



418038

P.- 55.326

27376 B

Case DN 2331 A  
PBW (SDG) Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de STERLING BRUG INC.

entidad norteamericana

Int Cl.: C07D, A61J

establecida en 90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York,  
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 2,6-METANO-3-  
BENZAZOCINA"

(Clase Internacional C07d)

418038

26

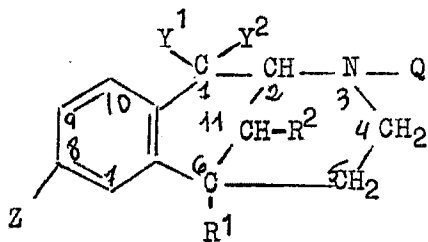


La presente invención se refiere a la preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocinas.

5 Los compuestos de la invención, según se indica más adelante, son útiles como depresores del sistema nervioso central, siendo útiles más en particular como analgésicos y como antagonistas de analgésicos fuertes, tal como meperidina, fenazocina y morfina.

10 Un primer aspecto de la invención trata de nuevas 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(Y<sup>1</sup>)-1-(Y<sup>2</sup>)-3-(Q)-8-(Z)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas, que tienen en forma de base libre la fórmula:

15



Fórmula I

20

Y<sup>1</sup> es hidroxilo o un aciloxi que es alcanóiloxi que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, alque-  
noíloxi que tiene uno o dos dobles enlaces y que tie-  
ne de 4 a 22 átomos de carbono; Ar-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-CO-O-, donde  
25 m es un entero de 0 a 2, y Ar es fenilo, opcionalmente

418038



sustituído con de 1 a 3 alcoholes que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halo, trifluorometilo, dialcoholamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y/o alcanóilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; fenoxiacetoxi; naftalenocarboniloxi; piridinocarboniloxi; (cicloalcohol o fluorocicloalcohol)- $C_mH_{2m}-CO-O-$  que tiene un total de 4 a 10 átomos de carbono, de los que de 3 a 7 son átomos de carbono de anillo en cicloalcohol, y donde m es un entero de 0 a 2, alcoholcarbonato que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, carbamiloxi, o (mono- o dialcohol)-carbamiloxi que tiene de 2 a 9 átomos de carbono;

$Y^2$  es hidrógeno, alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $Ar^1-C_nH_{2n}-$ , donde n es un entero de 0 a 4, y  $Ar^1$  es fenilo sinsustituir, o fenilo sustituido con de 1 a 3 miembros del grupo que consta de alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y dialcoholamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono; o

$Y^1$  e  $Y^2$ , considerados conjuntamente, representan oxo;

Q es alcohol que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 2,2-dialcoxi etilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, alquinilo que tiene de 3 a 6 átomos de

418038



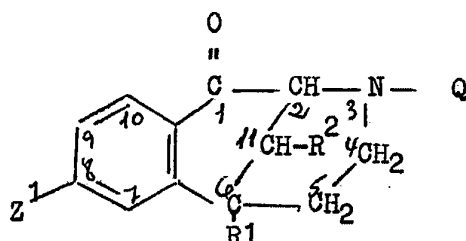
carbono, (cicloalcohol o fluorocicloalcohol)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-  
 donde n es un entero de 0 a 4 y donde el cicloalcohol  
 tiene de 3 a 7 átomos de carbono de anillo y  
 tiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, o

5 Ar<sup>2</sup>-C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-, donde p es un entero de 1 a 4 y Ar<sup>2</sup> es  
 fenilo o es fenilo sustituido con amino, nitro, al-  
 canoílamo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,  
 alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alco-  
 hilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halo o  
 10 trifluorometilo, sin que el grupo Q tenga, en todos  
 los casos, ningún átomo de carbono en alfa terciario;

Z es hidrógeno, hidroxilo o uno de los  
 grupos aciloxi definidos por Y<sup>1</sup>; y

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno o alcoholo que tiene  
 de 1 a 4 átomos de carbono;  
 o sus sales de adición de ácido.

Un segundo aspecto de la invención estriba  
 en nuevas 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(Q)-8-(Z<sup>1</sup>)-  
 -6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas que tienen,  
 20 en forma de base libre, la fórmula:



Fórmula II

25

418038



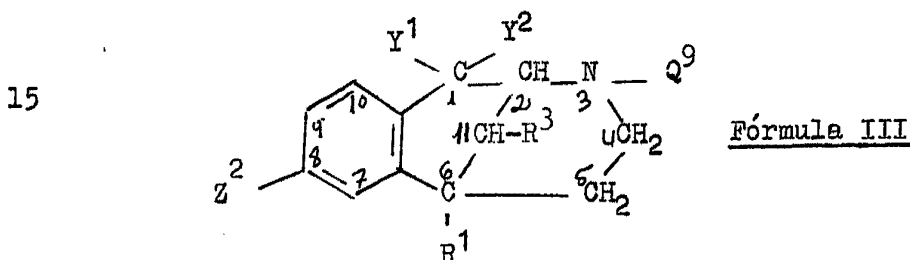
donde

Q, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el mismo significado que en la fórmula I; y

Z<sup>1</sup> es alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquenciloxi que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

y sus sales de adición de ácido.

En un tercer aspecto de la invención, es-  
 triba en nuevas 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(Y<sup>1</sup>)-(Y<sup>2</sup>)-3-  
 -metil-(Z<sup>2</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas  
 que tienen, en forma de base libre, la fórmula:



20 donde:

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, consideradas individualmente, tie-  
 nen el mismo significado que en la fórmula I; o

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, consideradas conjuntamente, repre-  
 sentan oxo;

25 Q<sup>9</sup> es metilo o etilo;

418038

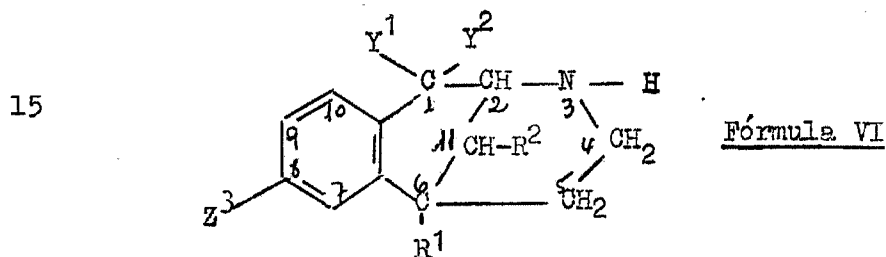


R<sup>1</sup> tiene el mismo significado que en la fórmula I;

R<sup>3</sup> es alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

5           Z<sup>2</sup> es uno de los miembros definidos por Z en la fórmula I y por Z<sup>1</sup> en la fórmula II; y sus sales de adición de ácido.

La invención trata también de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-(Y<sup>1</sup>)-1-(Y<sup>2</sup>)-8-(Z<sup>2</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-  
10 -metano-3-benzazoxinas que tienen, en forma de base libre, la fórmula:



20           donde:

          Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, consideradas individualmente, tienen el mismo significado que en la fórmula I; o

          Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, considerados conjuntamente, representan oxo;

25           R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el mismo significado que en

418038

26



la fórmula I; y

$Z^2$  tiene el mismo significado que en la fórmula III;

y sus sales de adición de ácido.

5                   Debido a la presencia de la agrupación amino básica, las formas de base libre representadas por las anteriores fórmulas I, II, III y VI reaccionan con ácidos orgánicos e inorgánicos, formando sales de adición de ácido. Las formas de sal de adición de ácido se preparan a partir de cualquier ácido orgánico o inorgánico. Se obtienen de manera usual, por ejemplo mediante mezcla directa de la base con el ácido, o bien, cuando esto no es apropiado, disolviendo por separado uno u otro de la base y el ácido, o ambos, en agua o en un disolvente orgánico, y mezclando las dos soluciones, o disolviendo tanto la base como el ácido juntos en un disolvente. La sal de adición de ácido resultante es aislada por filtración, si es insoluble en el medio de reacción, o por evaporación del medio de reacción para dejar la sal de adición de ácido como residuo. Los restos o aniones de ácido de estas formas de sal no son en sí mismos ni nuevos ni críticos, y por tanto pueden ser cualquier anión ácido o sustancia tipo ácido capaz de formación de sal con la base.

10

15

20

25

22.11.73

418038



Entre los ácidos representativos para la formación de las sales de adición de ácido se incluyen el ácido fórmico, ácido acético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido tánico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido piromúxico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido ascórbico, penicilina, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido 3,5-dinitrobenzoico, ácido antranílico, ácido cólico, ácido 2-piridinocarboxílico, ácido pamoico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido pícrico, ácido quínico, ácido trópico, ácido 3-indolacético, ácido barbitúrico, ácido sulfámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido isetiónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido butilarsonico, ácido metanofosfónico, resinas ácidas, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido arsénico, y similares.

