

Int. Cl.ª: C07C // A61K

18 OCT. 1976

9761



CONCEDIDA

Nº 433.464

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,

Chuo-ku, TOKIO, Japón.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN
DERIVADO DE 1-BENZOILOXI-2-DIMETIL-AMINOBEN
ZOCICLOALCANO.

Prioridad: Patente japonesa n.º 98495/1971 del 6-12-71
100049/1971 del 10-12-71



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

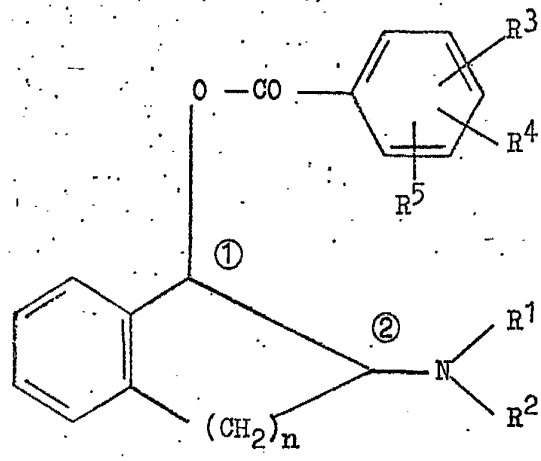
10

15

20

25

30



(III)

donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R² representa un grupo alquilo inferior; R³, R⁴ y R⁵ 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)-



1 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.

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

10 Los derivados de 1-benzoiloxi-2-alquil(inferior)-aminobenzoilcicloalcano 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 gastroatonia.

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).

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



1

5

10

15

20

25

30

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

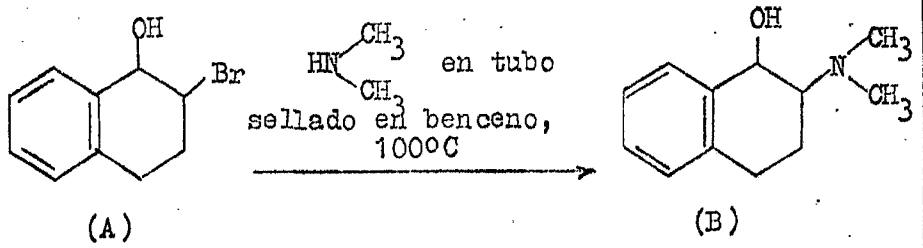
Recientemente, J.M. Glassman y colaboradores han desarrollado la N,N-dietil- β -benzoiloxifenetilamina con excelente acción anestésica local al pH gástrico (patente estadounidense nº 3.499.087) pero este compuesto todavía no ha sido vendido o comercializado.

Los inventores han realizado diversos estudios a nivel técnico, basados en la consideración de que incluso aunque las medicinas ejerzan una acción anestésica local, son insuficientes para curar los síntomas gástricos causados por la gastritis y para este fin deben ejercer un efecto de estimulación de la motilidad gástrica y como resultado de ello, los inventores han descubierto que los compuestos de fórmula (III) de esta invención ejercen una excelente acción anestésica local incluso al pH gástrico y acción analgésica y son medicamentos bastante adecuados para curar los síntomas gástricos producidos por la gastritis aguda o crónica, en comparación con los anestésicos locales conocidos, N,N-dietilamino- β -benzoiloxifenetilamina, etc.

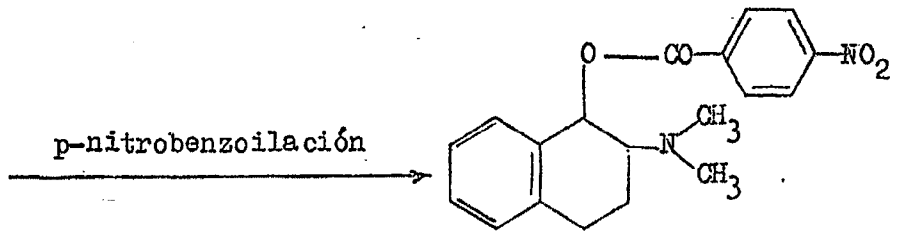
En relación con los compuestos de esta invención descritos por la fórmula (III), J. von Braun y colaboradores han informado que la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina se obtiene por el método indicado a continuación:

