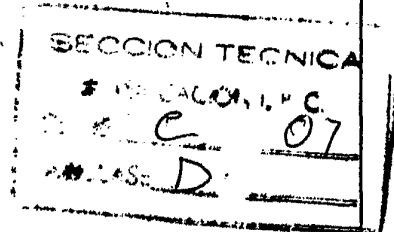




21



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-

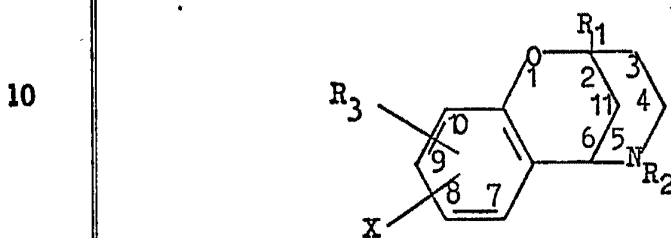
...CION DE DERIVADOS DE BENZOAZOCINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 707.448 del 23-2-1968



1 Este invento se refiere a derivados de 3,4,5,6-
tetrahidro-2,6-metano-2H-1,5-benzoxazocina con actividad
farmacodinámica y a los procedimientos y productos interme-
5 dios para uso en la preparación de los mismos. El invento
se refiere especialmente a compuestos que poseen actividad
C.N.S. y sobre el sistema cardiovascular.

Por consiguiente el presente invento proporciona
un compuesto de fórmula general:



I

15 y sus sales de adición con ácido y N-óxidos.

En la fórmula I y en todas las fórmulas utilizadas
a continuación en esta memoria y en las reivindicaciones:

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 6 átomos
de carbono;

20 R₂ es hidrógeno, un grupo hidrocarburo de 1 a 24
átomos de carbono optativamente sustituido y
un grupo acilo;

25 R₃ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático o
arilalifático de 1 a 24 átomos de carbono, opta-
tivamente sustituido; y

X es hidrógeno o hidroxilo o un éster o éter del
grupo hidroxilo.

Aunque los compuestos del presente invento están re-
presentados aquí por fórmulas, el valor del invento no de-
pende de la corrección teórica exacta de estas fórmulas.

30



1 Por lo tanto, el invento no está limitado a ninguna forma
tautómera específica ni a ningún estereoisómero o isómero
geométrico específico.

5 Dentro del término alquilo inferior están incluidos
los radicales de cadena lineal y ramificada, por ejemplo
(sin limitarnos a los mismos) metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, butilo, sec-butilo, amilo, hexilo y similares.

10 Dentro del término grupo hidrocarbonado están in-
cluidos los hidrocarburos de cadena lineal y ramificada sa-
turados, insaturados y cíclico-alifáticos, arílicos y sus
combinaciones. R_2 puede ser, por ejemplo, sin limitación,
alquilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alqueni-
lo, alquinilo, arilo y arilalquilo. Como ejemplos citare-
mos los grupos metilo, n-amilo, sec-butilo, hexadecilo,
15 ciclohexilo, ciclopropilmetilo, alilo, benzoílo, estirilo,
feniletilo y similares.

Dentro del término grupo hidrocarbonado alifático
están incluidos los grupos de cadena lineal y ramificada
saturados, insaturados y cíclicos (3 a 8 átomos de carbono).
20 R_3 puede ser por ejemplo, sin limitación a los mismos, me-
tilo, dimetilheptilo, hexadecilo, alilo, ciclohexilmetilo
y similares.

Como se indica en la fórmula I, la posición de los
grupos R_3 y X en el anillo de benceno puede variar. Por
ejemplo R_3 puede ocupar las posiciones 8 ó 9 y X las posi-
25 ciones 7 ó 10 en el anillo bencénico.

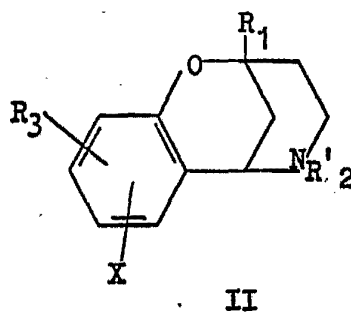
El presente invento también proporciona un procedi-
miento para la preparación de un compuesto de fórmula I
que consiste en someter un compuesto de fórmula

30



1

5



10

donde $R'_2 = R_2$ excepto hidrógeno, a hidrogenolisis para convertir el grupo R'_2 en hidrógeno y optativamente hacer reaccionar el compuesto así formado para sustituir el hidrógeno por un grupo R''_2 donde $R''_2 = R_2$, con la excepción de que no es hidrógeno o R'_2 .

15

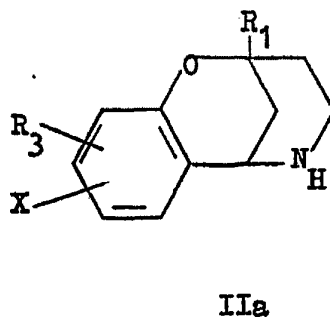
Se observará que un químico experto puede convertir diversos derivados del grupo -NH de nuevo en el grupo -NH básico y por lo tanto producir otros derivados de dicho grupo -NH.

20

Así, el grupo -N-bencilo puede ser convertido, por ejemplo, en el grupo -NH por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón activo.

