

CASE 2178/GC 161/2+



326316

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE NUEVAS METANOBENZAZOCINAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

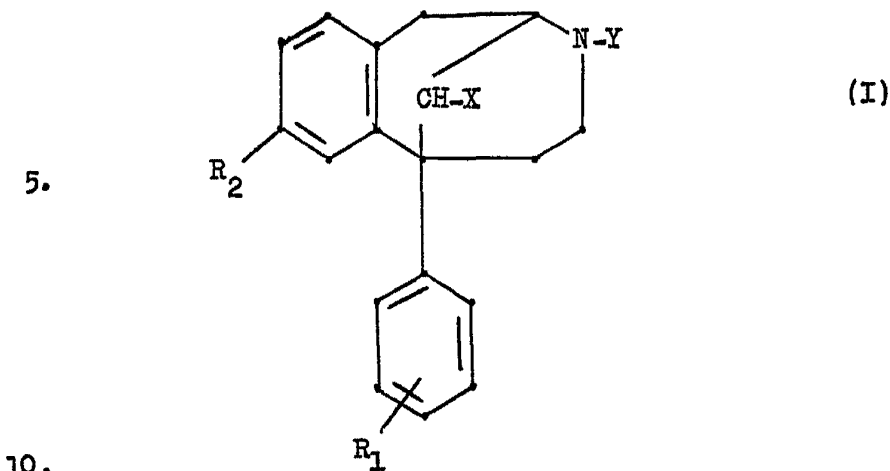
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de metanobenzazocina y a sus sales, de valiosas propiedades farmacológicas, así como al procedimiento para su síntesis.

Las metanobenzazocinas fenil-substituidas en posición 6 no se conocían antes. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula general I



326316



en la que

- 15.
- R_1 significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,
- R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoxílico o alcanoiloxílico inferior,
- Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénico o alquínico 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 bien significa un radical cicloalquilmético, y
- 20.
- X significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,
- 25.
- así como sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en parti-



326316

- cular actividad analgésica. Muchos de estos compuestos, al contrario que la morfina y otras metanobenzazocinas conocidas, están sorprendentemente desprovistos de propiedades productoras de hábito. Las nuevas 6-fenilmetanobenzazocinas manifiestan además acción 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.

- En los compuestos de la fórmula general I, además de hidrógeno, X es un radical alquílico inferior, como en particular el radical metílico, o también el radical etílico, n-propílico o isopropílico. 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 alquínílico, como el radical etínilico, prop-1-inílico o prop-2-inílico; y asimismo el radical fenético, ciclopropilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico, hidroximetílico, beta-hidroxiético, gamma-hidroxipropílico, p-aminofenético, p-nitro-fenético, 3-cloroprop-2-enílico, o 2-cloroético.

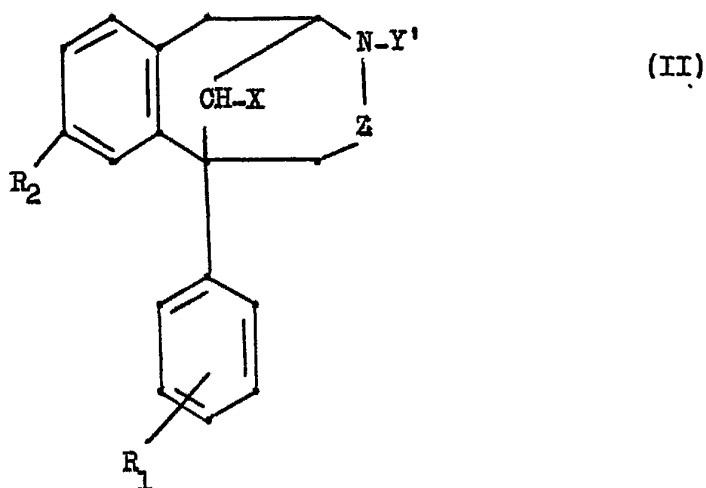


326316

- R_1 , además de hidrógeno y el 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, propiomoxílico, butiroxílico, iso-butiroxílico, pentanoiloxílico o hexanoiloxílico.

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

10.



15.

20.

en la que

25.

