

CAS BE/8256



413515

Int. Cl.: C07D//A61K

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

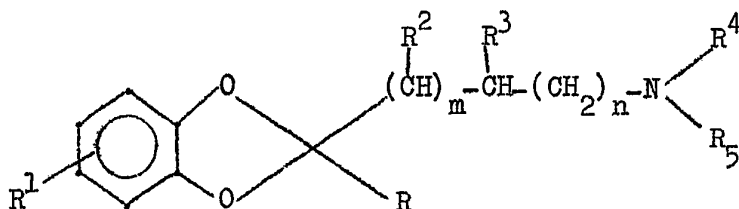
por "METODO PARA LA PREPARACION DE BENZODIOXOLES 2,2-DISUBSTITUIDOS", a favor de la firma italiana ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.r.l., residente en MILAN (Italia), Via Carnia 26.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención proporciona, como nuevos compuestos los 1,3-benzodioxoles de la fórmula

5.



10.

y sus isómeros, esteroisómeros ópticos, y sales aceptables farmacéuticamente, en donde R representa hidrógeno, alquilo



- inferior insustituido o sustituido por halógeno o hidroxilo, o arilo o aralquilo que está insustituido o sustituido en el anillo aromático por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo; o R puede estar unido a la cadena de alquilenos que está enlazada asimismo a la posición 2 del anillo de benzodioxol, para
5. formar un derivado de espirano de 4 a 7 átomos de carbono; R¹ representa hidrógeno, uno o más átomos de halógeno; alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, un grupo de metilamino
- $$\text{CH}_2 \text{ N} \begin{matrix} \swarrow \text{R}^4 \\ \searrow \text{R}^5 \end{matrix}$$
10. de sulfonamida, un grupo de N,N-dialquilsulfonamida, nitro, amino, amino sustituido o un grupo de alquenosulfonilamino, o R¹ puede ser adicionalmente un anillo bencénico fusionado al anillo de benzodioxol; R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, arilo o hidroxilo; m representa 0 ó 1;
15. R³ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo o ciano; n representa 0, 1 ó 2, y es diferente de 0 cuando m es 0; -N $\begin{matrix} \swarrow \text{R}^4 \\ \searrow \text{R}^5 \end{matrix}$ representa un grupo amino sustituido o insustituido, con la previsión de que cuando R es metilo y
- $$\begin{matrix} \text{R}^2 & \text{R}^3 \\ | & | \\ -(\text{CH})_m - \text{CH} - (\text{CH}_2)_n - \end{matrix}$$
20. es -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-,
- NR⁴R⁵ no es dimetilamino o piperidino.
- R⁴ y R⁵ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior, arilo monocíclico, carbocíclico, especialmente fenilo, arilalquilo inferior monocarbocíclico, especialmente fenilalquilo. Los
25. grupos amino N-monosustituidos son por consiguiente N-alquilamino, tal como metilamino, etilamino, propilamino, etc, N-cicloalquilamino, tal como N-ciclohexilamino, N-hidroxi alquilamino, tal como N-2-hidroxi etilamino, N-2-hidroxi-2-(3',5'-dihidroxifenil) etilamino, N-arilalquilamino, tal como bencilamino,
30. etc, N-dialquilamino alquilamino, tal como N,N-dietil etileno-diamino, N-arilamino, tal como N-fenilamino o N-fenilamino sustituido. Los grupos amino N,N-disustituidos son N,N-dialquila-



- mino, por ejemplo N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-di-etilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-di-isopropilamino, etc, así como también N-cicloalquil-N-alquilamino en donde el cicloalquilo es de 3 a 8 átomos, tal como N-ciclopentil-N-metilamino, N-ciclohexil-N-hexilamino, etc, N-alquilo inferior-N-fenil-alquilamino, por ejemplo N-bencil-N-metilamino, N-etil-N-feniletilamino, etc, o cualquier otro grupo amino disubstituido, tal como por ejemplo N-hidroxi-alquil-N-alquilamino en donde el hidroxilo se separa del nitrógeno mediante por lo menos 2 átomos de carbono, por ejemplo N-etil-N-(2-hidroxi-etil)amino etc, o N,N-dihidroxi-alquilamino, por ejemplo N,N-di-(2-hidroxi-etil)amino, etc.

- El radical $-N \begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix}$ puede ser asimismo un grupo de N,N-alquilenimino, en donde el alquileneno tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como por ejemplo 1-pirrolidino, 1-piperidino, 2-metil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-p-clorofenil-1-piperidino, 4-carboxamino-4-fenil-1-piperidino, 4-benzoilamino-1-piperidino, 4-p-fluorbenzoil-1-piperidino, etc, 1-N,N-(1.6-hexen)imino, 1-N,N-(1.7-hepten)imino, etc, N,N-oxo-alquen-imino en donde el alqueno tiene de referencia 4 átomos de carbono, por ejemplo 4-morfolino, N,N-tio-alquen-imino, en donde el alqueno tiene de preferencia 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo 4-tio-morfolina, etc, o N,N-imino-alquen-imino en donde el alqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono y en donde el segundo nitrógeno puede estar substituido por ejemplo mediante un alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, etc, hidroxi-alquilo inferior tal como hidroxietilo, alcoxi-alquilo inferior, tal como metoxietilo, alcoiloxi-alquilo inferior, tal como acetoxietilo, arilalquilo inferior, tal como bencilo, difenilmetilo, 2-feniletilo, 2-3'-indolil-etilo, etc, o por un arilo monocarbocíclico, preferentemente fenilo, que puede estar reemplazado o no por átomos de halógeno o alquilo, alcoxilo inferior o grupos nitro, tal como fenilo, 2-tolilo, 2,3-xililo, 4-cloro-



- fenilo, 2-metoxifenilo, etc, o, finalmente, por un arilo heterocíclico monocíclico, tal como por ejemplo 2-piridina, 2-furano, 2-tiofeno, etc, y que puede ser piperacina, 4-metil-1-piperacina, 4-etil-1-piperacina, 4-(2-hidroxietil)-1-piperacina, 4-(2-acetoxietil)-1-piperacina, 4-bencil-1-piperacina, 4-[2'-(3'-indolil)-etil]-1-piperacina, 4-fenil-1-piperacina, 4-p-clorofenil-1-piperacina, 4-2'-metoxifenil-1-piperacina, 4-2'-piridil-1-piperacina, 4-3'-piridil-1-piperacina, etc.

