

P.- 60.814

Case 1/506 - III
Dr. Cr./Ha
Div. III

Verfahren E

20 AGO. 1975

440.347

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	G07D/A61K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

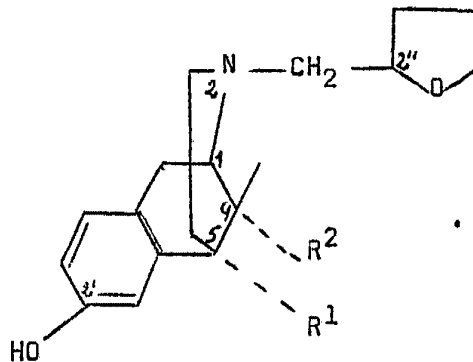
establecida en Ingelheim am Rhein,
República Federal Alemana

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

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

5

10



I

15

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

En la fórmula I

R^1 significa metilo, etilo o propilo;

R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo;

R^3 significa hidrógeno o metilo;

20

El invento abarca la preparación de compuestos de la fórmula I, en los que radicales R^1 y R^2 están dispuestos en posición cis con respecto al anillo carbocíclico. Esto significa que cuando los radicales R^1 y R^2 representan grupos alcohol, y R^2 es diferente de R^3 sólo se abarcan compuestos de la serie α con radicales al

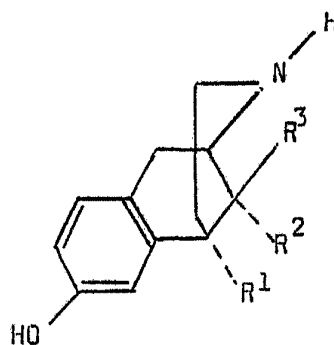
25

cohilo R^1 y R^2 en posición cis.

Se prefiere la preparación de compuestos de la fórmula I, en los que R^1 y R^2 designan metilo y R^3 designa hidrógeno (2-tetrahydrofurfuril-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 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 .

A causa de la incorporación rígida de los centros de asimetría C-1 y C-5 y un sistema de anillo

5 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.

10

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

15

20 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.

25

Designación		Configuración	
5	Benzomorfanó	Radical N-tetra hidrofurfurilo	
10	I,1	1 R, 5 R, 9 R--)	D--)
		1 S, 5 S, 9 S-(+)	L-(+)
15	I,2	1 R, 5 R, 9 R--)	L-(+)
		1 S, 5 S, 9 S-(+)	D--)

Cuales de los antípodos 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.

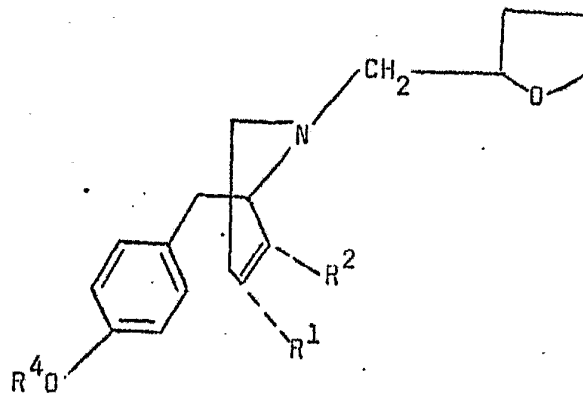
Para algunos de los 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfanos de acuerdo con el invento investigados con mayor detalle (fórmula I, R¹ = R² = CH₃ y R³ = H) se ha puesto de manifiesto que

el 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 $R^1 - R^3$.

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 "α". 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 (+) 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.

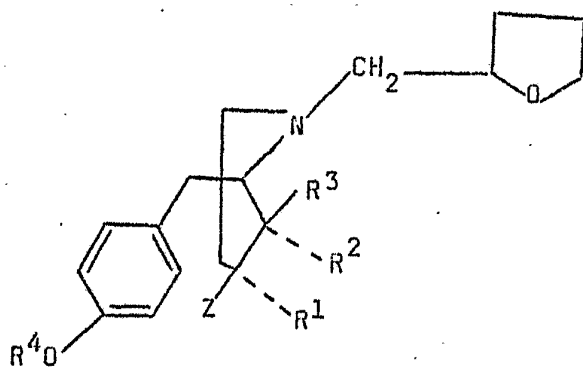
Los compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general

5



III a

10



III b

15

20

25

en las que R^1 hasta R^3 poseen los significados antes mencionados, R^4 significa un radical alcohilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o un grupo acilo con 2 a 5 átomos de carbono y Z significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, grupos alcoxi, aciloxi o arilsulfoniloxi o bien alcohilsulfoniloxi, con catalizadores Friedel-Crafts, en presencia de un disolvente, a temperaturas comprendidas entre, preferiblemente 100 y 150°C.