Además el grupo -NH así formado puede reaccionar con diversos compuestos, tales como los derivados de ácido, para formar derivados del grupo -NH. Así, un compuesto de fórmula IIa

25



30

puede reaccionar, por ejemplo, con un haluro de acetilo,



1969

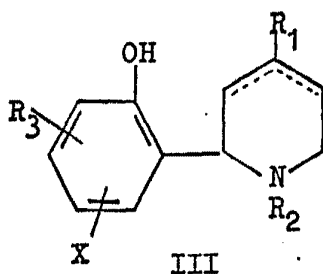
1 benzoílo o alquilo para formar los respectivos derivados de acetilo, benzoílo y alquilo.

5 Los derivados de acilo, por ejemplo de benzoílo, pueden ser reducidos a los correspondientes grupos hidrocarbonados por conversión del grupo carbonilo en un grupo metileno. De esta forma el grupo benzoílo puede ser convertido en benzoílo, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidruro de litio y aluminio.

10 Así, un compuesto de fórmula IIa puede reaccionar con un compuesto de fórmula general $R'_2 A$ donde $R'_2 = R_2$, excepto que no incluye el átomo de hidrógeno y A es un radical que permite que el hidrógeno del grupo NH sea sustituido por R'_2 . Los expertos en la técnica observarán que pueden utilizarse diversas reacciones químicas. Por ejemplo A puede ser cloro, bromo o yodo. Los reactivos deben ser elegidos de forma que den la amina terciaria deseada y debe ser evitado el uso de yoduro de metilo que tiene tendencia a formar una sal cuaternaria.

20 El presente invento también proporciona un método alternativo para la preparación de compuestos de fórmula I que consiste en tratar un compuesto de fórmula III o una sal de adición de ácido con un ácido fuerte:

25

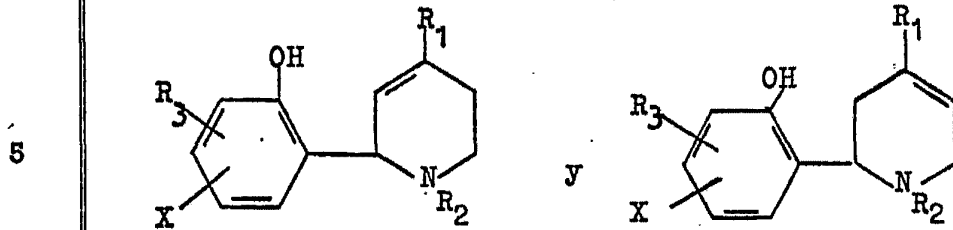


30

Las líneas de puntos a ambos lados de R_1 en el heterociclo que contiene nitrógeno indican que el compuesto



1 III es una mezcla de isómeros



Este convenio se utiliza en fórmulas similares en la presente memoria y reivindicaciones.

10 El ácido utilizado puede ser mineral u orgánico, por ejemplo puede ser ácido sulfúrico, clorhídrico o p-toluen-sulfónico. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura elevada, por ejemplo el punto de ebullición del medio de reacción. Se forma una sal de adición con ácido a

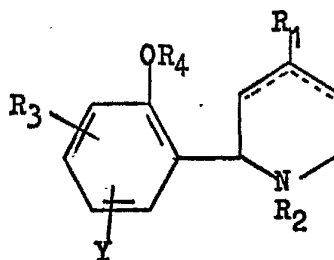
15 partir de la cual puede ser liberada la base libre por tratamiento con otra base.

El presente invento también proporciona compuestos de fórmula III y sales de adición con ácido de los mismos. Para los expertos en la técnica resultará evidente que tam-

20 bién pueden prepararse derivados esterificados y eterificados del grupo OH.

El presente invento también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula III, que consiste en tratar un compuesto de fórmula

25





1969

1 y sus sales de adición con ácido, con objeto de convertir
el grupo $-OR_4$ en un grupo hidroxilo
donde R_4 es un grupo protector estable del radical hidro-
xilo e

5 Y es hidrógeno, hidroxilo u $-OR_4$.

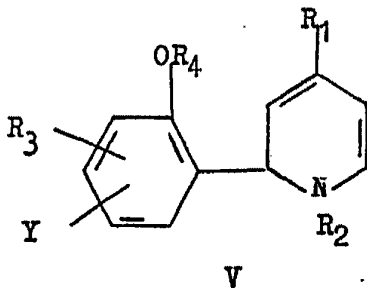
Los grupos protectores adecuados y los métodos para
su separación son bien conocidos por los expertos en la
técnica. R_4 puede ser, por ejemplo, metilo, en cuyo caso
un método preferido de eliminación consiste en hacer reac-
10 cionar con R_5MgZ , donde Z es bromo o yodo y R_5 es alquilo
inferior, a temperatura elevada en un medio de reacción
inerte, seguido de hidrólisis. La temperatura debe ser su-
perior a $100^\circ C$ y preferiblemente de $150-160^\circ C$. La hidró-
lisis se realiza adecuadamente con un ácido diluido.

15 Alternativamente, R_4 puede ser 2-tetrahidropiraniolo,
por ejemplo, en cuyo caso puede ser eliminado por trata-
miento con ácido solo.

El presente invento también proporciona un compuesto
de fórmula IV y las sales de adición con ácido del mismo.

