

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos en la presente descripción y con el contenido de la memoria adjunta.

10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
NUMERO												A1																																																																														
475994																																																																																										
FECHA DE PRESENTACION																																																																																										
14. DIC. 1978																																																																																										

PATENTE DE INVENCION

50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
PRIORIDADES:												FECHA												PAIS																										
31) NUMERO																																																		

47	51	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
FECHA DE PUBLICIDAD												CLASIFICACION INTERNACIONAL												PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA																
												C07C // A61K												467.856																

64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
TITULO DE LA INVENCION																																				
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2,6-METANO-3-BENZAZOCINAS"																																				

71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100						
SOLICITANTE (S)																																			
STERLING DRUG INC.																																			

DOMICILIO DEL SOLICITANTE																																			
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América																																			

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100							
INVENTOR (ES)																																			
William Francis Michne y Thomas Richard Lewis																																			

73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100								
TITULAR (ES)																																			

74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100									
REPRESENTANTE																																			
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.477)																																			

POOR QUALITY

1 Esta invención se relaciona con 3-acil-octahidro-
2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilatos de alquilo in-
ferior, útiles como intermedios para la preparación de
11(eq)-(2-aciletil)-2,6-metano-3-benzazocinas, que a su
5 vez son útiles como analgésicos y antagonistas de analgési-
co y con la preparación de las benzazocinas a partir de
los carboxilatos.

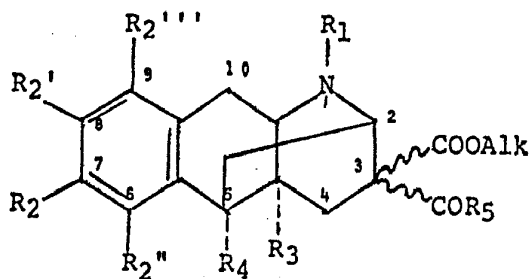
10 La Patente Norteamericana Número 3.932.422 des-
cribe ciertas 3-acil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-me-
tanobenzo[g]quinolinas útiles como intermedios para la
preparación de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(2-aciletil)-
-2,6-metano-3-benzazocinas. Aún bajo las condiciones de
reacción más favorables, sin embargo, el método anterior
produce, como un producto secundario, cantidades conside-
15 rables de 2-substituidas-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-
-3,5-etenobenzo[g]quinolinas, disminuyendo apreciablemen-
te, de esta manera, el rendimiento del producto principal,
las 2,6-metano-3-benzazocinas.

20 La invención se relaciona con ciertos 1-R₁-3-R₅CO-
4aalfa-R₃-5alfa-R₄-6-R₂"-7-R₂'-8-R₂'-9-R₂'"-1,2,3,4,4a,5,10,-
10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilatos
de alquilo inferior, que son útiles como intermedios para
la preparación de ciertas hexahidro-2,6-metano-3-benzazoci-
nas.

25 Más específicamente, esta invención proporciona
intermedios valiosos que tienen la fórmula:

1

5

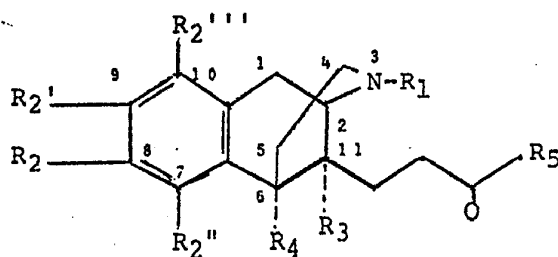


...I

10

que pueden designarse 1-R₁-3-R₅CO-4aalfa-R₃-5alfa-R₄-6-R₂''-7-R₂-8-R₂'-9-R₂'''-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metano-benzo[*g*]quinolin-3-carboxilatos de alquilo inferior y que son útiles en la preparación de 3-R₁-6(eq)-R₄-7-R₂''-8-R₂-9-R₂'-10-R₂'''-11(ax)-R₃-11(eq)-CH₂CH₂COR₅-2,6-metano-3-benzazocinas que tienen la fórmula:

15



...II

20

en donde, en ambas Fórmulas I y II:

25

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, halo-alqueno inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2- ó 3-furilmetilo o dicho 2- ó 3-furilmetilo substituido en los átomos de carbono del anillo no substituidos mediante de uno a tres grupos metilo, fenil-alquilo inferior ó fenil-alquilo inferior substituidos en el anillo de fenilo mediante de uno a dos miembros del grupo que consiste de halógeno (incluyendo bromo, cloro y fluor), alquilo inferior, hidroxil, alcanciloxi

30

1 inferior, alcoxi inferior, alquiltercapto inferior, trifluo-
metilo, amino, alcancilamino inferior o un solo metilendio-
xi fijado a los átomos de carbono adyacentes;

5 R_2, R_2', R_2'' y R_2''' cada uno es hidrógeno o tres
de ellos son hidrógeno y el cuarto es halógeno (incluyendo
bromo, cloro o fluor), alquilo inferior, hidroxil, alcancil-
loxi inferior, alcoxi inferior, alquiltercapto inferior,
trifluometilo, nitro, amino, alcancilamino inferior, alcoxi
10 carbonilamino inferior o fenilo o dos de los grupos adya-
centes juntos son metilendioxi;

R_3 es hidrógeno o alquilo inferior;

15 R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alquiltio
inferior-alquilo inferior, alquilsulfinilo inferior-alquilo
inferior, feniltio-alquilo inferior, fenil-sulfinil-alqui-
lo inferior, alquencilo inferior o halo-alquilo inferior o
 R_3 y R_4 juntos son alquencilo inferior divalente, $-(CH_2)_n-$,
en donde n es uno de los enteros 3 ó 4;

20 R_5 es alquilo inferior, alquiltio inferior-alqui-
lo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2- ó 3-
-furilo, 2- ó 3-furil- $(CH_2)_m$, en donde m es un entero de
2 a 4, o dicho 2- ó 3-furilo o 2- ó 3-furil- $(CH_2)_m$ substi-
tuido en los átomos de carbono del anillo no substituidos
25 mediante uno a tres grupos metilo, fenilo, fenil- $(CH_2)_m$, o
fenilo o fenil- $(CH_2)_m$ substituido en el anillo de fenilo
mediante de uno a dos miembros del grupo que consiste de
halógeno (incluyendo bromo, cloro y fluor), alquilo infe-
rior, hidroxil, alcanciloxil inferior, alcoxi inferior, al-
quiltercapto inferior, trifluometilo, amino, alcancilamino

1 inferior o un solo metilendioxi fijado a los átomos de carbono adyacentes; y

Alq es alquilo inferior.

5 Como se usan en la presente los términos alquilo inferior o alcoxi inferior significan grupos acíclicos saturados que pueden ser de cadena recta o de cadena ramificada que contienen de uno a aproximadamente siete átomos de carbono, como se ejemplifican mediante metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo no adyacente, metoxi, 10 etoxi, propoxi, isopropoxi o t-butoxi.

Como se usan en la presente, los términos alqueno inferior, halo-alqueno inferior y alquinilo inferior representan grupos monovalentes de tres a siete átomos de carbono que contienen un enlace doble o triple como se ha 15 ilustrado, por ejemplo, mediante 1-propenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo y semejantes. El término halo-alqueno inferior incluye, por ejemplo, 3-cloro-2-propenilo, 3-bromo-2-propenilo, 20 3,3-dicloro-2-propenilo, 3-bromo-2-metil-2-propenilo y semejantes.

Como se usa en la presente, el término cicloalquilo significa grupos carbocíclicos saturados que contienen de tres a siete átomos de carbono en el anillo como se ha 25 ilustrado, por ejemplo, mediante ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclobutilo, 4-etilciclohexilo y semejantes.

Como se usa en la presente, el término alcanofilo inferior significa los grupos derivados de los ácidos monocarboxílicos alifáticos saturados que tienen de uno a cua-

1 tro átomos de carbono, como se ha ilustrado, por ejemplo,
mediante formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutiri-
lo y semejantes.

