

431054<sup>16</sup> OCT. 1974

P.- 58.641

Case 1/498-I  
Dr.Cr./Ha

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl. C07D; A61K

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana.

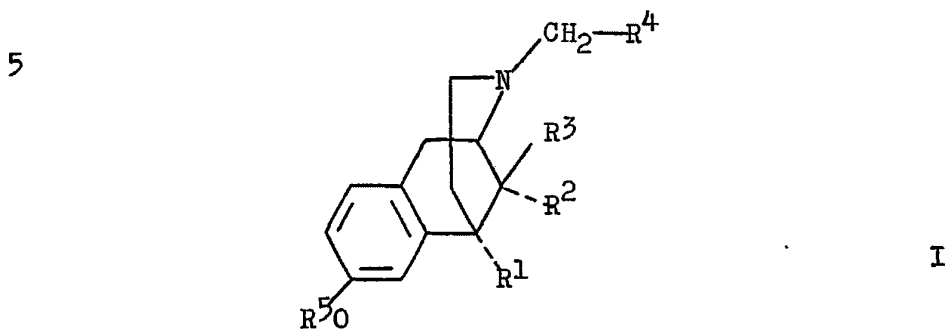
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N-  
-(METOXIMETIL-FURILMETIL)-6,7-BENZOMORFANOS Y  
-MORFINANOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

21-9-74

- 1 -

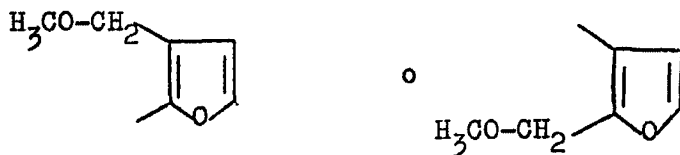
Objeto del invento son nuevos N-(metoxi-  
 metil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de  
 la fórmula general



10

en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferen-  
 tes, significan un átomo de hidrógeno o radicales al-  
 cohilo con 1 a 3 átomos de carbono y  $R^3$  significa un  
 15 átomo de hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos),  
 o  $R^1$  y  $R^2$  significan conjuntamente una cadena 1,4-  
 butileno y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno (morfi-  
 nanos),  $R^4$  significa un radical metoximetilfurilo de  
 la fórmula parcial

20



25

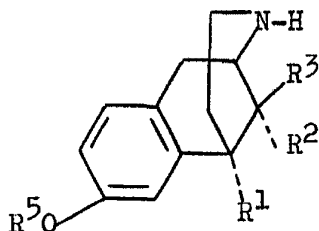
y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o acetilo, así como las sales por adición de ácido de estos compuestos, su utilización como medicamentos y un procedimiento para su preparación.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y los radicales  $R^1$  hasta  $R^4$  tienen los significados antedichos

10 En los benzomorfanos, los radicales  $R^1$  y  $R^2$ , si significan grupos alcohilo, están dispuestos en posición cis; por consiguiente se trata de  $\alpha$ -benzomorfanos.

15 Los compuestos de la fórmula I aparecen en formas estereoisómeras. El invento abarcó tanto los racematos como también los antípodas ópticamente activos, preferiblemente las formas (-) de la fórmula I.

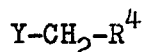
20 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados por alcoholación de un nor-benzomorfano o de un nor-morfinano de la fórmula general



II

en la que R<sup>1</sup> hasta R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> poseen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula III

5



III

en la que R<sup>4</sup> es como arriba se ha definido e Y significa un grupo nucleófilo eliminable, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, así como un grupo arilsulfoniloxi, aralcohol-sulfoniloxi, alcohol-sulfoniloxi o un grupo trialcoholamonio.

