

RAN 4070/42



F.C. 15-9-75

Int. Cl.²: C07D 11A61K

419855

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

419855

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
ZAZOCINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- 0 -

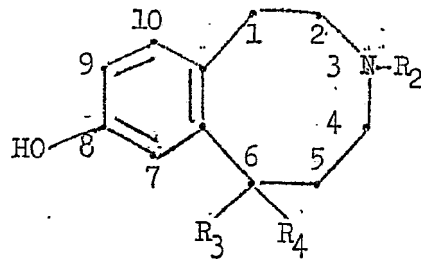
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevas 1,2,3,4,
5,6-hexahidro-3-benzazocinas 6-substituídas. Mas concreta-
mente este invento abarca las 3-benzazocinas 6-substituí-
das que comportan diversos N-substituyentes. El invento
5. comprende, además, procedimientos para la obtención de es-
tas nuevas benzazocinas y nuevos intermediarios utilizados
en estos procedimientos.

Mas concretamente, los compuestos del presente
invento se eligen del grupo constituido por los compues-
10. tos de la fórmula



419855



5.

en la que

10.

R_2 significa alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o aril-alquilo inferior,

15.

R_3 y R_4 representan, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior, siendo por lo menos uno de R_3 o R_4 alquilo inferior y en la que, cuando R_3 y R_4 son diferentes, los compuestos están presentes como racematos o como antípodas ópticos,

y las sales de adición de ácido, aceptables en farmacia de estos compuestos.

20.

El término "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción, ya sea solo o en combinación, significa grupos hidrocarburos de cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4, como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tercibutilo y similares, siendo preferidos

25.

419855



- el metilo y el etilo. El término "alquenilo inferior" incluye grupos hidrocarburos de cadena lineal y ramificada conteniendo de 2 a 7 átomos de carbono, en donde por lo menos un enlace de carbono a carbono está insaturado, como
5. alilo, butenilo, alilo dimetílico y similares. El término "alquinilo inferior" se refiere a grupos tales como propargilo y similares. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos conteniendo de 3 a 7 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
10. ciclohexilo y similares, prefiriéndose el ciclopropilo. El término "arilo" denota los radicales orgánicos que se derivan de la separación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo aromático, tales como, por ejemplo, fenilo o fenilo substituído por halógeno, nitro, alquilo inferior o alcoxilo inferior. El término "alcoxilo inferior"
15. se refiere a radicales alcoxílicos de cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares.

- La numeración del sistema del anillo de 3-benzazocina utilizado en esta descripción se representa en
20. la fórmula I anterior.

- Los compuestos de la fórmula I anterior forman sales de adición de ácidos aceptables en farmacia con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos apropiados para esta finalidad incluyen
- 25.

419855



el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido brom -
hídrico, el ácido cítrico, el ácido sulfúrico, el ácido
succínico, el ácido maléico, el ácido p-toluensulfónico,
el ácido tartárico, el ácido perclórico y similares.

5. Cuando R_2 significa alquilo inferior se prefiere el metilo; cuando R_2 significa alqueno inferior se prefiere el alilo y cuando R_2 significa cicloalquil-alquilo inferior se prefiere el ciclopropilmetilo. Cuando R_3 y/o R_4 son alquilo inferior el grupo de alquilo inferior es, de preferencia, metilo o etilo.
- 10.

Los compuestos más preferidos de la fórmula I anterior son :

- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina
racémica,
15. 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-),
1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazoci -
na-(+),
3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-
-3-benzazocina racémica,
20. 3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-
-3-benzazocina(-),
3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-
-3-benzazocina-(+),
3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazo-
cina racémica,
- 25.



- 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-),
- 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(+),
5. 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina,
- 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica,
- 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-),
10. 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(+),
- 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica,
15. 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-),
- 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(+),
- 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica,
20. 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-),
- 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(+).

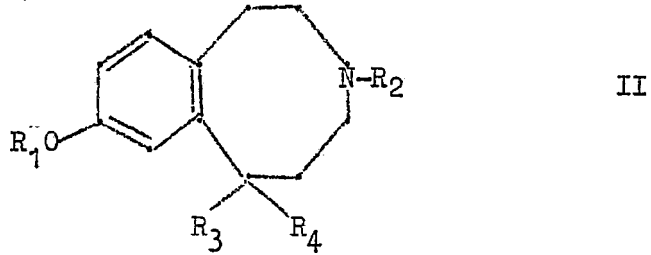
25. Los derivados de benzazocina de la fórmula I



419855

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia se preparan, de conformidad con el invento, según un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



10.

en la que

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, y

R_1 representa alquilo inferior,

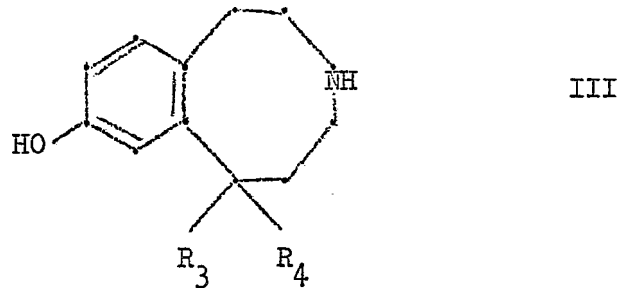
o una sal de adición de ácido respectiva

15.

con un agente de disociación de éter para efectuar la conversión del grupo R_1O a hidroxilo,

o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



- 7 - 419855
419855



en la que

5. R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, o una sal de adición de ácido respectiva con agentes que cedan el grupo R_2 , después de lo cual, si se desea, se separa, en cualquier secuencia deseada, un racemato obtenido en los antípodas ópticos y, si se desea, se convierte una base obtenida en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

10. Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se preparan siguiendo un método sintético de etapas múltiples. La secuencia reaccional se expone en el esquema reaccional I.

15. En el esquema reaccional I, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes. R_5 significa un grupo acílico, de preferencia el grupo acetílico. R_6 representa cualquier grupo protector apropiado, de preferencia acilo o ftaloilo, con la salvedad de que si R_6 es ftaloilo no existe hidrógeno en el nitrógeno.

20. En la etapa reaccional (a) se condensa el aldehido apropiado (compuesto 1) con una cetona (compuesto 2) utilizando condiciones reaccionales convencionales. Luego se reduce la cetona insaturada resultante (compuesto 3), por ejemplo, utilizando hidrógeno y níquel de Raney, para obtener el alcohol saturado (compuesto 4) tal como se representa en la etapa (b). En la etapa reaccional (c) se cicliza es

25.

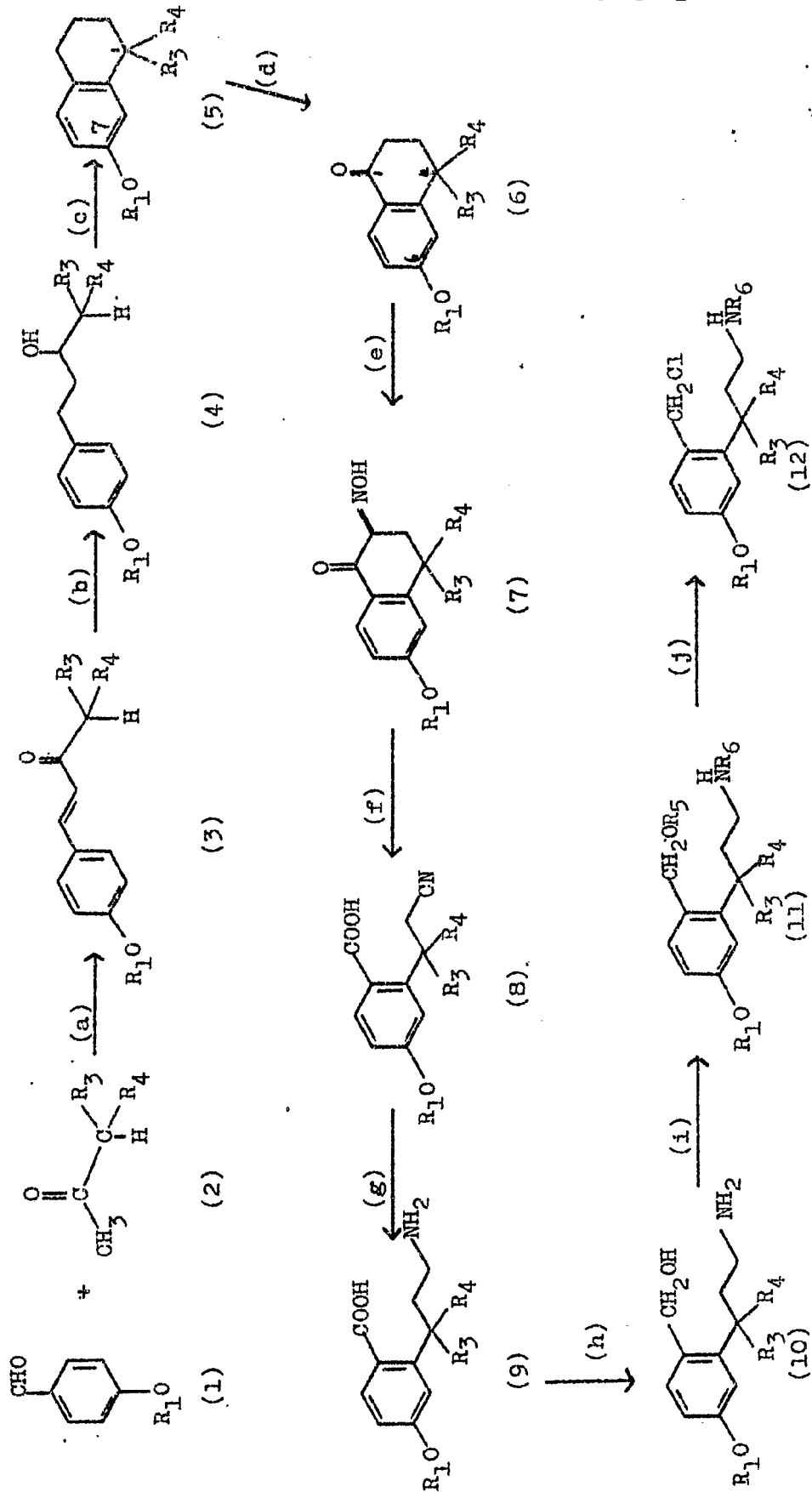
419855



- te alcohol mediante calentamiento en condiciones ácidas para obtener el tetrahidro naftaleno respectivo (compuesto 5). La cetona respectiva (compuesto 6) se prepara, tal como se representa en la etapa reaccional (d) utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, por tratamiento con anhídrido crómico. Luego es nitrosada la naftalenona (compuesto 6) en la etapa (e) para obtener la oxima correspondiente (compuesto 7). Esta oxima se disocia, en la etapa (f) efectuando la apertura del anillo, siguiendo las técnicas convencionales, por ejemplo, tratando dicho compuesto con cloruro de tosilo y álcali. Luego se reduce, en la etapa (g), el derivado de ácido benzoico resultante (compuesto 8), por ejemplo con hidruro de litio-aluminio para obtener el ácido amino-benzoico respectivo (compuesto 9) y luego el alcohol amínico (compuesto 10). La acilación y la introducción del grupo protector de nitrógeno se llevan a cabo en la etapa (i), con lo que se introducen los sustituyentes R_5 y R_6 en el alcohol, por ejemplo, por tratamiento con anhídrido acético o anhídrido ftálico, en ácido acético. Luego se trata el compuesto resultante (compuesto 11), donde R_5 es de preferencia un grupo acetílico y R_6 es de preferencia un grupo ftalofílico con un agente clorante, por ejemplo, cloruro de hidrógeno gaseoso para efectuar el desplazamiento de la función $-OR_5$ y para obtener el compuesto
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

