

11 NOV.



P.- 55.833

Case 1/404

II Ausscheidung

Verfahren c)

Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

420629

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl. ² : C07D//A61K

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

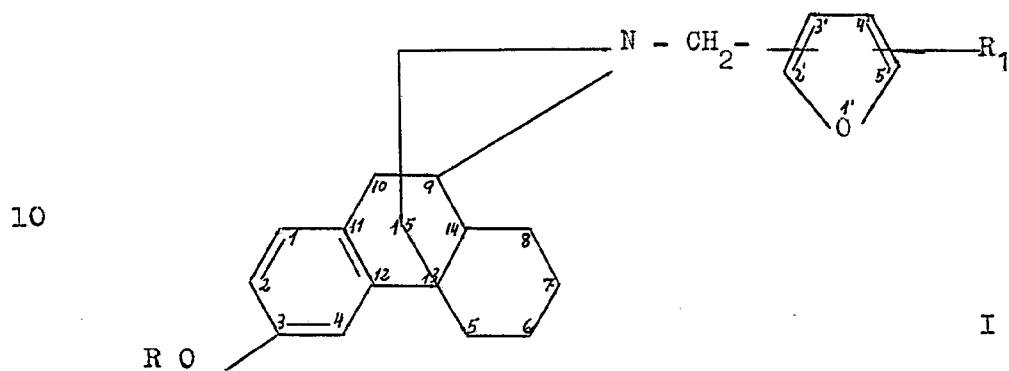
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(FURIL-METIL)-MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d)



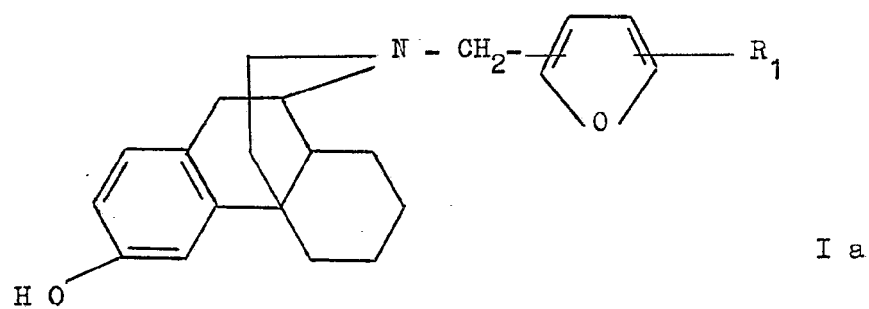
Objeto del invento son nuevos N-(furil-metil)-morfinanos de la fórmula general

