

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Adido el Registro de acuerdos con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NÚMERO	460868	(10) AI
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	17. ABR. 1978	



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Int. Cl. ³ C07C C07D 221/22	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2,6-METANO-3-BENZAZOCINAS".

(71) SOLICITANTE (S)

STERLING DRUG INC. (242067 CASE 7266 D)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

(72) INVENTOR (ES)

William Francis Michne.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.708)

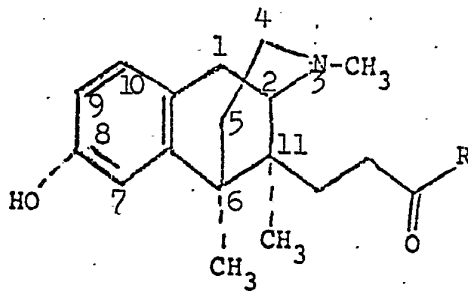
1 Esta invención se relaciona con ciertas 3,6(eq),
11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(CH₂CH₂COR)-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-2,6-metano-3-benzazocinas, que son útiles como
analgésicos y antagonistas a los narcóticos y se tienen
pocas o ninguna propiedades narcóticas semejantes a la mor-
5 fina.

En la Patente Norteamericana Número 3.932.422
da a conocer ampliamente una variedad de 3-R₁-6-(eq),11(ax)-
dimetil-8-hidroxi-11(eq)-(CH₂CH₂COR)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
2,6-metano-3-benzazocinas, en donde R₁ es una variedad de
10 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, alquenilo infe-
rior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alqui-
lo inferior, y fenilo-alquilo inferior o fenilo substitui-
do-alquilo inferior, y en donde R es, inter alia, un alqui-
lo inferior, fenilo o fenilo-alquilo inferior. Aún cuando
15 la patente manifiesta por lo general que los compuestos da-
dos a conocer tienen propiedades antagonistas a los narcó-
ticos, de hecho, cada especie para la cual se presentan da-
tos de actividad antagonista a los narcóticos sustentado-
ra, poseen un grupo ciclopropilmetilo en el átomo de nitró-
20 geno de la benzazocina. Este descubrimiento de la activi-
dad antagonista a los narcóticos en las hexahidro-2,6-me-
tano-3-benzazocinas substituidas con N-ciclopropilmetilo
es enteramente compatible con lo que se conocía entonces
en el ramo debido a que hasta en la actualidad el ramo an-
25 terior ha dado a conocer la actividad potente antagonista
a los narcóticos, sólo puede esperarse en compuestos de la
clase de hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina mediante intro-
ducción de grupos específicos que no sean metilo en el áto-
30 mo de nitrógeno, incluyendo estos grupos alquenilo infe-

rior, halo-alqueno inferior, ciclopropilmetilo o ciclo-
butilmetilo (véanse por ejemplo las Patentes Norteamerica-
nas Números 3.250.678; 3.372.165; 3.345.373; y 3.514.463).
Esta regla empírica que requiere por ejemplo, un grupo al-
queno inferior, en el átomo de nitrógeno para las propie-
dades antagonistas a los narcóticos abarca aún la clase de
morfina tal y como se demuestra mediante nalorfina y nalo-
xona, es decir, N-alilnormorfina y N-alil-7,8-dihidro-14-
-hidroxinormorfinona, respectivamente, dos antagonistas a
los narcóticos del tipo de morfina. Por lo tanto, hasta la
actualidad, el descubrimiento de las propiedades antagonis-
tas a los narcóticos en cualquier analgésico fuerte, inclu-
yendo los analgésicos de la clase de hexahidro-2,6-metano-
-3-benzazocina, que tengan un grupo metilo en el átomo de
nitrógeno, era altamente inusitado. Por ejemplo, aún cuan-
do Michne y otros, J. Med. Chem. 20, 682 (1977) han encon-
trado actividad antagonista a los narcóticos en una espe-
cie de 3-metil-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina que tie-
ne una cadena secundaria de carbinol de alquilo inferior
en la posición 11(eq), y aún cuando Ager y otros, J. Med.
Chem. 12, 288 (1969) han dado a conocer una serie de 3-me-
til-2,6-metano-3-benzazocinas que eran del 2 al 20 por
ciento tan potentes como la nolorfina en el mono depen-
diente de morfina, estos antagonistas de N-metilo tienen
potencias relativamente bajas.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que
ciertas especies de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11
(eq)-(CH₂CH₂COR)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benza-
zocinas, en donde R representa ciertos grupos selecciona-
dos de alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior o ciclo

1 alquilo-alquilo inferior y las sales de adición de ácido de los mismos, son antagonistas a los narcóticos altamente potente. Estos compuestos tienen la fórmula



...I

10

en donde R es pentilo, 3-metilbutilo o 2-feniletilo, Las propiedades antagonistas a los narcóticos que son poseídas por las especies anteriormente identificadas, son en contraste notable con las propiedades de los compuestos homólogos a los mismos en la porción de alquilo inferior del grupo R, cuyos compuestos poseen de manera precisa el perfil opuesto de la actividad puesto que son analgésicos fuertes con ninguna de las propiedades antagonistas o en donde estas propiedades antagonistas se han disminuido intensamente.