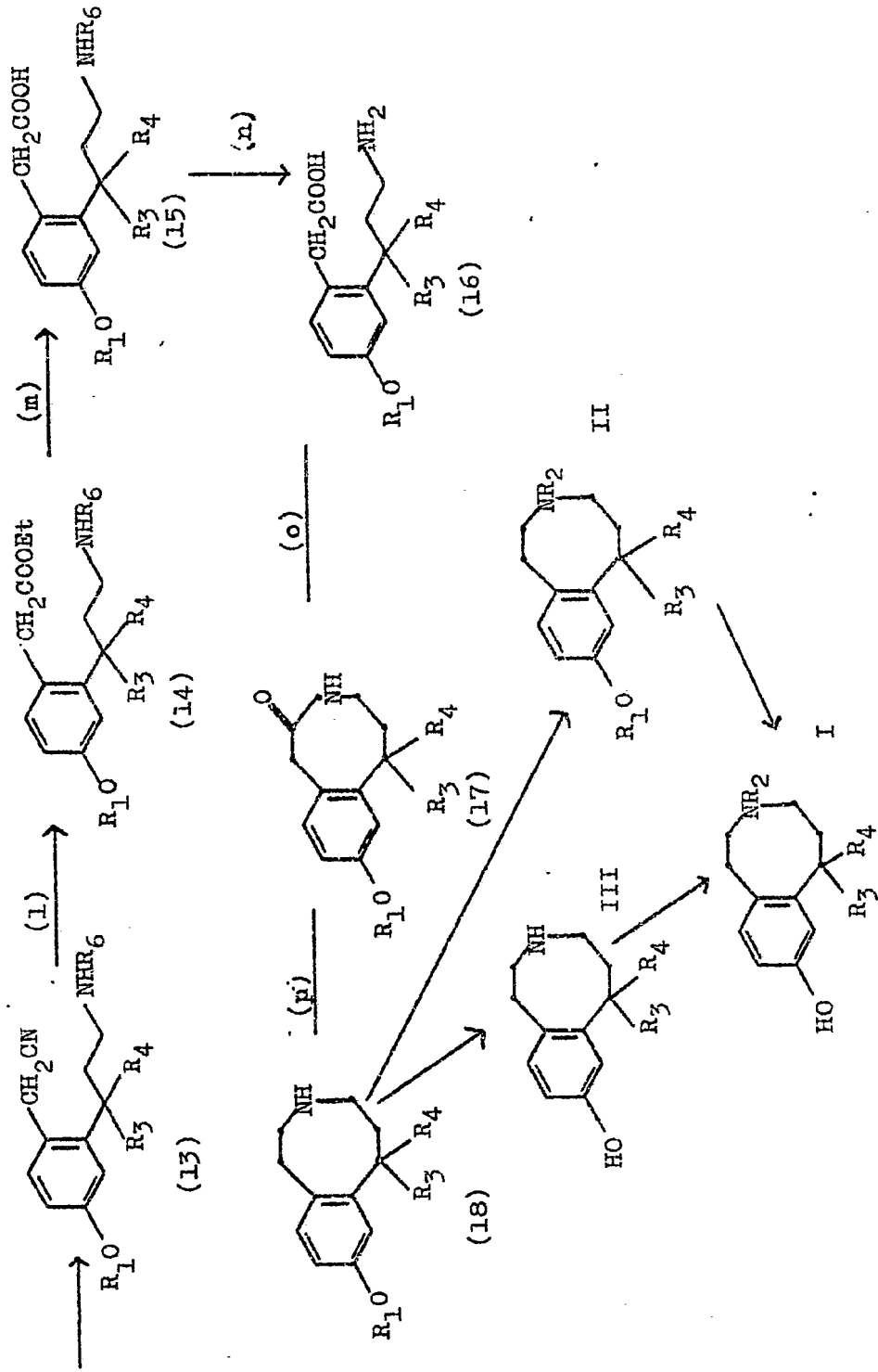


Esquema reaccional I





Esquema reaccional I (continuación)



419855



clorometílico respectivo (compuesto 12).

5. Luego el compuesto clorometilado se convierte, en la etapa (k), en el compuesto cianometílico correspondiente (compuesto 13). Esta conversión puede efectuarse, por ejemplo, tratando el compuesto 12 con un cianuro de metal alcalino, de preferencia cianuro sódico o potásico. La reacción cianúrica se efectúa, de conveniencia, en presencia de un disolvente polar aprótico, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, prefiriéndose 10. se DMSO.

15. Luego se convierte el producto cianometilado (compuesto 13) en el derivado de ácido amino-acético respectivo (compuesto 16). Esto puede llevarse a cabo tal como se representa en el esquema reaccional I convirtiendo primero el compuesto ciano-metílico en el éster etílico respectivo (compuesto 14). Esta conversión puede efectuarse siguiendo las técnicas convencionales, como mediante alcoholización del nitrilo (compuesto 13). La alcoholólisis del nitrilo puede efectuarse sometiendo a reflujo el nitrilo en etanol absoluto y ácido anhidro, de preferencia ácido clorhídrico, para 20. obtener la sal de éster imido con subsiguiente adición de agua para obtener el éster. Esta alcoholólisis puede llevarse a cabo, asimismo, disolviendo el derivado cianometílico en una solución de etanol saturada de ácido mineral. Los ácidos 25. minerales apropiados para la preparación de la solución eta-



nólica saturada son los ácidos halohídricos, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico.

- Luego se hidroliza, en la etapa (m), el derivado de éster etílico resultante (compuesto 14) para obtener el derivado de ácido acético respectivo (compuesto 15). La hidrólisis del éster para formar el ácido respectivo se lleva a cabo siguiendo técnicas convencionales, por ejemplo, tratando el éster en una solución acuosa con catalizadores ácidos o básicos. Los catalizadores ácidos apropiados para este fin incluyen el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico, mientras que los catalizadores básicos apropiados incluyen hidróxidos metálicos alcalinos y alcalinotérreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico y similares.

- Luego se disocia, en la etapa (n) el grupo protector de nitrógeno presente en el ácido acético así obtenido para obtener el compuesto aminoácido respectivo (compuesto 16). La disociación del grupo protector puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales. Así pues, por ejemplo, si el grupo protector es un grupo acílico, el aminoácido deseado puede obtenerse por desacilación, por ejemplo, calentando el compuesto 15 en una solución ácida o alcalina. Los ácidos apropiados para esta finalidad incluyen el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y similares, mientras que

419855



5. las bases apropiadas incluyen el hidróxido sódico o potásico. Asimismo, si el grupo protector utilizado es un grupo ftalcoílico, este puede disociarse por tratamiento alcalino, de preferencia con hidróxido sódico o mediante hidrazinólisis, de preferencia con hidrato de hidracina.

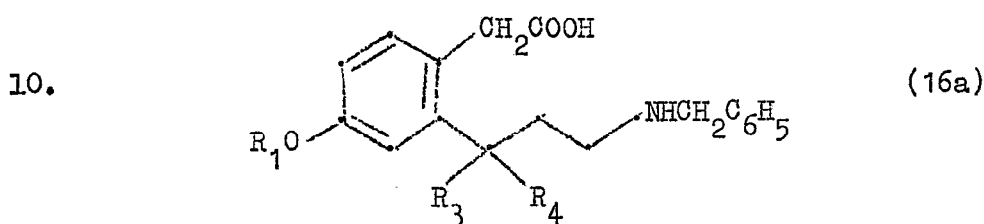
10. En un método alternativo para la preparación del aminoácido (compuesto 16), puede disociarse el grupo N-protector del producto N-R₆cianometilado (compuesto 13) tal como se ha expuesto en la etapa (n) anterior. Luego puede convertirse el amino-nitrilo resultante en el éster etílico respectivo y luego en el producto de ácido acético tal como se ha descrito anteriormente en las etapas (l) y (m).

15. Luego se condensa, en la etapa (o), el aminoácido (compuesto 16) resultante de uno u otro de estos métodos de elaboración para formar la lactama respectiva (compuesto 17). La conversión del aminoácido en la lactama puede llevarse a cabo con procedimientos diversos. Por ejemplo, el tratamiento térmico del compuesto 16 efectuará la condensación para obtener la lactama deseada. Esta condensación
20. térmica se lleva a cabo, de conveniencia, utilizando temperaturas superiores a la temperatura del ambiente y, más preferentemente, se efectúa a la temperatura de reflujo del medio reaccional. Es conveniente llevar a cabo la condensación térmica en presencia de un disolvente de elevado punto
25. de ebullición que sea apto para formar una mezcla azeo-

419855



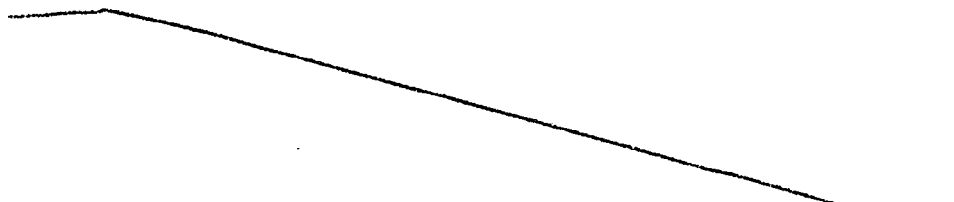
trópica con el agua. Los disolventes apropiados para esta finalidad incluyen tetralina, xileno y similares. En los casos donde se forma la lactama por condensación térmica es preferible formar primero el derivado de amina secundaria del compuesto 16 ya que la condensación se produce más fácilmente utilizando dicho compuesto. El derivado de la amina secundaria preferido es el derivado bencílico, que puede representarse por la fórmula

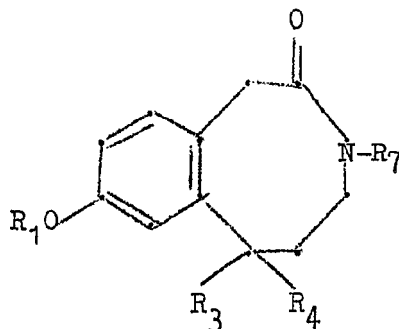


en la que

15. R_1 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes.

Este compuesto puede prepararse, por ejemplo, tratando el derivado aminoácido con benzaldehído en presencia de borohidruro sódico. En caso de utilizarse el derivado bencílico (compuesto 16a), la lactama obtenida por condensación térmica comportará un grupo bencílico substituido en el átomo de nitrógeno. Así pues, la lactama resultante de la condensación del aminoácido o del aminoácido substituido puede representarse por la fórmula





(17a)

5.

en la que

R_1 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes y R_7 significa hidrógeno o bencilo.