20 Este invento también proporciona un procedimiento pa-
ra la preparación de compuestos de fórmula IV, que consis-
te en la hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula
V

25



30

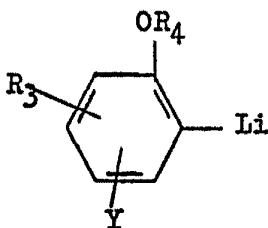


1969

1 El método preferido de reducción consiste en utilizar
 MBH₄, donde M es un metal alcalino, en un medio de reacción
 inerte, por ejemplo metanol, etanol o mezclas acuosas. La
 reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas
 5 moderadamente elevadas, por ejemplo en condiciones de refluj-
 jo y puede utilizarse una base, v.g. hidróxido sódico 2N,
 para estabilizar el borohidruro.

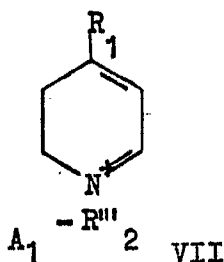
El presente invento también proporciona compuestos
 de fórmula V y sus sales de adición con ácido.

10 Este invento también proporciona un método para la
 preparación de compuestos de fórmula V que consiste en ha-
 cer reaccionar un compuesto de fórmula general VI



VI

con un compuesto de fórmula general



VII

25 donde A₁⁻ es un anión, preferiblemente bromo, cloro o yodo
 y R''₂ es un grupo seleccionado entre R₂ y capaz de formar
 parte de una sal cuaternaria.

30 R''₂ es convenientemente alquilo inferior o arilal-
 quilo (v.g. bencilo). La reacción se lleva a cabo convenien-
 temente en un medio de reacción inerte, por ejemplo éter.



1969

1 Los compuestos VI y VII se preparan por métodos con-
vencionales. Por ejemplo, el compuesto VII puede obtenerse
por reacción de una 4-alquil(inferior)piridina con un ha-
luro de alquilo inferior. El compuesto VI puede ser obte-
5 nido, por ejemplo, por reacción de un alquil-litio adecua-
do (por ejemplo n-butil-litio) con un alcoxiresorcinol,
donde el grupo alcoxi es OR₄.

10 Las sales de adición con ácido del presente invento
pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo
por reacción de la base libre con un ácido apropiado. Si
el compuesto se destina a uso farmacéutico, entonces natu-
ralmente el ácido debe tener propiedades farmacéuticamente
aceptables, por ejemplo una toxicidad relativamente baja.
15 Seleccionando un ácido apropiado, puede variarse la forma
física, la solubilidad o el sabor de los compuestos. Como
ejemplo de ácidos que pueden ser utilizados citaremos los
ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico y pícrico. Los
N-óxidos pueden prepararse por tratamiento con agentes oxi-
dantes adecuados, por ejemplo peróxido de hidrógeno.

20 También pueden prepararse diversos derivados de los
compuestos hidroxilados del presente invento por métodos
convencionales, sustituyendo el hidrógeno del radical OH
con sustituyentes eterificantes o esterificantes, tales
25 como acetilo, alquilo inferior, fosfato, dialquilaminoal-
quilo y similares.

30 Los compuestos de fórmula I poseen actividad sobre
el sistema nervioso central y en especial poseen actividad
analgésica. Esto se pone en evidencia por su actividad en
la prueba D'Armour-Smith por administración parentérica a



1969

1

ratones, que constituye una indicación de su utilidad como analgésicos. Los compuestos de fórmula III también presentan actividad C.N.S.

5

Los compuestos del presente invento pueden ser presentados por vía oral o parentérica y preferiblemente se incorporan a formulaciones farmacéuticas para esta administración, ya sea como único ingrediente activo o junto con otros ingredientes farmacológicamente activos. Por ejemplo, las preparaciones orales pueden ser tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, gránulos, suspensiones, dispersiones, soluciones o emulsiones que pueden contener diluyentes, aglutinantes, agentes dispersantes, agentes colorantes, materiales de revestimiento, disolventes, agentes espesadores o cualquier otro aditivo farmacéuticamente aceptable que resulte apropiado. Por lo tanto, los compuestos pueden ser incorporados en forma de unidades de dosificación, como tabletas o cápsulas, para administración por vía oral ya sean solos o en combinación con auxiliares adecuados tales como carbonato cálcico, almidón, lactosa, talco, estearato magnésico, goma arábica y similares o bien pueden ser formulados para administración oral en soluciones hidroalcohólicas, glicólicas u oleosas o en emulsiones de aceite en agua en la misma forma que se preparan las sustancias medicinales convencionales. La forma inyectable puede ser una solución, suspensión o emulsión esencialmente acuosa o no acuosa en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos que puede contener bacteriostatos, antioxidantes, reguladores de pH, solutos para que la formulación

10

15

20

25

30



1969

1 sea isotónica con la sangre, agentes espesadores, agentes
de suspensión o cualquier otro aditivo farmacéuticamente
aceptable siempre que sea apropiado. Estas formulaciones in-
yectables pueden ser esterilizadas y presentadas en forma
5 de dosis unidad, tales como ampollas o dispositivos de in-
yección desechables o en forma de dosis múltiples como fras-
cos de los que se saca la dosis apropiada. Por ejemplo, los
compuestos pueden ser preparados para uso disolviendo en
condiciones estériles una sal de los mismos en agua (o una
10 cantidad equivalente de un ácido no tóxico) o en un medio
acuoso fisiológicamente compatible tal como una solución sa-
lina y guardado en ampollas para inyección intramuscular.

