

326315

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS METANOBENZAZO-  
CINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.  
domiciliada en BASILEA (Suiza).

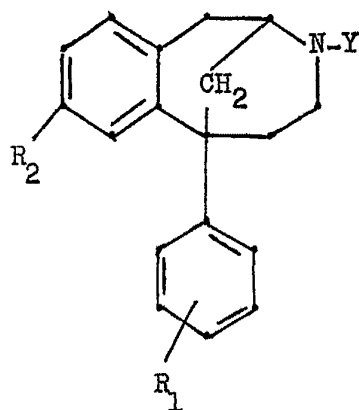
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la  
síntesis de nuevos derivados de metanobenzazocina y de sus sa-  
les, dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

Las metanobenzazocinas fenil-substituidas en posi-  
5. ción 6 no se conocían antes. Ahora se ha descubierto, sorpren-  
dentemente, que los compuestos de la fórmula general I

326315



(I)

5.

10. en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoílico o alcanoiloxílico inferior,

15.

Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénico o alquinílico inferior, pudiendo el radical alquílico o alquénico estar substituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un radical fenílico, nitrofenílico o aminofenílico, o

20.

bien significar un radical cicloalquilmetílico,

así como sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica. Muchos de estos compuestos, al contrario que la morfina y otras metanobenzazocinas conocidas, están sorprendentemente desprovistos de propiedades productoras de hábito.

25.

Las nuevas 6-fenilmetanobenzazocinas manifiestan además acción

326315

- antitusiva, y algunas de ellas son antagonistas de la morfina. Estos compuestos pueden emplearse por vía parenteral u oral en una forma ordinaria de administración farmacéutica, o sea en forma de pastillas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, jarabes, etc. Particularmente ventajosas son las formas con liberación retardada de la materia activa, las cuales pueden prepararse según cualquiera de los procedimientos conocidos.

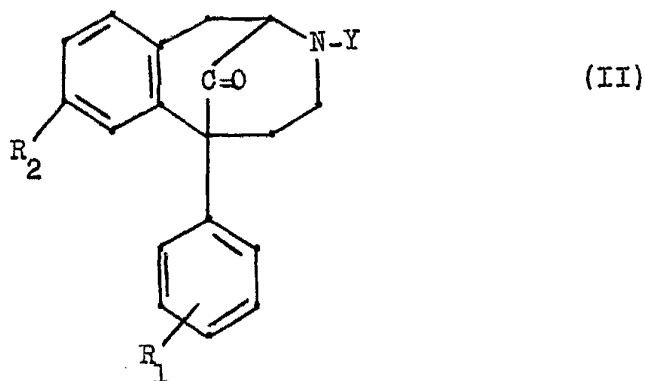
10. En los compuestos de la fórmula general I, Y, además de hidrógeno, es un radical alquílico inferior, como por ejemplo el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario o n-pentílico; un radical alquénílico inferior, como el radical vinílico, alílico o 3-metil-2-butenílico; un radical alquiniílico, como el radical etinílico, prop-1-inílico o prop-2-inílico;
15. y asimismo el radical fenético, ciclopropilmetílico, ciclo-pentilmetílico, ciclohexilmetílico, hidroximetílico, beta-hidroxietílico, gamma-hidroxi-propílico, p-aminofenético, p-nitro-fenético, 3-cloro-prop-2-enílico o 2-cloroetílico.

20.  $R_1$ , además de hidrógeno o un grupo trifluorometílico, es un átomo de flúor, cloro o bromo o el grupo hidroxílico; y  $R_2$ , además de hidrógeno, es el grupo hidroxílico, un radical metoxílico, etoxílico, n-propoxílico, isopropoxílico o n-butoxílico o el radical acetoxílico, propionoxílico, butiroxílico, isobutiroxílico, pentanoiloxílico o hexanoiloxílico.
- 25.

326315

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I se realiza tratando un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

15.