- a) Z significa un grupo carbonílico e Y' tiene el significado de Y según la definición de la fórmula I; o bien
- b) Z significa un grupo metilénico o un grupo carbonílico e Y' tiene el significado de Y con excepción de hidrógeno,

326316



pero en tal caso un radical de esta índole presenta, en lugar de un grupo metilénico ligado al átomo de nitrógeno cíclico, un grupo carbonílico,

5. con un hidruro apropiado, hasta la conversión del grupo amidocarbonílico o los grupos amidocarbonílicos en el grupo metilénico o los grupos metilénicos, convirtiendo, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que R_2 significa un radical alcóxílico o alcancioxílico inferior, por disociación etérea o respectivamente hidrólisis, en un compuesto englobado también en la fórmula I en el que R_2 significa el grupo hidroxílico, o respectivamente, si se quiere, transformando un compuesto de tal índole, por tratamiento con un agente de alquilación o de alcancilación correspondiente al significado de R_2 , en un compuesto de la fórmula I en el que R_2 significa un radical alcóxílico o alcancioxílico inferior, y por último, si se quiere, transformando un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

20. Hidruros apropiados para la reacción de este invento, o sea para convertir el grupo amidocarbonílico o los grupos amidocarbonílicos presentes en los compuestos de partida de la fórmula general II en el grupo metilénico o los grupos metilénicos, son, de una parte, el hidruro de litio-aluminio o el diborano, los cuales se emplean ambos en un disolvente de índole etérea, como por ejemplo el éter dietílico, el tetrahydrofurano, etc. Por otra parte, esta reducción se logra también con hidruro bórico de litio en piridina. Además, puede emplearse tam-



326316

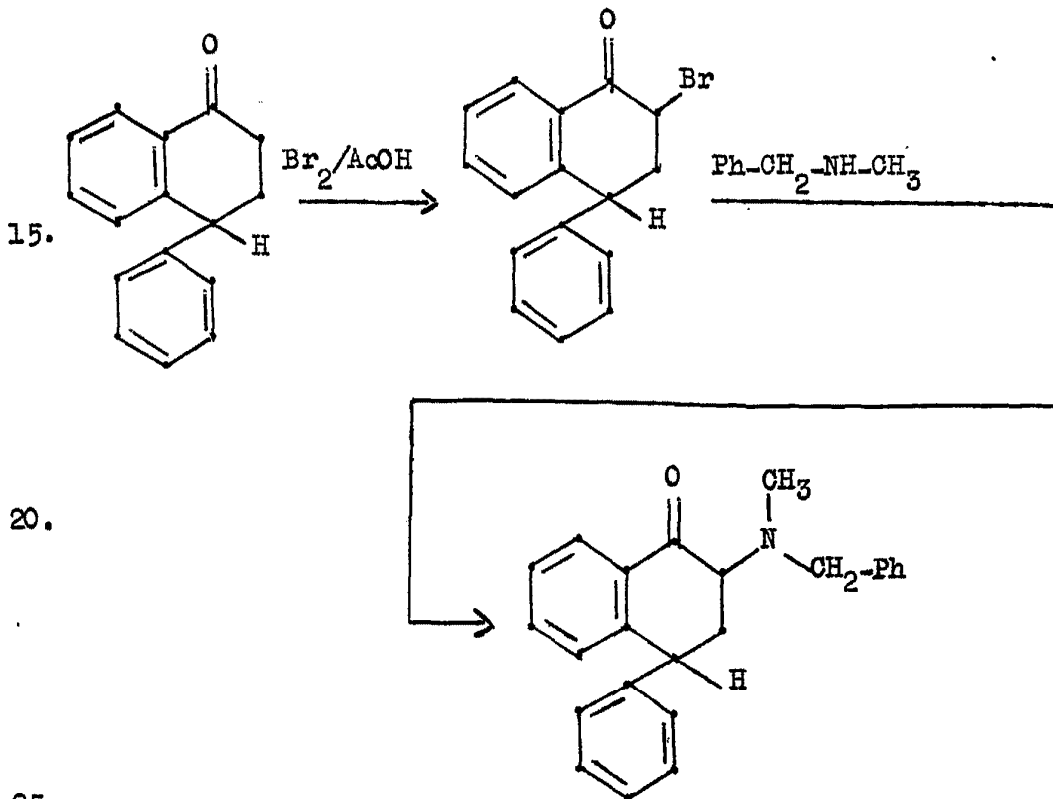
bién hidruro bórico de sodio cuando se transforma el grupo carbonílico para la reducción en la p-toluen-sulfonilhidrazona.