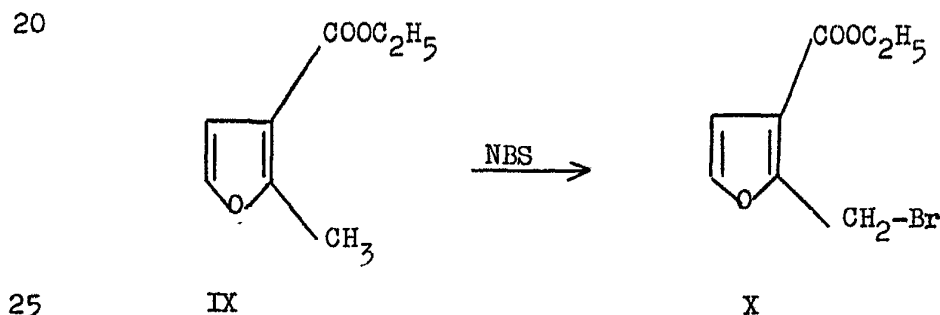
Se utiliza la cantidad calculada o un exceso del agente de alcoholación de la fórmula III y se trabaja convenientemente en presencia de sustancias fijadoras de ácidos, tales como, por ejemplo, trietilamina, dicitclohexiletetilamina, carbonato de sodio o carbonato de calcio, óxido de calcio o preferiblemente bicarbonato de sodio. Es ventajoso llevar a cabo la reacción en un disolvente inerte, por ejemplo en cloroformo, cloruro de metileno, benceno, acetona, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Se puede trabajar también en mezclas de disolventes. Se prefieren mezclas de tetrahidrofurano y dimetilformamida. La temperatura de reacción es variable dentro de

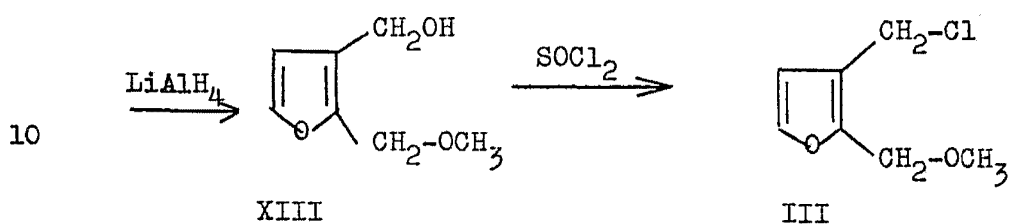
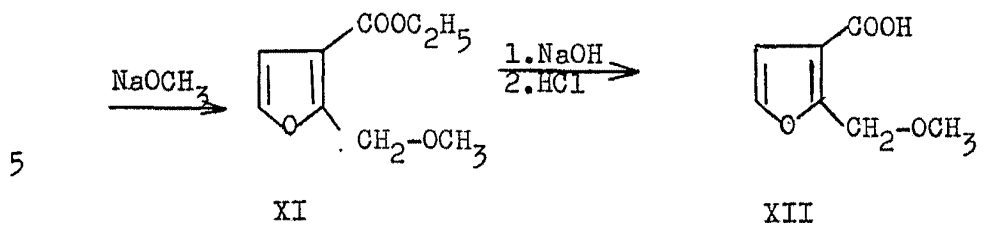
amplios límites. Se prefieren temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes que se utilizan.

5 Una gran parte de los compuestos de partida que se emplean en el procedimiento arriba descrito son en sí conocidos. Así, por ejemplo, los compuestos "nor" de la fórmula general II se describen varias veces en la bibliografía.

10 Los agentes de alcoholación de la fórmula general IV, necesarios para efectuar la alcoholación, son nuevos. Pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo:

15 Partiendo del 2-metil-3-etoxicarbonil-furano de la fórmula IX descrito en Organic Synthesis, Collectiv Volume IV, 649, se obtiene de modo correspondiente al siguiente esquema de reacción, en una síntesis de varias etapas, el 2-metoximetil-3-clorometilfurano de la fórmula III





	<u>Compues-</u> <u>to</u>	<u>Rendi-</u> <u>miento</u>	<u>Punto de</u> <u>fusión</u>	<u>Punto de ebullición</u>
15	X	80 %		94-96° / 0,3 mmHg
	XI	85 %		106-109° / 14 mmHg
	XII	90 %	80 - 83°	
	XIII	75 %		122-124° / 14 mmHg
	III	59 %		96-103° / 14 mmHg

20

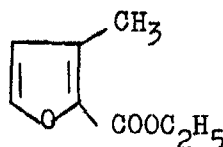
NBS : N-bromosuccinimida.

De manera análoga, partiendo de 2-etoxi-carbonil-3-metilfuran de la fórmula:

25

---

5



XIV

cuya preparación se describe en J. Amer. Chem. Soc.  
10 82, 1433 (1950), se puede preparar el correspondiente 2-clorometil-3-metoximetilfurano.

