



363344

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>D</u> _____

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA
A FAVOR DE UCB (UNION CHEMIE-CHIMISCHE BEDRIJVEN) S.A.
DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN 4 Chaussée de Charleroi
SAINT-GILLES-LEZ-BRUXELLES- BELGICA

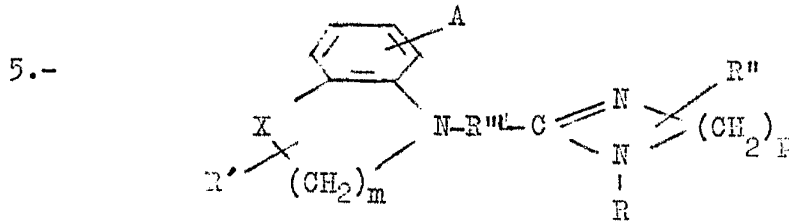
S o b r e

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS HETEROCICLICOS

POOR
QUALITY



El presente invento se refiere a nuevos derivados heterocíclicos que responden a la fórmula general:



en la que A representa un átomo de hidrogeno o de halógeno

10.- un radical alquilo, alconi, haloalquilo o ciano,

X representa un agrupamiento de metileno o un heteroátomo, en particular un átomo de azufre,

R, R' y R'' que son idénticas o diferentes, representan cada una un átomo de hidrogeno o un radical alquilo

15.- R''' representa un radical alquilenno de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono,

m es un número entero de 2 a 4,

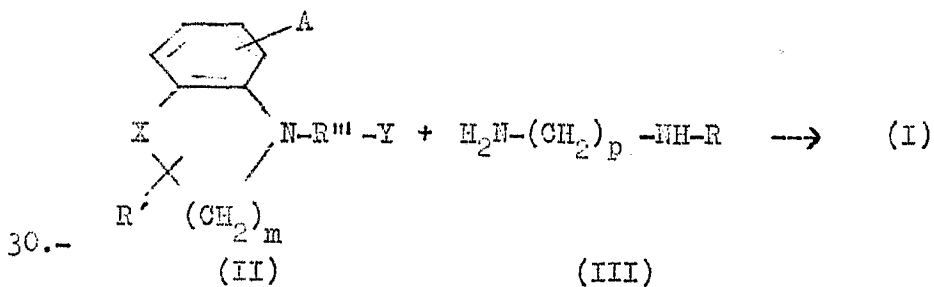
p es un número entero de 2 a 5,

así como a sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

20.- Los nuevos derivados heterocíclicos de fórmula (I) anteriores pueden ser preparados en especial por los procedimientos siguientes:

1) Se condensa un N-Y-alquil-benzazociclano de fórmula (II) con una alquilenno diamina de fórmula (III),

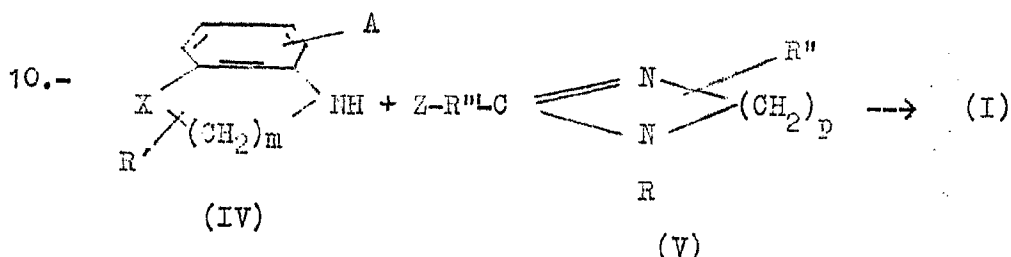
25.- según la ecuación siguiente:





los símbolos A, X, R, R', R'', m y p tienen el significado dado más arriba, Y representa un grupo ciano, imino-éter, imino-tioéter, halogenuro de imida, amido, tioamido o amidi no y uno de las átomos de hidrogeno del grupo (CH₂)_p es sustituido por R'', teniendo R'' el significado dado más arriba.

2) Se condensa un benzazociclano de fórmula (IV) con un derivado de la fórmula (V) según la ecuación:



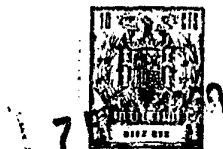
15.- En estas fórmulas, los símbolos A, X, R, R', R'', R''', m, p, tienen el significado dado ya, y Z representa un átomo de halógeno o un grupo reactivo equivalente, por ejemplo p-tolueno-sulfonato.

20.- Los productos del invento son agentes farmacológicos de potentes propiedades cardiorreguladoras, psicoestimulantes y antiespasmódicas; también son agentes cardiovasculares, antidepresivos y antihistamínicos.

Actividad cardiorreguladora (antiarritmica)

25.- Se demuestra esto aplicando la prueba que permite medir la elevación del umbral de fibrilación ventricular provocado en el perro por la aplicación miocárdica de estímulos alternativos(50 ciclos) descritos por E. VAN-REMOORE (Acta Cardiológica, XXIII, (1968), 23-67). Por este método se busca un "coeficiente denominado de multiplicación" que traduce el aumento del valor del umbral de fibrilación ventricular, después de la administración del

30.-



medicamento estudiado. Cuando este coeficiente es 1, el medicamento se considera inactivo. Cuanto mas grande es este coeficiente, más activo es el medicamento examinado. En esta prueba se han utilizado los compuestos A a H de

5.- conformidad con la descripción que sigue:

A. 1- \int (4-metil-2-imidazolina-2-il)-metil \int -1,2,3,4,5,6.-hexahidro-1-benzazocina.

B. 9-metil-1- \int (4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil \int -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina,

10.- C. 8-cloro-6- \int (1-isopropil-2-imidazolin-2-il)-metil \int -2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina,

D. 8-cloro-6- \int 3-(2-imidazolin-2-il)-2-metil-propil \int -2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzothiazocine.

