



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	452.765	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	27.OCT.1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.043

Case 1/516-III
Dr. Cr./Ha
Verfahren E
Div. III **CO7D 405/06**

A1 452.765 771016

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 24 37 610.1	5-8-74	Rep.Fed.AL.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D; A61K	Nº 439.982

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFU RIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9- 3 "

71 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN

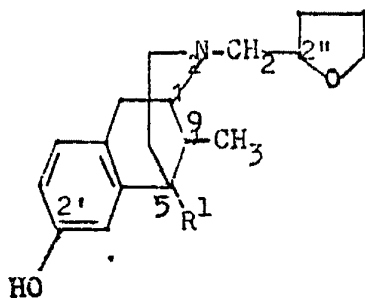
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Herbert Merz, Dr. Adolf Langbein, Dr. Gerhard Walther y Dr. Klaus Stockhaus

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1 El invento concierne a un procedimiento para
la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzo-
morfanos disustituídos en 5,9- β , de la fórmula general



I

así como de las sales por adición de ácido de estos com-
puestos.

En la fórmula I:

15 R^1 significa metilo o fenilo.

El invento abarca la preparación de compues-
tos de la fórmula I, en los cuales los sustituyentes en
las posiciones 5 y 9 del anillo carbocíclico están dis-
puestos en situación trans.

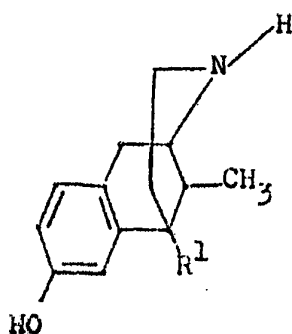
20 Se prefiere especialmente la preparación de
2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9- β -dimetil-6,7-ben-
zomorfano y sus estereoisómeros.

En la definición arriba dada de los compuestos
de la fórmula I resulta en lo que se refiere a las condi-
25 ciones estereoquímicas la siguiente situación:

El norbenzomorfano, que constituye el fundamen-
to de los compuestos, de la fórmula

1

5



II

10 posee 3 centros de asimetría. A causa de la rígida incor-
 15 poración de los centros de asimetría C-1 y C-5 en un sis-
 tema de anillo franqueado por un puente, y a causa de la
 fijación de la configuración junto al C-9 (limitación a
 la serie β), los compuestos "nor" de la fórmula II, que
 20 constituyen el fundamento de los compuestos de la fórmu-
 la I, sólo existen no obstante, en una única forma racé-
 mica y en los correspondientes antípodas ópticos:

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

25 Con la sustitución N-tetrahydrofurilo apare-
 ce en la molécula un centro de asimetría adicional (jun-
 to al C-2" en el anillo de tetrahydrofurano). Por lo tan-
 to, es de esperar que dentro de la fórmula I arriba defi-
 nida se alberguen dos series (I, 1) y (I, 2) de diastereo-
 30 isómeros racémicos y los correspondientes antípodas ópti-
 cos, que deben su existencia a las siguientes posibilida-
 des de combinación.

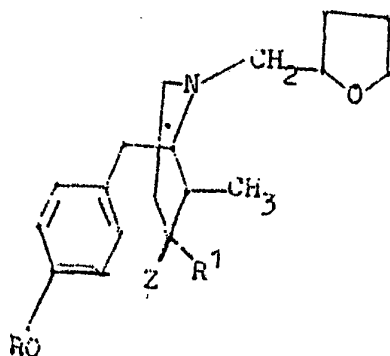
1	Designación	Configuración		
	Benzomorfano	Radical N-tetrahidrofurfurilo		
5	I,1		1 R, 5 R, 9 S $-(-)$	D $-(-)$
		1 S, 5 S, 9 R $-(+)$	L $-(+)$	
10	I,2	1 R, 5 R, 9 S $-(-)$	L $-(+)$	Diastereoisómero racémico 2
		1 S, 5 S, 9 R $-(+)$	D $-(-)$	

15 Cual de los antípodas ópticos que pertenecen a (I, 1) o a (I, 2) es la forma levógira y cual de ellos es la forma dextrógira, no puede indicarse en principio sólo basándose en la configuración, sino que se deduce solamente de la medición en el polarímetro. Si se miden rotaciones ópticas, se ha mostrado que la dirección de rotación del cuerpo fundamental II no es modificada por la introducción del radical D $-(-)$ ó L $-(+)$ -tetrahidrofurfurilo.

