



274327

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS  
DE 1,5-BENZODIOXEPANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY  
A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

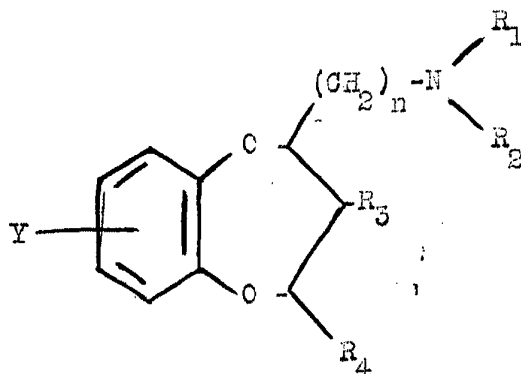
Este invento se refiere a un procedimiento para la  
preparación de nuevos compuestos de 1,5-benzodioxepano que  
presentan valiosas propiedades farmacológicas.

Estos nuevos compuestos de 1,5-benzodioxepano son  
5. compuestos de la fórmula general I



4327

5.



(I)

10. en que

$\text{NR}_1\text{R}_2$  significa el grupo amino o un grupo amino alifático o heterocíclico mono- o di-sustituído,

15.

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  significan, independientemente uno de otro hidrógeno o un radical alquilo inferior,

$\text{Y}$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y

$\underline{n}$  significa 1, 2, 3, 4 o 5,

20.

y sus sales atómicas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Sorprendentemente se ha descubierto que tales compuestos tienen acción bloqueadora adrenérgica, o sea que inciden ciertas reacciones excitativas por estimulación adrenérgica.

25.

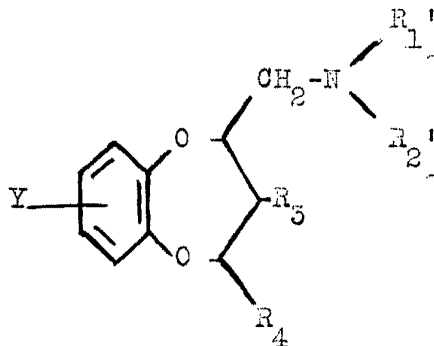
Además, los compuestos de la fórmula general I disminuyen la presión sanguínea y pueden hallar empleo, por lo tanto, como hipotensores.

Entre los compuestos abarcados por la fórmula general I se prefieren los compuestos de la fórmula general Ia



274327

5.



(Ia)

10.

en la que

$R_3, R_4$  e Y tienen el significado expresado antes, y  
 $NR_1R_2$  significa el grupo amino, hidrazino o ureido, un grupo alquilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alkenilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialkilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo dialkilamino o dialkenilamino con 5 átomos de carbono a lo sumo por radical alquilo o respectivamente alkenilo, un grupo dialkilaminoalkilamino con 5 átomos de carbono a lo sumo por radical alquilo, un grupo dialkilcarbamoilmetil-alkilamino con 1 a 5 átomos de carbono por grupo alquilo, un grupo piridilamino, un grupo 1-piperacinilo, un grupo 4-morfolinilo substituído optativamente por radicales alquilo con 5 átomos de carbono a lo sumo o radicales fenilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo pirimidinilamino, un grupo quinonilamino, un grupo benzoxazolilamino substituído por cloro o un grupo quinolilamino

15.

20.

25.

30.



74327

o isoquinolilamino substituído por radicales alcoxi con 5 átomos de carbono a lo sumo, o un radical 1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolino.

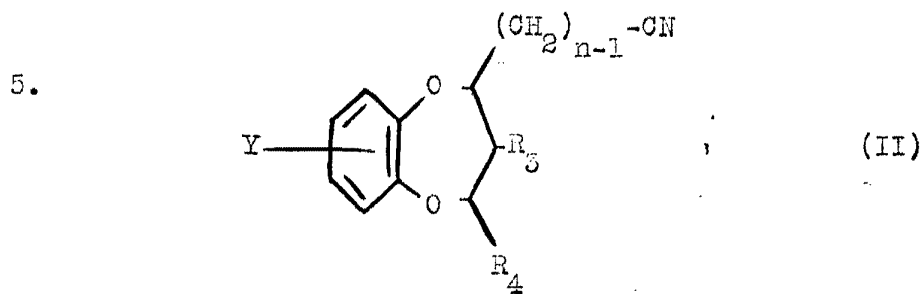
Estos compuestos de 1,5-benzodioxepano son deriva-

