuestos no provocan ningún fenómeno de toxicomanía similar al de la morfina. Por el comportamiento positivo en el ensayo de la placa caliente o el ensayo de la contracción se demuestra no obstante por otro lado que existe un efecto analgésico.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido se pueden administrar por vía oral, enteral o también parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre 100 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 analgésicos o 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 pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, de vehículo, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados, o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de ad

25
24.10.73.



17 Nov

420628

ministración galénicas se efectúa de manera usual de acuerdo con los métodos de preparación conocidos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

5

Ejemplo 1

(+)-N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfino

10

2,43 g (0,01 moles) de (+)-3-hidroxi-morfino y 1,1 g de formalina al 30% (0,011 moles de CH_2O) son disueltos en 10 ml de ácido acético al 50% y la solución es mezclada bajo agitación con 0,90 g (0,011 moles) de 2-metil-furano. Se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente y luego se concentra por evaporación en vacío. El residuo es agitado con cloroformo y agua, al tiempo que se añade amoníaco, hasta que se produce una reacción claramente amoniacal. La solución en cloroformo es separada, es lavada con agua, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en 10 ml de acetona. Rendimiento 2,9 g, correspondientes a 86% de la teoría; punto de fusión 200-203°C. Después de recristalización en metanol acuoso, la sustancia funde a 206-207°C.

15

20

Ejemplo 2

(-)-N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfino

25

24.10.73.

17 MAR. 1973



420628

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de (-)-3-hidroxi-morfinano, formaldehido y 2-metil-furano, se obtiene el compuesto arriba citado en forma de base con un rendimiento de 77% y un punto de fusión de 208°C.

Ejemplo 3

(+)-N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 3-hidroxi-morfinano racémico, formaldehido y 2-metilfurano, se obtiene el compuesto arriba citado en forma de base con un rendimiento de 56% y un punto de fusión de 209°C.

Ejemplo 4

N-(5'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 3-hidroxi-morfinano racémico, formaldehido y 2-etil-furano, se obtiene el compuesto arriba citado en forma de base con un rendimiento de 63% y un punto de fusión de 200-203°C.

Ejemplo 5

(-)-N-(5'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1, partiendo de (-)-3-hidroxi-morfinano,

420628



formaldehído y 2-etilfurano, se obtiene el compuesto arriba citado en forma de base con un rendimiento de 49% y un punto de fusión de 160-163°C.

Ejemplo 6

5 N-(5'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano

Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene el compuesto arriba citado a partir de 3-metoxi-morfinano, formaldehído y 2-metilfurano.

10 Ejemplo 7

N-(5'-etil-furfuril)-3-metoxi-morfinano

Análogamente al modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 se obtiene el compuesto arriba citado a partir de 3-metoxi-morfinano, formaldehído y 2-etilfurano.

15 Ejemplo 8

N-furfuril-3-acetoxi-morfinano

El compuesto se obtiene por acetilación de N-furfuril-3-hidroxi-morfinano con anhídrido de ácido acético en piridina. El clorhidrato funde a 165-167°C.

Ejemplo 9

N-furfuril-3-metoxi-morfinano

Este compuesto se obtiene a partir de N-furfuril-3-hidroxi-morfinano por O-metilación con diazometano en tetrahidrofurano o con hidróxido de fenil-trimetil-

25
24.10.73.

420628



-amonio-en dimetilformamida. El producto de reacción es aislado en forma de clorhidrato, que funde a 202-204°C.

Ejemplo 10

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

5 4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (+)-
-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano 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 ebulli-
ción bajo reflujo durante 10 minutos y después de esto
10 el metanol es eliminado en vacío. El residuo es agitado
do con 25 ml de cloruro de amonio 2 N y 50 ml de cloro-
formo, la capa en cloroformo es separada, secada con
sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío.
El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato de
15 modo análogo al Ejemplo 1 de la solicitud española Nº
399.875. Rendimiento: 2,9 g correspondientes a 80,5 %
de la teoría; punto de fusión 238-240°C.

