

440.350

20 AGO. 1975

P.- 60.817

Case 1/506-VI  
Dr. Cr./Ha  
Div. VI  
Verfahren H

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: E07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

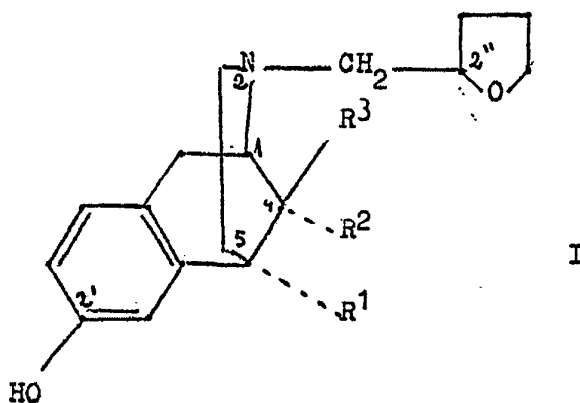
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREFARACION 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



15

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

En la fórmula I

R<sup>1</sup> significa metilo, etilo o propilo;

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, metilo o etilo;

20

R<sup>3</sup> significa hidrógeno o metilo;

25

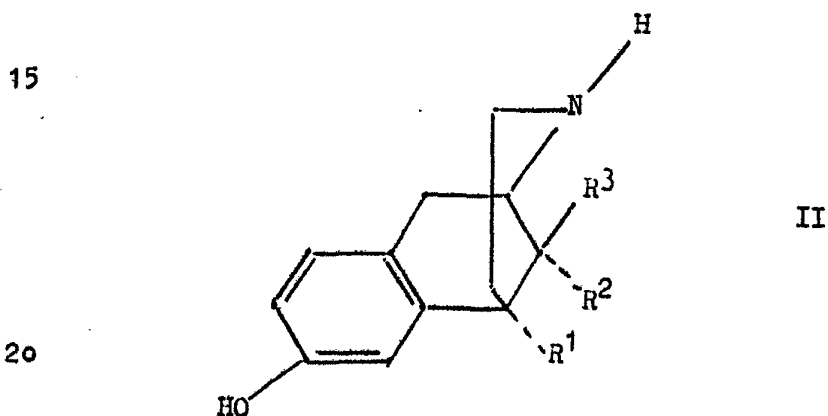
El invento abarca la preparación de compuestos de la fórmula I, en los que radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están dispuestos en posición cis con respecto al anillo carbocíclico. Esto significa que cuando los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan grupos alcoholo, y R<sup>2</sup> es diferente de R<sup>3</sup>

sólo se abarcan compuestos de la serie  $\alpha$  con radicales alcoholo  $R^1$  y  $R^2$  en posición cis.

5 Se prefiere la preparación de compuestos de la fórmula I, en los cuales  $R^1$  y  $R^2$  designan metilo y  $R^3$  designa 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:

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



25 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 franqueado por un puente y a causa de la fijación del centro de asimetría C-9 (limitación a la serie  $\alpha$  ) 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

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 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		
I,1	1 R, 5 R, 9 R-(-)	D-(-)	(Diastereoi
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	L-(+)	(sómoero ra-
10			(cémico 1
I,2	1 R, 5 R, 9 R-(-)	L-(+)	(Diastereoi
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	D-(-)	(sómoero ra-
15			(cémico 2

15

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

20

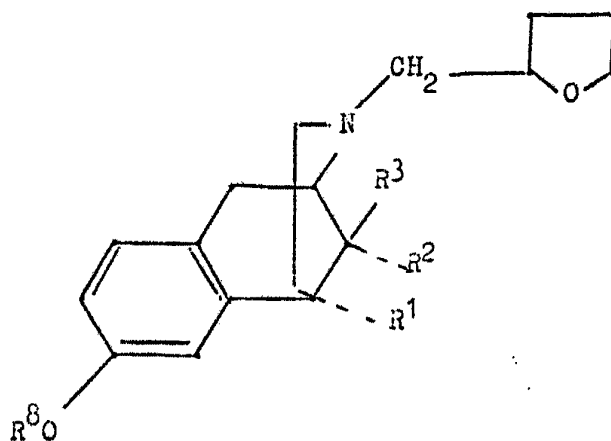
Para algunos de los 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9  $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanos de acuerdo con el invento investigados con mayor detalle (fórmula I,  $R^1 = R^2 = CH_3$  y  $R^3 = H$ ) se ha puesto de manifiesto que

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 " $\alpha$ ". 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 pueden prepararse por desdoblamiento de éter de compuestos de la fórmula

5



III

10

en donde  $R^1$  hasta  $R^3$  son como arriba se han definido y  $R^8$  significa un grupo alcohol o aralcohol.

