

E GC 50/1493/44 A
kom. GC 61/1623

274332



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 1,4-BENZODIOXANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY
A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

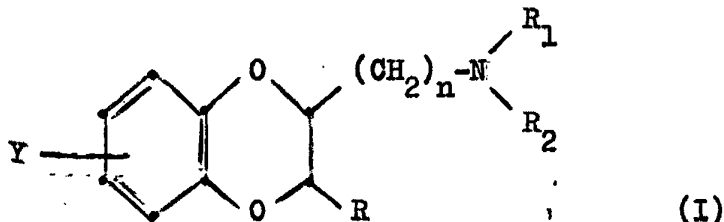
Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos de 1,4-benzodioxano que pre-
sentan valiosas propiedades farmacológicas.

Estos nuevos compuestos de 1,4-benzodioxano son
5. compuestos de la fórmula general I



274332

5.



en que

10.

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

R significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

15.

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

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

y de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20.

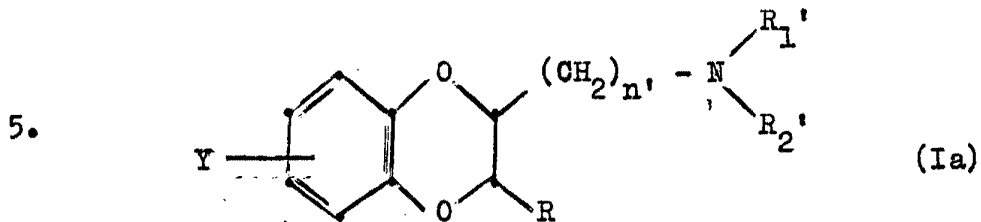
Sorprendentemente se ha descubierto que tales compuestos tienen acción bloqueadora adrenérgica, o sea que impiden ciertas reacciones excitativas por estimulación adrenérgica. Pueden emplearse por lo tanto como sedantes y tranquilizadores.

25.

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

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

27433



10. en que

R e Y tienen el significado ya expresado,

NR_1R_2

significa el grupo amino, hidracino o

ureido, un grupo alquilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenilamino con 1 a 5

15.

átomos de carbono, un grupo hidroxialquilamino

con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo dial-

quilamino o un grupo dialquenilamino con 5

átomos de carbono a lo sumo por radical alqui-

lo o alquenilo, un grupo dialquilaminoalquila-

20.

mino con 5 átomos de carbono a lo sumo por

grupo alquilo, un grupo dialquilcarbamoilo

o dialquenilcarbamoilalquilamino con 1 a 5

átomos de carbono por grupo o alquenilo, un

grupo piridilamino, un grupo piperacinilo,

25.

un grupo 4-morfolinilo substituído optativa-

mente por radicales alquilo con 5 átomos de

carbono o por radicales fenilo, un grupo

1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un

grupo pirimidinilamino, un grupo quinolila-

30.

mino, un grupo benzoxazolilamino substituído



274332

por cloro o un grupo quinolilamino o iso-quinolilamino substituído por radicales alcoxi con 5 átomos de carbono a lo sumo, o un radical 1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolilo,

5. y n' asume los valores 2,3,4 o 5, pero en particular 2, así como sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10. En los compuestos de la fórmula general I, el substituyente NR_1R_2 puede tener por lo tanto, verbigracia, los significados siguientes: el grupo amino insubstituído, un grupo monoalquilamino como por ejemplo un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, butilamino secundario, butilamino terciario o
15. amilamino, un grupo monoalquénilamino como por ejemplo un grupo alilamino o crotilamino, y asimismo 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 ejemplos para
20. un grupo amino heterocíclico monosubstituído, o por lo demás un radical 1-pirrolidinilo, piperidino o 1-piperacinilo como ejemplos para un grupo amino heterocíclico bisubstituído.

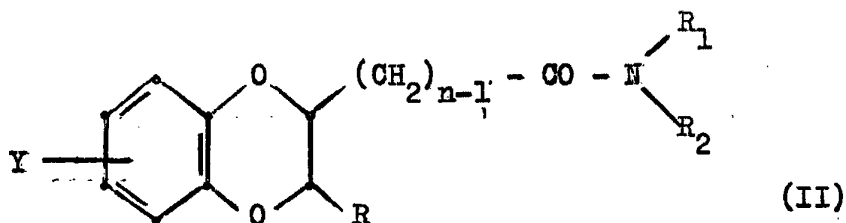
25. La designación "inferior" para los radicales alquilo y alcoxi de los substituyentes R e Y abarca los radicales con 1 a 5 átomos de carbono.

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

274332



5.



10. en que

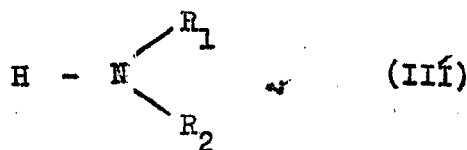
NR_1R_2 , R, Y y n tienen el significado expresado antes,

con hidruro de lito/aluminio a grupo metileno.

