

421291

C07D, A61K

F.C.-4-2-76

No 421.291

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a.

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

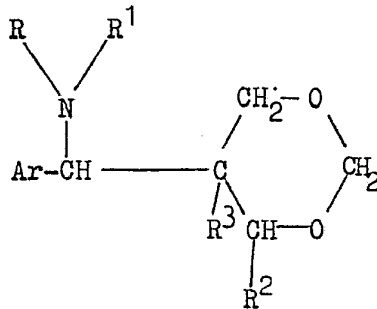
RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
INDIANA 46206, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE M-DIOXAN-5-METILAMINAS "

Prioridad: Patente estadounidense n.º 313.221 del 8-12-72

1 Esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de m-dioxan-5-metilaminas y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

10 donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alquenilo C₂-C₄;

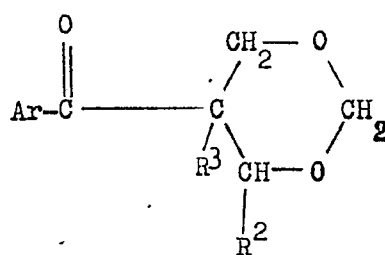
R¹ es alquilo C₁-C₄ o alquenilo C₂-C₄;

R² y R³ son hidrógeno o metilo; o

15 Ar es fenilo, halofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trifluormetilfenilo, hidroxifenilo, acetoxifenilo, benciloxifenilo o 3-piridilo;

con la limitación de que, cuando R² es metilo, R³ es hidrógeno y, cuando R³ es metilo, R² es hidrógeno;

20 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



Fórmula II

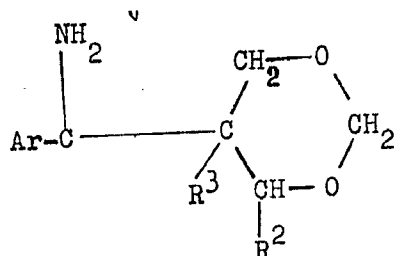
25

(A) hidroxilamina, y reduciendo el compuesto para formar un compuesto de fórmula

30

421291

1



Fórmula III

5

y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con formaldehído y ácido fórmico para dar el correspondiente compuesto α -dimetilamino; y si se desea, dimetilizar R o R' y alquilar o alquenilizar el sustituyente desmetilado.

10

A dosis equianalgésicas, la morfina y sus sucedáneos sintéticos producen aproximadamente la misma incidencia y grado de efectos secundarios indeseables. No obstante, existen algunos pacientes que pueden presentar efectos secundarios con un agente y no con el otro; por lo tanto, los sucedáneos constituyen adiciones útiles al régimen terapéutico. Cuando es probable que el dolor sea de corta duración (v.g. procesos diagnósticos, citoscopia, manipulaciones ortopédicas, etc), una droga con una menor duración de la acción puede ser preferible a la morfina o metadona.

15

20

Se ha informado sobre la actividad analgésica de diversos compuestos que contienen el núcleo de 1,3-dioxolano en su estructura química. El dexoadrol, hidrocloreuro de d-2,2-difenil-4-(2-piperidil)-1,3-dioxolano, es un analgésico suave con una alta incidencia de efectos secundarios psicotomiméticos [Iasagna y Pearson, Proc.Soc.Exp.Biol.M.Y. 118, 352 (1965)]. La N,N,2-trimetil-1,3-dioxolan-4-metilamina es un analgésico suave con efectos secundarios colinérgicos [McClure, Arch.int.Pharmacodyn. 179, 154 (1969)].

25

30

Las aminas de esta invención son nombradas como re

421291

1 comienda el Chemical Abstracts [The Naming and Indexing of
Chemical Compounds, section 259]. Los compuestos cíclicos en
los que el grupo amino está separado del anillo (dioxano) por
una cadena alifática se nombran utilizando un nombre conjunti
5 vo, por ejemplo, m-dioxan-5-metilamina. La letra griega α se
utiliza para indicar la posición adyacente al grupo amino.

En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo
 C_1-C_4 " se refiere a los grupos metilo, etilo, propilo, isopro
pilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término
10 "alqueno C_2-C_4 " se refiere a los grupos vinilo, alilo, iso-
propenilo, 2-butenilo y similares.

El término "halofenilo" se refiere a los grupos fe
nilo sustituidos con un halógeno como 2-clorofenilo, 4-cloro
fenilo, 2,4-diclorofenilo y 4-fluorfenilo. Metilfenilo se re
15 fiere al fenilo sustituido con metilo como 2-metilfenilo, 3-
metilfenilo y 4-metilfenilo. El término trifluormetilfenilo
se refiere a un grupo fenilo sustituido con trifluormetilo,
como 2-trifluormetilfenilo y 4-trifluormetilfenilo. Metoxife
nilo se refiere a un grupo fenilo sustituido con metoxi como
20 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo. Hidroxifenilo se refiere a
fenilo sustituido con hidroxilo como 3-hidroxifenilo y 4-hidro
fenilo y sus derivados como 4-acetoxifenilo, 3-benciloxife
nilo y 4-benciloxifenilo.