20 En lo que se refiere a la nomenclatura de los compuestos de la fórmula I no se plantea ninguna dificultad en el caso de los compuestos ópticamente activos, tal como puede verse en la tabla arriba indicada. Si se utiliza la caracterización 1R, 5R, 9S o bien 1S, 5S, 9R, se establece inequívocamente de este modo la configuración
25 junto al C-9, y en la designación química puede suprimirse la " β ". En el caso de los compuestos racémicos no puede predecirse, por el contrario, cual de los dos diastereoisómeros posibles está presente. En la descripción del
30

1. invento, ambos diastereoisómeros racémicos son caracteri-
 zados por (\pm) y se distinguen entre sí por el anejo "diag-
 5. tereoisómero 2", significando los números 1 y 2 el orden
 de sucesión del aislamiento.

Los compuestos pueden ser preparados mediante:
 Cierre de anillo de compuestos de la fórmula general



III,

15. en la que R^1 posee los significados arriba mencionados,
 R significa un radical alcoholo inferior con hasta 4 áto-
 mos de carbono o un grupo acilo con 2 a 5 átomos de car-
 bono, y Z significa un átomo de halógeno, un grupo hidro-
 20. xi, o un grupo alcoxi, aciloxi, arilsulfoniloxi o alcoholil-
 sulfoniloxi.

La reacción de cierre de anillo se efectúa en
 las condiciones de la reacción de Friedel-Crafts con clo-
 ruro de aluminio en sulfuro de carbono, se produce el cie-
 25. rre de anillo con ácidos fuertes, tales como por ejemplo
 ácido fosfórico o ácido polifosfórico, preferiblemente a
 temperaturas entre 100 y 150°C. En las condiciones de re-
 acción del cierre de anillo se desdoblan grupos O-acilo
 o grupos O-alcoholo.

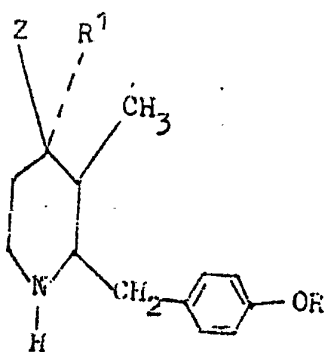
30. Los productos de reacción obtenidos son aislados

1 a partir de las cargas de reacción con ayuda de métodos
usuales. Eventualmente, los productos brutos obtenidos
pueden ser purificados con utilización de procedimientos
especiales, por ejemplo la cromatografía en columna, an-
5 tes que se cristalice a éstos en forma de las bases o de
apropiados compuestos por adición de ácido.

Dependiendo de la selección de las condiciones
de reacción y de los participantes en dicha reacción, los
productos de reacción obtenidos son o bien compuestos ho-
10 mogéneos desde el punto de vista estereo o mezclas de
diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos.

Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados,
a causa de sus diferentes propiedades químicas y físicas,
regún procedimientos conocidos, por ejemplo por cristali-
15 zación fraccionada. Compuestos racémicos pueden ser des-
doblados en los correspondientes antípodas con ayuda de
los métodos para efectuar el desdoblamiento de racematos.

Compuestos de partida de la fórmula general III
pueden obtenerse por alcoholación de piperidinas, conoci-
20 das en la bibliografía, de la fórmula



IV

30

1 en la que R, R¹ y Z poseen los significados arriba mencio-
nados, con agentes de alcohilación de la fórmula



VI

10 en la que X significa un grupo intercambiable de modo nu-
cleófilo, preferiblemente un átomo de halógeno, especial-
mente cloro, bromo o yodo, así como un grupo arilsulfoni-
loxi, aralcohilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi.

15 Los halogenuros de tetrahidrofurfurilo óptica-
mente 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 pentabromuro de fósforo (Org. Synth. 23,
88):

20 Alcohol L-(+)-tetrahidrofurfurílico: $[\alpha]_D^{25} = +15,3^{\circ}$ (c =
5, Nitrometano)
P. de eb. 76 °C /
16 mm Hg

25 Alcohol D-(-)-tetrahidrofurfurílico: $[\alpha]_D^{25} = -15,7^{\circ}$ (c =
5, Nitrometano)
P. de eb. 76 °C /
16 mm Hg

30

1 Bromuro de L-(+)-tetrahidrofurfurilo: $[\alpha]_D^{25} = +3,9$ (c =
5, Nitrometano)
P. de eb. 66 -
67 °C / 16 mm
5 Hg

10 Bromuro de D-(-)-tetrahidrofurfurilo: $[\alpha]_D^{25} = -3,8$ (c =
5, Nitrometano)
P. de eb. 67 °C/
16 mm Hg

Por reacción de los alcoholes tetrahidrofurfu-
ríficos con halogenuros de ácido sulfónico se pueden pre-
parar correspondientes ésteres de ácidos sulfónicos.