10. Compuestos especialmente valiosos son aquellos en los que R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, morfolinoalquilo, pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo, alquilpiperidinoalquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxifenilhidroxialquilo, dihidroxifenilhidroxialquilo, o R^4 y R^5 están unidos conjuntamente para formar un anillo de alquilen-imino de 3 a 8 átomos de carbono, o un anillo de morfolina o piperacina, estando los citados anillos insubstituidos, substituidos o disubstituidos sobre un átomo de carbono mediante alquilo, hidroxialquilo, fenilo, clorofenilo, o hidroxilo o sobre un átomo de nitrógeno, mediante alquilo, hidroxialquilo, o fenilo, conteniendo los alquilos antes citados 1 a 6 átomos de carbono cada uno.

- A partir de los compuestos de la fórmula general I, que contienen un grupo básico, es posible preparar sales con ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente, tal como por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, etc, así como también ácidos orgánicos carbonílicos, tal como por ejemplo los ácidos acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maléico, hidroximaléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucorónico, benzoico, mandélico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, pámico, nicotínico, isonicotínico, etc, o ácidos orgánicos sulfónicos, tal como por ejemplo los ácidos metansulfónico, etan-



sulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, 1,2-etan-disulfónico, p-toluensulfónico, naftalen-2-sulfónico, etc. Las mono- o polisales se forman de acuerdo a un número relativo de los grupos salificables presentes en las moléculas.

5. De la misma forma, a partir de los compuestos de la fórmula general I que tienen un grupo ácido, es posible preparar sales aceptables farmacéuticamente con metales, tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, etc.) o bases orgánicas (tal como morfolina, pirrolidina, etanolamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, etc.).

10. La invención cubre asimismo los esteroisómeros y los isómeros ópticos, que pueden estar presentes cuando uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son diferentes de hidrógeno.

15. Los métodos de preparación para los compuestos arriba mencionados se dividen en métodos para cerrar el anillo de benzodioxol con objeto de obtener productos finales o intermediarios, y métodos para transformar los grupos funcionales de los productos intermediarios (como se ha indicado anteriormente) con objeto de obtener los de la fórmula general I.

20. Los métodos para preparar los benzodioxoles son conocidos y se han descrito en las solicitudes de patente italiana del solicitante nº 20.407 A/72 y 32.458 A/72. De acuerdo con tales métodos, el anillo de benzodioxol puede obtenerse por reacción de un pirocatecol con una halogenocetona, nitrocetona, cetoéster, cetoamida, cetonitrilo, di-cetona o
25. cetoamina que tiene el grupo de carbonilo en la posición alfa, beta, gamma o delta con respecto al otro grupo, en una cadena rectilínea, ramificada o cíclica. En lugar de los compuestos que contienen un grupo de carbonilo, también puede utilizarse sus derivados, tal como acetales de alcoholes alifáticos, compuestos gem-di-cloro o di-bromo o éteres enólicos y enaminas. El pirocatecol puede ser reemplazado por uno
30. de sus derivados cíclicos con ácidos sulfuroso o carbónico.

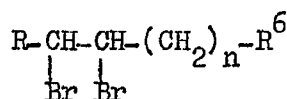


- El anhídrido fosfórico es el agente de condensación más popular pero pueden utilizarse otros agentes, tal como los ácidos sulfúricos, fosfórico, polifosfórico, clorhídrico o trifluor-acético; clorhidrato de piridina, cloruro cálcico, ácido para-táluen-sulfónico, resinas intercambiadoras de iones (por ejemplo Amberlite IRA 120), dicitclohexilcarbodiimida o tamices moleculares.

- La temperatura de reacción puede variar de 0° a 150°C de acuerdo de si está presente o no un disolvente orgánico inerte (por ejemplo un hidrocarburo alifático o aromático o un derivado halogenado, éter, éster o amida).

De acuerdo con otro método de síntesis, el pirocatecol, o un derivado reactivo del mismo, se hace reaccionar con un derivado de dibromo que tiene la fórmula

15.

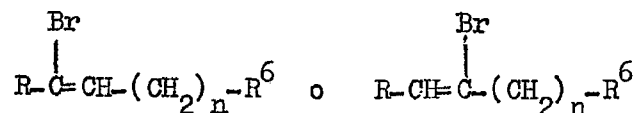


en la que

- R y n son como se ha definido anteriormente y R⁶ representa un átomo de halógeno, NO₂, un éster, amida o grupo de nitrilo o un grupo de acilo de un ácido orgánico alifático o aromático, o un grupo amino de la fórmula: NR⁴R⁵.

- En lugar del derivado de dibromo, es asimismo posible utilizar una bromoclefina que tiene la fórmula

25.



- especialmente cuando n = 0. La reacción se realiza de preferencia en dimetilformamida en presencia de hidruro de sodio, y a temperatura ambiente. Sin embargo, la dimetilformamida puede ser reemplazada por otros disolventes, tal como los in-

30.

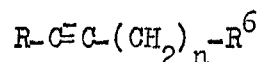


dicados anteriormente (y, adicionalmente cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, etc.) y el hidruro de sodio puede ser reemplazado por otros catalizadores básicos orgánicos e inorgánicos.

5. En los casos en que se utilice metilato de sodio, se forma benzodioxol junto con un benzodioxano isomérico, que puede ser separado mediante un procedimiento apropiado.

El anillo de benzodioxol puede asimismo obtenerse por reacción de un pirocatecol con un derivado de acetileno

10.



en donde los símbolos varios tienen la significación indicada anteriormente. La reacción se verifica en un disolvente anhidro, perteneciente a las clases antes indicadas, en presencia de un catalizador básico orgánico o inorgánico (por ejemplo

15.

tributilamina o carbonato potásico) a una temperatura de 0°C a 100°C.

20.