23 JUN 1952

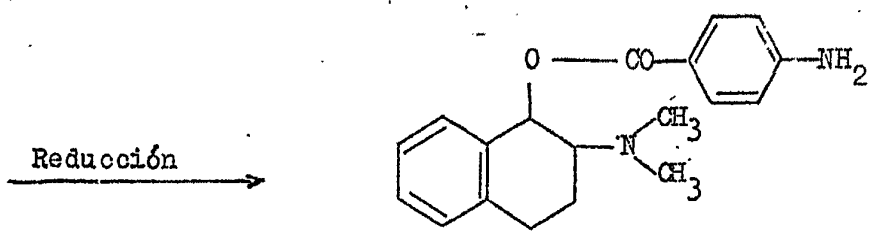
1



5



10



15

20

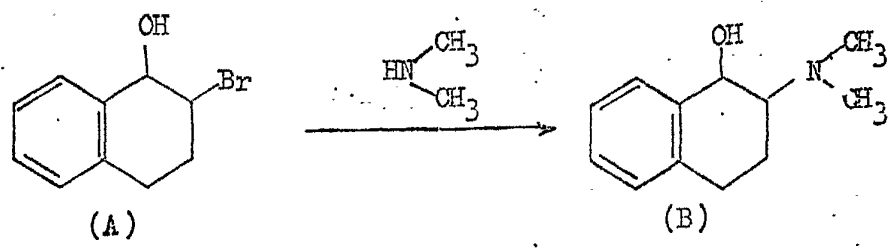
y además se obtiene 2-dimetilamino-1-p-nitrobenzoiloxitetralina con un punto de fusión de 112°C por p-nitrobenzoilación de la tetralina antes obtenida y también se obtiene 2-dimetilamino-1-p-aminobenzoiloxitetralina por reducción del producto anterior (Ber., 55, 3648 (1921)). Además, F. Straus y colaboradores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

25

30



1

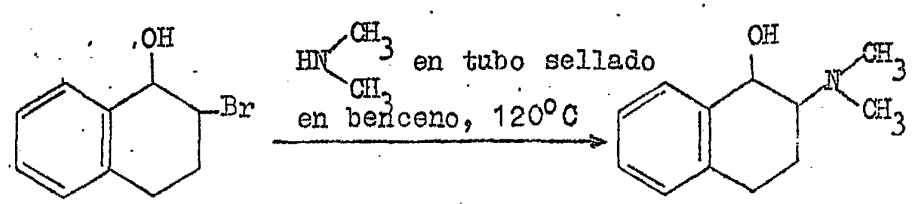


5

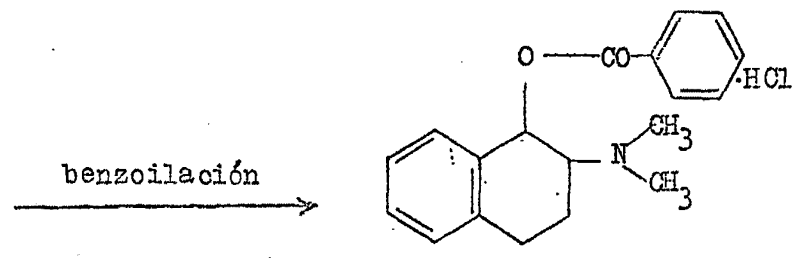
(Ber., 54, 40 (1921)).

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 hidrocioruro 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)).

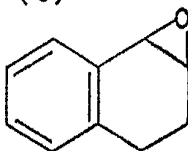
25

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 (3) dada por ellos mis

30



1 mos y F. Straus y colaboradores respecto al producto obtenido 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)



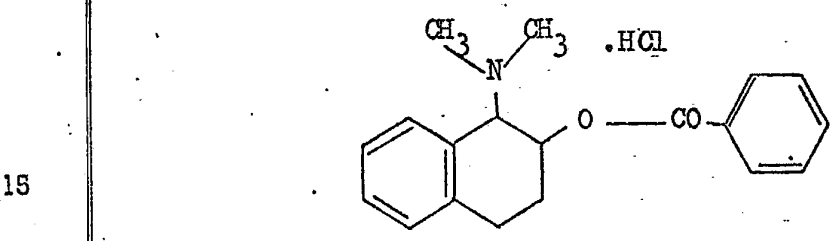
no era la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina sino, de hecho, la 2-hidroxi-1-dimetilaminotetralina (Ber., 63, 3052 (1930)).
10 Por consiguiente, es evidente que también el compuesto dimetilamínico citado por A. González y colaboradores es de hecho la 2-hidroxi-1-dimetilaminotetralina ya que se obtuvo por 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 método indicado por A. González y colaboradores, es decir, cuando 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°C en un tubo sellado fué sometida a benzoilación de acuerdo con las instrucciones, se obtuvo un compuesto benzóilico que se
25 colorea y descompone a $178-180^\circ\text{C}$ cerca del punto de fusión de 176°C descrito en dicho trabajo. Asimismo, cuando el compuesto se somete a p-nitrobenzoilación, se obtiene un compuesto p-nitrobenzóilico con un punto de fusión de 112°C . El
30 punto de fusión del compuesto obtenido coincide con el punto de fusión del compuesto p-nitrobenzóilico descrito en el



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 benzóilico
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 hidrocioruro 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-
25 o 2-p-aminobenzoiloxi-1-dimetilaminotetralina.