Y,  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado ya expuesto antes, con un agente reductor apto para la reducción de un grupo carbonílico a grupo metilénico y, si se quiere, convirtiendo un compuesto de la fórmula I en el que  $R_2$  significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo, por disociación con éter o bien hidrólisis, en un compuesto englobado igualmente en la fórmula I, en el que  $R_2$  significa el grupo hidroxílico; y, si se quiere, transformando tal compuesto, por tratamiento con un agente de alquilación o alcanoilación correspondiente al significado de  $R_2$ , en un compuesto de la fórmula I en el que  $R_2$  significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo; y, si se quiere, transformando el compuesto así obtenido en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

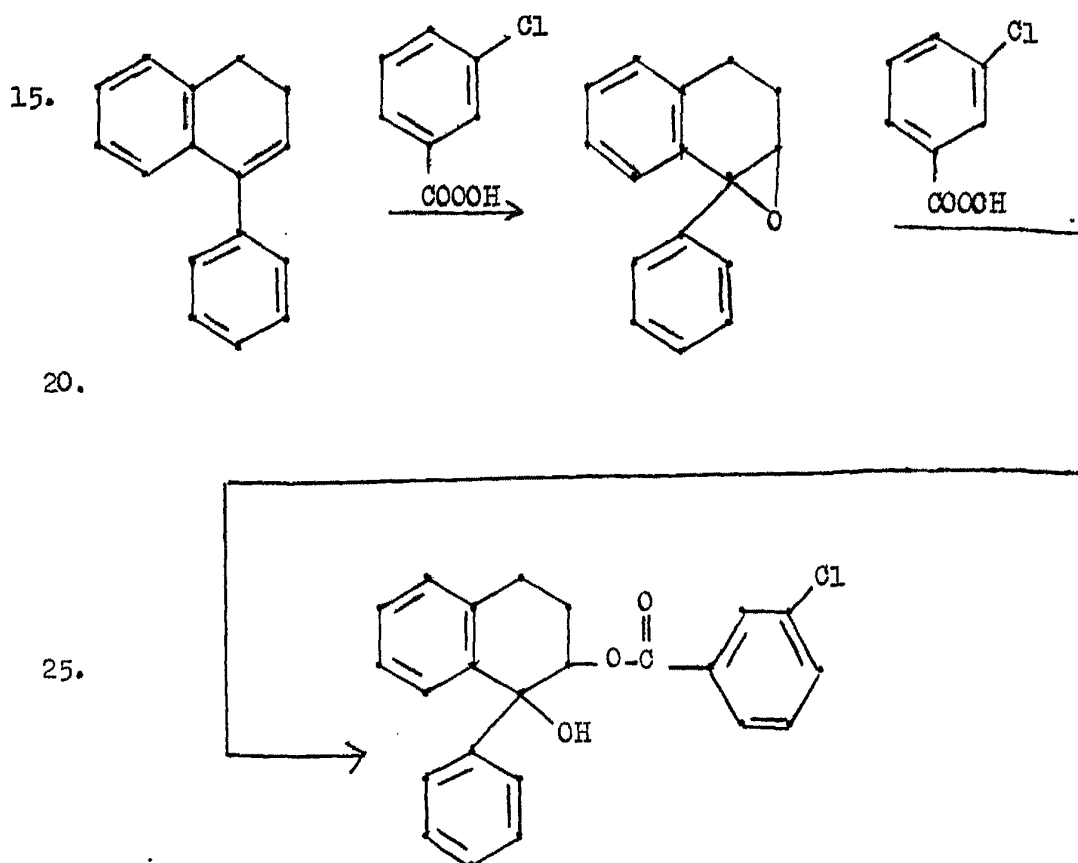
20.

25.