15 Las estructuras moleculares de los compuestos de
nuestro invento han sido atribuídas basándose en un estudio
de sus espectros infrarrojo, ultravioleta y RMN, de su es-
pectrometría de masas y de sus productos de transformación
y fueron confirmadas por la correspondencia entre los valo-
res calculados y encontrados en el análisis elemental de
los ejemplos representativos.

20 Los siguientes ejemplos ilustrarán mejor el inven-
to pero sin limitarlo a los mismos.

EJEMPLO 1

1,2-Dihidro-2-(2,6-dimetoxifenil)-1,4-dimetilpiridina

25 Se añaden 24 g de yoduro de 1,4-dimetilpiridinio
(preparado a partir de 14,4 g de 4-metilpiridina y 42,9 g
de yoduro de metilo en 200 ml de éter) a una solución de
2,6-dimetoxifenil-litio (preparado a partir de 11,82 g de
n-butyl-litio y 21,4 g de dimetoxiresorcinol) en 200 ml de
30 éter. La solución se deja aparte durante 18 horas y después



1 se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución se des-
compone con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se
lava varias veces con agua, se seca y se evapora dejando
20,8 g de 1,2-dihidro-2-(2,6-dimetoxifenil)-1,4-dimetilpiri-
5 dina en forma de líquido rojizo. Este material es utilizado
sin posterior purificación en el siguiente ejemplo.

EJEMPLO 2

2-(2,6-Dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridi-
na y 2-(2,6-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-
10 piridina

10

15

20

25

30

A una solución de 20,8 g de la 1,2-dihidro-2-(2,6-
dimetoxifenil)-1,4-dimetilpiridina formada en el Ejemplo 1
em 100 ml de metanol conteniendo 50 ml de hidróxido sódico
2N se añaden 4,5 g de borohidruro sódico y la solución se
agita a la temperatura ambiente durante toda la noche. Des-
pués de calentar a reflujo durante 1 hora, se enfría la solu-
ción y se descompone con agua. La solución acuosa se acidula
con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La solu-
ción extraída resultante se alcaliniza después con sosa di-
luída y se extrae varias veces con éter. Por evaporación del
éter se obtienen 16,3 g de una mezcla de las tetrahidropiri-
dinas, en forma de líquido de color amarillo oscuro; m/e 247.

Análisis para $C_{15}H_{21}NO_2$:

Calculado: C, 72,84; H, 8,56; N, 5,66

Encontrado: C, 72,70; H, 8,60; N, 6,08.

EJEMPLO 3

2-(1,4-Dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridinil)resorcinol y 2-
(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil)resorcinol

A un reactivo de Grignard (formado mezclando 2,4 g
de magnesio y 14,3 g de yoduro de metilo en 100 ml de éter



1 anhidro) se agregan 2 g de la mezcla de 2-(2,6-dimetoxifenil)-
1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 2-(2,6-dimetoxife-
5 nil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina del Ejemplo 2
en 40 ml de éter. La mezcla se calienta en un baño de aceite
a 150-160° durante 1,5 horas. La mezcla de reacción enfriada
se trata con ácido diluido y éter. Se despreja la capa eté-
rea y la capa acuosa se neutraliza con hidróxido sódico y
se extrae con cloroformo. El extracto en cloroformo se lava
con cloruro sódico saturado, se seca y se evapora dando 0,8 g
10 de una goma de color pardo. Se cromatografía sobre una co-
lumna de gel de sílice (30 g). Por elución con cloroformo se
obtienen 0,6 g de una mezcla de 2-(1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-
hidro-2-piridinil)resorcinol y 2-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-
15 hidro-2-piridinil)resorcinol. El espectro RMN (CDCl₃) confir-
ma las estructuras atribuídas. El ensayo con cloruro férrico
es positivo y el compuesto es soluble en solución diluida de
hidróxido sódico. Este material es utilizado sin posterior
purificación en la siguiente etapa.

EJEMPLO 4

20 2.5-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-metano-2H-1,5-benzoxazo-
cin-7-ol

Una solución de 0,4 g de una mezcla de los produc-
tos 2-(1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2-piridinil)resorcinol
y 2-(1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridinil)resorcinol
25 en 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se lleva a ebulli-
ción durante 1 hora en un baño de agua. La solución se en-
fría y se neutraliza a pH 7 con solución de hidróxido sódico
al 10 % y se extrae con dos porciones de 100 ml de cloroformo.
Los extractos en cloroformo combinados se lavan con clo-
30 ruro sódico saturado, se secan y se evaporan dando 0,38 g de



1 una goma de color pardo. Se cromatografía sobre una columna
de gel de sílice (20 g) y se eluye con cloroformo, una mez-
cla de cloroformo/metanol y finalmente con metanol. Los
eluentes metanólicos se combinan y se evaporan dando 0,18 g
5 de benzoxazocina en forma de una espuma de color marrón os-
curo; m/e 219.

Análisis para $C_{13}H_{17}NO_2$:

Calculado: C, 65,80; H, 8,07; N, 5,90.

Encontrado: C, 65,74; H, 7,61; N, 5,86.

