

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 452.766	10 A 1
	22 FECHA DE PRESENTACION 27.OCT.1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.044

Case 1/516-IV
Dr. Cr./Ha
Verfahren F
Div. IV

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D;AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 439.982
------------------------	---	--

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFUR- FURIL-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
--

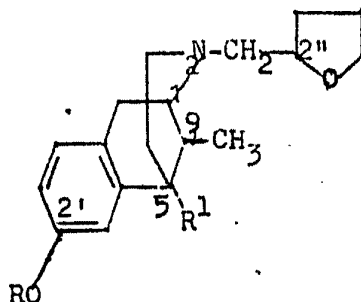
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahydrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9- β , de la fórmula general

5

10



I

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

15

En la fórmula I:

R significa hidrógeno o metilo y

R¹ significa metilo o fenilo.

20

El invento abarca la preparación de compuestos de la fórmula I, en los cuales los sustituyentes en las posiciones 5 y 9 del anillo carbocíclico están dispuestos en situación trans.

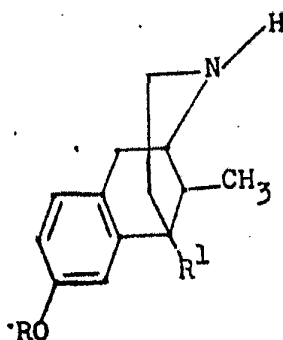
25

Se prefiere la preparación de compuestos de la fórmula I, en que R significa hidrógeno. Se prefieren especialmente 2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5,9- β -dimetil-6,7-benzomorfanos y sus estereoisómeros.

30

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

El norbenzomorfan, que constituye el fundamento de los compuestos, de la fórmula



II

5
10
15
20

posee 3 centros de asimetría. A causa de la rígida incorporación de los centros de asimetría C-1 y C-5 en un sistema 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 constituyen el fundamento de los compuestos de la fórmula I, sólo existen no obstante, en una única forma racémica y en los correspondientes antípodas ópticos

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

25
30

Con la sustitución N-tetrahidrofurfurilo aparece en la molécula un centro de asimetría adicional (junto al C-2" en el anillo de tetrahidrofurano). Por lo tanto, es de espe-

rar que dentro de 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.

5

Designación	Configuración		
	Benzomorfolano	Radical N-tetra hidrofur furilo	
I,1	1 R, 5 R, 9 S --(-) 1 S, 5 S, 9 R --(+)	D--(-) L-(+)	} Diastereoisó- mero racémico 1
I,2	1 R, 5 R, 9 S --(-) 1 S, 5 S, 9 R --(+)	L-(+) D--(-)	

10

15

20

25

30

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-(+)-tetrahydrofurfurilo.

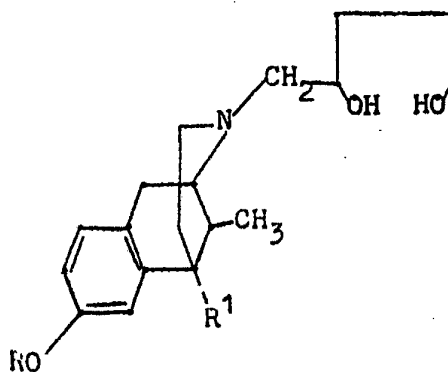
En lo que se refiere a la nomenclatura de los compuestos de la fórmula I no se plantea ninguna dificultad en el caso de los compuestos ópticamente activos, tal como puede

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 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 invento, ambos diastereoisómeros racémicos son caracterizados por (\pm) y se distinguen entre sí por el anejo "diastereoisómero 1" o "diastereoisómero 2", significando los números 1 y 2 el orden de sucesión del aislamiento.

Los compuestos pueden ser preparados mediante cierre de anillo de tetrahidrofurano de compuestos de la fórmula

15

20



III

25

en donde R y R¹ son como arriba se han definido.