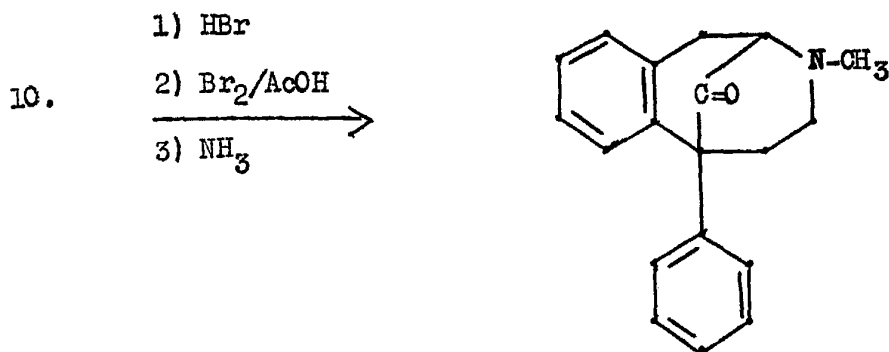
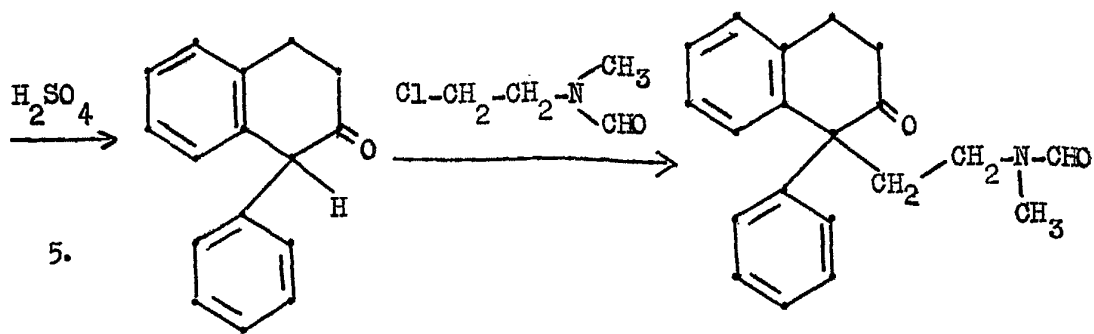
326315

5. Como agente de reducción apto para reducir un grupo carbonílico a grupo metilénico entra en consideración la hidracina en presencia de una base, en las condiciones de la reducción de Wolff-Kishner. Otro Agente reductor apto para esta conversión lo constituye el zinc amalgamado, en presencia de ácido clorhídrico (reducción de Clemmensen). De las citadas reacciones de reducción se han publicado en la literatura modificaciones que en el caso actual también pueden hallar empleo.

10. La preparación de las materias de partida de la fórmula general II, que igualmente son compuestos nuevos, se logra de la manera siguiente, por ejemplo:



326315



15.

De manera análoga se consigue también en este caso la preparación de compuestos de la fórmula general II sustituidos conforme al significado de los substituyentes Y,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ .

20.

La eventual disociación etérea para la conversión de un radical alcoxílico del substituyente  $\text{R}_2$  en el radical hidroxílico se efectúa por métodos ya conocidos, en particular por tratamiento con ácido bromhídrico al 48%, hirviendo. La eventual conversión de un radical alcanoiloxílico del substituyente  $\text{R}_2$  en el grupo hidroxílico se lleva a cabo por hi-

25.

326315

drólisis, igualmente de manera ya conocida.

5. Como agentes de alquilación, o sea agentes para la conversión de un grupo 8-hidroxílico en un grupo alcoxílico inferior, entran particularmente en cuenta los diazoalcanos, como por ejemplo el diazometano. Asimismo sirven para ello los haluros de fenil-trialquilamonio, como por ejemplo el cloruro de feniltrimetilamonio, en presencia de sodio en alcohol absoluto.

10. Como agentes de alcooilación, o sea agentes para la conversión del grupo 8-hidroxílico en un grupo alcooiloxílico inferior, son aptos sobre todo los derivados funcionales reactivos de ácidos alcancarboxílicos inferiores, como por ejemplo los anhídridos y los haluros. Cabe citar: el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, el cloruro de acetilo, el bromuro de acetilo y asimismo el cloruro de propionilo.

15. Como se ve por la fórmula I, los compuestos de este invento pueden hallarse en formas ópticamente isómeras. Así, la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo metanobenzazocínico da origen a formas dextrógiras y levógiras. Cuando X en la fórmula I es un radical alquílico, son posibles estereoisómeros, en cuyo caso el grupo alquílico puede estar ligado en situación cis o trans respecto al grupo fenílico en posición 6. Otras formas isómeras se originan cuando el grupo representado por Y no tiene ningún plano de simetría. En todos estos casos, sin embargo, las formas geométricas o estereoisómeras pueden separarse aprovechando la diferencia de sus propiedades, es decir, mediante cristalización fraccionada o mediante destilación.
- 20.
- 25.

326315

Si se quieren separar formas enantiomorfas, se forman de la manera ordinaria, con empleo de un ácido ópticamente activo, las sales diastereoisómeras. Todas estas formas isómeras son igualmente objeto del invento.