Los productos intermediarios obtenidos por medio de las reacciones antes citadas pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general I al utilizar métodos usuales de la química orgánica. En la descripción que sigue, los varios símbolos tienen la significación indicada anteriormente a menos que se indique lo contrario. Así, los productos finales pueden obtenerse por la reacción de un derivado halogenado con

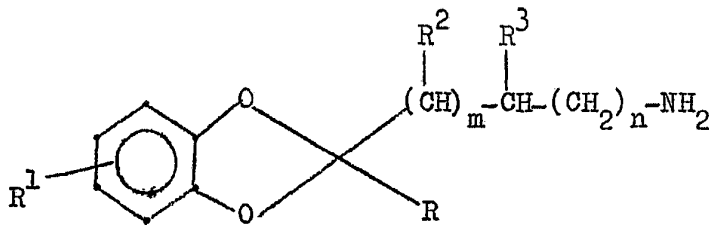
25.

una amina que tiene la fórmula HNR^4R^5 al emplear el método de Hoffman o ftalimida potásica de acuerdo con el método de Gabriel o hexamina en el método de Delepin.

De acuerdo con la invención, es asimismo posible la alquilación de las aminas que tienen la fórmula:



5.



II

con haluros de alquilo, arilo o arilalquilo de la fórmula R^4X y/o R^5X .

10.

Las amidas, nitrilos y oximas (estas últimas obtenidas a partir de las cetonas antes indicadas) pueden adicionalmente hidrogenarse catalíticamente o por hidruros de metales alcalinos. La aminación reductiva es posible sobre cetonas así como también la reducción de las bases de Schiff obtenidas por reacción de la cetona con una amina que tiene la fórmula:

15.

HNR^4R^5 o por reacción de una amina primaria que tiene la fórmula II con una cetona de un aldehído alifático o aromático.

La amina primaria antes mencionada puede obtenerse por reducción del compuesto nitro correspondiente o por hidrogenólisis del derivado bencílico correspondiente.

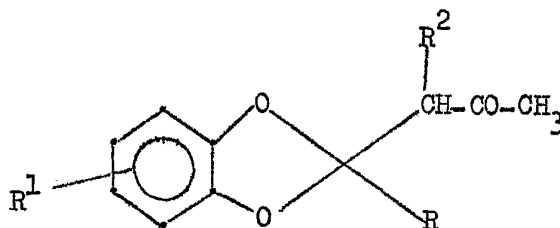
20.

La amina arriba mencionada puede asimismo obtenerse mediante los procedimientos de degradación de Hofmann, Curtis, Schmidt o Ritter.

25.

Las cetonas básicas pueden adicionalmente obtenerse por reacción de las cetonas que tienen la fórmula

30.



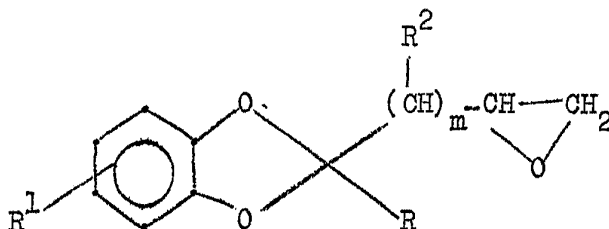


con aminas que tienen la fórmula: HNR^4R^5 en una reacción de Mannich, y reducir subsiguientemente el grupo de carbonilo a CH_2 o CHOH al utilizar métodos convencionales para la reducción de cetonas (Wolf-Kishner, hidrogenación catalítica, reducción con hidruros, etc.).

5.

Cuando R^3 representa un grupo de hidroxilo, los ésteres que tienen la fórmula

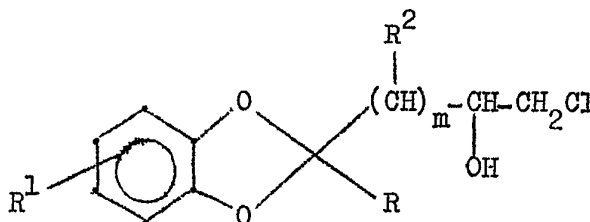
10.



15.

y las clorhidrinas que tienen la fórmula:

20.

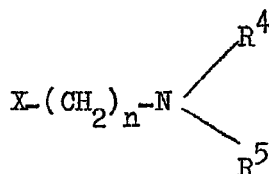


(obtenidas por reducción de las clorocetonas correspondientes) pueden asimismo hacerse reaccionar con aminas que tienen la fórmula: HNR^4R^5 .

25.

Además, cuando R^3 representa un grupo atractor de electrones, los hidrógenos activos del carbono en una posición alfa a tal grupo pueden ser alquilados mediante la acción de compuestos clorados que tienen la fórmula:

30.





Finalmente, cuando R¹ representa un halógeno, grupo nitro o sulfónico es posible para estos substituyentes ser introducidos directamente en los compuestos intermediarios o en los finales, donde R¹ representa hidrógeno (a saber por halogenación, nitración o sulfonación de acuerdo con la práctica usual).

- Los derivados de benzodioxol de la invención tienen propiedades farmacológicas interesantes y, de acuerdo con los substituyentes en ellos presentes, tienen una acción anti-inflamatoria, analgésica, anti-térmica, anti-tusígena, anti-arritmica, o alfa-adrenolítica. Descienden la presión sanguínea, reducen o estimulan el sistema nervioso central y pueden utilizarse como un anestésico local. Tales substancias pueden tomarse localmente, por la boca o por inyección a través de las preparaciones farmacéuticas apropiadas en una forma sólida, líquida o de suspensión (enemas, soluciones, tabletas, cápsulas biales, etc.).

- Las siguientes listas compendian las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención.
- Los compuestos se designan mediante los números siguientes:
- LR 282: Citrato de 2-p-fluorofenil-2-(gamma-pirrolidinopropil)-1,3-benzodioxol.
- LR 309: Dimaleato de N,N-dietil-N'-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina.
- LR 345: Maleato de 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-aminopropano.
- LR 358: Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 359: Dimaleato de N,N-dietil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etilenodiamina.
- LR 369: Citrato de 2-fenil-2-(alfa-ciano-gamma-pirrolidinopropil)-1,3-benzodioxol.



