



404115

F. O. 14-2-75

Nº 404.115

Int. Cl.ª: <u>C07D</u>

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome  
Chuo-ku, TOKYO, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE  
UN DERIVADO DE 1-BENZOILOXI-2-ALQUIL -  
(INFERIOR) AMINOBENZOCICLOALCANO.

Prioridad: Patente japonesa n.º 44491/1971 del 22-6-1971

IN.-

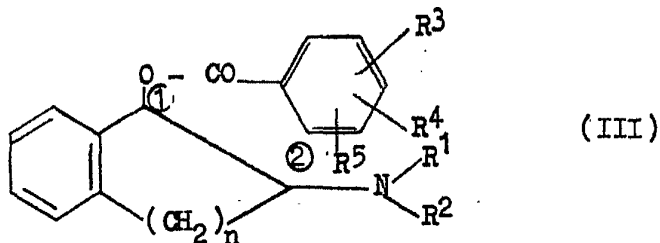
404115



1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de un nuevo y útil derivado de benzocicloalcano. Más especialmente, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de un derivado de 1-benzoiloxi-2-alkil(inferior)aminobenzocicloalcano representado por la fórmula (III)

5



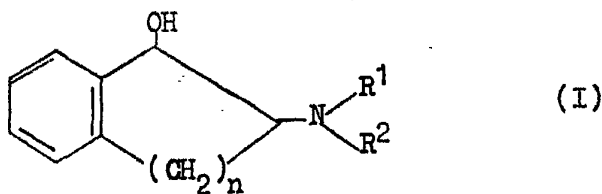
10

donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo inferior; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, el grupo fenilo, el grupo amino, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo acilamino o un grupo nitro; n es un número entero con un valor de 1 a 3, y las sales no tóxicas de ácidos minerales de los mismos, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el derivado 1-hidroxi-2-alkil(inferior)aminobenzocicloalcano representado por la fórmula (I)

15

20

25

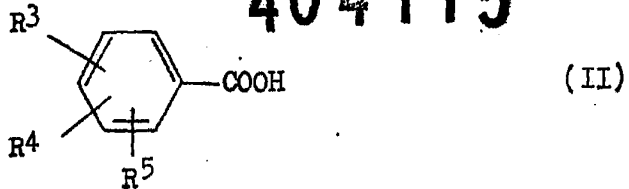


donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son los definidos anteriormente, con el ácido benzoico representado por la fórmula (II)

30



404115



5 donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son los definidos anteriormente, o un derivado reactivo del mismo en el grupo carboxi.

Además, ① y ② en la fórmula (III) son numeraciones en esta invención.

10 Los derivados de 1-benzoiloxi-2-alkil(inferior)-aminobenzocicloalcano de fórmula (III) y sus sales no tóxicas de ácidos minerales, que son los compuestos de esta invención, son compuestos nuevos y ejercen una excelente acción anestésica local. En especial, los compuestos de esta invención pueden mantener la acción anestésica local incluso en el intervalo de pH del jugo gástrico y, por lo tanto, son bastante adecuados para curar la gastritis y la duodenitis. Además, los compuestos ejercen una acción estimulante sobre la motilidad gástrica y, por lo tanto, son también adecuados para curar especialmente la gastrotonía.

15 20 La procaína, la lidocaína, etc, han sido conocidas hasta ahora como compuestos de acción anestésica local pero ha sido difícil eliminar los síntomas gástricos causados por la gastritis crónica o aguda, tales como dolor de estómago, sensación de pesadez en el estómago, eructos, náuseas, etc, mediante estos compuestos convencionales. Se cree que esto es debido a que los citados compuestos apenas presentan acción anestésica local al pH gástrico (alrededor de 2).

25 30 La oxetazaina, que ha corregido este defecto, ha sido ampliamente comercializada. Aunque la oxetazaina ejerce



404115

1 una intensa acción anestésica local al pH gástrico en com-  
paración con los compuestos antes mencionados, su acción es  
todavía insuficiente para aliviar el dolor causado por la  
5 úlcera de duodeno y también su acción anestésica local ac-  
túa demasiado tarde (Progress in Medicinal Chemistry, 3,  
387 (1963)).

Recientemente, J.M. Glassman y colaboradores han  
desarrollado la N,N-dietyl- $\beta$ -benzoiioxifenetilamina con ex-  
celente acción anestésica local al pH gástrico (patente es-  
10 tadounidense nº 3.499.087) pero este compuesto todavía no  
ha sido vendido o comercializado.

Los inventores han realizado diversos estudios  
a nivel técnico, basados en la consideración de que incluso  
aunque las medicinas ejerzan una acción anestésica local,  
15 son insuficientes para curar los síntomas gástricos causa-  
dos por la gastritis y para este fin deben ejercer un efec-  
to de estimulación de la motilidad gástrica y como resul-  
tado de ello, los inventores han descubierto que los com-  
puestos de fórmula (III) de esta invención ejercen una ex-  
20 celente acción anestésica local incluso al pH gástrico y  
acción analgésica y son medicamentos bastante adecuados pa-  
ra curar los síntomas gástricos producidos por la gastritis  
aguda o crónica, en comparación con los anestésicos locales  
conocidos, N,N- dietyl-amino- $\beta$ -benzoiioxifenetilamina, etc.

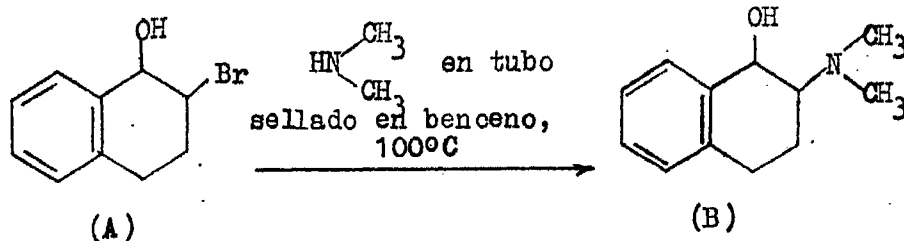
25 En relación con los compuestos de esta invención  
descritos por la fórmula (III), J. von Braun y colaborado-  
res han informado que la 1-hidroxil-2-dimetylaminotetralina  
se obtiene por el método indicado a continuación:

30

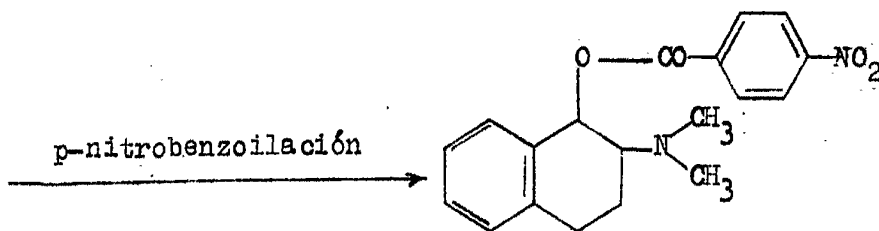
404115



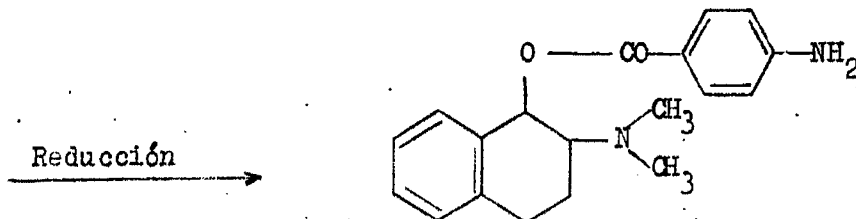
1



5



10



15

20

y además se obtiene 2-dimetilamino-1-p-nitrobenzoiloxitetralina con un punto de fusión de  $112^{\circ}\text{C}$  por p-nitrobenzoilación de la tetralina antes obtenida y también se obtiene 2-dimetilamino-1-p-aminobenzoiloxitetralina por reducción del producto anterior (Ber., 55, 3648 (1921)). Además, F. Straus y colaboradores han indicado que la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina se prepara por el método mostrado a continuación:

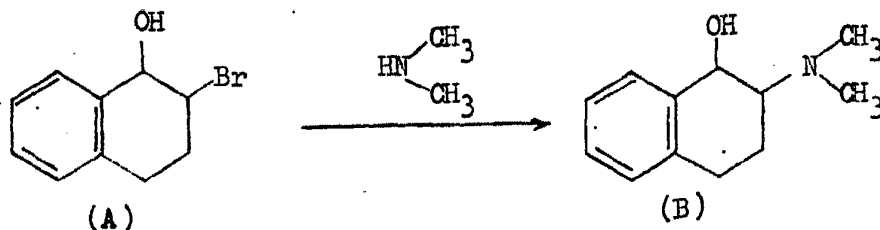
25

30

404115



1

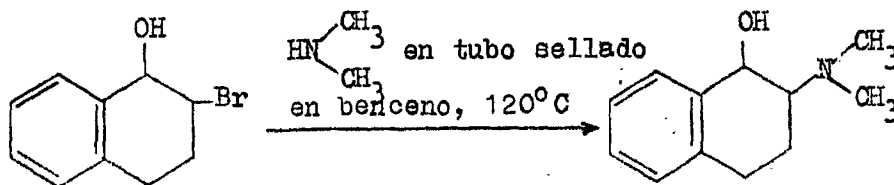


5

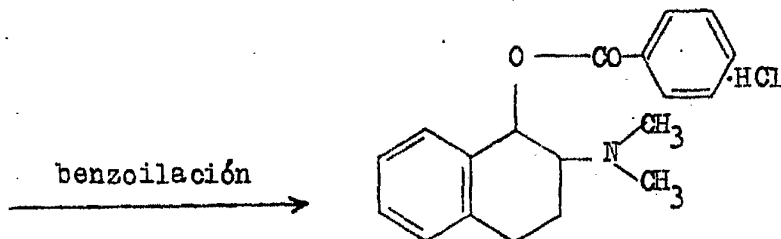
(Ber., 54, 40 (1921)).