25 Las sales de adición de ácidos farma
céuticamente aceptables son las sales formadas con ácidos que
no aumentan la toxicidad del compuesto en conjunto frente a
los animales de sangre caliente. Por lo demás, la identidad
del radical formador de sal no es crítica, aunque en algunos
30 casos un anión dado puede presentar ventajas especiales, como

421291

- 5 -

1 rápida solubilidad, facilidad de cristalización y similares.
Los ácidos representativos y adecuados son los ácidos minera-
les como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fog
fórico y nítrico y los ácidos carboxílicos como acético, cí-
5 trico, maleico, tartárico y similares.

Los compuestos de Fórmula I donde R^2 o R^3 son hi-
drógeno o metilo y Ar es fenilo, halofenilo, metoxifenilo,
metilfenilo, trifluormetilfenilo o hidroxifenilo o sus deri-
vados como acetoxifenilo o benciloxifenilo, se preparan con
10 los 5-benzoil-m-dioxanos que se obtienen por reacción de ace-
tofenonas, propiofenonas o fenil-propenil-cetonas con formal-
dehído o un polímero de formaldehído en presencia de trifluo-
ruro de fósforo. [(a) Terada, Nippon Kugaku Zasshi, 81, 612
(1960); Chem. Abstr. 56, 1446h (1962), (b) Patente inglesa
15 1.148.247, Chem. Abstr., 71, 6139u (1969); (c) Wesslen, Acta.
Chem. Scand., 23, 1033 (1969)]. Los 5-benzoil-m-dioxanos se ha-
cen reaccionar con aminas para formar derivados que son redu-
cidos catalíticamente para formar los compuestos de esta in-
vención.

20 Los compuestos de Fórmula I donde R, R^1 y R^3 son
metilo y Ar es fenilo, halofenilo, metoxifenilo, metilfenilo,
trifluormetilfenilo, hidroxifenilo, acetoxifenilo o benciloxi-
fenilo, se preparan por reacción de 5-benzoil-5-metil-m-dio-
xanos con hidroxilamina. Los derivados de 5-benzoil-5-metil-
25 m-dioxan-oxima resultantes se reducen en presencia de un ca-
talizador de hidrogenación para dar las correspondientes α -
aryl-5-metil-m-dioxan-4-metilaminas. Las α -aryl-5-metil-m-dio-
xan-5-metilaminas se hacen reaccionar con formaldehído y áci-
do fórmico bajo condiciones de Eschweiler-Clarke para dar las
30

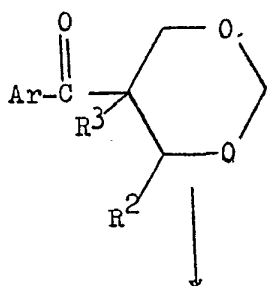
421291

1 α -aril-N,N,5-trimetil-m-dioxan-5-metilaminas de Fórmula I. La
secuencia de reacción es ilustrada más adelante en el Esquema
I vía c.

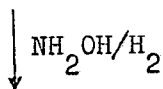
5 Los compuestos de Fórmula I donde R y R³ son meti-
lo, R¹ es alquilo C₁-C₄ o alqueniilo C₂-C₄ y Ar es fenilo, ha-
lofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trifluormetilfenilo, hi-
droxifenilo, acetoxifenilo o benciloxifenilo, se preparan por
desmetilación de las α -aril-N,N,5-trimetil-m-dioxan-5-metil-
aminas antes descritas con azodicarboxilato de dietilo. Las
10 α -aril-N,5-dimetil-m-dioxan-5-metilaminas resultantes son al-
quiladas con haluro de alquilo o alqueniilo para formar los
compuestos de Fórmula I. La secuencia de reacción es ilustra-
da en el Esquema I, vía c.

Esquema I. Preparación vía 5-benzoil-m-dioxanos.