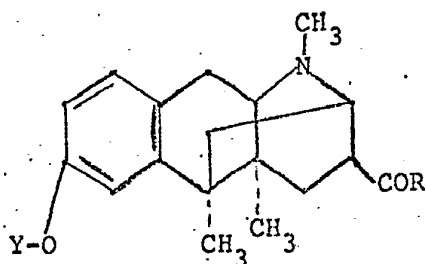
20

Los compuestos de la fórmula I se preparan ya sea mediante el procedimiento descrito en la Patente Norteamericana Número 3.932.422 que consiste de calentar, con ácido fórmico, con un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno, xileno o mesitileno, o con un formiato de bencil-di-alquilo inferior-amonio, o un formiato de tri-alquila monio inferior, una 7-YO-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-COR-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolina de la Fórmula II:

30

1

5



...II

10

en donde Y representa hidrógeno o alquilo inferior y R tiene el significado anteriormente dado, seguido por disociación, con ácido bromhídrico acuoso o propilsulfuro de sodio tal y como se describirá a continuación, del grupo alcoxi inferior (Y-O) en caso de que Y sea alquilo inferior.

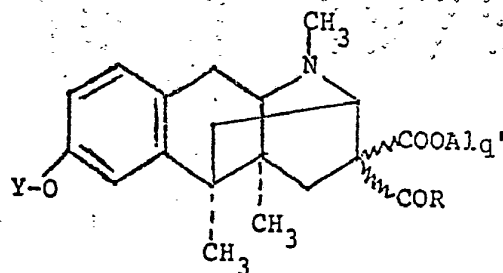
15

20

Alternativamente, y de manera preferida, los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante una modificación del procedimiento anteriormente citado que consiste en calentar con ácido fórmico en un solvente orgánico, por ejemplo tolueno, xileno o mesitileno, o con un formiato de bencil-di-alquilamonio inferior o un formiato de tri-alquilamonio inferior, un 1,4aalfa,5alfa-trimetil-7-YO-3-RCO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolina-3-carboxilato de alquilo inferior que tiene la fórmula III:

25

30



en donde Alq' representa alquilo inferior y R e Y tiene los significados anteriormente dados, tal y como se describe en la solicitud de patente española 467.856 presentada el 14 de marzo de 1978. En caso de que Y sea alquilo inferior, se disocia el grupo alcoxi inferior (Y-O) por ejemplo con ácido bromhídrico acuoso o propilsulfuro de sodio. Cuando el ácido bromhídrico acuoso se usa para efectuar la disociación, la reacción se lleva a cabo sometiendo a reflujo una solución de éter en ácido bromhídrico acuoso y aislando el compuesto ya sea directamente de la mezcla de reacción en la forma de la sal de hidrobromuro o de una solución neutral en la forma de una base libre. Cuando se usa el propilsulfuro de sodio para disociar el éter, la reacción se lleva a cabo sometiendo a reflujo una solución del éter en un solvente orgánico inerte, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), con un exceso molar del propilsulfuro de sodio que se prepara mediante la adición de propanotiol a hidruro de sodio. Se prefiere usar el material de partida de las Fórmulas II ó III en donde Y es alquilo inferior mediante lo cual se requiere la separación subsecuente del éter.

Los compuestos de la fórmula II y los métodos

1 para su preparación se dan a conocer en la Patente Norte-
americana Número 3.932.422. Como se ha descrito en la so-
licitud de patente española Nº 467.856 los compuestos de
la fórmula III se preparan ya sea haciendo reaccionar un
5 1,4aalfa,5alfa-trimetil-7-YO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahi-
dro-2,5-metano-benzo[g]quinolin-3-carboxilato de alquilo
inferior (Fórmula II en donde R es alcoxi inferior) con
una amida de metal alcalino, por ejemplo sodamida o diiso-
propilamida de litio en un solvente orgánico inerte y
haciendo reaccionar la sal de metal alcalino formada de
10 esta manera con un haluro de acilo apropiado, R-CO-X, o
haciendo reaccionar una 1,4aalfa,5alfa-trimetil-7-YO-3-
-RCO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metano-benzo[g]
quinolina (Fórmula II, R tiene los significados anterior-
mente dados) con una amida de metal alcalino, como en la
15 primera alternativa, y haciendo reaccionar la sal de me-
tal alcalino con un haloformiato de alquilo inferior.

Debido a la presencia de un grupo amino básico,
las formas de base libre representadas mediante la fórmu-
la I anterior reaccionan con ácidos orgánicos e inorgáni-
cos para formar las sales de adición de ácido. Las formas
20 de sal de adición de ácido se preparan de cualquier ácido
orgánico o inorgánico. Se obtienen de manera convencional,
por ejemplo, ya sea mediante mezclado directo de la base
con el ácido, o cuando esto no es apropiado, disolviendo
25 uno o ambos de la base y el ácido separadamente en agua, o
en un solvente orgánico y mezclando las dos soluciones, o
disolviendo tanto la base como el ácido juntos en un sol-
vente. La sal de adición de ácido resultante se aisla me-
30 diante filtración, si es insoluble en el medio de reacción,

1 o mediante evaporación del medio de reacción para dejar la
sal de adición de ácido como un residuo. Los residuos del
ácido o aniones en estas formas de sal, en si no son nove
5 dosos ni críticos y por lo tanto, puede ser cualquier
anión de ácido o sustancia semejante a un ácido capaz de
formar una sal con la base.

Todas las sales de adición de ácido son útiles
como fuentes de las formas de base libre, mediante reac-
ción con una base inorgánica. Por lo tanto, se apreciará
que si una o más de las características tales como solubi
10 lidad, peso molecular, apariencia física, toxicidad o se-
mejantes, de una base determinada o una sal de adición de
ácido de la misma, hacen que esa forma sea inapropiada pa
ra el objeto en cuestión, se puede convertir fácilmente
en otra forma más apropiada. Para fines farmacéuticos,
15 las sales de adición de ácido de los ácidos farmacéutica-
mente aceptables relativamente no tóxicos, por ejemplo el
ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido láctico,
ácido tartárico, y semejantes, se emplean desde luego.