También A. González y colaboradores han informado que la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina se prepara por el método indicado a continuación:

10



15



20

y además se obtiene hidrocloreuro de 1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetrahidronaftaleno, con un punto de fusión de 176°C, por benzoilación de la tetralina antes preparada (Chemical Abstracts, 17, 3030 (1923) y anales de la Sociedad Española de Física y Química, 20, 534 (1922)).

25

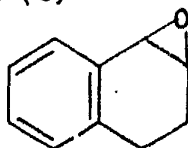
De estas citas se deduce que por lo menos una parte de los compuestos de esta invención es conocida públicamente. Sin embargo, J. von Braun y colaboradores, que habían dudado de la estructura de la fórmula (B) dada por ellos mis

30



404115

1 mos y F. Straus y colaboradores respecto al producto obte-  
nido por la reacción del compuesto (A) con dimetilamina,  
continuaron investigando dicha reacción y encontraron que  
el producto de reacción obtenido a través de un compuesto  
5 intermedio de fórmula (C)



no era la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina sino, de hecho,  
10 la 2-hidroxi-1-dimetilaminotetralina (Ber., 63, 3052 (1930)).  
Por consiguiente, es evidente que también el compuesto di-  
metilamínico citado por A. González y colaboradores es de  
hecho la 2-hidroxi-1-dimetilaminotetralina ya que se obtuvo  
por reacción del compuesto (A) con dimetilamina casi en las  
15 mismas condiciones (aunque la temperatura de reacción era  
ligeramente diferente) que las registradas por J. von Braun  
y colaboradores.

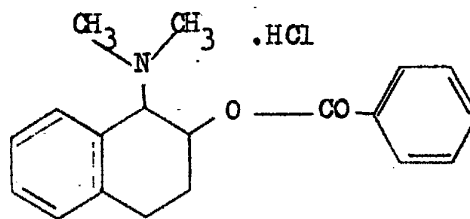
De hecho, cuando los inventores siguieron el méto-  
do indicado por A. González y colaboradores, es decir, cuan-  
do la hidroxidimetilaminotetralina preparada por reacción  
20 del compuesto de fórmula (A) con  $\text{NH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  en benceno a  $120^\circ\text{C}$   
en un tubo sellado fué sometida a benzoilación de acuerdo con  
las instrucciones, se obtuvo un compuesto benzoílico que se  
25 colorea y descompone a  $178-180^\circ\text{C}$  cerca del punto de fusión  
de  $176^\circ\text{C}$  descrito en dicho trabajo. Asimismo, cuando el com-  
puesto se somete a p-nitrobenzoilación, se obtiene un com-  
puesto p-nitrobenzoílico con un punto de fusión de  $112^\circ\text{C}$ . El  
punto de fusión del compuesto obtenido coincide con el pun-  
30 to de fusión del compuesto p-nitrobenzoílico descrito en el

404115



1 trabajo de J. von Braun y colaboradores y por lo tanto la  
1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina producida por A. González  
y colaboradores era un compuesto igual a la 2-hidroxi-1-di-  
metilaminotetralina.

5 Además, mediante las experiencias suplementarias  
del inventor, se ha confirmado que el compuesto benzoílico  
con un punto de fusión de 176°C (el compuesto se coloreaba  
y descomponía a 178-180°C según las experiencias suplemen-  
tarias de los inventores) obtenida por A. González y cola-  
boradores era el hidrocloreuro de 2-benzoiloxi-1-dimetilami-  
notetralina, de fórmula



confirmada por análisis de resonancia magnética nuclear, etc.

20 Como ya se ha mencionado, el compuesto que se  
creía era 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina, se ha confir-  
mado de hecho que es 2-hidroxi-1-dimetilaminotetralina y,  
por lo tanto, es evidente que las llamadas erróneamente 1-ben-  
zoiloxi, 1-p-nitrobenzoiloxi o 1-p-aminobenzoiloxi-2-dimetil-  
aminotetralina, obtenidas por benzoylación del compuesto an-  
terior, son, de hecho, 2-benzoiloxi-, 2-p-nitrobenzoiloxi-  
o 2-p-aminobenzoiloxi-1-dimetilaminotetralina.

25 Por consiguiente, aunque los nombres de los com-  
puestos de esta invención de fórmula (III) pueden ser cono-  
cidos en la bibliografía, resulta evidente del artículo de  
J. von Braun y colaboradores en 1930 y de las experiencias  
30 suplementarias citadas de los inventores que la entidad del



404115

1 compuesto no era conocida y, por lo tanto, los compuestos  
de esta invención de fórmula (III) son compuestos nuevos.

5 Ahora R. Thrift y colaboradores han sintetizado  
recientemente la 2-amino-1-hidroxitetralina por acetilación  
reductiva de 2-hidroxi-imino-1-tetralona para dar 2-acetami-  
do-1-tetralona, reducción de la tetralona con  $\text{NaBH}_4$  para for-  
mar 2-acetamido-1-hidroxitetralina y después liberación del  
grupo aceto (J.Chem.Soc. (C), 288 (1967)).

10 Los inventores han conseguido obtener auténtica  
1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina por reacción de la 2-ami-  
no-1-hidroxitetralina obtenida por el método mencionado con  
formaldehído y ácido fórmico y además obtener 1-benzoiloxi-  
2-dimetilaminotetralina por benzoilación de la 1-hidroxi-2-  
15 dimetilaminotetralina así obtenida. Como ya se ha menciona-  
do, también se ha descubierto que los compuestos así prepara-  
dos presentan inesperadamente una intensa acción anestésica  
local al pH gástrico y basándose en este descubrimiento se  
ha llevado a cabo la presente invención.

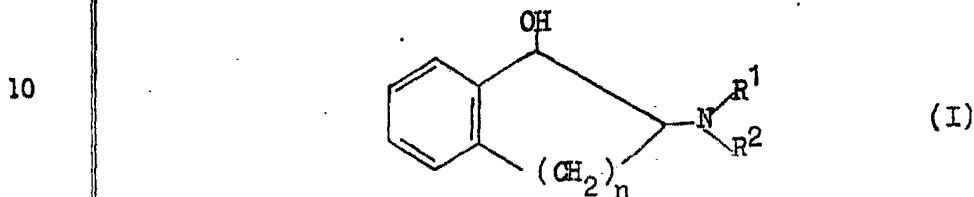
20 Se observará especialmente que el hidrocioruro  
de 1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina (correctamente hi-  
drocloruro de 2-benzoiloxi-1-dimetilaminotetralina) obteni-  
do por el método descrito de A. Gonzalez y colaboradores, no  
tiene ninguna acción anestésica local al pH gástrico y en  
este aspecto, también, es evidente que esta invención no ha  
25 sido anticipada por A. González y colaboradores ni por J.  
von Braun y colaboradores. Además, el punto de fusión del  
hidrocioruro de 1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina obteni-  
do en esta invención es de 203-204°C en la forma cis (Ejem-  
plo 1) y de 79°C en la forma trans (Ejemplo 2). Además, el  
30 punto de fusión de la mal llamada 2-dimetilamino-1-p-nitro-

404115

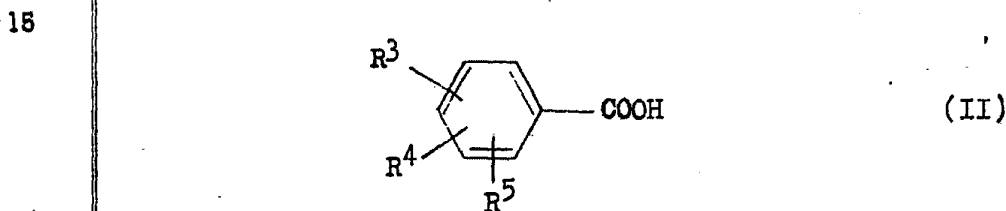


1 benzoiloxitetralina (correctamente 1-dimetilamino-2-p-nitro  
 benzoiloxitetralina) preparada por J. von Braun y colabora-  
 dores era de 112°C mientras que la cis-2-dimetilamino-1-p-  
 nitrobenzoiloxitetralina (Ejemplo 11) preparada en esta in-  
 5 vención es una sustancia oleosa.

