



274329

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

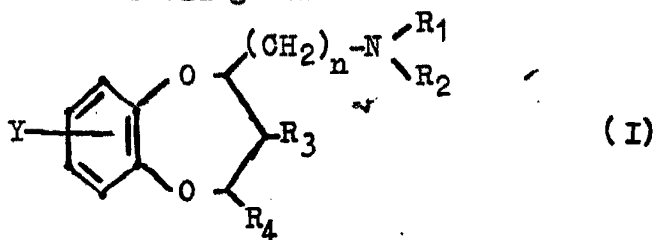
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DE 1,5-benzodioxepano", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

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





274300

en que

$NR_1R_2$  significa el grupo amino o un grupo amino alifático o heterocíclico mono- o di-sustituido,

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

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

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

y sus sales atóxicas 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.

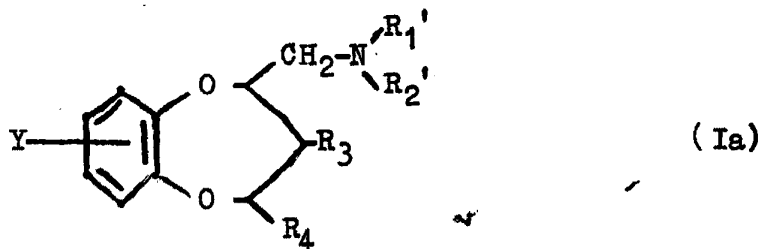
15.

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

20.

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

25.



en la que

$R_3$ ,  $R_4$  e  $Y$  tienen el significado expresado antes, y

30.

$NR_1'R_2'$  significa el grupo amino, hidrazino o



274323

5. ureido, un grupo alquilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialkilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo dialkilamino o dialquenilamino con 5 átomos de carbono a lo sumo por radical alkilo o respectivamente alquenilo, un grupo dialkilaminoalkilamino con 1 a 5 átomos de carbono a lo sumo por radical alkilo, un grupo dialkilcarbamoilmetil-alkilamino con 1 a 5 átomos de carbono por grupo alkilo, un grupo piri-
10. dilamino, un grupo 1-piperacinilo, un grupo 4-morfolinilo substituído optativamente por radicales alkilo con 5 átomos de carbono a lo sumo o radicales fenilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un
15. grupo piperidino, un grupo pirimidinilamino, un grupo quinonilamino, un grupo benzoxazolilamino substituído por cloro o un grupo quinolilamino o isoquinolilamino substituído por radicales alcoxi con 5 átomos de carbono a lo sumo, o un
20. radical 1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolilo.
- Estos compuestos de 1,5-benzodioxepano son derivados de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina (Patterson, Capell and Walker, The Ring Index, American Chemical Society, 1960, sistema n<sup>o</sup> 1836). El substituyente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> puede tener entonces, por ejemplo, los significados siguientes: el grupo amino
25. insubstituído, un grupo monoalkilamino como verbigracia un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, butilamino secundario, butilamino terciario o anilamino, un grupo monoalkenilamino como verbigracia un grupo alilamino o crotilamino, lo mismo que un grupo
- 30.



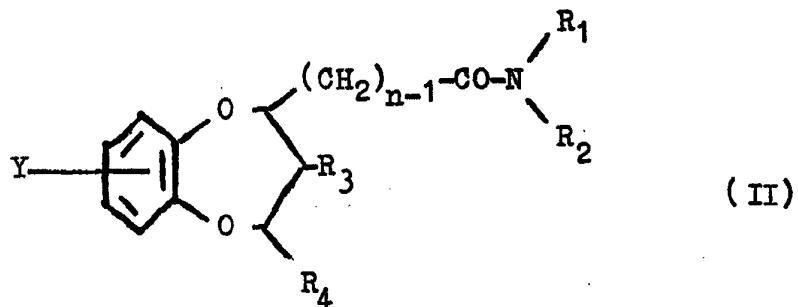
74329

5. 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-piperacínilo como ejemplos de un grupo amino heterocíclico bisubstituído.

La designación "inferior" para los radicales alkilo o alcoxi de los substituyentes  $R_3$ ,  $R_4$  e  $Y$  abarca los radicales con 1 a 5 átomos de carbono.

10. Para la preparación de los compuestos de este invento de la fórmula general I, se reduce el grupo de amidocarbonilo de un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

en que  $NR_1R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y$  y  $n$  tienen el significado expresado antes,

25.

con hidruro de litio/aluminio a grupo metileno y, si se desea, el compuesto así obtenido se convierte en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

30. Esta reducción se efectúa por los métodos usuales en un disolvente de índole etérea, como por ejemplo en éter



274329

dietílico, éter diisobutílico, tetrahidrofurano o dioxano.