Ejemplo 11

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

20 4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (+)-
-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son puestos en ebulli-
ción bajo reflujo durante 5 minutos en una mezcla de
100 ml de metanol y 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. A
continuación se alcaliniza con amoníaco y se elimina el
metanol en vacío. El residuo es repartido entre cloro-
25
24.10.73.



17

420628

formo y agua, y la fase en cloroformo es tratada tal como se describe en el Ejemplo 10 y el residuo es aislado en forma de clorhidrato. Rendimiento 2,7 g correspondientes a 75% de la teoría; punto de fusión: 238-240°C.

5 Ejemplo 12

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (+)-
-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son agitados con 25 ml
de agua, 5 ml de amoníaco 2 N y 50 ml de éter. La fase
10 en éter es separada, lavada con agua, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 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
15 litio y aluminio en 20 ml de éter absoluto. A continuación se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y después de ello se pone en ebullición bajo reflujo durante 30 minutos. Luego se enfría en baño de hielo y se mezcla bajo agitación gota a gota con 0,4 ml de agua,
20 0,4 ml de lejía de sosa al 15% y nuevamente con 1,2 ml de agua. El precipitado es filtrado con succión y es lavado a fondo con éter. Después de evaporación del producto filtrado queda como residuo el producto de reacción, el cual es aislado en forma de clorhidrato tal como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud española
25

24.10.73.



Nº 399.875. Rendimiento 3,0 g correspondientes a 83,5% de la teoría; punto de fusión después de recristalización en etanol/éter: 238-240°C.

Ejemplo 13

5

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

3,8 g (0,01 moles) de (+)-N-furfuril-3-metoxi-morfinano, preparado de acuerdo con uno de los modos de procedimiento a hasta d, son calentados durante 30 minutos con 35 g de clorhidrato de piridina en baño de aceite de 200°C. A continuación se mezcla con 20 g de carbonato de sodio y 50 ml de agua y se elimina la piridina por destilación con vapor de agua. Después se enfría, se extrae con cloroformo y la solución secada con sulfato de sodio se purifica por filtración sobre óxido de aluminio (75 g, etapa de actividad III, neutra). Se recogen aproximadamente 300 ml de eluato en fracciones, se reúnen las fracciones con sustancia pura y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en forma de clorhidrato tal como se describe en el

10

15

20

Ejemplo 1 de la solicitud española Nº 399.875. Rendimiento 2,2 g, correspondientes a 61% de la teoría; punto de fusión de la sustancia recristalizada 238-240°C.

Ejemplo 14

(+)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

25
24.10.73.

3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de (+)-

17 NOV 73



420628

5 -N-furfuril-3-metoxi-morfinano son calentados con 21 g de KOH en 140 ml de dietilénglicol durante 5 horas en baño de aceite a 200°C. A continuación se diluye con 860 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y luego se alcaliniza con amoníaco. Se extrae con cloroformo y se lavan con agua los extractos en cloroformo reunidos. Después del secado con sulfato de sodio se purifica sobre óxido de aluminio tal como se describe en el Ejemplo 13 y se cristaliza en forma de clorhidrato.

10 Rendimiento 2,5 g, correspondientes a 69,5% de la teoría; punto de fusión 238-240°C.

Los siguientes compuestos pueden prepararse según el modo de trabajo descrito en los ejemplos:

24.10.73.