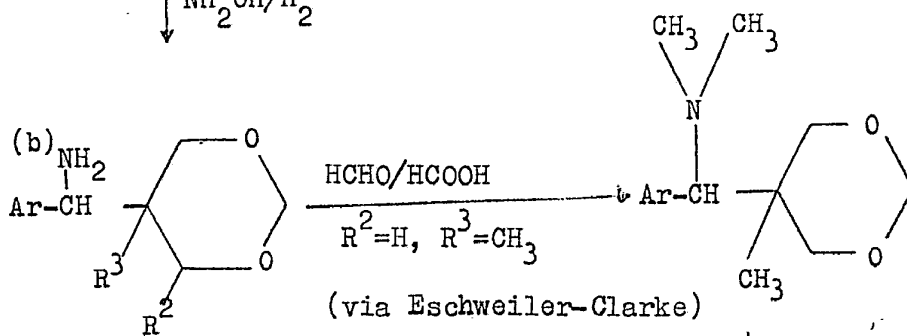
15



20



25



30

421291

- 7 -

1

5

10

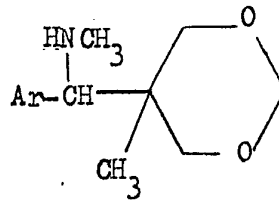
15

20

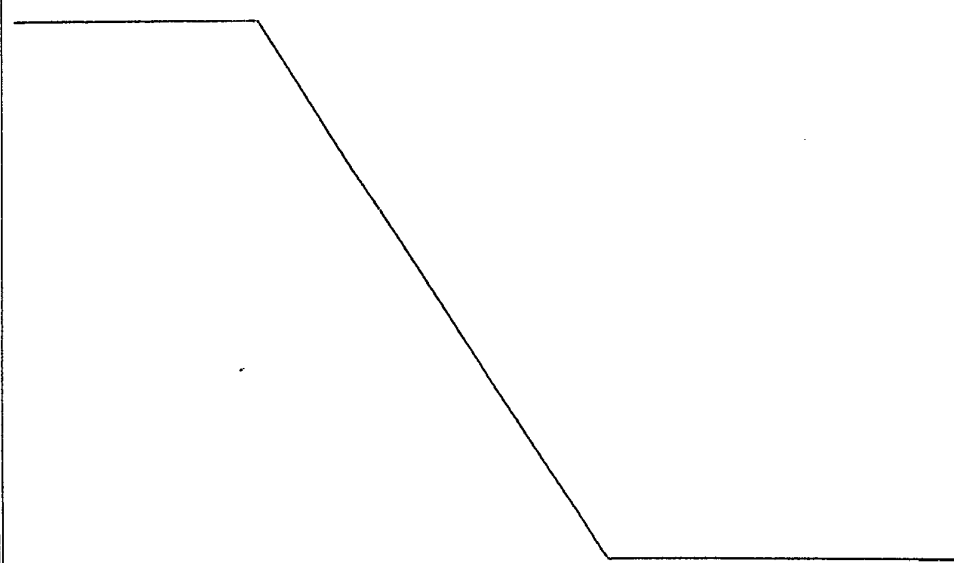
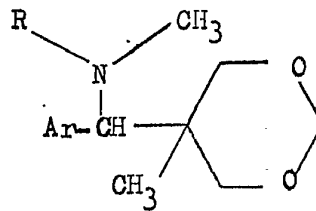
25

30

(desmetilación
vía azodicarboxilato de
dietilo)



RX, alquilación



424291

1 En u n a realización de esta invención,
se obtiene un compuesto de fórmula I donde R^2 es hidrógeno
y R^3 es metilo a partir de 5-benzoil-5-metil-m-dioxano. Se
5 hacen reaccionar propiofenona y paraformaldehido en presen-
cia de eterato de trifluoruro de boro para formar 5-benzoil-
5-metil-m-dioxano. Este último se hace reaccionar con hidro-
xilamina en etanol para formar 5-benzoil-5-metil-m-dioxan-
oxima. La oxima es reducida con hidruro de litio y aluminio
10 en tetrahidrofurano para dar la 5-metil- α -fenil-m-dioxan-5-
metilamina después de aislar por extracción de ácido-base.
La amina se hace reaccionar con formaldehido y ácido fórmico
bajo las condiciones de Eschweiler-Clarke para dar la N,N,5-
trimetil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina que se aisla como sal
hidrocloruro.

15 Se observará que los compuestos representados por
la Fórmula I poseen por lo menos un átomo de carbono asimétri-
co, el de la metilamina. Por consiguiente, son posibles dos
formas diferentes de cada compuesto, las que constituyen la
pareja enantiomérica que puede ser resuelta en los isómeros
20 dextrógiro y levógiro. Cuando se produce la sustitución en
una posición asimétrica del anillo de m-dioxano como la posi-
ción 4, están presentes entonces dos carbonos asimétricos adi-
cionales. En esta situación, son posibles ocho formas diferen-
tes de cada compuesto. La resolución óptica de estas mezclas
25 proporciona los enantiómeros puros analgésicamente activos.
La resolución de un compuesto analgésico con tres centros asi-
métricos es una importante tarea que implica la separación de
cuatro parejas diastereoisoméricas. Aunque es preferible em-
30 plear los isómeros puros como analgésicos, las mezclas racémi-
cas también son útiles para los fines aquí mencionados de

1421291

1 acuerdo con su contenido analgésico. Todos los compuestos de
esta invención presentan actividad analgésica como mezclas
racémicas. Los expertos en la técnica comprenderán que, en es-
tas mezclas, la actividad farmacológica frecuentemente resi-
5 de en mayor grado o por completo en una sola de las formas
estereoisómeras.