5. Con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, y el ácido mandélico, los compuestos de la fórmula general I forman sales que tienen en parte buena solubilidad en agua.
- 10.
15. Los ejemplos que siguen explican la realización de los procedimientos de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

20. E J E M P L O 1

Clorhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazozina

- a) 1-fenil-1-hidroxi-2-(m-clorobenzoiloxi)-1,2,3,4-tetra-  
25. hidronaftalina

Se disuelven en 150 cc de cloroforno 59,6 g

326315

- de 1-fenil-3,4-dihidronaftalina. Se enfría la solución hasta 5° y, en el curso de 1 hora, se añaden 52,5 g de ácido m-cloroperbenzoico, disueltos en 700 cc de cloroformo. Se agita la mezcla y, mediante refrigeración, se mantiene la temperatura a 5-15°. Por adición todavía de cloroformo, se ajusta el volumen a 2000 cc y luego se deja que la mezcla reaccione a la temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se lava la solución con solución concentrada de bicarbonato sódico y se la seca sobre cloruro sódico.
- 5.
10. Después de eliminar el disolvente, se obtienen 112 g de una sustancia sólida, de punto de fusión 88-95°. Lavando con éter de petróleo, se obtienen 38,9 g de un producto blanco, de punto de fusión 115-119°. La recristalización en ciclohexano da un punto de fusión de 129-130°.
15. El espectro NMR muestra una señal metínica en 5,61 ppm, lo que indica que el protón se halla a vecindad del grupo  $-O-CO-C_6H_4-Cl$ . También un singlete para el grupo  $-OH$  en 5,6 ppm (en  $DMSO-d_6$ ) señala la estructura terciaria. (Para la estructura 2-hidroxílica cabría esperar un doblete).
20. b) 1-fenil-2-tetralona
- 50,0 g de 1-fenil-1-hidroxi-2-(m-clorobenzoiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina (punto de fusión, 115-116°) se hierven en reflujo durante 6 horas con ácido sulfúrico al 30%. Luego se extrae la mezcla con éter, se lava el extracto con solución de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato
- 25.

326315

5. sódico. Después de la destilación del producto, se obtienen 14,5 g de una fracción con punto de ebullición de 149-155°/0,7 mm ( $n_D^{25}$  1,6088). El espectro infrarrojo muestra una banda de carbonilo en 1710  $\text{cm}^{-1}$ . La fenilhidrazona funde a 150-152°, con descomposición.

c) N-metil-N-(2-cloroetil)-formamida

10. Se disuelven en 35 cc de cloroformo seco 23,8 g de N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-formamida y 15,8 g de piridina. Luego se añaden despacio a la solución agitada 23,8 g de cloruro de tionilo, para lo cual la temperatura no debe sobrepasar los 70°. Se hierve la mezcla en reflujo a 80°, durante 5 horas y a continuación se la deja 3 días en reposo.

15. Después de añadir 50 cc de cloroformo, se lava la mezcla con agua y con solución de bicarbonato sódico y se la seca sobre sulfato sódico.

20. Se elimina el disolvente en vacío y se destila el residuo. Se recoge una fracción cuyo punto de ebullición se halla entre 120 y 123° (a 23-21 mm); se obtienen 9,6 g de N-metil-N-(2-cloroetil)-formamida,  $n_D^{25}$  1,4742.

d) 1-fenil-1-[2-(N-metil-N-formilamino)-etil]-2-tetralona

25. A 2,223 g de 1-fenil-2-tetralona disueltos en dimetilformamida (destilada de hidróxido potásico) se añaden 0,492 g de hidruro sódico (dispersión oleosa al 54%). Exclu-

326315

- yendo la humedad y el oxígeno, se agita la mezcla durante 1 hora y a continuación se le añaden N-metil-(2-cloroetil)-formamida y unos cristales de yoduro potásico. Se calienta la mezcla a 60° durante 5 minutos y se la deja reposar durante la noche. Luego se vierte la mezcla en 200 cc de agua; se segrega un aceite, y es decantada la fase acuosa. Se seca el aceite en vacío y se le disuelve en isopropanol. La adición de una mezcla de hexano/ciclohexano (1:1) hace que se precipite el esperado derivado de tetralona, que presenta una banda de carbonilo en 1710  $\text{cm}^{-1}$  y una absorción de amida en 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