30

Para el cierre de anillo de tetrahidrofurano, la separación de agua se puede efectuar por ejemplo mediante acción de catalizadores ácidos sobre compuestos de la fórmula III. Catalizadores ácidos apropiados son, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, o sales ácidas, tales como áci

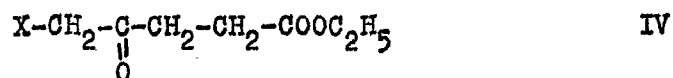
do sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido para-
-toluenosulfónico hidrogenosulfato sódico o cloruro de zinc
anhidro. Se trabaja preferiblemente a temperatura elevada,
del mejor de los modos entre 100 y 200°C. Puede ser conve-
5 niente eliminar el agua separada mediante agentes fijado-
res de agua, tales como por ejemplo ácido sulfúrico en ex-
ceso o cloruro de zinc en exceso o mediante destilación
azeótropa. Con frecuencia también es ventajoso reemplazar
uno de los dos grupos hidroxilo de modo intermedio por un gru-
10 po más capaz de reaccionar. Así, por ejemplo, el cierre
de anillo puede producirse con cloruro de ácido toluenosul-
fónico en piridina, sin que se aísle el derivado O-tolueno-
sulfoniloxílico del compuesto de la fórmula III, formado
de modo intermedio. Dependiendo de las condiciones de reac-
15 ción relativamente drásticas, se pueden desdoblar grupos
O-alcoholilo para formar grupos hidroxilo fenólicos libres, ob-
teniéndose compuestos de la fórmula I, en donde R represen-
ta hidrógeno.

Los productos de reacción obtenidos son aislados a par-
20 tir de las cargas de reacción con ayuda de métodos usuales.
Eventualmente, los productos brutos obtenidos pueden ser pu-
rificados con utilización de procedimientos especiales, por
ejemplo la cromatografía en columna, antes que se cristali-
ce a éstos en forma de las bases o de apropiados compuestos
25 por adición de ácido.

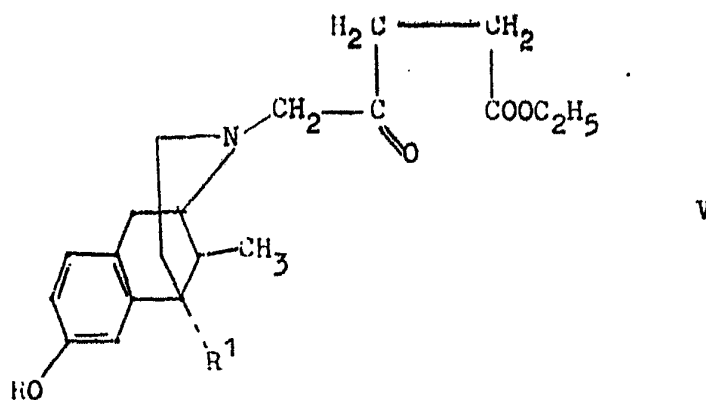
Dependiendo de la selección de las condiciones de reac-
ción y de los participantes en dicha reacción, los produc-
tos de reacción obtenidos son o bien compuestos homogéneos
desde el punto de vista estereo o mezclas de diastereoiso-
30 meros racémicos u ópticamente activos.

Los diastereoisómeros pueden ser desdoblados, a causa de sus diferentes propiedades químicas y físicas, según procedimientos conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada. Compuestos racémicos pueden ser desdoblados en los correspondientes antípodas con ayuda de los métodos para efectuar el desdoblamiento de racematos.

Compuestos de partida de la fórmula III se preparan por reacción de compuestos "nor" de la fórmula II con ésteres de γ -cetoácidos de la fórmula



en la que X significa un átomo de halógeno, y reducción de los compuestos intermedios, obtenidos de este modo, de la fórmula



con hidruros complejos.

Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento son bases y pueden ser trans

formados de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos 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 píválico, ácido caprónico, 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 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 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 Potencial 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 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 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 e hipnóticos. Formas de administración galénica apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos o emulsiones; en este 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 administra-

ción galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de preparación conocidos.

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

10 Con el fin de lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en varias capas. Igualmente, también la envoltura de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

15 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas que pueden prepararse 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.

25 Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas y son cargadas en frascos para inyección

30

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 en 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 polietilén-glicol o derivados de éste.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

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

a) Clorhidrato de (-)-2-(2-oxo-4-etoxicarbonil-butyl)-
-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfanó

4,34 g (0,02 moles) de (-)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-
-6,7-benzomorfanó, 2,52 g de bicarbonato de sodio y 4,92 g
(0,022 moles) de éster etílico de ácido 5-bromo-levulínico
son puestos en ebullición con agitación y a reflujo durante
2 horas en 20 ml de dimetilformamida y 50 ml de tetrahidro-
furano. A continuación se concentra por evaporación en va-
cío y el residuo se agita con 100 ml de cloroformo y 40 ml
de agua. La fase acuosa, separada en el embudo de decanta-
ción, es extraída una vez más con 20 ml de cloroformo, las
soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con agua, se
cadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación

en vacío. El residuo es disuelto con 30 ml de etanol, añadiendo 10 ml de HCl etanólico 2 N, y la solución es mezclada con éter absoluto precisamente hasta enturbiamiento incipiente. Se separa por cristalización el producto de reacción. Se deja reposar durante la noche en la nevera, luego se filtra con succión y se lava con etanol/éter y finalmente con éter. El producto cristalizado es secado a 80°C. Rendimiento 7,6 g = 96% de la teoría; punto de fusión 237-239°C. Una muestra recristalizada en etanol/éter funde a 241°C.

b) (-)-2-(2,5-dihidroxi-n-pentil)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfanó (mezcla de diastereoisómeros).
7,6 g (0,0192 moles) de clorhidrato de (-)-2-oxo-4-
-etoxicarbonil-butyl)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfanó son transformados por agitación con 50 ml de cloroformo, 50 ml de agua y 3 ml de amoníaco concentrado en la correspondiente base, que se encuentra en la fase en cloroformo. La fase acuosa es extraída todavía una vez más con 20 ml de cloroformo, las soluciones en cloroformo reunidas son lavadas con agua, secadas con sulfato de sodio y concentradas por evaporación en vacío. El residuo de concentración por evaporación es reducido con hidruro de litio y aluminio. Luego es añadido gota a gota a 76 ml de tetrahidrofurano absoluto y la solución se incorpora gota a gota, con agitación, en el espacio de una hora, en una suspensión enfriada con hielo de 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de terminada la adición se elimina el baño de hielo, se agita durante una hora más a la temperatura ambiente y finalmente se pone en ebullición a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfría

5 y se mezcla con agitación y enfriamiento con hielo, gota a gota, con 3 ml de agua y después de ello con 100 ml de solución saturada de tartrato diamónico. Se separa en el embudo de decantación y la fase orgánica (superior) se concentra por evaporación en vacío. La fase acuosa es extraída 2 veces cada vez con 50 ml de cloroformo. Con los extractos reunidos se recoge el residuo de concentración por evaporación de la fase en tetrahidrofurano, la solución se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Queda un residuo de 4 g de (-)-2-(2,5-dihidroxi-n-pentil)-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-6,7-benzomorfanó (mezcla de los dos diastereoisómeros; en el cromatograma en capa delgada sobre placas terminadas de gel de sílice Merck, utilizando cloroformo/metanol/amoníaco concentrado en la proporción en volumen 90:10:0,5, valores R_f de 0,4 y 0,45).

15 c) (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- y (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanó.