En otra realización preferida, la dl-N,N-dimetil-
α-fenil-m-dioxan-5-metilamina se resuelve para dar la l-N,N-
dimetil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina analgésicamente activa
10 empleando el monohidrato del ácido dibenzoil-l-tartárico. La
dl-N,N-dimetil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina en solución en
acetato de etilo se trata con medio equivalente molar de mono-
hidrato de ácido dibenzoil-l-tartárico en solución en aceta-
to de etilo. Inmediatamente la sal forma un aceite que se se-
15 para de la solución. La cristalización se efectúa agregando
metanol y calentando en un baño de vapor. La cristalización
se completa dejando en reposo durante la noche. El tartrato
se recoge y recristaliza de acetato de etilo con una cantidad
mínima de metanol necesaria para la disolución. Se recoge la
20 sal cristalina y se repite la cristalización para formar sal pura
de ácido dibenzoil-l-tartárico de l-N,N-dimetil-α-fenil-m-
dioxan-5-metilamina. La sal de ácido dibenzoil-l-tartárico
de l-N,N-dimetil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina se suspende
25 en agua destilada y se alcaliniza con una solución de hidró-
xido amónico. La mezcla básica se extrae con éter. Se lava
el extracto etéreo, se seca y evapora hasta formar un resi-
duo sólido. La l-amina sólida se recoge en éter y se trata
con cloruro de hidrógeno gaseoso para dar hidrocioruro de l-
30 N,N-dimetil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina puro después de re-
cristalizar de metanol/acetato de etilo.

421291

1 La actividad analgésica de los compuestos repre-
sentativos se determinó con dos técnicas en animales corrien-
tes. El ensayo de contorsiones del ratón utilizado era una
modificación del método en el que se observa la frecuencia
5 de las contorsiones [Hendershot y Sorsaith, J. Pharm. Exp. Ther.
125, 237 (1959)] después de la administración intraperitoneal
de ácido acético al 0,6 % [Koster y colaboradores, Fed. Proc.
Soc. Expt. Biol. 18, 412 (1959)]. Los ratones eran machos de
la variedad Cox, con un peso de 20-22 g. Se determinó el nú-
10 mero de contorsiones para cada grupo de 5 ratones durante un
periodo de 5-15 minutos después del tratamiento con ácido acé-
tico. El porcentaje de inhibición debido al tratamiento con
la droga se determinó por comparación con ratones de control.

15 El otro método analgésico era el ensayo de lati-
gazos de la cola de la rata descrito por Robbins, J. Amer.
Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 497 (1955). Las ratas eran hembras
de la variedad Sprague-Dawley con un peso de 70-90 g. En po-
cas palabras, la cola se mantiene sobre un asiento para colas
a temperatura controlada, próximo a una resistencia de nicro-
20 mo a través de la cual puede pasar una corriente. Un interrup-
tor utilizado para iniciar el paso de la corriente y calentar
el alambre pone en marcha simultáneamente un cronómetro. Cuan-
do el operario detecta un latigazo de la cola, se desconecta
el interruptor y se registra la latencia de la respuesta co-
25 mo "tiempo de reacción". La cola se coloca cerca del estímulo
constituido por la resistencia caliente durante un periodo
máximo de 30 segundos. Se experimentó con un grupo de 20 ra-
tas en un orden distribuido al azar. Se utilizaron 5 ratas
como mínimo para cada tratamiento y cada rata fué dosificada
30 y probada solamente una vez.

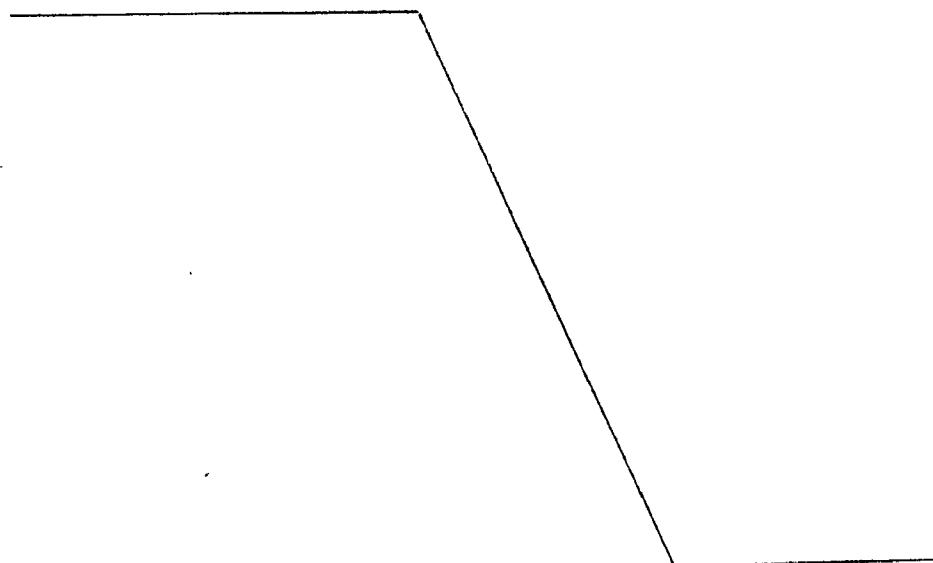
121291

1 La Tabla I dada más adelante contiene los resulta-
dos de los compuestos experimentales representativos como anal-
gésicos obtenidos por el procedimiento anterior. Las cuatro
5 primeras columnas de la Tabla I describen el compuesto par-
ticular detallado. Las 8 columnas siguientes contienen los
resultados obtenidos en el ensayo de contorsiones del ratón
y los resultados de los ensayos de latigazos de la cola de
la rata, tanto en administración oral como subcutánea. Las
10 columnas encabezadas con las letras TM ("tiempo analgésico
máximo") dan el tiempo en minutos después de la dosis al cual
se miden las respuestas analgésicas máximas. Las columnas en-
cabzadas "DE₅₀ (mg/kg)" dan las dosis (DE₅₀) en miligramos
por kilogramo (mg/kg) de peso corporal que producen un efec-
15 to analgésico máximo significativo en el 50 % de los animales
probados.

