

E GC 50/1493/4<sup>t</sup> B

komb.GC 61/1623

274335



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

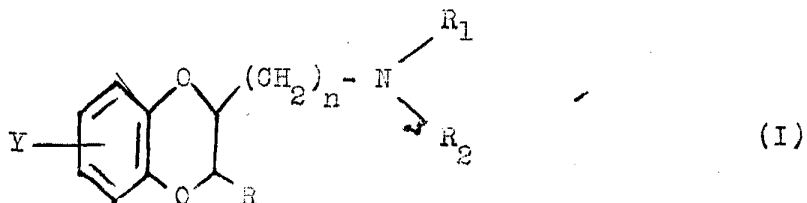
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE 1,4-BENZODIOXANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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





274335

en que

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

5. R significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

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

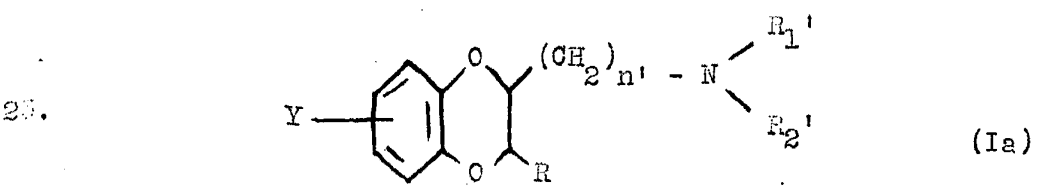
10.  $n$  significa 1,2,3,4 o 5,

y de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15. 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.

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

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



en que

R e Y tienen el significado ya expresado,

30.  $NR_1R_2$  significa el grupo amino, hidracino o

274335



5. ureído, un grupo alquilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilamino con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo dialquilamino o un grupo dialquenilamino con 5 átomos de carbono a lo sumo por radical alquilo o alquenilo, un grupo dialquilaminoalquilamino 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 alquilo o alquenilo, un grupo piridilamino, un grupo piperacínilo, un grupo 4-morfolinilo substituído optativamente por radicales alquilo con 5 átomos de carbono a lo sumo o por radicales fenilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo pirimidinilamino, un grupo quinolilamino, 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 radical 1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolilo, y
- 10.
- 15.
- 20.

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

25. 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 amilamino, un grupo monoalquenilamino como por ejemplo un
- 30.

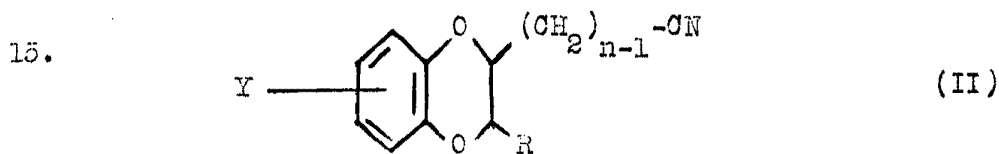


274335

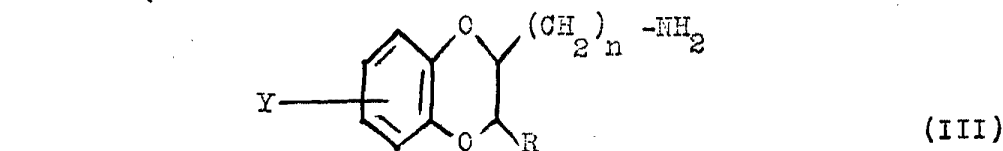
- grupo alilamino o crotilamino, y asimismo un grupo amino sustituido por un radical heterocíclico, como por ejemplo un grupo 2-piridilamino, 4-piridilamino, benzotiazolil-(2)-amino, benzoxazolil-(2)-amino o indolil-(2)-amino, como ejemplos para un grupo amino heterocíclico monosustituido, o por lo demás un radical 1-pirrolidinilo, piperidino o 1-piperacínilo como ejemplos para un grupo amino heterocíclico bisustituido.