5. dos de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina (Patterson, Capell and Walker, The Ring Index, American Chemical Society, 1960, sistema nº 1836). El substituyente  $NR_1R_2$  puede tener entonces, por ejemplo, los significados siguientes: el grupo amino insubstituído, un grupo monoalkilamino como vg. un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, butilamino secundario, butilamino terciario o amilamino, un grupo monoalquenilamino como vg. un grupo alilamino o crotilamino, lo mismo que un grupo amino substituído por un radical heterocíclico, como por ejemplo un grupo 2-piridilamino, 4-piridilamino, benzotiazolil-(2)-amino, benzoxazolil-(2)-amino o indolil-(2)-amino como grupo amino heterocíclico monosubstituído, o un radical 1-pirrolidinilo, piperidino o 1-piperacinilo como ejemplos de un grupo amino heterocíclico bisubstituído.
10. La designación "inferior" para los radicales alquilo o alcoxi de los substituyentes  $R_3$ ,  $R_4$  y Y abarca los radicales con 1 a 5 átomos de carbono.
15. Para la preparación de los compuestos de este invento de la fórmula general I, un nitrilo de la fórmula general II
20. 25.

25. ral II



274327

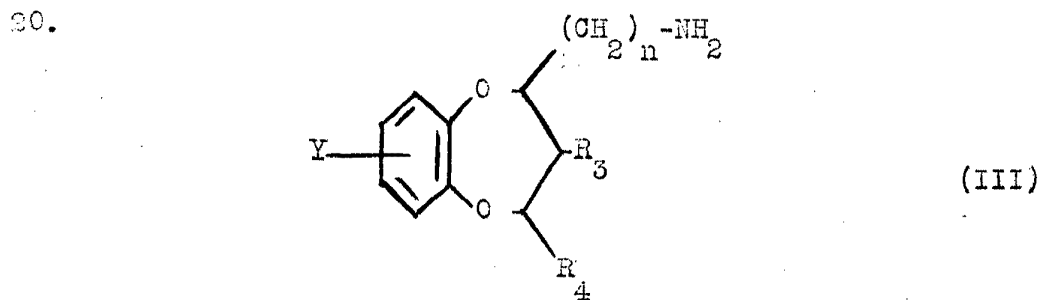


10.

en que

$R_3$ ,  $R_4$ , Y y  $n$  tienen el significado ya expresado,

15. se reduce por vía catalítica o química a una amina de la fórmula general III



25.

en que

$R_3$ ,  $R_4$ , Y y  $n$  tienen el significado ya expresado,

30.



274327

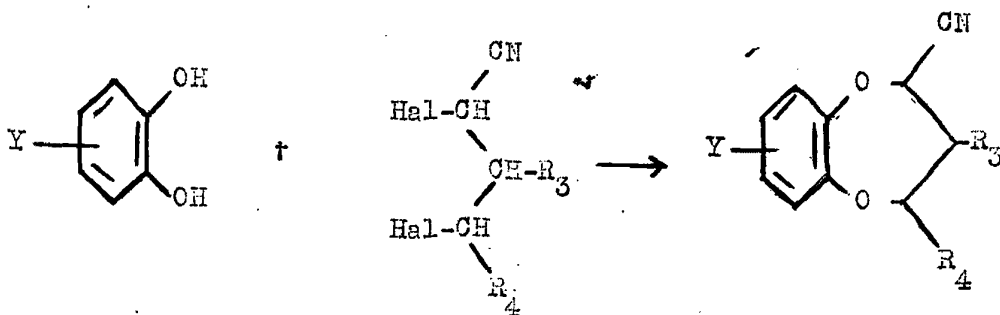
y, si se desea, se transforma el grupo amino libre,  $-NH_2$ , de manera ya de sí conocida, en un grupo amino sustituido,  $NR_1R_2$ .