15

El desdoblamiento de éter de compuestos de la fórmula III para formar compuestos de la fórmula I puede llevarse a cabo de acuerdo con los más diferentes métodos, que varían mucho dependiendo de la naturaleza del radical  $R^8$  y deben escogerse de manera tal que se conserve el anillo de tetrahydrofurano. Es apropiado, por ejemplo, el desdoblamiento selectivo de la agrupación fonoléter con sosa cáustica y potasa cáustica en disolventes de elevado punto de ebullición, tales como dietilenglicol o trietilenglicol. En este caso se trabaja convenientemente a temperaturas entre 20

25 150° C y los puntos de ebullición de los disolventes

con hidróxido de metal alcalino en exceso. Los bencilé-  
teres pueden ser desdoblados también mediante hidroge-  
nación catalítica. Los metoximetiléteres son muy inesta-  
bles frente a los ácidos y pueden ser desdoblados ya en  
condiciones suaves con ácidos minerales diluídos.

5

Los productos de reacción obtenidos son aisla-  
dos a partir de las cargas de reacción con ayuda de mé-  
todos usuales. Eventualmente los productos brutos obte-  
nidos pueden ser purificados utilizando procedimientos  
especiales, por ejemplo la cromatografía en columna, an-  
tes de que se les cristalice en forma de las bases o de  
compuestos por edición de ácidos apropiados.

10

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 homo-  
géneos desde el punto de vista estereo o bien mezclas  
de diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos.

15

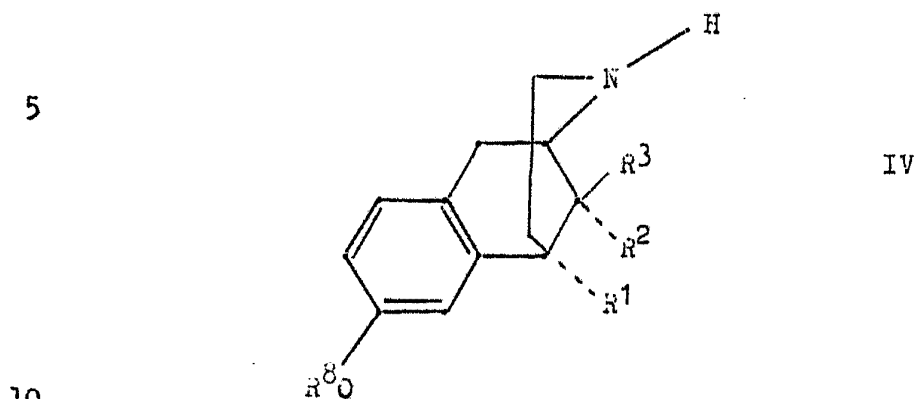
Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados  
por razón de sus diversas propiedades químicas y físi-  
cas según procedimientos conocidos, por ejemplo por cris-  
talización fraccionada. Los compuestos racémicos pueden  
ser desdoblados en los correspondientes antípodos ópti-  
cos con ayuda de métodos usuales para el desdoblamiento  
de racematos.

20

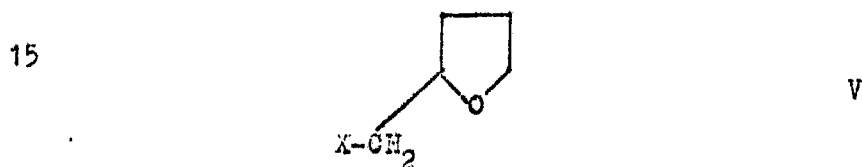
25

Los compuestos de partida III pueden prepararse

Por reacción de un nortenzomorano de la fórmula



en la que  $R^1$  hasta  $R^3$  y  $R^8$  poseen los significados arriba mencionados, con un compuesto de la fórmula



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 arilsulfoniloxi, aralcohilsulfoniloxi, alcohilsulfoniloxi.