15 Los compuestos de la fórmula general I que pue-
den prepararse de acuerdo con el invento son bases y pue-
den ser transformados de modo usual en sus sales por adi-
ción de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apro-
piados para la formación de sales son, por ejemplo, áci-
20 dos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfú-
rico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos,
tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butíri-
co, ácido valérico, ácido pivalico, ácido caproico, áci-
25 do oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido malei-
co, 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 ascór-
30 bico, 8-cloroteofilina, ácido metanosulfónico, ácido eta-

1 nosulfónico, y ácidos similares.

Los compuestos de la fórmula I que pueden prepararse de acuerdo con el invento y sus sales por adición de ácido ejercen sobre el sistema nervioso central un efecto terapéuticamente útil. Es especialmente pronunciado el efecto analgésico, que puede ser demostrado por ejemplo en un ratón según el ensayo de convulsiones, según el ensayo de la placa caliente y según el ensayo de Haffner. Los representantes más activos alcanzan en el caso de inyección por vía subcutánea, dependiendo del tipo de ensayo, una intensidad de diez a treinta veces mayor que la intensidad de la morfina. A pesar de esta elevada actividad, faltan los efectos secundarios típicos de la morfina, por ejemplo el fenómeno de cola de Straub y la propulsión en carrusel. La falta de estos efectos secundarios, típicos especialmente para compuestos que poseen actividad en el ensayo de Haffner, permite obtener la conclusión en cuanto a la ausencia de otras propiedades indeseables de la morfina, especialmente en cuanto a la ausencia del efecto de hábito. La relación entre el resultado del ensayo de cola de Straub y el potencial de hábito está documentado en la bibliografía; véanse para ello I. Shemano y H. Wendel: "A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents" (un ensayo rápido de exploración para susceptibilidad de hábito potencial de nuevos agentes analgésicos), Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 334-339 (1964). Los nuevos compuestos se destacan además por una amplitud terapéutica mayor en comparación con la de la morfina. Los compuestos no manifiestan además de ello ningún efecto similar al

5
10
15
20
25
30

1 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
5 enteral o también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía enteral y 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
10 otros agentes antidolorosos o con sustancias activas de otros tipos, por ejemplo agentes sedantes, tranquilizantes e hipnóticos. Formas de administración galénica apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en este
15 caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada, que se utilizan usualmente. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de preparación conocidos.
20

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

Con el fin de lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente, también
30

1 la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto
de liberación retardada, puede estar constituida por va-
rias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares
arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinacio-
nes de sustancias activas que pueden prepararse de acuer-
do con el invento pueden contener adicionalmente también
un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, gli-
cerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor,
10 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 humectan-
tes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes
15 grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras ta-
les como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas
de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de con-
servación tales como para-hidroxibenzoatos o estabiliza-
20 dores, tales como complexonas y son cargadas en frascos
para inyección o en ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas
o combinaciones de sustancias activas pueden ser prepara-
das, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con
25 excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y en-
capsulando en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser preparados,
por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combina-
ciones de sustancias activas previstas para ello con a-
30 gentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o

1 polietilenglicol o derivados de éste.

Los siguientes ejemplos explican el invento de manera no limitativa.

Ejemplos de preparación

5 Ejemplo 1

2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzo-
morfano (mezcla de los diastereoisómeros racémicos I y
II)

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

24,9 g (0,1 moles) de 2-(para-metoxibencil)-
3,4-dimetil-4-hidroxi-piperidina son agitados en 200 ml
de dimetilformamida en presencia de 12,6 g de bicarbona-
15 to de sodio durante 24 horas a 100°C con 19,7 g (0,12 mo-
les) de bromuro de tetrahidrofurfurilo. A continuación,
la mezcla de reacción es concentrada por evaporación en
vacío y el residuo es agitado con 150 ml de cloroformo
y 100 ml de agua. Después de separar en el embudo de de-
20 cantación, 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 con-
centrados por evaporación en vacío. El residuo es purifi-
25 cado por cromatografía en columna sobre óxido de aluminio
(700 g, etapa de actividad III, neutro), utilizando clo-
roformo 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 reaccio-

30 b) Cierre de anillo para formar el sistema de

1 anillo de benzomorfanos.