Los compuestos de esta invención de fórmula (III)  
 se obtienen por reacción de derivados de 1-hidroxi-2-alkil-  
 (inferior)aminobenzocicloalcano representados por la fórmula



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son los definidos anteriormente, con el  
 ácido benzoico representado por la fórmula



donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente, o sus de-  
 20 rivados reactivos en el grupo carboxilo.

En el compuesto de esta invención de fórmula  
 (III), el compuesto donde R<sup>3</sup> es un grupo amino puede ser ob-  
 tenido por reducción del compuesto donde R<sup>3</sup> es un grupo ni-  
 tro, de la forma habitual, si es necesario.

25 Hablando prácticamente, la reacción se lleva a  
 cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) habi-  
 tualmente con una cantidad equimolecular o en ligero exceso  
 del compuesto de fórmula (II) o de un derivado reactivo del  
 mismo en el grupo carboxilo. La reacción se efectúa en agua  
 30 o en un disolvente orgánico apropiado. Y cuando se utiliza



404115

1 el ácido benzoico (es decir el compuesto de fórmula II),  
la reacción puede ser llevada a cabo a la temperatura ambien-  
te en un disolvente orgánico como cloruro de metileno, clo-  
roformo, etc, en presencia de una cantidad casi equimolecu-  
5 lar de un compuesto carbo-di-imida tal como dicitolohexilcar-  
bo-di-imida. Cuando el derivado reactivo del compuesto de  
fórmula (II) es un haluro de ácido como cloruro de ácido,  
bromuro de ácido, etc, la reacción se efectúa dejando que  
las sustancias reaccionantes permanezcan en contacto en un  
10 disolvente orgánico como benceno, tolueno, etc, o calentándo-  
las en el disolvente, pero puede agregarse al sistema de  
reacción una base terciaria como piridina, trietilamina, etc.  
Además, la reacción puede ser llevada a cabo en las condi-  
ciones de la llamada reacción de Schotten-Bauman, en presen-  
15 cia de un hidróxido alcalino en un disolvente acuoso. Quan-  
do el derivado reactivo es un anhídrido o un éster activo  
de ácido, tal como el éster p-nitrofenílico, etc, la reac-  
ción puede ser efectuada habitualmente en un disolvente or-  
gánico como cloroformo, benceno, etc, a la temperatura am-  
20 biente o, según el caso, calentando.

El compuesto de fórmula (III) preparado mediante  
la reacción citada puede ser aislado mediante una operación  
química convencional tal como filtración, concentración, re-  
cristalización, cromatografía en columna y similares.

25 Como material de partida de fórmula (I) utiliza-  
do en esta invención, se encuentra la forma cis y la forma  
trans de acuerdo con las configuraciones estéricas del gru-  
po amino y del grupo hidroxilo así como la forma dl y la for-  
ma d y la forma l ópticamente activas. Cuando se emplea ca-  
30 da uno de los materiales de partida citados, se obtiene el

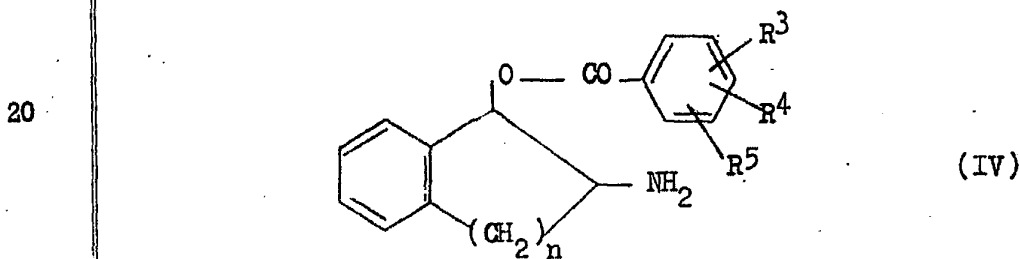
404115



1. compuesto con la correspondiente configuración estérica y  
óptica. Asimismo, se utiliza la mezcla de los isómeros del  
material de partida en la reacción y los productos pueden  
5 ser separados por cristalización fraccionada, cromatografía  
en columna, resolución óptica, etc.

Asimismo, en el caso de obtener el compuesto de  
fórmula (III) donde  $R^3$  es un grupo amino a partir del com-  
puesto de fórmula (III) donde  $R^3$  es un grupo nitro, el com-  
puesto puede ser reducido por un método convencional. Por  
10 ejemplo, la reducción se lleva a cabo calentando el compues-  
to junto con hierro en polvo y ácido clorhídrico en agua.

Además, el compuesto de esta invención indicado  
por la fórmula (III) puede ser obtenido por otros métodos  
distintos de los descritos. Por ejemplo, el compuesto de  
15 fórmula (III) también puede ser obtenido haciendo reaccio-  
nar derivados de 2-amino-1-benzoiloxibenzocicloalcano repre-  
sentados por la fórmula



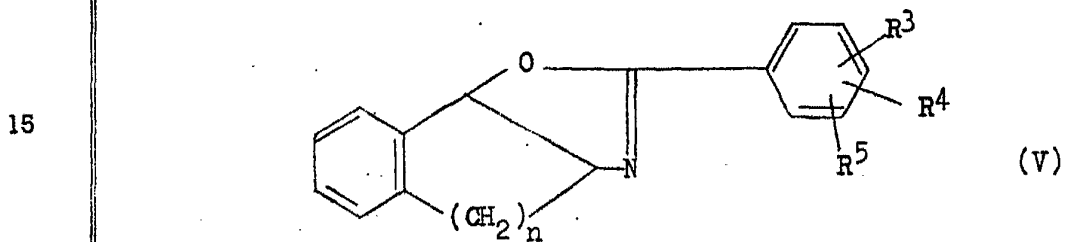
25 donde  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son los definidos anteriormente, con  
un agente alquilante inferior como yoduro de metilo, yoduro  
de etilo, sulfato de dimetilo, etc, por un procedimiento  
convencional. También el compuesto de fórmula (III) donde  $R^1$   
es un átomo de hidrógeno puede ser preparado por reacción  
30 del compuesto de fórmula (IV) con un aldehido inferior como  
formaldehido, acetaldehido, propionaldehido, etc, para dar



# 404115

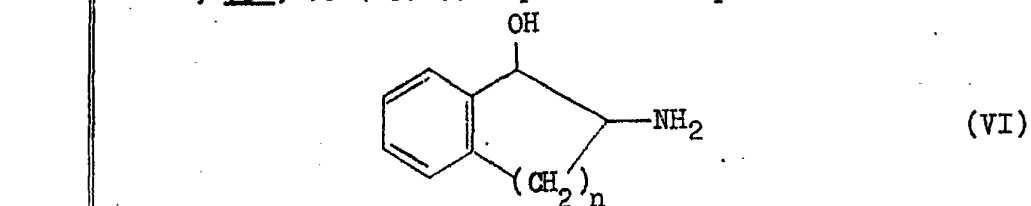
1 la correspondiente base de Schiff, seguido de reducción.  
Además, el compuesto de fórmula (III) donde R<sup>1</sup> es un grupo  
alquilo inferior, puede ser preparado por reacción del com-  
puesto de fórmula (III), donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno,  
5 preparado por el procedimiento anterior, y un agente alquilan-  
te inferior como yoduro de metilo, yoduro de etilo, sulfato  
de dimetilo, etc.

Asimismo, el compuesto de fórmula (III) de esta  
invención, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un grupo metilo, puede ser ob-  
10 tenido calentando el compuesto de fórmula (IV) o los deriva-  
dos de oxazolina representados por la fórmula



20 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n son los definidos anteriormente, junto  
con las cantidades calculadas o en exceso de formaldehído y  
ácido fórmico.

Muchos de los materiales de partida de fórmula  
(I) son compuestos nuevos y pueden ser preparados por alqui-  
lación inferior de los derivados de 2-amino-1-hidroxibenzo-  
cicloalcano conocidos (J.Chem.Soc. (c), 288 (1968) y Ann.  
25 Chem., 738, 79 (1970)) representados por la fórmula



donde n es el definido anteriormente, por un método conven

404115<sup>21</sup> DIC. 1977



1 cional. Por ejemplo, el material de partida de fórmula (I)  
puede ser preparado por reacción del compuesto de fórmula  
5 (VI) con un agente alquilante inferior tal como yoduro de  
metilo, yoduro de etilo, sulfato de dimetilo, etc, o por  
reacción del compuesto de fórmula (VI) con un aldehído infe-  
rior como formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, etc,  
para formar la correspondiente base de Schiff, seguido de  
reducción. Además, el compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y  
R<sup>2</sup> son un grupo metilo, puede ser obtenido calentando el  
10 compuesto de fórmula (VI) con las cantidades calculadas o  
en exceso de formaldehído y ácido fórmico.