15.- E. 9-fluoro-1- \int (2-imidazolin-2-il)-metil \int -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

F. 1- \int (1-metil-2-imidazolin-2-il)metil \int -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

G. 1- \int (1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-metil \int -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

20.- H. 1- \int 3-(2-imidazolin-2-il)-2-metil-propil \int -1,2,3,4,5,6,-hexahidro-1-benzazocina.

En estos ensayos, así como en los ensayos comparativos, el medicamento se administra por via intravenosa. En la tabla que sigue, se cita sucesivamente el producto utilizado, su toxicidad aguda DL 50 (dosis letal) en la rata (administración por via intravenosa), la dosis utilizada (en ng/kg) y el coeficiente alcanzado (el valor medio indicado entre paréntesis es de por lo menos 10 ensayos):

	Producto	DL 50	Dosis	Coefficiente
30.-	A	38	2	1,5



	Producto	DL 50	Dosis	Coefficiente
			3	2 a 5 (media 3,5)
			5	2,5 a 7 (media 4)
	B	46	5	4
5.-	C	48	5	3 a 4 (media 3,5)
	D	66	5	4
	E	87	5	2 a 3 (media 2,5)
	F	49	5	2 a 3 (media 2,5)
	G	51	5	2 a 3 (media 2,5)
10.-	H	-	5	2

A titulo comparativo, dos depresores cardiacos bien conocidos, el sulfato de quinidina y la procainamida (p-amino-N-(2-dietil-aminoetil)-benzamide), dan los siguientes resultados:

15.-	Producto	Dosis (mg/kg)	Coefficiente
	sulfato de quinidina	10	1
		15-25	1 a 4
	procainamida	20-30	2,5 a 5

Una comparación muestra que (a) todos los productos del invento presentan actividad, (b) alcanzan y sobrepasan la actividad de los dos productos de referencia citados en dosis 5 a 10 veces más debiles, (c) su dosis activa es mucho más inferior a la tóxica. Presenta por lo tanto un interés muy grande para combatir los diversos trastornos del ritmo cardiaco.

Actividad sicoestimulante

Para estos ensayos se han utilizado los dos productos siguientes, de conformidad con el metodo del invento:

30.- I: 1- $\sqrt{4}$ -(2-imidazolin-2-il)-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-



-benzazocina ,

J: 9-cloro-1-[(2-imidazolin-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

a) Prueba del comportamiento general en el ratón.

5.- Se aplica el método de S. IRWIN, "Principio general y metodología de selección: solución multidimensional". Conferencia de Investigación sobre Química médica Gordon, Colley Jr. College, New London, 3 - 7 Agosto 1.959.

10.- En esta prueba, estos productos estimulan de la actividad motril y del sistema nervioso central, administrado por vía intravenosa, en las dosis de 7,7 mg/kg. para I y 8 mg/kg. para J.

b) Prueba del vástago giratorio.

15.- Se trata de una prueba de H.W. DUNHAM y E.S. LEYLA (J. Amer. Pharm. Assoc. 46, (1957), 208-9). En la rata, por vía intraperitoneal, se obtienen los siguientes resultados:

Producto	DE ₅₀ (mg./kg)	DL ₅₀ (mg./kg)
I	8	66
J	4	55
20.- dexanfetamina	9,8	21,7

D.E.₅₀ = dosis eficaz y DL₅₀ = dosis letal.

25.- Por esta tabla, se ve que la dosis activa es más pequeña que la de la dexanfetamina, (3-alfa-metilfenetilamina), que es psicoestimulante conocido. Una ventaja complementaria es también la toxicidad más débil de los productos del invento.

Actividad antiespasmódica

Para esta prueba se utilizan dos productos del invento:

30.- 1) El producto D ya citado;



2) El producto K: 8-cloro-6- γ -(2-imidazolin-2-il)-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

a) Prueba de inhibición de la propulsión intestinal

Esta prueba es descrita por P.A.J. JANSSEN y A.

5.- JACQUEAU (J.Pharm. Pharmacol. 9, (1957), 381).

En los ensayos comparativos con el sulfato de atropina y la papaverina, que son dos antiespasmódicos poderosos se obtiene los resultados siguientes con el producto D (en el ratón por vía intraperitoneal):

10.-	Producto	DL ₅₀ (mg/kg)
	D	6
	sulfato de atropina	20
	papaverina	45

Se advertirá la actividad 3 a 7 veces más fuerte del producto D.

b) Prueba del cloruro de bario

Se realiza según el método de D. WEILLER (Arzneimittelforschung, 17, (1966), 495-97). En este ensayo, el producto K se muestra alrededor de 7,5 veces más activo que la papaverina. Por lo tanto tiene un defecto antiespasmódico músculo trópico considerable.

Los productos del invento se pueden administrar por vía bucal y por vía parenteral, bajo forma de composiciones sólidas o líquidas, con los excipientes usuales. La dosis por unidad varía, con preferencia entre 25 y 100 mg.

Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran el presente invento.

Ejemplo 1. 1- γ -(2-imidazolin-2-il)-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoleina.

30.- Durante 4 horas a 110-115° C, una mezcla de 23,3 g.



de 1-cianometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleina y de 12,3 gr. de etilendiamina anhidro, en presencia de 5 gotas de sulfuro de carbono. Se añaden a continuación 80 ml. de benceno a mezclas de reacción y se lava la solución benzenica

5.- 2 o 3 veces con 100 ml. de agua. Se seca la solución benzenica sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente bajo vacío, al baño maria.

El residuo de la evaporación cristalizado en el éter de petróleo (P.Eb. 40-60°C), funde a 91-92°C.

10.- Calculado para $C_{13}H_{17}N_3$ % N 19,51 Hallado 19,56

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en el isopropanol, funde a 275-276 °C (instantáneo).

Calculado para $C_{13}H_{17}N_3 \cdot HCl$ % N 16,69 Hallado 16,65
%Cl-14,08 14,22

15.- Ejemplo 2. 1-[(2-imidazolin-2-il)-metil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina.