A partir de los correspondientes compuestos clorometílicos se puede efectuar, por reacción de Finkelstein, la transformación en correspondientes  
15 compuestos bromometílicos. Por reacción de los compuestos halogenometílicos con sales de ácidos sulfónicos se pueden preparar correspondientes ésteres de ácido sulfónico. Además, por reacción de los compuestos halogenometílicos con aminas terciarias, se pueden  
20 obtener correspondientes sales de amonio cuaternario.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformadas de manera usual en sus sales por adición de  
25 ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados

para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos, tales como 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 pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico y similares.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Los nuevos compuestos constituyen intensos analgésicos, que en su mayor parte alcanzan, o incluso superan, en diferentes ensayos farmacológicos (ensayo de Haffner, ensayo de placa caliente, ensayo de convulsiones en ratones) a la intensidad de efecto de la morfina. No obstante, se diferencian de la morfina por la ausencia del cuadro típico de efectos de la morfina (fenómeno de cola

con morfina según Straub, impulsos de movimiento circular continuo en el ratón). La falta de estos efectos secundarios de la morfina permite obtener la conclusión también de la falta de otras propiedades indeseables de la morfina, por ejemplo el efecto de hábito en el hombre. La relación entre el fenómeno de cola de Straub en el ratón y el potencial de hábito está descrito en la bibliografía, por ejemplo en I. Schemano y H. Wendel; A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents (un ensayo de exploración rápido acerca de la susceptibilidad potencial de formación de hábito de los nuevos agentes analgésicos) y Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía enteral y por vía parenteral se encuentra en aproximadamente 10 a 300 mg, preferiblemente entre 25 y 75 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 otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes, hipnó-

5            ticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos, emulsiones; en estos casos pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, 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 modo usual según los métodos de fabricación conocidos.

10            Las tabletas pueden constar de varias capas. De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.

15            Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo también la envolvente de grageas puede estar constituida por varias capas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas y cargándolas en frascos para inyección o en ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser pre-

parados, por ejemplo mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello, con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén glicol o sus derivados.

Los siguientes Ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

A. Ejemplos de preparación.

Ejemplo 1.

10 Metansulfonato de 5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó.

15 1,63 g (7,5 milimoles) de 5,9  $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó son puestos en ebullición, con agitación y a reflujo durante 4 horas, con 1 g de bicarbonato de sodio y 1,31 g (8,25 milimoles) de 3-clorometil-2-metoximetil-furano en 10 ml de dimetilformamida absoluta y 15 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se concentra por evaporación en vacío en el evaporador rotatorio y el residuo se agita con 35 ml de cloroformo y 35 ml de agua. Tras separar la fase en cloroformo, la solución acuosa es extraída todavía 2 veces más, cada vez con 15 ml de cloroformo. Las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con 30 ml de agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo de

concentración por evaporación consiste en la base  
bruta del producto de reacción, que es transformada  
con ácido metansulfónico en el correspondiente me-  
tansulfonato. Para ello se disuelve el residuo en  
5 forma de base con aproximadamente 10 ml de metanol  
y la solución se acidifica con 0,72 g (7,5 milimo-  
les) de ácido metansulfónico. Después de haber mez-  
clado la solución con éter absoluto precisamente  
hasta el enturbiamiento incipiente, cristaliza el  
10 compuesto del título, Para completar la cristaliza-  
ción se deja reposar durante la noche en la nevera.  
Luego se filtra con succión y se lava primero con  
aproximadamente 5 ml de metanol/éter 1:2, y luego  
10 ml de éter. El producto cristalizado es secado  
15 primero en aire y luego a 80°C. Rendimiento: 2,9 g  
= 88,5% de la teoría; punto de fusión 220-225°C.  
Después de recristalización en metanol/éter, el pun-  
to de fusión se encuentra en 224-225°C.

Ejemplo 2.

20 Clorhidrato de 5,9  $\alpha$ -dimetil-2-(2-metoximetil-furil-  
(3)-metil)-2'-metoxi-6,7-benzomorfsno.

2,68 g (0,01 moles) de clorhidrato de  
5,9  $\alpha$ -dimetil-2'-metoxi-6,7-benzomorfsno son hechos  
reaccionar, por puesta en ebullición a reflujo con  
25 agitación durante 4 horas con 1,75 g (0,011 moles)

de 3-clorometil-2-metoxi-metil-furano y 2,1 g de bicarbonato de sodio en 15 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es tratada de modo análogo al Ejemplo 1 y el producto de reacción es cristalizado en forma de clorhidrato. Para ello, se disuelve el residuo de evaporación de los extractos en cloroformo en un poco de etanol absoluto (aproximadamente 10-15 ml), la solución se acidifica con 4 ml de ácido clorhídrico etanólico 2,5 N y se la mezcla con éter absoluto precisamente hasta el enturbiamiento incipiente. La cristalización del clorhidrato que se inicia inmediatamente, es completada por reposo durante la noche en la nevera. Luego se filtra con succión y se lava, primero con etanol/éter 1:2 y finalmente con éter. Tras secar en aire y luego en la estufa de secado a 80°C se obtiene el compuesto del título con un rendimiento de 2,5 g = 66% de la teoría y un punto de fusión de 140-142°C. Tras recristalización en etanol/éter, el punto de fusión aumenta a 142-144°C.