5



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

20



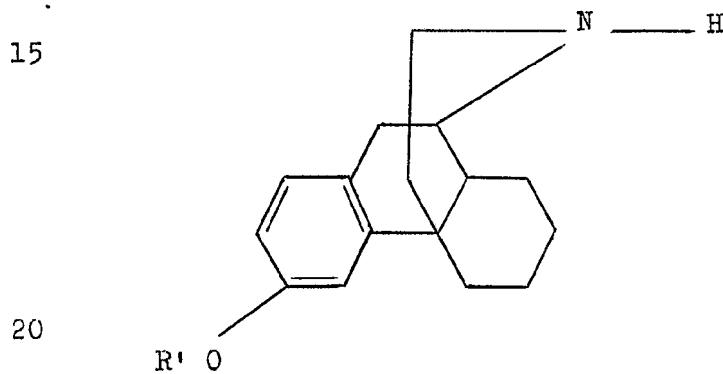
420629



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

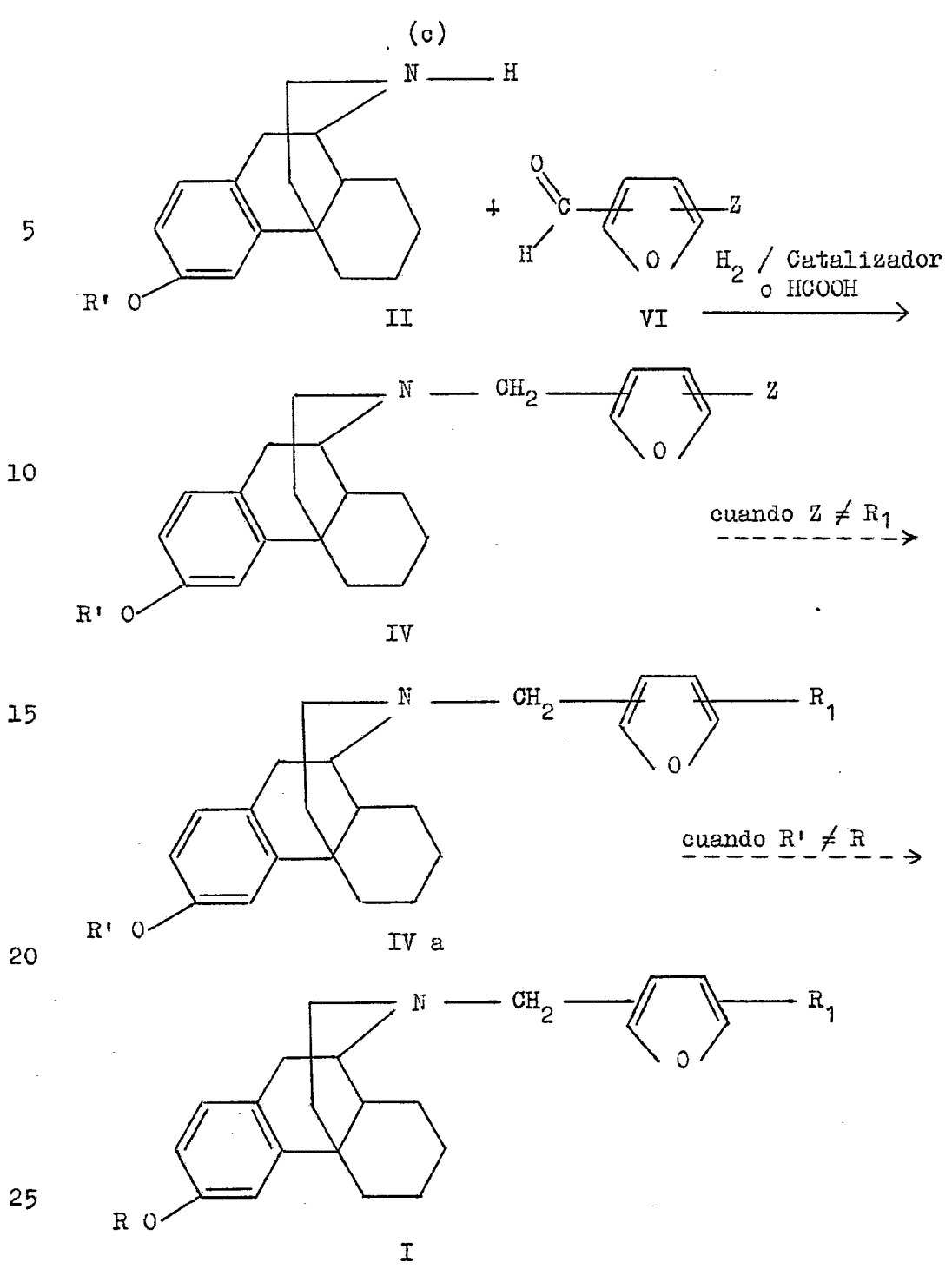
Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son ópticamente activos. El invento abarca tanto racematos ópticamente inactivos o mezclas racémicas, como también los antípodas ópticos puros.

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



II

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



420629 17



Significado de los símbolos:

R = H, CH₃, CH₃CO

R' = H, alcoholo, aralcoholo, acilo

R₁ = H, CH₃, C₂H₅

5 Z = H, CH₃, C₂H₅, o un sustituyente que es susceptible de ser transformado en H, CH₃, C₂H₅.

La preparación de acuerdo con el modo de procedimiento se efectúa por reacción de un morfinano de la fórmula II con un furán-aldehído de la fórmula VI en presencia de hidrógeno activado catalíticamente o ácido fórmico 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 R₁ - por transformación 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 la fórmula I, en la que R significa un átomo de hidrógeno - 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 compuestos de la fórmula IVa, en la que R' es un átomo de hidrógeno.