Este compuesto se prepara como en el ejemplo 1, a partir de una mezcla de 20gr. de 1-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina y de 9,8 gr. de etileno-diamina anhidro en presencia de 5 gotas de CS_2 ; se calienta durante 5 horas a 100-105°C.

Punto de fusión 67 a 68°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

25.- Calculado para $C_{14}H_{19}N_3$ % N 18,32 Hallado 18,22

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en el isopropanol, funde a 211-212°C.

Calculado para $C_{14}H_{19}N_3 \cdot HCl$ %N 15,81 Hallado 15,73
%Cl 13,34 13,54

La 1-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina se ha preparado calentando a 85 a 90°C durante 9 horas, una mezcla

30.-



de 37,8 gr. de 2,3,4,5-tetrahidro-(1H)-1-benzazepina, 39 gr. de cloroacetronitrilo y 32 gr. de carbonato de sodio anhidro. Se añade a continuación al medio de reacción unos 120 ml. de benceno, se filtra y se lava el filtrado 3 veces con 100ml. de agua. Se seca la capa organica sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente bajo vacio al baño maría. El residuo de evaporación se destila.

5.-

P.Eb. 108-110°C/0,001 mmHg.

Calculado para $C_{12}H_{14}N_2$ % N 15,04 Hallado 15,00

10.-

Ejemplo 3.1- γ -(2-imidazolin-2-il)-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto se prepara como en el Ejemplo 1, a partir de una mezcla de 27 gr. de 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, y de 12,2 gr. de etileno-diamina anhidro, en presencia de 10 gotas de CS_2 , con calentamiento a 130-135°C, durante 4 horas.

15.-

Punto de Fusión 96-97°C.

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3$ % N 15,26 Hallado 17,00

20.-

El clorhidrato correspondiente funde a 197-198°C (isopropanol).

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3.HCl$ % N 15,02 Hallado 14,93
% Cl 12,67 12,74

La 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido preparada calentando a 90-95°C, durante 6 horas una mezcla de 24,2 gr. de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, de 20 gr. de cloroacetronitrilo y de 18,5 gr. de carbonato de sodio anhidro. Se procede al aislamiento del producto según se describe en el ejemplo 2 para su análogo de benzazepina.

25.-

30.-

Punto de ebullición 92-94°C/0,001 mm Hg.



Punto de fusión 51-52°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

Calculado para $C_{13}H_{16}N_2$ % N 13,98 Hallado 14,00

Ejemplo 4. 1-[(2-imidazolin-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este producto, ya descrito en el ejemplo 3, ha sido obtenido igualmente haciendo reaccionar 20,8 gr. de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y 10gr. de clorhidrato de 2-clcrometil-2-imidazolin en 50 ml. de etanol por calentamiento a reflujo progresivo de la solución así obtenida. El alcohol se elimina por destilación hasta que la temperatura interior de la mezcla de reacción alcanza los 115-120°C. Después de 4 horas de calentamiento a esta temperatura se deja enfriar, se añaden 50 ml. de agua y se libera la base por adición de 20 ml. de solución al 40% de hidróxido de sodio. Se extrae con 100 ml. de benceno, se lava la solución benzénica con 2 veces 100 ml. de agua, y después de la desecación sobre sulfato de sodio anhidro se evapora en seco bajo vacío al baño maría. El residuo se destila.

Punto de ebullición 118-120°C/0,001 mm Hg.

Punto de fusión 96-97°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

El producto así obtenido no provoca depresión del punto de fusión cuando se mezcla con el producto preparado según el ejemplo 3.

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3$ % N 17,26 Hallado 17,43

Ejemplo 5. 1-[(4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Se ha preparado según se describe en el ejemplo 1 calentando a 120-125°C durante 4 horas, una mezcla de 39,2gr.



de 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y 24 gr. de 1,2-propilenodiamina, en presencia de 10 gotas de CS₂.

Punto de ebullición 138-140°C/0,001 mm Hg.

5.- Punto de fusión 88-89°C (éster de petróleo de ebullición 40-60°C).

Calculado para C₁₆H₂₃N₃ % N 16,32 Hallado 15,28

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en el isopropanol, funde a 199-200°C.

10.- Calculado para C₁₆H₂₃N₃.CHCl % N 14,30 Hallado 14,52
%Cl⁻ 12,06 12,14

Ejemplo 6: 1-[(4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

15.- Este producto, ya descrito en el ejemplo 5, ha sido preparado igualmente, según la forma de operar descrito en el Ejemplo 4, a partir de 13,3 gr. de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 10,1 gr. de clorhidrato de 2-clorometil-4-metil-2-imidazolina en 50 ml. de etanol.

Punto de ebullición 137-140°C/0,001 mm Hg.

20.- Punto de fusión 87,5-88,5°C.

El punto de fusión del producto así obtenido no presenta depresión en mezcla con el producto preparado según el ejemplo 5.

Calculado para C₁₆H₂₃N₃ % N 16,32 Hallado 16,72

25.- Ejemplo 7. 1-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-metil]-1,2,3,4,5,6-Hexahidro-1-benzazocina.

30.- Este compuesto ha sido preparado según se describe en el ejemplo 1 a partir de 30 gr. de 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 17 gr. de 1,3-propileno-diamina en presencia de 10 gotas de CS₂ calentando a



100-105°C durante 4 horas.

Punto de fusión 88-89°C (éter de petróleo)

Calculado para $C_{16}H_{23}N_3$ %N 16,32 Hallado 16,52

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en

5.- isopropanol, funde a 182-183°C.

Calculado para $C_{16}H_{23}N_3.HCl$ % Cl^- 12,06 Hallado 12,16

Ejemplo 8. 9-cloro-1/(2-imidazolin-2-il)-metil/-
-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto se ha preparado según se descri-

10.- be en el Ejemplo 1, calentando a 100-105°C durante 4 horas una mezcla de 31,7 gr. de 9-cloro-1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 12,2 gr. de etilendiamina anhidro en presencia de 10 gotas de CS_2 .