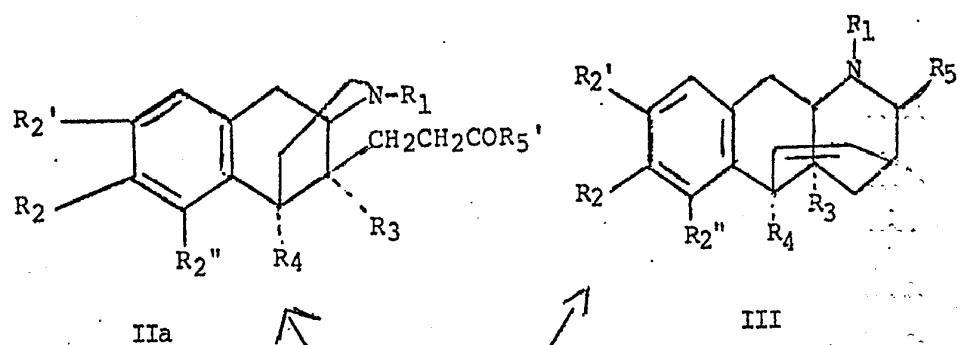
5 La Patente Norteamericana anteriormente menciona-
da describe un procedimiento para preparar los compuestos
de la Fórmula II que consiste de calentar una 1-R₁-3-R₅'CO-
-4aalfa-R₃-5alfa-R₄-6-R₂"-7-R₂'-8-R₂'-9-R₂'"-1,2,3,4,4a,5,
10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolina de la Fórmu-
la Ia que se presenta a continuación, con ácido fórmico en
10 un solvente orgánico inerte o con un formiato de bencil-di-
-alquilamonio inferior o un formiato de tri-alquilamonio in-
ferior. Los productos de la Fórmula IIa se producen median-
te apertura del anillo del material de partida de la Fórmu-
la Ia, mediante rotura del enlace indicado mediante la le-
15 tra (b). El método, sin embargo, produce también, mediante
rotura del enlace indicado mediante (a) seguido por recicli-
zación del grupo carbonilo R₅'CO en el átomo de nitrógeno,
cantidades significativas de las 1-R₁-2-R₅'-4aalfa-R₃-5alfa-
-R₄-6-R₂"-7-R₂'-8-R₂'-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3,5-ete-
20 nobenzo[g]quinolinas de la Fórmula III, disminuyendo de
esta manera el rendimiento del producto principal de la
Fórmula IIa. Las dos transformaciones están representadas
mediante la secuencia de reacción:

25

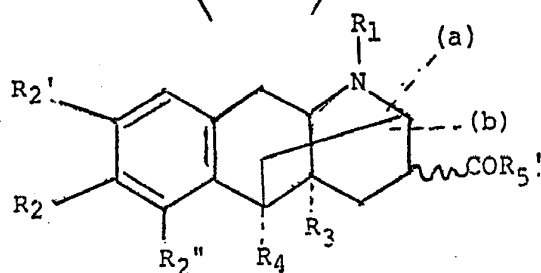
30
19048

1

5



10



15

en donde R_1 , R_2 , R_2' , R_2'' , R_3 y R_4 tienen los significados anteriormente dados, y R_5' es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenil-alquilo inferior.

20

Los compuestos de la Fórmula II pueden producirse en alto rendimiento, sin la formación de productos secundarios representados mediante la Fórmula III, calentando los ésteres de beta-ceto novedosos de la Fórmula I con ácido fórmico en un solvente orgánico inerte o con un formiato de bencil-di-alquilamonio inferior o un formiato de tri-alquilamonio inferior, usualmente a una temperatura dentro de la escala de 120° a 150°C. La reacción da por resultado la apertura del anillo entre los átomos de carbono del anillo 2 y 3 de los compuestos de la Fórmula I, seguido

30

1 por descarbalcoxilación del grupo 3-carbo-alcoxi inferior,
COOAlq. Los solventes apropiados son tolueno, xileno o
mesitileno. Un medio solvente preferido es el ácido fórmico
en mesitileno. Un método particularmente preferido in-
5 volucra la apertura del anillo en formiato de trimetilamo-
nio.

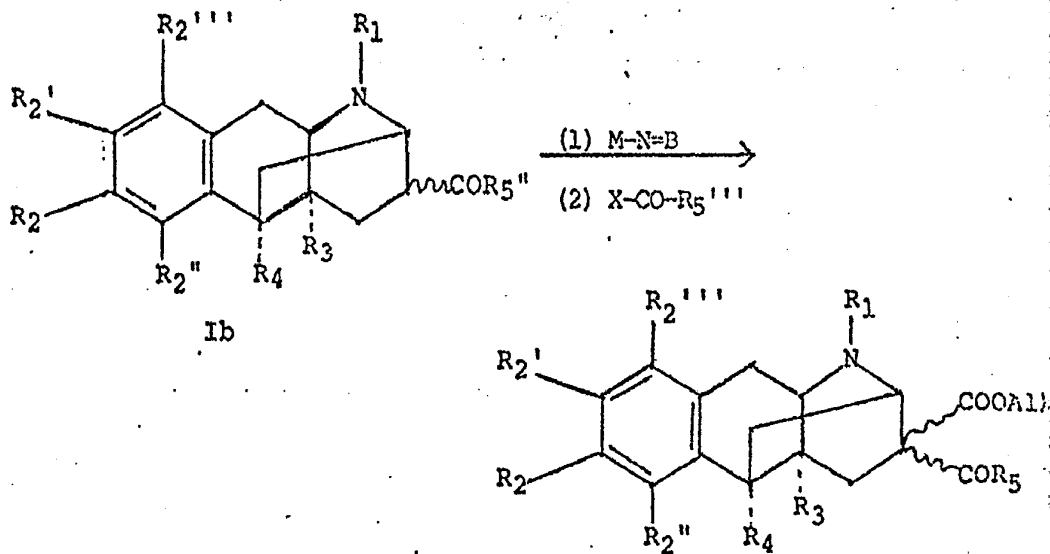
Alternativamente y de manera preferida, los com-
puestos de la Fórmula II en donde uno de R_2 , R_2' , R_2'' y
 R_2''' es hidroxilo, se preparan a partir de los éteres corres-
10 pondientes, en donde los grupos correspondientes son alco-
xi inferior, disociando el grupo éter ya sea con ácido brom-
hídrico acuoso o con propilsulfuro de sodio. Cuando se usa
el ácido bromhídrico acuoso para efectuar la disociación,
la reacción se lleva a cabo sometiendo a reflujo una solu-
15 ción del 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 neu-
tral en la forma de la base libre.

Cuando se usa propilsulfuro de sodio para diso-
20 ciar el éter, la reacción se lleva a cabo sometiendo a re-
flujo una solución de éter en un solvente orgánico inerte,
por ejemplo, dimetilformamida (DMF), con un exceso molar
del propilsulfuro de sodio, que se prepara mediante la adi-
ción de propanotiol al hidruro de sodio.

25 Una ventaja adicional del uso de los ésteres de
beta-ceto de la Fórmula I, en vez de los compuestos de la
Fórmula Ia, es que el uso de los últimos requiere un tiem-
po de reacción dentro del orden de días; en algunos casos
hasta seis días, mientras que los ésteres de beta-ceto de
30 la Fórmula I, usualmente requieren períodos de tiempo de

1 reacción dentro del orden de minutos u horas, completándose
 se la reacción, en la mayoría de los casos, en de cuatro
 a seis horas, usando ácido fórmico en mesitileno como el
 solvente o en un período de nueve a trece minutos usando
 5 formiato de trimetilamonio a temperatura de 145°C. En to-
 dos los casos, el curso de la reacción es seguido rutina-
 riamente por toma de muestras de la mezcla de reacción en
 placas de cromatografía de capa delgada y observando la
 desaparición, con un período de tiempo de reacción aumen-
 10 tando, de las zonas atribuibles al material de partida.