El grupo R<sup>1</sup> del compuesto de esta invención des-  
crito en la fórmula (III) puede ser un átomo de hidrógeno  
o un grupo alquilo inferior tal como metilo, etilo, isopro-  
15 pilo, isobutilo, tero-butilo, amilo, etc. Asimismo, el gru-  
po R<sup>3</sup> comprende un grupo alquilo inferior como metilo, eti-  
lo, isopropilo, isobutilo, tero-butilo y amilo. Los grupos  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son iguales o diferentes entre sí y cada uno  
de ellos representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-  
20 geno como cloro, bromo, etc, un grupo alquilo inferior como  
metilo, etilo, isopropilo, tero-butilo y amilo, un grupo  
alcoxi inferior como metoxi, etoxi, etc, un grupo amino sus-  
tituido como monometilamino, monoetilamino, dimetilamino,  
dietilamino, acetoamino, carbobenzoxiamino, amino, fenilo  
25 y nitro.

Los ejemplos prácticos de los compuestos de esta  
invención representados por la fórmula (III) son los si-  
guientes:

30 cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,

404115



- 1 cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano,  
trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano,  
cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminobenzo cicloheptano,  
trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminobenzo cicloheptano,  
5 cis-1-benzoiloxi-2-dietilaminotetralina,  
cis-1-benzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
cis-1-benzoiloxi-2-metilaminotetralina,  
cis-1-benzoiloxi-2-metilaminoindano,  
cis-1-benzoiloxi-2-etilaminotetralina,  
10 cis-1-benzoiloxi-2-etilaminoindano,  
cis-1-benzoiloxi-2-propilaminotetralina,  
cis-1-p-metilbenzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-p-metilbenzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
cis-1-o-metoxibenzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
15 cis-1-(3,4,5-trimetoxi)benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-p-clorobenzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
cis-(3,4-dicloro)benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-p-nitrobenzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-p-nitrobenzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
20 cis-1-p-dimetilaminobenzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-p-dimetilaminobenzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
cis-1-p-acetilaminobenzoiloxi-2-dietilaminoindano,  
cis-1-p-aminobenzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-(4-acetamino-5-cloro-2-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilami-  
25 notetralina,  
cis-1-(2-metoxi-4-nitrobenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina,  
cis-1-(4-amino-2-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina y  
cis-2-dimetilamino-1-(p-fenilbenzoiloxi) tetralina.

30 Estos compuestos pueden ser convertidos en las sa-  
les de adición con ácidos no tóxicos, empleando un ácido mi-

404115<sup>37</sup>



1 neral como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sul-  
fúrico.

5 El compuesto de esta invención es suministrado  
por vía oral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas,  
5 polvos, etc. La dosis clínica del compuesto para un adulto  
es de 10-20 mg y la cantidad del compuesto es administrada  
oralmente de una a tres veces al día. La dosis del mismo  
es controlada adecuadamente según el estado y edad del pa-  
ciente.

10 En el Experimento I descrito a continuación, se  
comparan las excelentes acciones anestésicas locales del  
hidrocloruro de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina  
(muestra A) y del hidrocloruro de cis-1-benzoiloxi-2-dime-  
tilaminoindano (muestra B), que son los compuestos de esta  
15 invención, con las de los conocidos compuestos hidrocloruro  
de N,N-dietil-β-benzoiloxifenetilamina (patente estadouni-  
dense nº 3.499.087) (muestra C), lidocaina (muestra D) e  
hidrocloruro de 2-benzoiloxi-1-dimetilaminotetralina (mues-  
tra E), obtenida por el método registrado por A. González  
20 y colaboradores (Anales Sociedad Española de Física y Quími-  
ca, 20, 534 (1922)).

EXPERIMENTO I

25 En el tejido conjuntivo ocular de 8 cobayas de  
cada grupo, por el método de Chance y Lobstein (J.Farmacol.  
Exp. Ther., 82, 203 (1944)), se inyecta una solución de ca-  
da una de las muestras antes mencionadas en una solución  
reguladora a un pH de 6 y 2 aproximadamente, después de la  
aplicación se añade cada 5 minutos un estímulo mecánico con  
una intensidad constante y se mide el índice de pérdida del  
30 reflejo corneano en 30 minutos después de la aplicación de

404115



1 la muestra.

La concentración efectiva al 50 % (CE<sub>50</sub>) se obtiene a partir de las curvas de dosis-respuesta de cada muestra. Los resultados se encuentran en las siguientes Tablas I y II.

TABLA I

(Concentración efectiva al 50 % a pH 6)

Muestra	Concentración efectiva al 50 % (%)
A	0,07 (0,03 - 0,14) <sup>x</sup>
B	0,08 (0,05 - 0,13) <sup>x</sup>
C	0,3 (0,2 - 0,45) <sup>x</sup>
D	0,8 (0,4 - 1,6) <sup>x</sup>
E	> 3

<sup>x</sup> Límite de confianza al 95 %

TABLA II

(Porcentaje de inhibición cuando se utiliza la muestra a una concentración del 1 % a pH 2)

Muestra	Porcentaje de inhibición
A	86 ± 6,3 <sup>x</sup>
B	70 ± 3,1
C	11 ± 2,5
D	10 ± 3,1
E	0

<sup>x</sup> Desviación típica.

En el siguiente Experimento II, se compara la excelente acción de las muestras A o B para estimular la motilidad gástrica en la reducción de motilidad gástrica con la de la oxetazaina conocida (muestra F).



404115

EXPERIMENTO II

1

Después de anestesiar a un perro mantenido en ayunas durante la noche, mediante inyección intravenosa de 30 mg/kg de pentobarbital, el perro es inyectado intravenosamente con 10 mg/kg de la muestra o bien se administran 20 mg/kg de la misma al duodeno del perro y después se registra la motilidad espontánea del estómago mediante un polígrafo de tinta (RM-150, fabricado por Nihon Kohden K.K.) siguiendo el método del globo (Jap. J. Smooth Muscle Res., 2, 15 (1966)). Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

5

10

Además, en la tabla, la acción estimulante de la motilidad gástrica es indicada como (+) cuando la motilidad espontánea del estómago continúa durante más de 20 minutos y como (-) cuando no continúa.

15

TABLA III

Muestra	Acción estimulante de la motilidad gástrica	
	(a)	(b)
A	+	+
B	+	+
F	-	-

20

(a) inyección intravenosa y (b) administración al duodeno,

Los valores de la DL<sub>50</sub> cuando se administra por vía oral a un ratón el hidrocloreuro de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina o el hidrocloreuro de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano son respectivamente de 2200 mg/kg y 1870 mg/kg.

25

30

A continuación describiremos los ejemplos de esta invención.

404115



EJEMPLO 1

1

En 5 ml de benceno se disuelven 3,8 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y después se añaden a la solución 2 ml de solución bencénica que contiene 3,1 g de cloruro de benzoilo. La mezcla se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se recuperan por filtración los cristales así formados y, después de lavarlos con una pequeña cantidad de benceno, se recristalizan en una mezcla disolvente de etanol y acetato de etilo para dar 4,3 g de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina con un punto de fusión de 203-204°C (punto de fusión de 223°C mediante un microaparato de punto de fusión).

5

10

15

Espectro RMN (D<sub>2</sub>O): hidrógeno en la posición 1, δ : 6,5 ppm (doblete, J = 2 Hz).

Espectro RMN de la base libre (CDCl<sub>3</sub>): hidrógeno en la posición 1, δ : 6,65 ppm (doblete, J = 2 Hz).

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl:

20

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	68,77	6,68	4,22
Encontrado:	68,51	6,75	4,39

Después el hidrocioruro así preparado se disuelve en agua y a continuación se añade gradualmente a la solución carbonato potásico para dar cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina en forma de la base libre con un punto de fusión de 74-75°C.

25

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

30

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	77,26	7,17	4,74
Encontrado:	77,17	6,91	4,94



404115

1 Resolución óptica de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetra-  
lina

Se disuelve cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetra-  
lina en etanol y, después de añadir a la solución ácido O,-  
5 O-dibenzoil-d-tartárico, la mezcla se deja en reposo para  
formar unos cristales que presentan un valor  $[\alpha]_D^{20} = -146,7^\circ$   
(c = 1,42, etanol).

También se obtienen de las aguas madres unos cris-  
tales que presentan un valor  $[\alpha]_D^{20} = +26,55^\circ$  (c = 1,78,  
10 etanol).