- LR 400: Diclorhidrato de 2-p-fluorofenil-2-(gamma-N-fenil-piperazinopropil)-1,3-benzodioxol.
- LR 425: Clorhidrato de 2-metil-2-beta-morfolinoetil-1,3-benzodioxol.
5. LR 426: Maleato de N-isopropil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 427: Clorhidrato de N-metil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)piperazina.
- LR 428: Diclorhidrato de N-beta-hidroxi-etil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-piperazina.
10. LR 429: Diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina.
- LR 437: Diclorhidrato de N-fenil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)piperazina.
15. LR 455: Dimaleato de N,N-di-etil-N'-(2-etil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina.
- LR 456: Clorhidrato de N-bencil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 461: Clorhidrato de N-metil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
20. LR 468: Clorhidrato de N-etil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 470: Yoduro de N-fenil-N'-metil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-piperazinio.
25. LR 473: Yoduro de trimetil-[(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-amonio.
- LR 481: N,N-bis(beta-hidroxi-etil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 483: Dimaleato de N,N-di-etil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-metil)-etilenodiamina.
30. LR 484: Dimaleato de N,N-di-etil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propil]-etileno diamina.

413515



- LR 485: Diclorhidrato de N,N-dietil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-propilenodiamina.
- LR 486: Dimaleato de N,N-dietil-N'-[(2,5-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil] etilenodiamina.
5. LR 487: Yoduro de N-metil-N-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-morfolíneo.
- LR 489: Clorhidrato de 2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina.
- LR 490: Dimaleato de N,N-dietil-N'-metil-N'-[2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etilenodiamina.
10. LR 491: Clorhidrato de 4-hidroxi-4-p-clorofenil-1-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-piperidina.
- LR 499: Clorhidrato de N,N-dietil-N'-(2-metil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina.
15. LR 500: Dimaleato de N,N-dietil-N'-spiro-[(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan-2'-il)metil]-etilenodiamina.
- LR 505: Diclorhidrato de N,N-dietil-N'-(2-metil-5,6-dibromo-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina.
20. LR 506: Dimaleato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propilamina.
- LR 508: Diclorhidrato de N,N-dietil-N'-(2-metil-1,3-naftodioxol-2-il-propil)-etilenodiamina.
25. LR 524: Hemidrato de diclorhidrato de 2-metil-2-(beta-piperidinoetil)-5-piperidinometil-1,3-benzodioxol.
- LR 548: 1-p-hidroxi-fenil-2-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)amino]-propanol-1-clorhidrato.

30. La propiedad anti-inflamatoria se ha estudiado en ratas cuyas manos fueron afectadas por edema ocasionado por carragenina (Niemegheers G.J.E. J.Pharm. Pharmacol. 16, 810, 1964).

413515

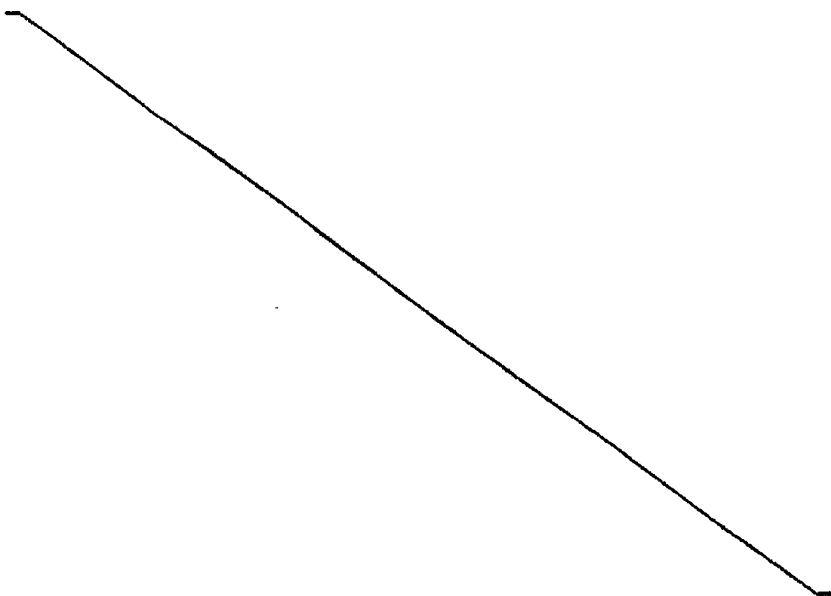


5. La propiedad analgésica ha sido ensayada en ratones utilizando la prueba de dilatación al ácido acético (Arrigoni Martelli E. Boll. Chim. Farm., 107, 29, 1968) y el pinchado de la cola (C. Bianchi y A. David, J. Pharm. Pharmacol., 12, 449, 1960).

La propiedad anti-tusígena se ha ensayado en cobayos expuestos aerosol de amoniaco (B. Silvestrini, G. Maffii-Il Farmaco. Ed. Sc., vol. 14, pág. 440, 1959).

10. La propiedad como un anestésico local ha sido ensayada en ratones (C. Bianchi y A.J. David. J. Pharm, Pharmacol. 12, 449, 1960) mientras que la propiedad arrítmica se ha ensayado en ratas (M.R. Malinow, F.F. Battle y B. Malamud, Arch. Intern. Pharmacodynamie, 102 226, 1955) y en aurículas aisladas de conejos (G.S. Dawes, Brit, J. Pharmacol. 1, 90, 1946).

15. La propiedad alfa-adrenolítica se ha ensayado en ratones (P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers y K.H.L. Schellekens, Arzneimittel Forschung, 15, 104-117, 1965).



413515



| Substancias | Toxicidad aguda | | Acción anti-inflamatoria (edema por carragenina en rata) mg/kg i.p. =% | Actividad analgésica (ratón) | |
|-------------|---|--|--|------------------------------|-----------|
| | DL ₅₀ en ratón i.p. mg/kg | DL ₅₀ en rata i.v. mg/kg | | mg/kg/os =% | Dilatado |
| LR 309 | 92 | - | 50 = 10 | 18 = 20 | - |
| LR 358 | 200 | - | - | - | 24.5 = 50 |
| LR 359 | 75 | 22 | - | - | 4.7 = 50 |
| LR 369 | 75 | - | - | - | 15 = 50 |
| LR 400 | >1000 | - | 200 = 30 | 200 = 10 | - |
| LR 455 | 175 | 55 | - | - | 35 = 37 |
| LR 456 | 150 | 15 | - | - | 30 = 36 |
| LR 461 | 100 | 45 | - | - | 20 = 28 |
| LR 468 | 100 | 40 | - | - | 20 = 22 |
| LR 470 | 70 | - | - | - | 14 = 20 |
| LR 473 | 150 | - | 30 = 30 | - | 30 = 25 |
| LR 483 | 150 | - | - | - | 30 = 22 |
| LR 484 | 75 | 30 | - | - | 15 = 33 |
| LR 485 | 250 | - | 50 = 6 | - | 50 = 28 |
| LR 486 | 150 | - | 30 = 11 | - | 30 = 37 |
| LR 490 | 75 | - | - | - | 15 = 18 |
| LR 491 | 35 | - | - | - | 7 = 15 |
| LR 499 | 75 | 35 | 20 = 23 | - | 15 = 32 |
| LR 500 | 75 | 25 | - | - | 15 = 35 |
| LR 505 | 150 | 40 | 40 = 12 | - | - |
| LR 506 | 75 | - | 20 = 4 | - | - |
| LR 508 | 150 | 30 | 40 = 13 | - | - |
| LR 524 | 75 | - | 20 = 9 | - | - |