25 En la alcoholación reductiva en presencia de

420629



hidrógeno activado catalíticamente los aldehidos son em
pleados en la cantidad calculada o en exceso, preferi-
blemente hasta de 2 moles de aldehido por mol de morfina
no. Se trabaja en disolventes apropiados, tales como por
5 ejemplo alcoholes, preferiblemente en metanol o etanol.
Pueden pasar a utilización los más diferentes catalizado
res de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney y catali-
zadores afines o catalizadores de metales nobles, espe-
cialmente catalizadores de paladio y platino. Estos últi
10 mos pueden ser utilizados en forma finamente dividida en
estado libre o sobre materiales de soporte, tales como
por ejemplo carbón, sulfato de bario, carbonato de cal-
cio, Kieselgur y productos similares. Eventualmente, se
puede debilitar la actividad de los catalizadores con el
15 fin de evitar reacciones secundarias, por ejemplo efec-
tuando una sulfuración. La cantidad de catalizador no es
crítica y por lo tanto puede ser hecha variar dentro de
amplios límites. La hidrogenación se lleva a cabo conve-
nientemente bajo agitación o removido a la presión nor-
20 mal o con una pequeña sobrepresión, preferiblemente de 1
hasta 3 atmósferas manométricas. Elevadas temperaturas
de reacción favorecen reacciones secundarias, por lo tan
to se trabaja preferiblemente a la temperatura ambiente
o a una temperatura sólo un poco elevada hasta de aproxi
25 madamente 60°C. Los productos de reacción son aislados y

420629



crystalizados de acuerdo con métodos conocidos.

La reacción de morfinaños de la fórmula II con aldehidos de la fórmula VI en presencia de ácido fórmico puede llevarse a cabo en solución acuosa, pero también se puede efectuar en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos apropiados. De los aldehidos de la fórmula VI se utilizan cantidades calculadas o un exceso, preferiblemente hasta de 1,5 moles de aldehido por cada mol de morfinaño. El ácido fórmico es empleado convenientemente en exceso, preferiblemente hasta de 10 moles. Se trabaja a temperaturas entre 50 y 200°C, preferiblemente de 80 hasta 150°C. Los productos de reacción son aislados de acuerdo con métodos conocidos.

Los materiales de partida utilizados para el procedimiento de preparación, especialmente los nor-morfinaños de la fórmula II, son conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con métodos habituales. El procedimiento de preparación se puede llevar a cabo tanto con derivados de morfinaño de la fórmula II racémicos como también con derivados ópticamente activos, resultando en este último caso productos finales ópticamente activos. Por otro lado, también es posible desdoblar, de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía, racematos o mezclas racémicas de los compuestos finales de la fórmula I en antípodos ópticos.

420629



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

- N-furfuril-3-hidroxi-morfinano
- 5 N-furfuril-3-metoxi-morfinano
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
- 10 N-(5'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
N-(5'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(5'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N- \int furil-metil-(3') \int -3-hidroxi-morfinano
N- \int furil-metil-(3') \int -3-metoxi-morfinano
- 15 N- \int furil-metil-(3') \int -3-acetoxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-metoxi-morfinano
N-(5'-etil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano
N- \int 2'-metil-furil-metil-(3') \int -3-hidroxi-morfinano
- 20 N- \int 2'-metil-furil-metil-(3') \int -3-metoxi-morfinano
N- \int 2'-metil-furil-metil-(3') \int -3-acetoxi-morfinano
N- \int 2'-etil-furil-metil-(3') \int -3-hidroxi-morfinano
N- \int 2'-etil-furil-metil-(3') \int -metoxi-morfinano
N- \int 2'-etil-furil-metil-(3') \int -acetoxi-morfinano
- 25 N-(4'-metil-furfuril)-3-hidroxi-morfinano

