

20 AGO. 1975

440,345

P.- 60.812

Case 1/506 - I

Dr. Cr./Ha

Div. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

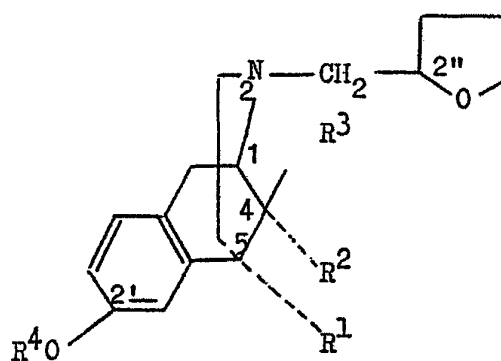
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-TETRA
HIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS"

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos de la fórmula general

5

10



I

15

así como a las sales por adición de ácido de estos compuestos.

En la fórmula I

20

R^1 significa metilo, etilo o propilo;

R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo;

R^3 significa hidrógeno o metilo;

R^4 significa hidrógeno o alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono.

25

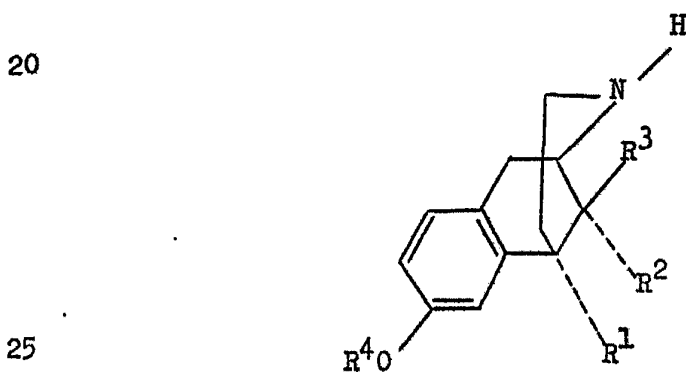
El invento abarca la preparación de compuestos de la fórmula I, en los que radicales R^1 y R^2 están dis-

5 puestos en posición cis con respecto al anillo carbocíclico. Esto significa que cuando los radicales R^1 y R^2 representan grupos alcoholo, y R^2 es diferente de R^3 sólo se abarcan compuestos de la serie α con radicales alcoholo R^1 y R^2 en posición cis.

10 Se prefiere la preparación de compuestos de la fórmula I, en los que R^4 significa hidrógeno y los restantes radicales poseen los significados arriba mencionados. Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 y R^2 designan metilo, R^3 y R^4 designan hidrógeno (2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos).

15 En la definición arriba dada de los compuestos de la fórmula I resulta en lo que se refiere a las relaciones estereoquímicas, la siguiente situación:

El norbenzomorfanano, que constituye el fundamento de los compuestos que tiene la fórmula



II

posee dos centros de asimetría, cuando R^2 es igual a R^3 , o bien 3 centros de asimetría cuando R^2 no es idéntico a R^3 .

5 A causa de la incorporación rígida de los centros de asimetría C-1 y C-5 y un sistema de anillo franquizado por un puente y a causa de la fijación del centro de asimetría C-9 (limitación a la serie α) los compuestos "nor" de la fórmula II que constituyen el fundamento de los compuestos de la fórmula I existen, no obstante, 10 sólo en una única forma racémica y en la de los correspondientes antípodas ópticos.

Designación	Forma de II	Configuración
(±) - II	racémica	-
(-) - II	levógira	1 R, 5 R, 9 R
(+) - II	dextrógira	1 S, 5 S, 9 S

20 Con la sustitución N-tetrahidrofurfurilo aparece en la molécula un centro de asimetría adicional (en el C-2" del anillo de tetrahidrofurano). Por lo tanto, es 25 de esperar que bajo la fórmula I arriba definida se al-

berguen dos series (I,1) y (I,2) de diastereoisómeros racémicos y los correspondientes antípodas ópticos, que deben su existencia a las siguientes posibilidades de combinación.