Todas las sales de adición de ácido son útiles como fuentes de la forma de base libre, por reacción con una base inorgánica. Así, se apreciará

418038



que si una o más de las características, tales como solubilidad, peso molecular, aspecto físico, toxicidad o similares, de una base o de una sal de adición de ácido de la misma dadas, hacen a aquellas forma  
5 inadecuada para el objeto deseado, puede ser convertida fácilmente en otra forma más adecuada. Para fines farmacéuticos se emplean, desde luego, las sales de adición de ácido de ácidos relativamente no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clor-  
10 hídrico, ácido láctico, ácido tartárico, y similares.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas de isomería estereoquímica, es decir, isómeros ópticos e isómeros geométricos. Si se desea, el aislamiento o la producción de una forma estereoquí-  
15 mica determinada puede efectuarse por aplicación de los principios generales conocidos en la técnica anterior. En la nomenclatura aquí empleada para los compuestos, "ax" quiere decir axial, y "eq" ecuatorial, y las configuraciones se dan con referencia al anillo  
20 hidroaromático. Así, los compuestos 6(eq),11(ax) tienen configuración cis, mientras que los compuestos 6(eq),11(eq) tienen configuración trans.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido son útiles como depresores del sis-  
25 tema nervioso central, y más en particular son útiles

418038



como analgésicos y antagonistas de analgésicos fuertes  
tales como meperidina y morfina. Estos compuestos de  
la invención pueden ser administrados de la misma ma-  
nera que los analgésicos y antagonistas de analgésicos  
5 fuertes conocidos, es decir, por vía parenteral u oral,  
en cualquiera de las formas farmacéuticas usuales, tal  
como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, tabletas,  
cápsulas y similares. Las especies de éster en las que  
Z es aciloxi se usan cuando se desea tener actividad  
10 prolongada.

Como se verá en lo que sigue, muchas de las  
especies de fórmula I son fácilmente interconvertibles  
por reacciones simples y bien conocidas, tales como  
reducción, oxidación, hidrólisis, esterificación, N-aci-  
15 lación, eterificación y similares, de manera que son  
también útiles como compuestos intermedios entre sí.

Los compuestos de fórmulas II, III ( $Q^9$  = me-  
tilo) y VI, y sus sales de adición de ácido, son úti-  
les como compuestos intermedios para la preparación de  
20 los compuestos de fórmula I. Además, muchas especies  
de estos compuestos intermedios, por ejemplo las espe-  
cies de fórmula II en que  $Z^1$  es metoxi y las especies  
de fórmula VI en que  $Z^2$  es hidroxilo, aciloxi o metoxi,  
son también útiles como analgésicos y antagonistas de  
25 analgésicos fuertes, pero en general tienen una actividad

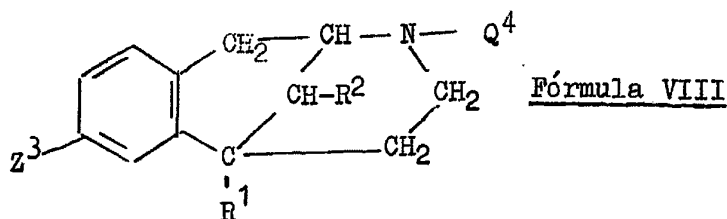


considerablemente menor que la de los correspondientes  
 compuestos de fórmula I. Tras proteger cualquier gru-  
 po hidroxilo por esterificación o eterificación, los  
 compuestos N-metílicos de fórmula III pueden ser N-des-  
 5 metilados por reacción primero con bromuro de cianóge-  
 no, e hidrolizando luego con ácido diluido, o redu-  
 ciendo con hidruro de litio y aluminio, produciendo  
 así las nor-bases correspondientes.

La manera y el procedimiento de hacer y usar  
 10 la invención, y la mejor forma considerada por el  
 autor para efectuar la invención, serán descritas a  
 continuación de manera que se permita hacerla y usar-  
 la a cualquier persona versada en la técnica a que  
 pertenece.

15 Según la presente invención, los compuestos  
 de las fórmulas I, II y III se obtienen oxidando  
 1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-(Q<sup>4</sup>)-8-(Z<sup>3</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-  
 -2,6-metano-3-benzazocina, que tiene la fórmula:

20



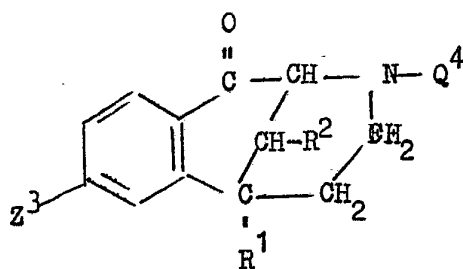
25

418038



con cromo (VI) en medio ácido, produciendo 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(Q<sup>4</sup>)-8-(Z<sup>3</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocina, que tiene la fórmula:

5



Fórmula IX

10

donde, en cada una de las fórmulas VIII y IX:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el mismo significado que en la fórmula I;

15

Q<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, alcoholo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 2,2-dialcoxietilo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, (cicloalcoholo o fluorocicloalcoholo)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-, donde n es un entero de 0 a 4 y donde el cicloalcoholo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y tiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, y Ar<sup>3</sup>-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>-, donde r es un entero de 2 a 4 y Ar<sup>3</sup> es fenilo o es fenilo sustituido con nitro, alcanoílamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, halo o trifluorometilo; y

25

22.11.73



$Z^3$  es hidrógeno, alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

(En el grupo  $Q^4$  no se incluyen el bencilo o bencilo sustituido porque éstos son atacados por el agente oxidante). El medio oxidante para esta reacción se prepara convenientemente disolviendo trióxido de cromo en una solución de un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o similares, o en anhídrido acético, ácido tricloroacético y otro ácido orgánico adecuado, o mezclas de ellos. En estos medios, la especie de cromo(VI) es el ácido crómico o un compuesto de cromilo, es decir, cloruro de cromilo, acetato de cromilo, sulfato de cromilo, o similares, o mezclas de ellos, según los casos. La velocidad de oxidación depende de la estructura del material de partida y de la especie concreta de cromo(VI) empleada, pero, en términos generales, se producen velocidades de reacción satisfactorias a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 20 y 100°C.

La oxidación de los compuestos de fórmula VIII en los que  $Q^4$  es hidrógeno con cromo(VI) en medio ácido, según el procedimiento antes mencionado, tiene como resultado la introducción de un grupo oxo en po-

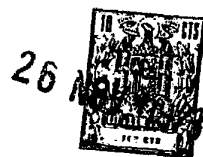
418038



sición 1, produciendo 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-  
-(Z<sup>3</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas (fór-  
mula IX, más adelante, donde Q<sup>4</sup> es hidrógeno). Estas  
especies proporcionan fácil acceso a los otros miem-  
5 bro de los materiales de partida de 1,2,3,4,5,6-hexa-  
hidro-1-(Y<sup>1</sup>)-1-(Y<sup>2</sup>)-8-(Z<sup>2</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-  
-3-benzazocina deseados. Así, por ejemplo, calentando  
las 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-alcoxi-6-(R<sup>1</sup>)-11-  
(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas con ácido yodhídrico o  
10 ácido bromhídrico concentrados, se obtienen 1,2,3,4,5,6-  
hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-  
benzazocinas. Estas últimas, si se desea, pueden ser  
luego O-aciladas por métodos usuales para esterifica-  
ción de fenoles, para introducir los diversos grupos  
15 aciloxi definidos por Y<sup>1</sup>, que desde luego también es-  
tán abarcados en Z, produciendo así los deseados éste-  
res 8-aciloxi correspondientes; o bien, alternativa-  
mente, si se desea, el grupo 8-hidroxilo puede ser  
eterificado apropiadamente por métodos usuales de ete-  
20 rificación de fenoles, para convertirle en el grupo  
8-alquenciloxi que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o  
el grupo 8-difluorometoxi, o el grupo 8-trifluorome-  
toxi.

El compuesto en el que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son oxo pue-  
25 de ser reducida por tratamiento con cualquier medio

418038



reductor adecuado, eficaz para convertir el grupo 1-oxo en un grupo 1-hidroxilo sin afectar a ninguno de los enlaces etilénicos que estén presentes.

5 Por ejemplo, el hidruro de aluminio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, y, cuando haya grupos éster o ciano presentes y se desee dejarlos intactos, borohidruro sódico o hidruro de litio y tri-terc-butoxialu-  
10 minio, proporcionan generalmente resultados satisfactorios. Cuando no hay enlaces etilénicos alifáticos presentes, o cuando se desee reducir tales enlaces, se puede emplear hidrogenación catalítica.

Aquellas 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(Q<sup>6</sup>)-  
15 -8-(Z)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocinas que no tienen, aparte del grupo 1-oxo, ningún grupo que sea susceptible de reacción con reactivos de Grignard, es decir, las 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(Q<sup>6</sup>)-8-(Z<sup>3</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas, pueden ser hechas reaccionar, según una reacción de  
20 Grignard, con un reactivo de Grignard que tenga la fórmula Y<sup>3</sup>-Mg-halógeno, produciendo 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-hidroxi-1-(Y<sup>3</sup>)-3-(Q<sup>6</sup>)-8-(Z<sup>3</sup>)-6-(R<sup>1</sup>)-11-(R<sup>2</sup>)-2,6-metano-3-benzazocinas, donde:

25 Y<sup>3</sup> es uno de los miembros de Y<sup>2</sup> en la fórmula I, distinto de hidrógeno;



418038

$R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que en la fórmula I;

$Z^3$  tiene el mismo significado que en la fórmula IX; y

5  $Q^6$  es hidrógeno, alcoholilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquenoilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquenoilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 miembros del grupo que consta de cloro, fluor y bromo, unidos a carbono  
10 etilénico, alquinoilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, (cicloalcoholil o fluorocicloalcoholil)- $C_nH_{2n}$ -, donde n es un entero de 0 a 4 y donde el cicloalcoholilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono de anillo y tiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, 2- o 3-cicloalquenoilo, donde el cicloalquenoilo tiene 5 o 6 átomos de carbono de anillo y tiene un total de 5 a 8 átomos de carbono, cicloalquenoil- $C_pH_{2p}$ -, donde p es un entero de 1 a 4 y donde el cicloalquenoilo tiene 5 o 6 átomos de carbono y tiene un total de 5 a 8 átomos de carbono,  
15 o  $Ar^4-C_pH_{2p}$ -, donde p es un entero de 1 a 4 y  $Ar^4$  es fenilo o fenilo sustituido con alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, sin que el miembro  $Q^6$ , en todos los casos, tenga átomo de carbono en alfa terciario alguno.  
20  
25 Esta reacción se efectúa bajo las condiciones usuales

418038



5 de reacción de Grignard, es decir, en un medio de éter dietílico anhidro, siendo descompuesto el aducto de Grignard inicialmente obtenido por tratamiento con ácido acuoso débil, por ejemplo solución acuosa de cloruro amónico, para liberar el producto deseado de carbinol terciario.