420629



N-(4'-metil-furfuril)-3-metoxi-morfinano

N-(4'-metil-furfuril)-3-acetoxi-morfinano

N- \int 4'-metil-furil-metil-(3') \int -3-hidroxi-morfinano

N- \int 4'-metil-furil-metil-(3') \int -3-metoxi-morfinano

5 N- \int 4'-metil-furil-metil-(3') \int -3-acetoxi-morfinano

N- \int 5'-metil-furil-metil-(3') \int -3-hidroxi-morfinano

N- \int 5'-metil-furil-metil-(3') \int -3-metoxi-morfinano

N- \int 5'-metil-furil-metil-(3') \int -3-acetoxi-morfinano

10 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, 15 ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido piválico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido 20 tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico y compuestos similares.

25 Los N-(furil-metil)-morfinanos de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un

420629



efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Se pueden utilizar en calidad de analgésicos exentos de toxicomanía y antitusivos. Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento muestran además de
5 ello un pronunciado antagonismo de la morfina en el ratón. En el ensayo farmacológico en cuanto a la analgesia con animales de ensayo tales como ratones y ratas todos los compuestos de acuerdo con el invento se muestran como inactivos en el ensayo de Haffner (Deutsche
10 Medizinische Wochenschrift, volumen 55, página 731 (1929)). Sin embargo, los compuestos en ensayos de analgesia farmacológicos más sensibles, por ejemplo en el ensayo de la placa caliente (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 80, página 300 (1944)), o en el ensayo de la con-
15 tracción (J. Pharmacol. exp. Therap. volumen 154, página 319 (1966)) muestran una inequívoca actividad analgésica dependiente de 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
20 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.

25 Los compuestos de la fórmula general I de acuer

420629



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

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo

Ejemplo 1

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

2,43 g (0,01 moles) de (+)-3-hidroxi-morfinano y 1,92 g (0,02 moles de furfurool recientemente destilado son disueltos en 110 ml de metanol y son hidrogenados

420629



con hidrógeno a la presión normal y bajo agitación, inmediatamente, en presencia de 0,2 g de Pd/carbón (al 10%). Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno (tras transcurrir aproximadamente 45 minutos) se hace cesar la hidrogenación. Después de filtración, se concentra la solución por evaporación en vacío. El residuo de color pardo es puesto en ebullición bajo agitación con 100 ml de agua y 1 g de ácido metansulfónico. Después se filtra con succión del producto insoluble la solución todavía caliente y se alcaliniza el producto filtrado con amoníaco. Después de esto se extrae con cloroformo, se lavan con agua los extractos reunidos, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (300 g de gel de sílice) con utilización de una mezcla de cloroformo/metanol/amoníaco concentrado 90 : 10 : 0,1. Las fracciones con la sustancia son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado en acetato de etilo. Rendimiento 0,55 g correspondientes a 17% de la teoría; punto de fusión 205-206°C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 104^\circ \quad (c = 1 \text{ g/100 ml de metanol}).$$

25

420629



Ejemplo 2

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

2,43 g (0,01 moles) de (-)-3-hidroxi-morfina-
no son agitados a 100°C en 10 ml de ácido fórmico al
5 98% y a intervalos de 6 horas son mezclados tres veces
cada vez con 0,012 moles de furfurol recientemente des-
tilado. Después se alcaliniza con amoníaco 2 N en pre-
sencia de hielo. Se extrae varias veces con cloruro de
metileno, se lavan con agua los extractos reunidos, se
10 seca con sulfato de sodio y se evapora el disolvente.
El residuo es tratado con 200 ml de ácido clorhídrico
4 N y el material de color pardo no disuelto es elimi-
nado por filtración. El producto filtrado es extraído
por agitación varias veces con benceno y luego es tra-
15 tado con carbón activo. Después de esto se alcaliniza
con amoníaco y se extrae 3 veces cada vez con 50 ml de
cloroformo. Los extractos en cloroformo reunidos son
lavados con agua, son secados con sulfato de sodio y
son concentrados por evaporación en vacío. El residuo
20 es cristalizado en metanol acuoso y luego en acetato
de etilo. Rendimiento 0,8 g correspondientes a 25% de
la teoría; punto de fusión: 205-206°C.