30 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
suplementarias citadas de los inventores que la entidad del



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-acetamido-1-tetralona, reducción de la tetralona con NaBH_4 para formar 2-acetamido-1-hidroxitetralina y después liberación del grupo acetilo (J.Chem.Soc. (C), 288 (1967)).

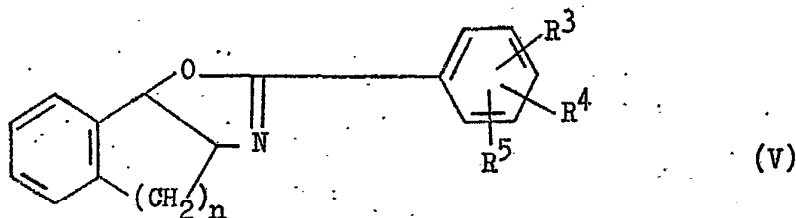
10 Los inventores han conseguido obtener auténtica 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina por reacción de la 2-amino-1-hidroxitetralina obtenida por el método mencionado con formaldehído y ácido fórmico y además obtener 1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina por benzoilación de la 1-hidroxi-2-dimetilaminotetralina así obtenida. Como ya se ha mencionado, también se ha descubierto que los compuestos así preparados 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 hidrocioruro de 2-benzoiloxi-1-dimetilaminotetralina) obtenido 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 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 obtenido en esta invención es de 203-204°C en la forma cis (Ejemplo 1) y de 79°C en la forma trans (Ejemplo 2). Además, el punto de fusión de la mal llamada 2-dimetilamino-1-p-nitro-



1 benzoiloxitetralina (correctamente 1-dimetilamino-2-p-nitro-
benzoiloxitetralina) preparada por J. von Braun y colabora-
dores era de 112^oC 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, pueden ser obtenidos
calentando los derivados de oxazolidina representados por la
fórmula



donde R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos anteriormente, junto
con las cantidades calculadas o en exceso de formaldehído y
ácido fórmico.

15 El grupo R¹ del compuesto de esta invención descrito
en la fórmula (III) puede ser un átomo de hidrógeno e un gru-
po alquilo inferior tal como metilo, etilo, isopropilo, iso-
butilo, terc-butilo, amilo, etc. Asimismo, el grupo R³ com-
prende un grupo alquilo inferior como metilo, etilo, isopro-
20 pilo, isobutilo, terc-butilo, y amilo. Los grupos R³, R⁴ y
R⁵, son iguales o diferentes entre sí y cada uno de ellos re-
presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno como clo-
ro, bromo, etc., un grupo alquilo inferior como metilo, eti-
lo, isopropilo, terc-butilo y amilo, un grupo alcoxi inferior
como metoxi, etoxi, etc., un grupo amino sustituido como mo-
25 nometilamino, monoetilamino, dimetilamino, dietilamino, ace-
toamino, carbobenzoxiamino, amino, fenilo, y nitro.

Los ejemplos prácticos de los compuestos de esta inven-
ción representados por la fórmula (III) son los siguientes:
cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,
30 trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina,



- 1 cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano,
trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminoindano,
cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminobenzocicloheptano,
trans-1-benzoiloxi-2-dimetilaminobenzocicloheptano,
- 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,
- 25 cis-1-(4-acetamino-5-cloro-2-metoxibenzoiloxi)-2-dimetilami-
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-



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,
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-
15 tilaminoindano (muestra B), que son los compuestos de esta
invención, con las de los conocidos compuestos hidrocloruro
de N,N-dietil-β-benzoiloxifenetilamina (patente estadouni-
dense nº 3.499.087) (muestra C), lidocaína (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 Quí-
mica, 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



1 la muestra.

La concentración efectiva al 50 % (CE₅₀) se obtiene a partir de las curvas de dosis-respuesta de cada muestra. Los resultados se encuentran en las siguientes Tablas I y II.

5

TABLA I

(Concentración efectiva al 50 % a pH 6)

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

10

^x Límite de confianza al 95 %

15

TABLA II

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

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

20

^x Desviación típica.

25

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).