Los compuestos de esta invención, pueden exis-
20 tir en formas enantioméricas separables en enantiómeros.
Si se desea, el aislamiento o la producción de una forma
enantiomérica, específica se puede lograr mediante aplica
ción de los principios generales conocidos ya en el ramo
anterior. En la nomenclatura empleada para los compuestos
25 de la fórmula I, presente, "ax" representa axial y "eq"
representa ecuatorial, y las configuraciones se proporcio
nan con referencia al anillo hidroaromático. Por lo tan-
to, los compuestos 6(eq), 11(ax) de la Fórmula I están en
30 la configuración cis, mientras que los compuestos 6(eq),

1 ll(eq) están en la configuración trans.

5 Las propiedades útiles de los compuestos de esta invención se demostraron mediante procedimientos farmacológicos normales que se llevaron a cabo fácilmente mediante técnicas que tengan destreza ordinaria en procedimientos de prueba farmacológica de manera que la determinación efectiva del dato biológico numérico definitivo para un compuesto de prueba específico, puede asegurarse sin necesidad de experimentos costosos.

10 Los procedimientos de prueba usados para determinar las actividades analgésica y antagónica a los narcóticos de los compuestos de la invención, se han descrito detalladamente en el ramo anterior, y son los siguientes: La prueba de restricción abdominal inducida por acetilcolina que es una prueba de selección analgésica primaria
15 diseñada para medir la capacidad de un agente de prueba para suprimir la restricción abdominal inducida por acetilcolina en los ratones, descrita por Collier y otros, Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 32, 295 (1968); una modificación de la prueba de anti-bradicinina, que es también un procedimiento de selección analgésico primario des
20 crito por Berkowitz y otros, J. Pharmacol. Exp. Therap. 177, 500-508 (1971), Blane y otros., J. Pharm. Pharmacol. 19, 367-373 (1967), Botha y otros, Eur. J. Pharmacol 6, 312-321 (1969) y Defenu y otros, J. Pharm. Pharmacol. 18,
25 135 (1966); la prueba de contorsiones inducidas por fenil-p-quinona, asimismo, una prueba de selección analgésica primaria diseñada para medir la capacidad de un agente de prueba para impedir las convulsiones inducidas por fenil-p-quinona en los ratones, descrita por Pearl and Harris,
30

1 J. Pharmacol. Exp. Therap, 154, 319-323 (1966); la prueba
(agonista) analgésica térmica radiante de movimiento de cola
de rata que se describe por D'Amour and Smith, J. Phar
macol. Exp. Therap. 72, 74 (1941) como se modifica por Ba
ses y VanderBrook, J. Am. Pharma. Assoc. Sci. Ed. 41, 569
5 (1956); las pruebas antagonistas a los narcóticos (v. gr.,
pruebas antagonistas de fenazocina, morfina y meperidina),
que se diseñaron para medir la capacidad de un agente de
prueba para antagonizar el efecto de la fenazocina, morfi
na o meperidina en la prueba agonista de sacudimiento de
10 cola de rata anteriormente indicada, descrita por Harris y
Pierson, J. Pharmacol. Exp. Therap. 143, 141 (1964); y la
prueba cola de Straub descrita por Straub, Dtsch. med.
Wochr. (1911), página 1426 y Aceto y otros, Brit. J. Phar
macol. 36, 225-239 (1969), que es una prueba de observa
15 ción que, si es positiva, sustenta el llegar a la conclu
sión de las propiedades narcóticas semejantes a la morfi
na.

Las estructuras de los compuestos de esta inven
ción se establecieron mediante síntesis, análisis elemen
20 tales y mediante espectros ultravioleta, infrarrojo y de
resonancia magnética nuclear. El curso de las reacciones
y la homogeneidad de los productos se aseguraron median
te cromatografía de capa delgada.

25

Ejemplo 1

Una solución de 27,5 gramos (0,064 moles) de
1,4a, alfa, 5alfa, trimetil-7-metoxi-3-hexanoil-1,2,3,4,4a,
5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo \int g \int quinolin-3-carboxi

30
12048

1 lato de etilo, en 275 mililitros de mesitileno y 37 mililitros de ácido fórmico al 98 por ciento se calentó bajo reflujo durante veinticuatro horas con agitación y luego se llevó hasta sequedad al vacío. El residuo aceitoso se trituró con 200 mililitros de agua, se hizo básico hasta 5 un pH de 10 con hidróxido de amonio concentrado y la mezcla se extrajo con éter de dietilo. Los extractos orgánicos, al lavarse con agua, y luego con salmuera, se seccionaron a través de sulfato de sodio anhidro y evaporación hasta sequedad proporcionó 30 gramos de un residuo que se trató con una solución de 6,0 gramos de ácido oxálico en 10 50 mililitros de etanol. De esta manera se obtuvieron 27 gramos de oxalato de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxooctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzozocina, temperatura de fusión de 95° a 97°C.

15 Una solución de 1,9 gramos (0,0047 moles) del último en la forma de la sal de hidrocloreuro en 25 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por ciento se calentó a reflujo durante dos horas, se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se hizo básico con álcali acuoso y se extrajo con éter de dietilo. La concentración de los 20 extractos de éter hasta sequedad y la conversión del sólido residual en la sal de hidrocloreuro con cloruro de hidrógeno etéreo proporcionaron 2,5 gramos de material crudo que se recristalizó de isopropanol para proporcionar 1,7 gramos de hidrocloreuro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxooctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6- 25 -metano-3-benzozocina, temperatura de fusión de 252° a 255°C.