Se prefiere la variante, muy usual, de la reducción con el hidruro de litio-aluminio, la cual se efectúa de manera ya de sí conocida, particularmente en tetrahidrofurano.

5.

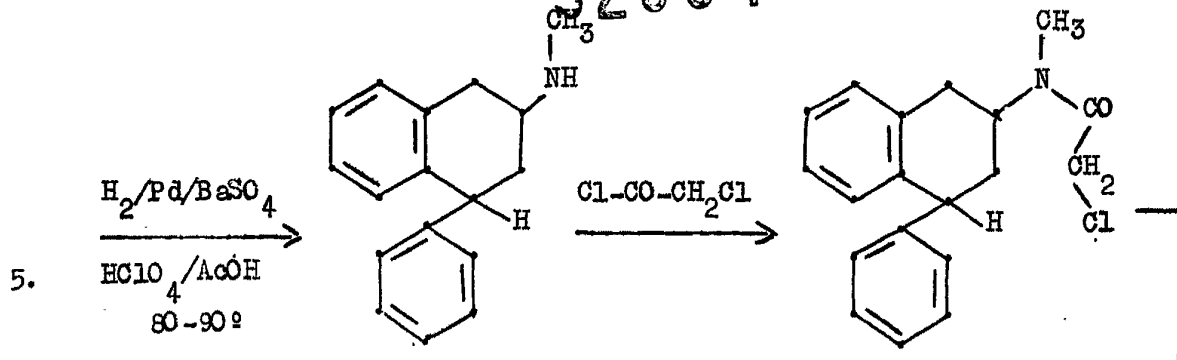
Las materias de partida de la fórmula general II necesarias para la reacción de este invento son a su vez sustancias nuevas, cuya síntesis puede indicarse ilustrativamente con las fórmulas que siguen:

10.



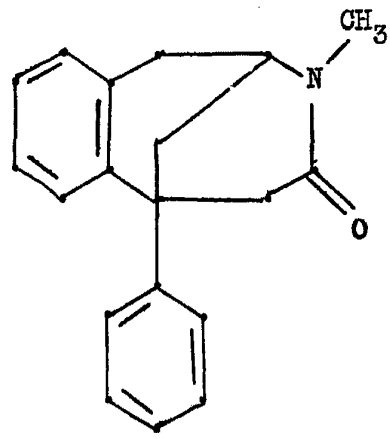


326316



10.

1) NaH
2) calentamiento



15.

20.

De manera análoga se logra la síntesis de los compuestos de partida de la fórmula general II substituidos conforme al significado de X, Y, R₁ y R₂.

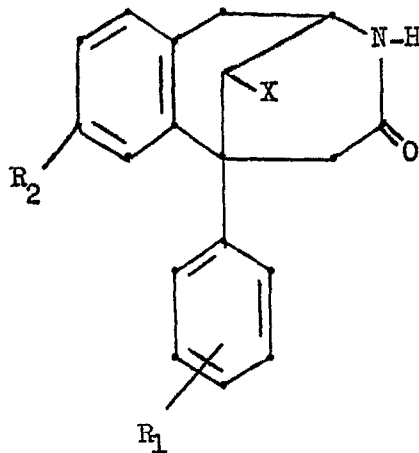
25.

Como compuestos de partida de la fórmula II entran también en consideración los que presentan un grupo amidocarbonílico exocíclico en el átomo de nitrógeno cíclico. Tales compuestos son asequibles transformando un compuesto de la fórmula general III



326316

5.



(III)

10.

en la que

X, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

15.

(compuesto englobado también en la esfera de la fórmula II), de manera ya de sí conocida, en un derivado N-acílico que corresponda a la fórmula II y en el que Y' tenga el significado de Y con excepción de hidrógeno, pero en el que en lugar de un grupo metilénico ligado al átomo de nitrógeno cíclico se halle un grupo carbonílico. Como ejemplo de ello cabe citar

20. la síntesis de la 3-ciclopropilcarbonil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina o la 3-ciclopropilcarbonil-4-ceto-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina a partir de los correspondientes compuestos 3-insustituídos y cloruro de ciclopropilcarbonilo.