5

Designación	Configuración		
	Benzomorfano	Radical N-tetra hidrofurfurilo	
I,1	1 R, 5 R, 9 R-(-)	D-(-)	!(Diaste reoisóme ro race mico 1
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	L-(+)	
I,2	1 R, 5 R, 9 R-(-)	L-(+)	(Diaste reoisóme ro race mico 2
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	D-(-)	

10

15

Cuales de los antípodas ópticos pertenecientes a (I,1) o a (I,2) constituyen la forma levógira y cuales de éstos constituyen la forma detrógira, no puede indicarse en principio basándose sólo en la configuración, sino que se deduce únicamente de la medición en el polarímetro.

20

25

Para algunos de los 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfanos de acuerdo con el invento investigados con mayor detalle (fórmula I, R¹ = R² = CH₃ y R³ = H) se ha puesto de manifiesto que el sen

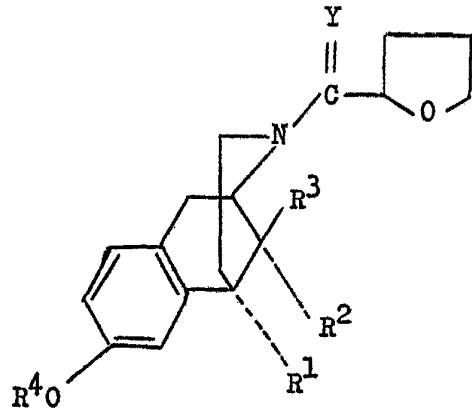
tido de rotación del cuerpo fundamental de la fórmula II no es modificado por la introducción del radical D-(-)- o L-(+)-tetrahidrofurfurilo. Es probable, pero de ningún modo se puede predecir con seguridad, que esta
5 relación sirva también para compuestos de la fórmula I con otras combinaciones de $R^1 - R^4$.

En lo que se refiere a la nomenclatura de los compuestos de la fórmula I no se ofrece ninguna dificultad con los representantes ópticamente activos, tal
10 como puede verse en la tabla arriba indicada. Si se utiliza la caracterización 1R, 5R, 9R o bien 1S, 5S, 9S, se establece de este modo inequívocamente la configuración en el C-9 y en la designación química se puede suprimir la " α ". Por el contrario, en los compuestos racémicos no puede predecirse cual de los dos diastereo-
15 isómeros posibles está presente. En la memoria descriptiva del invento, ambos diastereoisómeros racémicos se caracterizan por (\pm) y se diferencian entre sí por la adición "diastereoisómero 1" o "diastereoisómero 2",
20 significando los signos 1 y 2 el orden de sucesión del aislamiento.

Los compuestos pueden ser preparados por reducción de una carboxamida o tioamida de la fórmula

25

5



III

10

15

en la que R¹ hasta R³ poseen los significados arriba mencionados, R⁴ significa hidrógeno, alcohol inferior con 1 a 4 átomos de carbono o acilo e Y significa un átomo de oxígeno o de azufre.

20

La reducción de las carboxamidas (compuestos de la fórmula III en la que Y significa un átomo de oxígeno) se puede llevar a cabo de acuerdo con diferentes métodos. Es especialmente apropiada la reducción con hidruros complejos con elevado poder reductor, especialmente con hidruro de litio y aluminio. El hidruro se emplea en la cantidad calculada o en un exceso, preferiblemente hasta del doble de la cantidad calculada. La

25

reacción se lleva a cabo convenientemente en un disol-

5 vente inerte, preferiblemente dietiléter, diisopropiléter y especialmente tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es variable dentro de amplios límites y se encuentra ventajosamente entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

10 En la reducción de derivados O-acílicos de la fórmula III, en los que Y significa un átomo de oxígeno, con hidruros metálicos complejos, por ejemplo en la reducción con hidruro de litio y aluminio, además de efectuarse la reducción del grupo carbonilo se desdobla también por reducción el radical O-acilo, y en este caso se obtienen compuestos de la fórmula I, en donde R⁴ significa un átomo de hidrógeno.