Los compuestos de la Fórmula I se preparan ha-
 ciendo reaccionar una 1-R₁-3-R₅^{''''}-CO-4aalfa-R₃-5alfa-R₄-6-R₂^{''}-
 -7-R₂-8-R₂[']-9-R₂^{''''}-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-me-
 15 tanobenzo[*g*]quinolina de la Fórmula Ib con una amida de
 metal alcalino, por ejemplo, sodamida o diisopropilamida
 de litio, en un solvente orgánico inerte y haciendo reac-
 cionar la sal de metal alcalino formada de esta manera,
 con un haluro de acilo apropiado, R₅^{''''}-CO-X o un haloformia-
 to de alquilo inferior cuando R₅^{''''} es alcoxi inferior de
 20 conformidad con la siguiente secuencia de reacción:



1 - en donde R_1 , R_2 , R_2' , R_2'' , R_2''' , R_3 , R_4 y Alq tienen los significados anteriormente dados, R_5'' y R_5''' tienen los mismos significados que R_5 con la excepción de que R_5''' debe representar alcoxi inferior cuando R_5'' no es alcoxi inferior, X es halógeno y M-N-B es una mida (N=B) de metal alcalino (M). La reacción de preferencia se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10°C . a aproximadamente -70°C . Los solventes apropiados son tetrahidrofurano, éter de dietilo o dioxano.

10 Los materiales de partida de la Fórmula Ib y los métodos para su preparación se dan a conocer en la Patente Norteamericana Número 3.932.422.

15 Como se ha indicado en lo que antecede, las configuraciones estéricas del grupo 3-cilo (COR_5'') en los compuestos de la Fórmula Ib y de los grupos 3-acilo (R_5CO) y 3-carbo-alcoxi inferior (COOAlq) en los ésteres de beta-ceto de la Fórmula I no se conocen con seguridad absoluta. Sin embargo, en lo que se refiere a las estructuras de las 2,6-metano-3-benzazocinas de la Fórmula II (que se prepara a partir de los ésteres de beta-ceto de la Fórmula I), se
20 llena el requisito de la configuración estérico en la posición 3 de los compuestos de la Fórmula I, debido a que la asimetría en la posición 3 se destruye durante la conversión de los compuestos de la Fórmula I en los compuestos de la Fórmula II. Los compuestos de la Fórmula I tienen ambas configuraciones estéricas posibles en la posición 3 y pueden funcionar completamente para la preparación de los compuestos de la Fórmula II. En cualquier caso, la acilación o carboxilación de los compuestos de la Fórmula Ib, seguida por la apertura del anillo y la descarboxilación, proporcio

30

1 na, en cada caso, un producto individual nítido de la Fórmula II.

5 Los compuestos de esta invención pueden existir en formas estereoquímicamente isoméricas, es decir, isómeros ópticos e isómeros geométricos. Si se desea, el aislamiento o la producción de una forma estereoquímica específica se puede lograr mediante la aplicación de los principios generales conocidos en el ramo anterior. En la nomenclatura empleada para los compuestos de la Fórmula II, de 10 la presente, "ax" representa axial y "eq" representa ecuatorial, y las configuraciones se proporcionan en relación con el anillo hidroaromático. Por lo tanto, los compuestos 6(eq), 11(ax) de la Fórmula II, están en la configuración cis, mientras que los compuestos 6(eq), 11(eq) están en 15 la configuración trans.

En la nomenclatura empleada para los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic y III, se proporcionan de nuevo las configuraciones en relación con el anillo hidroaromático, y la designación "beta" indica la configuración cis con relación al puente o conexión de 2,5-metano de los 20 compuestos de la Fórmula I o el puente o conexión de 3,5-eteno de los compuestos de la Fórmula III. Por el contrario, la designación "alfa" indica la configuración trans en relación con los mismos grupos.

25 Las estructuras de los compuestos de esta invención se establecieron mediante las maneras de síntesis, mediante análisis elemental y mediante espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear. El curso de las reacciones y la homogeneidad de los productos se determinaron de 30 manera rutinaria mediante cromatografía de capa delgada.

1 La manera y el procedimiento para llevar a cabo
y usar la invención y la mejor manera propuesta para llevar
a la práctica esta invención, se describirán a continuación
a fin de permitir a cualquier persona experta en el ramo
5 al cual se refiere, lleve a cabo y use la misma. Las tempe-
raturas de fusión no se han corregido, a no ser que se in-
dica lo contrario.

10 A. Preparación de 3-R₅CO-Octahidro-2,5-metanobenzo [g]qui-
nolin-3-carboxilatos de alquilo inferior de la Fórmula I

1- Mediante acilación del 3-carboxilato de alqui-
lo inferior correspondiente

Ejemplo 1

15 A. A una solución de 50 mililitros (0,12 moles)
de n-butil-litio de concentración 2,4 N en hexano se añadió,
a través de un período de aproximadamente treinta minutos
mientras que la temperatura se mantenía a 0°C, una solución
de 13,1 gramos (0,13 moles) de diisopropilamina redestila-
da en 110 mililitros de tetrahydrofurano seco. La mezcla
20 luego se enfrió a temperatura de -60°C. y se añadió a tra-
vés de un período de dos horas, una solución de 34,3 gra-
mos (0,1 mol) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,-
4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo [g]quinolin-3-carbo-
xilato de etilo en 110 mililitros de tetrahydrofurano. La
25 solución luego se trató, a través de un período de aproxi-
madamente treinta minutos mientras que se enfriaba a tempe-
ratura de -60°C., con una solución de 18,8 gramos (0,13 mo-
les) de cloruro de hexanoílo redestilado en 110 mililitros
de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción cristalina se
30 vació en 500 mililitros de bicarbonato de sodio acuoso, se

1 -extrajo con dos porciones de éter de 100 mililitros y los
extractos de éter combinados se lavaron una vez con salmue-
ra y luego se secaron sobre sulfato de sodio y se evapora-
ron hasta sequedad, dejando 44 gramos de un aceite que se
5 solidificó al dejarse reposar. El residuo se recristalizó
de hexano para proporcionar 27,5 gramos (63 por ciento) de
3-(1-oxohexil-7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,
5,10,10a,octahidro-2,5-metanobenzo [g] quinolin-3-carboxi-
lato de etilo, de temperatura de fusión de 117° a 120°C.

10 Siguiendo un procedimiento semejante a aquel des-
crito en lo que antecede, se prepararon de manera semejan-
te los siguientes compuestos de la Fórmula I:

B. 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-(4-metil-1-oxopentil-
15 1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo [g] quino-
lin-3-carboxilato de etilo (22,8 gramos, 43 por ciento,
temperatura de fusión de 97° a 100°C., de pentano) pre-
parado mediante reacción de 40,5 gramos (0,12 moles) de
7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oc-
tahidro-2,5-metanobenzo [g] quinolin-3-carboxilato de
20 etilo con 0,13 moles de diisopropilamida de litio se-
guido por la reacción de la sal resultante con 17,5 gra-
mos (0,13 moles) de cloruro de 4-metilpentanoílo;

C. 7-metoxi-1,5alfa-dimetil-3-(1-oxopentil)-1,2,3,4,4a,5,-
25 10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo [g] quinolin-3-carbo-
xilato de etilo (5,2 gramos, 27 por ciento, temperatura
de fusión de 87° a 92°C., de pentano) preparado median-
te reacción de 15,0 gramos (0,046 moles) de 7-metoxi-
-1,5alfa-dimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-me-
tanobenzo [g] quinolin-3-carboxilato de etilo con 0,047
30 moles de diisopropilamida de litio, seguido mediante la

1 — reacción de la sal resultante con 5,7 gramos (0,046 moles) de cloruro de pentanoílo.

5 Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 1 anterior, se preparan de manera semejante los siguientes compuestos de la Fórmula I enumerados en el Cuadro 1. La temperatura de fusión y el solvente usado para la cristalización se proporcionan en la columna encabezada "t.f. (°C.)/Solv.".