- La designación "inferior" para los radicales alquilo y alcoxi de los sustituyentes 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, un nitrilo de la fórmula general II



- en que R, Y y n tienen el significado ya expresado, se reduce por vía catalítica o química a una amina de la fórmula general III



- en que R, Y y n tienen el significado ya expresado, y, si se desea, se transforma el grupo amino libre, -NH<sub>2</sub>, de manera ya de sí conocida, en un grupo amino sustituido, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>. Las aminas así obtenidas, de la fórmula general I, se transforman a continuación, si se desea, en sales atóxicas con ácidos

71335

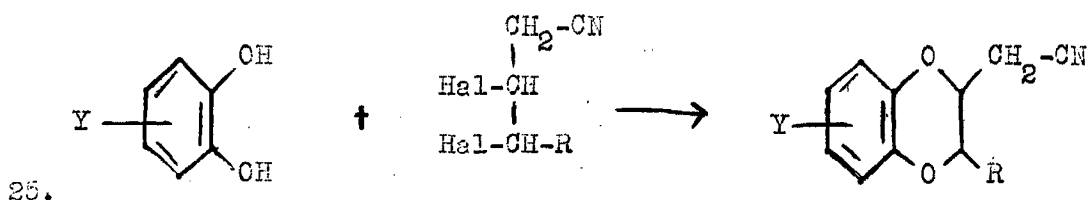


inorgánicos u orgánicos.

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, verbigracia 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.

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 Leuckart.

Los nitrilos de ácido 1,4-benzodioxan-2-acético necesarios para ello se obtienen por cierre del anillo de una pirocatequina, apropiadamente substituída, con un nitrilo de ácido 3,4-dihalogen-butírico, según el siguiente esquema formulístico:



en que R e Y tienen el significado ya expresado.

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 nitrilos de ácido 1,4-benzodioxan-2-alcancarboxílico que entre



1335

- la función carboxílica y el anillo heterocíclico poseen dos, tres, cuatro o cinco grupos metileno se efectúa por análogo cierre de anillo de pirocatequinas con derivados, apropiadamente substituídas, de ácido 4,5-dihalogen-valeriánico, ácido 5,6-dihalogen-caprónico, ácido 6,7-dihalogen-anántico, ácido 7,8-dihalogen-caprílico o ácido 8,9-dihalogen-palargónico. Por lo demás, los grupos metileno pueden incorporarse también de manera ya de sí conocida por prolongación de la cadena.
5. Por ejemplo, a partir del nitrilo de ácido 1,4-benzodioxan-2-acético se puede sintetizar, según Arndt-Eistert, el nitrilo del ácido beta-(1,4-benzodioxan-2)-propiónico, y a partir de éste, también en reacción análoga, el nitrilo del ácido gamma-(1,4-benzodioxan-2)-butírico.
- 10.

- Con los ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfónico, 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 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.
- 15.
- 20.

- Los ejemplos que siguen exponen el invento con más detalle. Los datos de temperatura se refieren a la escala Celsius.
- 25.



E J E M P L O 1.

Clorhidrato de 2-(2-aminoetil)-1,4-benzodioxano

52,5 g de 2-cianometil-1,4-benzodioxano en éter  
5. se tratan con una suspensión de 14 g de hidruro de litio/aluminio en 500 cc de éter y se hierven en reflujo durante 12 horas. La mezcla se descompone, primeramente con agua fría y a continuación con 500 cc de solución al 20% de tartrato sódico potásico, se seca y se concentra. El residuo se destila a 105-110° y 0,4 mm. El rendimiento es de 14,2 g (26%).  
10. El aceite, incoloro, tiene un índice de refracción  $n_D^{26}$  de 1,5502.

En la solución etérea del aceite se insufla gas clorhídrico. La sal incolora que se precipita se separa y se la recristaliza en una mezcla de etanol y éter. El producto  
15. puro funde a 157-159°.