17 NOV. 1973



420628

Compuestos de la fórmula I

	R	R ₁	fenil- metilo	p. de f. °C	giro óptico
	H	H	2	206-207	(-)
	H	H	2	206-207	(+)
5	H	H	2	205-206	(-)
	H	3-CH ₃	2	235 (clorhidrato)	
	H	3-CH ₃	2	108	(-)
	H	3-CH ₃	2	108	(+)
	H	4-CH ₃	2	172	(-)
10	H	H	3	206	
	H	H	3	243	(-)
	H	H	3	242	(+)
	H	2-CH ₃	3	180-182	
	H	2-CH ₃	3	176	(-)
15	H	2-CH ₃	3	175	(+)
	H	4-CH ₃	3	195-198	(-)
	H	5-CH ₃	3	196-198	(-)
	H	2-C ₂ H ₅	3	180 (clorhidrato)	
20	H	2-C ₂ H ₅	3	160	
21	H	2-C ₂ H ₅	3	158	(+)

24.10.73.

420628 17



Ejemplo A: Tabletas:

	N-furfuril-3-hidroxi-morfinano	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maíz	45,0 mg
5	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	en total	200,0 mg

Preparación:

10 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 se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla es comprimida para formar tabletas.

15

Ejemplo B: Grageas:

	N-furfuril-3-hidroxi-morfinano	75,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maíz	65,0 mg
20	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Preparación:

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas tal como se describe en el Ejem-

25
24.10.73.

17 NOV



420628

plo A, para formar núcleos de tabletas, que son grageados de manera usual con azúcar, talco y goma arábiga.

Ejemplo C: Supositorios.

Clorhidrato de N-(3'-metil-furfuril)-3-hi-

5	droxi-morfinano	50,0 mg
	Lactosa	250,0 mg
	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 mg

Preparación

10 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí 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.

Ejemplo D: Ampollas

15	Clorhidrato de N-(3'-metil-furfuril)-3-hi-	
	droxi-morfinano	75,0 mg
	Cloruro de sodio	5,0 mg
	Agua bidestilada c.s. hasta	2,0 ml

Preparación

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

24.10.73.

420628 17 AG



Ejemplo E: Ampollas

	Clorhidrato de N- $\overline{2}$ '-metil-furil-metil-	
	- $\overline{3}$ ' $\overline{7}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-morfinano	50,0 mg
	Cloruro de sodio	7,0 mg
5	Agua bidestilada c.s. hasta	1,0 mg

Ejemplo F: Gotas

	N- $\overline{2}$ '-metil-furil-metil- $\overline{3}$ ' $\overline{7}$ - $\overline{3}$ -hidroxi-	
	-morfinano	0,70 g
10	Ester metílico de ácido para-hidroxiben-	
	zoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido para-hidroxiben-	
	zoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,0 ml

Preparación:

15 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.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 19 de Febrero de 1.971, bajo el número P 21 07 989.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

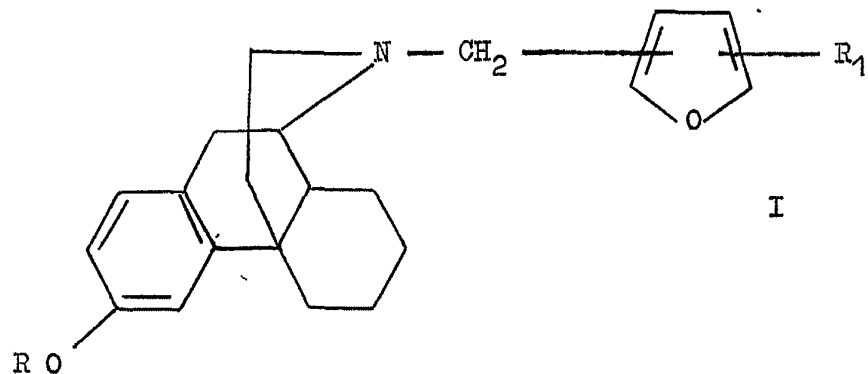
24.10.73.