30 Una pequeña muestra de la sal de hidrocloreuro

1 se reconvirtió en la base y la última se convirtió en metansulfonato que tiene una temperatura de fusión de 178° a 179°C. (de acetona).

5 Otra muestra se convirtió en el 2-naftalensulfonato de temperatura de fusión de 195° a 198°C. (de metanol/éter de dietilo).

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 1, se prepararon de manera semejante los siguientes compuestos de la fórmula I.

10

Ejemplo 2

15 El hidrocloreuro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-6-metilheptil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzozocina, temperatura de fusión de 260° a 263°C. (3,6 gramos de isopropanol) se preparó calentando 20,0 gramos (0,045 moles) de 1,4aalfa,5alfa-trimetil-7-metoxi-3-(4-metilpentanoil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo en un litro de mesitileno y 70 mililitros de ácido fórmico para 20 proporcionar 17,8 gramos de hidrocloreuro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxo-6-metilheptil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina (temperatura de fusión de 222° a 229°C. de éter de dietilo) y disociación, con 40 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por ciento de 25 de 4,0 gramos (0,0098 moles) del último.

Una muestra de la base libre se aisló de la sal de hidrocloreuro, y la base se convirtió en el metanosulfonato correspondiente que tenía una temperatura de fusión de 189° a 191°C. (de acetona/éter de dietilo).

30

12048

Ejemplo 3

1 El metansulfonato de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11
(eq)-(3-oxo-5-fenilpentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-me-
5 tano-3-benzazocina de temperatura de fusión de 233° a 235°
C. (1,6 gramos, de etanol), se preparó calentando 26,2
gramos (0,055 moles) de 1,4aalfa,5alfa,trimetil-7-metoxi-
-3-(3-fenilpropionil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-
-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo en una so-
lución de 990 mililitros de mesitileno y 41,5 mililitros
10 de ácido fórmico para proporcionar el p-toluensulfonato
de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxo-5-fenil-
pentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina,
de temperatura de fusión de 176° 179°C, y la disociación
de 8,1 gramos (0,02 moles) de la base libre que corres-
15 ponde al último con 81 mililitros de ácido bromhídrico
acuoso al 48 por ciento.

Para fines de comparación con las especies rei-
vindicadas, se prepararon una serie de compuestos de re-
ferencia descritos generalmente en la Patente Norteameri-
20 cana Número 3.932.422, usando los procedimientos descri-
tos en lo que antecede, de la siguiente manera:

Compuesto 1 de Referencia: 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-
-hidroxi-11(eq)-(3-oxopentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-
metanol-3-benzazocina (R es C₂H₅);

25 Compuesto 2 de Referencia: hidrocloreuro de 3,6(eq),11(ax)-
trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxohexil)-1,2,3,4,5,6-hexahi-
dro-2,6-metano-3-benzazocina [R es (CH₂)₂CH₃];

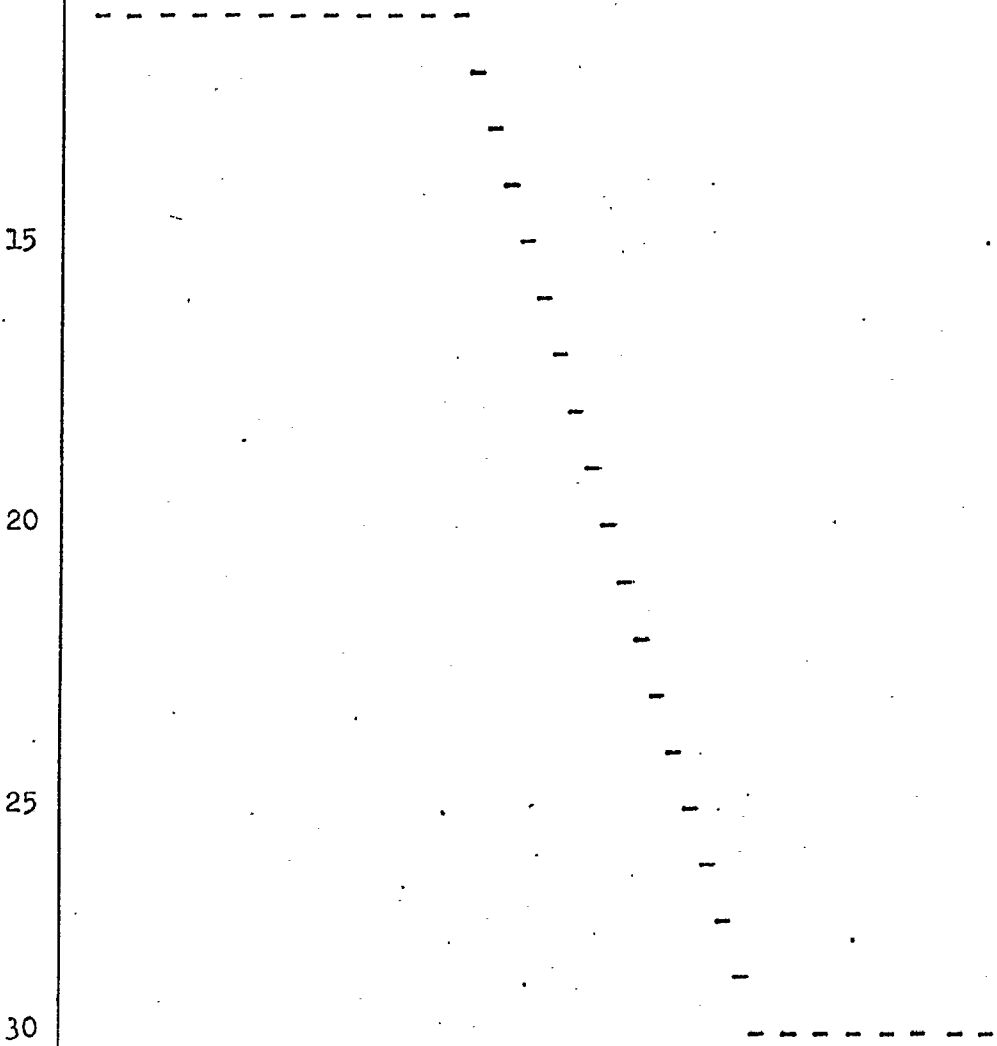
Compuesto 3 de Referencia: Hidrocloreuro de 3,6(eq),11(ax)-
30 trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxoheptil)-1,2,3,4,5,6-hexa-