25

420629



Ejemplo 3

N-furfuril-3-acetoxi-morfinano

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

Ejemplo 4

N-furfuril-3-metoxi-morfinano

Este compuesto se obtiene a partir de N-fur-
10 furil-3-hidroxi-morfinano por O-metilación con diazome-
tano en tetrahidrofurano o con hidróxido de fenil-tri-
metil-amonio en dimetilformamida. El producto de reac-
ción es aislado en forma de clorhidrato, que funde a
202-204°C.

15

Ejemplo 5

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

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
20 de sosa 2 N. La mezcla de reacción es puesta en ebulli-
ción bajo reflujo durante 10 minutos y después de esto
el metanol es eliminado en vacío. El residuo es agitado
con 25 ml de cloruro de amonio 2 N y 50 ml de cloroformo,
la capa en cloroformo es separada, secada con sulfa
25 to de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El



420629

residuo es cristalizado en forma de clorhidrato de modo análogo al Ejemplo 1 de la solicitud española Nr. 399.875. Rendimiento: 2,9 g correspondientes a 80,5 % de la teoría; punto de fusión 238-240°C.

5

Ejemplo 6

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

4,0 g (0,01 moles) de clorhidrato de (±)-N-furfuril-3-acetoxi-morfinano son puestos en ebullición bajo
10 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 cloroformo y agua, y la fase en cloroformo es tratada tal como se describe en
15 el Ejemplo 5 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.

Ejemplo 7

20

(±)-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 en éter es separada, lavada con agua, secada con sulfato
25 de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El re-

420629 17



siduo 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 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, 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 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 8

20

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

25

3,8 g (0,01 moles) de (±)-N-furfuril-3-metoxi-morfinano 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

420629



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
5 300 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 Ejemplo 1 de la solicitud española N^o 399.875. Rendimiento 2,2 g, correspondientes a
10 61% de la teoría; punto de fusión de la sustancia recristalizada 238-240°C.

Ejemplo 9

(±)-N-furfuril-3-hidroxi-morfinano

15 3,8 g (0,01 moles) de clorhidrato de (±)-N-furfuril-3-metoxi-morfinano son calentados con 21 g de KOH en 140 ml de dietilenglicol 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
20 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 8 y se cristaliza en forma de clorhidrato. Rendimiento
25 2,5 g, correspondientes a 69,5% de la teoría; punto

420629



de fusión 238-240°C.

Ejemplo 10

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

5 2,43 g (0,01 moles) de (-)-3-hidroxi-morfinano
son agitados junto con 1,0 g de ácido fórmico al 98% en
un recipiente de reacción abierto a 150° para formar una
masa fundida que es mantenida a esta temperatura durante
15 minutos. A continuación se añaden 1,05 g de furfurol
10 recién destilado y se calienta a 150°, estando montado
el refrigerante de reflujo, durante otros 30 minutos. A
continuación se añaden 50 ml de HCl 2N y se calienta has
ta ebullición. La mezcla de reacción es trasladada en es
tado caliente a un embudo separador. Después de enfriar
15 se lava el recipiente de reacción con 50 ml de cloroformo
y 75 ml de NH₃ 2N pasando los líquidos de lavado al embu
do separador para añadirlos a la mezcla de reacción. Des
pués de agitar vigorosamente se deja que se sedimente y
se separan las fases. La capa acuosa es extraída otra vez
20 con 25 ml de cloroformo, las soluciones de cloroformo reu
nidas son lavadas con agua, secadas sobre sulfato de so
dio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo
es cristalizado en 10 ml de etanol. Rendimiento: 1,4 g
= 43,5% de la teoría; punto de fusión 205-207°; después
25 de recrystalizar en etanol: 206-207°.