15. Esta reducción se efectúa por los métodos usuales en un disolvente de índole etérea, como por ejemplo en éter dietílico, éter diisobutílico, tetrahidrofurano o dioxano.

20. Las amidas de ácido 1,4-benzodioxan-2-acético necesarias para ello pueden prepararse de la manera siguiente: una pirocatequina substituída de manera apropiada se cierra en el anillo con un éster del ácido 3,4-dihalogen-butírico, con lo que se llega al éster de ácido 1,4-benzodioxan-2-acético. Este éster se puede transformar por reacción con un compuesto de la fórmula general III

25.



30. en que

NR_1R_2 tiene el significado expresado antes,

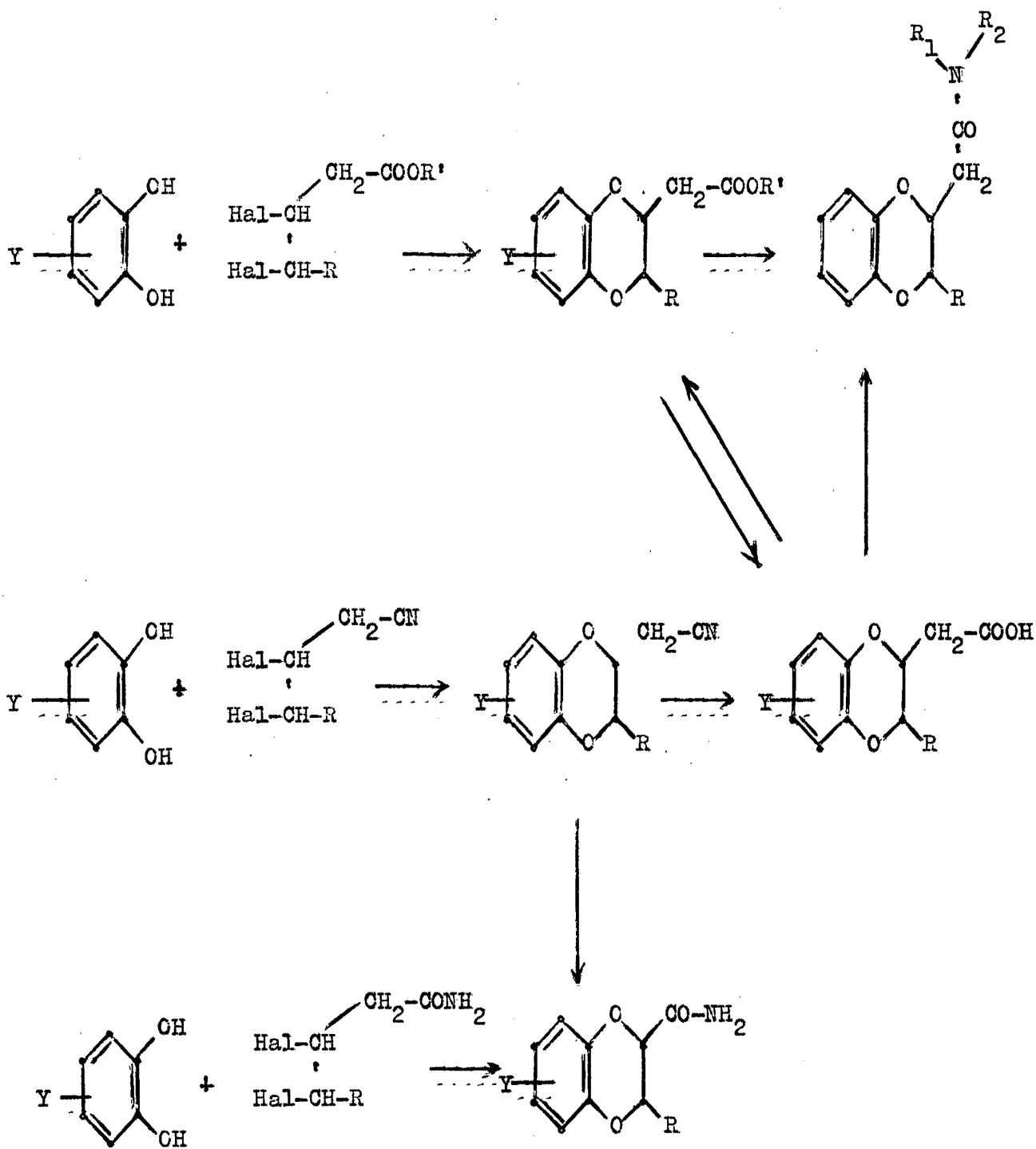
274332



- en un compuesto de la fórmula general II ($n = 2$). Si para el cierre del anillo se emplea, en lugar de un éster, un nitrilo de ácido 3,4-dihalogen-butírico, se llega de manera análoga al nitrilo de ácido 1,4-benzodioxan-2-acético, cuyo grupo
5. ciano puede transformarse por hidrolización en grupo carboxamido. Por último, si el cierre del anillo se efectúa con una amida de ácido 3,4-dihalogen-butírico, se llega directamente a la 1,4-benzodioxan-2-acetamida. La preparación así descrita de las sustancias de partida se expresa por el esquema
10. formulístico que sigue:



27-1-32



en que

R₁, R₂, R e Y tienen el significado ya expresado y R' significa un radical alquilo inferior.