- 1 hidro-2,6-metano-3-benzazocina $\left[R \text{ es } (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \right]$;
Compuesto 4 de Referencia: 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxononil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina $\left[R \text{ es } (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \right]$;
Compuesto 5 de Referencia: Hidrocloruro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-5-metilhexil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina $\left[R \text{ es } \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \right]$;
5 Compuesto 6 de Referencia : 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-7-metiloctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina $\left[R \text{ es } (\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \right]$;
10 Compuesto 7 de Referencia: 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-3-fenilpropil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina (R es C_6H_5) ; y
Compuesto 8 de Referencia: metansulfonato de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-4-fenilbutil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina (R es $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

RESULTADOS DE LA PRUEBA BIOLÓGICA

20 El dato obtenido en los compuestos de la invención que se identifican mediante los números del ejemplo anterior, en donde se describen sus preparaciones y los compuestos de referencia identificados mediante los números de referencia indicados en lo que antecede, se proporcionan en el cuadro que se dará a continuación. Las abreviaciones Ach, BK, PPQ, Phen, Mor, Mep, T.F. Ag y Straub representan, respectivamente la prueba de restricción abdominal inducida por acetilcolina, la prueba de anti-bradiginina, la prueba de contorsiones inducida por fenil-

1 -p-quinona, las pruebas antagonistas de sacudimiento de
cola de fenazocina, morfina y meperidina, la prueba ago-
nista de sacudimiento de cola y la prueba de Straub. Los
resultados se expresan ya sea en términos del DE_{50} (mili-
gramos/kilogramo) para las pruebas Ach, BK, PPQ, y T.F.
5 Ag. o la AD_{50} para las pruebas Phen, Mor y Mep o en térmi-
nos de porcentaje de inhibición. La letra "I" designa
inactivo y a no ser que se manifieste lo contrario todos
los resultados se obtuvieron después de administración sub-
cutánea. Todas las dosis se expresan en miligramos por ki-
10 logramo (mg./kg.).



15

20

25

30

CUADRO 1

EJEMPLO/REFERENCIA	R_5	Ach	BK	FPQ	Phen	Mor	Mep	T.F. Ag	Streub
Referencia 1 (HCL)	C_2H_5	,18	-	-	I-0,1-1,0	-	-	0,99	2,5
Referencia 2 (HCL)	$(CH_2)_2CH_3$	0,23	0,019	-	I/10, 80	-	-	0,099	0,25
Referencia 3 (HCL)	$(CH_2)_3CH_3$	0,017 2,6(p.o)	0,012 0,74(p.o)	0,013 2,1(p.o)	I/0,001-0,1	-	-	0,039	0,4
Ejemplo 1 (HCL)	$(CH_2)_4CH_3$	0,24 2,6(p.o)	0,043 11(p.o)	0,28 7,8(p.o)	0,008	0,098	0,19	I/120 I/200(p.o)	-
Ejemplo 1 (CH_2SO_4H) ₃		0,23	-	-	4,3(p.o)	28(p.o)	15(p.o)	-	-
Ejemplo 1 (napsolato)	$(CH_2)_4CH_3$	0,10	-	-	~2(i.p)	-	-	-	-
Referencia 4 (HCL)	$(CH_2)_5CH_3$	12	2,2	-	0,04	-	-	I/120	-
Referencia 5 (HCL)	$CH_2CH(CH_3)_2$	0,019	0,019	-	I/0,001-1,0	-	-	0,067	0,04
Ejemplo 2 (HCL)	$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	0,074 4,5(p.o)	0,032 1,7(p.o)	0,018 2,7(p.o)	0,30 18(p.o)	0,58 80(p.o)	0,73	47%/240 64%/200(p.o)	2,5
Ejemplo 2 (CH_3SO_4H) ₃	$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	0,049	-	-	-	-	-	-	-
Referencia 6 (base)	$(CH_2)_3CH(CH_3)_2$	5,3	-	-	0,029	-	-	I/120	-
Referencia 7 (base)	C_6H_5	0,0012	-	-	I/0,001-0,001	-	-	0,00135	0,004
Referencia 8 (CH_3SO_4H) ₃	$CH_2C_6H_5$	1,3	0,28	-	0,004	-	-	I/120	-
Ejemplo 3 (CH_3SO_4H) ₃	$CH_2CH_2C_6H_5$	8,1	0%/10, 50	-	0,015	-	-	I/120	-