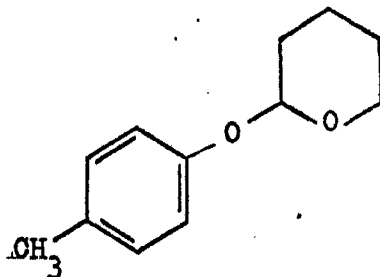
10 El espectro RMN ($CDCl_3$) confirma la estructura atri-
buída. Presenta absorción en ultravioleta a 280 m μ ,
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 2000.

EJEMPLO 5

15

2-(p-Toliloxi)tetrahidropirano

20



25

Se añaden gota a gota 54 g (0,5 moles) de p-cresol
a una mezcla de 90 ml (1 mol) de dihidropirano y varias
gotas de ácido clorhídrico concentrado, a 15-25 $^{\circ}$, con agi-
tación. La mezcla se agita durante 2-3 horas a la tempera-
tura ambiente después de terminada la adición y a continua-
ción se extrae la mezcla con éter. El extracto etéreo se
lava con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico, agua
y solución salina acuosa saturada y se seca sobre sulfato
30 sódico anhidro. Se filtra la solución y el filtrado se eva-



1969

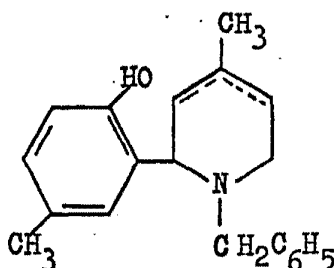
1 para a sequedad. Por destilación del producto se obtienen
60,3 g (62,5 %) de 2-(p-toliloxi)tetrahidropirano, p.e.
98-100°/2-3 mm, n_D^{25} 1,5148. Se recogen unas cabezas de
11,2 g a 86-98°/1 mm, n_D^{25} 1,5050.

5

EJEMPLO 6

1-Bencil-2-(2-hidroxi-5-metil)-4-metil-1.2.5.6-tetrahidro-
piridina y 2-(2-hidroxi-5-metil)-1-bencil-4-metil-1.2.3.6-
tetrahidropiridina

10



15

Una solución de 9,6 g (0,050 moles) del compuesto
piranfílico del Ejemplo 5 en 30 ml de éter seco se agrega
gota a gota a una solución de 20 ml (0,047 moles) (22,0 %
en peso; 2,35 M en hexano) de n-butil-litio en un volumen
igual de éter. La mezcla se calienta a reflujo durante 32
horas.

20

25

Simultáneamente, se añaden gota a gota 40 g (0,234
moles) de bromuro de bencilo en 30 ml de éter seco a 10,5 g
(0,112 moles) de 4-picolina en un volumen igual de éter.
La sal cuaternaria precipita lentamente y la mezcla se agi-
ta durante toda la noche a la temperatura ambiente. Se fil-
tra la sal cuaternaria N-bencilo, se lava a fondo con éter
y se seca. La sal se añade de una sola vez al aducto de li-
tio a la temperatura del hielo y la mezcla se agita durante
la noche a la temperatura ambiente. La solución se calienta
a reflujo durante 45 minutos, se enfría y se diluye con un

30



1 volumen igual de agua. Se separa la capa etérea, se extrae
con agua, se seca y se evapora dando un aceite viscoso os-
curo. El aceite se disuelve en una mezcla de 120 ml de me-
tanol y 40 ml de solución acuosa 2N de hidróxido sódico.
5 A continuación se agregan de una sola vez 3,2 g (0,085 mo-
les) de borohidruro sódico y la mezcla se calienta a 55-
60° durante 2 horas. Después de agitar durante la noche a
la temperatura ambiente, la solución se calienta a reflujo
durante 45 minutos, se enfría y se eliminan los productos
10 volátiles a presión reducida. El residuo se diluye con
agua y se extrae con éter. La solución etérea se extrae
después con ácido clorhídrico 1:1 y la solución ácida se
extrae de nuevo con éter para separar las fracciones neu-
tras. La solución ácida se calienta en baño de vapor du-
15 rante 10-15 minutos, se enfría y se agrega un volumen
igual de cloroformo. Se neutraliza la mezcla a pH 4-5 con
solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 8 con
bicarbonato potásico sólido. Se separa la solución en clo-
20 roformo, se lava con solución acuosa de bicarbonato potá-
sico y agua y se seca. La solución negra se filtra y se
evapora a sequedad dando 5,3 g (28 %) de un aceite negro
viscoso. El producto crudo se pasa por una columna de áci-
do silícico (1" x 18", 2,5 x 45 cm) con cloroformo dando
25 2,8 g (15 %) del producto deseado en forma de aceite vis-
coso amarillo. El espectro RMN ($CDCl_3$) confirma la estruc-
tura deseada.