30



23 JUN 1976

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

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

20

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

Los valores de la DL₅₀ 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. (sigue en pag 33 línea 6)



EJEMPLO 1

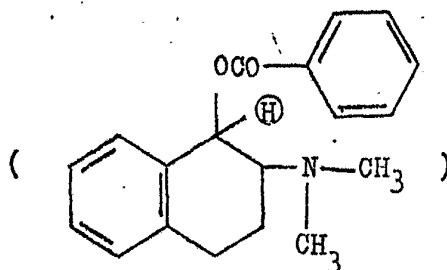
A una mezcla de 2 ml de ácido fórmico al 85 % y 2 ml de formalina al 37 % se añaden 2 g de cis-2-fenil-3a,4,5,9b-tetrahidronafto [2,1-d]oxazol y la mezcla se calienta a 100-105°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se combina con 10 ml de agua y, después de alcalinizar la mezcla con solución acuosa 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 destila dando 0,97 g de hidrocioruro de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilamino-tetralina, con un punto de fusión de 211-212°C.

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:	68,64	6,61	4,35

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

Espectro de resonancia magnética nuclear





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 conteni-
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

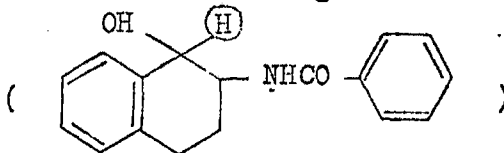
20

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-
druo 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





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 pun-
 to 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-hidroxitetrali-
 na 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
 15 de carbonato sódico y después se extrae con 20 ml y a con-
 tinuación 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.

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 2

25 A 2 g de sulfato de cis-2-amino-1-benzoiloxitetra-
 lina se añaden 2 ml de ácido fórmico al 85 %, 2 ml de forma-
 lina 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 só-
 30 dico, el producto se extrae con 20 ml y después con 10 ml
 de cloroformo. Los extractos se combinan y se secan sobre

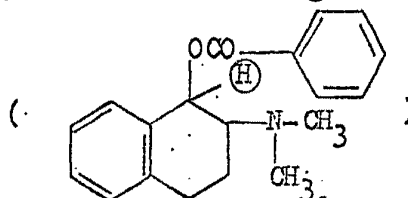


1 sulfato magnésico anhidro. Después de añadir a la solución
 cloruro de hidrógeno etanólico, el disolvente se separa
 por destilación para dar 1,3 g de cristales de hidrocioruro
 de cis-1-benzoiloxi-2-dimetilaminotetralina, con un punto
 5 de fusión de 211-212°C.

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

Espectro de resonancia magnética nuclear

10



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

15

No se observa absorción de $\tau = 3,56$ (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.

25

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

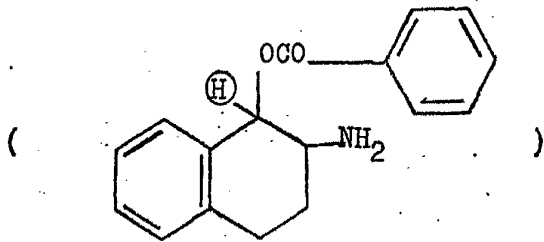
	<u>C %</u>	<u>H %</u>	<u>N %</u>
Calculado :	62,75	5,89	4,30
Encontrado:	62,76	5,61	4,25



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.

10

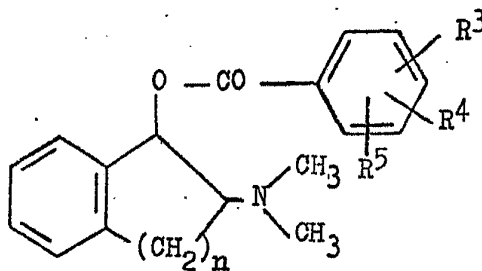
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

RELVINDICACIONES

15

1. Un procedimiento para la producción de un derivado de 1-benzoiloxi-2-dimetilaminobenzocicloalcano representado por la fórmula:

20



25

donde R^3 , R^4 , y R^5 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 calentar el derivado

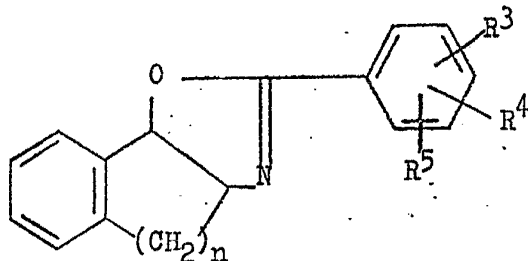
30



1

de oxazolidina representado por la fórmula:

5



donde R³, R⁴, R⁵ y n son los definidos anteriormente, junto con formaldehído y ácido fórmico.

10

2. 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-BENZOILOXI-2-DIMETIL-AMINO BENZOCICLOALCANO".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

20

Madrid 31 de diciembre 1974
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30