25.

La eventual disociación etérea para la conversión de un radical alcoxílico del sustituyente R₂ en el radical



326316

hidroxílico se efectúa por métodos ya de sí conocidos, en particular por tratamiento con ácido bromhídrico al 48%, hirviendo. La eventual conversión de un radical alcanoiloxílico del substituyente R_2 en el grupo hidroxílico se lleva a cabo por hidrólisis, igualmente de manera ya conocida.

5.

Como agentes de alquilación, o sea agentes para la conversión del 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-trialquilemonio, como por ejemplo el cloruro de fenil-trimetilamonio, en presencia de sodio en alcohol absoluto.

10.

Como agentes de alcanoilación, o sea agentes para la conversión del grupo 8-hidroxílico en un grupo alcanoiloxílico inferior, son aptos sobre todo los derivados funcionales reactivos de ácidos alcanocarboxílicos 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.

La conversión ulterior de los compuestos de la fórmula general I con un grupo hidroxílico en la posición 8 en compuestos de la fórmula general I con un grupo alcanoiloxílico tiene importancia cuando, en la reducción de este invento (por ejemplo, con hidruro de litio-aluminio), se ha dissociado un grupo alcanoiloxílico originalmente existente como R_2 .

20.

Como se ve por la fórmula I, los compuestos de este invento pueden hallarse en formas ópticamente isómeras. Así,

25.



326316

- la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo metanobenzazocínico da origen a formas dextrógiras y formas levógiras. Cuando X en la fórmula I es un radical alquílico, son posibles estereo-isómeros, 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.
- 5.
- 10.

- Si se quieren separar formas enantiomorfas, con empleo de un ácido ópticamente activo se forman, de la manera ordinaria, las sales diastereo-isómeras. Todas estas formas isómeras son igualmente objeto del invento.
- 15.

- 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.
- 20.
- 25.

Los ejemplos que siguen explican la realización de los procedimientos de este invento, pero no constituyen en

326316



absoluto las únicas modalidades de ella. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. Bromhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

a) 2-bromo-4-fenil-1-tetralona

10. A una solución de 75 g de 4-fenil-1-tetralona en 400 cc de ácido acético glacial, en reflujo, se añaden 54 g de bromo en 700 cc de ácido acético glacial. Se hierve en reflujo la solución reaccional durante 15 minutos y se la concentra parcialmente, en vacío. La recristalización en ciclohexano de la materia sólida aislada proporciona 65 g (65%) de 2-bromo-4-fenil-1-tetralona, de punto de fusión 92-93,5°.

15. b) 2-metilbencilamino-4-fenil-1-tetralona

20. A una solución de 9,0 g de 2-bromo-4-fenil-1-tetralona en 150 cc éter, se añaden 8,60 g de bencilmetilamina recién destilada. Bajo atmósfera de nitrógeno, se hierve en reflujo la solución reaccional durante 16 horas y se la concentra en vacío. Se malaxa con éter el residuo y, después de refrigeración intensa y malaxación consecutiva de la fase etérea, se obtienen 2,70 g (27%) de 2-metilbencilamino-4-fenil-1-tetralona, de punto de fusión 95-108°.

25.

La recristalización en éter eleva el punto de

326316



fusión hasta 110-118°. El material es muy sensible a la luz y al aire.

c) Clorhidrato de 1-fenil-3-metilaminotetralina

5. Se hidrogena a 80-90°, en presencia de 0,5 g de Pd/BaSO₂ al 10% y 2 cc de ácido perclórico al 72%, una solución de 1,00 g de 2-metilbencilemino-4-fenil-1-tetralona en 40 cc de ácido acético glacial prehidrogenado. Después de la absorción de la cantidad teórica del hidrógeno, se separa el catalizador, se concentra el filtrado en vacío, se basicifica el residuo con solución de hidróxido sódico al 5% y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se trata con carbón y se seca. Después de concentrar, el aceite aislado se trata con ácido clorhídrico etanólico y con éter. Se aíslan 0,45 g (64%)
- 10.
15. de clorhidrato de 1-fenil-3-metil-aminotetralina, de punto de fusión 220-222°.