DL = dosis letal



| Substan- cias | Toxicidad aguda | | Acción anti-aritmica | | Actividad anestésica local (rabo de ratón) mg. Tot. i. d. = % act. |
|------------------|---|--|--|---|---|
| | DL ₅₀ en ratón i. p. mg/kg | DL ₅₀ en rata i. v. mg/kg | DE ₅₀ de CaCl ₂ en rata mg/kg i. v. | Estímulo eléc- trico aurícula aislada de co- nejo DE ₅₀ gamma/cc | |
| LR 282 | 175 | 16.3 | 1.2 | 10 | 1 = 30 |
| LR 309 | 92 | - | 3.5 | 6 | 2 = 40 |
| LR 358 | 200 | - | 7.5 | 30 = 15% | 2 = 30 |
| LR 359 | 75 | 22 | 4 | 30 | 1 = 50 |
| LR 425 | 650 | - | +10 = 20% | +10 = 23% | 2 = 30 |
| LR 426 | 100 | 19.5 | 2.1 | 30 | 2 = 30 |
| LR 427 | 112 | - | +10 = 20% | +10 = 20% | 0.5 = 20 |
| LR 428 | 90 | 18.5 | 1 | 30 | 1 = 30 |
| LR 429 | 175 | 52 | 3.2 | 18.5 | 1 = 50 |
| LR 455 | 175 | 55 | 2 | +30 = 40% | 2 = 30 |
| LR 456 | 150 | 15 | 1.8 | 10 = 43% | - |
| LR 461 | 100 | 45 | +5 = 40% | - | - |
| LR 468 | 100 | 40 | 3 | +100 = 39% | 1 = 20 |
| LR 470 | 70 | - | +3.5 = 40% | +30 = 20% | 2 = 40 |
| LR 481 | 250 | - | +15 = 20% | - | 1 = 50 |
| LR 483 | 150 | - | 6 | +30 = 47% | 1 = 50 |
| LR 484 | 75 | 30 | 3 | 30 | 1 = 60 |
| LR 486 | 150 | - | 3.7 | 24 | 1 = 40 |
| LR 489 | 150 | - | +7.5 = 20% | - | 1 = 40 |
| LR 490 | 75 | - | 3 | 14.5 | - |
| LR 499 | 75 | 35 | 1.5 | 10 | - |
| LR 500 | 75 | 25 | 2.5 | 25 | - |
| LR 505 | 150 | 40 | 3 | 30 | - |
| LR 508 | 150 | 30 | 2.5 | 30 | - |
| LR 548 | 160 | - | 1 | 100 | - |

+ dosificaciones máximas administradas

413515



| Substancias | Toxicidad aguda | | Acción anti-tusígena (cobayo) mg/kg/ip = % |
|-------------|--|---|---|
| | DL ₅₀ en ratón i.p. mg/kg | DL ₅₀ en rata i.v. mg/kg | |
| LR 282 | 175 | 16.3 | 20 = 13 |
| LR 309 | 92 | - | 10 = 23 |
| LR 345 | 80 | - | 10 = 26 |
| LR 358 | 200 | - | 10 = 57 |
| LR 369 | 75 | - | 15 = 44 |
| LR 437 | 500 | - | 100 = 10 |
| LR 456 | 150 | 15 | 30 = 7 |
| LR 461 | 100 | 45 | 20 = 42 |
| LR 468 | 100 | 40 | 20 = 20 |
| LR 470 | 70 | - | 14 = 22 |
| LR 473 | 150 | - | 30 = 43 |
| LR 481 | 250 | - | 50 = 44 |
| LR 483 | 150 | - | 30 = 30 |
| LR 484 | 75 | 30 | 15 = 25 |
| LR 486 | 150 | - | 30 = 20 |
| LR 489 | 150 | - | 30 = 45 |
| LR 490 | 75 | - | 15 = 40 |
| LR 491 | 35 | - | 7 = 40 |



| Substancias | Toxicidad aguda | | Presión arterial en el ratón por gato mg/kg/iv = Δ mm. de Hg. | Acción alfa-adrenolítica (muerte de ratón ocasionada por NA) mg/kg/os =% |
|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| | DL ₅₀ en ratón ip mg/kg | DL ₅₀ en rata iv mg/kg | | |
| LR 282 | 175 | 16.3 | 5 = - 60 (>30') | - |
| LR 359 | 75 | 22 | 7 = - 60 (5') | - |
| LR 426 | 100 | 19.5 | 8 = - 60 (2') | 12 = 20 |
| LR 428 | 90 | 18.5 | 15 = - 40 (2') | - |
| LR 429 | 175 | 52 | 12 = - 60 (2') | 18 = 20 |
| LR 437 | 500 | - | - | 120 = 50 |
| LR 468 | 100 | 40 | 10 = - 45 (2') + 40 (10') | - |
| LR 484 | 75 | 30 | 3 = -100 (7') | - |
| LR 485 | 250 | - | - | 25 = 10 |
| LR 487 | 150 | - | - | 15 = 20 |
| LR 489 | 150 | - | - | 15 = 30 |
| LR 490 | 75 | - | - | 7.5 = 30 |
| LR 491 | 35 | - | - | 3.5 = 20 |
| LR 499 | 75 | 35 | 10 = - 70 (5') | - |
| LR 500 | 75 | 25 | 5 = - 45 (2') | - |
| LR 508 | 150 | 30 | 3 = - 40 (2') | - |

Las cifras entre paréntesis indican la duración de hipotensión expresada en minutos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

La identidad de las sustancias y su pureza se verificaron mediante análisis elementales de C, H, N (y halógenos siempre que están presentes), análisis de espectro infrarrojo,



resonancia magnética nuclear y ultra violeta.

