



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	452767	10	A 1
22	FECHA DE PRESENTACION		27.OCT.1976			

P.- 63.045

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 24 37 610.1		5.8.74		Rep.Fed.A1.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D;A61K		439.982

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9- $\beta$ "

71	SOLICITANTE (S)
	C.H. BOEHRINGER SOHN

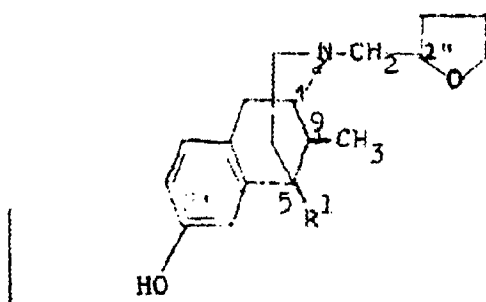
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

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

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 El invento concierne a un procedimiento para la prepara-  
 ción de nuevos 2-tetrahidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en  
 5,9-  $\beta$ , de la fórmula general



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

En la fórmula I:

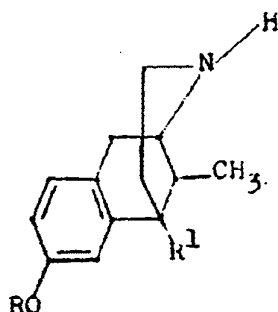
R<sup>1</sup> significa metilo o fenilo.

15 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.

Se prefiere especialmente la preparación de 2-tetrahidro-  
 furfuril-2'-hidroxi-5,9-  $\beta$  -dimetil-6,7-benzomorfanos y sus estereoisóme-  
 20 ros.

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:

25 El norbenzomorfanos, que constituye el fundamento de los compuestos, de la fórmula



II

1 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 (limi-  
tación a la serie  $\beta$ ), los compuestos "nor" de la fórmula II, que consti-  
tuyen el fundamento de los compuestos de la fórmula I, sólo existen no  
5 obstante, en una única forma racémica y en los correspondiente antípodas  
ópticos

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

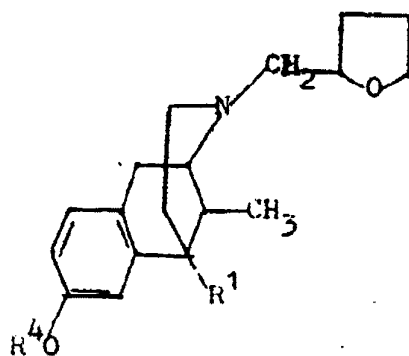
15 Con la sustitución N-tetrahidrofurfurilo aparece en la  
molécula un centro de asimetría adicional (junto al C-2'' en el anillo  
de tetrahidrofurano). Por lo tanto, es de esperar que dentro de la fór-  
mula I arriba definida se alberguen dos series (I, 1) y (I, 2) de diaste-  
reoisómeros racémicos y los correspondientes antípodas ópticos, que de-  
ben su existencia a las siguientes posibilidades de combinación.

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

1 Cual de los antípodos ópticos que pertenecen a (L, 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 rota-  
5 ciones 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.

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 com-  
10 puestos ópticamente activos, tal como puede verse en la tabla arriba in-  
dicada. 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 " $\beta$ ". En el caso de los  
compuestos racémicos no puede predecirse, por el contrario, cual de los  
15 dos diastereoisómeros posibles está presente. En la descripción del in-  
vento, ambos diastereoisómeros racémicos son caracterizados por (+) y se  
distinguen entre sí por el anejo "diastereoisómero 1" o "diastereoisóme-  
ro 2", significando los números 1 y 2 el orden de sucesión del aislamien-  
to.

20 Compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados  
por desdoblamiento de éster de compuestos de la fórmula general



III

1 en donde  $R^1$  es como arriba se ha definido y  $R^4$  representa un radical acilo derivado de un ácido orgánico o inorgánico. Tienen importancia práctica sobre todo radicales acilo alifáticos inferiores o aromáticos y heterocíclicos sencillos, especialmente los radicales acetilo, propionilo,  
5 benzoilo y tetrahydro-2-furoilo.

El desdoblamiento se puede efectuar mediante hidrólisis ácida o hidrólisis alcalina, que se lleva a cabo preferiblemente en solución acuosa, alcoholica o acuoso-alcohólica. La temperatura de reacción, susceptible de variar en amplios límites, se encuentra convenientemente entre 20 y 100°C.  
10

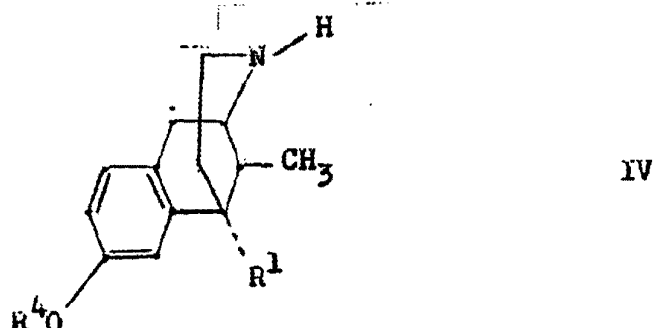
También se puede desdoblar por reducción la agrupación O-acilo. Entre los procedimientos susceptibles de utilizarse es especialmente apropiada la reducción con hidruros metálicos complejos.