Los primeros cristales se suspenden en agua y,  
después de añadir carbonato potásico a la suspensión, la  
mezcla se extrae con éter. Se seca el extracto, se mezcla  
con etanol y ácido clorhídrico y después se separa el disol-  
15 vente por destilación. Recristalizando el residuo en etanol-  
éter, se obtiene hidrocioruro de l-cis-1-benzoiloxi-2-dime-  
tilaminotetralina, con un punto de fusión de 211-212°C (desc).

$$[\alpha]_D^{20} = -175,27^\circ \text{ (c = 1,09, etanol).}$$

Asimismo, tratando de forma similar los últimos  
20 cristales, se obtiene hidrocioruro de d-cis-1-benzoiloxi-2-  
dimetilaminotetralina, con un punto de fusión de 210-211°C  
(desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = +177,2^\circ \text{ (c = 1,728, etanol).}$$

Producción del material de partida

25 Se calienta durante 14 horas, a 90-110°C, una mez-  
cla de 4,32 g de hidrocioruro de cis-2-amino-1-hidroxitetra-  
lina, 1,69 g de formiato sódico, 6 g de ácido fórmico al 98 %  
y 7 g de formalina al 37 %. La mezcla de reacción se concen-  
tra a presión reducida, el residuo se disuelve en 100 ml de  
30 agua y después la solución se neutraliza con carbonato potá-

404115



1 sico. El producto se extrae de la solución con 120 ml de  
cloroformo, el extracto se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro y el disolvente se destila para dar 3,8 g de cis-1-  
hidroxi-2-dimetilaminotetralina oleosa.

5 Otra forma de producción del material de partida

a) En 5 ml de tetrahydrofurano se suspenden 2 g de  
trans-2-acetamido-1-hidroxitetralina y, después de añadir a  
la suspensión 2 g de cloruro de tionilo mientras se enfría  
con hielo, la mezcla se deja en reposo durante 30 minutos.  
10 Recuperando el precipitado así formado por filtración se  
obtienen 2 g de hidrocioruro de cis-2-metil-3a,4,5,9b-tetra-  
hidronafto[2,1-d]oxazol con un punto de fusión de 148-149°C.

Análisis elemental como C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NOCl:

	C %	H %	N %
15 Calculado :	64,43	6,31	6,26
Encontrado:	64,61	6,38	6,34

b) En una mezcla de 3 ml de ácido fórmico al 85 %  
y 3 ml de formalina se disuelven 2,24 g de hidrocioruro de  
cis-2-metil-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol y, des-  
20 pués de añadir a la solución 0,7 g de formiato sódico, la  
mezcla se calienta a 100-105°C durante 8 horas. Una vez ter-  
minada la reacción, la mezcla se alcaliniza por adición de  
solución acuosa de hidróxido sódico y después se calienta  
durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriar, el producto  
25 de reacción se extrae tres veces con 5 ml cada vez de cloro-  
formo. Se combinan los extractos en cloroformo y, después de  
secar la mezcla sobre carbonato potásico anhidro, se destila  
el disolvente para dar 1,6 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilamino-  
tetralina con un punto de fusión de 36-38°C.

30 Análisis elemental como C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO:



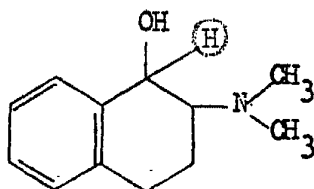
404115

1

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	75,35	8,96	7,32
Encontrado:	75,24	8,83	7,41

Espectro de resonancia magnética nuclear

5



$\tau = 5,23$  (doblete,  $J = 4,0$  Hz,  $CDCl_3$ )

10

Además, no se observa la absorción de la trans-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina.

EJEMPLO 2

15

En 2 ml de benceno se disuelven 0,41 g de trans-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y, después de añadir a la solución 1 ml de solución bencénica conteniendo 0,33 g de cloruro de benzoílo, la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae con 10 ml de agua. El extracto se ajusta a un pH débilmente básico con carbonato potásico y después se extrae con 10 ml de benceno. El extracto se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación para dar 0,37 g de un material oleoso. Cuando se purifica el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtienen 0,17 g de trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina oleosa. Además, cuando el producto se mezcla con etanol y cloruro de hidrógeno y después se separa el disolvente por destilación a presión reducida, se obtiene hidrocloreuro de trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina oleoso.

20

25

30

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ): Hidrógeno en la posición 1,

$\delta$ : 6,45 ppm (doblete,  $J = 8$  Hz).



# 404115

1

Análisis elemental como  $C_{19}H_{22}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	68,77	6,68	4,22
Encontrado:	68,92	6,48	4,36

5

Recristalizando el producto oleoso en agua, se obtienen cristales con un punto de fusión de 79°C.

Análisis elemental como  $C_{19}H_{22}NO_2Cl.H_2O$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	65,23	6,91	4,00
Encontrado:	65,66	6,42	4,13

10

Producción del producto de partida

15

A 0,45 g de trans-2-amino-1-hidroxitetralina se añaden 2 ml de ácido fórmico al 85 % y 2 ml de formalina al 37 % y después la mezcla se calienta a reflujo durante 14 horas. El exceso de ácido fórmico y de formalina se separan de la mezcla de reacción por destilación y el residuo se disuelve en 20 ml de agua. La solución se ajusta a pH débilmente básico, con carbonato potásico. El producto se extrae con 20 ml de cloroformo y, después de secar el extracto sobre sulfato magnésico anhidro, se separa el disolvente por destilación para dar 0,41 g de trans-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina oleosa.

20

EJEMPLO 3

25

En 1 ml de benceno se suspenden 0,18 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminoindano y, después de añadir a la suspensión 1 ml de solución bencénica conteniendo 0,14 g de cloruro de benzóilo, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Se enfría la mezcla de reacción y los cristales así formados se recuperan por filtración y recristalizan en etanol-benceno, obteniéndose 0,15 g de hidrocioruro de cis-1-benzoi

30

404115



1972

1 oxi-2-dimetilaminoindano con un punto de fusión de 220°C.  
 Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): Hidrógeno en la posición 1,  
 δ: 6,9 ppm (J = 0-1 Hz)

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Cl:

5		C %	H %	N %
	Calculado :	68,03	6,34	4,41
	Encontrado:	68,21	6,54	4,36

Producción de material de partida

10 A 0,2 g de cis-2-amino-1-hidroxi-indano se añade  
 1 ml de ácido fórmico al 95 % y 1 ml de formalina al 37 % y  
 la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. La mezcla  
 de reacción se concentra a presión reducida, el residuo  
 obtenido se disuelve en 15 ml de agua y la solución se neu-  
 traliza con carbonato potásico. El producto se extrae con  
 15 20 ml de cloroformo y, después de secar sobre sulfato magné-  
 sico anhidro, el disolvente se separa del extracto por des-  
 tilación para dar 0,18 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminoindano  
 oleoso.

EJEMPLO 4

20 A 0,55 g de trans-2-amino-1-hidroxi-indano se añaden  
 0,2 g de formiato sódico, 2 ml de ácido fórmico al 85 %  
 y 1,5 ml de formalina al 37 % y la mezcla se calienta a re-  
 flujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentra a  
 presión reducida y el residuo se mezcla con 10 ml de agua.  
 25 La solución acuosa así preparada se ajusta a pH débilmente  
 básico con carbonato potásico y el producto se extrae con  
 30 ml de cloroformo. Después de secar el extracto sobre sul-  
 fato magnésico anhidro, el disolvente se separa por destila-  
 ción para formar un residuo oleoso. El residuo se disuelve  
 30 en 3 ml de piridina y, después de añadir a la solución 0,5 g



404115

1 de cloruro de benzoilo, la mezcla se deja en reposo durante  
la noche a la temperatura ambiente. Después la piridina se  
separa por destilación a presión reducida, y el residuo se  
mezcla con 5 ml de agua y luego el producto se extrae con  
5 cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico an-  
hidro y después el disolvente se separa por destilación a  
presión reducida. Se añade cloruro de hidrógeno etanólico  
al residuo así formado, después se separa el etanol por des-  
tilación y el residuo así obtenido se recristaliza en una  
10 mezcla disolvente de etanol-benceno para dar 0,2 g de hidro-  
cloruro de trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano, con un  
punto de fusión de 125-127°C.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>): Hidrógeno en la posición 1,  
δ: 6,45 ppm (J = 0-1 Hz).

15 Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>Cl:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	68,03	5,34	4,41
Encontrado:	67,82	6,19	4,57

EJEMPLO 5

20 En 5 ml de diclorometano se disuelven 0,7 g de  
1-hidroxi-2-dimetilaminobenzocicloheptano preparado por di-  
metilación de 2-amino-1-hidroxibenzocicloheptano y, después  
de añadir a la solución 0,6 g de cloruro de benzoilo, la mez-  
cla se calienta a reflujo durante 4 horas. El disolvente se  
separa por destilación de la mezcla de reacción y, después  
25 de añadir al residuo así obtenido 10 ml de carbonato sódico  
1 N, el producto se extrae tres veces con 10 ml de benceno  
cada vez. El extracto bencénico se lava con agua y se seca  
sobre carbonato potásico anhidro y el benceno se destila. Pu-  
30 rificando el residuo mediante cromatografía en columna de gel



404115

1 de sílice se obtienen 0,8 g de 1-benzoiloxi-2-dimetilamino-benzocicloheptano oleoso.

Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}NO_2$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
5 Calculado :	77,63	7,49	4,52
Encontrado:	77,45	7,54	4,63

EJEMPLO 6

10 A 0,5 g de hidrocloreuro de 2-etilamino-1-hidroxi-indano se añaden 2 ml de cloruro de benzoílo y la mezcla se calienta durante 10 minutos a 160-170°C. Después de enfriar la mezcla, se añaden 15 ml de benceno y 10 ml de agua, seguido de agitación. La capa acuosa así formada se recupera, se lava dos veces con 10 ml de benceno cada vez y después se seca a presión reducida. El residuo obtenido se recristaliza en una mezcla disolvente de etanol-éter para dar 15 0,5 g de hidrocloreuro de 1-benzoiloxi-2-etilaminoindano, con un punto de fusión de 189-190°C (desc.).

Análisis elemental como  $C_{18}H_{20}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
20 Calculado :	68,03	6,34	4,41
Encontrado:	67,89	6,55	4,59

EJEMPLO 7

25 En 10 ml de benceno se disuelven 1,8 g de 2-dietilamino-1-hidroxi-indano, preparado por etilación de 2-etilamino-1-hidroxi-indano y, después de añadir a la solución 1,4 g de cloruro de benzoílo, la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, los cristales precipitados se recuperan por filtración y se recristalizan en una mezcla de etanol-acetato de etilo para dar 30 2,5 g de hidrocloreuro de 1-benzoiloxi-2-die-

404115



DIC. 1972

1 tilaminoindano, con un punto de fusión de 197-198°C (desc.)

Análisis elemental como  $C_{20}H_{24}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	69,45	6,99	4,05
5 Encontrado:	69,36	6,78	4,21

EJEMPLO 8

En 10 ml de diclorometano se disuelven 0,7 g de *cis*-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y, después de añadir a la solución 0,8 g de hidrocioruro de cloruro de 4-dime-  
 10 tilaminobenzoílo, la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Al residuo así obtenido se añade una pequeña cantidad de agua y los cristales precipitados se recuperan por filtración dando 0,8 g de hidrocioruro de *cis*-  
 15 2-dimetilamino-1-(4-dimetilaminobenzoíloxi)tetralina. Recristalizando el producto en una mezcla disolvente de etanol y acetato de etilo, se obtienen los cristales puros del producto con un punto de fusión de 215-216°C (desc.).

Análisis elemental como  $C_{21}H_{27}N_2O_2Cl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	65,70	7,35	7,30
20 Encontrado:	65,69	7,11	7,34

EJEMPLO 9

25 En 27,5 ml de diclorometano se disuelven 1,9 g de *cis*-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y, después de añadir a la solución 2,8 g de cloruro de 4-acetamino-5-cloro-2-metoxibenzoílo, la mezcla se calienta a reflujo durante 8 ho-  
 30 ras. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y, después de añadir al residuo obtenido 100 ml de carbonato sódico 0,1 N, el producto se extrae tres veces con

404115



1 20 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto se seca sobre  
 5 carbonato potásico anhidro y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Purificando el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtienen 2 g de cis-1-(4-acetamino-5-cloro-2-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina.

Análisis elemental como  $C_{22}H_{25}N_2O_4Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	63,38	6,04	6,72
10 Encontrado:	63,46	6,21	6,53

EJEMPLO 10

15 Se disuelven 0,9 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina en 13 ml de diclorometano y, después de añadir a la solución 1 g de cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzoilo, la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y al residuo obtenido se añaden 1 ml de etanol y 10 ml de éter. Los cristales así precipitados se recuperan por filtración y se lavan con éter para dar 1,8 g de hidrocioruro de cis-1-(2-metoxi-4-nitrobenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina. Recristalizando el producto en etanol, se obtienen cristales puros con un punto de fusión de 207-208°C (desc.).

25

Análisis elemental como  $C_{20}H_{23}N_2O_5Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	59,04	5,70	6,89
Encontrado:	59,27	5,51	6,98

EJEMPLO 11

30 Se disuelve 1 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina en 5 ml de diclorometano y, después de añadir a



404115

1 la solución 1 g de cloruro de p-tolucilo, la mezcla se deja  
en reposo durante la noche. El disolvente se separa por des-  
tilación a presión reducida y después se añaden al residuo  
5 ml de benceno. Los cristales así precipitados se recupe-  
5 ran por filtración para dar 1,5 g de hidrocioruro de cis-  
2-dimetilamino-1-p-toluciloxitetralina. Recristalizando  
el producto en una mezcla disolvente de etanol y éter, se  
obtienen cristales puros con un punto de fusión de 187-  
189°C (desc.).

10 Análisis elemental como  $C_{20}H_{24}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	69,45	6,99	4,05
Encontrado:	69,59	6,78	4,21

EJEMPLO 12

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, uti-  
lizando 1 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y 1,1 g  
de cloruro de 3,4-diclorobencilo, se obtienen 1,8 g de  
hidrocioruro de cis-1-(3,4-diclorobenciloxi)-2-dimetilami-  
notetralina, con un punto de fusión de 182-183°C (desc.).

20 Análisis elemental como  $C_{19}H_{20}NO_2Cl_3$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	56,95	5,03	3,50
Encontrado:	56,73	5,21	3,43

EJEMPLO 13

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, emplean-  
do 1 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y 1,1 g de  
cloruro de p-nitrobencilo, se obtienen 1,5 g de hidroclo-  
ruro de cis-2-dimetilamino-1-(p-nitrobenciloxi)tetralina,  
con un punto de fusión de 173-175°C (desc.).

30 Análisis elemental como  $C_{19}H_{21}N_2O_4Cl$ :



# 404115

1

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
--	------------	------------	------------

Calculado :	60,56	5,62	7,43
-------------	-------	------	------

Encontrado:	60,67	5,46	7,58
-------------	-------	------	------

5

Después el hidrocioruro antes preparado se suspende en agua y a continuación la suspensión se alcaliniza con carbonato sódico 2 N y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar el extracto, el disolvente se separa por destilación a presión reducida dando cis-2-dimetilamino-1-(p-nitrobenzoiloxi)tetralina oleosa en forma de base libre.

10

### EJEMPLO 14

15

Se disuelven 0,44 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina en 6,4 ml de diclorometano y, después de añadir a la solución 0,5 g de cloruro de p-fenilbenzoilo, la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 11 para dar 0,8 g de hidrocioruro de cis-2-dimetilamino-1-(p-fenilbenzoiloxi)tetralina. Los cristales del producto recristalizados en isopropanol tienen un punto de fusión de 210-212°C (desc.).

20

Análisis elemental como  $C_{25}H_{26}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
--	------------	------------	------------

Calculado :	73,61	6,42	3,43
-------------	-------	------	------

Encontrado:	73,74	6,58	3,31
-------------	-------	------	------

25

### EJEMPLO 15

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, empleando 1,6 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina y 2,3 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, se obtienen 3,6 g de hidrocioruro de cis-1-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina, con un punto de fusión de 147-149°C



404115

1 (desc.).

Análisis elemental como  $C_{22}H_{28}NO_5Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	62,63	6,69	3,32
5 Encontrado:	62,52	6,75	3,19

EJEMPLO 16

Se disuelven 0,462 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina en 5 ml de diclorometano y, después de añadir a la solución 0,5 g de cloruro de o-metoxibenzoilo, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo así obtenido se mezcla con 10 ml de benceno y 10 ml de agua y después se agita. Se recupera la capa acuosa así formada y, después de alcalinizarla por adición de carbonato potásico, el producto se extrae dos veces con 10 ml de éter cada vez. Después de secar el extracto etéreo obtenido sobre carbonato potásico anhidro, el disolvente se destila a presión reducida y cuando el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtiene un producto oleoso. Añadiendo cloruro de hidrógeno etanólico al producto oleoso y separando el disolvente por destilación, se obtienen 0,4 g de hidrocloreuro de cis-1-(o-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina oleoso.

25 Análisis elemental como  $C_{20}H_{24}NO_3Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	66,38	6,68	3,87
Encontrado:	66,17	6,42	3,54

EJEMPLO 17

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, emplean



404115

1 do 2 g de cis-2-dietilamino-1-hidroxitetralina, preparada por etilación de cis-2-etilamino-1-hidroxitetralina, y 1,42 g de cloruro de benzoilo, se obtienen 2,5 g de hidrocloreuro de 1-benzoiloxi-2-dietilaminotetralina oleoso.

5 Análisis elemental como  $C_{21}H_{26}NO_2Cl$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	70,08	7,28	3,89
Encontrado:	70,26	7,02	3,58

EJEMPLO 18

10 Se calienta a 80°C durante 25 minutos con agitación una mezcla de 1 g de cis-2-dimetilamino-1-(p-nitrobenzoiloxi)tetralina, 1 g de hierro en polvo, 10 ml de etanol, 3 ml de agua y dos gotas de ácido clorhídrico concentrado y, después de añadir a la mezcla 0,5 g de bicarbonato sódico, se separa por filtración la materia no disuelta. A continuación el etanol se separa del filtrado por destilación a presión reducida y los cristales así precipitados se recuperan por filtración dando 0,5 g de cis-1-(p-aminobenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina. Los cristales del producto purificados por recristalización en benceno tienen un punto de fusión de 160-161°C.