5. La reducción del grupo nitrilo por medio de hidrógeno excitado catalíticamente puede realizarse, por ejemplo, en presencia de catalizadores de platino. La reacción es también posible con ayuda de un catalizador de níquel Raney en presencia de amoníaco, en cuyo caso se origina de modo prácticamente exclusivo la amina primaria deseada. Pero la reducción puede efectuarse también por vía química, vg. con sodio y alcohol. La reducción a amina primaria da un rendimiento sumamente bueno con hidruro de litio/aluminio, el cual se emplea ventajosamente en un disolvente de índole etérea.
- 10.

15. La introducción de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  en el grupo amino primario puede efectuarse, por ejemplo, mediante alquilación reductora con ayuda de un aldehído o una cetona, o también mediante reacción de Leuckart.

20. Los nitrilos de ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico necesarios para ello se obtienen por cierre del anillo de una pirocatequina, apropiadamente sustituida; con un nitrilo de ácido 2,4-dihalogen-butírico, según el siguiente esquema formulístico.

25.





en que

$R_3$ ,  $R_4$  e Y tienen el significado ya expresado.

- Este esquema formulístico esboza la preparación de
5. los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos preferidos de la fórmula general Ia. La preparación de nitrilos de ácido 1,5-benzodioxepan-2-alcancarboxílico que entre la función carboxílica y el anillo heterocíclico poseen todavía uno, dos, tres o cuatro grupos metileno, se efectúa
10. por análogo cierre de anillo de la pirocatequina con derivados, apropiadamente substituídos de ácido 3,5-dihalogen-valeriánico, ácido 4,6-dihalogen-caprónico, ácido 5,7-dihalogen-enántico, ácido 6,8-dihalogen-caprílico o ácido 7,9-dihalogen-pelargónico. Por lo demás, los grupos metileno pueden
15. incorporarse también de manera ya de sí conocida por prolongación de la cadena, Por ejemplo, a partir del nitrilo del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico, se puede sintetizar, según Arndt-Eistert, el nitrilo del ácido 1,5-benzodioxepan-2-acético, y a partir de éste, también en reacción análoga,
20. el nitrilo del ácido 1,5-benzodioxepan-propiónico.

- Con los ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etan-
25. disulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumarico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico, así como con otros ácidos apropiados, las bases de este invento forman sales que en parte presentan buena so-
30. lubilidad en agua.



271327

Los ejemplos que siguen explican con más detalle el procedimiento de este invento. Los datos de temperatura se refieren a la escala Celsius.

5. EJEMPLO 1.

a) Ester etílico del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico

Una mezcla de 55 g de pirocatequina y 60 g de carbonato potásico anhidro en 500 cc de acetona se trata con 34,25 g de éster etílico del ácido 2,4-dibromobutírico, efectuando la adición gota a gota, y se hierven en reflujo. De la misma manera se añaden otras tres porciones de 60 g de carbonato potásico y 34,25 g de éster dibromico. Se prosigue la reacción durante 18 horas y luego se filtra la mezcla, se la concentra a pequeño volumen y se la diluye con agua fría. El aceite que se separa se extrae con éter, se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo oleoso se destila a temperatura de 112-121° y presión de 0,5 mm de Hg y da 33 g (30%) de un aceite incoloro;  $n_D^{25}$  1,5203.

20. b) Amida del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico

Una mezcla de 2 g del éster etílico anterior, 10 cc de hidróxido amónico concentrado y 5 cc de etanol se sacude energicamente durante algunos minutos y luego se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. El material cristalino que se precipita se separa por filtración, se lava con un poco de agua fría y se seca al aire. El rendimiento es de 0,9 g (30%) y el punto de fusión es de 166-169°. El producto se recristaliza en etanol diluido y forma así pequeñas agujas incoloras que funde a 169-170°.