Cuadro 1

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ '''	R ₃ /R ₄	Alq/% de Rendim.	t.f.(°C.)/ Solv.
LD	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	109-111
	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	62	hexano
LE	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	85-88
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	44	hexano
LF	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	113-115
	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	53	hexano
LG	CH ₃	CH ₃ O	H	H	C ₂ H ₅	126-123
	CH ₃	H	H	CH ₃	28	etanol
LH	C ₃ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	90-92
	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	CH ₃	28	pentano
LI	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	117,5-119
	(CH ₂) ₃ SCH ₃	H	H	CH ₃	59	hexano
LJ	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	120-122
	CH ₃	H	H	CH ₃	40	benceno/hexano
LK	CH ₃	CH ₃ O	H	H	C ₂ H ₅	106-108
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃	39	etanol

Quadro 1 (continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄	Alq./% de Rendim.	T.f. (°C.) / Solv.
LL	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	117-123
	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	51	etanol
LM	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃	78	
LN	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	123-125
	CH ₃	H	H	CH ₃	24	hexano
LP	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
	t-C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	2	
LQ	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃	65	
LR	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	CH ₃	37	
LS	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	CH ₃	80	
LT	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	86-87
	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	CH ₃	7	etanol

Cuadro 1 (continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄	Alq/% de Rendim.	T.f.(°C.)/ Solv.
IU	C ₃ H ₅ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃ O H	H	CH ₃ CH ₃	C ₂ H ₅ 36	89-91 pentano
IV	C ₆ H ₅ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ O H	H	CH ₃ CH ₃	C ₂ H ₅ 46	aceite
IW	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃ O H	H	H CH ₃	C ₂ H ₅ 13	aceite
LX	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ O H	H	H CH ₃	C ₂ H ₅ 64	aceite
LY	CH ₃ ciclopentil- (CH ₂) ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	aceite
LZ	CH ₃ ciclopropil- (CH ₂) ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	100 (crudo) C ₂ H ₅	aceite
LAA	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₃	H CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₃	60 62 C ₂ H ₅	90,5-93,5 etanol

Cuadro I (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄	Alq./% de Rendim.	T.f. (°C.)/ Solv.
IAB	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	93,0-95,5
	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	CH ₃	16	etanol
IAC	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	142-144
	2-furilo	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	acetona
IAD	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	121-123
	2-furilo- (CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	54	hexano
IAE	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	
	ciclohexilo	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
IAF	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	
	ciclohexilo- CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ S	C ₆ H ₅	
IAG	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	ciclopropilo	H	CH ₃ O	CH ₃		
IAHL	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	
	ciclopropilo- CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ SO	C ₆ H ₅	
IAJ	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	

Cuadro I (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄	Alq./% de Rendim.	T.f. (°C.)/ Solv.
LAK	C ₆ H ₅	H	H	CH=CH ₂	C	
	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
LAL	2-furil-(CH ₂) ₂	CH ₃ O	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
LAM	3-furil-(CH ₂) ₂	H	CH ₃ O	CH ₃	C ₂ H ₅	
	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	5-CH ₃ -3-furil-(CH ₂) ₃		H	CH ₃		
LAN	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH		
LAP	CH ₂ C≡CH	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃		
LAQ	C ₄ H ₇ CH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃		
LAR	3-furil-CH ₂	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃		

2-Mediante carboxilación de los 3-carboxilatos ó 3-R₅¹⁴CO-cetonas correspondientes.

1

Ejemplo 2

5

10

15

20

25

A. Una solución de 0,055 moles de diisopropilamida de litio en 60 mililitros de tetrahidrofurano se preparó a partir de butil-litio y diisopropilamina, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior. La solución preparada de esta manera se enfrió a temperatura de -75°C . y se trató con una solución de 17,1 gramos (0,05 moles) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo que se añadió a través de un período de aproximadamente treinta minutos mientras que la temperatura se mantiene a -75°C . La solución luego se trató por gotas a través de un período de una hora a -75°C . con una solución de 5,4 gramos (0,05 moles) de cloroformiato de etilo en 80 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante una hora, luego se vació en 400 mililitros de bicarbonato de sodio acuoso y se trató de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 para proporcionar 9,7 gramos del material crudo que se recristalizó de pentano para proporcionar 6,3 gramos (30 por ciento) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3,3-dicarboxilato de dietilo, de temperatura de fusión de 89° a 91°C .

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito anteriormente, usando una $3\text{-R}_5\text{CO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolina}$ apropiada de la Fórmula Ib y cloroformiato de etilo en presencia de diisopropilamida, se prepararon de manera semejante los siguientes compuestos de la Fórmula I:

30

19048

Cuadro 2

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ '''	R ₃ /R ₄	Alq
2B	CH ₃	H	Cl	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2C	CH ₃	H	Br	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2D	CH ₃	H	F	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2E	CH ₃	H	CF ₃	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2F	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2G	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2H	CH ₃	-OCH ₂ O-		H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₃	
2I	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	

Cuadro 2

Ejemplo	R_1/R_5	R_2/R_2''	R_2'/R_2'''	R_3/R_4	Alq
2J	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
2K	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅
	CH ₃	H	H		
2L	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	ciclohexilo	CH ₃ S	H		
2M	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CONH	H		
2N	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	H	H		
2P	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅
	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅ OCOHN	N		
2Q	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	4-Cl-3-CH ₃ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	H	H		
2R	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅
	3-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	H	H		
	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅

Cuadro 2 (Continuación)

Ejemplo	R_1/R_5	R_2/R_2''	R_2'/R_2'''	R_3/R_4	alg.
2S	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
2T	4-CH ₃ SC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
2U	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
2V	3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
2W	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
2X	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅
2Y	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅
			H	H	C ₂ H ₅
			H	CH ₃	C ₂ H ₅

B. Conversión de los compuestos de la Fórmula I en II (eq) $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COR}_5\text{-2,6-tetano-3-benzazocinas de}$
la Fórmula II

1

Ejemplo 3

5

10

15

A. Una solución de 10 gramos (0,023 moles) de 3-(1-oxohexil)-7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo en 475 mililitros de mesitileno y 35 mililitros de ácido fórmico al 97 por ciento se calentó a reflujo durante diecisiete y media horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso y éter. Los extractos de éter se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se trataron con cloruro de hidrógeno etéreo. El material que se separó se recogió y se recristalizó de acetona para proporcionar dos cosechas, con un total de 6,5 gramos (69 por ciento) de hidrocloruro de 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxooctil)-2,6-metano-3-benzazocina, de temperatura de fusión de 213° a 215°C.

20

25

30

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 3 anterior, usando un 3-R₅CO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de alquilo inferior apropiado de la Fórmula I al someter a reflujo el mesitileno/ácido fórmico al 97 por ciento, se prepararon de manera semejante las siguientes 1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-CH₂CH₂COR₅-2,6-metano-3-benzazocinas de la Fórmula II.

B. Hidrocloruro de 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxo)6-metilheptil)-2,6-metano-3-benzazocina (4,2 gramos, 38 por ciento, temperatura de fusión de 228° a 232°C, de acetona) preparada sometiendo a reflujo 12 gramos (0,027 moles) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa,-trimetil-3-(4-metil-1-oxopentil)-1,2,3,4,

1 4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo en una solución de 500 mililitros de mesitileno y 35 mililitros de ácido fórmico al 97 por ciento durante veintiuna horas y aislando el producto en la forma
5 de la sal de hidrocioruro.

Se prepararon, siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 3 anterior, las siguientes 1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-CH₂CH₂COR₅-2,6-metano-J-benzazocinas de la Fórmula II, calentando un 3-R₅CO-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de alquilo inferior en mesitileno/ácido fórmico al 97 por ciento a reflujo. El período de tiempo de la reacción y el porcentaje de rendimiento se proporcionan en la última columna. En cada caso, R₂['], R₂^{''} y R₂^{'''} son hidrógeno y a no ser que se manifieste lo contrario, las temperaturas de fusión se proporcionan para las bases libres.