CUADRO 1

EJEMPLO/REFERENCIA	R ₅	Ach	BK	PPQ	Phen
Referencia 1 (HCl)	C ₂ H ₅	,18	-	-	1-0,1-
Referencia 2 (HCl)	(CH ₂) ₂ CH ₃	0,23	0,019	-	1/10,
Referencia 3 (HCl)	(CH ₂) ₃ CH ₃	0,017 2,6(p.o)	0,012 0,74(p.o)	0,013 2,1(p.o)	1/0,00
Ejemplo 1 (HCl)	(CH ₂) ₄ CH ₃	0,24 2,6(p.o)	0,043 11(p.o)	0,28 7,8(p.o)	0,008
Ejemplo 1 (CH ₃ SO ₃ H)		0,23	-	-	4,3(p.
Ejemplo 1 (napsilato)	(CH ₂) ₄ CH ₃	0,10	-	-	2(i.
Referencia 4 (HCl)	(CH ₂) ₅ CH ₃	12	2,2	-	0,04
Referencia 5 (HCl)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0,019	0,019	-	1/0,00
Ejemplo 2 (HCl)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0,074 4,5(p.o)	0,032 1,7(p.o)	0,018 2,7(p.o)	0,30 18(p.o)
Ejemplo 2 (CH ₃ SO ₃ H)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0,049	-	-	-
Referencia 6 (base)	(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	5,3	-	-	0,029
Referencia 7 (base)	C ₆ H ₅	0,0012	-	-	1/0,00
Referencia 8 (CH ₃ SO ₃ H)	CH ₂ C ₆ H ₅	1,3	0,28	-	0,004
Ejemplo 3 (CH ₃ SO ₃ H)	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	8,1	0%/10, 50	-	0,015

	Phen	Mor	Mep	T.F. Ag	Straub
	I-0,1-1,0	-	-	0,99	2,5
	I/10, 80	-	-	0,099	0,25
	I/0,001-0,1	-	-	0,039	0,4
.o)	0,008	0,098	0,19	I/120 I/200(p.o)	-
.o)	4,3(p.o)	28(p.o)	15(p.o)	-	-
	~2(i.p)	-	-	-	-
	0,04	-	-	I/120	-
	I/0,001-1,0	-	-	0,067	0,04
	0,30 18(p.o)	0,58 80(p.o)	0,73	47%/240 64%/200(p.o)	2,5
.o)	-	-	-	-	-
	0,029	-	-	I/120	-
	I/0,001-0,001	-	-	0,00135	0,004
	0,004	-	-	I/120	-
	0,015	-	-	I/120	-

**POOR
QUALITY**

1 Las actividades agonistas de sacudimiento de cola de cada uno de los compuestos 1, 2, 3, 5 y 7 de referencia se impidieron en cada caso mediante 1,0 miligramos/kilogramo (subcutáneo) de nalorfina, mientras que la misma actividad del compuesto del Ejemplo 2 (hidrocloruro) se
5 impidió parcialmente mediante 1,0 miligramo/kilogramo (subcutáneo) de nalorfina. Estos resultados indican que los compuestos 1, 2, 3 y 7 de Referencia son semejantes al narcótico una indicación que se sustenta además mediante la observación de la reacción de cola de Straub en cada una de
10 estas especies a dosis relativamente bajas. El dato con respecto a la especie del Ejemplo 2, indica que, aún cuando el compuesto es un antagonista pronunciado como se demuestra mediante la actividad en cada una de las pruebas antagonistas a los narcóticos (pentazocina, morfina y meperidina), sin embargo posee actividad agonista débil en
15 la prueba agonista de sacudimiento de cola, por lo tanto se indica como teniendo un grado de actividad semejante a la morfina. Esta indicación se demuestra además mediante la observación de la reacción de cola de Straub a un nivel de dosis mayor que las dosis antagonistas efectivas.
20

Por lo general, los datos anteriormente citados demuestran las diferencias notables en las propiedades entre cada una de las especies seleccionadas de esta invención y sus homólogos superiores e inferiores. Por lo tanto,
25 cada uno de los Compuestos 1 a 3 de Referencia, que son homólogos inferiores de las especies del Ejemplo 1, se muestran como siendo agonistas sin propiedades antagonistas evidentes, mientras que el compuesto del Ejemplo 1,
30 se demuestra que es un antagonista pronunciado en todas

1 las pruebas antagonistas y es completamente inactivo como
un agonista. Aún cuando su homólogo superior, el compues-
to 4 de Referencia muestra también un perfil de actividad
como un antagonista, el último tiene una actividad sólo de
5 una quinta parte que el compuesto del Ejemplo 1 en la prue-
ba antagonista de fenazocina y sólo es de una actividad de
1/50 en las pruebas de acetilcolina y antibradicinina.

De manera semejante, el compuesto del Ejemplo 2,
muestra actividad agonista muy débil pero actividad anta-
gonista pronunciada en todas las tres pruebas antagonistas
10 mientras que su homólogo inferior, el Compuesto 5 de Refe-
rencia tiene precisamente el espectro de actividad opuesto
siendo el último activo en la prueba agonista de sacudi-
miento de cola, pero siendo inactivo en la prueba antago-
nista de fenazocina. Tal como en el caso de la comparación
15 entre los compuestos del Ejemplo 1 y del Compuesto 4 de Re-
ferencia, el Compuesto 6 de Referencia, el siguiente homó-
logo superior de la especie del Ejemplo 2, muestra un per-
fil de actividad como un antagonista siendo inactivo en
la prueba agonista de sacudimiento de cola, y activo en la
20 prueba antagonista de fenazocina. El compuesto, sin embar-
go, es de sesenta a cien veces menos activo en la prueba
de acetilcolina.