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 con utilización de procedimientos especiales, por ejemplo la cromatografía en columna, antes que se cristalice a éstos en forma de las bases o de apropiados compuestos por adición de ácido.  
15

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 homogéneos desde el punto de vista estereo o mezclas de diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos.  
20

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.  
25

Compuestos de partida de la fórmula III pueden prepararse por reacción de un norbenzomorfanó de la fórmula  
30



en la que  $R^1$  y  $R^4$  tienen los significados antes citados, con un compuesto de la fórmula



15 en la que X significa un grupo intercambiable de modo nucleófilo, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, así como un grupo arilsulfoniloxi o alcohol sulfoniloxi.

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. Barker, J. org. Chem. 29, 873-877 (1964)) por halogenación, por ejemplo con pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo (Org. Synth. 23, 88):

Alcohol L-(+)-tetrahydrofurfurílico:  $[\alpha]_D^{25} = + 15,3^\circ$  (c = 5,

Nitrometano)

P. de eb.  $76^\circ\text{C} / 16 \text{ mm Hg}$

Alcohol D-(-)-tetrahydrofurfurílico:  $[\alpha]_D^{25} = - 15,7^\circ\text{C}$  (c = 5,

Nitrometano)

P. de eb.  $76^\circ\text{C} / 16 \text{ mm Hg}$

Bromuro de L-(+)-tetrahydrofurfurilo:  $[\alpha]_D^{25} = + 3,9^\circ\text{C}$  (c = 5, Nitrometa-

no)

1 P. de eb. 66 - °C / 16 mm

Hg

Bromuro de D-(-)-tetrahydrofurfurilo:  $[\alpha]_D^{25} = -3,8$  (c = 5, Nitrometano)

P. de eb. 67 °C / 16 mm Hg

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

10 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.

15 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 capríco, 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-cloro-teofilina, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, y ácidos similares.

20 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  
25 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  
30 intensidad de la morfina. A pesar de esta elevada actividad, faltan los

1 efectos secundarios típicos de la morfina, por ejemplo el fenómeno de co  
la 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  
5 ausencia de otras propiedades indeseables de la morfina, especialmente  
en cuanto a la ausencia del efecto de hábito. La relación entre el re-  
sultado del ensayo de cola de Straub y el potencial de hábito está docu-  
mentado en la bibliografía; véanse para ello I. Shemano y H. Wendel: " A  
Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic  
10 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 ampli-  
tud terapéutica mayor en comparación con la de la morfina. Los compues-  
tos no manifiestan además de ello ningún efecto similar al de la morfina  
15 en una rata con hábito para morfina.

Los compuestos de la fórmula general I que pueden prepara-  
rarse 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  
20 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 ejem-  
25 plo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, polvos  
o emulsiones; en este caso pueden encontrar utilización para su prepara-  
ción los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes ga  
lenicos o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada, que  
se utilizan usualmente. La preparción de tales formas de administra-  
30 ción galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de pre

1 paración conocidos.

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, 5 goma arábica, 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 la envoltente de grageas, con el fin de 10 lograr un efecto de liberación retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas que pueden prepararse de acuerdo con el invento pueden 15 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 20 óxido de etileno o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

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 25 frascos para inyección o en ampollas.

Las cápsulas que contienen sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina. 30

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

a) (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-benzoiloxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

15 3,21 g (0,01 moles) de 2'-benzoiloxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son sometidos a alcoholación en presencia de 1,25 g de bicarbonato de sodio con 1,82 g (0,011 moles) de bromuro de L-(+)-tetrahidrofurfurilo, la mezcla de reacción es sometida a tratamiento y el producto de reacción es cristalizado en isopropanol. Se obtienen 3,1 g de producto cristalizado de punto de fusión 228°C.

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

25 3,1 g (0,765 moles) de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-benzoiloxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son disueltos en 62 ml de metanol y la solución es puesta en ebullición a reflujo durante 15 minutos tras añadir 30 ml de NaOH 2N. A continuación se enfría, se acidifica con 40 ml de HCl 2N y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es agitado con 50 ml de cloroformo, 50 ml de agua y 3 ml de amoníaco concentrado. Tras separar en el embudo de decantación, la fase acuosa 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 con  
30 centrados por evaporación en vacío.