15 La reducción de las tioamidas (compuestos de la fórmula III, en que Y significa un átomo de azufre) se efectúa de modo esencialmente más fácil que la de las carboxamidas. Puede efectuarse con hidruros complejos o con hidrógeno nascente (por ejemplo Zn/ácido clorhídrico, Zn/ácido acético o amalgama de aluminio/agua); también es posible efectuar la desulfuración con níquel Raney o llevar a cabo la reducción por vía electroquímica.

25 Los productos de reacción obtenidos son aislados a partir de las cargas de reacción con ayuda de métodos usuales. Eventualmente los productos brutos obte-

nidos pueden ser purificados utilizando procedimientos especiales, por ejemplo la cromatografía en columna, antes de que se les cristalice en forma de las bases o de compuestos por adición de ácidos apropiados.

5 Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y de los participantes en la reacción, los productos de reacción obtenidos son o bien compuestos homogéneos desde el punto de vista estereo o bien mezclas de diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos.

10

 Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados por razón de sus diversas propiedades químicas y físicas según procedimientos conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada. Los compuestos racémicos pueden ser

15 desdoblados en los correspondientes antípodos ópticos con ayuda de métodos usuales para el desdoblamiento de racematos.

 Una gran parte de los compuestos de partida, que se emplean en los modos de procedimiento antes descritos, son conocidos. Así, por ejemplo, los norbenzomorfanos de la fórmula II están descritos de modo múltiple en la bibliografía.

20

 Se obtienen amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general III mediante reacción de compuestos

25 "nor" de la fórmula I^I con cloruros de tetrahidrofuroilo.

A partir de las correspondientes carboxamidas de la fórmula IV se pueden preparar las correspondientes tiocarboxamidas, mediante reacción con pentasulfuro de fósforo.

Los compuestos de la fórmula general I, que
5 pueden prepararse de acuerdo con el invento, son bases y pueden ser transformados de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido
10 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
15 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,
20 ácido etanfوسفónico, y compuestos similares.

Los compuestos de la fórmula I, que pueden prepararse de acuerdo con el invento, y las sales por adición de ácido de los mismos ejercen sobre el sistema nervioso central un efecto terapéuticamente útil. Es especialmente
25 pronunciado el efecto analgésico, que puede ser

demostrado por ejemplo en el ratón en el ensayo de las convulsiones, en el ensayo de la placa caliente y en el ensayo de Haffner. Los representantes más eficaces de los mismos alcanzan en el caso de inyección por vía subcutánea, dependiendo del ensayo, una intensidad desde diez hasta treinta veces mayor que la de la morfina. A pesar de esta elevada actividad, faltan los efectos secundarios típicos de la morfina, por ejemplo el fenómeno de la cola de Straub y el fenómeno de carrusel o movimiento rotatorio. La falta de estos efectos secundarios, típicos de compuestos con actividad en el ensayo de Haffner, permite obtener la conclusión de la ausencia de otras propiedades indeseables de la morfina, especialmente de la ausencia del efecto de hábito o toxicomanía. La relación entre el ensayo de la cola de Traub y el potencial de hábito está documentado en la bibliografía; véase para ello I. Shemano y H. Wendel:

A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents (un ensayo rápido de exploración en cuanto a susceptibilidad de hábito potencial de nuevos agentes analgésicos) Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334 - 339 (1964). Los nuevos compuestos se caracterizan además por una amplitud terapéutica mayor en relación con la de la morfina. Además de ello, los compuestos no muestran ningún efecto similar al de la morfina en una rata con

hábito para morfina.

Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse 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 para la administración por vía parenteral se encuentra entre aproximadamente 0,5 y 100 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados con otros agentes antidolorosos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en tal caso pueden encontrar utilización para la preparación de las mismas los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o bien sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de formas de administración galénicas de estos tipos se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de producción conocidos.

Las tabletas pueden consistir en varias capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revesti-

mientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.

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

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener asicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así
15 como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo
20 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,
25 tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales

como complexonas, y son envasadas en frascos para inyección o en ampollas.