En el caso del compuesto del Ejemplo 3, en com-
paración con sus homólogos inferiores, los Compuestos 7 y
25 8 de Referencia, las propiedades semejantes al narcótico
o agonistas muy intensos del compuesto 7 de Referencia, se
invierte totalmente en el segundo homólogo superior, es de
cir, el compuesto del Ejemplo 3 que se indica mediante el
30 dato como siendo un antagonista.

El invento se ocupa también de una nueva especie de fórmula I en donde R es metilo, que se ha visto que es útil como analgésico narcótico.

5

Ejemplo 4

Se preparó también la 3,6(eq),11(ax)-Trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxobutil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina de la siguiente manera:

10 una solución de 57,1 gramos (0,14 moles) de 1,4aalfa,5alfa-trimetil-7-metoxi-3-acetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo (g) quinolin-3-carboxilato de etilo en una solución que contiene 72,5 mililitros de ácido fórmico y 571 mililitros de mesitileno se calentó a reflujo durante

15 cinco horas, se enfrió, se hizo básica mediante la adición de un exceso de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con éter. Los extractos de éter combinados se lavaron con agua, y luego con salmuera, se secaron, se filtraron y se llevaron hasta sequedad al vacío y el residuo se destiló al vapor.

20 El material que quedaba después de la destilación al vapor se extrajo de nuevo con éter, los extractos de éter se lavaron con agua, luego con salmuera, se secaron, se filtraron se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 42,4 gramos del producto crudo que se convirtió en la sal de hidroc-

25 cloruro. De esta manera se obtuvieron 6,6 gramos de hidroc-
loruro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxobu-
til)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina
de temperatura de fusión de 182,5° a 187,5°C.

30

El último (5,8 gramos, 0,0018 moles) se disoció sometién-
dose a reflujo durante dos horas en una solución

de 58 mililitros de ácido bromhídrico acuoso al 48 por ciento. El producto se aisló en la forma de la base libre que se recrystalizó de etanol para proporcionar 1,3 gramos de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxobutil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanol-3-benzazocina, de temperatura de fusión de 170° a 173°C.

Una muestra de la base libre se convirtió en el metasulfonato para proporcionar un material que tenía una temperatura de fusión de 265° a 268°C. (de etanol).

Los datos obtenidos en las pruebas de restricción abdominal inducida por acetilcolina (Ach), de anti-bradicinina (BK), de contorsiones inducidas por fenil-p-quinona (PPQ), antagonista de fenazocina de sacudimiento de cola (Phen), agonista de sacudimiento de cola (T.F.Ag) y de cola de Straub en las últimas especies dado a conocer en el Cuadro 2, en donde como anteriormente las dosis se expresan en miligramos por kilogramo y a no ser que se manifieste lo contrario, y los datos se obtuvieron después de la administración sucutánea.

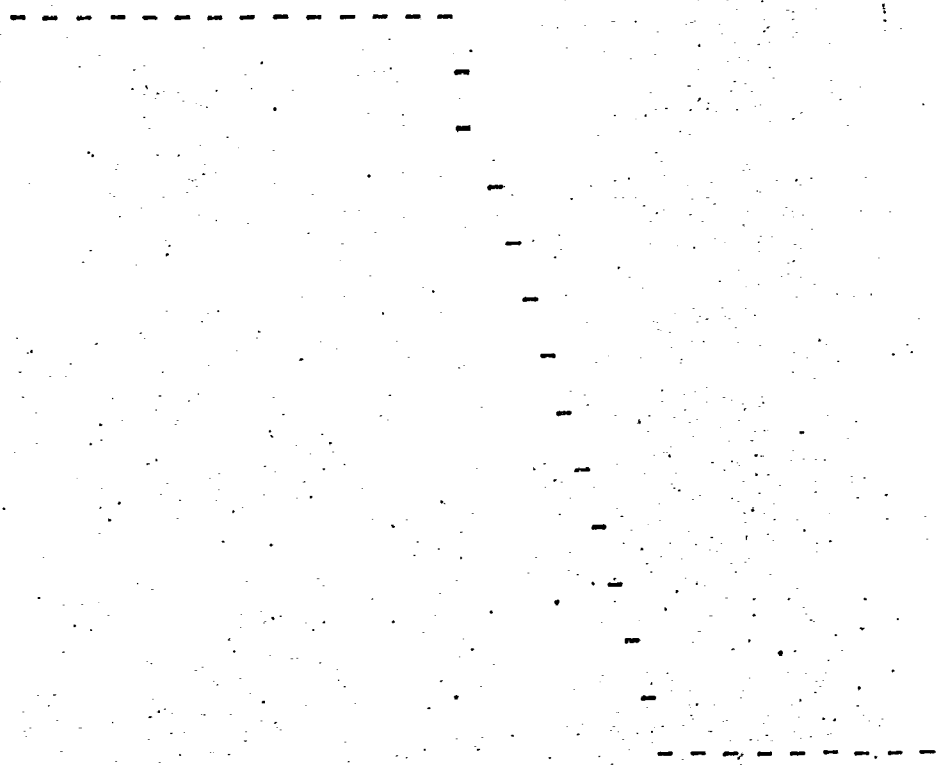
1
5
10
15
20
25
30

Cuadro 2

Compuesto	R	Ach	BK	PPQ	Phen	T.F. Ag	Straub
Base	CH ₃	0,25	100%/0,5	-	I/40	70%/60	25
CH ₃ SO ₃ H	CH ₃	0,17	0,19	0,21	-	2,5	1,5
		16(p.o.) 19(p.o.)					