La reacción de cierre de anillo se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos. Se trabaja, por ejemplo, en las condiciones de la reacción de Friedel-Crafts con cloruro de aluminio en sulfuro de carbono o se produce el cierre de anillo con ácidos fuertes, tales como por ejemplo ácido fosfórico o ácido polifosfórico, preferiblemente a temperaturas entre 100 y 150°C. En el caso del cierre de anillo de compuestos de la fórmula III a se obtienen compuestos de la fórmula I en los que R³ significa hidrógeno.

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.

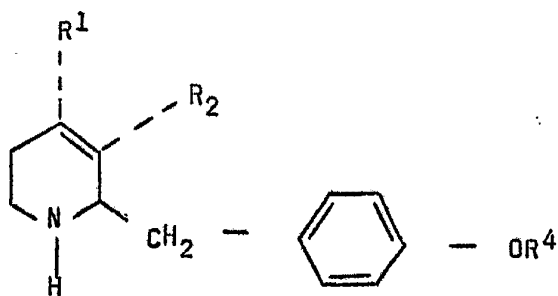
Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados por razón de sus diversas propiedades químicas y físi-

cas según procedimientos conocidos, por ejemplo por
cristalización fraccionada. Los compuestos racémicos
pueden ser desdoblados en los correspondientes antípo-
das ópticos con ayuda de métodos usuales para el desdo-
blamiento de racematos.

5

Los compuestos de partida de las fórmulas ge-
nerales III a y III b pueden obtenerse por alcoholación
de piperidinas, conocidas en la bibliografía, de la
fórmula IV

10

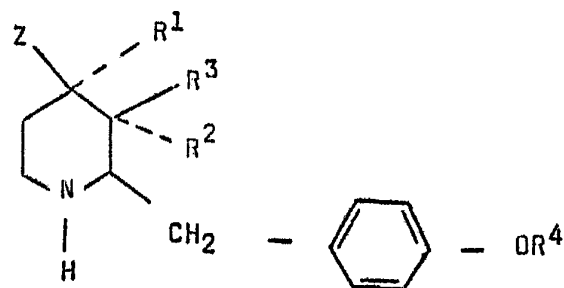


15

IV

y de la fórmula V

20

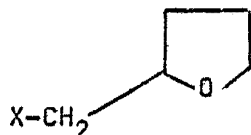


25

V

con agentes de alcoholación de la fórmula VI.

5



VI

10

en la que X significa un grupo intercambiable de modo nucleófilo, preferiblemente un átomo de halógeno, y especialmente cloro, bromo o yodo así como un grupo arilsulfonilo, aralcohilsulfonilo, alcohilsulfonilo oxi.

15

Los halogenuros de tetrahidrofurfurilo ópticamente activos de la fórmula VI pueden ser preparados a partir de los alcoholes ópticamente activos conocidos (F.C. Hartmann y R. Barker, J. Org. Chem. 29, 873 - 877 (1964) por halogenación, por ejemplo con pentacloruro de fósforo o con pentabromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

20

L-(+)-alcohol tetrahidrofurfurílico : $[\alpha]_D^{25} = 15,3^{\circ}$
(c = 5, en nitrometano) Punto de ebullición
76°C/ 16 mm de Hg.

25

D-(-)-alcohol tetrahidrofurfurílico : $[\alpha]_D^{25} = -15,7^{\circ}$
(c = 5, en nitrometano) Punto de ebullición

76°C/ 16 mm de Hg.

L-(+)-bromuro de tetrahydrofurfurilo : $[\alpha]_D^{25} = +$
3,9° (c = 5, en nitrometano). Punto de ebullición 66 - 67°C/ 16 mm de Hg.

5 D-(-)-bromuro de tetrahydrofurfurilo : $[\alpha]_D^{25} = 3,8°$
(c = 5, en nitrometano). Punto de ebullición 67°C/ 16 mm de Hg.

Por reacción de los alcoholes tetrahydrofurfurílicos con halogenuros de ácido sulfónico se pueden preparar correspondientes ésteres de ácido sulfónico.

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: 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 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 compuestos similares.