5 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 encapsulando dentro de cápsulas de gelatina.

10 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

Los siguientes ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

15

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfanó (diastereoisómeros racémicos I y II).

20

21,7 g (0,1 moles) de (±)-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfanó son disueltos, calentando, en 400 ml de metanol, y la solución es mezclada a la temperatura ambiente y con vigorosa agitación con 25 g de carbonato de potasio disueltos en 40 ml de agua. De este modo precipita una mezcla, con forma de cristales finos, de una parte

25

de la base y del carbonato. Continuando la agitación vi
gorosa se añaden gota a gota a la suspensión, en el es-
pacio de 30 minutos, 22,2 g (0,165 moles) de cloruro de
ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico y se sigue agitando
5 a continuación durante 1 hora más. Luego se concentra por
evaporación en vacío y el residuo se agita con 150 ml de
cloroformo y 100 ml de agua. La fase acuosa, tras la se-
paración de la capa en cloroformo en el embudo separador,
es extraída una vez más con 50 ml de cloroformo. Los ex-
10 tractos en cloroformo reunidos son lavados sucesivamente
con 100 ml de HCl y N y con 100 ml de agua, son secados
con sulfato de sodio y son concentrados por evaporación
en vacío, tras añadir 50 ml de tolueno. El residuo consis-
te en 2-(tetrahidro-2-furoil)-2'-hidroxi-5,9~~X~~-dimetil-
15 -6,7-benzomorfanó, que es empleado para la siguiente re-
ducción:

El residuo de concentración por evaporación es
disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto y la so-
lución, en el espacio de 20 minutos, es añadida gota a go-
20 ta con agitación a una suspensión enfriada con hielo de
12 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahi-
drofurano absoluto. A continuación, el baño de hielo es
eliminado y se sigue agitando a la temperatura ambiente
durante 1 hora más y luego se pone en ebullición a refluo-
25 jo durante 2 horas. Después de ello se enfría y se mezcla

gota a gota con 50 ml de agua, agitando y enfriando con hielo. Luego se añaden 1.200 ml de solución saturada de tartrato diamónico, se agita en el embudo de decantación y después de una sedimentación se separa la fase en tetra-
5 trahidrofurano (la superior) de la capa acuosa, que es más pesada. La solución en tetrahidrofurano es concentrada por evaporación en vacío, y la solución acuosa es extraída con 100 ml de cloroformo. Con el extracto en cloroformo se disuelve el residuo de concentración por eva-
10 poración de la solución en tetrahidrofurano, y la solución es lavada con agua, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. Como residuo se ob-
tiene la mezcla bruta de diastereoisómeros.

Los diastereoisómeros racémicos I y II son des-
15 doblados en forma de sus clorhidratos. En este caso se procede del siguiente modo: la mezcla de diastereoisóme-
ros es disuelta en 100 ml de metanol con adición de 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se inicia inmediatamen-
te cristalización. Tras reposar durante la noche se fil-
20 tra con succión, se lava con etanol/éter 1:1 y luego con éter, y se seca primero en aire y finalmente a 80°C. Se obtienen g de clorhidrato todavía no enteramente pu-
ro del diastereoisómero I y de las aguas madres 1. La re-
cristalización en etanol proporciona sustancia pura de
25 punto de fusión 294°C y las aguas madres 2. La concen-

tración por evaporación de las aguas madres 2 a 100 ml conduce a producto cristalizado posterior con un punto de fusión de 287-288°C y a las aguas madres 3. Estas últimas son concentradas por evaporación en vacío juntamente con las aguas madres 1 y el residuo es cristalizado en etanol, resultando más de sustancia de punto de fusión 287-288°C y las aguas madres 4. Los productos cristalizados de punto de fusión 287-288°C son reunidos y recristalizados en etanol. Se obtienen de este modo nuevamente clorhidrato puro del diastereoisómero I con el punto de fusión 294°C y las aguas madres 5. El rendimiento global de sustancia pura de punto de fusión 294°C se encuentra por consiguiente en 11,3 g.

El diastereoisómero II es aislado a partir de las aguas madres 3, 4 y 5 del siguiente modo: las aguas madres son concentradas por evaporación en vacío y el residuo es agitado con 75 ml de cloroformo, 75 ml de agua y 10 ml de amoníaco concentrado. Tras separar la fase en cloroformo en el embudo de decantación, la fase acuosa es extraída una vez más con 25 ml de cloroformo. Los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo consta de la base bruta del segundo diastereoisómero. Este es cristalizado en una mezcla de tolueno y bencina (60-80°C) en la proporción en volumen

70:30. Tras reposar durante la noche a la temperatura ambiente se filtra con succión y se lava con un poco de tolueno/benceno frío y luego con bencina y se seca a 80°C. Se obtienen 9,3 g de diastereoisómero II puro con el punto de fusión de 166°C. Las aguas madres concentradas por evaporación proporcionan un residuo que consta de una mezcla de los dos diastereoisómeros, que puede ser empleada nuevamente para el desdoblamiento que se ha descrito.

El desdoblamiento proporciona 11,3 g de clorhidrato puro del diastereoisómero I de punto de fusión 294°C, y 9,3 g del diastereoisómero II (base) con el punto de fusión 166°C.

Ejemplo 2

(-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan-7] y (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-(-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan-7].

A una suspensión de 8,7 g (0,04 moles) de (1R,5R,9R)-(-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan-7 en 87 ml de cloruro de metileno absoluto y 16 ml de trietilamina se añade gota a gota a la temperatura ambiente, con agitación, y estando colocado encima el refrigerante de reflujo, en el espacio de 15 minutos, una solución de 11,9 g (0,88 moles) de cloruro de ácido tetrahydrofuran-

-2-carboxílico en 40 ml de cloruro de metileno absoluto. A continuación, la mezcla de reacción es puesta en ebullición a reflujo durante 2 horas más. Luego se enfría, se lava dos veces, cada vez con 30 ml de agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo consta del 2-(tetrahidro-2-furoil)-2'-(tetrahidro-2-furoiloxi)-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó bruto, que es empleado para la siguiente reducción:

El residuo de concentración por evaporación es reducido, análogamente al Ejemplo 1, utilizando 5,0 g de hidruro de litio y aluminio, y el producto de reducción es aislado tal como allí se describe a partir de la fase en tetrahidrofurano y del extracto en cloroformo de la solución de tartrato diamónico. Este consta de la mezcla bruta de los compuestos del título.

Para el desdoblamiento de los diastereoisómeros, el producto cristalizado se recrystaliza en metiletiletona. Tras enfriar durante la noche a 2°C se filtra con succión y se lava con un poco de metiletiletona fría. Se conservan las aguas madres, y los cristales son secados a 80°C. Se obtienen cristales de punto de fusión 197°C, que tras recrystalización en metanol/agua (proporción en volumen 2:1) proporcionan 4,8 g de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó] puro con el punto de fusión de 201°C.

El segundo diastereoisómero se obtiene a partir de las aguas madres en metiletilcetona. Estas son concentradas por evaporación y el residuo es cristalizado en metiletilcetona. Tras reposar durante la noche a la temperatura ambiente se filtra con succión, obteniéndose las aguas madres en metiletilcetona 2, y producto cristalizado secado a 80°C. El producto cristalizado es recristalizado en metiletilcetona, obteniéndose las aguas madres en metiletilcetona 3 y producto cristalizado. Este último consiste en una mezcla de los dos diastereoisómeros en la proporción de aproximadamente 1:1, y puede ser sometido nuevamente al desdoblamiento descrito. Las aguas madres 2 y 3 son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación consiste en el segundo diastereoisómero. Se cristaliza en una mezcla de tolueno y bencina (60-80°C) en la proporción en volumen 70:30. Tras reposar durante la noche a la temperatura ambiente se filtra con succión y se lava con bencina. Tras secar a 80°C se obtiene (-)-2-(1-tetrahydrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol] con el punto de fusión de 137°C. A partir del residuo de concentración por evaporación de las aguas madres, por cristalización en 50 ml de tolueno/bencina, se obtiene sustancia adicional con el mismo punto de fusión. El rendimiento del segundo diastereoisómero asciende en total a 3,4 g.

Ejemplo 3

(-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol y [(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol].

4,34 g (0,02 moles) de (1R, 5R, 9R)-(-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son transformados, de manera análoga al Ejemplo 1, en el correspondiente derivado 2-(tetrahidro-2-furoílico). Como residuo de concentración por evaporación se obtienen 8,3 g de producto bruto, que es sometido a tiónación del siguiente modo, para formar el correspondiente derivado 2-(tetrahidro-2-tiofuroílico) :

El residuo es disuelto con 100 ml de piridina absoluta y la solución es puesta en ebullición a reflujo durante 3 horas con 2,6 g de pentasulfuro de fósforo. A continuación se concentra por evaporación en vacío y el residuo se agita con 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. Tras separar en el embudo de decantación, la fase acuosa es extraída una vez más con 50 ml de cloruro de metileno. Las soluciones en cloruro de metileno reunidas son lavadas sucesivamente en presencia de hielo con 30 ml de HCl 2 N y 3 veces con 30 ml de agua cada vez. Tras secar con sulfato de sodio y concentrar por evapora-

ción en vacío, queda un residuo, que consiste en el derivado 2-(tetrahidro-2-tiofuroílico) bruto (5,2 g). Este es hecho reaccionar ulteriormente en la siguiente etapa de reacción.

5 El residuo de concentración por evaporación de la solución en cloruro de metileno es reducido análogamente al Ejemplo 1 utilizando 1,5 g de hidruro de litio y aluminio. El producto de reducción es purificado por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio. Se obtiene la
10 mezcla de los dos compuestos del título, purificada pero todavía no desdoblada. El desdoblamiento, análogamente al Ejemplo 2, conduce a 0,6 g de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- γ -(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó y a 0,5 g de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- γ -(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó con los puntos de fusión
15 respectivos de 201°C y 137°C.

Análogamente a los ejemplos anteriores pueden prepararse los siguientes compuestos:

20 (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- γ -(1S,5S,9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

P. de f. : 200°C

$[\alpha]_D^{25} = +109,3^\circ$ (c = 1, en metanol).

25 (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- γ -(1S,5S,9S)-2'-hidroxi-

-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

P. de f. : 137°C

$[\alpha]_D^{25} = + 98,2^\circ$ (c = 1, en metanol).

5 (-)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-
-benzomorfanol.

P. de f.: 182°C

10 (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-
-benzomorfanol (diastereoisómero racémico I).

P. de f. : 210°C

(+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-9 α -etil-6,7-
-benzomorfanol.

15 P. de f. : 171°C

(+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-9 α -metil-6,7-
-benzomorfanol.

P. de f. : 170°C

20

(+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dietil-6,7-
-benzomorfanol.

P. de f. : 239°C (clorhidrato)

25 (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomor

fano.

P. de f. : 171-172°C (metansulfonato)

5

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano.

P. de f. : 150-151°C

10

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi--5-n-propil-6,7-
-benzomorfano.

P. de f. : 152°C

15

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-metoxi-5,9^α-dimetil-6,7-
-benzomorfano.

P. de f. : 207-208°C (clorhidrato)

Ejemplos de formulación:

Ejemplo A: Tabletas.

20

Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfu-
ril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-
6,7-benzomorfano]

20, 0 mg

Lactosa

120, 0 mg

Fécula de maíz

50, 0 mg

25

Acido silícico coloidal

2, 0 mg

Ejemplo A: Tabletas (continuación)

	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
5		<hr/>
		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. Tras el secado del granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla obtenida se comprime para formar tabletas.

15

Ejemplo B: Grageas

	Metanosulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan-7	
20		15,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maíz	95,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
25	Estearato de magnesio	3,0 mg
		<hr/>
		220,0 mg

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 modo usual con azúcar, talco y goma arábiga.