10 Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son alcoóloxi, se incluyen, por ejemplo, el formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, 2-metilbutanoóloxi, pivaliloxi, 3-metilpentanoóloxi, 3,3-dimetilbutanoóloxi, 2,2-dimetilpentanoóloxi, docosanoóloxi, 7,7-dimetil-octanoóloxi, y similares.

15 Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son alquenoóloxi, se incluyen, por ejemplo, crotoniloxi, 9-octadecenoóloxi, 2,5-hexadienoóloxi, 3,6-octadienoóloxi, 10,13-octadecadienoóloxi, 5,13-docosadienoóloxi, y similares.

20 Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son  $Ar-C_mH_{2m}CO-O-$  se incluyen, por ejemplo, benzoóloxi, p-toluiloxi, m-toluiloxi, o-toluiloxi, o-etilbenzoóloxi, p-terc-butylbenzoóloxi, 3,4-dimetilbenzoóloxi, 2-metil-4-etilbenzoóloxi, 2,4,6-trimetilbenzoóloxi, p-anisóloxi, m-anisóloxi, o-anisóloxi, m-isopropoxibenzoóloxi, p-n-butoxibenzoóloxi, 3-metoxi-4-etoxiben-

25

418038



zoíloxi, 3,4,5-trimetoxibenzoíloxi, 2,4,6-trietoxibenzoíloxi, o-yodobenzoíloxi, m-bromobenzoíloxi, p-clorobenzoíloxi, p-fluorobenzoíloxi, 2-bromo-4-clorobenzoíloxi, 2,4,6-triclorobenzoíloxi, p-trifluorometilbenzoíloxi, 2,4,-di-(trifluorometil)-benzoíloxi, 2-metil-4-metoxibenzoíloxi, 3-cloro-4-etoxibenzoíloxi, p-dimetilaminobenzoíloxi, m-dietilaminobenzoíloxi, p-dibutilaminobenzoíloxi, p-(N-metil-N-etilamino)-benzoíloxi, o-acetamidobenzoíloxi, m-propionamidobenzoíloxi, p-hexanoílamino-  
10 benzoíloxi, fenilacetoxi, alfa-fenilpropioniloxi, beta-fenilpropioniloxi, m-metilfenilacetoxi, p-isobutilfenilacetoxi, beta-(p-etilfenil)-propioniloxi, p-metoxifenilacetoxi, m-isobutoxifenilacetoxi, 3,4-dietoxifenilacetoxi, beta-(3,4,5-trimetoxifenil)-propioniloxi, p-clorofenilacetoxi, alfa-(m-bromo-  
15 fenil)-propioniloxi, m-trifluorometilfenilacetoxi, beta-(p-trifluorometilfenil)-propioniloxi, beta-(3-metil-4-clorofenil)-propioniloxi, 3-cloro-4-acetamidofenilacetoxi, beta-(p-acetamidofenil)-propioniloxi, y similares.  
20

Cuando  $Y^1$ , Z y  $Z^2$  en estas fórmulas son naftalenocarboniloxi, se incluyen el 1-naftalenocarboniloxi y 2-naftalenocarboniloxi.

Cuando  $Y^1$ , Z y  $Z^2$  en estas fórmulas son piridinocarboniloxi se incluyen el picolinoíloxi (2-piri-  
25

418038



dinocarboniloxi), nicotinoíloxi (3-piridinocarboniloxi) e isonicotinoíloxi (4-piridinocarboniloxi).

Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son (cicloalcohol o fluorocicloalcohol)- $C_{m_1}H_{2m_1}-CO-O-$ , se incluyen, por ejemplo, el ciclopropanocarboniloxi, 1-metilciclopropanocarboniloxi, 2-hexilciclopropanocarboniloxi, 2-metilciclopropanocarboniloxi, 1,3-dimetilciclobutanocarboniloxi, 3,3-dimetilciclobutanocarboniloxi, ciclopentanocarboniloxi, 1-metil-3-isopropilciclopentanocarboniloxi, ciclohexanocarboniloxi, cicloheptanocarboniloxi, alfa-metilciclopropanoacetoxi, 1-metilciclopropanoacetoxi, 2-amilciclopropanoacetoxi, ciclopropanopropioniloxi, alfa-metilciclopropanopropioniloxi, 2-isobutilciclopropanopropioniloxi, ciclobutanopropioniloxi, ciclopentanopropioniloxi, ciclohexanoacetoxi, 4-metilciclohexanoacetoxi, 4-metilcicloheptanoacetoxi, cicloheptanopropioniloxi, 1-fluorociclopropanocarboniloxi, 2-fluorociclopropanocarboniloxi, 1,2-difluorociclopropanocarboniloxi, 2,2-difluorociclopropanocarboniloxi, 3,3-difluorociclohexanocarboniloxi, 3-(1,3-difluorociclohexanocarboniloxi), y similares.

Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son alcoholcarbonato, se incluyen, por ejemplo el metilcarbonato, etilcarbonato, isopropilcarbonato, amilcarbo-

418038



nato, 3,3-dimetilbutilcarbonato, y similares.

Cuando  $Y^1$ ,  $Z$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son (mono- o dialcohol)-carbamiloxi, se incluyen, por ejemplo, el metilcarbamiloxi, etilcarbamiloxi, terc-butilcarbamiloxi, octilcarbamiloxi, dimetilcarbamiloxi, N-metil-N-etilcarbamiloxi, dibutilcarbamiloxi, y similares.

Cuando  $Y^2$  e  $Y^3$  en estas fórmulas son alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se incluyen, por ejemplo, el metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, amilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares.

Cuando  $Y^2$  e  $Y^3$  en estas fórmulas son  $Ar^1-C_nH_{2n}$ , se incluyen, por ejemplo, el fenilo, bencilo, p-tolilo, m-tolilo, o-tolilo, m-etilbencilo, m-terc-butilbencilo, 3,5-dimetilbencilo, 3-etil-4-etilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-metoxibencilo, m-metoxibencilo, m-propoxibencilo, p-terc-butoxibencilo, 3-metoxi-4-etoxibencilo, p-metoxifenilo, o-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,4,6-trietoxifenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, p-dimetilaminofenilo, m-dietilaminofenilo, p-dibutilaminofenilo, p-(N-metil-N-etilamino)-fenilo, fenetilo, alfa-fenilpropilo, beta-fenilpropilo, m-metilfenetilo, p-isobutilfenetilo, beta-(p-etilfenil)-propilo, p-metoxifenetilo, m-iso-

26  
418038



butoxifenetilo, 3,4-dietoxifenetilo, beta-(3,4,5-tri-  
metoxifenil)-propilo, y similares.

5 Los grupos Q y Q<sup>4</sup>, según aquí se usan, no  
tienen átomos de carbono en alfa terciarios, es decir,  
el átomo de carbono de estos grupos monovalentes que  
lleva el enlace de valencia libre (que, desde luego,  
está unido al átomo de nitrógeno en los respectivos  
compuestos implicados) tiene al menos un átomo de  
hidrógeno unido al mismo.

10 Cuando Q y Q<sup>4</sup>, según aquí se usan, son al-  
coholo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, se in-  
cluyen, por ejemplo, el propilo, isopropilo, butilo,  
sec-butilo, amilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 3-me-  
tilhexilo, octilo, 2,4-dimetilhexilo, isooctilo, y  
15 similares.

Cuando Q en estas fórmulas es alquenido, se  
incluyen, por ejemplo, el alilo, 2-metil-2-propenilo,  
2-butenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 2-hexe-  
nilo, 3-hexenilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-dimetil-  
20 -2-butenilo, y similares.

Cuando Q en estas fórmulas es haloalquenido,  
se incluyen, por ejemplo, el 3-cloro-2-butenilo, 2,3-  
-dicloro-2-butenilo, 2-bromo-2-butenilo, 2,3-difluoro-  
-3-cloro-2-propenilo, 2-cloro-2-propenilo, 2-bromo-2-  
25 -propenilo, 2-fluoro-2-propenilo, 3-cloro-2-propenilo,  
3-bromo-2-propenilo, 3,3-difluoro-2-propenilo, 2,3-

418038



difluoro-2-propenilo, 4-cloro-3-pentenilo, 2-cloro-  
-3-metil-2-butenilo, 5-bromo-5-hexenilo, y simila-  
res.