420629



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

Compuestos de la fórmula I

	R	R ₁	Furil- metilo	P. de f. C	Giro Optico
5	H	H	2	206-207	(-)
10	H	5-CH ₃	2	206-207	(+)
	H	3-CH ₃	2	235 (Clorhidrato)	
	H	3-CH ₃	2	108	(-)
	H	5-CH ₃	2	208	(-)
15	H	5-CH ₃	2	209	(-)
	H	5-C ₂ H ₅	2	200-203	
	H	5-C ₂ H ₅	2	160-163	(-)
20	H	3-CH ₃	2	108	(+)
	H	4-CH ₃	2	172	(-)
	H	H	3	206	
25	H	H	3	243	(-)

420629



	R	R ₁	Furil- matilo	P. de f. C	Giro Optico
	H	H	3	242	(+)
5	H	2-CH ₃	3	180-182	
	H	2-CH ₃	3	176	(-)
	H	2-CH ₃	3	175	(+)
10	H	4-CH ₃	3	195-198	(-)
	H	5-CH ₃	3	196-198	(-)
	H	2-C ₂ H ₅	3	180 (Clorhidrato)	
	H	2-C ₂ H ₅	3	160	
15	H	2-C ₂ H ₅	3	158	(+)
	CH ₃	5-CH ₃	2		
	CH ₃	5-C ₂ H ₅	2		
20					
25					

420629



Ejemplo A: Tabletas:

	N-furfuril-3-hidroxi-morfinano	50,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
	Fécula de maiz	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

10 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 granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla es comprimida para formar 15 tabletas.

Ejemplo B: Grageas:

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

25

420629



Preparación:

5 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas tal como se describe en el Ejemplo 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-hidro-
xi-morfinano 50,0 mg
10 Lactosa 250,0 mg
Masa para supositorios c.s. hasta 1,7 mg

Preparación

15 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.

20 Ejemplo D: Ampollas

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



420629

Preparación.

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

5

Ejemplo E: Ampollas

	Clorhidrato de N- α -metil-furil-metil-		
	-(3') γ -3-hidroxi-morfinano	50,0 mg	
	Cloruro de sodio	7,0 mg	
10	Agua bidestilada	c. s.	hasta 1,0 mg

Ejemplo F: Gotas

	N- α -metil-furil-metil-(3') γ -3-hidroxi-		
	-morfinano	0,70 g	
15	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

20

Preparación:

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.

25

La presente solicitud, que corresponde a la

420629

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.

5

REIVINDICACIONES

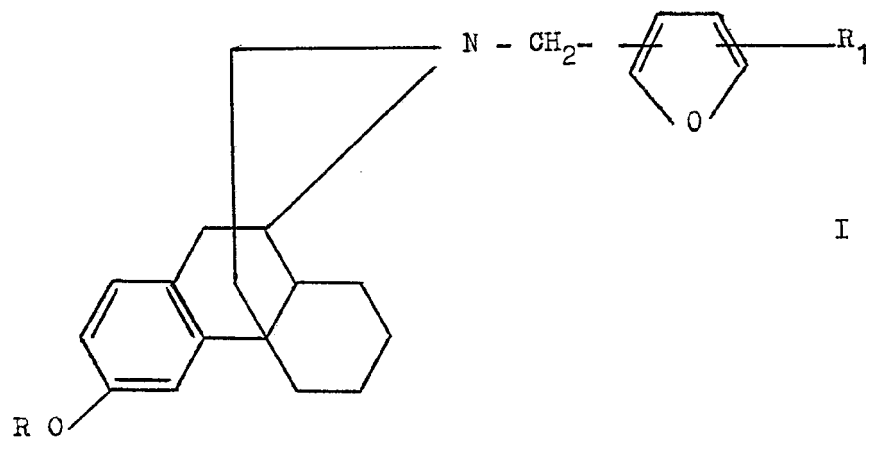
10

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 siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de N-(furoil-metil)-morfinaños de la fórmula general