20 El residuo de concentración por evaporación de la etapa de reacción precedente (4 g) es puesto en ebullición a reflujo y con separación de agua durante 45 minutos con 4,0 g de ácido para-toluenosulfónico en 200 ml de xileno. A continuación se concentra por evaporación en vacío y el residuo se agita con 50 ml de cloroformo, 25 ml de agua y 2,5 ml de amoníaco concentrado. Después de separación en el embudo de decantación se extrae una vez más con 20 ml de cloroformo, los extractos en cloroformo reunidos se lavan dos veces con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentran por evaporación en vacío. El residuo de concen

25

30

tración por evaporación (3,5 g) es purificado por cromatografía sobre gel de sílice. Después de cristalización y recristalización en metanol acuoso se obtienen 0,85 g de producto cristalizado de los compuestos del título, con el

5

De modo análogo pueden prepararse los compuestos siguientes:

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

10

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

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

15

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

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

20

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

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

25

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

2-tetrahidrofurfuril-2'-hidroxi-5,9 β -dimetil-benzomorfanol (mezcla de los diastereoisómeros racémicos I y II).

Punto de fusión: 144-146°C.

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

30

Punto de fusión: 193-197°C.

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

5 Punto de fusión: 145-146°C.

Ejemplo 2

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

10 15,3 g de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(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.

15 Cristaliza el clorhidrato de la sustancia. Después de repo-
sar 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 re-
cristalización en etanol/éter.

20

Ejemplo 3

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

25 Partiendo de 8,2 g de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-
-(1S, 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se ob-
tienen, 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.

30

Ejemplo 4

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

5 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 fu-
 sión de 290-291°C, que no se modifica después de recrista-
 lización.

10

Ejemplo 5

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

15 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 fu-
 sión de 290-291°C, que no se modifica después de recrista-
 lización.

20

Ejemplos de formulaciónEjemplo A: Tabletas

25	Metansulfonato de (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzo- morfanol	20,0 mg
	Lactosa	120,0 mg
	Fécula de maíz	50,0 mg
	Acido silícico coloidal	2,0 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
30	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		200,0 mg

Preparación

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.

Ejemplo B: Grageas

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

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.

Ejemplo C: Supositorios

25	(-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-/[1R, 5R, 9S)-2'- -hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol]	10,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
30	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 de 1,7 g de peso.

Ejemplo D: Ampollas

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

Preparación

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

Ejemplo E: Gotas

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

Preparación

30 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.

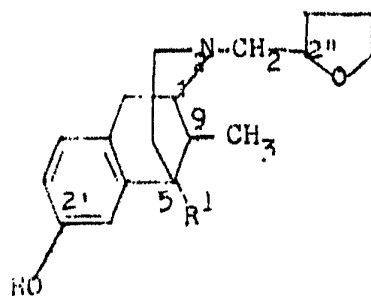
5

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9-β de la fórmula general

20

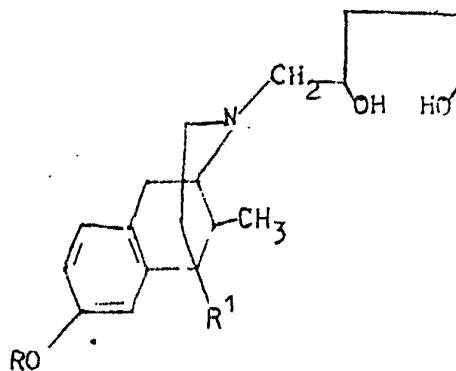


I

25

en donde R significa hidrógeno o metilo, y R¹ significa metilo o fenilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque a partir de compuestos de la fórmula

30



10

en donde R y R¹ tienen los significados antes mencionados, se separa agua mediante catalizadores ácidos; y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

15

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9-β".

20

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

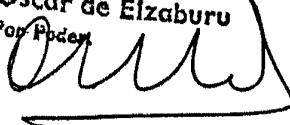
25

30

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

Madrid, 27.OCT.1976

P. A.

Oscar de Elzaburu
For Pdeet


5

10

15

20

25

30

MB.-