d) 1-fenil-3-(N-metil-N-cloroacetil)-tetralina

20. Se hierve en reflujo durante 18 horas, con agitación enérgica, una mezcla de 0,15 g de clorhidrato de 1-fenil-3-metilemino-tetralina, 0,30 g de carbonato potásico finamente molido, 0,68 g de cloruro de cloroacetilo y 70 cc de benceno y se extrae la mezcla reaccional con ácido clorhídrico al 5% y con agua. La concentración de la fase bencénica secada proporciona un aceite, del que, después de lenta cristalización en ciclohexano, se obtiene 1-fenil-3-(N-metil-N-cloroacetil)-tetralina,
- 25.

326316



de punto de fusión 80-104°.

e) 3-metil-4-oxo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

5. A una solución de 10 milimoles de 1-fenil-3-(N-metil-N-cloroacetil)-tetralina en 75 cc de benceno se añaden 11 milimoles de hidruro sódico. Se hierve la mezcla en reflujo durante 4 horas y se la descompone cuidadosamente con agua. Después de secar la fase bencénica y de concentrar en vacío, se origina una espuma, la cual, cristalizada de isopropanol, da la
10. 3-metil-4-oxo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina.

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

15. A 2,5 g de hidruro de litio-aluminio en 75 cc de tetrahidrofureno seco se añaden, debajo de argón, 2,5 g de 3-metil-4-oxo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina. Se hierve la mezcla en reflujo durante unas 16 horas y
20. se la descompone cuidadosamente mediante adición de 13 cc de solución saturada de sulfato sódico. Se hierve la mezcla en reflujo durante una hora todavía, se la filtra y se concentra el filtrado. Después de tratamiento con ácido bromhídrico etanólico,
25. el residuo proporciona bromhidrato de 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 25°.

326316



E J E M P L O 2

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

- 5; A una solución de 5,31 g de 8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 100 cc de piridina se añaden por medio de un embudo de goteo 5,02 g de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico en 10 cc de tolueno, con agitación. Se agita la mezcla en reflujo durante 2 y 1/2 horas y a continuación se la concentra hasta sequedad. Se malla el residuo con 100 cc de ácido clorhídrico 1-n y 150 cc de cloroformo, se lava con agua la capa clorofórmica, se la clarifica con carbón, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la exime del disolvente, con lo cual se obtiene 3-ciclopropilcarbonil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina. Se disuelve esta substancia en 50 cc de tetrahidrofurano y, con agitación, se añade la solución, en el curso de 15 minutos, a una suspensión de 3,0 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccional en reflujo durante 15 horas y luego se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición de 30 cc de acetato de etilo y a continuación 50 cc de agua. Con calentamiento y agitación, para obtener un precipitado granuloso, se agregan luego a la mezcla unos 100 g de sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el precipitado y se le lava por 3 veces con 20 cc cada vez de tetrahidrofurano caliente. Se concentra el filtrado hasta sequedad y luego se
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

326316



- trata el residuo con 50 cc de hidróxido amónico acuoso y cloroformo. Se separa la capa cloroformica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la concentra hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloroformo da
5. 3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 226-228°. Una nueva recristalización en n-butanol eleva el punto de fusión hasta 231-233°.

- La base libre es transformada en el clorhidrato por tratamiento con cloruro de hidrógeno alcohólico y recristalizada en acetona; punto de fusión 264-266°.
- 10.

- Después de recristalizar el clorhidrato en isopropanol, se obtiene isopropanolato de clorhidrato de 3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de agujas blancas, de punto de fusión 194-196°. Después de 20 horas de secado a 80° C/0,4 mm, el punto de fusión no se altera. Los análisis del compuesto apuntan la presencia de 1 mol de disolvente de cristalización en la molécula.
- 15.

20. De manera análoga se obtienen:

- a partir de 3-formil-8-hidroxi-11-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,

- la 3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 227-228°;
- 25.

- a partir de 1-3-n-propionil-8-hidroxi-11-metil-6-fenil-1,2

- 16 326316



3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,

la 1-11-metil-8-hidroxi-3-n-propil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, cuyo isopropanolato de clorhidrato funde a 217-220°;

5.