10. Luego se reduce, en la etapa (p), la lactama así obtenida (compuesto 17) para obtener el compuesto 18. La reducción puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, tratando la lactama con un agente reductor apropiado tal como hidruro de litio-aluminio, boro hidruro de litio, diborano y similares. Si se desea, puede desbencilarse el compuesto 17 a, donde R_7 significa bencilo, utilizando técnicas catalíticas de deshidrogenación corrientes. Esta desbencilación puede efectuarse antes o después de la reducción de la lactama.

20. El compuesto 18 puede convertirse por reacción con agentes que cedan el grupo R_2 en los compuestos de partida de la fórmula II o por disociación de éter en la posición 8 en los compuestos de partida de la fórmula III. Estas reacciones se efectúan de igual modo que las reacciones correspondientes de los compuestos de partida de las fórmulas II y III, respectivamente, cuyas etapas de elabo-

25.



ración se describen con detalle a continuación.

- La disociación de éter de los compuestos de partida de la fórmula II o de una sal de adición de ácido respectiva, que constituye un aspecto del procedimiento del presente invento, se efectúa tratando dichos materiales de partida con agentes de disociación de éter. La disociación de éter puede efectuarse utilizando ácidos acuosos tales como ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido Lewis como tribromuro bórico, o clorhidrato de piridina. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a temperaturas elevadas hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, excepto cuando se utiliza tribromuro bórico, en cuyo caso se utilizan temperaturas bajas, de preferencia alrededor de -80°C .
15. La introducción de un N-sustituyente R_2 en los compuestos de partida de la fórmula II o en una sal de adición de ácido respectiva, que constituye otro aspecto del procedimiento del presente invento, se efectúa mediante el tratamiento con agentes que cedan el grupo R_2 . Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, formando primero el derivado N-sódico y tratando luego este derivado N-sódico con un agente que ceda el grupo R_2 tal como haluro de alquilo, sulfato de alquilo, haluro de alquenoilo, haluro de alquinoilo, haluro de cicloalquil-alquilo, haluro de aril-alquilo y similares. El derivado N-sódico puede prepararse ca-
- 5.
- 10.
- 20.
- 25.



- lentando el compuesto -NH con hidruro sódico. Los agentes apropiados para esta finalidad incluyen haluros de alquilo como yoduro de metilo, bromuro de etilo; haluros de cicloalquilalquilo como cloruro de ciclopropil-metilo; haluros
5. de alqueno tal como bromuro de alilo; haluros de alquino como cloruro de propargilo. La reacción se efectúa, de preferencia, en un disolvente orgánico aprótico, tal como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo y a una temperatura comprendida entre 0° C, aproximadamente y 150°C, aproximadamente; otros agentes apropiados que ceden el grupo R₂
10. son los haluros de ácido correspondientes, particularmente los cloruros, como el cloruro de ácido ciclopropil-carboxílico o el cloruro de fenacetilo, seguido de un agente reductor para efectuar la reducción de las imidas de ácido formadas, por ejemplo, diborano. El grupo hidroxílico libre se
15. esterifica en la posición 8 mediante el haluro de ácido; la reducción produce la disociación del 8-éster para formar de nuevo el hidroxilo en la posición 8. El haluro de ácido se hace reaccionar, de preferencia, con la sal sódica de
20. la benzazocina N-insubstituida o alternativamente con la benzazocina N-insubstituida en presencia de un agente aceptor de ácido, como la piridina o la trietilamina. Los disolventes preferidos para la reacción con los haluros de
25. ácido incluyen los disolventes orgánicos apróticos tales como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido. Las tempe-



raturas preferidas para la reacción con los haluros de ácido se encuentra en la gama comprendida entre 0°C y 100°C. La reducción de las imidas de ácido obtenidas se efectúa, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte, tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. En el caso donde R₂ significa metilo, este N-sustituyente puede introducirse, asimismo, mediante hidrogenación reductiva en presencia de formaldehído y de un catalizador apropiado tal como platino, paladio o níquel Raney.

Resulta obvio de la estructura de los compuestos de la fórmula I anterior, que aquellos compuestos, donde R₃ y R₄ son desiguales, pueden existir en forma racémica o en forma de sus antípodos ópticos. En el caso de que se desee como producto final un antípodo óptico en vez del racemato, algunos de los intermediarios o los productos finales pueden resolverse con medios bien conocidos en el arte, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoméricas. Esto puede llevarse a cabo haciendo reaccionar la mezcla racémica de un intermediario o del producto final con un ácido ópticamente activo. En caso de que la resolución se efectue en una etapa intermedia de la síntesis, ésta se lleva a cabo, de preferencia, utilizando el derivado ciano (compuesto 13), el ácido ftalimido (compuesto 15), la 8-alcoxi-NH-benzazocina (compuesto 18), o la amina terciaria (compuesto II).



- Los ácidos apropiados que pueden utilizarse para efectuar la resolución incluyen el ácido tartárico, el ácido canfosulfónico, el ácido di-(p-tolucil)-tartárico, el ácido di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico-(-) $\llbracket(-)$ -DAG \rrbracket y similares. La
5. reacción entre la mezcla racémica y el ácido ópticamente activo se efectúa, de preferencia, en presencia de un disolvente tal como el metanol, etanol, propanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y similares. Las dos sales diastereoméricas así obtenidas pueden separarse merced a sus diferentes
10. características físicas, por ejemplo, solubilidad, formación de cristales, etc. Esta separación se efectúa siguiendo las técnicas corrientes, por ejemplo, cristalización fraccionada y similares. Después de la separación, las sales diastereoméricas individuales pueden convertirse en las bases libres ópticamente
15. activas por tratamiento con una base. Las bases apropiadas para esta finalidad incluyen los hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, los hidróxidos metálicos alcalinotérreos como el hidróxido cálcico y el hidróxido amónico.
20. Los compuestos de la fórmula I anterior, en forma racémica o como los antípodas dextro-girosos levogiros, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como agentes analgésicos. Sus actividades de utilidad farmacéutica se demuestran con animales de sangre caliente utilizando
25. procedimientos convencionales.

419855



- La actividad analgésica de los compuestos del invento se demuestra con la prueba standard de retorcedura por dolor de fenilquinona (Sigmund y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95:729, 1957). Esta prueba se utiliza para medir los efectos analgésicos de compuestos en ratones expuestos a dolencias químicas inducidas intra-abdominalmente. Se utilizaron, por nivel de dosis, cinco ratones machos con un peso de 20 a 22 gramos. La DE_{50} resultó ser la dosis que redujo al 50% el número total de retorceduras. Cuando se utilizan los siguientes compuestos representativos del presente invento como sustancias de prueba se observa la actividad analgésica que se expone para los niveles de DE_{50} siguientes:
5. clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica:
 $DE_{50} = 27,0$ mg/kg (p.o.) $DE_{50} = 6,0$ mg/kg (s.c.)
10. perclorato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina:
 $DE_{50} = 13,0$ mg/kg (p.o.) $DE_{50} = 1,7$ mg/kg (s.c.)
15. clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-fenetil-3-benzazocina:
 $DE_{50} = 200,0$ mg/kg (p.o.) $DE_{50} = 13,0$ mg/kg (s.c.)
20. clorhidrato de 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica:
 $DE_{50} = 41,0$ mg/kg (p.o.)
 $DE_{50} = 2,5$ mg/kg (s.c.)
- 25.

419855



clorhidrato de 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica :

$$DE_{50} = 64,0 \text{ mg/kg (p.o.)}$$

$$DE_{50} = 2,5 \text{ mg/kg (s.c.)}$$

5. perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica :

$$DE_{50} = 30,0 \text{ mg/kg (p.o.)}$$

$$DE_{50} = 3,2 \text{ mg/kg (s.c.)}$$

- Los compuestos de la fórmula I sus enantiómeros y sales, tal como se ha descrito antes, pueden utilizarse junto con vehículos farmacéuticos convencionales apropiados para administración parenteral o enteral como, por ejemplo, agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, vaselina y similares. Estos pueden administrarse en formas farmacéuticas convencionales, por ejemplo, formas sólidas como son las cápsulas, pastillas o formas líquidas como son las soluciones o las emulsiones. Además las composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos de la fórmula I pueden someterse a tratamientos farmacéuticos convencionales, como esterilización, y pueden contener excipientes farmacéuticos convencionales tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para regular la presión osmótica o amortiguadores. Las composiciones pueden contener, asimismo, otros materiales de actividad terapéutica.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

419855



- Una unidad de dosificación farmacéutica apropiada puede contener de 1, aproximadamente, a 500 mg, aproximadamente, de los compuestos de la fórmula I antes indicados; prefiriéndose para la administración oral una dosificación comprendida entre 1 mg, aproximadamente, y 100 mg, aproximadamente, y prefiriéndose para la administración parenteral una dosificación comprendida entre 1 mg, aproximadamente, y 50 mg, aproximadamente. No obstante, para cualquier sujeto particular el régimen de dosificación específico, deberá ajustarse a las necesidades individuales. Debe hacerse constar, que las dosificaciones aquí expuestas se ofrecen únicamente a título de ejemplo y no suponen, en modo alguno, limitación del alcance o práctica del invento.
- 5.
- 10.

- Los ejemplos que siguen amplian la ilustración del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.
- 15.

EJEMPLO 1

Preparación de perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica.

- Se somete a reflujo, durante 3 horas, una solución de 4 g de clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica en 40 cc de HBr al 48%. Se destila el ácido bromhídrico en un evaporador giratorio, se suspende el residuo en 2-propanol y se destila el disolvente; esta elaboración se repite tres veces con
- 20.
- 25.