5 16 g de 1-tetrahidrofurfuril-2-(para-metoxiben-
cil)-3,4-dimetil-4-hidroxipiperidina (residuo de concen-
tración por evaporación de la etapa de reacción preceden-
te) son agitados a 130°C durante 26 horas bajo atmósfera
de nitrógeno con 80 g de ácido fosfórico cristalizado. A
continuación se diluye con 85 ml de agua y se pone en e-
bullición a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar
se mezcla con 150 ml de benceno, 150 ml de n-butanol y
10 165 ml de amoníaco concentrado y se agita bien a fondo.
La capa orgánica es separada en el embudo de decantación,
la fase acuosa es extraída por agitación todavía dos ve-
ces más con benceno/n-butanol. Las fases orgánicas reuni-
das son lavadas 3 veces con agua, secadas con sulfato de
15 sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo
(10 g) es disuelto en 50 ml de cloroformo y la solución
es aplicada sobre una columna de óxido de aluminio para
efectuar la cromatografía. Para ello se utilizan 200 g
de óxido de aluminio (etapa de actividad III, neutro).
20 Las fracciones determinadas por cromatografía en capa del-
gada (gel de sílice, cloroformo/metanol/amoníaco concen-
trado 80:20:1) con manchas de sustancia entre los valores
Rf 0,6 y 0,8 son reunidas y concentradas por evaporación
en vacío. De este modo, se obtiene un residuo de concen-
25 tración por evaporación de 4,0 g. Este contiene como com-
ponente principal los dos 2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-
5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos diastereoisómeros racé-
micos y como acompañantes de estos los dos 2-tetrahidro-
furfuril-2'-hidroxi-5,9β-dimetil-6,7-benzomorfanos dias-
30 tereoisómeros. La separación de estos últimos se efectúa

1 del mejor de los modos por cromatografía en columna sobre
 5 gel de sílice. Para ello se disuelve el residuo de concen-
 tración por evaporación (4,0 g) en 40 ml de una mezcla de
 cloroformo/metanol/amoníaco concentrado, en la proporción
 en volumen de 80:20:1 y se aplica esta solución sobre u-
 na columna de cromatografía preparada a partir de 400 g
 de gel de sílice y de la mezcla de disolventes menciona-
 da. Se eluye con la misma mezcla y se recoge el eluato en
 10 fracciones de 25 ml cada una. Las fracciones son investi-
 gadas por cromatografía en columna. Los compuestos de la
 serie α , arriba mencionados, se encuentran en $R_f = 0,7$,
 y los compuestos buscados de la serie β se encuentran en
 $R_f = 0,8$. Todas las fracciones con la sustancia pura a
 $R_f = 0,8$ son reunidas y concentradas por evaporación en
 15 vacío. Queda un residuo de concentración por evaporación
 de 0,5 g, que es cristalizado en metanol acuoso. Rendimien-
 to 0,3 g; punto de fusión 140-145°C, después de recrista-
 lización 143-146°C.

De modo análogo pueden prepararse los compuestos siguien-
 20 tes:

(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- $\left[\begin{array}{l} (1R, 5R, 9S) \end{array} \right]$ -2'-hidroxi-5,9-
 dimetil-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión: 171°C, $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$ (c = 1, metanol)

25 (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- $\left[\begin{array}{l} (1S, 5S, 9R) \end{array} \right]$ -2'-hidroxi-5,9-
 dimetil-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión: 143°C, $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ (c = 1, metanol)

30 (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- $\left[\begin{array}{l} (1R, 5R, 9S) \end{array} \right]$ -2'-hidroxi-5,9-
 dimetil-6,7-benzomorfanol.

1 Punto de fusión: 144°C, $[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$ (c = 1, metanol)

(+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

5 Punto de fusión : 171°C, $[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$ (c = 1, metanol)

2-(L-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metil-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión: 193-197°C.

10

2-(D-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metil-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión : 145-146°C.