- a partir de 3-acetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,

la 3-etil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina;

10.

- a partir de 3-acetil-4-oxo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,

la 3-etil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina;

15.

- y a partir de 3-formil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,

la 3-metil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, cuyo clorhidrato funde a 158-159°.

20.

EJEMPLO 3

3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

25.

Se calientan a 160-165°, durante 12 minutos, 2,0 g de 3,11-dimetil-8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-

-17
326316



- 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 extractos y, recristalizando el residuo en isopropanol,
5. se obtiene la 3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 227-228°.

E J E M P L O 4

10. 1-8-acetoxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

- Se tratan con solución concentrada de hidróxido amónico 1,97 g de clorhidrato de 1-3,11-dimetil-8-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina y se aísla
15. la base libre. Después de secar en una estufa de vacío, se recristaliza la base en éter. Luego se la hierve en reflujo durante 1 hora con 4,50 cc de anhídrido acético. Se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, se disuelve el residuo en cloroformo y se la lava con solución saturada de bicarbonato sódico hasta que la fase acuosa da reacción alcalina.
20. Se lava la capa clorofórmica, se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se la trata con carbón animal, se la filtra y se la concentra hasta sequedad. Quedan 1,58 g de un residuo semicristalino. Mediante recristalización en isopropanol, se obtiene
25. el compuesto acetoxílico, cristalino e incoloro, de punto de fusión 172-174° (rendimiento, 81%).

326316



De manera análoga, empleando los correspondientes anhídridos, se preparan:

5. -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°, $[\alpha]_D^{27}$: -80° C (c = 4,27, en CHCl_3);

-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°, $[\alpha]_D^{26}$: - 73° (c = 1,20, en metanol);

10. - y la 1-3,11beta-dimetil-8-pentanoiloxilo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de punto de fusión 94-95°, $[\alpha]_D^{26}$: -79° (c = 5,09 en metanol).

EJEMPLO 5

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

20. Se concentra hasta un volumen de 700 cc una solución de 43,94 g de d,1-8-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-(+)-mendélico 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 levógiro diastereómera. Después del enfriamiento de la mezcla, se separa la sal por filtración;

25. punto de fusión, 223-237°, $[\alpha]_D^{20}$: -13,5° (c = 1,0; R = 2 dm. MeOH).

326316



5. La base levógira ópticamente activa se libera disolviendo la sal en parte en 2100 cc de agua hirviente 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).

10. La sal dextrógira del ácido mandélico y la base libre correspondiente se aislan 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 dextrógiro en forma de prismas, de punto de fusión 274-278°, $[\alpha]_D^{26}$: + 85° (c = 0,623, l = 2 dm, MeOH).

EJEMPLO 6

20. Disociación de la d,l-8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica con una combinación de ácido acético y ácido mandélico

25. Se suspenden en 450 cc de metanol absoluto 58,7 g de 8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina racémica y se calienta la mezcla a 60-75°, mientras se agita. A continuación se trata con 6,0 g de ácido

326316



acético en 25 cc de etanol y luego con 15,2 g de ácido L-(+)-mandélico sólido. Los componentes de la reacción se lavan con 75 cc de etanol en el recipiente reaccional.

- Con la adición del ácido L-(+)-mandélico se produce la disolución completa de la mezcla reaccional. Se mantiene la solución límpida, de color amarillo claro, algunos minutos a 60-70° y a continuación se la enfría hasta la temperatura ambiente, despacio y agitando. El producto de la reacción precipita a unos 65°. Esto se produce al cabo de unos 10 minutos, cuando se enfría la solución de 75°, y al cabo de 1 minuto aproximadamente, cuando la solución está ya a 60-65°.

- Se separa por filtración el precipitado cristalino, se le lava con etanol y se le seca en vacío hasta constancia de peso. El rendimiento es de 38,4 g (86% del teórico).
15. Punto de fusión, 220-223° (descomposición), $[\alpha]_D^{27} = -2,5^\circ$ (C = 1,4; MeOH). La recristalización de 18,4 g de producto bruto en 350 cc de etanol al 92% (en volúmenes) da 11,7 g de sal levógiro pura de adición de ácido L-(+)-mandélico a 8-hidroxi-3,11-dimetil-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-
20. 3-benzazocina, de punto de fusión 227-228° (descomposición), $[\alpha]_D^{28} : -41^\circ$ (c = 1,78; MeOH).