2-propanol. Luego se disuelve el residuo en agua y se pasa por una columna de 40 cc de Amberlite ^(R) IR-4B.HCl, lavándose la columna con 200 cc de agua. La destilación del efluente en un evaporador giratorio da un clorhidrato no cristalizabile que se convierte en el perclorato cristalino con la adición de un exceso de ácido perclórico al 70%. Después de la recrystalización en agua se obtiene el producto del epígrafe en forma de un sólido cristalino de color blanco, punto de fusión 174-175°.

10. El clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica de partida puede prepararse como sigue:

Preparación de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1-hexen-3-ona racémica.-

15. Se agita durante 15 horas, a la temperatura del ambiente, una mezcla de 302 g (2,22 moles) de anisaldehído, 222 g (2,22 moles) de 3-metil-2-pentanona, 850 cc de etanol, 290 cc de agua destilada y 200 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%. Luego se vierte la mezcla reaccional en 1,71 de agua fría y se extrae el producto antes citado con tres porciones de 800 cc de benceno. Se lavan sucesivamente los extractos bencénicos combinados con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta que se vuelven neutros y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se separa el disolvente en un evaporador giratorio y se destila el



aceite residual recogién dose la cetona deseada en forma de un aceite amarillo pálido, de punto de ebullición 118-125°/0,05 mm.

5. La 2,4-dinitrofenilhidrazona recristalizada en ácido acético ofrece un punto de fusión de 178-180°.

Preparación de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-hexanol racémico.-

10. Se reduce a 60°C bajo presión de 200 libras por pulgada cuadrada de hidrógeno, en presencia de 50 g de níquel Raney, una solución de 343 gramos de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1-hexen-3-ona en 1200 cc de etanol. Se separa el catalizador por filtración, se destila el disolvente en un evaporador giratorio y del residuo se recoge el alcohol deseado en forma de un aceite transparente, como agua de punto de ebullición 180-183°/13 mm.
- 15.

Preparación de 1-etil-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno racémico.

20. Se agita una mezcla de 330 g (1,47 mol) de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-hexano racémico y 660 cc de ácido fosfórico al 85% y se somete a reflujo durante 4 horas (punto de ebullición 148-150°), luego se enfría y se vierte en 1500 cc de agua helada. Por medio de tres extracciones con porciones de 350 cc de éter, que se combinaron, se recoge el producto del epígrafe, se lava sucesivamente con agua,
25. se satura con solución de bicarbonato sódico, luego con



- agua hasta neutralidad y por último se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La separación del éter en un evaporador giratorio proporciona un aceite ambarino que se destila para obtener el producto final deseado en forma de un aceite transparente como agua, de punto de ebullición 146-148°/14 mm.

Preparación de 4-etil-6-metoxi-4-metil-1(2H)-3,4-dihidronaftalenona racémica.

- Se instila una solución de 405 g de anhídrido crómico, en 220 cc de agua y 600 cc de ácido acético, en una solución agitada de 270 g (1,32 moles) de DL-1-etil-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en 1,7 litro de ácido acético a una temperatura comprendida entre 0° y 10° durante un período de 3,5 horas. Después de adicionarse el oxidante, se agita la mezcla oscura durante 15 horas más, manteniendo la temperatura a 0-5°. Se vierte la mezcla, en este punto, en 8 litros de agua helada y se extrae la solución tres veces con porciones de un litro de éter. Se lavan los extractos combinados con porciones de solución acuosa de hidróxido sódico al 10% hasta que no se consume más álcali, luego con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad. Después del secado ($MgSO_4$) y de la destilación del disolvente, se destila el aceite amarillo residual para obtener un aceite amarillo claro de punto de ebullición 96-108°/0,07 mm.

419855



La 2,4-dinitrofenilhidrazona se recristaliza en ácido acético, punto de fusión 230-232°C.

Preparación de 4-etil-6-metoxi-4-metil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona racémica.

5. La nitración de 278 g (1,3 moles) de 4-etil-6-metoxi-4-metil-1(2H)-3,4-dihidronaftalenona racémica en 1,1 litro de metanol con 108 g (1,43 moles) de nitrito etílico en 367 cc de etanol, utilizando 105 cc de ácido clorhídrico metanólico 1:100 dá el producto del epígrafe después de 5 días a 3-5°, punto de fusión 162-164° (descomposición). Las aguas madres, después de concentrarse a la mitad del volumen y al cabo de 24 horas de enfriamiento, dan un rendimiento adicional del producto deseado, punto de fusión 158-161° (descomposición).
10. Preparación de ácido 2-[(2-ciano-1-etil-1-metil)etil]-4-metoxibenzoico racémico.
15. Se adiciona una solución de 142 g (0,744 moles) de cloruro de p-tosilo en 600 cc de benceno a una solución agitada de 94 g (0,372 moles) de 4-etil-6-metoxi-4-metil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona racémica en 595 cc de hidróxido sódico al 10%, a 15-18° durante un período de 45 minutos. Se agita la mezcla durante otras 4 horas a 15-18°; luego se separa la fase acuosa. Se extrae la fase benecénica con dos porciones de 30 cc de agua y se extraen las fases acuosas combinadas con tres porciones de 50 cc de ben
- 20.
- 25.

419855



ceno. Al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 10° se ajusta el pH de la fase acuosa a 3,0 mediante la instilación de HCl concentrado. El precipitado blanco cristalino que así se forma se recupera por filtración y se lava con agua. Después de secado a 60° bajo presión reducida durante 4 horas, se obtiene el producto del epígrafe, de punto de fusión 105-108. La recristalización de una muestra por dos veces en éter de petróleo (60-90°) ofrece un punto de fusión de 106-108°.

10. Preparación de alcohol 2-(3-amino-1-etil-1-metilpropil)-4-metoxibencílico racémico.

Se adicionan en el curso de 4 horas, 138 g (0,56 moles) de ácido 2-[(2-ciano-1-etil-1-metil)etil]-4-metoxibenzoico racémico, disuelto en 1600 cc de éter, a una suspensión agitada de 53,3 g (1,40 moles) de hidruro de litio-aluminio en 1500 cc de éter anhidro. Se agita la mezcla reaccional y se la somete a reflujo durante 36 horas, luego se enfria en un baño de hielo y se descompone con 200 cc de agua helada seguido de la adición de 600 cc de solución de carbonato potásico al 30%. Después de separar las fases, se decanta la fase etérea y se lava el residuo pastoso con nueve porciones 1:1 de éter. Se secan los extractos etéreos combinados sobre carbonato potásico, se filtran y se concentran en un evaporador giratorio, lo que dá el producto del epígrafe en forma de un aceite ambarino.



Preparación de N-[3-(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropil]ftalimida racémica.

- Se adiciona una solución de 42,6 g (0,288 mol) de anhídrido ftálico, en 1200 cc de ácido acético, a 62 g
5. (0,262 moles) de alcohol 2-(3-amino-1-etil-1-metilpropil)-4-metoxibencílico racémico bruto y se somete a reflujo la mezcla durante 2 horas y 1/2, se enfría y se concentra en un evaporador giratorio. Se vierte el aceite residual en 1,5 litro de agua y se extrae tres veces con porciones de
10. 500 cc de benceno. Se lavan sucesivamente las fases bencénicas combinadas con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad, luego se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentran en un evaporador giratorio. Se disuelve el aceite pardo oscuro
15. resultante en 200 cc de etanol, se trata con carbón y se filtra. Se separa el compuesto ftalimido en forma de un sólido cristalino de color blanco y se recupera por filtración, el cual, después de secado, ofrece un punto de fusión de 67-71°.

Preparación de N-[3-(2-clorometil-5-metoxifenil)-5-etil-3-metilpropil]ftalimida racémica.

20. Se introduce, durante 3 horas, cloruro de hidrógeno gaseoso en una mezcla agitada de 81 g de N-[3-(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropil]ftalimida racémica, 810 cc de benceno y 77 cc de HCl concentrado. Se separa
25. la fase inferior y se extrae la fase superior con tres

419855



porciones de 50 cc de agua helada. Luego se seca la fase bencénica sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador giratorio, lo que da el producto del epígrafe en forma de un aceite ambarino.

5. Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropil-ftalimida racémica.

- Se adicionan 15 g (0,307 mol) de cianuro sódico anhidro a una solución agitada de 76 g (0,197 mol) de N- $\sqrt{3}$ -(2-clorometil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropil-ftalimida racémica en 760 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de la exotermidad inicial, se agita la mezcla reaccional durante 2 horas más a la temperatura del ambiente y luego se vierte en 3 litros de agua helada. Se extrae la emulsión con cuatro porciones de 500 cc de cloroformo y se lavan las fases cloroformicas combinadas con cinco porciones de 200 cc de salmuera. Se seca el cloroformo sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se destila en un evaporador giratorio. Se disuelve el aceite ambarino resultante en etanol; después del enfriamiento, se separa el producto del epígrafe en forma de cristales blancos. Se recupera por filtración y después de seco ofrece un punto de fusión de 94-96°.
- 10.
- 15.
- 20.

Preparación de 3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropilamina racémica.

- Se adicionan 61 g (0,162 mol) de N- $\sqrt{3}$ -(2-ciano-metil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropil-ftalimida racémica
- 25.



- 29,2 g (0,490 mol) de hidrato de hidracina al 85% a 3 litros de etanol caliente. Se agita la solución y se la somete a reflujo por 2 horas (durante cuyo tiempo puede formarse un precipitado) y luego se deja reposar a la temperatura del ambiente durante una noche. A continuación se concentra la mezcla reaccional en un evaporador giratorio hasta obtener un sólido pastoso, se adicionan 250 cc de agua para disolver el sólido y se calienta la solución resultante en un baño de vapor ajustándose a pH 5 con ácido clorhídrico al 10%. Se separa por filtración la ftalhidracida precipitada, se lava con agua y se descarga. Se ajusta el filtrado en friado a pH 10 con solución de hidróxido sódico al 10% y se extrae con tres porciones de 250 cc de benceno. Se secan las fases bencénicas combinadas sobre carbonato potásico anhidro. La destilación del disolvente en un evaporador giratorio proporciona el producto del epígrafe en forma de un aceite ambarino. Se convierte una muestra de este aceite ambarino en el clorhidrato y se recristaliza el benceno, punto de fusión 123-125°.
5. del ambiente durante una noche. A continuación se concentra la mezcla reaccional en un evaporador giratorio hasta obtener un sólido pastoso, se adicionan 250 cc de agua para disolver el sólido y se calienta la solución resultante en un baño de vapor ajustándose a pH 5 con ácido clorhídrico al 10%.
10. Se separa por filtración la ftalhidracida precipitada, se lava con agua y se descarga. Se ajusta el filtrado en friado a pH 10 con solución de hidróxido sódico al 10% y se extrae con tres porciones de 250 cc de benceno. Se secan las fases bencénicas combinadas sobre carbonato potásico anhidro.
15. La destilación del disolvente en un evaporador giratorio proporciona el producto del epígrafe en forma de un aceite ambarino. Se convierte una muestra de este aceite ambarino en el clorhidrato y se recristaliza el benceno, punto de fusión 123-125°.
20. Preparación de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-1-etil-1-metilpropil)-4-metoxifenil/acético racémico.
- Se adicionan 34 g (0,138 mol) de 3-(2-ciano-metil-5-metoxifenil)-3-etil-3-metilpropilamina racémica a 750 cc de etanol saturado con HCl gaseoso a -15°. Se deja reposar la mezcla durante 18 horas a la temperatura del ambiente y
- 25.