Punto de fusión 95-96°C (éter de petróleo punto

15.- de ebullición 40-60°C).

Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3$ % N 15,12 Hallado 15,02

%Cl 12,76 12,78

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en

el isopropanol, funde a 252-253°C.

20.- Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3.HCl$ % N 13,37 Hallado 13,34

%Cl total 22,56 22,63

% Cl^- 11,28 11,32

La 9-cloro-1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-

-benzazocina ha sido preparado según se describe en el ejemplo 3 para el derivado no clorado, correspondiente, calentando

25.- do a 110°C durante 10 horas una mezcla de 116 gr. de 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, 90 gr. de cloroacetónitrilo y 73,5 gr. de carbonato de sodio anhidro.

Punto de ebullición 107-109°C/0,001 mm Hg.

Calculado para $C_{13}H_{15}ClN_2$ % N 11,93 Hallado 12,02

30.-



% Cl 15,10 15,02

5.- La 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido obtenida calentando a reflujo, durante 15 horas, 17,8gr de 9-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-(1H)-benzazocina-2-ona, 230 ml de éter en presencia de 5 gr de hidruro de litio-aluminio.

Punto de ebullición 80-82°C/0,001 mm Hg.

Calculado para $C_{11}H_{14}ClN$	% N	7,15	Hallado	7,02
	%Cl	18,11		18,23

10.- Ejemplo 9. 9-cloro-1-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

15.- Este compuesto se prepara según se describe en el Ejemplo 1 calentando a 100-110°C durante 4 horas una mezcla de 31,7 gr. de 9-cloro-1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y 15 gr. de 1,3-propilencodiamina, en presencia de 10 gotas de CS_2 .

Punto de fusión 93-95°C (éter)

Calculado para $C_{16}H_{22}ClN_3$	% N	14,40	Hallado	14,44
	%Cl	12,15		12,15

20.- El clorhidrato correspondiente, cristalizado en iso propanol, funde a 247-248°C.

Calculado para $C_{16}H_{22}ClN_3.HCl$	% N	12,80	Hallado	12,73
	%Cl total	21,60		21,40
	%Cl ⁻	10,80		10,78

25.- Ejemplo 10 9-fluoro-1-[(2-imidazolín-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

30.- Este compuesto se prepara según se describe en el Ejemplo 1 calentando a 100-105°C durante 4 horas, la mezcla de 20gr de 1-cianometil-9-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 8,6 gr de etilenodiamina anhidro en presencia de 5 gotas de CS_2 .

Punto de fusión 124-126°C (éter de petróleo punto



de ebullición 40-60°C).

Calculado para $C_{15}H_{20}FN_3$ % N 16,07 Hallado 15,92

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 226-228°C.

5.- Calculado para $C_{15}H_{20}FN_3.HCl$ % N 14,11 Hallado 14,01
%Cl⁻ 11,90 12,16

La 1-cianometil-9-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzazocina ha sido preparada como se describe en el ejemplo 3 para el derivado no fluorado correspondiente a 110-115°C de

10.- calentamiento durante 8 horas, una mezcla de 21 gr de 9-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, 17,8 gr. de cloracetoni- triño y 14,5 gr de carbonato de sodio anhidro.

Punto de ebullición 96-98°C/0,001 mm Hg.

Calculado para $C_{13}H_{15}FN_2$ % N 12,86 Hallado 12,84

15.- La 9-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido obtenida por reducción de 27,8 gr. de 9-fluor-3,4,5,6--tetrahydro-(1H)-1-benzazocina-2-ona en 450 ml de éter por 8,3 gr de hidruro de litio aluminio (20 horas de calentamien- to a reflujo).

20.- Punto de ebullición 56-59°C/0,001 mm Hg.

Calculado para $C_{11}H_{14}FN$ % N 7,81 Hallado 7,60

La 9-fluor-3,4,5,6-tetrahydro-(1H)-1-benzazocina-2-ona ha sido obtenida introduciendo lentamente 32,8 gr de o ximo de la 3-fluor-6,7,8,9-tetrahydro-benzocicloheptano-5-o-

25.- na en 380 gr de ácido polifosforico calentado a 115°C. Se po- ne la mezcla de reacción a 130°C y despues de 15 minutos de calentamiento se vierte en alrededor de 2,5 litros de agua helada. El precipitado obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y después con éter de petroleo (punto de ebu-

30.- llición 40-60°C) y se seca.

Punto de fusión 191-192°C.



Calculado para $C_{11}H_{12}FNO$ % N 7,25 Hallado 7,32

El oximo de la 3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-benzocicloheptano-5-ona ha sido preparado a partir de 48,1 gr de cetona, 54 ml de pirimidina y 37,7 gr de clorhidrato de hidroxilamina en 60ml de etanol a 95°, por calentamiento a reflujo durante 3 horas. El producto funde a 114-115°C.

5.-

Calculado para $C_{11}H_{12}FNO$ % N 7,25 Hallado 7,14

La 3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-benzocicloheptano-5-ona ha sido preparada introduciendo lentamente, durante 15 a 20 horas 215 gr de cloruro del ácido 5-(p-fluorofenil)-pentanoico disuelto en 350 ml de sulfuro de carbono en una suspensión de 220 gr de cloruro de aluminio en 560 ml de sulfuro de carbono calentado a reflujo. Una vez terminada la adición, se calienta a reflujo todavía durante una hora.

10.-

Después del enfriamiento en una mezcla de hielo-sal se añaden 1,5 litros de ácido clorhídrico diluido (500 ml de ácido concentrado en un litro de agua). La capa orgánica se separa, se evapora al baño maría y el residuo vuelto a tomar en 500 ml de benceno, se lava sucesivamente con 500 ml de agua, 500 ml de solución de hidróxido de sodio al 5% y 500 ml de agua. Después de la evaporación del disolvente se destila el residuo.

15.-

20.-

Punto de ebullición 84-86°C/0,001 mm Hg.

El ácido 5-p-fluorofenil-pentanoico se prepara por el método de síntesis malónica, seguido de hidrólisis y de decarboxilación.