Todos los productos expuestos en esta invención, no han sido tratados en la literatura, con la excepción de:

5. a) 2-metil-2-(beta-dimetilaminoetil)-1,3-benzodioxol.
2-metil-2-(beta-piperidinoetil)-1,3-benzodioxol,
2-metil-2-(gamma-dimetilaminopropil)-1,3-benzodioxol.
2-metil-2-(gamma-piperidinopropil)-1,3-benzodioxol.

10. G. Benoit, B. Millet, Bull. Soc. Chim. Fr. 638, (1960) sin embargo no han sido aún descritas las propiedades farmacológicas de estos compuestos.

- b) 1-(1,3-benzodioxol-2-il)-2-isopropilamino etanol.

La patente británica nº. 1.135.340 (I.C.I.) estableció que es útil en la profilaxis de angina de pecho, arritmias cardíacas e hipertensión.

15.

EJEMPLO 1

N-metil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina

20. 10,1 g de N-metil-4-amino-butan-2-ona y 35,9 g de pirocatecol se disuelven en 100 cc de benceno y se calienta a 70°C. Mientras se agita, se adiciona 36, g de P₂O₅ despacio y de una vez. Una vez ha terminado la adición, se calienta la mezcla a reflujo por 1 hora. Tras enfriado, se vierte la solución bencénica en hielo y se alcaliniza con NaOH.

25. La fase orgánica separada se lava con NaOH diluido y con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente en vacío. El aceite residual se utiliza para obtener el clorhidrato, punto de fusión 139-140°C (alcohol).

Análogamente puede prepararse:

Clorhidrato de N-etil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina, punto de fusión 174-175°C. (alcohol-éter).

30.

EJEMPLO 2

N,N-di-etil-N'-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etileno diamina



- 13 g de 2-fenil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol y 11,7 g de N,N-dietil-etilenodiamina se calientan en un tubo sellado a 150°C por 10 horas. Tras enfriar, se adiciona éter dietílico anhidro y el sólido precipitado se separa por filtración. La solución de éter se evapora hasta sequedad. Se prepara el dimaleato del aceite residual, punto de fusión 160-162°C (CH₃OH).

Análogamente puede obtenerse:

10. N,N-dietil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilenodiamina (dimaleato, punto de fusión 152-154°C en alcohol isopropílico).
- N,N-dimetil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etilamino diamina (diclorhidrato, punto de fusión 254-255°C en alcohol).
15. 2-metil-2-beta-morfolinoetil-1,3-benzodioxol (clorhidrato, punto de fusión 229-231°C en alcohol).
- N-isopropil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina (maleato, punto de fusión 164-165°C, en alcohol isopropílico).
- N-metil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-piperazina (clorhidrato, punto de fusión 202-205°C, en alcohol).
20. N-beta-hidroxi-etil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-piperazina (diclorhidrato, punto de fusión 235-236°C en alcohol absoluto).
- N-fenil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-piperazina (diclorhidrato, punto de fusión 228-231°C).
20. N,N-bis(beta-hidroxi-etil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina (punto de ebullición 190-210°C./0,6 mm de Hg).
- N,N-dietil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-propileno diamina (clorhidrato, punto de fusión 174-175°C).
- N,N-dietil-N'-metil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etileno diamina (dimaleato, punto de fusión 124-126°C.)
- 30.

413515



- N,N-dietil-N'-spiro[(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan-2'-il)-metil]-etileno diamina (dimaleato, punto de fusión 146-148°C. en alcohol absoluto).
5. N-(N',N'-diethylaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propilamina (dimaleato, punto de fusión 131-132°C).
- N,N-dietil-N'-[(2-metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etileno diamina (oxalato, punto de fusión 127-128°C).
10. N-bencil-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina (clorhidrato, punto de fusión 190-191°C en alcohol).
- N,N-dietil-N'-(2-metil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etileno diamina (diclorhidrato, punto de fusión 184-185°C en alcohol absoluto).
15. N-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-3-(3'-metilpiperidina)-propilamina (diclorhidrato, punto de fusión 220-221°C en alcohol absoluto).
- N,N-dietil-N'-(2-metil-1,3-naftodioxol-2-il-propil)-etileno diamina (diclorhidrato, punto de fusión 187-188°C en alcohol absoluto).
20. 2-(beta-morfolinoetil)-2-metil-5-nitro-1,3-benzodioxol (clorhidrato, punto de fusión 230-232°C en alcohol).
- 2-metil-2-beta-morfolinoetil-4-metoxi-1,3-benzodioxol.
- 2-metil-2-gamma-morfolinopropil-4-metoxi-1,3-benzodioxol.
25. N,N-dietil-N'-(2-metil-5,6-dibromo-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-etileno diamina (diclorhidrato, punto de fusión 208-209°C en alcohol absoluto).
- N,N-dietil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-metil)-etileno diamina (dimaleato, punto de fusión 134-135°C en alcohol).
30. Los 2-fenil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxoles pueden obtenerse en la forma siguiente:

413515



5. a) 27 g de metil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato (que puede obtenerse como se ha descrito en las solicitudes de patentes italianas nº. 20.407 A/72 y 32.458 A/72) se disuelven en 200 cc de éter dietílico anhidro y se adiciona a gotas a una suspensión de 4,82 g de LiAlH_4 en 100 cc de éter anhidro. La mezcla se calienta a reflujo por 2 horas, luego se elabora mediante el procedimiento usual. Se obtienen 26,2 g de 2-fenil-2-beta-hidroxi-etil-1,3-benzodioxol y se purifican por cristalización en benceno-hexano; punto de fusión 60-61°C.
- 10.
- b) 10 g de 2-fenil-2-beta-hidroxi-etil-1,3-benzodioxol, disueltos en 10 cc de piridina anhidra, se tratan con 4 cc de cloruro de tionilo y se hace reaccionar por 2 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica, que se lava primero con una solución de NaHCO_3 y por último con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina en vacío y el aceite residual se destila. Punto de ebullición 175-185°C/0.4 mm de Hg.
- 15.
- 20.