20

25

30



421291

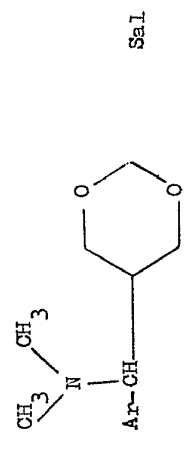
062127

062127

421291

TABLA I

Actividad analgésica in vivo de las m-dioxán-5-metilaminas



Contorsiones en el ratón

Forma	Fórmula		Subcutánea		Oral		Subcutánea		Oral	
	Ar	Sal	TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)	TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)	TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)	TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)
d.l	C ₆ H ₅	HCl	15	15	45	28	15	4,5	15	27
l	C ₆ H ₅	HCl	15	6	15	16	15	7,0	15	10 a 20
d.l	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Maleato	30	20	45	110	30	8,0	45	60
d.l	3-piridilo	2HCl	30	10	30	25	15	7,0	15	7,0

Letigazos de la cola de la rata

* TM es el tiempo analgésico máximo en minutos.

1

5

10

15

20

25

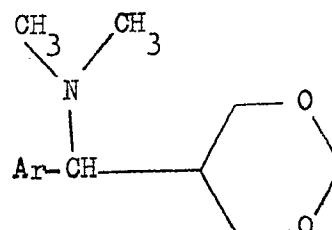
30

421291

421291

TABLA I

Actividad analgésica in vivo de las m-di



Sal

Contorsiones en el

Subcutánea

TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)	TM* (min)
-----------	--------------------------	-----------

10

Fórmula			Contorsiones en el		
Forma	Ar	Sal	TM* (min)	DE ₅₀ (mg/kg)	TM* (min)
dl	C ₆ H ₅	HCl	15	15	45
l	C ₆ H ₅	HCl	15	6	15
dl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Maleato	30	20	45
dl	3-piridilo	2HCl	30	10	30

15

* TM es el tiempo analgésico máximo en minutos.

20

25

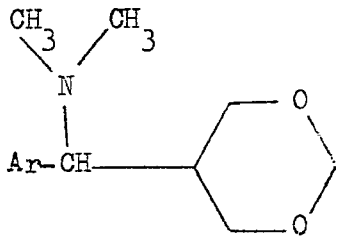
30

67177

TABLA I

421291

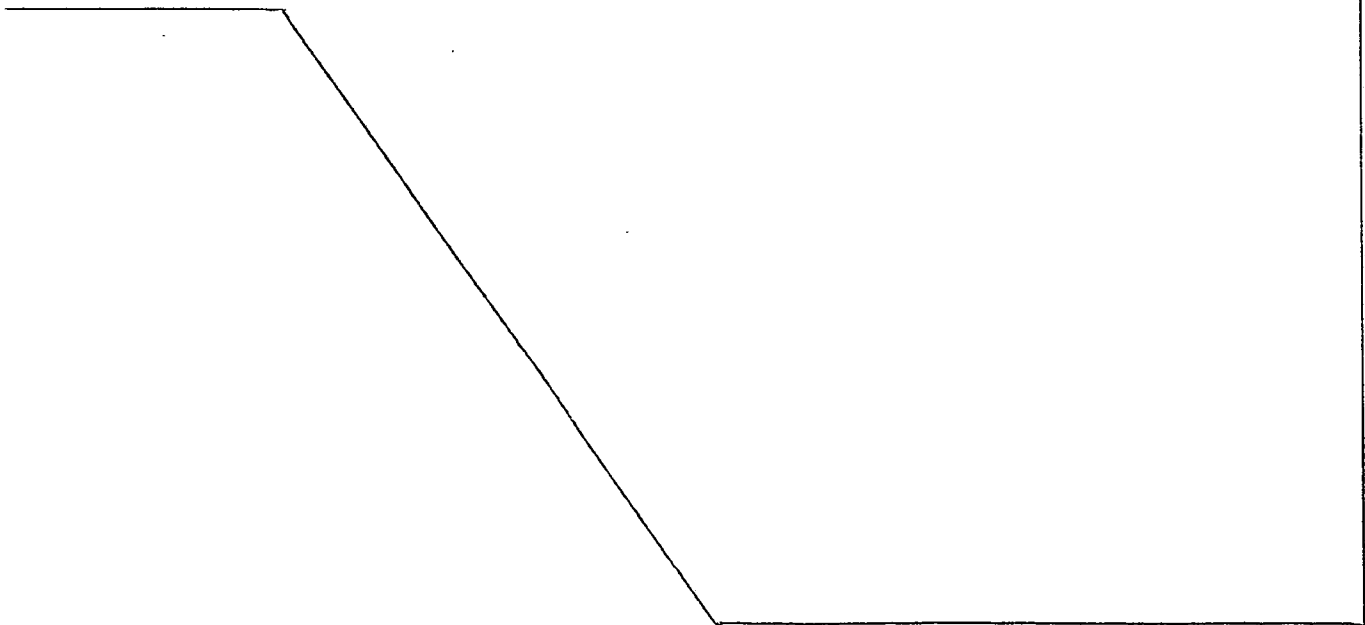
Actividad analgésica in vivo de las m-dioxán-5-metilaminas