Las amidas de ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico necesarias para ello pueden prepararse de la manera siguiente: una pirocatequina substituída de manera apropiada se cierra en

5. el anillo con un éster del ácido 2,4-dihalofen-butírico, con lo que se llega al éster de ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico. Este éster se puede transformar por reacción con un compuesto de la fórmula general III

10.

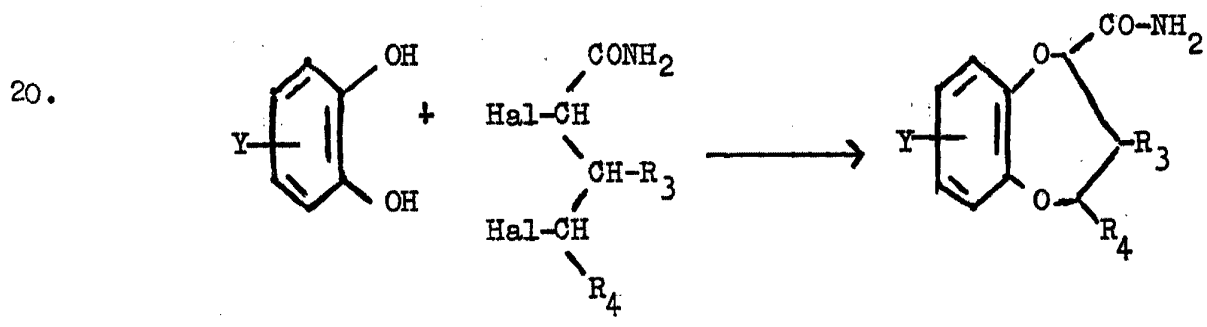
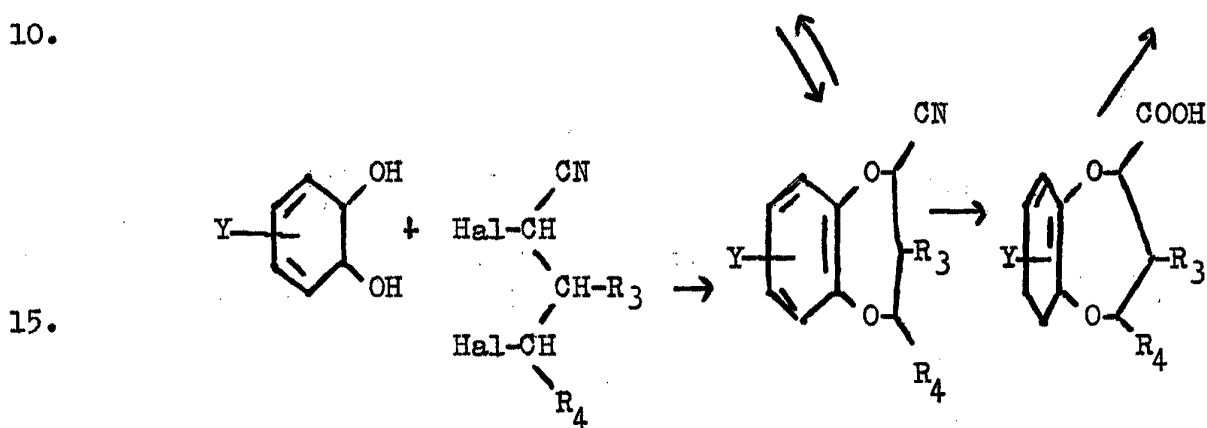
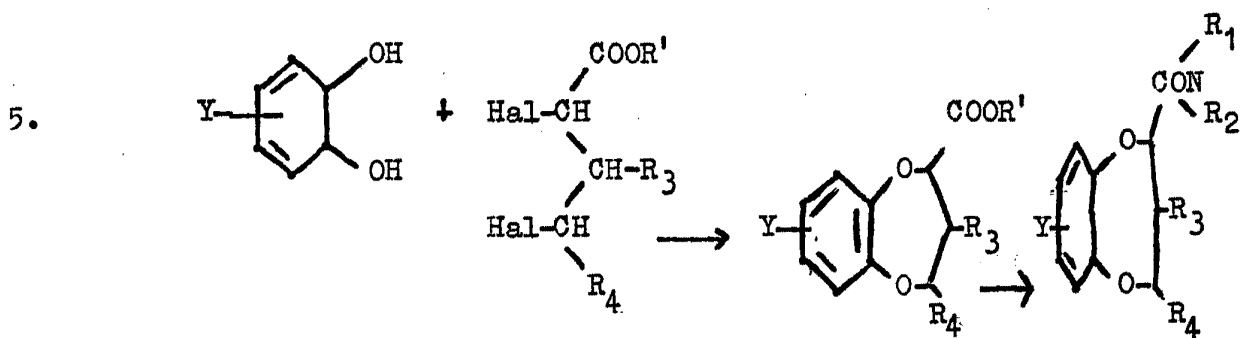