30. c) 2-ciano-1,5-benzodioxepano



- Una solución de 6,6 g (0,034 moles) de 1,5-benzodioxepan-2-carboxamida (véase el ejemplo 1b), 60 cc de  $\text{POCl}_3$  y 100 cc de tolueno anhidro se hierve en reflujo durante 18 horas, luego se enfría y se vierte sobre hielo.
5. Se extrae la mezcla con tolueno y los extractos toluénicos combinados se lavan con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y con agua, luego se secan y a continuación se concentran bajo presión reducida, con lo que quedan 4,9 g de un aceite. De él se obtienen, por destilación, 3,3 g (56%) del nitrilo deseado.
10. Punto de ebullición, 116-118°/0,4 Torr,  $n_D^{23}$  1,5407.

d) Clorhidrato de 2-aminometil-1,5-benzodioxepano

- A una mezcla de 1,52 g (0,04 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  en 50 cc de éter anhidro, se añaden 3,0 g (0,017 moles) del
15. 2-ciano-1,5-benzodioxepano obtenido antes. Esta mezcla se agita en reflujo durante 20 horas y luego se acaba como de ordinario. Se obtienen 0,62 g de un aceite cuya destilación da 0,4 g (13,3%) de 2-aminometil-1,5-benzodioxepano, de punto de ebullición 100-101°/0,35 Torr,  $n_D^{24}$  1,5503. El clorhidrato,
20. preparado de manera ordinaria, funde con descomposición a 311-312°.

E J E M P L O 2.

Clorhidrato de 2-butilaminometil-1,5-benzodioxepano

25. A una solución de 3,4 g (0,019 moles) de 2-aminometil-1,5-benzodioxepano en 35 cc de benceno anhidro y 10 cc de piridina, se añaden gota a gota, con buena agitación y al mismo tiempo que se hierve la mezcla en reflujo, 3,5 g (0,019 moles) de yoduro de n-butilo. Al cabo de 5 horas de
30. agitación en reflujo, la solución, enfriada, se lava con so-



274327

- lución de  $\text{NaHCO}_3$  y con agua. Después de secar, se concentra hasta obtener un aceite, que se recoge en éter anhidro. La insuflación de gas HCl seco precipita el clorhidrato (1,1 g, 21,6%), que funde a 209-210°. Recristalizado en etanol/éter, el producto funde a 218-219°.

E J E M P L O 3.

Clorhidrato de 2-butilaminometil-1,5-benzodioxepano, preparado por alquilación reductora.

10. Una solución de 24,0 g (0,134 moles) de 2-amino-  
metil-1,5-benzodioxepano y 9,6 g (0,134 moles) de aldehído  
n-butírico en 150 cc de etanol se hidrogena en presencia de  
una pequeña cantidad de catalizador de carbón paladiado. Ter-  
minada la reacción, se filtra para separar el catalizador y  
15. se elimina el disolvente. El aceite viscoso que queda se di-  
suelve en éter anhidro y se trata con gas HCl seco, con lo  
que se obtienen 12,4 g (34%) de cristales incoloros, de pun-  
to de fusión 210-211°. Recristalizado en etanol/éter, el pro-  
ducto funde a 228-229° (véase el ejemplo 2).
20. De manera análoga se obtienen:
- el clorhidrato de 2-etilaminometil-1,5-benzodioxepano,  
de punto de fusión 193-195°;
  - el clorhidrato de 2-isopropilaminometil-1,5-benzodioxepano,  
de punto de fusión 188-189°;
  - 25. - el clorhidrato de 2-alilaminometil-1,5-benzodioxepano, de  
punto de fusión 207-208°;
  - el clorhidrato de 2-(3-piridilaminometil)-1,5-benzodio-  
xepano, de punto de fusión 153-154°;
  - el clorhidrato de 2-(4-morfolinilmetil)-1,5-benzodioxepa-  
30. no, de punto de fusión 222-224°;



271527

- el clorhidrato de 2-(1-pirrolidilmetil)-1,5-benzodioxepano, de punto de fusión 230-231°;
- el clorhidrato de 2-piperidinometil-1,5-benzodioxepano, de punto de fusión 221-222°;
- 5. - la 2-[N'-(1,5-benzodioxepan-2-metil)-N'-etilamino]-N,N-dietilacetamida, de punto de ebullición 180-182°/0,3 mm;
- el 2-(2-hidroxiisopropilaminometil)-1,5-benzodioxepano, de punto de ebullición 150-152°/0,1 mm;
- la N-metil-N'-(1,5-benzodioxepan-2-metil)-piperazina, de punto de ebullición 139°/0,1 mm;
- 10. - y el 2-(N-hexametileniminometil)-1,5-benzodioxepano, de punto de ebullición 140-142°/0,15 mm.