5. e) 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazozin-11-ona

15. Se disuelven en 100 cc de cloroformo 5 g de 1-fenil-1-[2-(N-metil-N-formilamino)-etil]-2-tetralona y durante 2 horas se hace pasar por la solución bromuro de hidrógeno gaseoso seco. Luego se instila despacio una solución de 2,6 g de bromo en 10 cc de cloroformo. Se hierve la mezcla en reflujo durante 6 horas, se elimina el disolvente, se disuelve el residuo en etanol al 50%, se basicifica con amoníaco y se deja reposar durante la noche. La evaporación del disolvente da una materia sólida pardusca.

20. f) Clorhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

25.

La cetona citada antes se reduce con hidracina

326315

a metano-benzazocina, del modo que se ha indicado en el Ejemplo 1, f). Transformando el producto en el clorhidrato, se obtiene el clorhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 158-159°.

5.

EJEMPLO 2

8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

10. Se obtiene 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina por adición de 100 cc de solución etérea de diazometano recién preparada (a partir de 20 g de N-nitrosometilurea se preparan 250 cc de la solución) a una suspensión de 5,31 g de 8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 50 cc de mezcla de cloroformo/metanol (1:1). Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 horas y se obtiene así una solución límpida. Eliminando el disolvente, queda un residuo que, después de tratamiento con éter, da 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 191-201°.
15. El clorhidrato de la base se recristaliza a partir de etanol absoluto. Punto de fusión, 330°.
- 20.

EJEMPLO 3

25.

Disociación de la d,l-8-hidroxi-3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

- Se concentra hasta un volumen de 700 cc una solución de 43,94 g de d,l-8-hidroxi-3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica y 24,04 g de ácido L-(+)-mandélico en 1250 cc de metanol y 500 cc de isopropanol. Esto hace que se segregue en forma de una materia sólida blanca la sal de adición de ácido levógira diastereómera. Después del enfriamiento de la mezcla, se separa la sal por filtración; punto de fusión, 223-237°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -13,5° (c = 1,0; R = 2 dm, MeOH).
- 5.
10. La base levógira ópticamente activa se libera disolviendo la sal en parte en 2100 cc de agua hirviendo y tratando la solución con 75 cc de amoníaco acuoso al 5%. Al enfriarse, el producto da 18,0 g de cristales blancos, de punto de fusión 263-271°. La recristalización en n-butanol proporciona 11,8 g (61% de rendimiento): punto de fusión, 267-273°;  $[\alpha]_D^{20}$ : -92,4 ± 1,5° (c = 0,66, l = 1 dm, MeOH).
- 15.
20. La sal dextrógira del ácido mandélico y la base libre correspondiente se aíslan de las aguas madres concentrándolas hasta 300 cc y enfriando el concentrado, lo que hace que la sal se precipite; punto de fusión, 187,5-189°. Para liberar la base (23,35 g, punto de fusión 255°), se trata la sal de adición de ácido mandélico con solución acuosa de amoníaco. La recristalización en n-butanol da el producto dextrógeno en forma de prismas, de punto de fusión 274-278°,  $[\alpha]_D^{26}$ : + 85° (c = 0,623, l = 2 dm, MeOH).
- 25.

326315

EJEMPLO 4

8-acetoxi-6-(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

5. Una solución de 1,02 g de 8-hidroxi-6-(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 7,00 cc de anhídrido acético se calienta a 100° durante 1 hora y luego se sacude en 30 cc de agua fría, y se alcaliniza mediante la adición de lejía potásica acuosa al 50%. Recristalizando rápidamente la mezcla, con éter, a partir de éter isopropílico/éter de petróleo (2:1), se obtiene 8-acetoxi-6-(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 113-114°. Mediante ulterior recristalización, el punto de fusión sube hasta 115-117°.
- 10.
15. De manera análoga, con empleo de los correspondientes anhídridos se preparan:
20. -la 1-3,11beta-dimetil-8-propionoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 141-141,5°  
[alfa]<sub>D</sub><sup>27</sup> : -80° C ( c = 4,27, en CHCl<sub>3</sub>);
- la 1-3,11beta-dimetil-8-isobutiroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 98,5-100°[alfa]<sub>D</sub><sup>26</sup> : -73° ( c = 1,20, en metanol);
25. -y la 1-3,11beta-dimetil-8-pentanoiloxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 94-95°, [alfa]<sub>D</sub><sup>26</sup>: - 79° ( c = 5,09, en metanol).