25 Los halogenuros de tetrahydrofurfurilo ópticamente activos de la fórmula V pueden ser preparados a partir de los alcoholes ópticamente activos conocidos

(F.C. Hartmann y R. Parker, J. Org. Chem. 29, 873 - 877 (1964) por halogenación, por ejemplo con pentacloruro de fósforo o con pentabromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

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

D-(-)-alcohol tetrahidrofurfurílico:  $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$   
(c = 5, en nitrometano) Punto de ebullición 76°C/  
10 16 mm de Hg.

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

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

For reacción de los alcoholes tetrahidrofurfurílicos con halogenuros de ácido sulfónico se pueden preparar correspondientes ésteres de ácido sulfónico,

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. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo,  
25 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 piválico, 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 metan-sulfónico, 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: 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 revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar.

Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente, también la envoltura 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.

5                   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 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 lactosá 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.

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

#### Ejemplos de preparación

##### Ejemplo 1

10  $(\pm)$ -2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (diastereoisómero racémico I).

15 2,0 g (0,0062 moles) de  $(\pm)$ -tetrahidrofurfuril-2'-metoxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (derivado O-metílico del compuesto del título) son calentados a 210° C durante 4 horas con 2 g de hidróxido de potasio finamente pulverizado en 20 ml de dietilenglicol. La mezcla de reacción, tras enfriar, es diluí-  
20 da con 100 ml de agua, es acidificada con HCl concentrado, es alcalinizada con amoníaco concentrado, y es agitada con 50 ml de cloroformo. La fase acuosa separada en el embudo de decantación, es extraída todavía dos veces más, cada vez con 25 ml de cloroformo. Se  
25 reúnen los tres extractos en cloroformo, se lava con

agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo, tras cristalización en metanol acuoso, proporciona 1,7 g = 89 % de la teoría del compuesto del título con un punto de fusión de 173 - 175° C, que aumenta a 176° C tras recristalización en metanol acuoso.

#### Ejemplo 2

(±)-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (diastereoisómero racémico I).

2,0 g (0,0062 moles) de (±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-metoxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó (derivado O-metílico del compuesto del título) son calentados a 190° C durante 30 minutos con 20 g de clorhidrato de piridina anhidro. Tras enfriar, la masa fundida es mezclada con 20 ml de agua y 12,5 g de carbonato de sodio y la piridina es separada por destilación con vapor de agua. El residuo es agitado con 50 ml de cloroformo y la fase acuosa separada en el embudo de decantación 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 es cristalizado en metanol acuoso. Se obtienen 0,9 g del com-

puesto del título, lo cual corresponde a un rendimiento del 47 % de la teoría. La sustancia funde a 171 - 174<sup>o</sup> C, y a 176<sup>o</sup> C tras recristalizar en metanol acuoso.

5 Los compuestos de partida se preparan del siguiente modo:

21,7 g (0,1 moles) de ( $\pm$ )-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó, 13,7 g de bicarbonato de sodio, 19,9 g (0,12 moles) de ( $\pm$ )-bromuro de tetrahydrofurfurilo y 2 g de yoduro de potasio son calentados a 100<sup>o</sup> C durante 18 horas con vigorosa agitación en 200 ml de dimetilformamida.

15 A continuación se enfría y en el espacio de 2 horas se mezcla con 400 ml de agua, se filtra con succión y el residuo se lava varias veces con agua. Tras nítida filtración con succión final y secado a 80<sup>o</sup> C se obtienen 25,4 g de un producto cristalizado, que consta de los dos diastereoisómeros racémicos I y II del ( $\pm$ )-tetrahydrofurfuril-2'-metoxi-5,9 $\alpha$ -dimetil-6,7-benzomorfanó.

20 Los diastereoisómeros racémicos I y II pueden ser desdoblados en forma de sus clorhidratos.

Análogamente a los ejemplos anteriores pueden prepararse los siguientes compuestos:

25 (-)-2-(D-tetrahydrofurfuril)- $\sphericalangle$ (1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-

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

Base: p. de f.: 201° C

$$[\alpha]_D^{25} = -108,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ en metanol})$$

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

Base: p. de f.: 200° C

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

10 (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[ (1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

Base: p. de f.: 137° C

$$[\alpha]_D^{25} = -98,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ en metanol})$$

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

Base: p. de f.: 137° C

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

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

P. de f.: 182° C

25 (±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

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

Diastereoisómero racémico I

P. de f.: 210° C

5

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-9 $\alpha$ -etil-  
6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 171° C

10

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-9 $\alpha$ -metil-  
6,7-benzomorfanó.