25.-

A este objeto, se añade a una solución de 335 gr. de malonato de dietilo en 750 ml de dioxano anhidro, 79,3 gr una suspensión comercial de hidruro de sodio al 50% por peso en la parafina que ha sido lavada con benceno. Después de la

30.-



formación del derivado solado, se añaden 334,5 gr de 3-p-fluorofenil-1-bromo-propano. Después de 6 horas de calentamiento a reflujo la mezcla de reacción se concentra al baño maría, bajo vacío, y después se trata en frío con aproximadamente 1 litro de agua. Se extrae a continuación con 1 litro de benceno, se lava la solución benzónica con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente bajo vacío al baño maría. El residuo de evaporación se destila

Punto de ebullición 120-125°C/0,001 mm Hg.

- 10.- Se introducen lentamente 438 gr de 2-(3-p-fluorofenil-propil)-malonato de dietilo en una solución en ebullición de 438 gr de hidróxido de potasio en 438 ml de agua. Se regula el calentamiento y la adición de manera tal que el alcohol formado destile con lentitud azeotrópicamente. Cuando la temperatura del destilado una vez terminada la adición, sube a 94-96°C se añade 1 litro de agua. Se enfría y se libera el ácido por adición de 550 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el ácido con éter, se lava la solución etérea con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora en seco.
- 15.-
- 20.-

Punto de fusión 130-131°C.

- Por medio de calentamiento progresivo de este ácido 2-(3-p-fluorofenil-propil)-malónico a 170°C, hasta el final del desprendimiento gaseoso, se obtiene el ácido 5-(p-fluorofenil)-pentanoico de punto de fusión 75-76°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).
- 25.-

Se obtiene el 3-p-fluorofenil-1-bromo-propano calentando a reflujo durante 20 horas una mezcla de 240 gr de 3-p-fluorofenil-propanol-1 en 980 ml de ácido bromhídrico al 48%

- 30.- La mezcla de reacción, vertida en 2 litros de agua,



se extrae con benceno y la solución benzénica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo vacío al baño maría

Punto de ebullición 113-115°C/12 mm Hg.

5.- Calculado para $C_9H_{10}BrF$ % Br 36,81 Hallado 36,60

Ejemplo 11. 1-[1-(2-imidazolin-2-il)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Se prepara este compuesto según se describe en el Ejemplo 4, a partir de 32,25 gr. de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 25,8 gr. de bromhidrato de 2-(1-bromo-etil)-imidazolina en 85 ml. de etanol.

Punto de ebullición 121-125°C/0,001 mm Hg.

Punto de fusión 111-112°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

15.- Calculado para $C_{16}H_{23}N_3$ % N 16,32 Hallado 16,43

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 211-212°C.

Calculado para $C_{16}H_{23}N_3.HCl$ % N 14,30 Hallado 14,46
%Cl⁻ 12,06 12,30

20.- Ejemplo 12. 6-[2-(2-imidazolin-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

Este compuesto se prepara como en el Ejemplo 1 calentando a 90-95°C durante 5 horas, una mezcla de 22 gr de 6-cianoetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y de 9,5 gr de etilendiamina anhídrido, en presencia de 5 gotas de CS₂.

Punto de fusión 85-86°C (éter)

Calculado para $C_{14}H_{19}N_3S$ % N 16,07 Hallado 16,48
% S 12,26 12,24

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 205°C.

30.-



Calculado para $C_{14}H_{19}N_3S.HCl$	% N	14,10	Hallado	14,12
	% S	10,76		10,56
	% Cl^-	11,90		12,94

5.- La 6-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina ha sido preparada como se describe en el Ejemplo 1 para el análogo no sulfurado, calentando durante 6 horas a 65°C una mezcla de 26,9 gr de 2,3,4,5-tetrahidro-(6H)-1,6-benzotiazocina, 20 gr de cloroacetonitrilo y 18,5 gr de carbonato de sodio anhidro.

10.- Punto de ebullición 127-129°C/0,001 mm Hg.

Calculado para $C_{12}H_{14}N_2S$	% N	12,83	Hallado	12,76
	% S	14,68		14,67

Eje. plo 13. 6-[(4-etil-2-imidazolin-2-il)-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

15.- Se prepara este compuesto según se describe en el Ejemplo 1 calentando a 105-110°C durante 5 horas, una mezcla de 22 gr de 6-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y de 14 gr de 1,2-propileno diamina, en presencia de 5 gotas de CS_2 .

20.- El producto se ha transformado en el clorhidrato, reacidificado en iso amil alcohol, funde a 153-154°C.

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3S.HCl$	% N	13,47	Hallado	13,49
	% S	10,20		10,26
	% Cl^-	11,36		11,56

25.- Ejemplo 14. 3-cloro-5-[(2-imidazolin-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1 calentando a 100-105°C durante 4 horas una mezcla de 25 gr de 3-cloro-5-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y 9,5 gr de etileno diamina anhidro en presencia de 5

30.- gotas de CS_2 .



Punto de fusión 130-132°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

5.-	Calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3S$	% N	14,17	Hallado	14,26
		% S	10,84		10,76
		% Cl	11,98		12,14

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en el isopropanol, funde a 214-215°C.

10.-	Calculado para $C_{14}H_{18}ClN_3S.HCl$	% N	12,64	Hallado	12,49
		% S	9,64		9,64
		% Cl total	21,34		21,85
		% Cl ⁻	10,67		10,85

La 8-cloro-6-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina ha sido preparada según se describe en el Ejemplo 3 para la 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzotiazocina calentando a 85-90°C durante 10 horas una mezcla de 42,7 gr de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-(6H)-1,6-benzotiazocina 25,6 gr de cloroacetonitrilo y 24,6 gr de carbonato de sodio anhidro en 20 ml de xilano.

Punto de ebullición 142-145°C/0,001 mm Hg.