15 Análisis elemental como  $C_{19}H_{22}N_2O_2$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	73,52	7,14	9,02
Encontrado:	73,66	7,03	9,18

EJEMPLO 19

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, empleando 1,5 g de hidrocloreuro de cis-1-(2-metoxi-4-nitrobenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina, se obtienen 0,9 g de cis-1-(4-amino-2-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilaminotetralina, con

30

404115



1 un punto de fusión de 202-203°C.

Análisis elemental como C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	70,57	7,11	8,23
5 Encontrado:	70,39	7,25	8,04

EJEMPLO 20

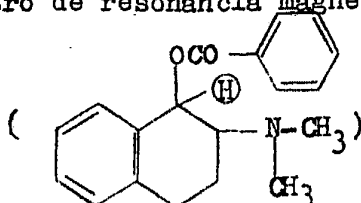
A una mezcla de 2 ml de ácido fórmico al 85 % y 2 ml de formalina al 37 % se añaden 2 g de cis-2-fenil-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol y la mezcla se calienta a 100-105°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se combina con 10 ml de agua y, después de alcalinizar la mezcla con solución acuosa de carbonato sódico, el producto se extrae con 20 ml, 10 ml y finalmente 10 ml de éter, sucesivamente. Se combinan los extractos etéreos y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Después de añadir a la mezcla cloruro de hidrógeno etanólico, el disolvente se destilando 0,97 g de hidrocloreuro de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina, con un punto de fusión de 211-212°C.

20 Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Cl:

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	68,77	6,68	4,22
Encontrado:	68,64	6,61	4,35

25 La base libre del hidrocloreuro antes obtenido se utiliza como muestra para el análisis por resonancia magnética nuclear.

Espectro de resonancia magnética nuclear



30



# 404115

1

$\tau = 3,37$  (doblete,  $J = 2-3$  Hz,  $CDCl_3$ ).

No se observa absorción de  $\tau = 3,56$  (doblete,  $J = 8$  Hz,  $CDCl_3$ ) de la forma trans.

Producción del material de partida

5

a) En 20 ml de agua se disuelven 2 g de hidroclo-  
ruro de 2-amino-1-tetralona y, después de añadir a la so-  
lución 2 ml de una solución de acetato de etilo contienien-  
do 1,7 g de cloruro de benzoilo, la mezcla se agita mien-  
tras se añade solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %  
de manera que el pH del sistema se mantiene en 4-5. Los  
cristales precipitados se recuperan por filtración, se la-  
van con agua y se secan dando 2,5 g de 2-benzoilamino-1-te-  
tralona con un punto de fusión de 180-181°C.

10

Análisis elemental como  $C_{17}H_{15}NO_2$ :

15

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	76,96	5,70	5,28
Encontrado:	76,95	5,75	5,36

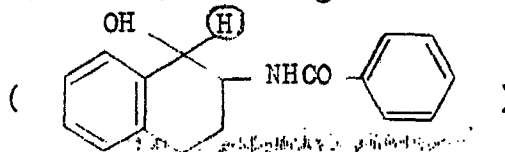
20

b) En 50 ml de metanol se suspenden 2,65 g de 2-  
benzoilamino-1-tetralona y, mientras se enfría con agua de  
hielo, se añaden a la suspensión agitada 0,4 g de borohi-  
druro sódico. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla  
de reacción se concentra hasta 5 ml y los cristales así  
precipitados se recuperan por filtración dando 2,4 g de  
cristales crudos de trans-2-benzoilamino-1-hidroxitetralina,  
que contienen cis-2-benzoilamino-1-hidroxitetralina en una  
proporción del 10-20 %.

25

Espectro de resonancia magnética nuclear

30





404115

1  $\tau = 4,63$  (doblete,  $J = 8$  Hz, piridina- $D_2O$ ) - trans

$\tau = 4,82$  (doblete,  $J = 3$  Hz, piridina- $D_2O$ ) - cis

5 Además, recristalizando el producto en metanol, se obtiene trans-2-benzoilamino-1-hidroxitetralina, con un punto de fusión de 201-202°C.

Análisis elemental como  $C_{17}H_{17}NO_2$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	76,38	6,41	5,24
Encontrado:	76,42	6,38	5,34

10 c) A 1 g de trans-2-benzoilamino-1-hidroxitetralina cruda se añaden 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, agitando y enfriando con hielo, a lo largo de 2 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa fría de carbonato sódico y después se extrae con 20 ml y a continuación 10 ml de cloroformo, sucesivamente. Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación para dar 0,93 g de cis-2-fenil-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol oleoso.

15 Análisis elemental como  $C_{17}H_{15}NO$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	81,90	6,06	5,62
Encontrado:	79,41	5,86	5,71

EJEMPLO 21

25 A 2 g de sulfato de cis-2-amino-1-benzoiloxitetralina se añaden 2 ml de ácido fórmico al 85 %, 2 ml de formalina y 0,45 g de formiato sódico y la mezcla se calienta a 100-105°C durante 8 horas. Después de alcalinizar la mezcla de reacción por adición de solución acuosa de carbonato sódico, el producto se extrae con 20 ml y después con 10 ml  
30 de cloroformo. Los extractos se combinan y se secan sobre



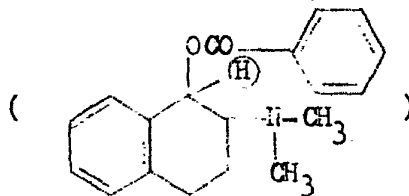
# 404115

1 sulfato magnésico anhidro. Después de añadir a la solución  
 cloruro de hidrógeno etanólico, el disolvente se separa  
 por destilación para dar 1,3 g de cristales de hidrocioruro  
 de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina, con un punto  
 5 de fusión de 211-212°C.

La forma de base libre del hidrocioruro se utiliza  
 como muestra para el análisis por resonancia magnética  
 nuclear.

### Espectro de resonancia magnética nuclear

10



$\delta = 3,57$  (doblete,  $J = 2-3$  Hz,  $CDCl_3$ ).

15

No se observa absorción de  $\delta = 3,56$  (doblete,  
 $J = 8$  Hz,  $CDCl_3$ ) de la forma trans.

### Producción de material de partida

20

En una mezcla de 40 ml de ácido sulfúrico 1 N y  
 40 ml de agua se disuelven 9 g de cis-2-fenil-3a,4,5,9b-te-  
 trahidronafto [2,1-d]oxazol y la solución se deja en reposo  
 durante la noche. Los cristales precipitados se recuperan  
 por filtración dando 6 g de sulfato de cis-2-amino-1-ben-  
 zoiloxitetralina. Además, cuando las aguas madres se dejan  
 en reposo durante la noche, se obtienen también 1,5 g del  
 25 producto antes mencionado.

El punto de fusión del producto es 148-149°C.

Análisis elemental como  $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ :

30

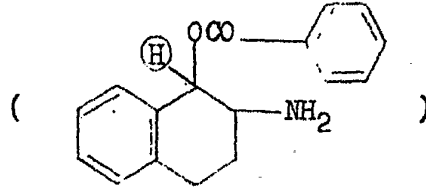
	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	62,75	5,89	4,30
Encontrado:	62,76	5,61	4,25

404115



1

Espectro de resonancia magnética nuclear



5

$\tau = 3,35$  (doblete,  $J = 3,5$  Hz,  $D_2O$ ).

No se observa absorción de la forma trans.

EJEMPLO 22

10

Se disuelven 1,9 g de cis-1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina en 27,5 ml de diclorometano y, después de añadir a la solución 1,9 g de cloruro de cinamoilo, la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo se mezcla con 2 ml de benceno, 2 ml de acetato de etilo, 10 ml de éter y 1 ml de agua. Los cristales precipitados se recuperan por filtración y se lavan con éter para dar 3,25 g de hidroccloruro de cis-1-cinamoiloxi-2-dimetilaminotetralina. Los cristales recristalizados en agua tienen un punto de fusión de 100-105°C.