5 Cuando Q en estas fórmulas es cianoalcohilo,  
se incluyen, por ejemplo, el cianometilo, 2-cianoetilo,  
2-cianopropilo, 4-cianobutilo, y similares.

10 Cuando Q en estas fórmulas es (mono- o di-  
cianoalquenilo), se incluyen, por ejemplo, el 3-ciano-  
-2-propenilo, 4-ciano-2-butenilo, 4-ciano-3-butenilo,  
3-ciano-3-butenilo, 5-ciano-2-pentenilo, 3,3-diciano-  
-2-propenilo, 2,3-diciano-2-butenilo, y similares.

15 Cuando Q, según aquí se usa, es 2,2-dialcoxi-  
etilo, se incluyen, por ejemplo, el 2,2-dimetoxietilo,  
2,2-dietoxietilo, 2,2-diisopropoxietilo, 2,2-dibuto-  
xietilo, y similares.

Cuando Q en estas fórmulas es alquinilo, se  
incluyen, por ejemplo, el propargilo, 2-butinilo, 2-  
pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-pentinilo, y simila-  
res.

20 Cuando Q y Q<sup>4</sup> en estas fórmulas son (cicloal-  
cohol o fluorocicloalcohol)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> -, se incluyen, por  
ejemplo, el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  
ciclohexilo, cicloheptilo, 1-metilciclopropilo, 2-me-  
tilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 3,3-dietilci-  
25 clohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ci-

418038



5 clopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 2-ciclopentiletilo, 3-ciclohexilbutilo, (1-fluorociclopropil)-metilo, 2-fluorociclopropilmetilo, (1,2-difluorociclopropil)-metilo, 2,2-difluorociclopropilmetilo, 2,2,3-trifluorociclopropilmetilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropilmetilo, 2-fluorociclobutilmetilo, 3,3-difluorociclohexilmetilo, 3-(1,3-difluorociclohexil)propilo, y similares.

10 Cuando Q en estas fórmulas es 2- o 3-cicloalqueno, se incluyen, por ejemplo, el 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 4-metil-2-ciclopentenilo, 3-etil-3-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 3,4-dimetil-2-ciclohexenilo, y similares.

15 Cuando Q en estas fórmulas es cicloalqueno  $C_pH_{2p}$ , se incluyen, por ejemplo, el 1-ciclopentenilmetilo, 2-ciclopentanilmetilo, 2-(3-ciclopentenil)etilo, 4-(2-ciclopentenil)butilo, 3-(3-etil-2-ciclohexenil)propilo, 1-ciclohexenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, y similares.

20 Cuando Q en estas fórmulas es  $Ar^2-C \underset{p}{H}_{2p}$ , se incluyen, por ejemplo, bencilo, p-tolilmetilo, o-tolilmetilo, m-tolilmetilo, 2,4-dimetilbencilo, fenetilo, p-metilfenetilo, 3-(m-etilfenil)butilo, p-aminobencilo, p-aminofenetilo, 4-(o-aminofenil)butilo, p-nitrobencilo, m-nitrobencilo, p-nitrofenetilo, 3-(m-nitrofenil)butilo, p-acetamidobencilo, m-ace-

25

418038



tamidobencilo, p-acetamidofenetilo, 3-(m-hexanoílamino-  
fenil)-propilo, p-metoxibencilo, p-etoxifenetilo,  
3-(m-isobutoxifenil)-butilo, 3,4-dimetoxibencilo,  
2,4-dimetoxifenetilo, p-clorobencilo, m-fluorofeneti-  
lo, 4-(o-bromofenil)-butilo, p-yodobencilo, p-tri-  
5 fluorometilfenetilo, y similares.

Cuando  $Q^4$ , según aquí se usa, es  $Ar^3-C_2H_2R^-$ ,  
se incluyen, por ejemplo, el fenetilo, p-metilfenetilo,  
3-(m-etilfenil)-butilo, p-nitrofenetilo, 3-(m-nitro-  
fenil)-butilo, p-acetamidofenetilo, 3-(m-hexanoílamino-  
fenil)-propilo, p-etoxifenetilo, 3-(m-isobutoxife-  
nil)-butilo, 2,4-dimetoxifenetilo, p-clorofenetilo,  
m-fluorofenetilo, 4-(o-bromofenil)-butilo, p-trifluoro-  
metilfenetilo, y similares.

Cuando  $Z^1$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son alco-  
xilo, se incluyen, por ejemplo, el metoxi, etoxi,  
propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, amiloxi, 3-metil-  
pentoxi, hexoxi, y similares.

Cuando  $Z^1$  y  $Z^2$  en estas fórmulas son alque-  
niloxi, se incluyen, por ejemplo, el aliloxi, 2-me-  
tilpropen-1-iloxi, crotoniloxi, 3-metilbuten-1-iloxi,  
hexen-5-iloxi, y similares.

Cuando  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en estas fórmulas son  
alcohilo, se incluyen el metilo, etilo, propilo, iso-  
propilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

418038



El símbolo An, según aquí se usa, es el anión de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, por ejemplo un haluro, por ejemplo un cloruro o bromuro, o un arilsulfonato, por ejemplo un tosilato.

5 Las estructuras de los compuestos de la invención fueron establecidas por los modos de síntesis, por análisis elemental, y por los espectros ultravioleta, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear. El curso de las reacciones y la homogeneidad de los productos fueron determinados por cromatografía en capa delgada.

10 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos sin estar, sin embargo, limitada a ellos. Los puntos de fusión están sin corregir, salvo cuando se indique otra cosa.

#### Ejemplo 1

20 A una solución obtenida disolviendo 20 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en ácido sulfúrico diluido frío (preparado disolviendo hielo en 90 ml de ácido sulfúrico concentrado, hasta un volumen final de 325 ml), se añadieron 40 g de trióxido de cromo. La mezcla de reacción resultante fue agitada y calentada en un baño de vapor de agua durante 1 hora, y luego fue ver-

418038



5 tida en hielo y se añadieron 250 ml de hidróxido amó-  
nico concentrado. Extrayendo el producto base libre  
cruda en éter dietílico, purificándola por cromato-  
grafía en gel de sílice, y por conversión de la base  
10 en el clorhidrato, se obtuvieron 4 g de clorhidrato  
de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-6(eq),11(ax)-dimetil-  
2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blanuz-  
co. Tras recristalización con alcohol etílico-éter  
dietílico, este producto pesó 3,2 g y fundió a 251-  
10 253°C.

#### Ejemplo 2

Una solución de 26,8 g de clorhidrato de  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-  
15 2,6-metano-3-benzazocina en 500 ml de ácido sulfúrico  
0,5M fue agitada a 40-50°C, y a esta solución se aña-  
dió gota a gota, durante un periodo de 4 horas, una  
solución de 13,2 g de trióxido de cromo en 500 ml  
de ácido sulfúrico 0,5M. Durante esta adición apareció  
20 un precipitado que luego se disolvió en la mezcla de  
reacción. Tras completar la adición de trióxido de  
cromo, la mezcla de reacción fue agitada a 40-50°C  
durante 4,5 horas, y luego se la dejó reposar durante  
la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió a la  
25 mezcla de reacción una solución de 15 g de bisulfito

418038



sódico en 50 ml de agua, seguida por adición gota a gota de una solución de 138 g de carbonato potásico en 500 ml de agua. Se añadieron 50 ml de hidróxido amónico concentrado, y la mezcla fue agitada con 500 ml de cloroformo. Se añadió sílice de diatomeas, la mezcla fue filtrada, y las capas acuosa y de cloroformo del filtrado fueron separadas. La capa acuosa fue sometida a extracción con dos porciones de 500 ml de cloroformo, y estos extractos en cloroformo fueron añadidos a la solución en cloroformo, y la solución combinada fue secada y luego concentrada, produciendo un residuo que pesó 25,5. Este residuo fue recogido en 300 ml de éter dietílico anhidro, y se añadió gota a gota, con agitación, solución etérea diluída de cloruro de hidrógeno, hasta que se completó la precipitación. La mezcla fue almacenada durante 2 días en un refrigerador, y luego fue filtrada para recoger el sólido precipitado. El producto así recogido fue lavado con éter y secado bajo presión reducida, durante 2 horas, a 60°C. Así se obtuvieron 20,3 g de sólido que fundió a 262-265°C. Este producto, que era clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq), 11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, fundió a 266,0-268,0°C (desc.) (corr.), cuando fue recristalizado con etanol anhidro. El tratamiento de este clor-

418038



hidrato con hidróxido amónico concentrado produjo la base libre correspondiente.

Ejemplo 3

5 Una mezcla de 43,6 g de clorhidrato de  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-  
-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina y 200 ml de ácido  
bromhídrico al 48% fue tratada a reflujo durante 5  
horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo  
10 presión reducida, se añadió alcohol isopropílico, la  
mezcla fue hecha básica por adición de hidróxido amó-  
nico, y luego fue concentrada más, bajo presión re-  
ducida, y fue enfriada. El sólido que se separó de  
la solución fue recristalizado con alcohol metílico  
15 y secado durante la noche a 70°C. Así se obtuvieron  
29,5 g de sólido que fundió a 271-272°C. Una porción  
de 5 g de este sólido fue recristalizada con N,N-di-  
metilformamida, produciendo 3 g de 1,2,3,4,5,6-hexa-  
hidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-  
20 -3-benzazocina, en forma de sólido blancuzco que fun-  
dió a 272,0-274,0°C (desc. (corr.)).