10

15

Cuadro 3

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂	R ₃ /R ₄	T.f. (°C.)/ Solv.	Tiempo (horas) % Rendim.
3E	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	95-97	24
3F	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ O	CH ₃	pentano	60
3G	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	100-103 (c)	24
	C ₂ H ₅		CH ₃	etanol	63
	CH ₃	CH ₃ O	H	175-179 (b)	22
	CH ₃		CH ₃	acetona/éter	70
3H	C ₃ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	219-220 (b)	21
	(CH ₂) ₃ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	67
3I	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	140-143 (d)	24
	(CH ₂) ₃ SCH ₃		CH ₃	acetona/éter	89
3J	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	176-179 (b)	19
	CH ₃		CH ₃	acetona/éter	58
3K	CH ₃	CH ₃ O	H	127,5-130 (e)	24
	(CH ₂) ₄ CH ₃		CH ₃	etanol	63
3L	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	176-179 (e)	17
	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅		CH ₃	acetona	37

Cuadro 3 (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂	R ₃ /R ₄	T.f. (°C.) / Solv.	Tiempo (horas) / % de Rendim.
3C	CH ₃	CH ₃ O	H	182-185 (a)	24
	(CH ₂) ₃ CH ₃		CH ₃	acetona	23
3D	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	98-99	22
	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₃	hexano	70
3M	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH ₃	190-183 (b)	80
	(CH ₂) ₄ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	39
3N	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	aceite	20,5
	CH ₃		CH ₃		56
3P	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	224-227 (b)	6,75
	(CH ₂) ₄ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	28
3Q	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	226-228 (b)	20
	(CH ₂) ₃ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	56
3R	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	219-221 (b)	28
	(CH ₂) ₅ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	69
3T	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃	221-225 (b)	24
	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂		CH ₃	acetona/éter	36
3U	CH ₃	CH ₃ O	H	aceite	24

Cuadro 3 (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂	R ₃ /R ₄	T. f. (°C.) / Solv.	Tiempo (horas) % de Rendim.
3V	(CH ₂) ₂ CH ₃ CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ CH ₃	220-222 (b) etanol/éter	67 15
3W	ciclopentil(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ CH ₃	224-225 (b) etanol/éter	48 24
3X	ciclopropil(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ H	etanol/éter 121-135 (c)	20 16
3Y	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ CH ₃	metanol 209-212 (b)	5 21
(a) Sal de Picrato	(CH ₂) ₃ CH ₃		CH ₃	acetona/éter	46
(b) Sal de Hidrocloruro					
(c) Metanosulfonato funde a temperatura de 215-220					
(d) Sal de metansulfonato					
(e) Sal de p-toluensulfonato					

1

Ejemplo 4

5

10

15

20

25

30

A. A una solución de 30 mililitros de formiato de trimetilamonio (preparado mediante la adición de dos partes de trimetilamina a cinco partes de ácido fórmico al 97 por ciento) calentada a temperatura de 100°C. se añadieron 8,3 gramos (0,02 moles) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo- $\left[g \right]$ quinolin-3,3-dicarboxilato de dietilo (descrito anteriormente en el Ejemplo 2) y la mezcla se calentó hasta ebullición durante quince minutos. La mezcla luego se vació en hielo, se hizo básica con un exceso de hidróxido de sodio y se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se llevaron a sequedad para proporcionar 6,5 gramos de un aceite incoloro que se recristalizó de hexano para proporcionar 3,8 gramos (55 por ciento) de 3- $\left[8 \right]$ -metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-11(eq)-11 $\left[\right]$ propionato de etilo, de temperatura de fusión de 91° a 93°C.

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en lo que antecede, usando un 3-R₃CO-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo $\left[g \right]$ quinolin-3-carboxilato de alquilo inferior apropiado de la Fórmula I en formiato de trimetilamonio, se prepararon de manera semejantes las siguientes 1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-CH₂CH₂COR₅-2,6-metano-3-benzazocinas de la Fórmula II.

B. 8-Metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)- $\left[3 \right]$ -oxo-3-(2-furil)propil $\left[\right]$ -2,6-metano-3-benzazocina (1,5 gramos, 10 por ciento, temperatura de fusión de 119° a 122°C. de acetona) preparada calentando

1 20,5 gramos (10,04 moles) de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trime-
til-3-(2-furoil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metano
benzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo en 60 milili-
5 tros de una solución de formiato de trimetilamonio hasta
ebullición durante veinte minutos y aislando el producto
en la forma de la base libre.

C. 8-Metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,-
6-hexahidro-11(eq)-[3-oxo-5-(2-furil)pentil]-2,6-penta-
10 no-3-benzazocina (0,600 gramos, 71 por ciento, temperatu-
ra de fusión de 144° a 149°C. de acetona/éter) preparada
calentando 1,0 gramos (0,0022 moles) de 7-metoxi-1,4aalfa,
5alfa-trimetil-3-[3-(2-furil)-1-oxopropil]-12,3,4,4a,5,-
10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxila-
15 to de etilo en 10 mililitros de una solución de formiato
de trimetilamonio hasta ebullición durante diez minutos
y aislando el producto en la forma de la base libre.

Ejemplos 5A - 5AT

20 Siguiendo un procedimiento semejante a aquel
descrito en el Ejemplo 3 usando un 3-R₅CO-octahidro-2,5-
-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de alquilo infe-
rior de la Fórmula I, se prepararon las siguientes 11(eq)-
-CH₂CH₂COR₅-2,6-metano-3-benzazocinas:

Cuadro 5

Ejemplo	R_1/R_5	R_2/R_2''	R_2'/R_2'''	R_3/R_4
5A	$C_6H_5CH_2$	CH_3O	H	CH_3
	<i>t</i> - C_4H_9	H	H	CH_3
5B	$C_3H_5CH_2$	CH_3O	H	CH_3
	$(CH_2)_3CH_3$	H	H	CH_3
5C	CH_3	CH_3O	H	H
	$(CH_2)_5CH_3$	H	H	CH_3
5D	CH_3	H	H	H
	ciclohexilo	H	H	$CH_2CH_2OCH_3$
5E	CH_3	H	H	H
	ciclohexilo- CH_2	H	H	$CH_2CH_2SC_6H_5$
5F	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3
	ciclopropilo	H	CH_3O	CH_3
5G	CH_3	H	H	H
	Ciclopropilo- CH_2	H	H	$CH_2CH_2SOC_6H_5$
5H	CH_3	H	H	H
	C_6H_5	H	H	$CH=CH_2$

Quadro 5 (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "'	R ₃ /R ₄
5J	H	H	H	CH ₃
	2-furil-(CH ₂) ₂	CH ₃ O	H	CH ₃
5K	H	H	H	CH ₃
	3-furil-(CH ₂) ₂	H	CH ₃ O	CH ₃
5L	CH ₂ OH=CH ₂	H	H	CH ₃
	5-CH ₃ -3-furil-(CH ₂) ₃	H	H	CH ₃
5M	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
5N	CH ₂ C≡CH	H	H	CH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃
5P	C ₄ H ₇ CH ₂	H	H	CH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃
5Q	3-furil-CH ₂	H	H	CH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	CH ₃
5R	CH ₃	H	Cl	H
	CH ₃	H	H	CH ₃

Cuadro 5 (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄
5S	CH ₃	H	Br	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5T	CH ₃	H	F	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5U	CH ₃	H	CF ₃	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5V	CH ₃	H	CH ₃	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5W	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5X	CH ₃	-OCH ₂ O-	H	H
	CH ₃	H	H	CH ₃
5Y	CH ₃	H	H	H
	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl
5Z	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃
	CH ₃	H	H	

Cuadro 5 (Continuación)

Ejemplo	R ₁ /R ₅	R ₂ /R ₂ "	R ₂ '/R ₂ "	R ₃ /R ₄
5AA	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₄
5AB	ciclohexilo	CH ₃ S	H	H
5AC	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	CH ₃
5AD	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CONH	H	CH ₃
5AE	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	CH ₂ H ₅ COONH	H	H
5AF	4-Cl-3-CH ₃ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₃
5AG	3-CH ₃ COOC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	H	H	H
5AH	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₃
	CH ₃	H	H	H
				CH ₃

Cuadro 5 (Continuación)

Ejemplo	R_1/R_5	R_2/R_2''	R_2'/R_2'''	R_3/R_4
5AJ	4-CH ₃ SC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
5AK	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
5AL	3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
5AM	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
5AN	CH ₃	H	H	H
5AP	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ SCN ₃
	CH ₃	H	H	CH ₃
				H

1

Ejemplo 6

5

10

15

20

25

A una solución de 0,013 moles de 3,6(eq),11(ax)-
-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopropilpentil)-1,2,
3,4,5,6,-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina en 65 milili-
tros de DMF, se añadió una solución de 0,065 moles de pro-
pilsulfuro de sodio, preparado añadiendo 5,9 gramos de pro-
panotiol a 2,7 gramos (0,065 moles) de una dispersión de
aceite mineral al cincuenta por ciento de hidruro de sodio.
La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante cuatro
horas, luego se enfrió y se vació en una solución de 65 gra-
mos de cloruro de amonio en 325 mililitros de agua. La mez-
cla se extrajo tres veces con éter de dietilo, y las capas
de éter combinadas se extrajeron con 150 mililitros de áci-
do metansulfónico de concentración 0,1 N. Los extractos de
ácido se hicieron básicos mediante la adición de un exceso
de hidróxido de amonio y la mezcla de nuevo se extrajo con
éter de dietilo. Los extractos de éter combinados al lavar-
se una vez con agua, una vez con salmuera, secarse, filtrar-
se y evaporarse hasta sequedad, proporcionaron 4,3 gramos
de un material vítreo que se cristalizó de acetato de eti-
lo/hexano para proporcionar 1,1 gramos de 3,6(eq),11(ax)-
-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopropilpentil)-1,2,
3,4,5,6,-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de temperatura
de fusión de 128° a 130°C.