15 Ejemplo 2 .

Clorhidrato de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

15,3 g de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son disueltos en 80 ml de etanol y 40 ml de ácido clorhídrico etanólico 2N y la solución es mezclada con 200 ml de éter absoluto. Cristaliza el clorhidrato de la sustancia. Después de reposar durante la noche en la nevera, se filtra con succión y se lava con etanol/éter 1:1, luego con éter y se seca en aire y finalmente a 80°C. Rendimiento 15,7 g = 81,5 % de la teoría; punto de fusión 257°C, inalterado después de recristalización en etanol/éter.

25

Ejemplo 3

30 Clorhidrato de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- \sphericalangle -(1S, 5S, 9R)-

1 2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

Partiendo de 8,2 g de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se obtienen, análogamente al Ejemplo 2, 8,0 g (79,1% de la teoría) del correspondiente clorhidrato con un punto de fusión de 257°C, que no se modifica después de recristalización.

5 Ejemplo 4

10 Clorhidrato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-/(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

Partiendo de 14,7 g de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se obtienen, análogamente al Ejemplo 2, 14,8 g (79,6% de la teoría) del correspondiente clorhidrato con un punto de fusión de 290-291°C, que no se modifica después de recristalización.

15 Ejemplo 5

20 Clorhidrato de (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-/(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol

Partiendo de 5,0 g de (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se obtienen análogamente al Ejemplo 2, 5,4 g (79,5% de la teoría) del correspondiente clorhidrato con un punto de fusión de 290-291°C, que no se modifica después de recristalización.

25 Ejemplos de formulación

Ejemplo A: Tabletas

30 Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-/(1R, 5R,

1	9S)-2' -hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol	20,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Pécula de maíz	50,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
5	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		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. Después del secado del producto granulado, el resto es añadido a las sustancias auxiliares y la mezcla es comprimida para formar tabletas.

15 Ejemplo B: Grageas

	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- [(1R, 5R, 9S)-2' -hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzo- morfanol]	15,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
20	Pécula de maíz	95,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		220,0 mg

25 Preparación

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas tal como se describe en el Ejemplo A, para formar núcleos de tabletas, que son grageados de modo usual con azúcar, talco y goma arábiga.

30 Ejemplo C: Supositorios

1	(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[1R, 5R, 9S]-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.	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 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 de 1,7 g de peso.

10

Ejemplo D: Ampollas

	(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-[1R, 5R, 9S]-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.	1,0 mg
	Cloruro de sodio	10,0 mg
15	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 cargada de modo estéril en ampollas.

20 Ejemplo E: Gotas

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

Preparación

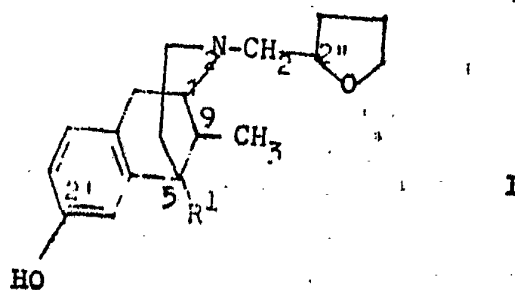
La sustancia activa y los agentes de conservación son disueltos en agua desmineralizada y la solución es filtrada y cargada en frascos, cada uno de 100 ml.

30

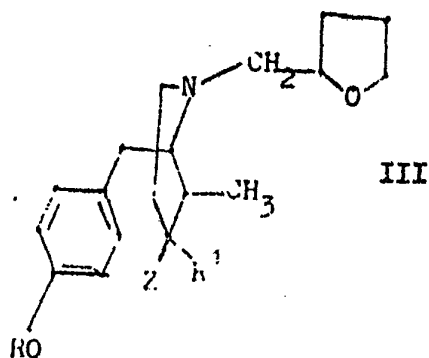
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten 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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9- ϕ de la fórmula general



en donde R^1 significa metilo o fenilo, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se cierra el anillo, en presencia de catalizadores ácidos, de compuestos de la fórmula general



1 en la que R^1 es como arriba se han definido, R significa
un radical alcohilo inferior con hasta 4 átomos de carbono
o un grupo acilo con 2 a 5 átomos de carbono y Z sig-
nifica un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo
5 alcoxi, aciloxi, arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi; y
eventualmente los compuestos de la fórmula general I se
transforman en sus sales por adición de ácido fisiológi-
camente inocuas.

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

3ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituidos
en 5,9- β ".

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27.OCT.1976

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.