Ejemplo 4

Trabajando de manera similar a la antes  
25 descrita en el ejemplo 3, se calentaron 29,4 g de

418038



1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(eq)-di-  
metil-2,6-metano-3-benzazocina con 300 ml de ácido  
bromhídrico al 48%, produciendo 29,4 g de bromhidrato  
de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq),11(eq)-  
5 -dimetil-2,6-metano-3-benzazocina. Disolviendo 17,9 g  
del bromhidrato en agua caliente, añadiendo hidróxido  
amónico a la solución, y recristalizando el precipita-  
do resultante con una mezcla de 45 ml de cada una de  
las sustancias agua y N,N-dimetilformamida, se obtu-  
10 vieron 9,0 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidro-  
xi-6(eq),11(eq)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en  
forma de sólido blancuzco que fundió a 258-259°C.

Ejemplo 5

15 A. Una mezcla de 27,3 g de 1,2,3,4,5,6-hexa-  
hidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-  
-3-benzazocina y 800 ml de ácido acético glacial fue  
hidrogenada catalíticamente en presencia de cataliza-  
20 dor de 10% de paladio sobre carbón orgánico, a tempe-  
ratura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada,  
y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida,  
produciendo un residuo vítreo. Este residuo fue recogido  
en acetona y la solución en acetona fue enfriada duran-  
te 1 hora en un baño de hielo. El sólido que se separó  
25 de la solución fue recogido en un filtro, fue lavado

418038



dos veces con éter dietílico y fue secado durante la noche a 70°C. Así se obtuvieron 19,5 g de acetato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazoxina, que fundió a 180-182°C. Del filtrado se recuperaron 8,0 g adicionales del producto, que fundió a 174-176°C.

Una muestra de 5,0 g de este acetato fue disuelta en agua, y se añadió solución de hidróxido sódico 1N, para causar la separación de la base libre, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina. La mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico, y el extracto etéreo fue secado y filtrado, y el filtrado fue acidificado con solución etanólica de cloruro de hidrógeno, causando así la separación de un aceite que cristalizó rápidamente. Este sólido fue recogido en un filtro, fue lavado con éter dietílico y fue secado a 70°C. Este sólido, que pesó 4,2 g y fundió a 216-218°C, fue recristalizado con alcohol etílico-éter dietílico, y luego con alcohol etílico-acetona, y fue secado a 70°C, produciendo 2,0 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blanco que fundió a 219,0-220,8°C (corro.).



418038

Este mismo clorhidrato fue obtenido por hidrogenación catalítica de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en etanol, en presencia de catalizador de hidrogenación de óxido de platino; pero la reducción del clorhidrato fracasó cuando se usó catalizador de hidrogenación de 10% de paladio sobre carbón orgánico.

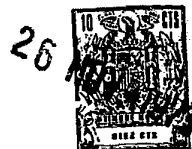
B. Cuando se hidrogenan catalíticamente 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclobutilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina y 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-bencil-2,6-metano-3-benzazocina, en ácido acético glacial, en presencia de catalizador de hidrogenación de paladio sobre carbón orgánico, por el método de la parte A, se obtienen, respectivamente:

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq),8-dihidroxi-3-isobutil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina;

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq),8-dihidroxi-3-ciclobutilmetil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina; y

1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-hidroxi-2,6-metano-

418038



-3-benzazocina.

Ejemplo 6

A. Se preparó reactivo de Grignard añadiendo  
5 una porción de 5 ml de una solución de 6,3 g de bro-  
mobenceno en 30 ml de éter dietílico anhidro a 1,1 g  
de virutas de magnesio, calentando la mezcla de reac-  
ción a la temperatura de reflujo en un baño de vapor  
de agua, y añadiendo luego el resto de la solución  
10 de bromobenceno, a velocidad suficiente para mantener  
el reflujo. Una vez completada la adición, la mezcla  
de reacción fue tratada a reflujo durante media hora.  
A la mezcla así obtenida se añadió gota a gota una so-  
lución de 5,2 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3,5(eq),  
15 11(ax)-trimetil-2-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina en  
60 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla de reac-  
ción fue agitada y tratada a reflujo durante 7 horas,  
y luego fue vertida en una mezcla de agua y hielo. Se  
formaron dos capas en la mezcla resultante. La capa  
20 acuosa fue separada y sometida a extracción con varias  
pequeñas porciones de éter dietílico. Los extractos  
etéreos fueron combinados, lavados sucesivamente con  
solución de hidróxido sódico N y con agua, y luego  
secados y filtrados. El filtrado fue concentrado bajo  
25 presión reducida, produciendo 4,2 g de 1,2,3,4,5,6-

418038



5 hexahidro-1(eq)-hidroxi-1-fenil-3,6(eq),11(ax)-tri-  
metil-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina, que fundió  
a 153-156°C. La recristalización de este producto  
con alcohol etílico produjo 3,3 g de la base purifi-  
cada, en forma de producto blanco que fundió a 161-  
163°C.

10 B. Cuando el método de la parte A se efec-  
túa usando p-bromoanisol en vez de bromobenceno y  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-me-  
toxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina  
en vez de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3,6(eq),11(ax)-  
-trimetil-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina, se ob-  
tiene 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-1(ax)-(p-  
metoxifenil)-3-ciclopropilmetil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-  
15 -dimetil-2,6-metano-3-benzazocina.

#### Ejemplo 7

20 A. Una solución de 8,6 g de 1,2,3,4,5,6-he-  
xahidro-1-oxo-3-alil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-  
-2,6-metano-3-benzazocina en 100 ml de tetrahidrofuro-  
rano fue añadida gota a gota a 1,1 g de hidruro de  
litio aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano. La mez-  
cla fue tratada a reflujo durante 2 horas, y luego  
fue enfriada y se añadieron gota a gota 2,2 ml de  
25 agua. La mezcla de reacción fue filtrada, y el filtra-

418038



do fue concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue recogido en una mezcla de cloroformo y ácido clorhídrico diluído. Las capas de cloroformo y acuosa fueron separadas, y la capa acuosa fue

5 sometida a extracción con cloroformo, y el extracto en cloroformo fue añadido a la capa de cloroformo. La solución en cloroformo fue lavada con hidróxido amónico diluído y luego con agua, fue secada y concentrada bajo presión reducida, produciendo 7,4 g de

10 aceite amarillo claro. Este aceite, que era 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-3-alil-8-metoxi-6(eq), 11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, fue cromatografiado en 400 g de sílice, eluyendo con mezcla de cloroformo-metanol-isopropilamina. Las fracciones que

15 tenían  $R_f = 0,70$  fueron combinadas, concentradas y tratadas con solución etérea de cloruro de hidrógeno. El precipitado que se formó fue recogido en un filtro y secado durante la noche bajo presión reducida. El sólido así obtenido, que pesó 5,1 g y fundió a 235-

20 238°C, fue recristalizado con alcohol isopropílico-éter dietílico, y fue secado durante la noche a 70°C. Así se obtuvieron 4,2 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-3-alil-8-metoxi-6(eq), 11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido

25 blanco que fundió a 238,0-239,0°C (desc.) (corr.).



418038

B. Cuando en el método descrito en la parte A se usa 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(p-nitrofenetil)-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en vez de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-alil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, se obtiene 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-3-(p-aminofenetil)-8-metoxi-5(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina.

C. Cuando en el método descrito en la parte A se usa 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-(cis-3-cloro-2-propenil)-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina en vez de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-alil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, se obtiene 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-3-(cis-3-cloro-2-propenil)-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina.

Ejemplo 8

A 8,75 g de N-(carbo-terc-butoxi)-glicina en 100 ml de acetona (solución incompleta) se añadieron a -10°C 7,0 ml de trietilamina y 7,0 ml de clorofornato de isobutilo. La mezcla fue agitada durante 5 min y, mientras se continuaba manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a -10°C o menos, se añadió gota a gota, con agitación, una solución de 12,2 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),

418038

26



11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en 50 ml  
de cloroformo. La mezcla de reacción fue agitada  
durante 15 min, y luego se la dejó calentar hasta  
temperatura ambiente, mientras se agitaba durante  
5 otras 62,5 horas. La mezcla de reacción fue filtra-  
da para eliminar clorhidrato de trietilamina, que  
fue lavado con acetona, y el filtrado, incluyendo  
el líquido de lavado, fue concentrado bajo presión  
reducida. El residuo resultante fue recogido en clo-  
10 roformo/agua, y la capa de cloroformo fue separada,  
lavada sucesivamente con ácido clorhídrico diluido,  
solución acuosa de bicarbonato sódico, y agua, y fue  
secada y filtrada. El filtrado fue concentrado, pro-  
duciendo 24,4 g de un vidrio naranja claro. Este pro-  
15 ducto fue disuelto en alcohol etílico, y la solución  
fue enfriada durante 1 semana en un refrigerador. El  
sólido que cristalizó de la solución fue recogido en  
un filtro y lavado con alcohol etílico. Así se obtu-  
vieron 11,3 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3- $\overline{N}$ -  
20 (carbo-terc-butoxi)-aminoacetil-7-8-metoxi-6(eq),11(ax)-  
dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido  
blancuzco que fundió a 165-170°C. La recristalización  
con alcohol etílico produjo 9,9 g del producto, que  
fundió a 165-168°C (calentamiento rápido).