2 2 4 3 3 2

- 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 1,4-benzodioxan-2-alcancarboxílicos y de derivados de dichos ácidos carboxílicos que entre la función carboxílica y el anillo heterocíclico poseen todavía dos, tres, cuatro o cinco grupos metileno, se efectúa por análogo cierre de anillo de pirocatequinas con derivados, apropiadamente substituídos, de pirocatequinas con derivados, apropiadamente substituídos, de ácido 4,5-dihalogen-valeriánico, ácido 5,6-dihalogen-caprónico, ácido 6,7-dihalogen-enántico, ácido 7,8-dihalogen-caprílico o ácido 8,9-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 1,4-benzodioxan-2-acético se puede sintetizar, según Arndt-Eistert, el ácido beta-(1,4-benzodioxan-2)-propíonico, y a partir de éste, también en reacción análoga, el ácido γ -(1,4-benzodioxan-2)-butírico.

- 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-disulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido malico, 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.

- El ejemplo que sigue explica el invento con más detalle. Los datos de temperatura se refieren a la escala Celsius.



1332

E J E M P L O

2-[2-(beta-dietilaminoetilamino)-etil]-1,4-benzodioxano

- Una suspensión de 2,7 g de hidruro de litio/aluminio en 100 cc de éter seco se instila en una solución de 16 g de
5. N,N-dietilaminoetil-1,4-benzodioxan-2-acetamida en 50 cc de éter seco. Se hierve suavemente en reflujo la mezcla reaccional durante 20 horas. El hidruro de litio/aluminio sobrante se descompone primeramente con agua helada y luego con 150 cc
10. de solución al 20% de tartrato sódico potásico. El producto de la reacción se extrae con éter, se lava por dos veces con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta un residuo oleoso, que destila a 141-144° y 0,5 mm de Hg. El rendimiento es de 6,1 g (40,6%).

De manera análoga se obtienen:

15. - el 2-[2-(3-piridilamino)-etil]-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 104-105°;
- el clorhidrato de 2-(4-morfoliniletíl)-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 228-229°;
20. - el clorhidrato de 4-(1,4-benzodioxan-2-etil)-3-metil-2-fenilmorfolina, de punto de fusión 194-196°;
- el clorhidrato de 2-(1,4-benzodioxan-2-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 235-236°;
- el clorhidrato de 1-(1,4-benzodioxan-2-etil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,
25. - el clorhidrato de 2-N-hexametileniminometil-3-metil-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 209-210°;
- el clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 157-159°;
30. - el 2-aminometil-3-metil-1,4-benzodioxano, de punto de ebullición 94-96°/0,1 mm;

274332



- el 2-aminometil-1,4-benzodioxano, de punto de ebullición 92-94°/0,3 mm;
- y el clorhidrato de N,N-dialil-2-β-(1,4-benzodioxan-2-il)-etilamino-acetamida, de punto de fusión 130-131°.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =

274332



274332

NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes estadounidenses núms. 85 455, del 30 de enero de 1961 y 148 704, del 30 de octubre de 1961, existiendo en ambas unidad de invención:

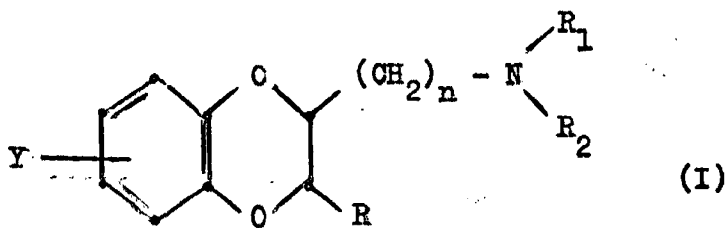
5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1,4-benzodioxano de la fórmula general

I

10.

15.



20.

en que

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

25.

R significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

274332

274332



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

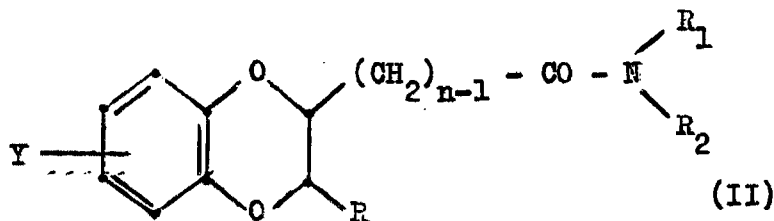
n significa 1,2,3,4, o 5,

5.

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

10.

15.



20.

en que

NR_1R_2 , R, Y y n tienen el significado ya expresado,

25.

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

30.

274332

274332



2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1,4-benzodioxano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de trece páginas, foliadas y escritas a

5. máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 29 de enero de 1962.

J.R. GEIGY A.G.

P. a.

JAIME ISERN MIRALLÉS
P.F.