20



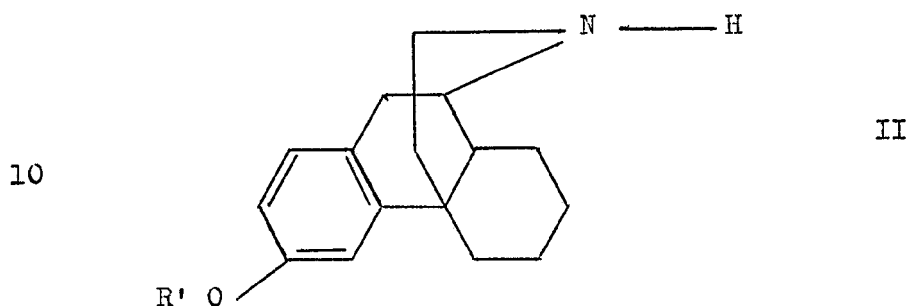
25

mg

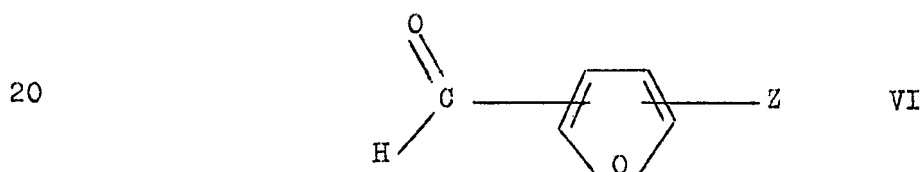


420629

5 en que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo me
tilo 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 mor
finano de la fórmula



15 en la que R' significa un átomo de hidrógeno, un grupo
alcoholo, aralcoholo o acilo con un furánaldehido de la
fórmula



25

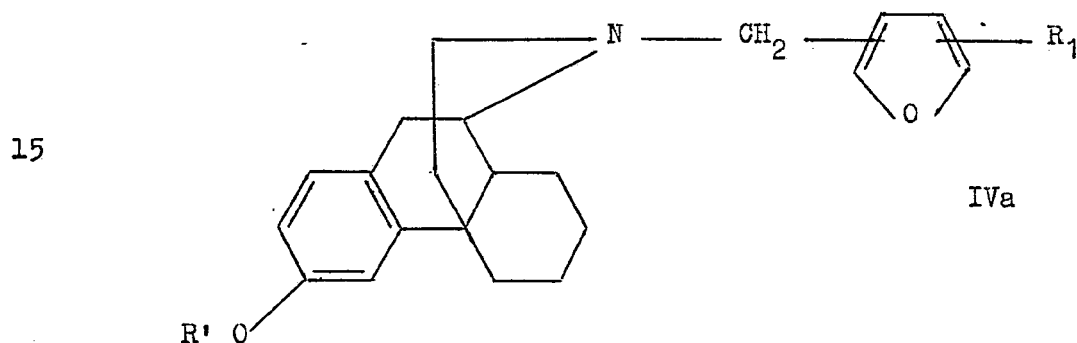
ME

25-10-73

420629



en que Z es como se ha definido arriba, en presencia de
 hidrógeno activado catalíticamente o de ácido fórmico
 para formar un compuesto de la fórmula general IV; y -si
 se obtienen compuestos de la fórmula IV en la que Z no
 5 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 R significa un átomo de hidrógeno - se someten a desalcoholación o desacilación compuestos de la
 10 fórmula.



20 en la que R₁ 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 R₁ posee los significados

25

ME

420629 17 113



arriba indicados y R' designa un átomo de hidrógeno; y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula general I en sus sales por adición de ácido fisiológico lógicamente inocuas.

2ª Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o mezclas racémicas o formas ópticamente activas del compuesto de partida del compuesto II.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 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.

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 tetrahidrofurano.

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

mle

420629¹⁷



o mezcla de disolventes.

6ª.- Procedimiento para la preparación de N-(Fu-
ril-metil)-morfinanos.

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

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 Nov 1973

P.A.

Oscar de Eizaburu
Per Poder

25-10-73

GAM/.

me

- 28 -