E J E M P L O 7

25. 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina

Se obtiene 8-metoxi-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina por adición de 100 cc de

326316



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

5. 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°. El clorhidrato de la base se recristaliza a partir de etanol absoluto. Punto de fusión, 330°.

10.

- - - - -

326316



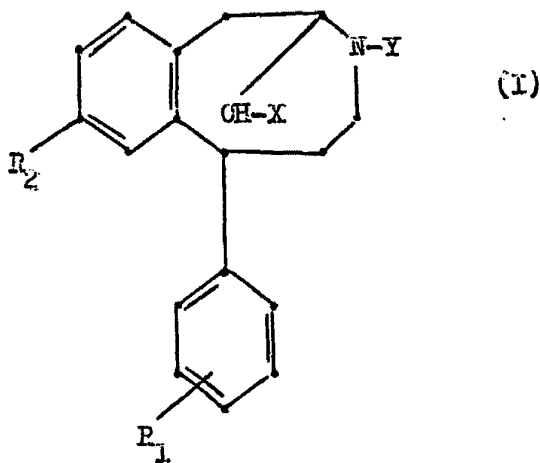
N O T A

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 1.965.

5.

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

10.



15.

20.

en la que

R_1 significa hidrógeno, halógeno, el grupo trifluorometílico o el grupo hidroxílico,

R_2 significa hidrógeno, el grupo hidroxílico o un radical alcoxílico o alcanoiloxílico inferior,



326316

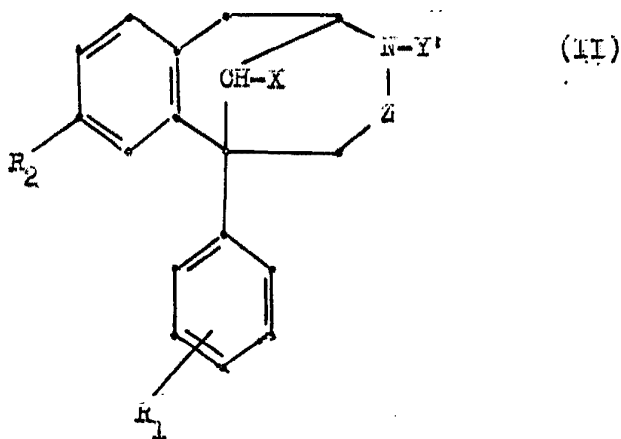
5. Y significa hidrógeno o un radical alquílico, alquénico o alquínico inferior, pudiendo el radical alquílico o alquénico estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo hidroxílico o un radical fenílico, nitrofenílico o aminofenílico, o bien significa un radical cicloalquilmetílico y

X significa hidrógeno o un radical alquílico inferior,

10.

y de sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

25.

en la que

- a) Z significa un grupo carbonílico e
Y' tiene el significado de Y según se define en la fórmula I,



326316

- o bien
- b) Z significa un grupo metilénico o carbonílico e Y' tiene el significado de Y , con la excepción de hidrógeno, aún cuando presenta un radical de tal índole en lugar de un grupo metilénico o carbonílico ligado al átomo de nitrógeno cíclico,
5. con un hidruro apropiado, hasta la conversión del grupo amidocarbonílico, o los grupos amidocarbonílicos, en el grupo metilénico, o en los grupos metilénicos; convertirse, si se quiere, un compuesto de la fórmula I en el que R_2 signifique un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo, por disociación de éter o por hidrólisis, en un compuesto englobado igualmente en la fórmula I, en el que R_2 significa el grupo hidroxílico; o bien, si se quiere, transformarse un compuesto de tal índole, por tratamiento con un agente de alquilación o respectivamente alcanoilación correspondiente al significado de R_2 , en un compuesto de la fórmula I en el que R_2 signifique un radical inferior de alcoxilo o alcanoiloxilo;
10. y, por último, si se quiere, transformarse un compuesto de la fórmula I en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.
- 15.
- 20.

2. Procedimiento para la síntesis de nuevas metanobenzazocinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de mayo de 1966.

P. a. **JAIMÉ ISERN**

Firmado: LUIS REY PADILLA