419855



- después se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, se separa el cloruro amónico y se concentra el filtrado en un evaporador giratorio. A continuación se somete a reflujo durante 6 horas, el éster bruto del ácido del epígrafe así formado con 450 cc de ácido clorhídrico al 10%. Se separa el ácido clorhídrico en exceso de la mezcla reaccional mediante destilación repetida con agua. Se disuelve el producto bruto en una cantidad mínima de agua y se pasa sobre 0,5 equivalentes de Dowex 50-X4, malla 50-100 en la forma de hidrógeno.
5. Se lava la columna con 2500 cc de agua desionizada hasta que el pH del efluente es de 6, aproximadamente, y luego se eluye el aminoácido con 2 litros de piridina acuosa al 10%. La destilación del efluente hasta sequedad da el producto del epígrafe en forma de un sólido, de punto de fusión 210-210,5 en agua.
- 10.
- 15.

Preparación de 6-etil-1,4,5,6-tetrahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina-2(3H)-ona racémica.

- Se agita una suspensión de 29 g (0,109 mol) de ácido 2-(2-(3-amino-1-etil-1-metilpropil)-4-metoxifenil)-acético racémico en 2900 cc de xileno y se la somete a reflujo en un separador de agua. Después de 36 horas de reflujo se obtiene una fase única. Se destila el xileno en un evaporador giratorio. Se disuelve el sólido bruto resultante en acetato de etilo, se trata con carbón y se filtra. La destilación del acetato de etilo en un evaporador giratorio da un
- 20.
- 25.



residuo blanco que, recristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo (punto de ebullición 60-90°) proporciona el producto del epígrafe, de punto de fusión 154-157°.

Preparación de clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

5.

Se adicionan 162 cc (0,162 mol) de diborano 1M en tetrahidrofurano a una solución agitada de 20 g (0,081 mol) de 6-etil-1,4,5,6-tetrahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina-2(3H)-ona a 0-5°. Después de la adición, que requiere 1 hora, se somete a reflujo la mezcla reaccional durante 2,5 horas y se deja reposar durante una noche a la temperatura del ambiente. Se enfría la mezcla reaccional en un baño de hielo y se descompone con 300 cc de ácido clorhídrico al 3%. Se destila el tetrahidrofurano en un evaporador giratorio y se ajusta el residuo a pH 10 con solución de hidróxido sódico al 10%, extrayéndose luego con tres porciones de 75 cc de benceno. Se secan los extractos bencénicos combinados sobre carbonato potásico y se destilan en un evaporador giratorio, lo que da un aceite ambarino. Este se convierte en el clorhidrato del epígrafe que se recristaliza en 2-propanol-acetato de etilo, de punto de fusión 210-212°.

10.

15.

20.

Preparación de clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica.

25.

Se hidrogena en presencia de 1 g de níquel Raney



una solución de 8,2 g (0,033 mol) de clorhidrato de 6-etil-
-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racé-
mica, 13,4 cc de solución de hidróxido sódico al 10% y 5,3
cc de formaldehído al 37% en 200 cc de metanol. Después
5. de recogerse la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra
el catalizador, se lava con metanol y se descarta. Se des-
tila el metanol en un evaporador giratorio y se obtiene la
forma libre del producto del epígrafe según un jarabe de
color verde que se convierte en el clorhidrato. Después de
10. recristalización en acetato de etilo-2-propanol el clorhi-
drato resulta un sólido cristalino de color blanco con pun-
to de fusión de 172-174,5°.

El clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-
metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica puede prepararse, asi-
15. mismo, como sigue :

Preparación del ácido 2- $\sqrt{6}$ -(3-bencilamino-1-etil-1-metil-
propil-4-metoxifenil)acético racémico.

Se disuelven 26,5 g (0,1 mol) de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-
-amino-1-etil-1-metilpropil)-4-metoxifenil)acético racémico
20. en 200 cc de agua conteniendo 4,4 g (0,11 moles) de hidró-
xido sódico. Se adiciona a esta solución 12,2 g (0,11 mo-
les) de benzaldehído recién destilado; con el movimiento
arremolinado desaparece el benzaldehído. Se destila el agua
en un evaporador giratorio quedando un jarabe espeso amba-
25. rino que se recupera con 300 cc de 2-propanol y luego se

419855



destila el 2-propanol en el evaporador giratorio. Se disuelve el jarabe residual en 500 cc de metanol y a la solución agitada se adicionan, en porciones, 3,8 g (0,1 mol) de borohidruro sódico al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 20°. Después de reposar durante una noche a la temperatura del ambiente se destila en metanol en un evaporador giratorio, se disuelve la goma residual en 300 cc de agua y se instila en la solución agitada y caliente ácido clorhídrico al 10% hasta un pH de 7. A este pH se separa el aminoácido en forma de un aceite, el cual se recoge por medio de tres extracciones con benceno de 100 cc cada una. La destilación del benceno en el evaporador giratorio proporciona una espuma residual que pesa 30 g. (84,5%).

15. Una porción de esta espuma se recrystaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo (gama de ebullición 60-90°) después de lo cual se obtiene el aminoácido antes referido en forma cristalina, punto de fusión 163-165°.

20. El compuesto se caracteriza ulteriormente como su sal de ácido perclórico que recrystalizada en agua ofrece un punto de fusión de 180-181°.

Preparación de 3-bencil-6-etil-1,4,5,6-tetrahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocin-2(3H)-ona racémica.

25. Se disuelve la espuma residual obtenida anteriormente en 2,2 litros de xileno seco y se somete a reflujo la



solución, con agitación, en un separador de agua durante 8 horas. En este momento, una muestra de la solución resultante muestra (según cromatografía de capa delgada) que el aminoácido original ha desaparecido y que está presente una nueva entidad. La destilación del disolvente ofrece el producto del epígrafe en forma de un jarabe ambarino (30 g) que no puede cristalizarse.

El espectro infrarrojo de una película capilar del jarabe anterior muestra una banda intensa en 1600 cm^{-1} indicando la presencia de un grupo amídico terciario.

Preparación de clorhidrato de 3-bencil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

Se disuelven los 30 g del jarabe no cristalizabile, preparado anteriormente, (3-bencil-6-etil-1,4,5,6-tetrahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocin-2(3H)-ona racémica), en 1 litro de tetrahidrofurano y a esta solución se la adicionan, a 25° , 180 cc (0,18 moles) de BH_3 1N en tetrahidrofurano. Después de la adición de todo el diborano, se somete a reflujo la solución durante 4 horas, enfriándose luego en un baño de hielo. Se adicionan, de forma continua, 200 cc de ácido clorhídrico al 10% (los primeros centímetros cúbicos producen una espumación vigorosa), sometiéndose luego la solución a reflujo durante una hora. Se destila el tetrahidrofurano sustituyendo el destilado por agua hasta que se recoge 1 litro de condensado. En este punto, la cromatogra-

419855²³



- fía de capa dolgada muestra que se constituye un componente esencialmente, diferente de la lactama de partida. Se enfría el residuo, se hace alcalina la solución con solución de hidróxido sódico y se recoge la base liberada por medio
5. de tres extracciones con benceno (200, 2 x 150 cc). Se lavan una vez con agua los extractos combinados, secándose luego sobre carbonato potásico anhidro. La destilación del disolvente deja 20 g de un aceite de color pálido que se disuelve en 200 cc de benceno y se pasa la solución sobre 150
10. g de Al_2O_3 (I). La destilación del disolvente dá 22 g de un aceite incoloro.

- Se neutraliza una muestra de este aceite residual básico con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico en 2-propanol. La destilación del disolvente deja un jarabe
15. que se disuelve en benceno caliente y éter de petróleo a 60-90°. Después del enfriamiento se separan los cristales, punto de fusión 167-169°.

Preparación del clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

20. Se disuelven 16 g (0,044 moles), del clorhidrato de 3-bencil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica, preparado anteriormente, en 200 cc de ácido acético y se sacude la solución bajo presión de hidrógeno a 45-50° con 1,5 g de catalizador de carbón paladiado al 10%.
25. Se separa el catalizador por filtración y la des



tilación del filtrado da un residuo que se recristaliza en una mezcla de 2-propanol y acetato de etilo. Se obtienen 6,5 g (54%) del producto del epígrafe en forma de un sólido cristalizado; punto de fusión 210-212°.

5.

EJEMPLO 2

Preparación del perclorato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el Ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe y muestra un punto de fusión de 238-240°.

El clohidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Preparación de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1-penten-3-ona.

15.

Siguiendo la elaboración expuesta en el Ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido, de punto de ebullición 129-133°/0,05 mm.

Preparación de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-pentanol racémico.

20.

25. Siguiendo la elaboración expuesta en el Ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-1-penten-3-ona y se obtiene en forma de un aceite transparente como agua de punto de ebullición 168-173°/12 mm.



Preparación de 7-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-pentanol racémico y se obtiene en forma de un aceite transparente como agua, punto de ebullición 135-136°/12 mm.

Preparación de 6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-3,4-dihidronaftalenona.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 7-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido, punto de ebullición 176-177°/12 mm, punto de fusión 52-54° en éter de petróleo.

15. La 2,4-dinitrofenilhidrazona se recristaliza en ácido acético, punto de fusión 273-275°C.

Preparación de 6-metoxi-4,4-dimetil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

20. Se tratan 2,1 moles 411 g de 6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-3,4-dihidronaftalenona, en tres litros de metanol más 200 cc de ácido clorhídrico metanólico 1:100, con 2,31 moles de nitrito etílico (173 g en 267 cc de etanol), y después de 11 días a 3-5° se obtiene el producto del epígrafe, de punto de fusión 182,5-185° (descomposición).
25. Des-



pués de enfriar el filtrado concentrado, durante otras 28 horas, se obtiene materia adicional, de punto de fusión 175-178°.

5. Preparación de ácido 2-(2-ciano-1,1-dimetiletíl)-4-metoxibenzoico.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 6-metoxi-4,4-dimetil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleno y muestra un punto de fusión de 131-132°. Después de recristalización en agua, el punto de fusión es de 129-132°.