25

Ejemplo 9

418038



A una solución de 10,4 g de N-(carboben-  
ciloxi)-glicina en 50 ml de acetona se añadieron  
gota a gota, con agitación, 7,0 ml de trietilamina.  
La mezcla resultante fue enfriada hasta -10°C, y se  
5 añadieron gradualmente 7,0 ml de cloroformato de  
isobutilo, con agitación, mientras se mantenía la tem-  
peratura de la mezcla de reacción en el intervalo  
aproximado de -7 a -13°C. Una vez completada esta  
adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 5  
10 min a -10°C, y luego se añadió, en una sola porción,  
una mezcla de 14,1 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-  
hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-me-  
tano-3-benzazoxina, 5,1 g de trietilamina y 65 ml  
de cloroformo. La mezcla así obtenida fue agitada du-  
15 rante 3,25 horas, dejando que la mezcla de reacción  
se calentase hasta temperatura ambiente, y luego se  
filtró para eliminar el precipitado blanco que se ha-  
bía formado. El sólido así recogido fue lavado con  
tres porciones de acetona, y el filtrado original y  
20 los líquidos de lavado fueron combinados y concentra-  
dos bajo presión reducida. El residuo concentrado fue  
recogido en una mezcla de agua y éter dietílico. La  
capa etérea fue separada, y la capa acuosa fue sometida  
25 varias veces a extracción con éter dietílico. Las  
soluciones etéreas fueron combinadas y lavadas primero

236

418038

con ácido clorhídrico diluido, luego con solución acuosa de bicarbonato sódico, y finalmente con agua, y luego se secaron sobre sulfato cálcico anhidro. Dado que el producto cristalizó sobre el agente de secado, el éter fue eliminado por evaporación y se añadió acetona para disolver el producto. La solución en acetona fue filtrada, el sólido recogido fue lavado con acetona caliente, y las soluciones en acetona fueron combinadas y se añadió éter dietílico. El sólido cristalino que se separó fue recogido en un filtro y disuelto en 600 ml de acetona caliente, y esta solución fue diluida con 1 litro de éter dietílico, y enfriada. El sólido que se separó de la solución fue recogido en un filtro, fue lavado con éter dietílico, y fue secado. Así se obtuvieron 3,1 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-N-(carbobenciloxi)-aminoacetil-7-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido que fundió a 173-174°C.

20

Ejemplo 10

A. Se preparó un reactivo de Grignard añadiendo una solución de 28,4 g de yoduro de metilo en 300 ml de éter dietílico anhidro, gota a gota, a 5,7 g de virutas de magnesio cubiertas con 100 ml de éter dietílico anhidro, mientras se agitaba y se trataba

25

418038

26



a reflujo la mezcla. Una vez completada esta adición, la mezcla de reacción fue tratada a reflujo durante 1 hora, y luego se la dejó sedimentar, y el líquido que sobrenadaba fue decantado del residuo sólido. Este líquido fue añadido lentamente a 14,1 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq), 11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, bajo 200 ml de éter dietílico. La mezcla fue agitada y tratada a reflujo durante 3,5 horas, y luego fue tratada con solución acuosa de cloruro amónico. La mezcla fue hecha básica por adición de solución de hidróxido amónico, y la capa acuosa fue sometida a extracción con dos pequeñas porciones de éter dietílico. Los extractos etéreos fueron combinados, secados y filtrados. El filtrado fue concentrado, para producir 12,1 g de un residuo vítreo. Este producto fue cromatografiado en 600 g de gel de sílice, y eluido con cloroformo-metanol-isopropilamina (94:3:3: gamma/gamma/gamma), produciendo 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-1(ax),6(eq), 11(ax)-trimetil-8-metoxi-2,6-metano-3-benzazocina, que fue tratada con solución etérea de cloruro de hidrógeno, produciendo 10,0 g del clorhidrato de base, en forma de sólido blanco, p.f. 227-228°C (desc.♯. Una muestra de esta sal, recristalizada con etanol-éter dietílico, fundió a 230-231°C (desc.).

22.11.73

- 39 -

418038



B. En el método descrito en la parte A, cuando se usa yoduro de amilo en vez de yoduro de metilo, y se usa 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en vez de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-<sup>d</sup>-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, se obtiene 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-1(ax)-amil-3-ciclopropilmetil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina.

C. En el método descrito en la parte A, cuando se usa yoduro de 3,5-dimetilbencilo en vez de yoduro de metilo, y se usa 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en vez de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, se obtiene 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1(eq)-hidroxi-1(ax)-(3,5-dimetilbencil)-3-ciclopropilmetil-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina.

#### Ejemplo 11

Trabajando de manera similar a la antes descrita en la parte A del ejemplo 6, el reactivo de Grignard preparado con 31,4 g de bromobenceno y 5,7 g de virutas de magnesio fue hecho reaccionar con 12,2 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en 150 ml de éter dietílico

418038

26



anhidro, produciendo 14,1 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-  
1(eq)-hidroxi-1-fenil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-  
2,6-metano-3-benzazocina cruda. Cuando este producto  
fue recogido en hexano, y la mezcla fue hervida,  
5 cristalizaron de la mezcla en ebullición 10,5 g de la  
base purificada, en forma de sólido blanco que fundió  
a 132-135°C. Tras una segunda recristalización con  
hexano, este compuesto fundió a 132-134°C.

10

Ejemplo 12

Siguiendo un método similar al antes descri-  
to en el ejemplo 2, 56,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4,  
5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq)-etil-11(ax)-metil-2,6-  
metano-3-benzazocina fueron oxidados por tratamiento  
15 con 26,4 g de óxido crómico en ácido sulfúrico diluido,  
produciendo 42,3 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-  
metoxi-6(eq)-etil-11(ax)-metil-2,6-metano-3-benzazoci-  
na, sólido blanco que fundió a 273-274°C. Tratando a  
reflujo este producto con 450 ml de ácido bromhídrico  
20 al 48%, de manera similar a la antes descrita en el  
ejemplo 3, se obtuvieron 37,4 g de 1,2,3,4,5,6-hexahi-  
dro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq)-etil-11(ax)-metil-2,6-metano-  
3-benzazocina, p.f. 176-179°C, que fue recristalizada  
con N,N-dimetilformamida produciendo 29,7 g del produc-  
25 to, p.f. 279-280°C; y una porción de 10 g de este últi-

22.11.73

418038



mo fue recristalizada de nuevo, produciendo 9,4 g del compuesto puro, en forma de sólido rosa claro, p.f. 282-284°C.

5

Ejemplo 13

A. En una solución agitada de 3,2 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-ciclopropilmetil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina en ácido sulfúrico diluído (preparado diluyendo 5 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta un volumen de 50 ml, con agua) se introdujo rápidamente a temperatura ambiente una solución de 1,3 g de trióxido de cromo en 50 ml de ácido sulfúrico diluído (preparado de la misma manera que antes). La mezcla de reacción resultante fue agitada durante 2 horas en un baño de vapor de agua, y luego fue enfriada y se añadieron 30 ml de hidróxido amónico concentrado. La mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico, y el extracto etéreo fue secado y concentrado para producir 2,6 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de aceite. Una porción de 1,4 g de esta base fue disuelta en éter dietílico, y se añadió cloruro de hidrógeno etanólico para producir 1,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilme-

418038



til-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blanco que fundió a 193-196°C (desc.).

5 B. Una solución de 0,7 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina fue enfriada en un baño de acetona-dióxido de carbono sólido, y se añadió una solución de 0,52 g de tribromuro de boro en 1 ml de dicloruro de metileno. Se dejó calentar gradualmente la mezcla de reacción resul-  
10 tante, hasta temperatura ambiente, y reposar durante 5 días. Luego se eliminó el disolvente por evaporación, se añadieron 5 ml de agua de hielo al residuo, y el sólido fue recogido por filtración y secado. Este produc-  
15 to (0,6 g, p.f. 187-193°C) fue recristalizado con agua, produciendo 0,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blanco que fundió a 194-200°C. Esta sal fue tratada  
20 con hidróxido amónico, produciendo 0,3 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blanco que fundió a 243-247°C. Cuando una muestra de este producto fue mezclada con una muestra de la misma  
25 base, preparada según se ha descrito antes en la parte

418038



A del ejemplo 1, no hubo reducción del punto de fusión, y las dos muestras tenían espectros infrarrojos idénticos.

5

Ejemplo 14

A. Siguiendo un método similar al antes descrito en el ejemplo 2, 27,1 g de clorhidrato de 2R,6R, 11R-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina,  $[\alpha]_D^{25} -21,5^{\circ}$  (1% en etanol) (obtenido por resolución de la base racémica con ácido d(+)-tartárico, y conversión del tartrato levorrotatorio, a través de la base correspondiente, en el clorhidrato de base), en 500 ml de ácido sulfúrico diluído, fueron oxidados por tratamiento con una solución de 13,4 g de trióxido de cromo en 500 ml de ácido sulfúrico diluído, produciendo 20,5 g de 2S,6R, 11R-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina. Una porción de 1,5 g de este producto fue convertida en el clorhidrato, que fue un sólido blanco, p.f. 254-257°C;  $[\alpha]_D^{25} +8,4^{\circ}$  (1% en etanol).