en que  $\text{NR}_1\text{R}_2$  tiene el significado expresado antes,

15. en un compuesto de la fórmula general II ( $n = 1$ ). Si para el cierre del anillo se emplea, en lugar de un éster, un nitrilo de ácido 2,4-dihalogen-butírico, se llega de manera análoga al nitrilo de ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico, cuyo grupo ciano puede transformarse por hidrolización en grupo carboxamido. Por último, si el cierre del anillo se efectúa con una amida de ácido 2,4-dihalogen-butírico, se llega directamente a la 1,5-benzodioxepan-2-carboxamida. La preparación así descrita de las substancias de partida se expresa por el esquema formulístico que sigue:
- 20.



20329



25.

en que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e Y tienen el significado ya expresado

R' significa un radical alquilo inferior, y

30.

Hal significa un átomo de halógeno.



27-33

Este esquema formulístico esboza la preparación de los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos preferidos de la fórmula general Ia. La preparación de ácidos 1,5-benzodioxepan-2-alcancarboxílicos y de derivados de ácido carboxílico que entre la función carboxílica y el anillo heterocíclico poseen todavía 1,2,3 o 4 grupos metileno, se efectúa por análogo cierre de anillo de la pirocatequina con derivados, apropiadamente substituídos de ácido 3,5-dihalogen-valerianico, 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 incorporarse también de manera ya de sí conocida por prolongación de la cadena. Por ejemplo, a partir del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico se puede sintetizar según Arndt-Eistert, el ácido 1,5-benzodioxepan-2-acético, y a partir de éste también en reacción análoga, el 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 etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, 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 solubilidad en agua.

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



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 potasico 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.

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 enérgicamente 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 166-169°. El producto se recristaliza en etanol diluido y forma así pequeñas agujas incoloras que funden a 169-170°.



21329

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

5. 50 g de amida del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico se tratan en pequeñas porciones y agitando con 25 g de hidruro de litio/aluminio suspendidos en 800 cc de éter y se hierve todo ello en reflujo durante 48 horas. La mezcla reaccional se descompone primeramente con agua helada y luego se trata con una solución al 20% de tartrato sódico potásico. Se separa la capa etérea, se la lava con agua fría y se la seca. Evaporando el éter se obtiene un residuo
10. oleoso, que destila a 113° y 0,75 mm de Hg o a 110° y 0,1 mmde Hg. El rendimiento de aceite incoloro es de 23,3 g (50%),  $n_D^{26}$  1,5494. El clorhidrato se separa por los métodos ordinarios. Recristalizado en etanol al 95%, da cristales incoloros, que funden a 311-312° con descomposición.
15. Se obtienen de manera análoga:
- 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°;
  - 20. - el clorhidrato de 2-butilaminometil-1,5-benzodioxepano, de punto de fusión 218-219°;
  - y el clorhidrato de 2-alilaminometil-1,5-benzodioxepano, de punto de fusión 207-208°.

EJEMPLO 2.

25. a) Acido 5-benzodioxepan-2-carboxílico

- Una mezcla de 7 g del éster descrito en el ejemplo 1 a) y 40 cc de solución de hidróxido sódico al 10% se calienta suavemente en baño maría, y agitando durante 25 minutos. Se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico diluido y se
30. extrae con éter el material oleoso y oscuro que se separa.



271325

El extracto etéreo se lava con agua fría, se seca y se concentra. El residuo se recrystaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo y forma diminutos cristales incoloros que funden a 124-125°. Rendimiento es de 1,1 g (19%).

5. Una mezcla de 111 g de éster descrito en el ejemplo 1 a) y 1250 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta a unos 90°, con agitación, durante 7 horas. Después del enfriamiento, se separa por filtración el precipitado incoloro y se lo lava con agua fría. El rendimiento en ácido bruto es de 76 g (78%). Este ácido funde a 96-109°. Se le recrystaliza en benceno y da 37 g (38%) del ácido 5-benzodioxepan-2-carboxílico del título, que funde a 124-126°. La adición de éter de petróleo al filtrado bencénico da 30,8 g (32%) de un isómero, que funde a 78-80°, del ácido 5-benzodioxepan-2-carboxílico. Se recrystaliza otra vez en una mezcla de benceno y éter de petróleo y las agujas incoloras y cortas así obtenidas funden a 79-80°.
- 10.
- 15.