Análogamente se pueden preparar los productos intermediarios siguientes:

25. 2-etil-2-beta-hidroxi-etil-1,3-benzodioxol (punto de ebullición 96-100°C/0,4 mm de Hg).
- 2-etil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol (punto de ebullición 70-73°C/0,2 mm de Hg).
- 2-metil-2-alfa-metil-beta-hidroxi-etil-1,3-benzodioxol (punto de ebullición 150°C/0,3 mm de Hg).
30. 2-metil-2-alfa-metil-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol (aceite, punto de ebullición 170-175°C/0,3 mm de Hg).

413515



Spiro-[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan]-2'-metanol (punto de fusión 65-66°C en hexano).

Cloruro spiro-[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan]-2'-metílico (punto de ebullición 130-140°C /0,4 mm de Hg).

5. 2-metil-2-beta-hidroxi-etil-4-metoxi-1,3-benzodioxol (punto de ebullición 140-145°C /0,4 mm de Hg).

2-metil-2-beta-cloroetil-4-metoxi-1,3-benzodioxol.

El 2-metil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol se prepara como se describe por G. Benoit, B. Millet, Bull.

10. Soc. Chim. Fr. 638 (1960).

El 2-metil-2-beta-cloroetil-5-nitro-1,3-benzodioxol puede prepararse como sigue: 9 g de 2-metil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol se adicionan gota a gota a 120 cc de HNO₃ diluido enfriado a unos 10°C. Tras 2 horas, se filtra el sólido precipitado y cristaliza en benceno-hexano, punto de fusión 38°C-40°C.

- 15.

El 2,5-dimetil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol se prepara como sigue: 19g de P₂O₅ se adicionan lentamente y de una vez a una solución de 7,9 g de 4-cloro-butanona y 9,3 g de 4-metil-pirocatecol en 70 cc de benceno, a una temperatura por debajo de 30°C. Después de 2 horas, se decanta la fase bencénica y se lava con H₂O y NaOH diluido. Se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se purifica por destilación, punto de ebullición 135-150°C/0,3 mm de Hg.

- 20.

- 25.

El 2-metil-2-gamma-cloropropil-1,3-naftodioxol se prepara como se ha descrito por M. Rosenberger et al. -Helv. Chim. Acta 55 (1972), 249. En la misma forma se prepara el 2-metil-2-gamma-cloropropil-4-metoxi-1,3-benzodioxol (punto de ebullición 190-200°C/0,3 mm de Hg).

- 30.

El 2-metil-2-beta-cloroetil-5-cloro-1,3-benzodioxol se prepara como sigue: 20 g de 2-metil-2-beta-cloroetil-



5. -1,3-benzodioxol se disuelven en 70 cc de anhídrido acético a través del cual se burbujea bajo condiciones de enfriamiento la cantidad teórica de Cl_2 . La mezcla se deja reposar por 24 horas, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. El disolvente es eliminado en un vacío y se purifica por destilación (punto de ebullición $90-95^{\circ}C/0,3$ mm de Hg).

En la misma forma se prepara el 2-metil-2-beta-cloroetil-5,6-dibromo-1,3-benzodioxol (punto de fusión $87-89^{\circ}C$, benceno-hexano).

10.

EJEMPLO 3

2-p-fluorofenil-2-(gamma-pirrolidinopropil)-1,3-benzodioxol

15. 6 g de 2-p-fluorofenil-2-(gamma-cloropropil)-1,3-benzodioxol y 2,92 g de pirrolidina se disuelven en 100 cc de xileno y se refluxe por 24 horas en presencia de yoduro potásico. Tras enfriar, se decanta la solución y se seca. Se prepara el citrato del aceite residual: punto de fusión $137-138^{\circ}C$ (en alcohol).

En la misma forma puede prepararse:

20. 2-p-fluorofenil-2-(gamma-N-fenil-piperazinopropil)-1,3-benzodioxol (diclorhidrato punto de fusión $225^{\circ}C$ en alcohol).

25. El material de partida, 2-p-fluorofenil-2-(gamma-cloropropil)-1,3-benzodioxol, puede obtenerse, como sigue:
100 g de P_2O_5 se adicionan lentamente y de una vez sobre una media hora, a una mezcla de 65 g de p-fluor-gamma-cloro-butirofenona y 100 g de pirocatecol, calentados a $90^{\circ}C$. Después de 15 minutos se para el calentamiento y se adiciona 1 litro de benceno. Se decanta la fase orgánica. Luego se lava repetidamente con $NaHCO_3$ y H_2O hasta que se alcanza la neutralidad y finalmente se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina en vacío y se fracciona el aceite residual,
- 30.



punto de ebullición 170-178°C (2mm de Hg).

EJEMPLO 4

N,N-dietil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etileno diamina

5. 35 g de N-(N',N'-diethylaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida se disuelven en 100 cc de éter anhidro y se adiciona gota a gota a una suspensión de 5 g de LiAlH_4 en 500 cc de éter anhidro. La mezcla se refluxe por 24 horas y luego se elabora por el procedimiento usual. El producto crudo de la reacción se purifica por salificación con ácido maléico (dimaleato, punto de fusión 136-138°C, en alcohol isopropílico).
- 10.

Análogamente se puede obtener:

15. N,N-dietil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propil]-etileno diamina (dimaleato, punto de fusión 131-132°C en alcohol isopropílico).
- N,N-dimetil-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina (clorhidrato, punto de fusión 225-226°C en alcohol).
20. N,N-dietil-N'-[(2-metil-4-metoxi-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etileno diamina.
- N,N-dietil-N'-[(2,5-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-etileno diamina (dimaleato, punto de fusión 145-147°C en etanol absoluto).

25. Los materiales de partida pueden obtenerse como se ha descrito en las solicitudes de patente italiana del solicitante nº 20.407 A/72 y 32.458 A/72.

EJEMPLO 5

1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-aminopropano

30. 6,5 g de 3-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona se disuelven en 170 cc de etanol y se reduce con hidrógeno en presencia de 1 g de Nickel Raney. Cuando se ha

413515



absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la solución y se seca. El maleato se obtiene a partir del residuo, punto de fusión 152-153°C (Alcohol isopropílico).