REIVINDICACIONES

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

- 5 1a.- Procedimiento para la preparación de N-(fúril-metil)-morfinanos de la fórmula general



- 10 en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo y R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un morfinano de la fórmula

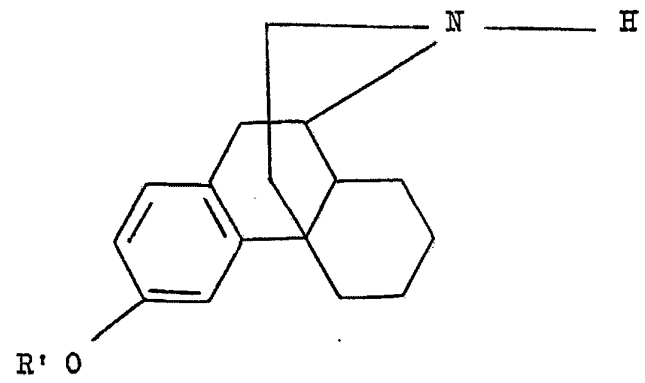
24.10.73.

MG

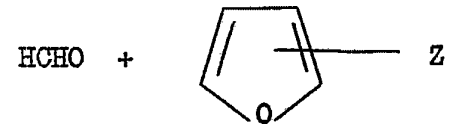
17 NOV. 1973



420628



en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o acilo, con formaldehido y un derivado de furano de la fórmula



V

5 en la que Z posee los significados arriba indicados, para formar un compuesto de la fórmula IV; y -si se obtienen compuestos de la fórmula IV en la que Z no posee los significados de R₁-, se transforma el sustituyente Z por reacción química en un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y en caso deseado - con el fin de efectuar la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que

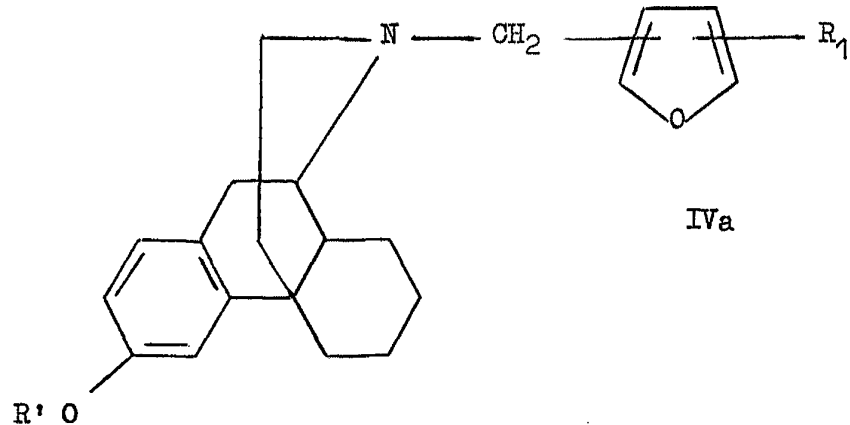
10
24.10.73.

Handwritten signature or initials.

420628



R significa un átomo de hidrógeno - se someten a desalcoholización o desacilación compuestos de la fórmula



5 en la que R_1 posee los significados arriba citados y R' significa un grupo alcoholo, aralcoholo o acilo; y en caso deseado - con el fin de preparar compuestos de la fórmula I, en la que R significa un grupo metilo o acetilo - se someten a metilación o acetilación compuestos de la fórmula IVa, en la que R_1 posee los significados arriba indicados y R' designa un átomo de hidrógeno; y

10 eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

14 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas

24.10.73.

420628¹⁷



racémicas o formas ópticamente activas del compuesto de partida del compuesto II.

5 3a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a y/o 2a, 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 designa un grupo formilo, hidroximetilo, acetilo, formilmetilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo.

10 4a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente en una mezcla de dimetilformamida y tetrahydrofurano.

15 5a.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1a a 4a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -10°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

20 6a.- Procedimiento para la preparación de N-(fúril-metil)-morfinanos.

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

24.10.73.

mle

420628



Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 NOV 1973

P. A.

Oscar de Elzaburu
Por Redar

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Oscar de Elzaburu'.

G.D.S.
24.10.73.

Handwritten initials in cursive script, appearing to be 'ME'.