30

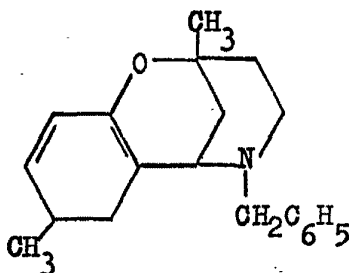


1

EJEMPLO 7

5-Bencil-2,8-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-metano-2H-1,5-
benzoxazocina

5



10

15

20

25

30

Una mezcla de 2,3 g (0,0078 moles) del producto intermedio del Ejemplo 6 y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un tubo de vidrio sellado a 110° durante 2 horas. Se enfría la mezcla y se agrega un volumen igual de cloroformo. La mezcla de cloroformo-ácido se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico y se separa la solución de cloroformo. Se extrae la fase acuosa con cloroformo y la soluciones en cloroformo combinadas se lavan con agua y se secan. La solución orgánica se filtra y se evapora a sequedad dando 2,3 g (100 %) de una goma cruda de color oscuro. Una pequeña muestra de este material (500 mg) se pasa por una columna de ácido silícico (0,75" x 0,75", 19 x 19 mm) con cloroformo dando 200 mg (50 %) del producto deseado. El espectro RMN (CDCl₃) confirma la estructura atribuída.

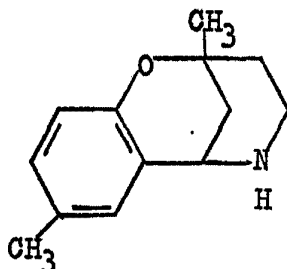


1

EJEMPLO 8

2,8-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-metano-2H-1,5-benzo-
razocina

5



10

15

20

25

30

Una solución de 1,13 g (0,0038 moles) del produc-
to bencilado crudo del Ejemplo 7 en una mezcla de 100 ml
de alcohol absoluto y 20 ml de ácido acético glacial se
agita con 0,5 g de paladio al 10 % en carbón, a una pre-
sión de hidrógeno de 57,5 psi (4,0 kg/cm²) durante toda
la noche. Se filtra la mezcla y se evapora a sequedad. El
residuo se disuelve en cloroformo, se agita con solución
acuosa de bicarbonato potásico, se lava con agua, se seca
y se evapora dando 0,58 g (75 %) de una goma sólida. Por
recristalización en ciclohexano se obtiene el producto de-
seado, p.f. 104-104,5°, en forma de cristales de color ama-
rillo claro. Por sublimación del material crudo realizada a
40-70° y aproximadamente 0,1 mm, se obtiene un sólido cris-
talino incoloro, p.f. 105-105,5°. El rendimiento total del
producto final a partir de piranil-p-cresol es de 7,5 %.

Análisis para C₁₃H₁₇N₁O:

Calculado: C, 76,81; H, 8,43; N, 6,89

Encontrado: C, 77,13; H, 8,33; N, 6,81.

El espectro RMN (CDCl₃) confirma la estructura
atribuída.

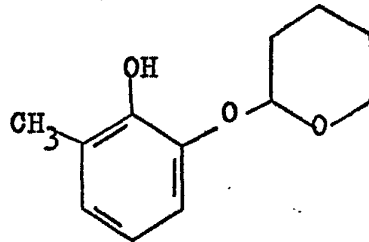
El producto final se hace reaccionar con cloruro



1 de benzóilo en solución acuosa de hidróxido sódico para dar
el derivado N-benzóilado que se reduce al derivado N-bencí-
lico con hidruro de litio y aluminio en éter.

EJEMPLO 9

5 6-(Tetrahydro-2-pirani-oxi)-o-cresol



10

15

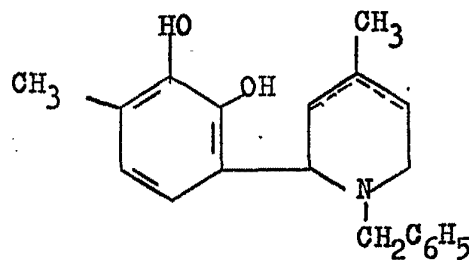
20

Se agregan 62 g (0,5 moles) de 3-metilcatecol sólido, con refrigeración, sobre 180 ml de dihidropirano conteniendo algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2-3 horas, se disuelve en éter y la solución etérea se lava con solución acuosa diluída de hidróxido sódico y agua. Después de secar, la solución etérea se evapora y el residuo se destila dando 50 g (48 %) de un líquido incoloro, p.e. 125-130°/1-2 mm, n_D^{26} 1,5230.

EJEMPLO 10

1-Bencil-2-(2,3-dihidroxi-4-metil)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 1-bencil-2-(2,3-dihidroxi-4-metil)-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

25



30



1 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla
de 10,4 g (0,05 moles) del derivado piranílico del Ejemplo
9, 40 ml (0,095 moles) (22 % en peso, 2,35 M) de n-butil-
litio en hexano y 100 ml de éter seco.

5 Simultáneamente se añade gota a gota una solución
de 40 g (0,234 moles) de bromuro de bencilo en 30 ml de
éter seco sobre 10,5 g (0,112 moles) de 4-picolina en un
volumen igual de éter y la mezcla se agita a la temperatu-
ra ambiente durante toda la noche. Se filtra la sal cuater-
10 naria, se lava con éter, se seca y se añade de una vez al
derivado de litio anterior. La mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 30 horas. Se añade agua y se separa
la solución etérea. La fase acuosa se extrae con éter y la
solución etérea combinada se seca y se evapora dando 5,2 g
15 (33 %) de un aceite negro.