1 El residuo de concentración por evaporación es cristalizado en metanol acuoso. Se obtienen 1,95 g (77% de la teoría) del compuesto del título con el punto de fusión 170-171°C,  $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$  (c = 1, metanol).

5 De modo análogo pueden prepararse los compuestos siguientes:

(+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)- $\underline{\text{L}}$ -(1S,5S,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

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

10 (-)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- $\underline{\text{L}}$ -(1R,5R,9S)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

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

15 (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)- $\underline{\text{L}}$ -(1S,5S,9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol.

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

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

20 Punto de fusión : 144-146°C

2-(L-tetrahidrofurfuril)- $\underline{\text{L}}$ -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metil-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión: 193-197°C.

25

2-(D-tetrahidrofurfuril)- $\underline{\text{L}}$ -(1R, 5R, 9S)-2'-hidroxi-5-fenil-9-metilo-6,7-benzomorfanol.

Punto de fusión : 145-146°C.

30

Ejemplo 2

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

15,3 g de (-)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1R, 5R, 9S)-2'-hi  
droxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol son disueltos en 80 ml de etanol y 40  
5 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 la-  
va 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,  
10 inalterado después de recristalización en etanol/éter.

Ejemplo 3

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

Partiendo de 8,2 g de (+)-2-(D-tetrahidrofurfuril)-(1S,  
15 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanol se obtienen, análogamen-  
te al Ejemplo 2, 8,0 g (79,1% de la teoría) del correspondiente clorhídra-  
to con un punto de fusión de 257°C, que no se modifica después de recrís-  
talización.

Ejemplo 4

20 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, análogamen-  
te al Ejemplo 2, 14,8 g (79,6% de la teoría) del correspondiente clorhi-  
25 drato con un punto de fusión de 290-291°C, que no se modifica después de  
recristalización.

Ejemplo 5

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

30 Partiendo de 5,0 g de (+)-2-(L-tetrahidrofurfuril)-(1S,

1 5S, 9R)-2'-hidroxi-5,9-dimetil-6,7-benzomorfanos 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.

5 Ejemplos de formulación

Ejemplo A: Tabletado

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

20 Ejemplo B: Grasas

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

1 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.

5 Ejemplo C: Supositorios

(-)-2-(1-tetrahydrofurfuril)-(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

10 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.

15 Ejemplo D: Ampollas

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

20 Preparación

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

Ejemplo E: Gotas

(±)-2-tetrahydrofurfuril-2'-hidroxi-5,9-β-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
Agua desmineralizada c.s. hasta	100,00 ml

Preparación

30 La sustancia activa y los agentes de conservación son di-

1 sueltos en agua desmineralizada y la solución es filtrada y cargada en  
frascos, cada uno de 100 ml.

5

REIVINDICACIONES

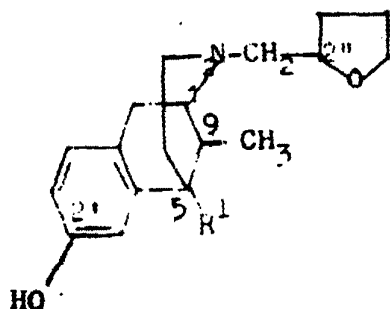
10

Los puntos de invención propia y nueva que se 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 siguien-  
tes:

15

1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-tetra-  
hidrofurfuril-6,7-benzomorfanos disustituídos en 5,9- $\beta$ , de la fórmula  
general

20



I

25

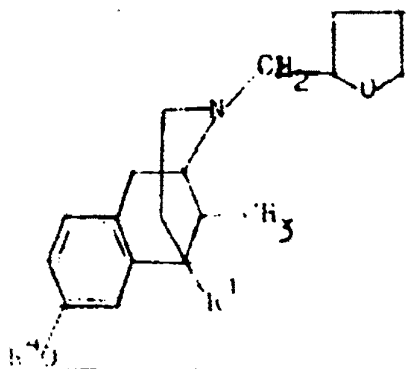
en donde R<sup>1</sup> significa metilo o fenilo, así como sus sales por adición de  
ácido, caracterizado porque se someten a desdoblamiento de éster, median-  
te álcalis o ácidos o hidruros metálicos complejos, compuestos de la fórmu-

mula

30

1

5



III

10

en la que  $R^1$  posee los significados arriba mencionados y  $R^4$  representa un radical acilo derivado de un ácido orgánico o inorgánico; y eventualmente los compuestos de la fórmula general I se transforman en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

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

15

3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1º y/o 2º, caracterizado porque se emplean compuestos con radicales tetrahidrofurfurilo racémico u ópticamente activos.

20

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

25

5º.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones 1º a 4º, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

6º.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-TETRAHIDROFURFURIL-6,7-BENZOMORFANOS DISUSTITUIDOS EN 5,9- $\beta$ .

30

1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, re-  
presentado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han  
especificado.

5 Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 27. OCT. 1976

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.



10