Sal

	<u>Contorsiones en el ratón</u>				<u>Latigazos de la cola de la rata</u>			
	<u>Subcutánea</u>		<u>Oral</u>		<u>Subcutánea</u>		<u>Oral</u>	
	<u>TM*</u> (min)	<u>DE₅₀</u> (mg/kg)	<u>TM*</u> (min)	<u>DE₅₀</u> (mg/kg)	<u>TM*</u> (min)	<u>DE₅₀</u> (mg/kg)	<u>TM*</u> (min)	<u>DE₅₀</u> (mg/kg)
<u>Sal</u>								
HCl	15	15	45	28	15	4,5	15	27
HCl	15	6	15	16	15	7,0	15	10 a 20
Maleato	30	20	45	110	30	8,0	45	60
2HCl	30	10	30	25	15	7,0	15	7,0

ximo en minutos.



421291

1 Otros compuestos poseen una actividad analgésica
comparable aunque la dosis requerida para producir la analge-
sia varía de un compuesto a otro. Además, el tiempo de la ac-
ción analgésica máxima varía algo de un compuesto a otro. Mu-
5 chos de los compuestos son de acción corta, lo que constituye
una ventaja cuando es probable que el dolor sea de corta du-
ración. Los compuestos de esta invención son relativamente no
tóxicos porque su dosis analgésicamente efectiva es baja en
comparación con la dosis a la cual aparecen los síntomas de
10 toxicidad. En algunos de los compuestos, se desarrolla len-
tamente la tolerancia y la dependencia física es mínima.

 Como los compuestos son eficaces analgésicamente
por vía oral, se prefiere esta vía de administración. Estos
compuestos pueden ser administrados a una dosis no tóxica com-
15 prendida aproximadamente entre 1 y 200 mg/kg de peso corpo-
ral, como dosis única o como dosis múltiples, hasta que se
ha alcanzado el resultado terapéutico deseado. Para la admi-
nistración oral, el compuesto puede introducirse en cápsulas
de gelatina telescópicas vacías, con o sin medios diluyentes
20 farmacéuticos convencionales. Los compuestos también pueden
mezclarse con diversos excipientes, ligantes, etc y comprimir
se en tabletas. Además, también es posible administrar los com-
puestos por vía oral en una suspensión o en soluciones acuo-
sas de sus sales de adición de ácido.

25 Son ilustrativas de las m-dioxan-5-metilaminas ob-
tenidas en esta invención las siguientes:

- α-(4-acetoxifenil)-N,N-dimetil-m-dioxan-5-metilamina,
- N-alil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina,
- N-alil-α-fenil-m-dioxan-5-metilamina,
- 30 α-(4-benciloxifenil)-N,N-dimetil-m-dioxan-5-metilamina,

421291

- 1 N,N-dimetil- α -(4-clorofenil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dibutil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dimetil- α -(2,4-diclorofenil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dimetil- α -(4-trifluormetilfenil)-m-dioxan-5-metilamina,
5 N,N-dimetil- α -(4-fluorfenil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dimetil- α -(4-hidroxifenil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dimetil- α -(3-metoxifenil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N-dibutilamino- α -(3-piridil)-m-dioxan-5-metilamina,
N-metil-N-butil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina,
10 N-metil-N-etil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina,
N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina,
N-metil- α -(3-piridil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N,4-trimetil- α -(3-piridil)-m-dioxan-5-metilamina,
N,N,5-trimetil- α -(3-piridil)-m-dioxan-5-metilamina,
15 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

EJEMPLO 1

Preparación de hidrocioruro de N,N,5-trimetil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina

- 20 (A) 5-Benzoil-5-metil-m-dioxano.- Se disuelven 9 g
(0,30 moles) de paraformaldehido en 100 ml de acetonitrilo
calentando suavemente y a la mezcla se añaden 13,4 g (0,10
moles) de propiofenona. Se enfría la mezcla en un baño de hie
lo y se añaden gota a gota, a unos 0°C, 15 g (0,10 moles) de
25 eterato de trifluoruro de boro. La solución se vuelve turbia.
La mezcla turbia se clarifica por ebullición durante unos 15
minutos sobre el baño de vapor. La solución hervida se agita
en una mezcla de hielo y solución saturada de bicarbonato
sódico. La capa ambarina que se separa de la masa fundida acu
30 sa se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua,

47291

1 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío
para dar 17 g de aceite. Se destila este último y se recoge
la fracción que hierve entre 120 y 130°C (0,40 mm). La frac-
ción bidestilada, p.e. 118-122°C (0,40 mm), cristaliza. El
5 rendimiento de 5-benzoil-5-metil-m-dioxano, p.f. 84°C aproxi-
madamente, es de 2,1 g después de recrystalizar de acetona/he-
xano.