10.-	Calculado para $C_{12}H_{13}ClN_2S$	% N	11,06	Hallado	10,87
		% S	12,66		12,74
		% Cl	14,02		13,94

Ejemplo 15. 8-cloro-6-[(4-metil-2-imidazolin-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

25.- Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1, calentando a 100-105°C durante 4 horas, una mezcla de 30 gr de 8-cloro-6-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y 15 gr de 1,3-propilendianina en presencia de 5 gotas de CS₂

30.- El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol funde a 155-156°C.



Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3S.HCl$	% N	12,13	Hallado	12,17
	% S	9,25		9,22
	%Cl total	20,41		20,28
	%Cl ⁻	10,20		10,28

5.- Ejemplo 16. 6-etil-6-[(2-imidazolín-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1, calentando a 110-115°C durante 5 horas una mezcla de 23,6 gr de 6-cianoetil-6-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y 9 gr de etilendiamina anhidro en presencia de 5 gotas de OS_2 .

Punto de fusión 95-97°C (éster de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

El clorhidrato correspondiente, preparado en isopropanol, funde a 213-215°C.

15.- isopropanol, funde a 213-215°C.

Calculado para $C_{15}H_{21}N_3S.HCl$	% N	13,14	Hallado	13,14
	% S	10,28		10,04
	%Cl ⁻	11,36		11,45

20.- La 6-cianoetil-6-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina ha sido preparada como se describe en el Ejemplo 3 para la 1-cianoetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzotiazocina, calentando a 90-95°C durante 6 horas, una mezcla de 27 gr de 6-etil-2,3,4,5-tetrahidro-(6H)-1,6-benzotiazocina, 21,2 gr de cloroacetónitrilo y 17,2 gr de carbonato de sodio anhidro.

25.- Punto de ebullición 138-142°C/0,1 mm Hg.

Calculado para $C_{13}H_{16}N_2S$	% N	12,05	Hallado	11,80
	% S	13,75		13,30

Ejemplo 17. 6-cloro-6-[(2-imidazolín-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

30.- Este compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1, calentando a 105-110°C, durante 4 horas, una



mezcla de 25,3 gr. de 6-(3-ciano-propil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y de 8,6 gr de etilenodiamina anhidro en presencia de 6 gotas de CS₂.

Punto de ebullición 190-195°C/0,001 mm Hg .

5.- Punto de fusión 92-93°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C)

Calculado para C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ S	% N	12,74	Hallado	12,86
	% S	9,71		9,87
	%Cl	10,74		10,73

10.- El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 164-165°C.

Calculado para C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ S.HCl	% N	11,66	Hallado	11,38
	% S	8,89		8,87
	% Cl total	19,66		19,75
	%Cl ⁻	9,83		9,88

15.- La 6-(3-ciano-propil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina ha sido preparada como se describe en el E ejemplo 1 para la 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzotiazocina calentando a 100-105°C durante 15 horas una mezcla de 32 gr de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-(5H)-1,6-benzotiazocina 31,1 gr de 4-clorobutironitrilo y 18,5 gr de carbonato de sodio anhidro.

Punto de ebullición 144-146°C/0,001 mm Hg.

Punto de fusión 48-49°C (éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C).

25.- Calculado para C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ S	% N	9,99	Hallado	9,96
	%Cl	12,62		12,82

Ejemplo 18. 8-cloro-6-[1-(2-imidazolin-2-il)-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

30.- Este compuesto se prepara como se describe en el E ejemplo 4, a partir de 42,75 gr. de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-(6H)-1,6-benzotiazocina y de 25,8 gr de bromidato de 2-(1-



brozo-etil)-imidazolina en 65 ml. de etanol.

Punto de ebullición 155-158°C/0,001 mm Hg.

Punto de fusión 99-101°C

5.-	Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3S$	% N	13,56	Hallado	13,66
		% S	10,31		10,20
		% Cl	11,44		11,46

El clorhidrato correspondiente funde a 139-141°C.

10.-	Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3S.HCl$	% N	12,10	Hallado	11,82
		% S	9,25		9,24
		%Cl total	20,47		20,50
		%Cl ⁻	10,23		10,30

Ejemplo 19. 1-/(1-metil-2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 20,2 gr de 1-cianoetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y 14,1 gr de N-etileno-diamina en presencia de 5 gotas de CS₂.

La base, cristalizada en el éter, funde a 22-23°C

El clorhidrato correspondiente cristalizado en el isopropanol, funde a 205-207°C.

20.-	Calculado para $C_{16}H_{23}N_3.HCl$	% N	14,29	Hallado	14,24
		%Cl ⁻	12,06		12,44

Ejemplo 20. 8-cloro-6-/(-1-isopropil-2-imidazolin-2-il)-metil/-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazocina.

Se calienta durante 5 horas a 115-120°C la mezcla de 22,5 gr de 8-cloro-6-cianotiazol-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazocina y de 17,1 gr. de N-isopropil-etileno-diamina, en presencia de 5 gotas de CS₂.

Se añaden a continuación 50 ml. de benceno y se extrae la base con ácido clorhídrico diluido (20 ml de ácido concentrado + 40 ml de agua). La solución ácida se alcali-



1. 1963

liniza por adición de hidróxido de sodio y la base libre se extrae con benceno. La solución benzénica se lava tres veces con su volumen de agua se seca sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se evapora bajo presión reducida al baño maria.

5.- La base se transforma en clorhidrato que, recristalizado en isopropanol, funde a 232-233°C.

Calculado para	$C_{17}H_{24}ClN_3S.HCl$	% N	11,22	Hallado	11,30
		% S	8,56		8,70
		%Cl total	18,94		18,96
10.-		%Cl ⁻	9,47		9,91

Ejemplo 21. 1-/(1-etil-2-imidazolín-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto se ha preparado como se describe en el ejemplo 20, a partir de 16,9 gr de 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 14,1 gr de N-etil-etileno-diamina en presencia de 5 gotas de CS₂.

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en el isopropanol, funde a 146-147°C.