15

20

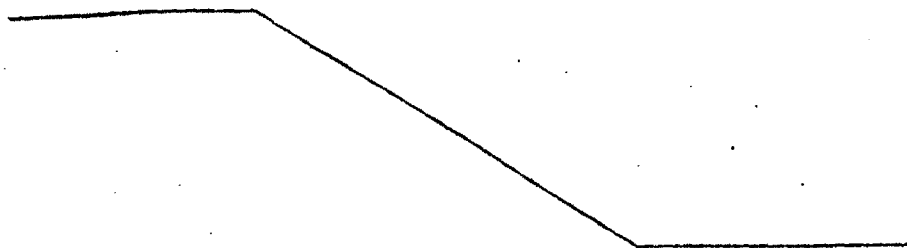
Análisis elemental como  $C_{21}H_{24}NO_2Cl \cdot H_2O$ :

	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	67,10	6,97	3,73
Encontrado:	66,50	6,57	4,17

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30

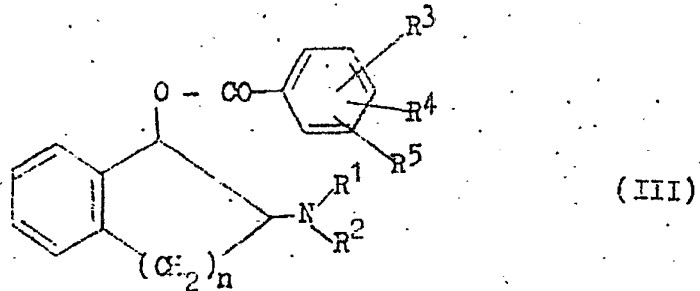


404115<sup>31</sup>

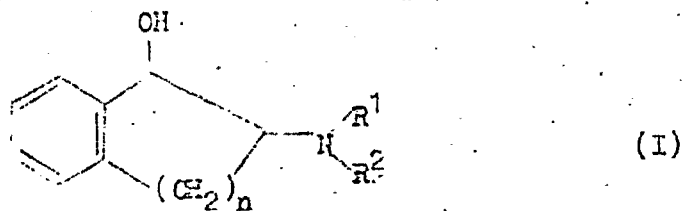


REIVENDICIONES

1. Un procedimiento para la producción de un derivado de 1-benzoiloxi-2-alkil(inferior)aminobenzocicloalcano representado por la fórmula (III):



donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo inferior; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, el grupo fenilo, el grupo amino, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo acilamino o el grupo nitro y n es un número entero de 1 a 3, o sus sales no tóxicas de ácidos minerales, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el derivado de 1-hidroxi-2-alkil(inferior)aminobenzocicloalcano representado por la fórmula (I):

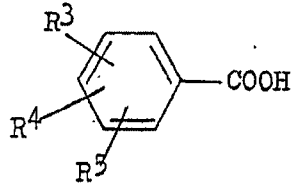


donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son los definidos anteriormente, con el ácido benzoico representado por la fórmula (II)





404115



(II)

1

5

donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son los definidos anteriormente, o con su derivado reactivo en el grupo carboxilo y, si es necesario, reducir el producto cuando contiene un grupo nitro como sustituyente.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación J., en el que  $R^1$  y  $R^2$  son un grupo metilo,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y n es 2.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación L, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son un grupo metilo,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y n es 1.

20

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE 1-BENZOXILOXI-2-ALQUIL (INFERIOR) AMINOBENZOCICLOALCANO.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Junio de 1.972.

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

30

404116

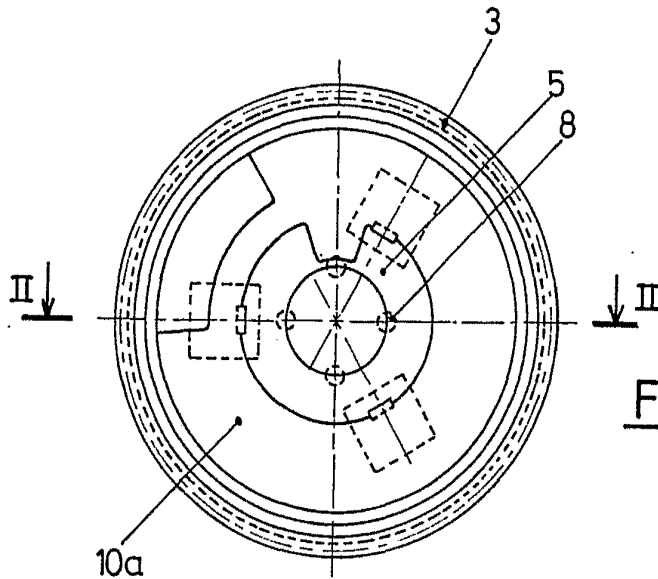


Fig 1

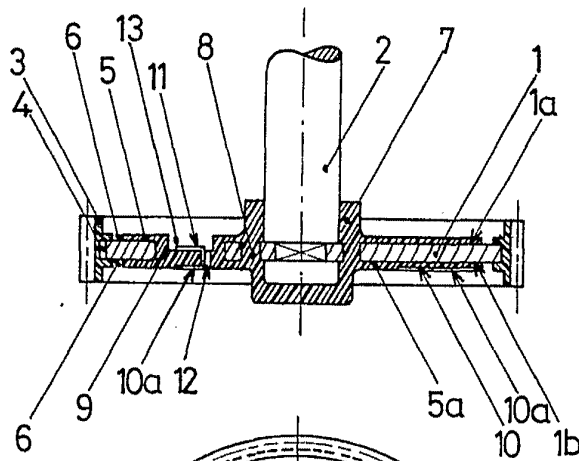


Fig 2

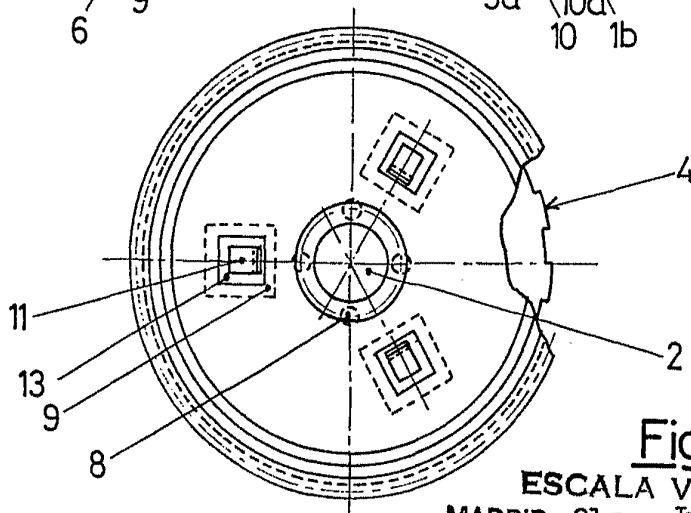


Fig 3

ESCALA VARIABLE  
MADRID, 21 DE Junio DE 1972  
BERNARDO UNGRÍA  
P. P.

404116

21 JUN 1972

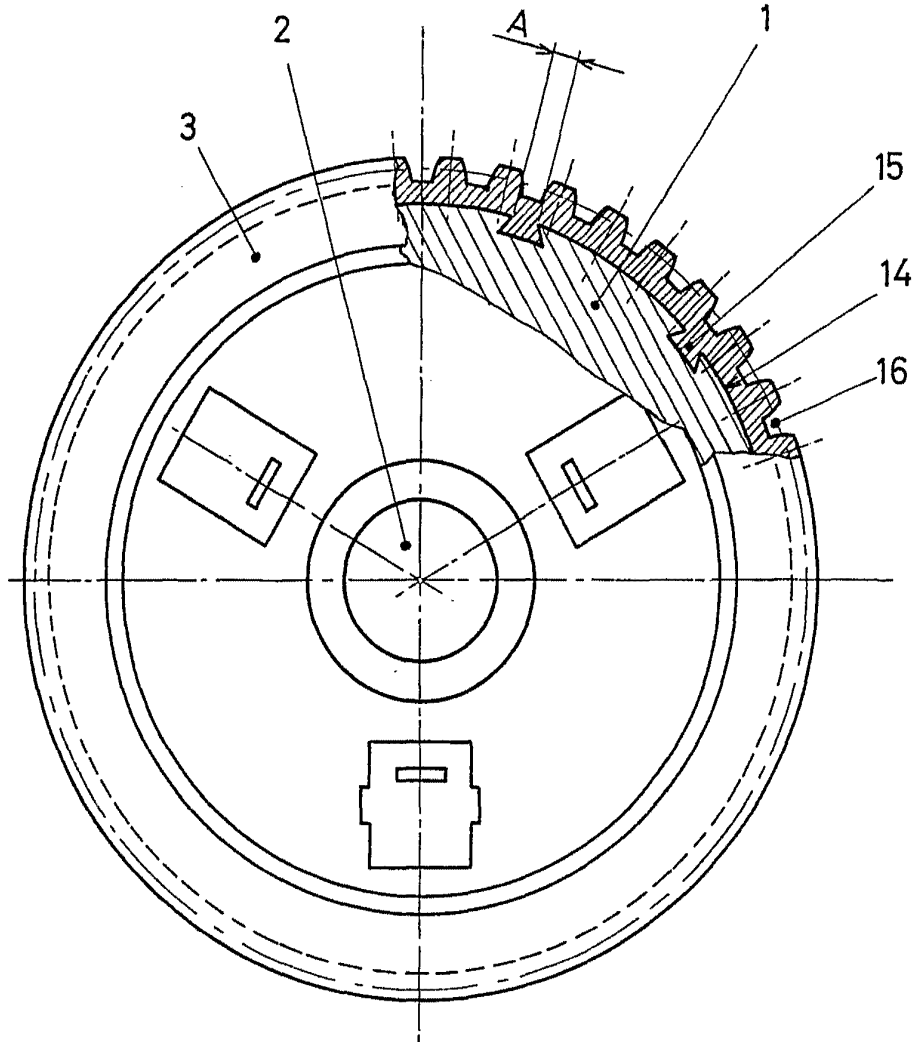


Fig 4

ESCALA VARIABLE  
MADRID, 21 DE Junio DE 1972  
BERNARDO UNGRÍA  
P. P.