Análisis para $C_{12}H_{14}O_3$:

Calculado : C, 69,88; H, 6,84

10 Encontrado: C, 70,08; H, 6,62

(B) 5-Benzoil-5-metil-m-dioxan-oxima.- Se calientan
a reflujo durante 3 horas 2 g de 5-benzoil-5-metil-m-dioxano
y 2 g de hidrocioruro de hidroxilamina en 10 ml de etanol y
10 ml de piridina. Se evapora la mezcla a sequedad en vacío y
15 el residuo se trata con 10 ml de agua. Se recoge la oxima y
se recrystaliza de etanol acuoso para dar 1,5 g de 5-benzoil-
5-metil-m-dioxan-oxima, p.f. 144°C aproximadamente.

Análisis para $C_{12}H_{15}NO_3$:

Calculado : C, 65,14; H, 6,83

20 Encontrado: C, 65,36; H, 6,93

(C) 5-Metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina.- Se cu-
bren 1,37 g (0,036 moles) de hidruro de litio y aluminio con
100 ml de tetrahidrofurano seco (THF). A la suspensión de hi-
druro agitada se añaden gota a gota 4,0 g (0,018 moles) de 5-
25 benzoil-5-metil-m-dioxan-oxima disueltos en 50 ml de THF.
La mezcla agitada se calienta a reflujo durante una hora y
después se enfría. La mezcla se descompone con solución sa-
turada de cloruro amónico y se decanta la fase acuosa. El re-
30 siduo se trata dos veces con éter. Se evapora el éter y el
residuo se recoge de nuevo en éter. El hidrocioruro se pre-

1 para por tratamiento de la solución etérea con cloruro de hi-
drógeno gaseoso. La sal se disuelve en agua y la fase acuo-
sa se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua.
5 La fase acuosa y las aguas de lavado se combinan y alcalini-
zan con hidróxido amónico. La solución básica se extrae con
éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y se trata con cloruro de hidrógeno
gaseoso para dar la sal del producto. El rendimiento de hi-
drocloruro de 5-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina, p.f.
10 235°C aproximadamente (desc.), es de 2,26 g después de re-
cristalizar de metanol/acetato de etilo.

Análisis para $C_{12}H_{17}NO_2.HCl$:

Calculado : C, 59,13; H, 7,44

Encontrado: C, 59,07; H, 7,56

15 (D) Hidrocloruro de N,N,5-trimetil- α -fenil-m-dioxan-
5-metilamina.- Se convierten en la base libre 5 g de hidro-
cloruro de 5-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina disolviendo
la sal en agua, alcalinizando con hidróxido amónico y extra-
yendo la solución básica con éter. El extracto etéreo se la-
20 va con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
evapora para dar la base libre en forma de aceite. Este últi-
mo se recoge en 25 ml de ácido fórmico al 90 % frío. Se aña-
den 25 ml de formaldehido acuoso al 38 % a la mezcla de reac-
ción fría y la mezcla se calienta en baño de vapor durante
25 unas 12 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre otra mez-
cla de agua y hielo y se alcaliniza con hidróxido sódico di-
luído. La solución acuosa básica se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro y se evapora hasta formar un aceite. La sal, se pre-
30

421291

-17 -

1 para tratando una solución etérea del aceite con cloruro de
hidrógeno gaseoso. El rendimiento de hidrocioruro de N,N,5-
trimetil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina, p.f. 195°C aproxima-
5 damente, es de 3,0 g después de recristalizado de metanol/ace-
tato de etilo.

Análisis para $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 61,87; H, 8,16; N, 5,15

Encontrado: C, 61,74; H, 8,41; N, 4,98

EJEMPLO 2

10 Preparación de hidrocioruro de N-alil-N-metil- α -fenil-m-dio-
xan-5-metilamina.

(B) Preparación del hidrocioruro de
N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina.- Una mezcla de 5,5 g
15 (0,025 moles) de N,N-dimetil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina y
4,5 g (0,025 moles) de azodicarboxilato de dietilo se deja en
reposo durante la noche en 100 ml de benceno. La mezcla de
reacción se evapora a vacío y al residuo se añaden 50 ml de
cloruro amónico saturado. Se agrega etanol suficiente para
20 obtener una solución homogénea y la mezcla se calienta en un
baño de vapor durante 5 horas. La mezcla enfriada se extrae
con éter. La fase acuosa se alcaliniza con hidróxido amónico
y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío has-
25 ta formar un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de
sílice empleando una mezcla de acetato de etilo y benceno
(1:4) como eluyente. En primer lugar eluyen alrededor de 3 g
del material de partida. Continuando la elución con acetato
de etilo se obtienen 2 g de un aceite. Se prepara la sal tra-
30 tando una solución etérea de aceite con cloruro de hidrógeno

421291

1 gaseoso para dar 1,1 g de hidrocioruro de N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina, p.f. 183-184°C aproximadamente, después de recristalizado de metanol/acetato de etilo.