Una muestra de la base libre se convirtió en la
sal de hidrocioruro para proporcionar un material que tiene
una temperatura de fusión de 271° a 273°C. (de etanol).

Ejemplo 7

30

Una solución de 12,7 gramos (0,032 moles) de
3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopen-

19048

1 tilpentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina
en 127 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por ciento,
se agitó y se sometió a reflujo durante dos horas y luego se
enfrió y la mezcla se hizo básico mediante la adición de
5 hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con éter de die-
tilo y los extractos de éter combinados se lavaron dos ve-
ces con agua, una vez con salmuera, luego se secaron, fil-
traron y evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcio-
nar 12,0 gramos de un jarabe que se disolvió en etanol y
10 se trató con un exceso molar de ácido sulfúrico. El produc-
to, en la forma de la sal de sulfato, se obtuvo al diluir-
se la mezcla con éter de dietilo y se recrystalizó de eta-
nol para proporcionar 4,8 gramos de sulfato de 3,6(eq),
11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopentilpen-
15 til)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-2,6-metano-3-benzazocinas,
de temperatura de fusión de 230° a 235°C.

Ejemplo 8

20 Siguiendo un procedimiento semejante a aquel des-
crito en el Ejemplo 1A anterior, se preparó el 7-metoxi-
-1,4aalfa-5alfa-trimetil-3-(3-ciclobutil-1-oxopropil)-
-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quino-
lin-3-carboxilato de etilo (12,4 gramos, 26 por ciento,
temperatura de fusión de 121° a 123°C. de hexano) mediante
reacción de 26,0 gramos (0,105 moles) de 7-metoxi-1,4aal-
25 fa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidro-2,5-me-
tanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo con 0,115
moles de diisopropilamida de litio, seguido por la reac-
ción de la sal resultante con 7,7 gramos (0,052 moles) de
cloruro de ciclobutanopropionilo.

1 producto se hirvió con 50 mililitros de formiato de tri-
metilamonio durante veinte minutos, usando el procedimien-
to descrito en lo que antecede en el Ejemplo 4. El produc-
to se aisló en la forma de metansulfonato que se recrista-
5 lizó de acetona/éter de dietilo para proporcionar 8,3 gra-
mos de metansulfonato de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-metoxi-
-11(eq)-(3-oxo-5-ciclobutilpentil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-2,6-metano-3-benzazocina, de temperatura de fusión de
153° a 155°C.

10 El último (5,5 gramos, 0,012 moles) se escindió
con 35 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por ciento y
el producto se aisló en la forma de la sal de hidrocioruro
para proporcionar 3,9 gramos de hidrocioruro de 3,6(eq),
11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-5-ciclobutilpentil)-
15 -1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina, de tempe-
ratura de fusión de 271° a 275°C.

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel des-
crito en el Ejemplo 7, se obtuvieron los siguientes compuestos
de la Fórmula II, en donde R₂ en cada caso, es hidroxil:

20

Ejemplo 9

25

Hidrocioruro de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-
11(eq)-(3-oxooctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-ben-
zazocina (20,1 gramos), temperatura de fusión de 252° a
255°C. (de isopropanol), preparado mediante disociación de
32,0 gramos (0,07 moles) de 3,6(eq),11(ax)-trimetil-8-me-
toxi-11(eq)-(3-oxooctil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-
-3-benzazocina con 320 mililitros de ácido bromhídrico al
48 por ciento. El metansulfonato tenía una temperatura de
fusión de 178° a 179°C. (de metanol) y 2-naftalensulfonato
30 tiene una temperatura de fusión de 195° a 198°C. (de meta-

1 nol/éter de dietilo).

Ejemplo 10

5 Hidrocloruro 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-benzazocina (3,6 gramos), de temperatura de fusión de 260° a 273°C. (de isopropanol), preparado mediante
10 disociación de 4,0 gramos (0,0097 moles) 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 con 40 mililitros de
ácido bromhídrico al 48 por ciento. El metanosulfonato
tiene una temperatura de fusión de 189° a 191°C. (de acetona).

Ejemplo 11

15 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-metano-3-benzazocina (1,6 gramos), de temperatura de fusión de 233° a 235°C (de etanol), preparado mediante diso-
ciación de 8,1 gramos (0,02 moles) de 3,6(eq),11(ax)-tri-
20 metil-8-metoxi-11(eq)-(3-oxo-5-fenilpentil)-1,2,3,4,5,6-
-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina con 81 mililitros de
ácido bromhídrico al 48 por ciento.

Ejemplo 12

25 3,6-(eq),11(ax)-trimetil-8-hidroxi-11(eq)-(3-oxo-
butil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina
(1,3 gramos), de temperatura de fusión de 170° a 173°C.
(de etanol), preparada mediante disociación de 5,8 gramos
(0,0018 moles) de 3,6-(eq)-11(ax)-trimetil-8-metoxi-11(eq)-
-3-oxobutil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazo-
30 cina con 58 mililitros de ácido bromhídrico al 48 por cien-
to. El metansulfonato tiene una temperatura de fusión de

1 265° a 269°C. (de etanol/éter de dietilo).

C. Comparación de los Métodos Reivindicados y Anteriores

5 El rendimiento total superior obtenido en el procedimiento presente para la preparación de 3-benzazocinas de la Fórmula II en comparación con el procedimiento del método anterior dado a conocer en la Publicación de la Patente Provisional Japonesa Número 160.275 (y la Patente Norteamericana Número 3.932.422) se demuestra mediante las siguientes descripciones que comparan los rendimientos por etapas y totales obtenidos en la preparación de la 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-
10 -(3-oxobutil)-2,6-metano-3-benzazocina mediante el procedimiento presente, a través del intermedio de 7-metoxi-1,4a alfa-5alfa-trimetil-3-(1-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo
15 de la Fórmula I y a través del procedimiento del ramo anterior, mediante el intermedio 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxílico en forma de ácido y la 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-(1-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolina de la Fórmula Ic (R₅" es CH₃) a partir de un material de partida común, el 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo de la Fórmula Ib. Los procedimientos se ilustran mediante las siguientes secuencias de reacción:

20
25

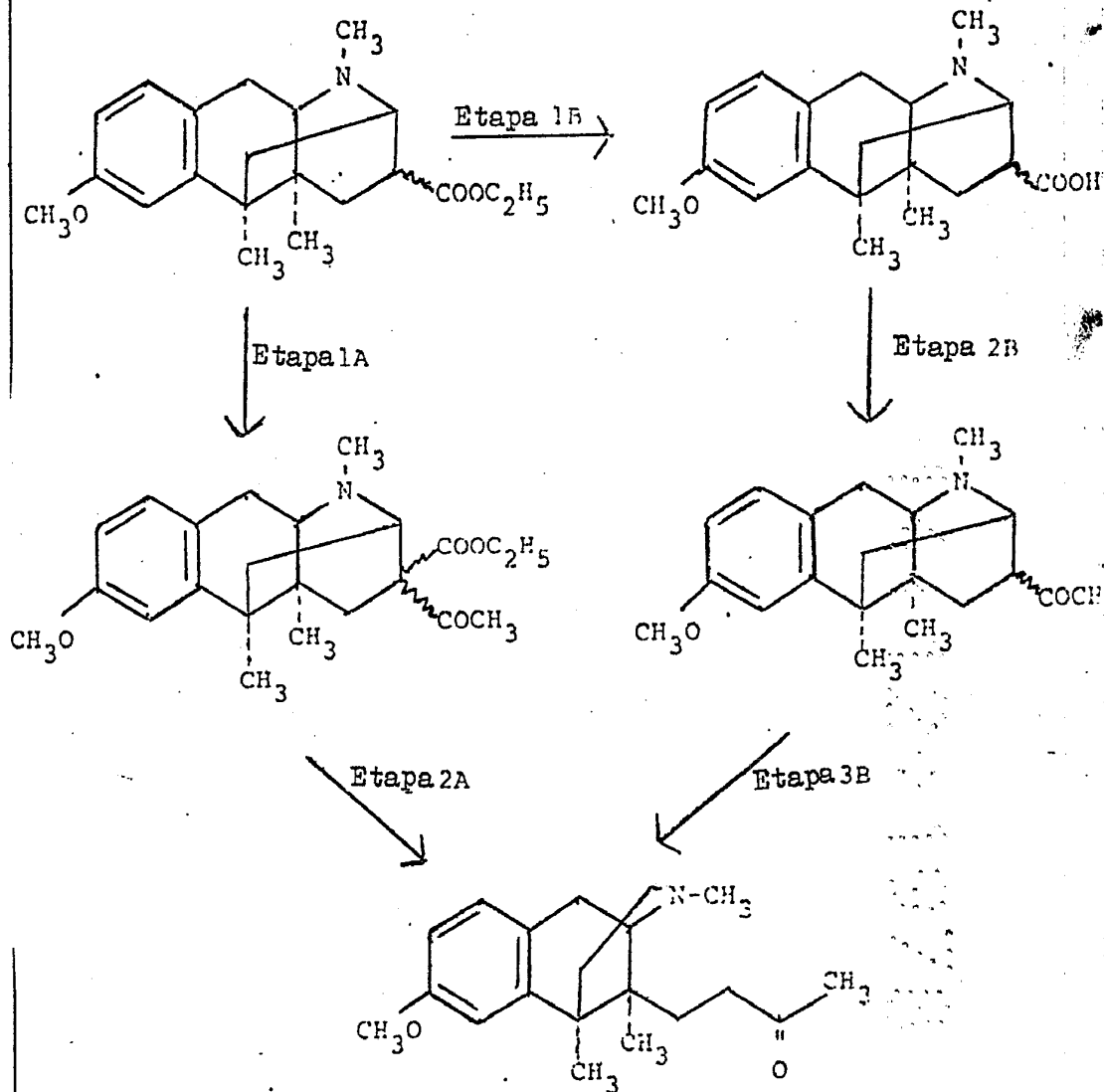
1

5

10

15

20



A. El Procedimiento Reivindicado

25

(Paso 1A) - Una solución de 0,127 moles de diiso propilamida de litio en 150 mililitros de tetrahidrofurano se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1. La solución preparada de esta manera se enfrió a temperatura de -70°C . y se trató a través de un período de dos horas con agitación, con una solución de

30 40,4 gramos (0,118 moles) de 7-metoxi-14alfa,5alfa-trime-

1 til-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,6-metanobenzo[g]-3-
-carboxilato de etilo en 200 mililitros de tetrahidrofurano.
Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante
treinta minutos adicionales y luego se trató con agitación
5 a través de un período de una hora con una solución de 9,9
gramos (0,127 moles) de cloruro de acetilo en 150 milili-
tros de tetrahidrofurano, mientras que la temperatura se
mantenía a -70°C. La mezcla de reacción luego se trató de
la manera descrita en lo que antecede en el Ejemplo 1, y el
10 producto crudo se recristalizó de hexano para proporcionar
18,2 gramos (40 por ciento) de 7-metoxi-1,4alfa,5alfa-trime-
til-3-(1-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metano-
benzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo, de temperatura
de fusión de 120° a 123°C.

15 (Paso 2A) - Una solución de 1,23 gramos (0,0032
moles) del último en 22 mililitros de mesitileno y 81,8 mi-
lilitros de ácido fórmico al 97 por ciento se calentó a re-
flujo durante diecinueve horas y luego se trató de la mane-
ra descrita anteriormente en el Ejemplo 3. El producto se
20 aisló en la forma de la base libre para proporcionar 0,36
gramos (36 por ciento) de 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-
-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxobutil)-2,6-metano-3-ben-
zazocina, de temperatura de fusión de 67° a 69°C. (rendi-
miento total del 14 por ciento del material de partida ori-
ginal).

25

B. El Procedimiento Anterior

30

(Paso 1B) - Una solución de 10,0 gramos (0,029 mo-
les) de 7-metoxi-1,4alfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-
octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de eti-
lo en 100 mililitros de etanol y 50 mililitros de agua que

1 contiene 2 gramos (0,05 moles) de hidróxido de sodio, se
calentó a reflujo durante aproximadamente dieciseis horas
y luego se concentró hasta un pequeño volumen. El residuo
se diluyó con aproximadamente 20 mililitros de agua, y el
5 pH se ajustó hasta un valor de aproximadamente 6,5 a 7,0
con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se diluyó con
200 mililitros de etanol, se filtró y el material filtrado
se sometió a sequedad al vacío. Después de secar el resi-
duo mediante concentración repetida de benceno y tolueno
10 en ebullición, el producto se cristalizó de acetonitrilo
para proporcionar 7,9 gramos (> 100 por ciento) del ácido
7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octa-
hidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxílico, de tempe-
ratura de fusión de 118° a 121°C.

15 (Paso 2B) - Una solución de 3,15 gramos (0,010
moles) del último en 50 mililitros de tetrahidrofurano an-
hidro se trató por gotas con agitación bajo una atmósfera
de nitrógeno con 20 mililitros (0,020 moles) de una solu-
ción 1,7 molar de metil-litio. La mezcla se agitó durante
20 aproximadamente treinta minutos y luego se vació en una so-
lución que contenía 10 gramos de cloruro de amonio en 100
mililitros de agua. La mezcla se extrajo dos veces con éter,
los extractos de éter se secaron sobre sulfato de magnesio
y se secaron para proporcionar 1,4 gramos de un aceite de
25 color pardo que se extrajo con pentano en ebullición para
proporcionar 0,5 gramos (16 por ciento) de 7-metoxi-14aalfa,
5alfa-trimetil-3-(1-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-
-2,5-metanobenzo[g]quinolina. La capa acuosa que quedaba
después de la extracción del producto crudo con éter, se
30 saturó con hidróxido de sodio sólido, y el aceite que se

1 separó se disolvió en agua, se acidificó intensamente y el
sólido que se separó se recogió, se secó y se convirtió en
la sal de hidrocioruro para proporcionar 2,2 gramos (0,0062
moles) de la sal de hidrocioruro (temperatura de fusión de
5 295° a 297°C.) del ácido carboxílico de partida. El rendi-
miento corregido para la reacción basado en el material de
partida recuperado, es, por lo tanto, del 42 por ciento.

(Paso 3B) - Una solución de 1,0 gramos (0,0032
moles) de la 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-(1-oxoetil)-
10 -1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanbenzo[g]quinolina
obtenida en el paso 2 anterior, se calentó en una solución
de 22 mililitros de mesitileno y 1,8 mililitros de ácido
fórmico durante un total de sesenta y siete horas, siendo
seguido el curso de la reacción periódicamente mediante cro-
15 matografía de capa delgada. La mezcla de reacción se trató
de la manera anteriormente descrita en el Ejemplo 3 para
proporcionar 60 miligramos (6 por ciento) de 8-metoxi-3,6(eq),
11(ax)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxobutil)-2,6-metano-
-3-benzazocina, de temperatura de fusión de 62° a 65°C. El
20 rendimiento total del material de partida original fue de
2,5 por ciento, basado en el material de partida recuperado
en el paso 2.