326315

EJEMPLO 5

8-hidroxi-6-(p-clorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

5. 0,453 g de bromociano en 15 cc de cloroformo se añaden despacio, en el curso de 1 hora, a 1,26 g de 8-acetoxi-6-(p-clorofenil)-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 30 cc de cloroformo. Se calienta la solución en reflujo durante 3 horas y luego se la concentra en vacío. Se trata el residuo con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n, y se le calienta en reflujo durante 20 horas. Luego se alcaliniza la mezcla por adición de amoníaco acuoso concentrado y se aísla el residuo que se origina. Se obtiene 8-hidroxi-6-(p-clorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, que, después de varias recristalizaciones en isopropanol, presenta un punto de fusión de 267-272°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

3-metil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

20. Se calientan a 160-165°, durante 12 minutos, 2,0 g de 3-metil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina con 15 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se enfría la solución, se la alcaliniza con hidróxido amónico acuoso y se la extrae con cloroformo. Se secan y concentran los ex-
- 25.

326315

tractos y, recristalizando el residuo en metanol, se obtiene 3-metil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 249-252°.

- - - - -

326315

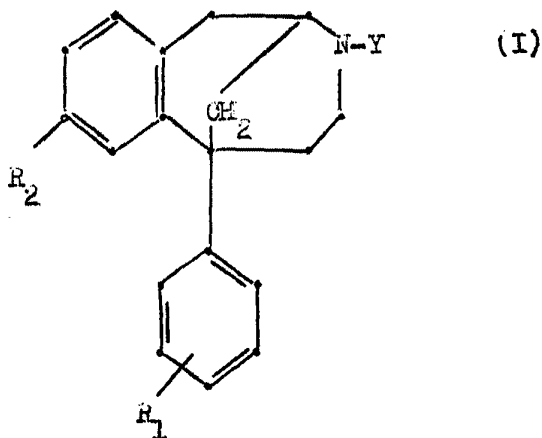
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 453.472 del 5 de mayo de 1965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas metano-benzazocinas substituidas, de la fórmula general I

10.



15.

20.

en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,

326315

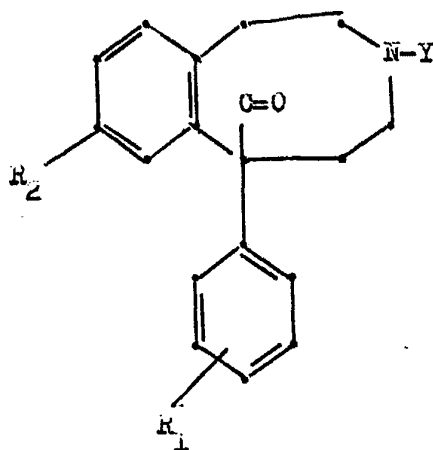
$R_2$  significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoílico o alcoxiloxílico inferior, e

Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénfilico o alquínfilico inferior, pudiendo el radical alquénfilico o alquínfilico estar substituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un radical fenílico, nitrofenílico o aminofenílico, o bien significa un radical cicloalquilmetílico,

5.

10. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general II

15.



(II)

20.

en la que

Y,  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado ya expuesto, con un agente reductor apto para la reducción de un grupo carbonílico a grupo metilénico y, si se quiere, convertirse

326315

- un compuesto de la fórmula I en el que  $R_2$  significa un radical inferior de alcoxilo ó alcanoiloxilo, por disociación con éter o bien por hidrólisis, en un compuesto englobado igualmente en la fórmula I, en el que  $R_2$  significa el grupo
5. hidroxílico; y, si se quiere, transformarse un compuesto de tal índole, por tratamiento con un agente de alquilación o alcanoilación correspondiente al significado de  $R_2$ , en un compuesto de la fórmula I en el que  $R_2$  significa un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo; y, si se
10. quiere, transformarse un compuesto así obtenido en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas meta-benzazocinas substituídas.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de mayo de 1966.

P. a. JAIME ISERN

P. a.  