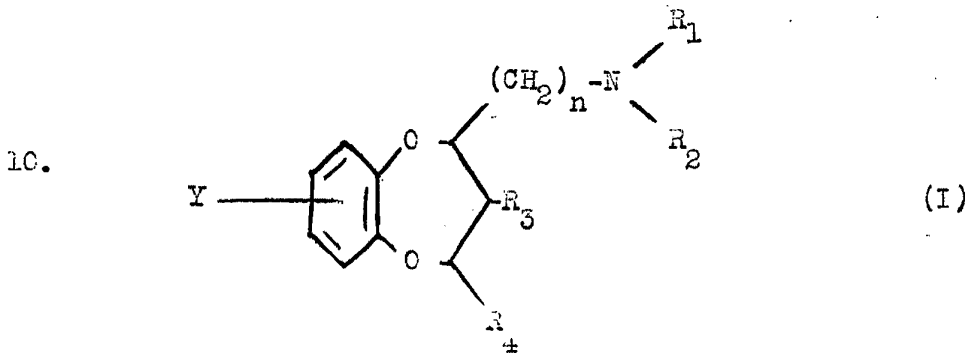


NOTA

2743 2274327

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 85 455, del 30 de enero de 1.961:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos
5. compuestos de 1,5-benzodioxepano de la fórmula general I



15.

en que

$NR_1R_2$  significa el grupo amino o un grupo amino alifático o heterocíclico mono- o bi-sustituído,

$R_3$  y  $R_4$  significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alquilo inferior,

20.

Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y

$n$  significa 1, 2, 3, 4 o 5,

25.

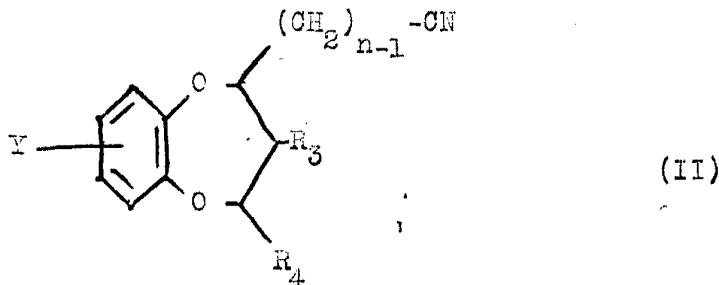
así como de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por el hecho de que un nitrilo de la fórmula general II

274327

274.327



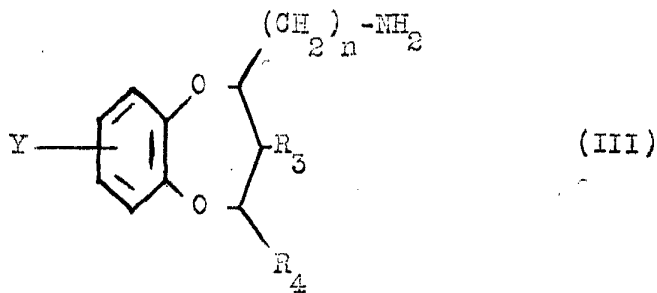
5.



en que

10.  $R_3$ ,  $R_4$ , Y y  $n$  tienen el significado ya expresado, se reduce por vía catalítica o química a una amina de la fórmula general III

15.



20.

en que

$R_3$ ,  $R_4$ , Y y  $n$  tienen el significado ya expresado, y, si se desea, el grupo amino libre,  $-NH_2$ , se transforma de modo ya de sí conocido en un grupo amino sustituido  $-NR_1R_2$ , y asimismo, si se desea, el compuesto obtenido, de la fórmula general I, se convierte en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

274327

274327



2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1,5-benzodioxano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de ~~cat~~católicas hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras y acompañadas de una documentación.

Barcelona, para Madrid, a 29 de enero de 1969.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIIME ISERN MIRALLES  
P.F.