5 Análisis para $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 59,13; H, 7,44; N, 5,75

Encontrado: C, 58,90; H, 7,51; N, 5,64

(C) Hidrocioruro de N-alil-N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina.- Se calienta a reflujo una mezcla de 2,1 g (8,65 milimoles) de N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina, 1,05 g (8,65 milimoles) de bromuro de alilo y 0,59 g (4,32 milimoles) de carbonato potásico en 100 ml de acetona, durante varias horas. La mezcla se evapora y el residuo se recoge en agua. La fase acuosa se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta formar un aceite. El producto se separa del material de partida por cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo como eluyente. La sal se prepara por reacción de una solución etérea de la base libre con cloruro de hidrógeno gaseoso para dar 1,2 g de hidrocioruro de N-alil-N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina, p.f. 193-195°C aproximadamente.

25 Análisis para $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 63,48; H, 7,81; N, 4,94

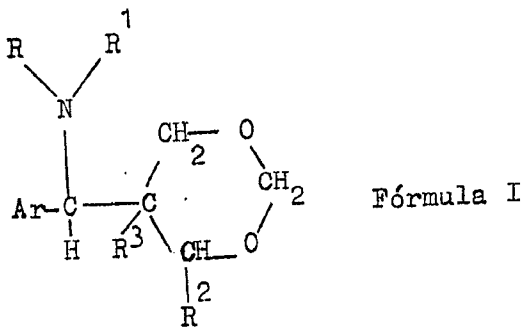
Encontrado: C, 63,26; H, 7,84; N, 4,88

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

30

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de m-dioxan-5-metilaminas de fórmula:



10 donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alqueniilo C₂-C₄;

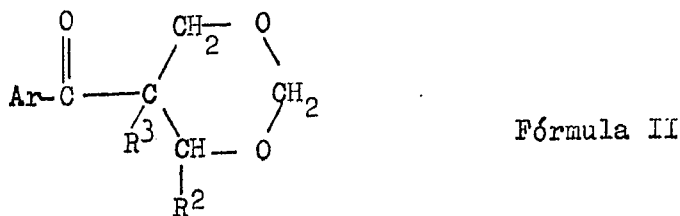
R¹ es alquilo C₁-C₄ o alqueniilo C₂-C₄;

R² y R³ son hidrógeno o metilo o

15 Ar es fenilo, halofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, tri
fluormetilfenilo, hidroxifenilo, acetoxifenilo, ben-
ciloxifenilo o 3-piridilo;

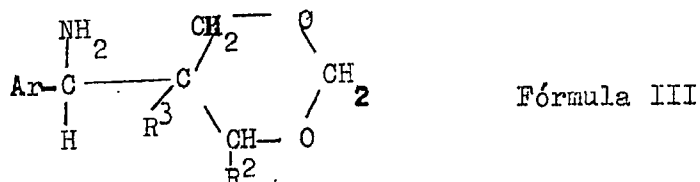
con la limitación de que, cuando R² es metilo, R³ es hidró-
geno y cuando R³ es metilo, R² es hidrógeno;

20 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto de fórmula:



25

con hidroxilamina y reducir el compuesto formado, para for-
mar un compuesto de fórmula



30

1 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con formaldehí
do y ácido fórmico para dar el correspondiente compuesto
 α -dimetilamino, y si se desea, desmetilizar R o R' y
alquilar o alquenilizar el sustituyente desmetilado.

5 2.- Un procedimiento según la reivindica
ción 1, para la preparación de N,N,5-trimetil- α -fenil-1-m-dio
xan-5-metilamina, caracterizado por hacer reaccionar 5-ben
zoil-5-metil-m-dioxano con hidroxilamina en presencia de
10 etanol y piridina para formar 5-benzoil-5-metil-m-dioxan
oxima, hacer reaccionar la oxima resultante con hidruro de
litio y aluminio, en presencia de tetrahidrofurano para
formar 5-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina y hacer
reaccionar la metilamina resultante con formaldehido y
ácido fórmico.

15 3.- Un procedimiento según la reivindica
ción 1, caracterizado por hacer reaccionar N,N-dimetil- α -
fenil-m-dioxan-5-metilamina con azodicarboxilato de dietilo
con lo que el grupo metilo de R es separado, y hacer reac
20 cionar la N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-metilamina resultante
con bromuro de alilo en presencia de carbonato potásico y
acetona para formar N-alil-N-metil- α -fenil-m-dioxan-5-me
tilamina.

25 4.- Se reivindica por último como objeto so
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli
cita: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE M-DIOXAN-5-
METILAMINAS ":

421291

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Diciembre de 1973

5

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25



30