5 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

10

15

20

25

y H. Wendel:

5 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 de acuerdo con el invento no muestran ningún efecto similar al de la morfina en una rata con hábito para morfina.

10

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

15

20

25

5 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.

10 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 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 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 mencionadas con ocasión de las tabletas.

20 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

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 Los siguientes ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

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

a) 1-tetrahidrofurfuril-2-(para-metoxibencil)-3,4-dimetil-4-hidroxi-piperidina (mezcla de isómeros).

10 24,9 g (0,1 moles) de 2-(para-metoxibencil)-3,4-dimetil-4-hidroxipiperidina son agitados en 200 ml de dimetilformamida en presencia de 12,6 g de bicarbonato de sodio durante 24 horas a 100°C con 19,7 g (0,12 moles) de bromuro de tetrahidrofurfurilo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío y el residuo se agita con 150 ml de cloroformo y 100 ml de agua. Tras separar en el embudo de decantación, la fase acuosa es extraída una vez más con 50 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 es
15
20 purificado por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio (700 g, etapa de actividad III, neutro) utilizando cloroformo en calidad de agente eluyente. Tras concentrar por evaporación los eluatos que contienen la sustancia pura, se obtiene un residuo de 16 g que es hecho reaccionar adicionalmente en la siguiente etapa de
25

reacción.

b) Cierre de anillo para formar los compuestos del título.

5 16 g de 1-tetrahidrofurfuril-2-(para-metoxi
 bencil)-3,4-dimetil-4-hidroxi-piperidina (residuo de
 concentración por evaporación de la etapa de reacción
 precedente) son agitados a 130°C durante 26 horas bajo
 atmósfera de nitrógeno con 80 g de ácido fosfórico cris-
10 talizado. A continuación, se diluye con 85 ml de agua
 y se pone en ebullición a reflujo durante 5 horas. Tras
 enfriar se mezcla con 150 ml de benceno, 150 ml de n-bu-
 tanol y 165 ml de amoníaco concentrado y se agita bien
 a fondo. La capa orgánica es separada en el embudo de
15 decantación, y la fase acuosa es extraída por agitación
 todavía dos veces más con benceno/n-butanol. Las fases
 orgánicas reunidas son lavadas 3 veces con agua, seca-
 das con sulfato de sodio y concentradas por evaporación
 en vacío. El residuo (10 g) es disuelto en 50 ml de
20 cloroformo y la solución es aplicada sobre una columna
 de óxido de aluminio para efectuar la cromatografía. Pa-
 ra ello se utilizan 200 g de óxido de aluminio (etapa de
 actividad III, neutro) y se eluye con una mezcla de 99
 partes en volumen de cloroformo y 1 parte en volumen de
25 metanol. Las fracciones que contienen sustancia pura

determinadas por cromatografía en capa delgada, son reunidas y concentradas por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 4,0 g de residuo, que consiste en una mezcla de los dos diastereoisómeros I y II.

5 Los diastereoisómeros racémicos I y II son desdoblados en forma de sus clorhidratos. En este caso se procede del siguiente modo: la mezcla de diastereoisómeros es disuelta en metanol con adición de ácido clorhídrico concentrado. Se inicia inmediatamente cristalización. Tras reposar durante la noche se filtra 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 obtiene clorhidrato todavía no enteramente puro del diastereoisómero I y de las aguas madres 1. La recristalización en etanol proporciona sustancia pura de punto de fusión 294°C y las aguas madres 2. La concentración por evaporación de las aguas madres 2 conduce a 2,6 g de 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 obtiene de este modo nuevamente

10

15

20

25

clorhidrato puro del diastereoisómero I con el punto de fusión 294°C y las aguas madres 5.

5 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.

10 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 obtiene diastereoisómero

15 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 el estereoisómero I en forma de clorhidrato con un

20 punto de fusión de 294°C con un rendimiento de 1,9 g y

25

el estereoisómero II en forma de base con el punto de fusión de 166°C con un rendimiento de 1,3 g.

Análogamente al modo de trabajo antes descrito se obtienen los siguientes compuestos:

5

(±)-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-trimetil-6,7-benzomorfanó.

diastereoisómero racémico I

P. de f.: 210°C

10

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-9 α -etil-6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 171°C

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-9 α -metil-6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 170°C

15

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 α -dietil-6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 239°C (clorhidrato)

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzomorfanó.

20

P. de f.: 171 - 172°C (metansulfonato)

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 150 - 151°C

25

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5-n-propil-6,7-

benzomorfanó.