Los compuestos de la Fórmula II anteriormente ci-
tados, en donde R₅ es alquiltio inferior-alquilo inferior,
25 alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloal-
quilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2- ó 3-furilo, 2- ó
3-furil(CH₂)_m, en donde m es un entero de 2 a 4, o el 2- ó
3-furilo o el 2- ó 3-furil-(CH₂)_m substituidos en los átomos
de carbono del anillo no substituidos, mediante de uno a tres
30 grupos metilo, o fenilo o fenil-(CH₂)_m substituidos en el

1 anillo de fenilo mediante de uno a dos miembros del grupo
que consiste de halógeno (incluyendo bromo, cloro y fluor),
alquilo inferior, hidroxilo, alcanciloxi inferior, alcoxi
inferior, alquilmercapto inferior, trifluometilo, amino,
5 alcancilamino inferior o un solo metilendioxi fijado a los
átomos de carbono adyacentes; y R_1 , R_2 , R_2' , R_2'' , R_2''' , R_3
y R_4 son novedosos, como se ha definido en lo que antecede.
Además, se ha encontrado sorprendentemente que ciertas
especies de los compuestos de la Fórmula II novedoso ante-
riormente citados, a saber, aquellos en donde 2-ciclopro-
10 pietilo, 2-ciclobutiletilo ó 2-ciclopentiletilo, R_1 , R_3 y
 R_4 , son cada uno de ellos metilo, R_2 es hidroxilo y R_2' , R_2''
y R_2''' son cada uno hidrógeno, y las sales de adición de
ácido de los mismos, son antagonistas altamente potentes
15 de narcóticos.

1

REIVINDICACIONES

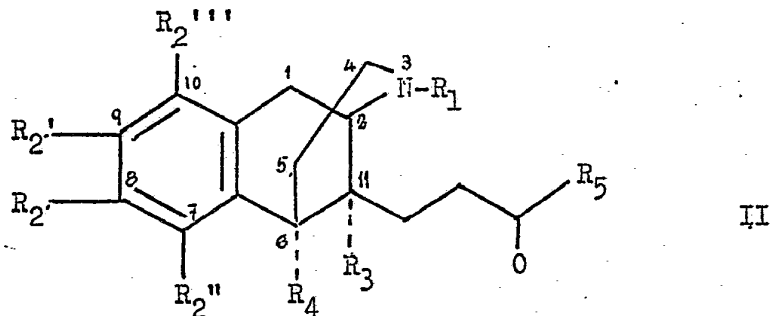
5

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

10

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

15



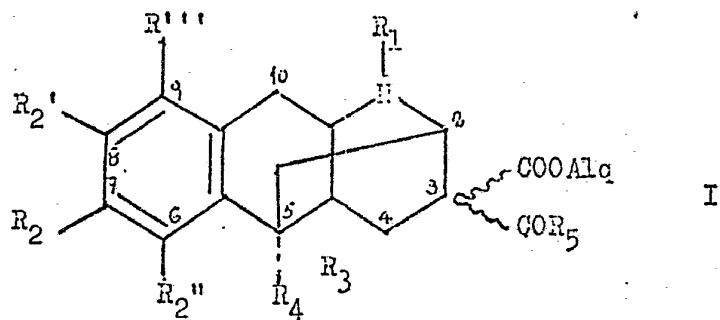
20

en donde R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halo-alquenilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, 2- ó 3-furilmetilo; o el 2- ó 3-furilmetilo substituido en los átomos de carbono del anillo no substituidos, mediante de uno a tres grupos metilo, fenil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior substituidos en el anillo de fenilo mediante de uno a dos miembros del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, trifluometilo, amino, alcanoilamino inferior o un solo metilendioxi fijado a los átomos de carbono adyacentes; R_2 , R_2' , R_2'' y R_2''' son cada uno hidrógeno, o tres

30

11128

1 de ellos son hidrógeno y el cuarto es halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, trifluometilo, nitro, amino, alcanoil amino inferior, alcoxicarbonilamino inferior o fenilo, o
5 dos de estos grupos adyacentes juntos son metilendioxi; R_3 es hidrógeno o alquilo inferior; R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilsulfinilo inferior-alquilo inferior, feniltio-alquilo inferior,
10 fenilsulfinil-alquilo inferior, alqueno inferior o haloalquilo inferior, o R_3 y R_4 juntos son alqueno inferior divalente, $-(CH_2)_n$, en donde n es uno de los enteros 3 ó 4; R_5 es alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, 2- ó 3-furilo, 2- ó
15 3-furil- $(CH_2)_m$, en donde m es un entero de 2 a 4, o este 2- ó 3-furilo ó 2- ó 2-furil- $(CH_2)_m$ substituidos en los átomos de carbono no substituidos del anillo, mediante de uno a tres grupos metilo, fenilo, fenil- $(CH_2)_m$, o fenilo o fenil- $(CH_2)_m$
20 substituidos en el anillo de fenilo mediante de uno a dos miembros del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, trifluometilo, amino, alcanoilamino inferior o un solo metilendioxi fijado a los átomos de carbono adyacentes; procedimiento que consiste de
25 calentar, con ácido fórmico en un solvente orgánico inerte o con un formiato de bencil-di-alquil-amonio inferior o un formiato de tri-alquilaonio inferior, un compuesto de la Fórmula I



10

15

en donde R_1 , R_2 , R_2' , R_2'' , R_2''' , R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido antes y Alq es alquilo inferior, llevándose a cabo dicho calentamiento con ácido fórmico en el disolvente orgánico inerte de manera que se efectúe una apertura de anillo entre los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del sistema de anillos del compuesto de la fórmula I, seguido por descarboxilación del grupo 3-carbo-alcoxi inferior.

20

2^a.— Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6-(eq), 11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxooctil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1,4aalfa, 5alfa-trimetil-3-(1-oxohexil)-1,2,3,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo.

25

3^a.— Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxo-6-metilheptil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1aalfa, 5alfa-trimetil-3-(4-metil-1-oxopentil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[g]quinolin-3-carboxilato de etilo.

30

4^a.— Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6(eq),11(ax)-

1 -trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxobutil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-(1-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[\bar{g}]quinolin-3-carboxilato de etilo.

5^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6(eq), 11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxo-5-fenilpentil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1,4aalfa,5alfa-trimetil-3-(1-oxo-3-fenilpropil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[\bar{g}]quinolin-3-carboxilato de etilo.

6^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6(eq), 11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopropilpentil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1,4aalfa-5alfa-trimetil-3-(3-ciclopropil-1-oxo-propil)-1,2,3,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[\bar{g}]quinolin-3-carboxilato de etilo.

7^a.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1^a, en el que se prepara 8-metoxi-3,6(eq), 11(ax)-trimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-11(eq)-(3-oxo-5-ciclopropilpentil)-2,6-metano-3-benzazocina a partir de 7-metoxi-1,4aalfa-5alfa-trimetil-3-(3-ciclopropil-1-oxo-propil)-1,2,3,4a,5,10,10a-octahidro-2,5-metanobenzo[\bar{g}]quinolin-3-carboxilato de etilo.

8^a.- Un procedimiento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende escindir, un compuesto obtenido en el que uno de R₂, R₂', R₂" y R₂"' es alcoxi, para obtener el correspondiente compuesto en el que dicho radical es hidroxilo.

1 9ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei
vindicación 1ª, en el que R₅ es alquiltio inferior-alqui-
lo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi in-
5 3-furilo, 2- ó 3-furil-(CH₂)_m, en donde m es un entero de
2 a 4, o el 2- ó 3-furilo o 2- o 4-furil-(CH₂)_m sustitui-
dos en los átomos de carbono no sustituidos del anillo me
diante de uno a tres grupos metilo, o fenilo o fenil-(CH₂)_m
10 sustituido en el anillo de fenilo mediante de uno a dos
miembros del grupo que consiste de halógeno (incluyendo
bromo, cloro y flúor), alquilo inferior, hidroxil, alcauxi-
loxi inferior, alcoxi inferior, alquilmerscapto inferior,
trifluometilo, amino alcanoilamino inferior o un solo me-
tilendioxi fijado a los átomos de carbono adyacentes; y
15 R₁, R₂, R₂', R₂" y R₂"', R₃ y R₄ son como se han definido
en la reivindicación 1ª.

10ª.- Un procedimiento de conformidad con la
reivindicación 9ª, en el que se prepara un compuesto en
donde R₅ es 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo o 2-ci-
20 clopentiletilo, R₁, R₃ y R₄ es cada uno metilo, R₂ es hi-
droxi, y R₂', R₂" y R₂"' cada uno es hidrógeno.

11ª.- Un procedimiento para preparar 2,6-meta-
no-3-benzazocinas.

25

31059

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

Esta memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01 JUN 1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