 Una solución de 4,7 g (0,015 moles) del aceite cru-
do en 90 ml de metanol y 40 ml de solución acuosa 2N de hi-
dróxido sódico se trata con 3,2 g (0,085 moles) de borohi-
druro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente
20 durante algunos minutos y después a 55-65° durante 2 horas.
A continuación se agita a la temperatura ambiente durante
la noche, seguido de reflujo durante 1 hora. La solución
se evapora para separar los productos volátiles y el resi-
duo se diluye con agua. La mezcla cruda se extrae con éter
25 y la solución etérea se extrae con ácido clorhídrico 1:1.
La solución ácida se extrae con éter para separar los pro-
ductos neutros y después se calienta en baño de vapor du-
rante varios minutos. Se añade cloroformo a la solución áci-
da enfriada y la mezcla se neutraliza a pH 4-5 con solu-
30

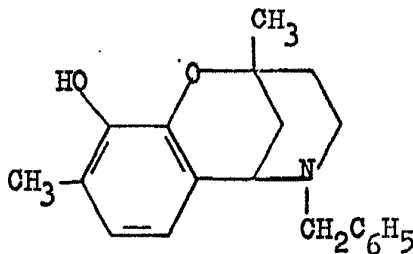


1 ción acuosa alcalina y después a pH 8 con bicarbonato potá-
sico sólido. Se separa la solución en cloroformo y la fase
acuosa se extrae con más cloroformo. Los extractos en clo-
roformo combinados se sacuden 2 ó 3 veces con solución
5 acuosa de bicarbonato potásico y con agua y se secan. Por
filtración y evaporación de la solución se obtienen 2,5 g
(16,5 %) de una goma negra. Todo este material se pasa a
través de una columna de ácido silícico con 1 % de metanol
en cloroformo dando 0,89 g (6,5 %) de una goma viscosa ama-
10 rilla. La estructura de este material es confirmada por
los espectros RMN e infrarrojo.

EJEMPLO 11

5-Benzil-2,9-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-metano-2H-1,5-
benzoxazocin-10-ol

15



20

25

30

La totalidad de esta muestra se calienta en 20 ml
de ácido clorhídrico concentrado durante 2,5-3 horas en un
tubo de vidrio sellado a 110°, se enfría, se diluye con
agua y después con cloroformo. La mezcla se neutraliza a
un pH de 5 aproximadamente con 55 ml de hidróxido sódico
2N y después a pH 8 con bicarbonato potásico sólido. Se
separa la fase de cloroformo, se agita con más bicarbonato
acuoso y agua y se seca. La solución se evapora a sequedad
y el aceite negro viscoso se pasa por una columna de ácido
silícico (10" x 1 3/8", 25,4 x 34,9 cm), utilizando cloro-



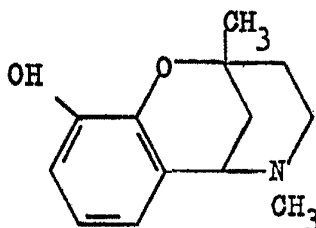
1969

1 formo. Después de haber recogido 700-800 ml de eluato, se
eluye una banda en los próximos 200 ml de eluato dando
0,2-0,4 g (1-3 % en total) del compuesto deseado. Los es-
pectros RMN e infrarrojo confirman la estructura.

5

EJEMPLO 12

Se prepara un compuesto de fórmula:



10

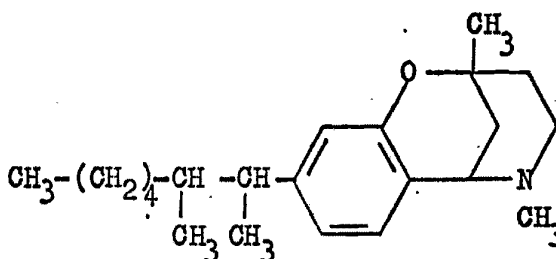
mediante un procedimiento muy semejante al descrito en
los Ejemplos 9-11, utilizando los materiales de partida
apropiados.

15

El punto de fusión es de 169-171°.

EJEMPLO 13

Se prepara un compuesto de fórmula:



20

25

por un procedimiento muy similar al descrito en los Ejem-
plos 9-11 utilizando los materiales de partida apropiados.

El punto de fusión es de 185-187° C.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta recaerá sobre las siguientes:

30



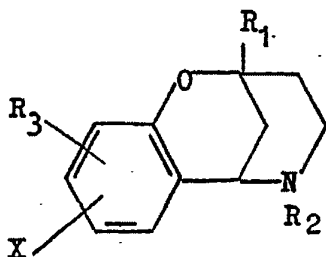
1969

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzoxazocina de fórmula:

5



10

y sales de adición con ácido y N-óxidos del mismo, donde

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno, un radical hidrocarbonado optativamente sustituido o un grupo acilo

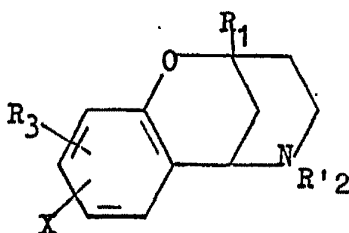
15

R₃ es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado alifático o arilalifático, optativamente sustituido; y

X es hidrógeno o hidroxilo o un derivado éster o éter del grupo hidroxilo,

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

donde R'₂ es un grupo reemplazable seleccionado entre R₂ con objeto de sustituir R'₂ por otro grupo seleccionado entre R₂ y optativamente formar una sal de adición con ácido, un N-óxido o un derivado éster o éter del grupo X cuan-

30



1 do X es hidroxilo.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R'_2 no es hidrógeno y es sometido a hidrogenolisis para convertirlo en hidrógeno, haciendo reaccionar optativamente el compuesto así formado con objeto de sustituir el hidrógeno unido al átomo de nitrógeno por otro grupo seleccionado entre R_2 .