Calculado para	$C_{17}H_{25}N_3.HCl$	% N	13,64	Hallado	13,30
20.-		%Cl ⁻	11,51		11,84

Ejemplo 22 8-cloro-6-/(1-etil-2-imidazolín-2-il)-metil/-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 20, a partir de 22,5 gr de 8-cloro-6-cianometil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y de 14,9 gr de N-etil-etileno-diamina en presencia de 5 gotas de CS₂.

La base cristalizada en éter de petróleo (punto de ebullición 60-90°C), funde a 81-82°C.

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 189-190°C.

30.-



Calculado para $C_{16}H_{22}ClN_3.S.HCl$	% N	11,66	Hallado	11,52
	% S	5,89		9,14
	%Cl total	19,66		18,96
	%Cl ⁻	9,83		10,27

5.- Ejemplo 25 1- $\sqrt{3}$ -(2-imidazolin-2-il)-propil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 20 a partir de 26,9 gr de 1-(3-ciano-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 10,6 gr de Etilenodiamina

10.- en presencia de 5 gotas de CS_2

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol, funde a 140-141°C.

Calculado para $C_{17}H_{25}N_3.HCl$	% N	13,64	Hallado	13,56
	%Cl ⁻	11,51		12,24

15.- La 1-(3-ciano-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido preparada calentando a 120-125°C durante 20 horas una mezcla de 24,2 gr de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzazocina 31,1 gr de 4-clorobutironitrilo y 18,5 gr de carbonato de Na anhidro en presencia de 20 ml. de xileno.

20.- El aislamiento se hace como se describe en el Ejemplo 2.

Punto de ebullición 125-128°C/0,001 mm Hg

Calculado para $C_{15}H_{20}N_2$	% N	12,22	Hallado	12,10
----------------------------------	-----	-------	---------	-------

Ejemplo 24. 8-cloro-6- $\sqrt{3}$ -(2-imidazolin-2-il)-2-metil-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

25.- Este compuesto ha sido preparado como se describe en el Ejemplo 20, calentando a 145-150°C durante 15 horas, una mezcla de 24,9 gr de 8-cloro-6-(3-ciano-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y de 8 gr de etilenodiamina en presencia de 5 gotas de CS_2

30.- El clorhidrato correspondiente, cristalizado en isopropanol funde a 228-230°C.



Calculado para $C_{17}H_{24}ClN_3S.HCl$	% N	11,22	Hallado	11,24
	% S	8,56		8,62
	%Cl total	18,94		18,44
	% Cl^-	9,47		9,80

5.- La 8-cloro-6-(3-ciano-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetra-
hidro-1,6-benzotiazocina ha sido preparada como se describe
en el Ejemplo 2, calentando durante 20 horas, a 150-170°C una
mezcla de 32 gr de 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-(6H)-benzo-
tiazocina y de 50 gr de 4-cloro-3-metil-butironitrilo en pre-
10.- sencia de 18,5 gr de carbonato de Na anhidro.

Punto de ebullición 155-160°C/0,001 mm Hg.

Ejemplo 25. 8-cloro-6-[(2-imidazolin-2-il)-metil]-
-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe
15.- en el ejemplo 20, a partir de 26,5 gr 8-cloro-6-cianometil-3-me-
til-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina y 9 gr de etileno-
diamina en presencia de 5 gotas de CS_2 .

El clorhidrato correspondiente, cristalizado en iso-
propanol funde a 178-179°C.

20.- Calculado para $C_{15}H_{20}ClN_3S.HCl$	% N	12,13	Hallado	12,30
	% S	9,25		9,38
	%Cl total	20,47		20,10
	% Cl^-	10,24		10,54

La 8-cloro-6-cianometil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-
25.- -1,6-benzotiazocina ha sido preparada como se describe en el
ejemplo 2 calentando durante 15 horas a 85-90°C una mezcla de
45,4 gr de 8-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina,
30,2 gr de cloroacetronitrilo y 25 gr de carbonato de
Na anhidro en presencia de 20 ml. de tolueno.

30.- Punto de ebullición 150-155°C/0,001 mm Hg.

Ejemplo 26. 9-metil-1-[(4-metil-2-imidazolin-2-il)-



metil-7-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el ejemplo 20 a partir de 18,2 gr de 1-cianometil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 12 gr de 1,2-propileno-5.- diamina en presencia de 5 gotas CS₂.

Punto de ebullición 130-134°C/0,001 mm Hg.

El clorhidrato correspondiente cristalizado en isopropanol funde a 227-228°C.

10.-	Calculado para C ₁₇ H ₂₅ N ₃ .HCl	% N 13,64	Hallado 13,65
		%Cl ⁻ 11,51	11,65

La 1-cianometil-9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido preparada como se describe en el ejemplo 2, calentando durante 10 horas a 115-120°C una mezcla de 58 gr de 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, 50 gr de ciproacetónitrilo y 48 gr de carbonato de Na anhidro, en presencia de 10 ml de xileno.

Punto de ebullición 115-117°C/0,001 mm Hg.

15.-	Calculado para C ₁₄ H ₁₈ N ₂	% N 13,07	Hallado 12,94
------	---	-----------	---------------

La 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido preparada por la reducción de la 9-metil-3,4,5,6-tetrahidro-(1H)-1-benzazocina-2-ona por medio de hidruro de litio-aluminio en éter.

Punto de ebullición 72-73°C/0,001 mm Hg.

20.-	Calculado para C ₁₂ H ₁₇ N	% N 7,99	Hallado 8,18
------	--	----------	--------------

La 9-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1-(1H)-benzazocina-2-ona ha sido preparada introduciendo lentamente 115 gr. de oximo 3-metil-benzocicloheptano-5-ona (punto de fusión 149-150°C) en 1150 gr de ácido polifosforico precalentado a 110-115°C. Se agita mecánicamente todavía durante 1/2 hora a 130°C a continuación se deja enfriar la mezcla de reacción a 90°C. A continuación se descompone introduciendo agua helada (3 litros de



agua más 3 kg de hielo). El precipitado obtenido se filtra y se lava bien con agua. Después de la desecación el producto funde a 178-179°C.