P. de f.: 170° C

15

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 $\alpha$ -dietil-6,7-  
benzomorfanó.

P. de f.: 239° C (clorhidrato)

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-metil-6,7-benzo-  
morfanó.

20

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

(±)-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5-etil-6,7-benzo-  
morfanó.

25

P. de f.: 150 - 151° C

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

P. de f.: 152° C

5

Ejemplos de formulación:

Ejemplo A: Tabletas.

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

Ejemplo B: Grageas

5	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- $\sphericalangle$ (1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol	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	3,0 mg
		<hr/>
		220,0 mg

Preparación:

15 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 arábica.

Ejemplo C: Supositorios

20	(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- $\sphericalangle$ (1R, 5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol	10,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
25	Masa para supositorios c.s. hasta	1,7 g

Preparación:

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)- $\int$ 1R,  
5R, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-  
benzomorfan<sub>7</sub> 1,0 mg  
Cloruro de sodio 10,0 mg  
Agua bidestilada c.s. hasta 1,0 ml

Preparación:

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

( $\pm$ )-2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-  
5,9  $\alpha$  - dimetil-6,7-benzomorfan<sub>7</sub> (diastereoisómero racémico I) 0,70 g  
Ester metílico de ácido para-hidroxibenzoico 0,07 g

Ejemplo E: Gotas (Continuación)

	Ester propílico de ácido para-	
	hidroxibenzoico	0,03 g
5	Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml

Preparación:

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.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 9 de Marzo de 1.974, bajo el Nº P 24 11 382.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20

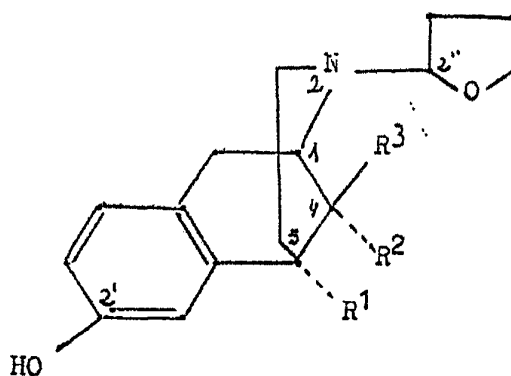
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

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

5

10

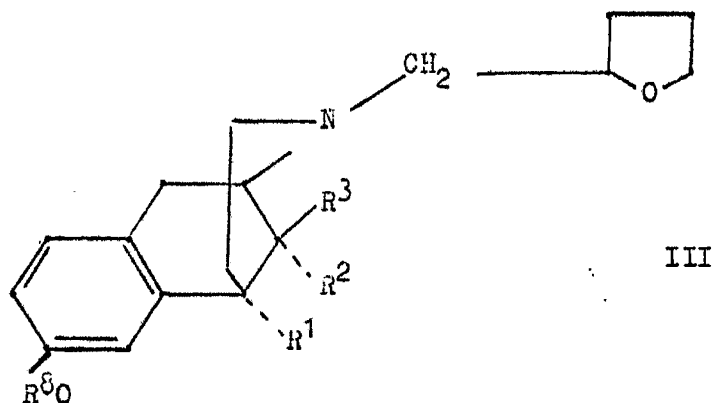


I

15

en donde  $R^1$  significa metilo, etilo o propilo;  $R^2$  sig-  
nifica hidrógeno, metilo o etilo;  $R^3$  significa hidróge-  
no o metilo; así como de sus sales por adición de áci-  
do, caracterizado porque se somete al desdoblamiento  
de éter a compuestos de la fórmula III

5



10

en donde  $R^1$  hasta  $R^3$  son como arriba se han definido y  $R^8$  significa un grupo alcohol o aralcoholo.

15

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 III.

20

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

25

4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un disolven-

te orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos.

5ª.- Procedimiento para la preparación de  
2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos.

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

Esta Memoria consta de veinticinco hojas es-  
critas por una sola cara.

20 AGO. 1975  
Madrid,

P. A.

Alborno de L.  
Por Poder.  