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la hidrogenolisis se realiza con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en carbón.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que R'_2 es bencilo.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R'_2 es hidrógeno.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que el hidrógeno es reemplazado por reacción con un compuesto $R''_2 A$ donde R''_2 es igual a R_2 salvo hidrógeno y A es un radical capaz de combinarse con el hidrógeno.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que A es cloro, bromo o yodo.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R'_2 contiene un grupo carbonilo y que consiste en reducir el grupo carbonilo a grupo metileno.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que R'_2 es benzoílo y es reducido a bencilo.

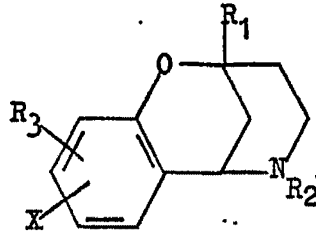
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

30



1

5



10

15

y sus sales de adición con ácido o N-óxidos, donde

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

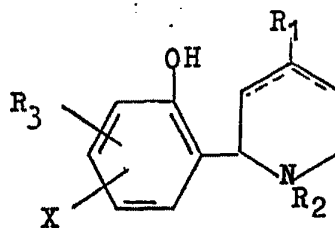
R₂ es hidrógeno, un radical hidrocarbonado optativamente sustituido o un grupo acilo;

R₃ es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado alifático o arilalifático, optativamente sustituido; y

X es hidrógeno o hidroxilo o un derivado éster o éter del grupo hidroxilo,

cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

20



25

y sus sales de adición con ácido con un ácido fuerte y optativamente formar un N-óxido cuando sea adecuado.

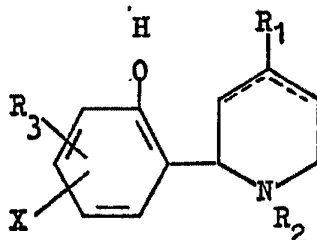
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula .

30



1

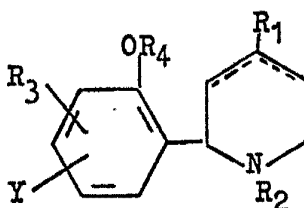
5



10

y sus sales de adición con ácido, donde los símbolos tienen el significado dado en la Reivindicación 1, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula

15



20

y sus sales de adición con ácido de forma que se convierta el grupo $-OR_4$ en un grupo OH, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado en la Reivindicación 1, R_4 es un grupo protector estable del radical hidroxilo e Y es hidrógeno, hidroxilo o $-OR_4$.

25

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, en el que el radical $-OR_4$ se convierte en hidroxilo por reacción con R_5MgZ , donde R_5 es alquilo inferior y Z es bromo o yodo, a temperatura elevada, seguido de hidrólisis.

30

13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, en el que R_4 es alquilo inferior.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 11, en el que el radical $-OR_4$ se convierte en hidroxilo por

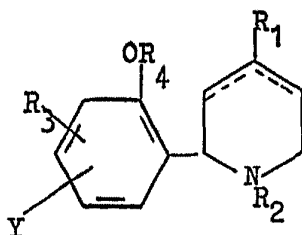


1969

1 tratamiento con ácido.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, en el que R_4 es el grupo 2-tetrahidropirranilo.

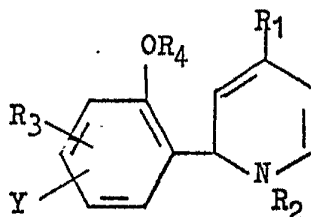
5 16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



10

y sales de adición con ácido del mismo, donde los símbolos tienen el significado dado en la Reivindicación 11, cuyo procedimiento comprende la hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula

15



20

y sus sales de adición con ácido.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, en el que la hidrogenación parcial se realiza empleando un compuesto de fórmula MBH_4 , donde M es un metal alcalino.

25

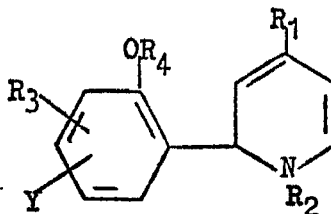
18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

30



1

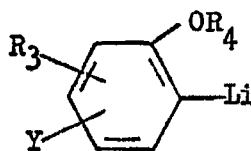
5



10

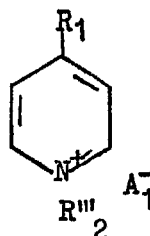
y sus sales de adición con ácido, donde los símbolos tienen el significado dado en la Reivindicación 11, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15



con un compuesto

20



donde R'''_2 es un grupo seleccionado entre R_2 y capaz de formar parte de una sal cuaternaria y A_1^- es un anión.

25

19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, en el que A_1 es cloro, bromo o yodo.

20. Un procedimiento según las Reivindicaciones 18 ó 19, en el que R'''_2 es alquilo inferior o arilalquilo inferior.

30

20. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:



1969

1 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO
XAZOCINA".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de veintinueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de febrero de 1969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30