Preparación de alcohol 2-(3-amino-1,1-dimetilpropil)-4-metoxibencílico.

15. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 se prepara el producto del epígrafe. El ácido benzoico utilizado en la preparación de este aminoalcohol es mucho más soluble que el ácido utilizado en el ejemplo 1 y, por tanto, es esencial una lenta velocidad de reflujo para impedir una reacción incontrolable. Al cabo de 24 horas de reflujo, siguiendo la adición del ácido, se obtiene el producto de -
20. seado; punto de fusión 72,5-75° después de recristalización en éter.

Preparación de N-3-(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropilftalimida.

25. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1, se prepara el producto del epígrafe a partir de alcohol



2-(3-amino-1,1-dimetilpropil)-4-metoxibencílico y ofrece un punto de fusión de 71-72° después de recristalización en etanol.

5. Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(2-clorometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropil-ftalimida.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de N- $\sqrt{3}$ -(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropil-ftalimida y se obtiene en forma de un sólido cristalino de color blanco, punto de fusión 85,5-86,5° en benceno-éter de petróleo.

15. Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(2-cianometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropil-ftalimida.

20. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de N- $\sqrt{3}$ -(2-clorometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropil-ftalimida, punto de fusión 81-84° (etanol).

Preparación de 3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropilamina.

25. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a par-

419855



tir de N- $\sqrt{3}$ -(2-cianometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropil $\sqrt{7}$ -ftalimida. Se prepara el clorhidrato y ofrece un punto de fusión de 146-147,5° (2-propanol-acetato de etilo).

5.

Preparación de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-1,1-dimetilpropil)-4-metoxifenil $\sqrt{7}$ -acético.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpropilamina, punto de fusión 205-206° (agua).

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidro-6,6-dimetil-8-metoxi-3-benzazocina-2(3H)-ona.

15.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-1,1-dimetilpropil)-4-metoxifenil $\sqrt{7}$ -acético y ofrece un punto de fusión de 176-177° (acetato de etilo).

20.

Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6,6-dimetil-3-benzazocina.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe y muestra un punto de fusión de 247,5-248,5° (2-propanol-acetato de etilo).

25.



Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5-hexahidro-8-metoxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe, punto de fusión 185-186,5° (2-propanol-acetato de etilo).

EJEMPLO 3

Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe mediante metilación reductiva del bromhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica. La base libre del producto del epígrafe ofrece un punto de fusión de 202-205° (etanol-agua). En la forma usual se prepara el clorhidrato y, después de recristalización, ofrece un punto de fusión de 234-236° (acetato de etilo-2-propanol).

El bromhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina utilizado como material de partida puede prepararse como sigue :

20. Preparación de 1-(4-metoxifenil)-3-pentanol racémico.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe en forma de un aceite transparente como agua, punto de ebullición 159-161°/12 mm.

25. Preparación de 7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftale-



419855

no racémico.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 1-(4-metoxifenil)-3-pentanol racémico y se obtiene en forma de un aceite transparente como agua de punto de ebullición 68-72°/0,08 mm.

Preparación de 6-metoxi-4-metil-1(2H)-3,4-dihidro-naftalena racémica.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno racémico y se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido, punto de ebullición 176-179°/13 mm, punto de fusión 60,5-61,5 en éter de petróleo (60-90°).

15. La 2,4-dinitrofenilhidrazona se recristaliza en ácido acético, punto de fusión 225-226°.

Preparación de 6-metoxi-4-metil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona racémica.

20. Se tratan a 3-5°, durante cinco días, 271 g (1,41 moles) de 6-metoxi-4-metil-1(2H)-3,4-dihidronaftalena racémica en 1340 cc de metanol conteniendo 72 cc de ácido clorhídrico metanólico 1:100 con 117 g (1,57 moles) de nitrito etílico en etanol (280 cc). Se recupera por filtración la primera cosecha de cristales, se lava con un poco de metanol y se seca, lo que da el producto del epí-
- 25.



grafe, 163-164° (descomposición). Después de concentrar el filtrado y enfriarlo durante 24 horas, se recoge una segunda cosecha, punto de fusión 166-168°.

Preparación de ácido 2-(2-ciano-1-metiletil)-4-metoxibenzoico racémico.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se obtiene el producto del epígrafe a partir de 6-metoxi-4-metil-2-oximino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona racémica y ofrece un punto de fusión de 143,5-145°. Una muestra recristalizada dos veces en agua ofrece un punto de fusión de 146-147°.

Preparación de alcohol 2-(3-amino-1-metilpropil)-4-metoxibencílico racémico.

15. Se disuelven gradualmente 86 g (0,392 moles) de ácido 2-(2-ciano-1-metiletil)-4-metoxibenzoico racémico en un recipiente Soxhlet contenido en un extractor continuo sometiendo a reflujo, durante un período de 15 horas, una suspensión agitada de 37,4 g (0,983 moles) de hidruro de litio-aluminio en 1,5 litros de éter. Se prosigue el reflujo durante otras 24 horas. Se descompone la mezcla fría con 200 cc de agua helada seguido de 200 cc de solución de carbonato potásico al 30%. Se decanta la fase etérea y el residuo resultante se lava con seis porciones de 500 cc de éter. Se secan las fases etéreas combinadas sobre carbonato potásico, se filtra y se concentran en un evaporador gira-

20.

25.

419855



torio, lo que dá el producto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo claro; punto de fusión 72-74° después de recristalización en éter de petróleo (30-60°).

5. Preparación de N-3-(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3-metilpropilftalimida racémica.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de alcohol 2-(3-amino-1-metilpropil)-4-metoxibencílico racémico y ofrece un punto de fusión de 93-94° (EtOH).

10. Preparación de N-3-(2-clorometil-5-metoxifenil)-3-metilpropilftalimida racémica.

15. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de N-3-(2-acetoximetil-5-metoxifenil)-3-metilpropilftalimida racémica y se obtiene en forma de un sólido cristalino blanco, punto de fusión 118-120° en acetato de etilo-éter.

- Preparación de N-3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-metilpropilftalimida racémica.

20. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de N-3-(2-clorometil-5-metoxifenil)-3-metilpropilftalimida racémica, punto de fusión 106-108° (etanol).

- Preparación de 3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-metilpropilamina racémica.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo

419855



l anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de N- $\sqrt{3}$ -(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-metilpropil $\sqrt{7}$ -ftalimida racémica. Se prepara el clorhidrato y ofrece un punto de fusión de 178,5-179,5° (2-propanol).

5. Preparación de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-1-metilpropil)-4-metoxifenil $\sqrt{acético}$.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo l anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de 3-(2-cianometil-5-metoxifenil)-3-metilpropilamina racémica, punto de fusión 224-226° (etanol).

10.

Preparación de 1,4,5,6-tetrahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina-2(3H)-ona racémica.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo l anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-amino-1-metilpropil)-4-metoxifenil $\sqrt{acético}$ racémico y ofrece un punto de fusión de 175-177° (acetato de etilo).

15.

Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

20.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo l anterior se prepara el producto del epígrafe y ofrece un punto de fusión de 171-173°. (2-propanol-acetato de etilo).

Preparación de bromhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidrox-6-metil-3-benzazocina racémica.

25.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo

419855



1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica y ofrece un punto de fusión de 224-225,5º (acetato de etilo-2-propanol).

5. La base correspondiente al clorhidrato se obtiene tratando el clorhidrato con una cantidad suficiente de hidróxido sódico hasta alcanzar el punto isoeléctrico del compuesto.

EJEMPLO 4

10. Preparación de clorhidrato de 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

15. Se adicionan, con rapidez 1,32 g (0,011 moles) de bromuro de alilo a una solución fría (0-5º) de 3 g (0,01 mol) de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica en 50 cc de dimetilformamida anhidra conteniendo 2,5 g (0,03 mol) de bicarbonato sódico. Se agita la mezcla durante una noche, se vierte en 150 cc de agua helada y se extrae con tres porciones de 25 cc de cloroformo. Se extrae una vez el cloroformo con 10 cc de agua, se seca y se
20. destila en un evaporador giratorio. Se convierte el residuo en el clorhidrato, y después de recristalización en acetoni-trilo, se obtiene el producto del epígrafe en forma de un sólido cristalino blanco, punto de fusión 161-163,5º.

25. La 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina utilizada como material de partida puede pre-



pararse como sigue :

Preparación de bromhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara el producto del epígrafe a partir del clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica. Después de recristalización en acetato de etilo-2-propanol se obtiene el producto deseado en forma de un sólido cristalino blanco de punto de fusión 198-199,5°.
- 10.

La base correspondiente al clorhidrato se obtiene tratando el clorhidrato con una cantidad suficiente de hidróxido sódico hasta alcanzar el punto isoelectrico del compuesto.

15.

EJEMPLO 5

Preparación de clorhidrato de 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

20. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 4 anterior se prepara el producto del epígrafe y muestra un punto de fusión de 183-184° (2-propanol-acetato de etilo).

EJEMPLO 6

Preparación de perclorato de 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-benzazocina.

25. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 4 anterior se prepara el producto del epígrafe y muestra un

419855



punto de fusión de 167,5-170° (2-propanol-agua).

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 1 anterior se prepara la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-benzazocina de partida en forma de su clorhidrato a partir de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6,6-dimetil-3-benzazocina y muestra un punto de fusión de 274,5-276,5° (2-propanol-acetato de etilo).

10. La base correspondiente al clorhidrato anterior (compuesto 8-hidroxi) se obtiene tratando el clorhidrato con una cantidad suficiente de hidróxido sódico hasta alcanzar el punto isoeléctrico del compuesto.

EJEMPLO 7

15. Preparación de clorhidrato de 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

20. Se instila una solución de 5 g (0,0167 moles) de bromhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica, en 30 cc de dimetilformamida, en una suspensión agitada de 1,2 g (0,05 mol) de hidruro sódico en 15 cc de dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -2° y 5° durante un período de veinte minutos. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 20 minutos; luego se instilan 3,84 g (0,0366 moles) de cloruro de ácido ciclopropilcarboxílico en 30 cc de
25. benceno a una temperatura comprendida entre 0° y 5° duran-



419855

- te un período de 1 hora. Se agita la mezcla reaccional durante otras 2 horas a la temperatura del ambiente, se vierte en 300 cc de agua helada y se extrae con tres porciones de 75 cc de benceno. Se lavan los extractos bencénicos
5. combinados con agua y se secan sobre sulfato magnésico. Después de destilar el benceno en un evaporador giratorio se recuperan 5,6 g (95%) de 3-ciclopropil-carbonil-8-ciclopropilcarboniloxi-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-3-benzazocina en forma de un aceite ambarino no cristalizabile.
- 10.