De manera análoga se obtienen:

- el 2-aminometil-3-metil-1,4-benzodioxano, de punto de ebullición 94-96°/0,1 mm;
- 20. - y el 2-aminometil-1,4-benzodioxano, de punto de ebullición 92-94°/0,3 mm.

E J E M P L O 2.

25. Clorhidrato de N,N-dialil-2-β-(1,4-benzodioxano-2-il)-etilamino-7-acetamida

Una mezcla de 18 g de 2-β-(1,4-benzodioxano-2-il)-etilamina (preparada según el ejemplo 1), 60 g de  $K_2CO_3$  y 100 cc de tolueno se trata, agitando, con 17,4 g de N,N-dialil-cloracetamida y se hierve en reflujo durante 20 horas.  
30.



2003

Se filtra la mezcla y el filtrado se lava con agua, se seca y se concentra. El rendimiento en residuo oleoso es de 12 g.

Este residuo no se deja destilar sin descomposición. En consecuencia, se le disuelve en éter, se le trata con carbón

5. animal y se le filtra. Por introducción de gas clorhídrico, se hace precipitar un cuerpo sólido resinoso que, recristalizado en una mezcla de etanol y éter, forma cristales incolores que funden a 130-131°.

De manera análoga se obtienen:

10. - el 2-[2-(beta-dietilaminoetilamino)-etil]-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 141-144°;
- el 2-[2-(3piridilamino)-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°;
15. - 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°;
20. - el clorhidrato de 1-(1,4-benzodioxan-2-etil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
- y el clorhidrato de 2-N-hexametilenaminometil-3-metil-1,4-benzodioxano, de punto de fusión 209-210°.

274335

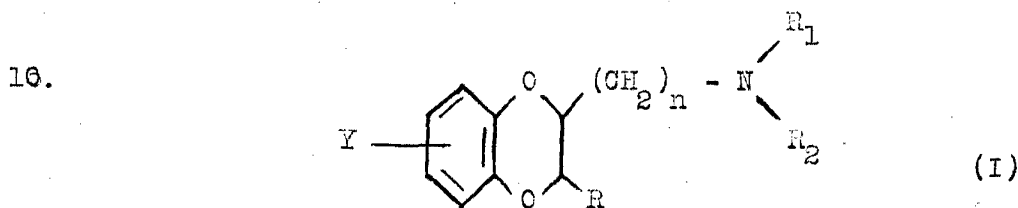


N O T A

Descripto el objeto del presente 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 10 de Octubre de 1961,

5. existiendo en ellas unidad de invención:

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



en que

15.  $NH_1R_2$  significa el grupo amino o un grupo amino alifático o heterocíclico mono- o bi-sustituído,

R significa hidrógeno o un radical alquilo inferior,

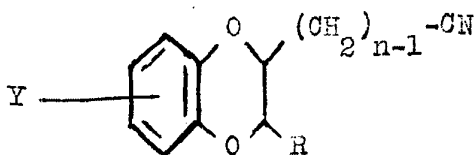
20. Y significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior y

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

así como de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos,

25. caracterizado por el hecho de que un nitrilo de la fórmula general II

274335

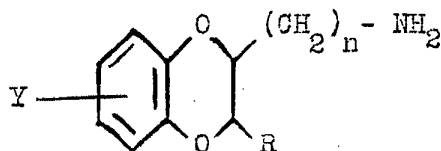


(II)

5.

en que R, Y y n tienen el significado ya expresado, se reduce por vía catalítica o química a una amina de la fórmula general III

10.



(III)

15.

en que R, Y y n tienen el significado ya expresado, y, si se desea, el grupo amino libre,  $-NH_2$ , se convierte de manera ya de sí conocida 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.

20.

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

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

25.

Barcelona, para Madrid, a 29 de Enero de 1.962.

J.R. GEIGY, A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
F.P.