Calculado para $C_{12}H_{15}NO$ % N 7,41 Hallado 7,38

5.- Ejemplo 27. 9-cloro-1-(4-metil-2-imidazolín-2-il)-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el ejemplo 20, a partir de 20 gr de 9-cloro-1-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 12 gr de 1,2-etileno-diamina en presencia de 5 gotas de CS_2 .

Punto de ebullición 160-170°C/0,005 mm Hg.

El clorhidrato correspondiente cristalizado en isopropanol, funde a 230-231°C.

Calculado para $C_{16}H_{22}ClN_3.HCl$ % N 12,80 Hallado 13,08

15.- %Cl total 21,60 22,15

%Cl⁻ 10,80 11,07

Ejemplo 28. 1-(3-(2-imidazolín-2-il)-2-metil-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto es un preparado según se describe en el Ejemplo 20 calentando a 130-135°C durante 5 horas una mezcla de 15 gr de 1-(3-ciano-2-metil-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 7,2 gr de etileno-diamina en presencia de 5 gotas de CS_2 .

Punto de ebullición de la base: 150-155°C/0,001 mm Hg.

Punto de fusión del clorhidrato correspondiente:

25.- 204-205°C (isopropanol)

Calculado para $C_{18}H_{27}N_3.HCl$ % N 13,05 hallado 13,24

%Cl⁻ 11,01 11,13

La 1-(3-ciano-2-metil-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina ha sido preparada como se describe en el Ejem-

30.- plo 23 para la 1-(3-ciano-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-



benzazocina, calentando durante 15 horas a 160°C una mezcla de 25,1 gr de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina, 35,3 gr. de 4-cloro-3-metil-butironitrilo y 22 gr. de carbonato de Na en presencia de 20 mo. de xileno.

5.- Punto de ebullición 128-130°C/0,001 mm Hg.

Ejemplo 29 1-[(1-isopropil-2-imidazolin-2-il)-metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina.

Este compuesto ha sido preparado como se describe en el ejemplo 20 calentándolo durante 12 horas a 145-150°C

10.- una mezcla de 16,9 gr. de 1-cianometil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina y de 16,2 gr. de N-isopropilimidazolina en presencia de 5 gotas de CCl₄.

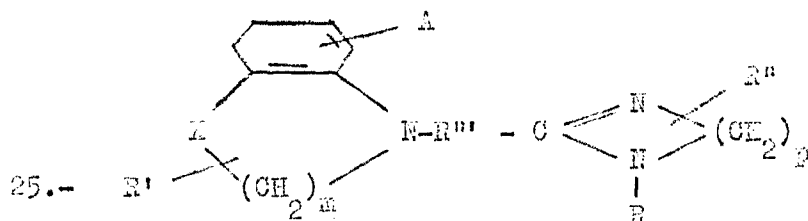
Punto de fusión del clorhidrato: 191-192°C (isopropanol)

15.- Calculado para C₁₈H₂₇N₃. HCl % N 13,05 Hallado 12,91
%Cl 11,01 11,10

N O T A

En resumen, la presente se icitúa racteró sobre las siguientes reivindicaciones.

20.- 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados heterociclicos que responden a la fórmula general:



en la que A representa un átomo de hidrógeno o de halógeno un radical alquilo, alcoxi, acilo, haloalquilo o ciano,

X representa un grupo metileno o un átomo de azufre, R, R', y R'' que son idénticas o diferentes, representan cada una

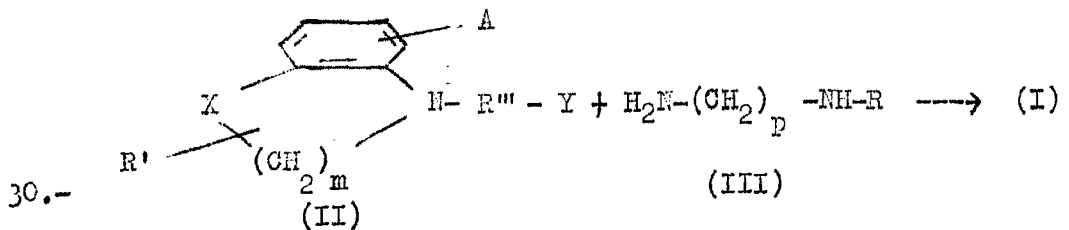
30.- un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, R''' represen-



ta un radical alquileo de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono, m es un número entero entre 2 y 4 y p es un número entero entre 2 y 5, y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

- 5.- 2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos según la reivindicación primera caracterizado por estar compuesto por: 1-/(4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 9-metil-1-/(4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 3-cloro-6-/(1-isopropil-2-imidazolin-2-il)-metil/-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina; 8-cloro-6-/(3-(2-imidazolin-2-il)-2-metil-propil/-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina; 9-fluoro-1-/(2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 1-/(1-metil-2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 1-/(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidil)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 1-/(3-(2-imidazolin-2-il)-2-metil-propil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 1-/(1-(2-imidazolin-2-il)-etil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 9-cloro-1-/(2-imidazolin-2-il)-metil/-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina; 8-cloro-6-/(3-(2-imidazolin-2-il)-propil/-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzotiazocina.

- 25.- 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos, según la reivindicación primera, caracterizado porque se condensa un N-Y-alquil-benzazociclano de fórmula (II) con una alquileo diamina de fórmula (III)





en la que A representa un átomo de hidrógeno o de halógeno un radical alquilo, alcoxi, acilo, haloalquilo o ciano, X representa un grupo metileno o un átomo de azufre, R, R', R'', que son idénticas o diferentes, representan cada una, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, R''' representa un radical alquileno que posee 1 a 4 átomos de carbono, m es un número entero de 2 a 4, p es un número entero de 2 a 5 y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

10.- 6a.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS HETEROCICLICOS.

Según se describe en la presente memoria que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.-

Madrid a 7 de Febrero de 1.969