10

15

20

25

B. Una mezcla de 19,0 g de 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6,-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina y 100 ml de ácido bromhídrico al 48% fue tratada a reflujo durante 5 horas, y de-

418038



jada reposar a temperatura ambiente durante la noche.  
De esta mezcla de reacción, tras hacerla básica por  
adición de hidróxido amónico, se aislaron 4,9 g de  
2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq),  
11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, sólido blanco  
5 que fundió a 261-270°C. Una pequeña porción de este  
producto fue recristalizada con alcohol metílico, en  
forma de sólido blanco, p.f. 268-269°C,  $\alpha_D^{25}$   
+95,8° (1% en alcohol etílico).

10 C. Siguiendo en método similar al antes des-  
crito en la parte A del ejemplo 1, 4,4 g de 2S,6R,11R-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-di-  
metil-2,6-metano-3-benzazocina fueron interaccionados  
con 2,5 g de bromuro de ciclopropilmetilo, en presencia  
15 de 1,6 g de bicarbonato sódico, en 40 ml de N,N-dime-  
tilformamida, produciendo 2,3 g de 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-  
hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-  
-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido  
brancuzco, p.f. 187-189°C,  $\alpha_D^{25}$  -3,7° (1% en alcohol  
20 etílico).

#### Ejemplo 15

A. Siguiendo un método similar al antes des-  
crito en el Ejemplo 2, 73,6 g de clorhidrato de 1,2,3,  
25 4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq),etil-2,6-metano-3-benza-

418038

26



zocina en 1 litro de ácido sulfúrico diluído fueron  
oxidados por tratamiento con una solución de 38,0  
g de trióxido de cromo en 1 litro de ácido sulfúrico  
diluído, la mezcla de reacción así obtenida fue hecha  
5 básica por adición de hidróxido amónico, my luego se  
aislaron de la mezcla de reacción 52,6 g de 1,2,3,4,  
5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq)-etil-2,6-metano-3-  
benzazocina cruda. Este producto fue convertido en el  
clorhidrato, que fue purificado para producir 46,8 g  
10 de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-meto-  
xi-6(eq)-etil-2,6-metano-3-benzazocina, p.f. 246-  
248°C.

B. Por hidrólisis con 460 ml de ácido brom-  
hídrico al 48%, y haciendo básico el producto de hi-  
15 drólisis con hidróxido amónico, 45,8 g de clorhidrato  
de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq)-etil-  
2,6-metano-3-benzazocina fueron convertidos en 26,3 g  
de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq)-etil-  
2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido blancuzco,  
20 p.f. 282-284°C.

#### Ejemplo 16

A. Siguiendo un método similar al antes des-  
crito en el ejemplo 2, 48,4 g de metanosulfonato de  
25 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-

418038



-2,6-metano-3-benzazocina en 750 ml de ácido sulfúrico diluído fueron oxidados por tratamiento con una solución de 19,8 g de trióxido de cromo en 750 ml de ácido sulfúrico diluído. De la mezcla de reacción, tras hacerla básica por adición de hidróxido amónico, se aislaron 28,1 g de 1,2,3,4,5,6hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-2,6-metano-3-benzazocina. Este producto fue convertido en el clorhidrato, sólido cristalino que, tras purificación, pasó 21,9 g.

10 B. Por hidrólisis con 220 g de ácido bromhídrico al 48%, y haciendo básico el producto de hidrólisis con hidróxido amónico, 21,9 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-2,6-metano-3-benzazocina fueron convertidos en 15 5,5 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-2,6-metano-3-benzazocina, sólido color canela que fundió a 264-266°C.

C. Trabajando de manera similar a la antes descrita en la parte A del ejemplo 1, 10,0 g de 1,2,3, 20 4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-2,6-metano-3-benzazocina fueron interaccionados con 5,4 g de bromuro de ciclopropilmetilo, en presencia de 3,5 g de bicarbonato sódico, en 100 ml de N,N-dimetilformamida. Tras acidificar la mezcla de reacción por 25 tratamiento con cloruro de hidrógeno etéreo, se aisla-

418038

28



ron 1,4 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq)-etil-11(eq)-metil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido naranja claro que fundió a 258-260°C:

5

Ejemplo 17

A. Trabajando de manera similar a la antes descrita en el ejemplo 2, 44,4 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dietil-2,6-metano-3-benzazocina en 600 ml de ácido sulfúrico diluído fueron oxidados por tratamiento con una solución de 16,0 g de trióxido de cromo en 600 ml de ácido sulfúrico diluído. De la mezcla de reacción, tras hacerla básica por adición de hidróxido amónico, se aislaron 32,6 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dietil-2,6-metano-3-benzazocina. Una pequeña muestra de este producto fue recristalizada con alcohol etílico, produciendo un sólido blanco, p.f. 159-162°C.

B. Tras tratar a reflujo 17,1 g de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dietil-2,6-metano-3-benzazocina con 200 ml de ácido bromhídrico al 48%, y hacer básica la mezcla resultante con hidróxido amónico, se obtuvieron 12,7 g de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dietil-2,6-metano-3-benzazocina, en forma de sólido rosa claro que



418038

fundió a 247-251°C.

Las propiedades útiles de los compuestos de la invención fueron puestas en evidencia por métodos farmacológicos normales, fácilmente efectuados por técnicos que tengan una habilidad ordinaria en métodos de ensayo farmacológicos, de forma que la determinación real de los datos biológicos numéricos definitivos de un compuesto de ensayo concreto pueden ser determinados sin necesidad de experimentación extensa. Así, en los dos métodos de ensayo siguientes, se halló que los compuestos de fórmula I, y las especies de fórmula II en que Z<sup>1</sup> es metoxi, aciloxi, o metoxi, son antagonistas de analgésicos, y analgésicos.

15

A. Ensayo de antagonismo de analgésico

Cuando se ensayaron en ratas por un método de ensayo de estímulo térmico de D'Amour-Smith modificado, se halló que dichos compuestos son antagonistas de la actividad analgésica de la meperidina y fenazocina. En este método de ensayo, cuando los compuestos de ensayo fueron administrados antes de o simultáneamente con la administración de meperidina o fenazocina, el efecto analgésico esperado de estas últimas fue disminuído al aumentar los niveles de dosis de los

20

25

26



418038

5 primeros, hasta el punto en que no se obtuvo efecto analgésico. Y cuando los nuevos compuestos fueron administrados tras la administración de fenazocina o meperidina, el efecto analgésico fue disminuido o terminado, dependiendo de los niveles de dosificación implicados. Por ejemplo, los compuestos representativos de la invención, cada uno de ellos en forma de solución acuosa de sal de adición de ácido láctico, fueron administrados subcutáneamente a ratas para determinar el nivel de dosificación, en términos del peso de antagonista por kilogramo de peso del cuerpo del animal, que causó la reducción del efecto analgésico de una dosis de 60 mg/kg de clorhidrato de meperidina o una dosis de 0,5 mg/kg de bromhidrato de fenazocina, en aproximadamente el 50% en peso, de manera que el efecto analgésico producido por la combinación del antagonista y el clorhidrato de meperidina o bromhidrato de fenazocina fuese sustancialmente el mismo que el efecto analgésico producido por una dosis de 30 mg/kg de clorhidrato de meperidina solo, o 0,25 mg/kg de bromhidrato de fenazocina solo, respectivamente. Los resultados de ensayo así obtenidos estuvieron comprendidos entre 1 y 50 mg/kg, frente a la meperidina, y 1 y 75 mg/kg frente al bromhidrato de fenazocina.

25 B. Ensayo analgésico - Inhibición de la res-

418038



puesta de contracción abdominal inducida por acetilcolina en ratones.

El método de ensayo empleado fue el método de H.O.J. Collier, L.C. Dineen, C.A. Johnson y C. Schneider, British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 32, 295-310 (1968). Las dosis eficaces medias (ED 50) (a la que el 50% de los ratones estuvo protegido, por el compuesto de ensayo, de la respuesta de contracción abdominal) y sus límites de confianza al 95%, fueron calculados por análisis de probabilidades (método de Bliss). La droga de referencia fue sulfato de morfina, subcutáneamente, que tenía un ED 50 de 0,47 mg/kg (límites de confianza, 0,38-0,56). Los valores ED 50 obtenidos con los compuestos de la invención estuvieron dentro del intervalo de 0,05 a 15 mg/kg.

Un aspecto preferido de la invención es el primer aspecto de composición representado por los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Son especies particularmente preferidas de este grupo la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-3-ciclopropilmetil-8-hidroxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, sus sales de adición de ácido, y los ésteres 8-aciloxílicos correspondientes a ellas, según se

22.11.73

418038



ilustra en los ejemplos 6 a 18 inclusive. Los siguientes fueron datos de ensayo típicos para miembros ilustrativos de este grupo, obtenidos en los ensayos antes indicados de antagonismo de analgésico, y analgésico.

Antagonismo de analgésico frente a la fenazocina

Compuesto del ejemplo nº	AD 50 (mg de base/kg) subcutánea
1A	4,3 (2,6-7,1)
10 1A	5,0 (3,1-8,0)
2	3,0 (1,9-4,8)
3	6,0 (4,1-8,7)
4	6,2 (3,6-10,5)
5	38 (21-68)
15 6	7,0 (4,0-12)
7	5,2 (2,9-9,4)

Para las especies del ejemplo 1A, los valores AD 50 frente a la meperidina fueron: 21 (13-34), intraperitoneal, para el clorhidrato; 2,0 (1,1-3,6), subcutánea, para el metanosulfonato; y frente a la morfina fueron 4,0 (2,6-6,1), subcutánea, para la base, y 4,9 (3,5-6,9) para el metanosulfonato.

Actividad analgésica en el ensayo con acetilcolina



418038

Compuesto del Ejemplo nº	AD 50 (mg de base/kg), subcutanea
1A (clorhidrato)	0,16 (0,12-0,21)
1A (base)	0,12 (0,09-0,15)
5 1A (metanosulfo- nato)	0,16 (0,14-0,19)
2	0,14 (0,11-0,17)

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 4 de Junio de 1.970, bajo el Número 43.556, se  
10 acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

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 siguientes:

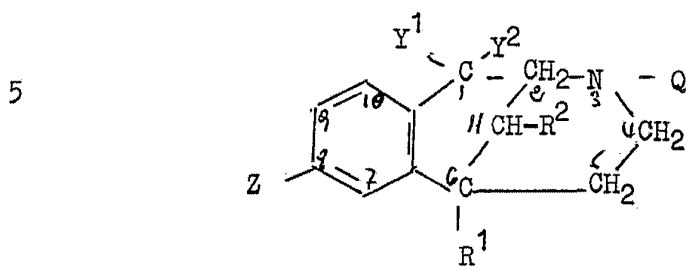
25

22.11.73

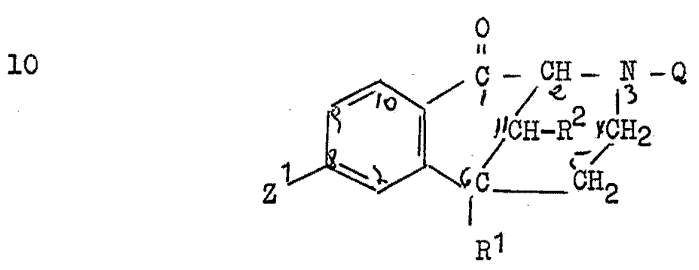
418038



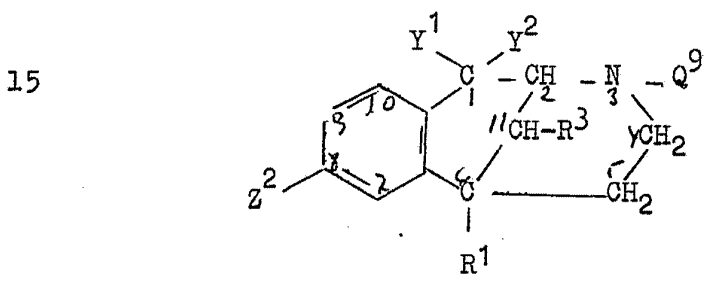
1ª.- Un procedimiento para preparar una  
2,6-metano-3-benzazocina que tiene las fórmulas



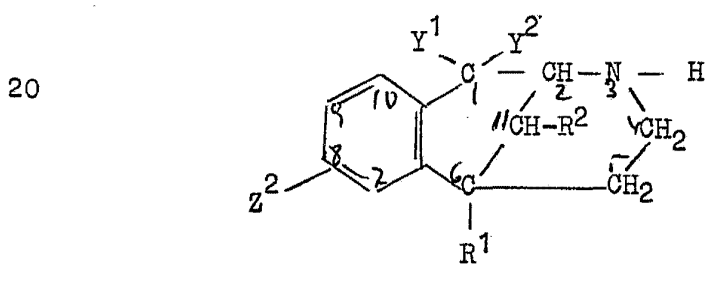
Fórmula I;



Fórmula II;



Fórmula III; o



Fórmula VI

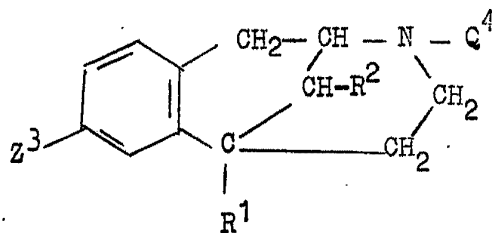
25 en las que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> tomados conjuntamente representan





oxo; Q es alcoholilo que tiene 1-8 átomos de carbono,  
 2,2-dialcoxietilo que tiene 4-8 átomos de carbono,  
 (cicloalilo o fluorocicloalcoholilo)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- donde n es  
 un número entero de cero a cuatro y donde cicloalco-  
 5 hilo tiene 3-7 átomos de carbono en el anillo y tiene  
 un total de 3-10 átomos de carbono, y Ar<sup>3</sup>-C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>-,  
 donde r es un número entero de dos a cuatro y Ar<sup>3</sup> es  
 fenilo o fenilo sustituido por nitro, alkanoilamino  
 que tiene 1-6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1-4  
 10 átomos de carbono, alcoholilo que tiene 1-4 átomos de  
 carbono, halo o trifluorometilo; o Q<sup>9</sup> es metilo o etilo;  
 Z es hidrógeno o Z<sup>1</sup> es alcoxi que tiene 1-6 átomos  
 de carbono, o alqueniloxi que tiene 3-6 átomos de car-  
 bono; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno o alcoholilo que tiene 1-4  
 15 átomos de carbono; R<sup>3</sup> es alcoholilo que tiene 1-4 átomos  
 de carbono; o una sal por adición de ácido de la misma,  
 que comprende oxidar un compuesto que tiene la fórmu-  
 la:

20



Fórmula VIII

25

22.11.73

418038



con cromo (VI) en medio ácido, donde  $Z^3$  es hidrógeno, alcoxi o alquenciloxi y  $Q^4$  es Q o hidrógeno.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se obtiene un compuesto donde Z es hidroxilo, que incluye calentar un compuesto obtenido en el que Z es alcoxi con ácido yodhídrico o bromhídrico concentrado.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, que incluye eterificar un compuesto obtenido en el que Z es hidroxilo para obtener el compuesto correspondiente en el que Z es alquenciloxi que tiene 3-6 átomos de carbono y difluorometoxi o trifluorometoxi.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, que incluye hacer reaccionar un compuesto obtenido en el que Q o  $Q^4$  es solo hidrógeno, alcohol que tiene 1-8 átomos de carbono, (cicloalcohol o fluorocicloalcohol)- $C_nH_{2n}$ - donde n es un número entero de cero a cuatro y donde cicloalcohol tiene 3-7 átomos de carbono en el anillo y tiene un total de 3-10 átomos de carbono, o  $Ar^4-C_pH_{2p}$ -, donde p es un número entero de uno a cuatro y  $Ar^4$  es fenilo fenilo sustituido por alcohol que tiene 1-4 átomos de carbono, o alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, con un reactivo de Grignard que tiene la fórmula



418038 26



$Y^3$  - Mg - halógeno

5 para producir un compuesto en el que  $Y^1$  es hidroxilo e  $Y^2$  es  $Y^3$ , siendo  $Y^3$  alcohol que tiene 1-6 átomos de carbono o  $Ar^1-C_nH_{2n}-$ , donde n es un número entero de cero a cuatro y  $Ar^1$  es fenilo o fenilo sustituido por 1-3 miembros del grupo que consta de alcohol que tiene 1-4 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono y dialcoholamino que tiene 2-8 átomos de carbono.

10 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que incluye reducir un compuesto obtenido con medios reductores eficaces para convertir el grupo 1-oxo en un grupo 1-hidroxilo sin afectar a ningún grupo ciano o enlace etilénico que esté presente.

15 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que incluye esterificar un compuesto obtenido en el que  $Y^1$  y/o Z o  $Z^2$  son hidroxilo con bloqueo adecuado, cuando sea necesario, para obtener un grupo aciloxi correspondiente.

20 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, que incluye convertir una base libre obtenida en una sal por adición de ácido de la misma.

25 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en el compuesto de fórmula VIII

22.11.73

- 57 -



418038



cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es alcoholilo.

5 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en el que  $Y^1$  e  $Y^2$  tomados conjuntamente representan oxo y  $Q^4$  es (cicloalcoholilo o fluorocicloalcoholilo)- $C_nH_{2n}$ -, haloalquenoilo o alquenoilo.

10 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en el que  $Y^1$  es hidroxilo e  $Y^2$  es hidrógeno y  $Q^4$  es (cicloalcoholilo o fluorocicloalcoholilo)- $C_nH_{2n}$ -, haloalquenoilo o alquenoilo.

15 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se prepara 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina, en el que 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina se oxida con trióxido de cromo.

20 12ª.- Un procedimiento según la reivindicación 11ª, que comprende calentar el compuesto obtenido con ácido bromhídrico concentrado para preparar 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-oxo-8-hidroxilo-(eq),11(ax)-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina.

13ª.- Un procedimiento para preparar una 2,6-metano-3-benzazocina.

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

25

22.11.73

*D*

418038

26



Esta Memoria consta de cincuenta y nueve  
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

26 NOV. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Por medio

22.11.73/RTA.-

- 59 -