- Se adicionan 60 cc de solución de diborano IM a una solución agitada y enfriada por hielo de 4,5 g (0,0126 moles) del aceite ambarino obtenido anteriormente en 30 cc de tetrahidrofurano. Se somete a reflujo la mezcla durante
15. 4 horas, se enfría, se le adicionan 50 cc de agua, se ajusta el pH a 4 con HCl al 10% y luego se somete a reflujo durante 3 horas. Se destila el disolvente en un evaporador giratorio, se hace básico el residuo con amoníaco, se extrae con tres porciones de 75 cc de cloroformo, que se
20. combinan, se seca sobre sulfato magnésico y luego se destila en un evaporador giratorio. Se convierte el aceite resultante en la sal clorhidrato y, después de recristalización en acetonitrilo, se obtiene el producto del epígrafe en forma de un sólido cristalino de color blanco, de
25. punto de fusión 180-182°.



EJEMPLO 8

Preparación de clorhidrato de 3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica.

5. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 7 anterior se prepara el producto del epígrafe y ofrece un punto de fusión de 207-209° (2-propanol-acetato de etilo). Se obtiene el compuesto 3-ciclopropil-carbonil-8-ciclopropilcarboniloxilo intermediario en forma de un aceite no cristalizabile.

EJEMPLO 9

Preparación de clorhidrato de 3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-benzazocina.

10. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 7 anterior se prepara el producto del epígrafe y muestra un punto de fusión de 172-173° (acetónitrilo). Se obtiene el compuesto 3-ciclopropil-carbonil-8-ciclopropil-carboniloxilo intermediario, punto de fusión 107,5-109° [éter-éter de petróleo (30-60°)]7.

EJEMPLO 10

20. Preparación de clorhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-fenetil-3-benzazocina racémica.

25. Se instila una solución de 6,0 g (0,02 mol) de bromhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica, en 40 cc de dimetilformamida, en una suspensión agitada de 1,44 g (0,06 mol) de hidruro



- sódico en 20 cc de dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 3º y 6º durante un período de veinte minutos. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 20 minutos y se instilan 6,88 g (0,44 moles) de
5. cloruro de fenacetilo en 30 cc de benceno a una temperatura comprendida entre 3º y 6º durante un período de 1 hora y media. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas más a la temperatura del ambiente, se vierte en 300 cc de agua y se extrae con tres porciones de 75 cc de benceno.
10. Se lavan las fases bencénicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran, y se destilan en un evaporador giratorio. Se recupera la 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-8-fenacetoxi-3-fenacetil-3-benzazocina en forma de un sólido
15. cristalino de color blanco de punto de fusión 92-93º en éter-éter de petróleo (30-60º).

- Se adicionan 70 cc de diborano LM a una solución agitada y fría de 7,7 g (0,0169 moles) del intermediario cristalino obtenido antes, en 35 cc de tetrahidrofurano.
20. Luego se somete a reflujo la mezcla durante 4 horas y se deja reposar durante una noche a la temperatura del ambiente. Se descompone la mezcla enfriada con 50 cc de agua, se ajusta el pH a 4 con HCl al 10% y se somete a reflujo la solución durante 3 horas. Se destila el disolvente en
25. un evaporador giratorio y se hace básico el residuo con



- amoníaco, extrayéndose luego con tres porciones de 75 cc de cloroformo. Se secan los extractos sobre sulfato magnésico y se destila el disolvente en un evaporador giratorio. Se convierte el aceite resultante en el clorhidrato y, después de recristalización en acetonitrilo, se recupera el producto del epígrafe en forma de un sólido cristalino de color blanco, punto de fusión 203-204°.
- 5.

EJEMPLO 11

- Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-fenetil-3-benzazocina racémica.
- 10.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 10 anterior se prepara el producto del epígrafe y ofrece un punto de fusión de 217-218° (2-propanol-acetato de etilo). Se obtiene el compuesto de 3-fenacetil-8-fenacetoxilo inter-

15. mediario en forma de un aceite no cristalizabile.

EJEMPLO 12

- Preparación de clorhidrato de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-fenetil-3-benzazocina.
- 20.

Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 10 anterior se obtiene el producto del epígrafe y ofrece un punto de fusión de 136,5-139° (acetonitrilo). Se obtiene el compuesto de 3-fenacetil-8-fenacetoxilo intermediario, punto de fusión 102-103° (éter).

EJEMPLO 13

Se suspenden 0,75 g del bromhidrato de 6-etil-



- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-) en 100 cc de metanol; se adicionan 1 cc de solución de hidróxido sódico al 10% y 0,4 cc de formaldehído al 37%, seguido de 0,5 g de níquel Raney lavado con metanol. Se saca de la mezcla, durante 4 horas, bajo una presión de hidrógeno de 50 libras por pulgada cuadrada. Se filtra la mezcla reaccional para separar el catalizador, se destila el metanol y el agua en el evaporador giratorio y se recupera la base libre en forma de un vidrio duro. Una muestra de esta base exhibe un giro óptico de $[\alpha]_D^{23} = -12,3^\circ$ (c = 2,49%). Se convierte la base en la sal perclorato y, después de dos recristalizaciones en agua, el perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-) resultante tiene un punto de fusión de 167-168,5°, giro óptico de $[\alpha]_D^{23} = -18,9$ (c = 1,97%).

El bromhidrato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-) utilizada como material de partida puede prepararse como sigue :

- Se adicionan 12,5 g (0,0536 moles) de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina racémica a 7,0 g de ácido diisopropiliden-2-oxo-L-gulónico (DAG; 0,024 moles) en 400 cc de acetona. Después de varias horas se obtienen 11,43 g de una sal cristalina, cuya base libre muestra un giro óptico de $[\alpha]_D^{23} = -23,4^\circ$ (c = 5,17 %).
- Esta sal se recristaliza cuatro veces en 400 cc de acetona,



después de lo cual se obtienen 2,11 g de cristales, cuya base libre muestra un giro óptico de $[\alpha]_D^{23} = -68,8^\circ$ ($c = 4,81\%$).

- Los 2,11 g de cristales obtenidos anteriormente se convierten en el clorhidrato, punto de fusión 211-212,5°. liberando la base libre, extrayéndola con benceno y neutralizándola con ácido clorhídrico acuoso para obtener 1,0 g del clorhidrato. Esta sal se somete a reflujo con 20 cc de ácido bromhídrico al 48% durante dos horas y luego se separa el ácido bromhídrico en exceso en el evaporador giratorio. La evaporación repetida en 2-propanol da 0,75 g del bromhidrato cristalino, punto de fusión 185-190°, de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina(-). Una muestra de la base libre correspondiente a este bromhidrato exhibe un giro óptico de $[\alpha]_D^{23} = -38,3^\circ$ ($c = 2,32\%$).

- Se concentran las aguas madres que restan después de la cristalización de la sal de DAG de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina(-) y, después de cristalización fraccionada repetida, se obtienen cantidades adicionales de la sal de DAG del isómero óptico (-) correspondiente. Luego se descompone la sal de DAG para obtener el isómero (-) de la base libre que puede utilizarse en el procedimiento anterior de N-metilación.

25.

EJEMPLO 14



- El filtrado de la preparación de la sal de DAG de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-6-metil-3-benzazocina-(-) según el ejemplo 13, que se enriquece en el isómero-(+), puede elaborarse como sigue. Se libera la base libre y se convierte en el derivado 3-metílico, tal como se ha descrito en los párrafos precedentes para el isómero-(-). Se trata el derivado 3-metílico así obtenido con ácido di-p-toluoil-tartárico-(+) en solución de acetato de etilo. La sal cristalina que se obtiene después de varias horas de agitación es una sal enriquecida en el isómero-(+). Luego se recristaliza esta sal, como se describe en el ejemplo 15 siguiente, hasta que el giro de la base libre, obtenida por descomposición de la sal tiene un giro de aproximadamente +23°. La ulterior elaboración de la base se lleva a cabo como se describe en el ejemplo 15.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 15

- La 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina-(+), obtenida en forma de un jarabe incoloro según el procedimiento descrito a continuación, se disuelve en 50 cc de ácido bromhídrico al 48% y se somete a reflujo durante dos horas. Después de la destilación del ácido bromhídrico en un evaporador giratorio, se disuelve en agua el jarabe residual, se hace alcalina la solución con amoníaco y se recoge la base mediante extracción con benceno. Se lavan una vez con agua los extractos bencénicos
- 20.
- 25.



combinados, luego se secan y se destila el disolvente quedando 2,91g de un jarabe incoloro. Se trata este jarabe con un exceso de ácido perclórico acuoso y la sal que precipita se recoge por filtración. Después de una recristalización en

5. agua, se obtiene el perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina-(+) en forma de una sal cristalina blanca, punto de fusión 168-171° descomposición, giro óptico $[\alpha]_D^{23} = +23,7^{\circ}$ (c = 2,43%).

10. La 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina-(+) utilizada como material de partida puede prepararse como sigue :

15. Se adicionan 30g(0,0775 moles) de ácido di-p-toluoil-tartárico-(+) en 100cc de acetato etílico a 19,45g(0,0787 moles) de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica en 200cc de acetato etílico. Después de reposar durante varias horas, la sal cristalina que se forma se recupera por filtración, se lava con acetato etílico y se seca para obtener 45,25g de la sal de di-p-toluoil-tartrato(+) de punto de fusión 129-132°. Esta sal se recristaliza en 200cc de acetonitrilo; el producto A pesa 27,33 g y tiene un punto de fusión de 136-137°. Se separa el acetonitrilo del filtrado y se convierte la sal residual en 7,65g de la base libre del producto B. La recristalización sucesiva del producto A ofrece los productos C, E y G, designándose las bases libres obtenidas de las aguas madres como los productos D, 20. F y H respectivamente. Cada recristalización se efectúa -



túa con 300 cc de acetonitrilo.

Los 6,23 g del producto cristalino G, punto de fusión 144-146° descomposición, $[\alpha]_D^{23} = + 23,1^\circ$ (c = 4,02%) para la base libre se disuelven en benceno y se adiciona

5. suficiente solución de hidróxido sódico al 10% para ajustar el pH a 10. Se recupera la base liberada separando la fase bencénica y se efectúan dos extracciones adicionales de la fase acuosa. Se lavan las fases bencénicas combinadas con un reducido volumen de agua, secándose luego sobre carbonato potásico anhidro. La destilación del disolvente en el evaporador giratorio da 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina-(+) en forma de un jarabe incoloro.
- 10.