Ejemplo 3.

Metansulfonato de 5,9 $\alpha$ -dietil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 1,83 g (7,5 milimoles) de 5,9 $\alpha$ -dietil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó se obtiene,

de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,32 g de 2-metoximetil-3-clorometil-furano, el compuesto del título, con un rendimiento de 2,8 g = 80% de la teoría; punto de fusión 172-174°C, después de recristalización en metanol/éter al 90% 173-175°C.

Ejemplo 4.

Metansulfonato de 2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-5-metil-6,7-benzomorfanó

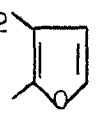





Partiendo de 1,52 g de 2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,32 g de 2-metoximetil-3-clorometil-furano, el compuesto del título, con un rendimiento de 1,8 g = 57% de la teoría; punto de fusión: 160-163°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.




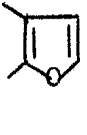
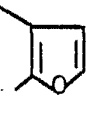

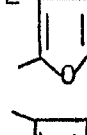

Ejemplo 5.

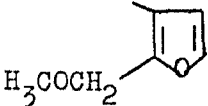
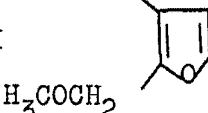
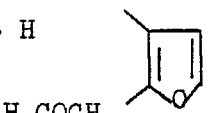
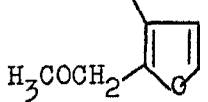
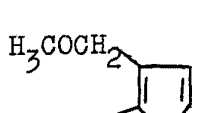
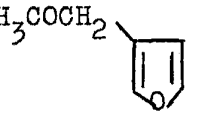
Metansulfonato de 2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-5-n-propil-6,7-benzomorfanó

Partiendo de 1,73 g (7,5 milimoles) de 2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-benzomorfanó se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, por reacción con 1,32 g de 2-metoximetil-3-clorometil-furano, el compuesto del título. Rendimiento: 2,8 g = 82,5% de la teoría; punto de fusión 187-190°C. Después de recristalización en etanol/éter la sustancia funde a 189-191°C.

Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos de la fórmula I.

Ejemplo no.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f. °C
5						
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	161
10	(-)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	158 Clorhidrato [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -95° (c = 1, en metanol)
15	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	158 Clorhidrato [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = + 95° (c = 1, en metanol)
20	(-)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	220 - 221 Clorhidrato [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -72,2° (c = 1; en metanol)
	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	220 - 221 Clorhidrato [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = + 72° (c = 1, en metanol)
25	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> 	H	224 Clorhidrato

Ejem- plo nº.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f.ºC	
5	12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	128 - 129
	13	CH <sub>3</sub>	H	H		H	186 - 187 Clorhidrato
10	14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H		H	197 - 198 Clorhidrato
15	15	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H		H	212 Oxalato
	16	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H		H	163
20	17	(-)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H		H	138 - 139 levógiro
	18	(+)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	H		H	138 - 139 dextrogiro
25	19	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		H	236 - 238 Clorhidrato

Ejem- plo nº.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	P. de f.ºC
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H		H	104 - 106 Clorhidrato
	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H		H	128 - 130
10	(-)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H		H	116 - 118 levógiro
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	202 - 204
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		CH <sub>3</sub>	163 Clorhidrato
20	(+) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		COCH <sub>3</sub>	86 - 88 Oxalato dextrogiro

### B. Ejemplos de formulación

#### Ejemplo A: Tabletas.

25	Metansulfonato de 5,9 α -dimetil-2-(2-metoxi- metil-furil-(3)-metil)-2'-hidroxi-6,7-benzo- morfano	50 mg
----	--	-------

	Lactosa	95 mg
	Fécula de maíz	45 mg
	Acido salicílico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
5	Almidón soluble	<u>5</u> mg
		200 mg

Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución en agua del almidón soluble. Después del secado del granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla se comprime para formar tabletas.