P. de f.: 152°C

Ejemplos de formulación:

5

Ejemplo A: Tabletas.

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

Preparación:

20 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.

25

Ejemplo B: Grageas

5	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahydro furfuril)- χ (1R,5R,9R)-2'-hidroxi-5,9-di metil-6,7-benzomorfan χ	15,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Fécula de maíz	95,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
10	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		220,0 mg

Preparación:

15 La sustancia activa y las sustancias auxilia
res 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

20	(-)-2-(L-tetrahydrofurfuril)- χ (1R,5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzo morfan χ	10,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
25	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 g

Preparación:

5 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.

10 (-)-2-(L-tetrahydrofurfuril)- ζ (1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol
15 Cloruro de sodio 1,0 mg
Agua bidestilada c.s. hasta 10,0 mg
1,0 ml

Preparación:

20 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

25 (\pm)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-

Ejemplo E: Gotas (continuación)

	5,9 α -dimetil-6,7-benzomorfanó (diastereoisómero racémico I)	0,70 g
5	Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico de ácido parahidroxibenzoico	0,03 g
	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml

10

Preparación:

15 La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada, y la solución 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 beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- REIVINDICACIONES -

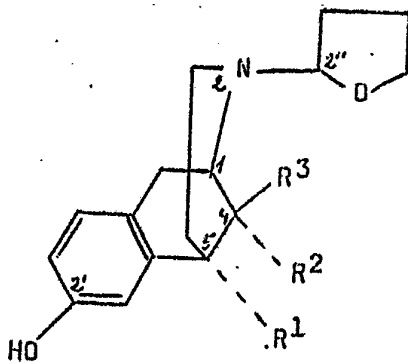
5

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:

10

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

15



I

20

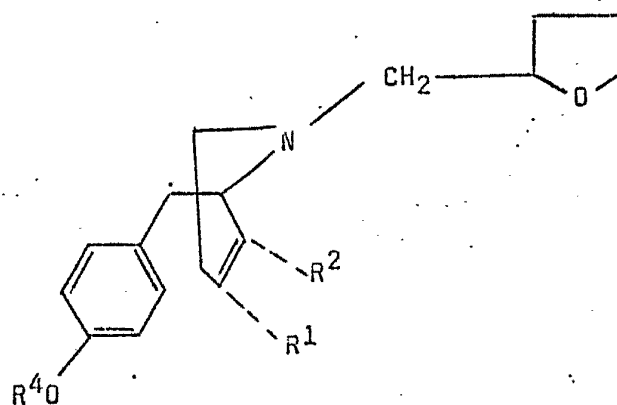
en donde R¹ significa metilo, etilo o propilo; R² significa hidrógeno, metilo o etilo; y R³ significa hidrógeno o metilo; así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos

25

de las fórmulas generales

5

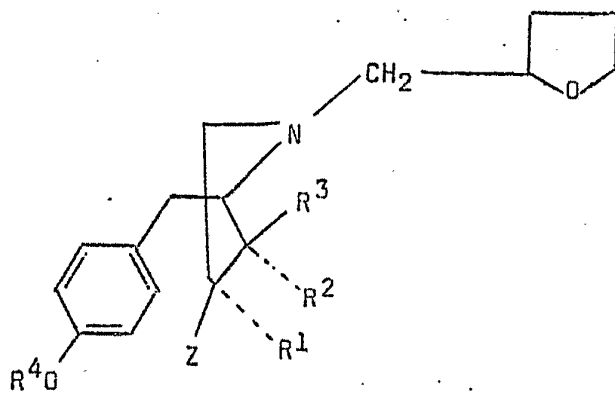
10



III a

15

20



III b

25

en las que R^1 hasta R^3 poseen los significados arriba
mencionados, R^4 significa un radical alcoholo inferior
con hasta 4 átomos de carbono o un grupo acilo con 2 a
5 átomos de carbono y Z significa un átomo de halógeno,
5 un grupo hidroxilo, grupos alcoxi, aciloxi o bien aril
sulfoniloxi o alcoholisulfoniloxi, con catalizadores
Friedel-Crafts, en presencia de un disolvente, a tempera
turas comprendidas entre, preferiblemente, 100 y 150°C;
y eventualmente los compuestos de la fórmula general I
10 se transforman en sus sales por adición de ácido fisi
ológicamente inocuas.

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

15 3ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION 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.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas es-
20 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24.ENE.1977

P.A.

25

Alberto de Elizaburu

Por todos,