1 Estos datos indican que esta especie es un anal
 gésico que tiene propiedades narcóticas tal y como se de-
 muestra del descubrimiento de la inactividad en la prueba
 antagonista de fanozocina y el descubrimiento de la acti-
 vidad agonista en la prueba agonista de sacudimiento de co-
 5 la y la observación adicional de la reacción de la cola de
 Straub.

 La actividad agonista de sacudimiento de cola
 del compuesto no se impide mediante la nalorfina a 1,0
 miligramo/kilogramo (subcutánea) o naloxona a 0,1 miligra-
 10 mo/kilogramo (subcutánea). Esta falta de sensibilidad del
 compuesto presente a los antagonistas a los narcóticos de
 muestra un perfil farmacológico inusitado. Por otra parte,
 la actividad agonista de sacudimiento de cola de la morfi-
 na se invierte completamente mediante las mismas dosis de
 15 estos antagonistas a los narcóticos.



20

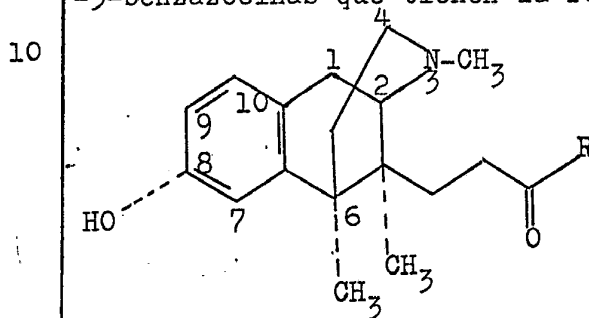
25

30

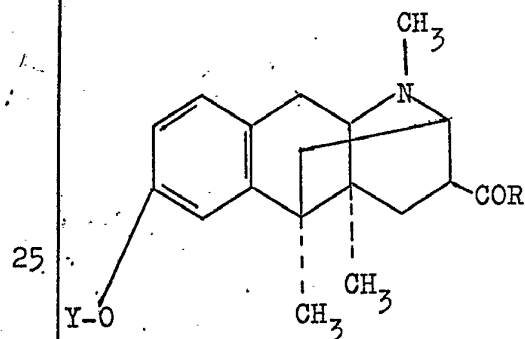
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
 5 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
 cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar 2,6-metano-
 -3-benzazocinas que tienen la fórmula I

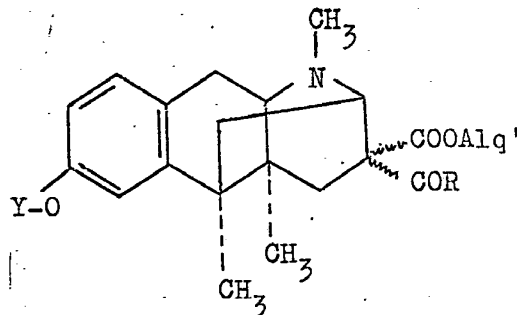


15 en donde R es metilo, pentilo, 3-metilbutilo o 2-feniletilo;
 o una sal de adición de ácido de las mismas, caracterizado
 por calentar, con ácido fórmico en un solvente orgánico o
 con un formiato de bencil-di-alquilamonio inferior, o un
 formiato de tri-alquilamonio inferior, un compuesto que tie
 20 ne la fórmula II



30 en donde Y es hidrógeno o alquilo inferior y R tiene el sig
 nificado anterior, o calentar, con ácido fórmico en un sol

vente orgánico o con un formiato de bencil-di-alquilamonio inferior, o un formiato de tri-alquilamonio inferior, un compuesto que tiene la Fórmula III



10 en donde Y es hidrógeno o alquilo inferior, R tiene el significado anteriormente dado y Alq' es alquilo inferior, y cuando Y es alquilo inferior, disociar el grupo alcoxi inferior en la 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-alcoxi inferior-11(eq)-(CH₂CH₂COR)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina resultante, y, si se desea, convertir un compuesto

15 que se obtiene en la forma de base libre, en una sal de adición de ácido de la misma, en donde Y es hidrógeno, o alquilo inferior y, cuando Y es alquilo inferior, disociar el grupo alcoxi inferior en la 3,5(eq),11(ax)-trimetil-8-alcoxi inferior-11(eq)-(CH₂CH₂COR)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina resultante.

20

2^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 3,6(eq),-11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxooctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, caracterizado por el hecho de que

25 R en el material de partida de las Fórmulas II ó III es pentilo.

3^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-6-metil-heptil)-1,2,3,4,5,6-hexa-

30

hidro-2,6-metano-3-benzazocina, caracterizado por el hecho de que R en el material de partida de las Fórmulas II ó III, es 3-metilbutilo.

5 4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que se prepara 3,6(eq),-11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-5-fenilpentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina caracterizado por el hecho de que R en el material de partida de las Fórmulas II ó III es 2-feniletilo.

10 5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que se prepara 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxobutil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina caracterizado por el hecho de que R en el material de partida de las Fórmulas II ó III es metilo.

15

6ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2,6-METANO-3-BENZAZOCINAS".

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

20

Esta Memoria consta de veinticuatrohojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