EJEMPLO 16

15. 2,75 g de di-p-toluoil-tartrato(-) de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metoxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-) se convierten en la base libre y se someten a reflujo con ácido bromhídrico al 48%. Siguiendo la elaboración expuesta en el ejemplo 15 anterior se aísla la base libre. De modo
20. análogo se convierte esta base en el perclorato que recristalizada en agua, como se ha descrito en el ejemplo 15, da perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-) punto de fusión 166-168°, descomposición.

25. El di-p-toluoil-tartrato(-) de 6-etil-1,2,3,4,5,



6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-) utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se disuelven en 300 cc de acetonitrilo las dos fracciones, los productos B y D procedentes de las separaciones descritas en el ejemplo 15 anterior, y a esta solución se adicionan 11,5 g de ácido di-p-toluoil-tartarico(-).

- 5. La solución límpida deposita cristales después de agitación durante 15 horas a 22-24°, rendimiento 4,21 g, giro óptico de la base libre $[\alpha]_D^{23} = -22,2^\circ$ (c = 4,68%).
- 10. La sal así obtenida recristalizada en 200 cc de acetonitrilo dá 2,75 g de di-p-toluoil-tartrato(-) de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina(-)-cristalina, giro óptico de la base libre, $[\alpha]_D^{23} = -23,2^\circ$ (c = 3,86%).

EJEMPLO 17

- 15. Se prepara la 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica, en forma de diversas formulaciones farmacéuticas, como sigue :

A. Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
20. Perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón prehidrolizado	80 mg
25. Almidón gelatinizado	20 mg.

419855



Estearato cálcico	<u>8</u> mg
Peso total	410 mg

- Se mezclan, en una mezcladora apropiada, los ingredientes (a excepción del estearato cálcico). Se granula
5. la mezcla hasta formar con agua una pasta densa y se pasa la masa húmeda a través de un tamiz. Se seca luego durante una noche a 45°. Los gránulos secos se pasan a través de un tamiz y se introducen en una mezcladora apropiada. Se adiciona el estearato cálcico y se mezcla hasta homogeneidad. Se com-
10. prime la mezcla para formar una pastilla de 410 mg de peso utilizando punzones para pastillas de un diámetro aproximado de 10 mm. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y, si se desea, puede practicarseles hendiduras).

B. Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
15. Perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica	25,00 mg
20. Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	175,00 mg
Almidón	24,00 mg
Estearato magnésico	<u>1,00</u> mg
Peso total	225,00 mg

- Se mezclan entre sí el perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica
- 25.

419855



y el almidón y se pasa la mezcla a través de una máquina desmenuzadora. Luego se mezcla la combinación con el fosfato dicálcico y una mitad del estearato magnésico, se pasa a través de una máquina desmenuzadora y se forman trociscos.

- 5. Se desmenuzan los trociscos y se pasan a través de un tamiz, adicionándose el resto del estearato magnésico. Se mezcla la mezcla y se comprime para formar pastillas con un peso de 225 mg.

C. Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
10.	Perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica
	50 mg
	Lactosa 125 mg
15.	Almidón
	30 mg
	Talco
	<u>5 mg</u>
	Peso total 210 mg

- 20. Se mezclan, en una mezcladora apropiada, el perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica con la lactosa y el almidón. Luego se homogeneiza la mezcla pasándola a través de una máquina desmenuzadora. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se le adiciona el talco y se mezcla a fondo. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.
- 25.



D. Formulación para cápsulas

Por cápsula

	Perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-	
	-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-	
5.	-3-benzazocina racémica	10 mg
	Lactosa	165 mg
	Almidón	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

10.

Se mixturán, en una mezcladora apropiada, el perclorato de 6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica, la lactosa y el almidón. Luego se homogeneiza la mezcla pasándola a través de una máquina desmenuzadora. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se le adiciona el talco y se mezcla a fondo. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura con una máquina encapsuladora.

15.

EJEMPLO 18

Se preparan las formulaciones farmacéuticas expuestas en el ejemplo 17 anterior incorporando como ingrediente activo :

3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica,

25. 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica y

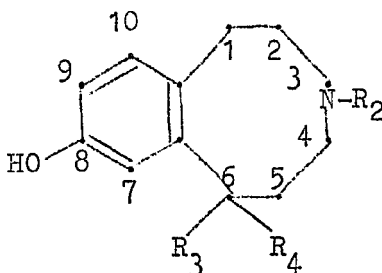


1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina.

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes USA núm. 300.044 del 24 de octubre de 1972, nº 348,808 del 6 de abril de 1973 y nº 383.216 del 27 de julio de 1973.

10. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzazocina de la fórmula general



15.

en la que

R_2 significa alquilo inferior, cicloalquilo-alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o aril-alquilo inferior,

20.

R_3 y R_4 representan, cada uno, hidrógeno o alquilo inferior, siendo por lo menos uno de R_3 ó R_4 alquilo inferior y en la que, cuando R_3 y R_4 son diferentes, los compuestos están presentes como racematos o como antípodas ópticos,

25.

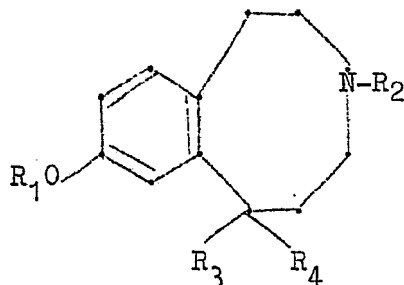
y las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de





estos compuestos, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



II

en la que

10.

R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, y R_1 representa alquilo inferior,

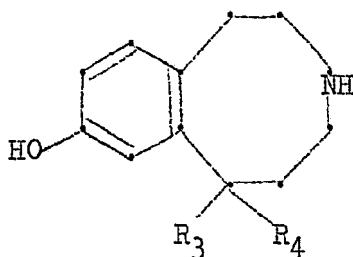
o una sal de adición de ácido respectiva

con un agente de disociación de éter para efectuar la conversión del grupo R_1O a hidroxilo,

15.

o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



III

en la que

R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, o una sal de adición de ácido respectiva,

25.

con agentes que cedan el grupo R_2 , después de lo cual, si



se desea, se separa, en cualquier secuencia deseada, un racemato obtenido en los antípodas ópticos, y, si se desea, se convierte una base obtenida en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

5. 2.- Procedimiento, de conformidad con la rei -
vindicación 1, para la preparación de los compuestos de la
fórmula I y de sus sales de adición de ácido aceptables en
farmacia, en la que R_2 significa alquilo inferior, caracte-
rizado porque se utiliza como materiales de partida un
10. compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido
respectiva, en donde R_2 es alquilo inferior, y un agente de
disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una
sal de adición de ácido respectiva y agentes que ceden el
grupo R_2 , en donde R_2 es alquilo inferior.
15. 3.- Procedimiento, de conformidad con la rei -
vindicación 2, para la preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica y sus sales
de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracte-
rizado porque se utilizan como materiales de partida un com-
20. puesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido res-
pectiva, en donde R_2 y R_3 son ambos metilo y R_4 es hidróge-
no, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la
fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en
donde R_3 es metilo y R_4 es hidrógeno, y agentes que ceden
el grupo R_2 , en donde R_2 es metilo.
- 25.

419855



4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como material de partida el isómero-(+) del compuesto de la fórmula II o III o de una sal de adición de ácido respectiva o porque se separa un racemato obtenido como producto final en los antípodas ópticos y se aísla el isómero-(+).

5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como material de partida el isómero-(-) del compuesto de la fórmula II o III o de una sal de adición de ácido respectiva o porque se separa un racemato obtenido como producto final en los antípodas ópticos y se aísla el isómero-(-).

6.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,6-trimetil-3-benzazocina y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 , R_3 y R_4 son todos metilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 y R_4 son ambos metilo, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es metilo.

7.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación de 6-etil-1,2,3,4,5,6,-





- hexahidro-8-hidroxi-3,6-dimetil-3-benzazocina racémica y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva,
5. do respectiva, en donde R_2 y R_3 son ambos metilo y R_4 es etilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 es metilo y R_4 es etilo, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es metilo.
10. 8.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque se utiliza como material de partida el isómero-(+) del compuesto de la fórmula II o III o de una sal de adición de ácido respectiva o porque se separa un racemato obtenido como producto final en
15. los antípodas ópticos y se aísla el isómero-(+).
- 9.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque se utiliza como material de partida el isómero-(-) del compuesto de la fórmula II o III o de una sal de adición de ácido respectiva o porque se
20. separa un racemato obtenido como producto final en los antípodas ópticos y se aísla el isómero-(-).
- 10.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido aceptables en
25. farmacia, en donde R_2 significa alquenilo inferior, carac -

1



terizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es alquenilo inferior, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o

5. una sal de adición de ácido respectiva y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es alquenilo inferior.

11.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, para la preparación de 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica y sus


10. sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es alilo, R_3 es metilo y R_4 es hidrógeno, y un agente de disociación de éter o un compuesto de

15. la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 es metilo y R_4 es hidrógeno, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es alilo.

12.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, para la preparación de 3-alil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-benzazocina y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es alilo y R_3 y R_4 son ambos metilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III

20.

25.





o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 y R_4 son ambos metilo, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es alilo.

5. 13.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, para la preparación de 3-alil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica, y sus sales aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es alilo, R_3 es metilo y R_4 es etilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 es metilo y R_4 es etilo, y agentes que cede el grupo R_2 , en donde R_2 es alilo.
10. 14.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, donde R_2 significa cicloalquil-alquilo inferior, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es cicloalquil-alquilo inferior, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es cicloalquil-alquilo inferior.
15. 20. 25.

A

419855



- 15.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 14, para la preparación de 3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es ciclopropil-metilo, R_3 es metilo y R_4 es hidrógeno, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 es metilo y R_4 es hidrógeno, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es ciclopropil-metilo.
- 5.
- 10.

- 16.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 14, para la preparación de 3-ciclopropilmetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,6-dimetil-3-benzazocina y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_2 es ciclopropil-metilo y R_3 y R_4 son ambos metilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R_3 y R_4 son ambos metilo, y agentes que ceden el grupo R_2 , en donde R_2 es ciclopropil-metilo.
- 15.
- 20.

- 25.
- 17.- Procedimiento, de conformidad con la rei-



- vindicación 14, para la preparación de 3-ciclopropilmetil-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6-metil-3-benzazocina racémica y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque se utiliza como materiales de partida un compuesto de la fórmula II o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R₂ es ciclopropilmetilo, R₃ es metilo y R₄ es etilo, y un agente de disociación de éter o un compuesto de la fórmula III o una sal de adición de ácido respectiva, en donde R₃ es metilo y R₄ es etilo, y agentes que ceden el grupo R₂, en donde R₂ es ciclopropil-metilo.
- 5.
- 10.

18.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzazocina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 71 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Octubre de 1973

p. a. p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO