

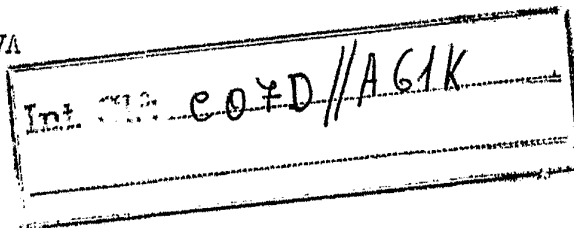
440.346

0 AGO. 1973

P.- 60.813

Case 1/506 - II
Dr. Cr./Ha
Div. II
Verfahren C

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

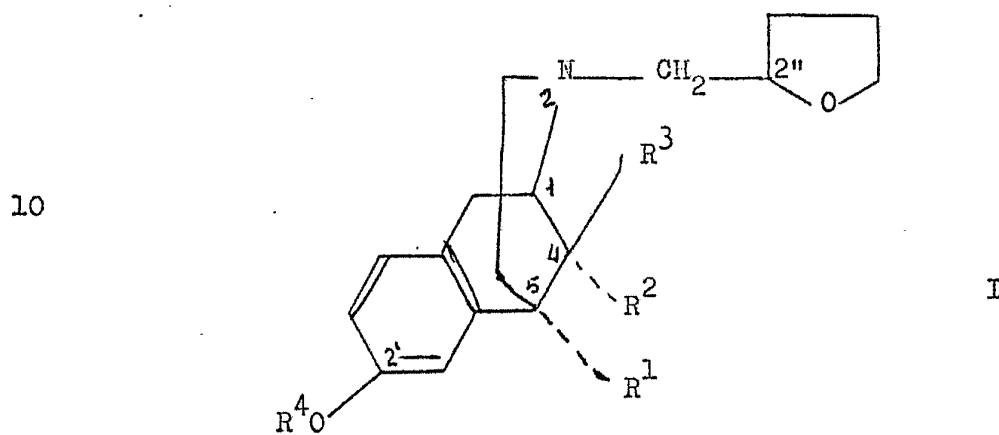
entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-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



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

20

En la fórmula I

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

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).

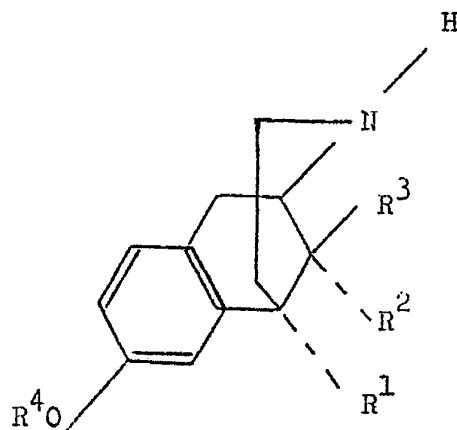
En la definición arriba dada de los compuestos de la fórmula I resulta en lo que se refiere a las relaciones estereoquímicas, la siguiente situación:

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

20

25

5



II

10

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 .

15

20

A causa de la incorporación rígida de los centros de asimetría C-1 y C-5 y un sistema de anillo franqueado 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, sólo en una única forma racémica y en la de los correspondientes antípodas ópticos.

25

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

10

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

20

25

Designación	Configuración		
	Benzomorfanó	Radical N-tetrahidrofurfurilo	
I,1	1 R, 5 R, 9 R(-) 1 S, 5 S, 9 S(+)	D(-) L(+)	(Diastereoisómero racémico 1
I,2	1 R, 5 R, 9 R(-) 1 S, 5 S, 9 S(+)	L(+) D(-)	(Diastereoisómero racémico 2

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

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, $R^1 = R^2 = CH_3$ y $R^3 = R^4 = H$) se ha puesto de manifiesto que el sentido 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 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 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 " ∞ ". Por el contrario, en los compuestos racémicos no puede predecirse cual de los dos diastereoisómeros 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", significando los signos 1 y 2 el orden de sucesión del aislamiento.

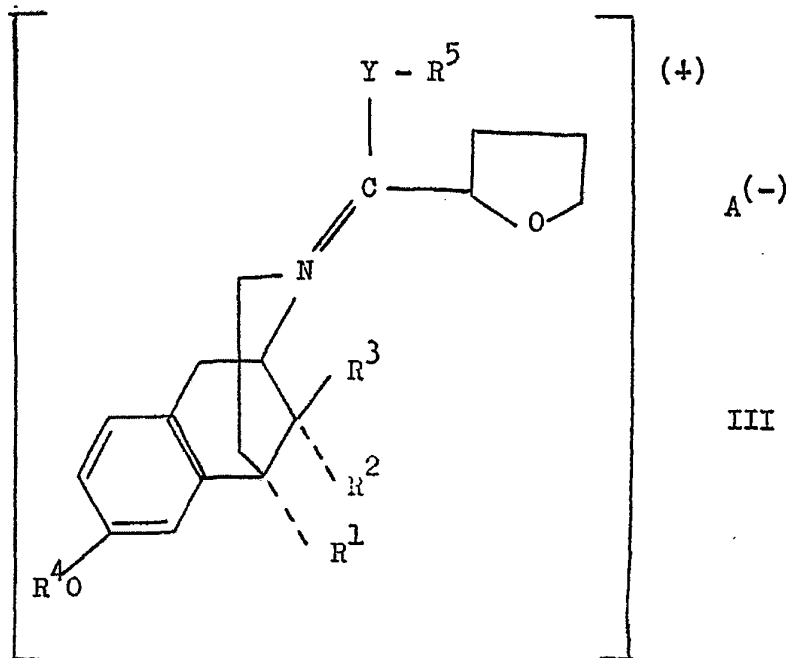
Los compuestos por reducción de un compuesto de la fórmula

25

5

10

15



20

25

en donde R^1 hasta R^4 tienen los significados arriba mencionados, Y significa oxígeno o azufre y R^5 significa un radical alcohol con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo y $A^{(-)}$ significa el anión de un ácido orgánico o inorgánico.

La reducción puede efectuarse de acuerdo con diferentes modos de procedimiento y, por ejemplo, pueden utilizarse todas las medidas que se indican para la reducción de las tiocarboxamidas; no obstante, se esta-

blece una limitación debida a la susceptibilidad a la descomposición de los compuestos de la fórmula III y a su tendencia a experimentar reacciones secundarias (por ejemplo hidrólisis, aminólisis). Se ha manifestado como ventajoso hacer reaccionar adicionalmente de modo inmediato, sin aislamiento, los compuestos de la fórmula III. Es ventajosa la utilización de hidruros metálicos complejos con poder reductor reducido, por ejemplo boro-hidruro de sodio. Además es posible producir la reducción mediante hidrógeno nascente o mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo níquel Raney.

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

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.

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
5 pueden ser desdoblados en los correspondientes antípodas ópticos con ayuda de métodos usuales para el desdoblamiento de racematos.

Compuestos de partida de la fórmula III pueden prepararse por acilación de compuestos "nor" de
10 la fórmula II con cloruros de tetrahidrofuroilo para formar benzomorfanos de tetrahidrofuroilo y subsiguiente alcoholación con compuestos de la fórmula R^5-X , donde R^5 tiene el significado antes indicado y X representa un átomo de cloro, bromo o yodo.

A partir de los benzomorfanos de tetrahidrofuroilo pueden prepararse, por reacción con pentasulfuro de fósforo, las correspondientes tiocarboxamidas,
15 que por alcoholación con compuestos de la fórmula R^5-X pueden ser transformadas en compuestos de partida de la fórmula III, en la que Y significa un átomo de azufre.
20

Los compuestos de la fórmula general I, que 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.
25 Ácidos 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 rumárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzóico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido ascórbico, 8-cloroteofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico, 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 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 Straub y el potencial de hábito está documentado en la bibliografía; véase para ello I. Shemano y H. Wendel:

5
10 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. Pharma col. 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.

15
20 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

así 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 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 son envasadas 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 encapsulando dentro de cápsulas de gelatina.

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.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

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

A. Preparación del compuesto de partida

10 4,34 g (0,02 moles) de (1R,5R,9R)-(-)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfan son disueltos, calentando en 80 ml de metanol, y la solución es mezclada a la temperatura ambiente y con vigorosa agitación con 5 g de carbonato de potasio disueltos en 10 ml de agua. De este modo precipita una mezcla, conforma de cristales finos, de una parte de la base y del carbonato. Continuando la agitación vigorosa se añaden gota a gota a la suspensión,
15 en el espacio de 30 minutos, 4,45 g (0,033 moles) de cloruro de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico y se sigue agitando a continuación durante 1 hora más. Luego se concentra por evaporización en vacío y el residuo se agita con 50 ml de cloroformo y 30 ml de agua. La fase acuosa,
20 tras la separación de la capa en cloroformo en el embudo la capa en cloroformo en el embudo separador, es extraída una vez más con 20 ml de cloroformo. Los extractos en cloroformo reunidos son lavados sucesivamente con 20 ml de HCl 1 N y con 20 ml de agua, son secados con sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío,
25

tras añadir 10 ml de tolueno. El residuo consiste en 2-(tetrahidro-2-furoil)-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzo morfano.

5 El residuo es disuelto con 100 ml de piri-
dina absoluta y la solución es puesta en ebullición a re-
flujo durante 3 horas con 2,6 g de pentasulfuro de fósfo-
ro. A continuación se concentra por evaporación en vacío
y el residuo se agita con 100ml de cloruro de metileno y
10 100 ml de agua. Tras separar en el embudo de decantación,
la fase acuosa es extraída una vez más con 50 ml de clo-
ruro 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.
15 Tras secar con sulfato de sodio y concentrar por evapora-
ción en vacío, queda un residuo, que consiste en el de-
rivado 2-(tetrahidro-2-tiofuroílico) bruto (5,2 g). Este
es puesto en ebullición a reflujo y con exclusión a re-
flujo y con exclusión de la humedad, durante 2 horas, en
120 ml de acetona absoluta con 6,3 g de yoduro de metilo.
20 El producto de reacción es precipitado con 600 ml de éter
absoluto y la solución sobrenadante es decantada tras cla-
rificación. De este modo se obtiene el metoyoduro del
compuesto 2-(tetrahidro-2-tiofuroílico), que es reducido
con borohidruro de sodio.

25

B. Preparación del producto final.

Para este fin se añaden al producto de precipitación 40 ml de etanol absoluto y, con agitación, en el espacio de 5 minutos, 2,3 g de borohidruro de sodio finamente pulverizado en 5 porciones. La temperatura aumenta de 23 a 53°C en el curso de los 15 primeros minutos. Después de un tiempo de reacción de 1 hora en total, se enfría y se mezcla gota a gota con 100 ml de HCl 2 N. Luego se calienta a reflujo durante 30 minutos. A continuación se enfría y se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con 100 ml de cloroformo. Tras separar en el embudo de decantación se extrae por agitación una vez más con 50 ml de cloroformo, y los extractos en cloroformo reunidos son lavados dos veces con agua, secados con sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo es purificado sobre óxido de aluminio, obteniéndose la mezcla de los dos compuestos del título, purificada pero todavía no desdoblada.

Para el desdoblamiento de los diastereoisómeros, el producto cristalizado se recrystaliza en metiletilcetona. Tras enfriar durante la noche a 2°C se filtra con succión y se lava con un poco de metiletilcetona 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 y agua

(proporción de volumen 2:1) proporcionan (-)-2-(D-tetra-
hidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-
-benzomorfanol] puro con el punto de fusión de 201°C.

5 El segundo diastereoisómero se obtiene a
partir de las aguas madres en metiletilcetona. Estas son
concentradas por evaporación y el residuo es cristaliza-
do en metiletilcetona. Tras reposar durante la noche a
la temperatura ambiente se filtra con succión, obtenién-
dose las aguas madres en metiletilcetona 2, y producto cris-
10 talizado secado a 80°C. El producto cristalizado es re-
cristalizado en metiletilcetona, obteniéndose las aguas
madres en metiletilcetona 3 y producto cristalizado. Este
último consiste en una mezcla de los dos diastereoisóme-
ros en la proporción de aproximadamente 1:1, y puede ser
15 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 propor-
20 ción 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 obtienen (-)-2-(L-te-
trahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,
7-benzomorfanol] con el punto de fusión de 137°C. A par-
25 tir del residuo de concentración por evaporación de las

aguas madres, por cristalización en tolueno/bencina, se obtiene sustancia adicional con el mismo punto de fusión. El desdoblamiento proporciona 0,4 g de (-)-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano y 0,25 g de (-)-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano con los puntos de fusión respectivos de 201 y 137°C.

Análogamente a los ejemplos precedentes pueden prepararse los siguientes compuestos:

10 (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1S,5S,9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano].

P. de f.: 200°C

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

15 (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1S, 5S, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfano].

P. de f.: 137°C

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

20 (-)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfano.

P. de f.: 182°C

25 (\pm)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfano.

Diastereoisómero I p. de f.: 294°C (clorhidrato)

175-176°C (base)

Diastereoisómero II p. de f.: 176°C (base)

- 5 (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-
-6,7-benzomorfanó
Diastereoisómero racémico I
p. de f.: 210°C
- 10 (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-9 α -etil-
6,7-benzomorfanó.
P. de f.: 171°C
- (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-9 α -metil-
6,7-benzomorfanó.
P. de f.: 170°C
- 15 (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dietil-6,7-
benzomorfanó.
P. de f.: 239°C (clorhidrato)
- (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomor-
fano.
20 P. de f.: 171-172°C (metansulfonato)
- (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomor-
fano.
P. de f.: 150-151°C
- (+)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-ben-
25 zomorfanó.

P. de f.: 152°C

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-metoxi-5,9α-dimetil-6,7-benzomorfanó

P. de f.: 207-208°C (clorhidrato)

5

Ejemplos de formulación

Ejemplo A: Tabletas.

10	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó]	20,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Fécula de maíz	50,0 mg
15	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
		<hr/>
		200,0 mg

20

Preparación:

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 seca-

25

do del granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla obtenida se comprime para formar tabletas.

5

Ejemplo B: Grageas

	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfu ril)-[(1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil- 6,7-benzomorfanol]	15,0 mg
10	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maíz	95,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg
15		<hr/> 220,0 mg

Preparación:

20 La sustancia activa y las sustancias auxi-
liares son comprimidas tal como se describe en el Ejem-
plo A, para formar núcleos de tabletas, que son grageados
de modo usual con azúcar, talco y goma arábiga.

25

Ejemplo C: Supositorios

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

5

Preparación:

La sustancia activa y la lactosa son mez-
cladas entre sí y la mezcla es suspendida homogéneamen-
te en la masa para supositorios fundida. Las suspensio-
nes son coladas en moldes enfriados, para formar suposi-
torios cada uno de 1,7 g de peso.

10

Ejemplo D: Ampollas.

15

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[(1R, 5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7- benzomorfan]]	1,0 mg
Cloruro de sodio	10,0 mg
Agua bidestilada c.s. hasta	1,0 ml

20

Preparación:

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

25

Ejemplo E: Gotas

5	(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi- 5,9α -dimetil-6,7-benzomorfan (dias tereoisómero racémico I)	0,70 g
	Ester metílico de ácido para-hidroxiben- zoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido para- hidroxibenzoico	0,03 g
10	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml

Preparación:

15 La sustancia activa y los agentes de con-
servación son disueltos en agua desmineralizada, y la so-
lución es filtrada y envasada en frascos, cada uno de
100 ml.

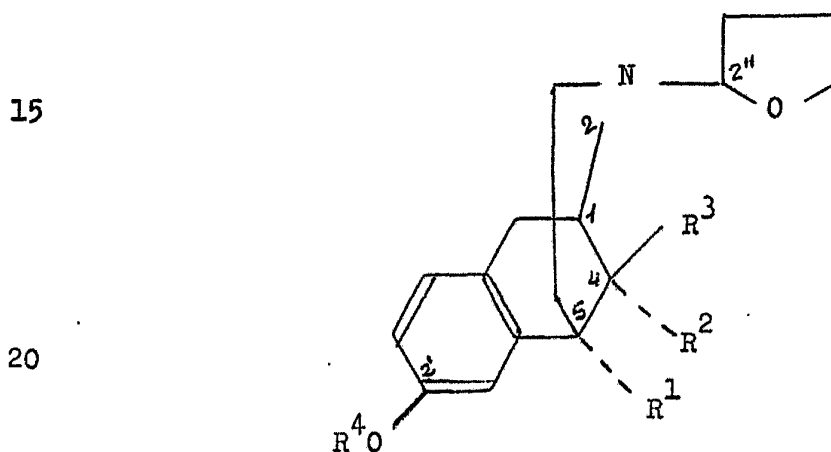
20 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, el 9 de Marzo
de 1974, bajo el Nº P 24 11 382.4, se acoge a los benefi-
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

25

REIVINDICACIONES

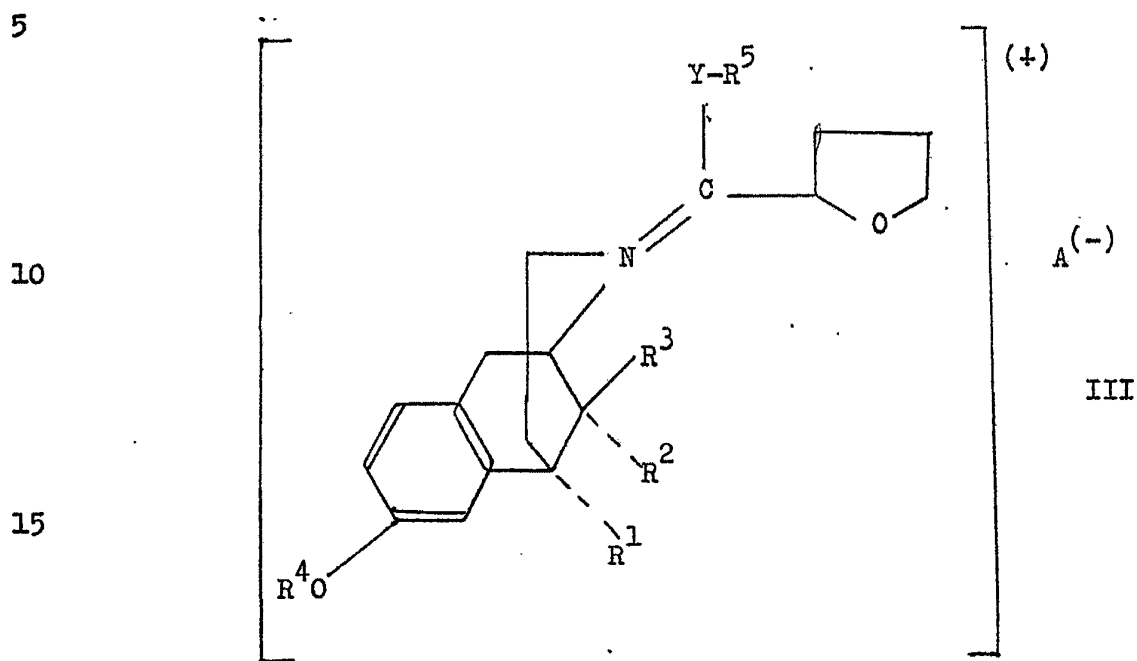
5 Los puntos de invención propia y nueva,
que se prepaentan para que sean objeto de esta solicitud
de patente de invención en España, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de
2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos de la fórmula ge-
neral:



25 en donde R^1 significa metilo, etilo o propilo; R^2 signi-
fica 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 un compuesto de la fórmula



20

en donde R^1 hasta R^4 tienen los significados arriba mencionados Y significa oxígeno o azufre y R^5 significa un radical alcohilo con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo etilo y $A^{(-)}$ significa el anión de un ácido orgánico o inorgánico; y eventualmente los compues

25

tos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan racematos o respectivamente mezclas racémicas o bien formas ópticamente activas de los compuestos de partida de la fórmula II.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª y/o 2ª, caracterizado porque se emplean compuestos con radicales tetrahidrofurfurilo racémicos u ópticamente activos.

15 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las reacciones se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos.

20 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 de la mezcla de disolventes.

6ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS.

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

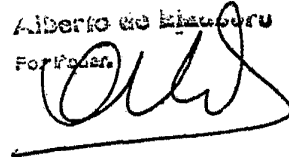
Esta Memoria consta de veintiocho hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

20 AGO, 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu
Forfeeder.



3.8.75
JGM/.