b) Cloruro del ácido 1,5-benzodioxepan-2-carboxílico

20. 29,1 g del ácido anterior, de fusión baja, en 300 cc de benceno se tratan con 50 cc de cloruro de tionilo y se hierven suavemente en reflujo durante 4 horas. Se evaporan el benceno y el cloruro de tionilo sobrante. El residuo se trata por tres veces con una pequeña porción de benceno y cada vez se evapora el benceno. El residuo oleoso de cloruro bruto asciende a 27,5 g (86%). Se le emplea, sin otra purificación, para la reacción siguiente.
- 25.

c) 1,5-benzodioxepan-2-N-(3-piridil)-carboxamida

30. 15 g de 3-aminopiridina en 250 cc de benceno se tratan gota a gota y agitando con el cloruro antes descrito. Se hierve la mezcla en reflujo durante tres horas. La



274329

solución bencénica se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se evapora con un rendimiento bruto de 17,5 g (100%). El punto de fusión es de 153-155°. El producto bruto se cristaliza en etanol diluido, formando agujas incoloras que funde a 155-157°.

5.

d) Clorhidrato de 2-(3-piridilaminometil)-1,5-benzodioxepano

11 g de la amida antes descrita se tratan en pequeñas porciones y agitando con 8 g de hidruro de litio/aluminio suspendido en 400 cc de éter y se hierve todo ello en reflujo durante 22 horas. La mezcla reaccional se descompone primeramente con agua helada y luego con 300 cc de tartrato sódico potásico al 20%. La fase etérea se lava con agua, se seca y se concentra hasta pequeño volumen. Introduciendo gas clorhídrico, se hace separar la sal. La recristalización en una mezcla de etanol y éter proporciona 6,5 g (47%) de un material incoloro, que funde a 150-151°. Mediante dos recristalizaciones más con disolventes semejantes, se obtienen el producto puro, que funde a 153-154°.

10.

15.

De manera análoga se obtienen:

20.

- el clorhidrato de 2-(4-morfolinilmetil)-1,5-benzodioxepano, de punto de fusión 222-224°;

- 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°;

25.

- la 2- $\sqrt{N}$ '-(1,5-benzodioxepan-2-metil)-N'-etilamino-7-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;

30.

- la N-metil-N'-(1,5-benzodioxepan-2-metil)-piperazina, de



274329

punto de ebullición  $139^{\circ}/0,1$  mm;  
- y el 2-(N-hexametileniminometil)-1,5-benzodioxepano,  
de punto de ebullición  $140-142^{\circ}/0,15$  mm.



NOTA

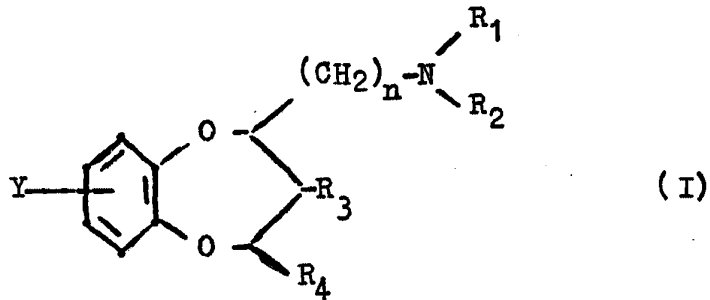
274329

274329

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 compuestos de 1,5-benzodioxepano de la fórmula general I

10.



en que

15.

$NR_1R_2$  significa el grupo amino o un grupo amino alifático o heterocíclico mono- o di-sustituido,

$R_3$  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

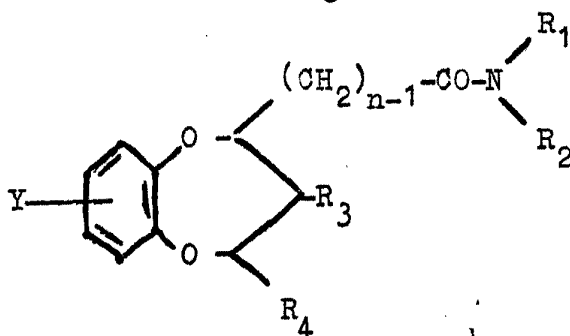
$n$  significa 1, 2, 3, 4, o 5,

25.

así como de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por el hecho de que el grupo amido-carbonilo de un compuesto de la fórmula general II



274329



274329

(II)

5.

en que  $NR_1R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y y n tienen el significado expresado antes,

se reduce a grupo metileno con hidruro de litio/aluminio y, si se desea, el compuesto así obtenido se convierte en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

10.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Barcelona para Madrid, a 29 de enero de 1962

J.R. GELLY, A.G.

p. a.

JAIME ISERN

D. p.