Ejemplo C: Supositorios

10	(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)- -2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó_7	10,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 g

15 Preparación:

20 La sustancia activa y la lactosa son mezcladas entre sí y la mezcla es suspendida homogéneamente en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados, para formar supositorios cada uno de 1,7 g de peso.

Ejemplo D: Ampollas.

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-

Ejemplo D: Ampollas. (continuación)

	-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol	1,0 mg
	Cloruro de sodio	10,0 mg
5	Agua bidestilada c.s. hasta	1,0 ml

Preparación:

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

Ejemplo E: Gotas

15	(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 -dimetil-6,7-benzomorfanol (diastereoisómero racémico I)	0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
20	Ester propílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml

Preparación:

25 La sustancia activa y los agentes de conserva-

ción son disueltos en agua desmineralizada, y la solución es filtrada y envasada en frascos, cada uno de 100 ml.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 9 de Marzo de 1974, bajo el Nº P 24 11 382.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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

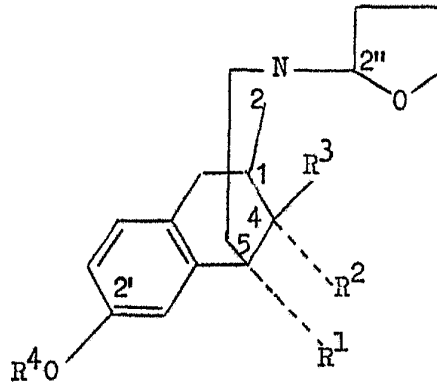
20

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos de la fórmula general:

25

31.7.75 .

5



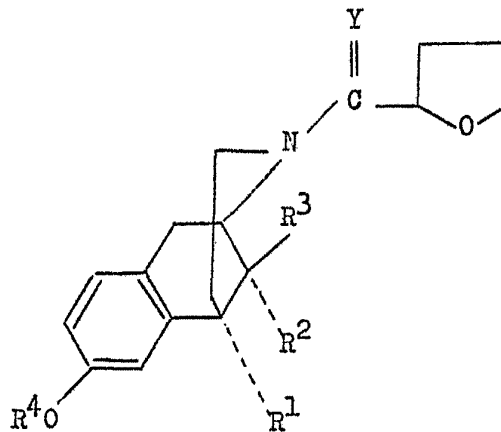
I

10

15

en donde R^1 significa metilo, etilo o propilo; R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo; R^3 significa hidrógeno o metilo; R^4 significa hidrógeno o alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce una carboxamida o tioamida de la fórmula

20



III

25

5 en la que R^1 hast R^3 poseen los significados arriba
indicados, R^4 significa hidrógeno, alcohol inferior
con 1 a 4 átomos de carbono o acilo e Y significa un
átomo de oxígeno o de azufre, y eventualmente los
compuestos de la fórmula general I se transforman en
sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o res-
pectivamente mezclas racémicas o bien formas ópticamen-
te activas de los compuestos de partida de la fórmula
II.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª y/o 2ª, caracterizado porque se emplean compuestos
con radicales tetrahidrofurfurilo racémicos u óptica-
mente activos.

20 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las
reacciones se llevan a cabo en presencia de un disol-
vente orgánico o de una mezcla de disolventes orgáni-
cos.

25 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de
las precedentes reivindicaciones 1ª a 4ª, caracteriza-
do porque la reacción se lleva a cabo a una temperatu-
ra de ebullición del disolvente o de la mezcla de di-
solventes.

6a.- Procedimiento para la preparación de
2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos.

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

5

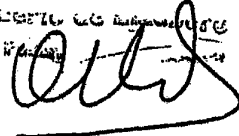
Esta Memoria consta de treinta y una hojas
escritas a máquina por una solca cara.

Madrid,

P.A.

1. JUL. 1975

10

Alcornoque de la Universidad
Por el Sr. 

15

20

25

31.7.75 EBL.

- 31 -