Ejemplo B:

15	5,9 $\alpha$ -dimetil-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	75 mg
	Lactosa	100 mg
	Fécula de maíz	65 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
20	Almidón soluble	5 mg

Preparación.

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 arábica.

Ejemplo C: Supositorios

5	Clorhidrato de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2-(3-metoximetil-furfuril)-2'-hidroxi-6,7-benzomorfanó	50 mg
	Lactosa	200 mg
	Masa para supositorios	c. s. hasta 1,7 g

Preparación:

10 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí, la mezcla es suspendida de manera homogénea en la masa fundida para supositorios. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados, para formar supositorios de 1,7 g de peso. Cada cono de supositorio contiene 50 mg de sustancia activa.

15 Ejemplo D: Ampollas

	Clorhidrato de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil-(3)-metil)-6,7-benzomorfanó	25 mg
	Cloruro de sodio	5 mg
	Agua bidestilada	c. s. hasta 5 ml

20 Preparación:

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

Ejemplo E: Gotas

25

---

	Clorhidrato de (-)-5,9 $\alpha$ -dimetil-2'-hidroxi-2-(2-metoximetil-furil(3)-metil)-6,7-benzomor- fano	0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
5	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml.

Preparación:

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

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 27 de  
15 Octubre de 1.973, bajo el nº P 23 54 002.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

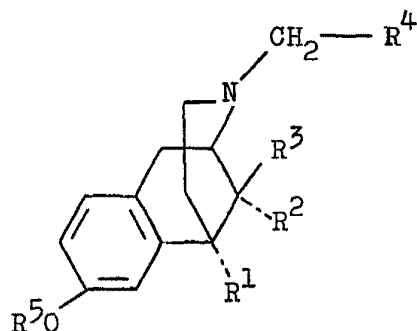
20

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  
25 años, son los que se recogen en las reivindicaciones

siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos de la fórmula general

5

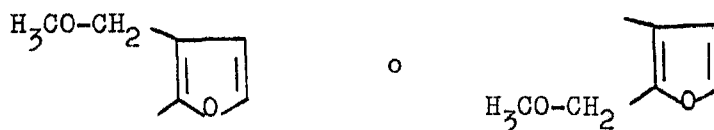


I

10

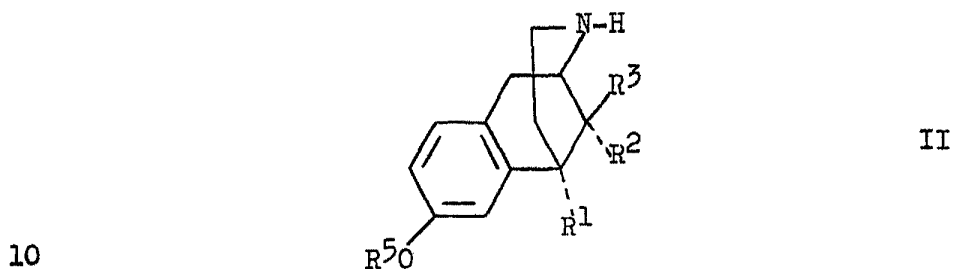
en donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (benzomorfanos), o  $R^1$  y  $R^2$  significan conjuntamente una cadena 1,4-butileno y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno (morfinanos),  $R^4$  significa un radical metoximetilfurilo de la fórmula parcial

20

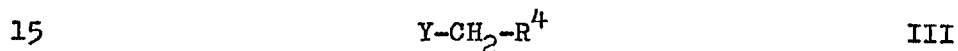


25

5 y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o acetilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a alcoholación un nor-benzomorfino o un nor-morfinano de la fórmula general



en la que R<sup>1</sup> - R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> poseen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula



20 en la que R<sup>4</sup> es como arriba se ha definido e Y significa un grupo nucleófilo eliminable, especialmente cloro, bromo o yodo así como un grupo arilsulfoniloxi, aralcohilsulfoniloxi, alcoholilsulfoniloxi o un grupo trialcoholilamonio, y el compuesto obtenido se transforma eventualmente en una sal por adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a

cabo en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque la alcoholación en N se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N-(metoximetil-furilmetil)-6,7-benzomorfanos y -morfinanos.

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

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

15

Madrid,  
P.A.

16 OCT. 1974

Comité de Patentes  
Por el Sr. [Firma]

20

25

21-9-74  
IGF.