Análogamente se puede obtener:

5. 1-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-aminopropano.

El material de partida, a saber la oxima de 3-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona, puede prepararse como sigue:

10. a) 3-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona, 9,2 g de pirocatecol disueltos en 50 cc de dimetilformamida se adicionan, bajo condiciones de enfriamiento, a una suspensión de 8 g de NaH (50% en aceite mineral) en 100 cc de dimetilformamida. Después de 1/2 hora, bajo agitación vigorosa y mantenimiento de la
15. temperatura por debajo de 30°C, se adiciona una solución de dibromobenzalacetona (25,5 g en 50 cc de dimetilformamida). Se deja reaccionar por 12 horas y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se trata con H₂O y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica separada se lava repetidamente con NaOH al
20. 10% y luego con H₂O hasta neutralidad. Se evapora hasta sequedad y el aceite residual se fracciona; punto de ebullición 140-150°C /1mm de Hg.

25. Cuando el agente condensante es metóxido de sodio se obtiene 2-acetil-3-fenil-1,4-benzodioxano como un subproducto.

30. b) 15 g de 3-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona, 4,55 g de clorhidrato de hidroxilamina y 8,9 cc de piridina en 45 cc de etanol se calienta a reflujo por 3 horas. El disolvente se elimina en vacío y se adiciona H₂O (40 cc). Tras 1/2 hora, el sólido que se ha formado, se separa por filtración, y cristaliza en alcohol al 60% punto de fusión 122-123°C.



En la misma forma puede obtenerse oxima de 3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona (punto de fusión 93-94°C, alcohol) a partir de 3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona [preparada como se ha descrito por H.T.

5. Arnold et al. J.A.C.S., 64 1410 (1942)].

EJEMPLO 6

N-isopropil-alfa[(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-metil]-etilamina

10. 0,15 g de óxido de platino se sitúan en un recipiente de hidrogenación de 1 litro de capacidad que contiene 50 cc de alcohol absoluto y se reduce a platino al agitar en atmósfera de hidrógeno por 15 minutos. Se adiciona una solución de 9,9 g de 3-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona y 0,9 g de isopropilamina en 100 cc de alcohol absoluto. Luego la mezcla se reduce a 2 atmósferas por 9 horas con hidrógeno. Seguidamente se filtra y el filtrado se evapora. Se separa el maleato del aceite residual; punto de fusión 202-203°C (alcohol).

EJEMPLO 7

20. 2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina

Puede procederse en dos formas:

25. a) 15 g de clorhidrato de N-bencil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etilamina se disuelven en 1,5 litros de alcohol absoluto y se hidrogena a temperatura ambiente y presión en presencia de 15 g de paladio sobre carbón. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la mezcla, el filtrado se evapora, el sólido residual cristaliza en alcohol absoluto; punto de fusión 198-199°C.

30. b) 7,5 g de NaOH en 80 cc de H₂O se sitúan en un matraz provisto de un dispositivo de agitación mecánica y su-



5. mergido en un baño de hielo. Mientras se agita, se adicionan 9,58 g de bromo a la solución. Cuando la solución alcanza una temperatura por debajo de 0°C, se adicionan de una vez 10,2 g de (2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionamida. La mezcla se agita por 15 minutos y luego se refluje por 1 hora. Tras enfriar, se extrae varias veces con éter. Las fases de éter combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y luego se evaporan. Se prepara el clorhidrato del aceite residual, punto de fusión 198-199°C (tras cristalización el alcohol absoluto).
- 10.

EJEMPLO 8

4-pirrolidino-1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-butan-2-ona

15. 0,9 g de paraformaldehído y 5,1 g de (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona se adicionan a una solución de 1,56 g de pirrolidina en 30 cc de alcohol absoluto. La mezcla se calienta a 50°C por 3 horas. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se trata con HCl diluído cuando está frío. La solución se extrae repetidamente con éter. La parte ácida acuosa se alcaliniza luego con NaOH diluído y se extrae con CHCl_3 . El extracto de cloroformo se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Se prepara el maleato del aceite residual: punto de fusión 130-131°C (alcohol isopropílico).
- 20.

EJEMPLO 9

25. 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-hidroxi-3-piperidino-propano

30. 4,4 g de 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-hidroxi-3-cloropropano se calientan en un tubo sellado junto con 8,9 g de piperidina en presencia de yoduro potásico por 48 horas a una temperatura de 150°C. Tras enfriar, se trata la mezcla con éter anhidro se separa por filtración el sólido precipitado. La solución de éter se evapora y purifica por



destilación: punto de ebullición 155-165°C/0,2 mm de Hg.

El material de partida, 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-hidroxi-3-cloropropano, puede prepararse como sigue:

5. a) 3-cloro-1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propanona-2
 10,5 g de ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acético se disuelven en 10 cc de benceno anhidro y se calienta a reflujo con 10 cc de SOCl_2 por 3 horas. Se eliminan en vacío el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso. El aceite residual se disuelve en 150 cc de éter anhidro y luego se adiciona, gota a gota, a una solución de éter de diazometano enfriada con hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 2-3°C. Después de 12 horas y bajo las mismas condiciones de enfriamiento, se burbujea un lento flujo de HCl gaseoso a través de la mezcla de reacción. Esta última se vierte luego sobre hielo y se separa la fase orgánica. Tras varias lavadas con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina en vacío y el aceite residual purifica por destilación: punto de ebullición 155-156°C/0,2 mm de Hg.
- 10.
- 15.
- 20.
- b) 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-hidroxi-3-cloropropano
 6,1 g de 3-cloro-1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propan-2-ona se disuelven en 75 cc de metanol, enfriado a -5°C y luego se trata con 0,44 g de NaBH_4 . Después de 2 horas, se neutraliza el producto con ácido acético y el disolvente se elimina en vacío. Se toma de nuevo en agua y se extrae varias veces con éter dietílico. Tras secar sobre Na_2SO_4 , se evapora la fase orgánica. El aceite residual, 1-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-2-hidroxi-3-cloropropano, se utiliza tal cual para la reacción con piperidina.
- 20.
- 20.



EJEMPLO 10

2-fenil-2-(alfa-ciano-gamma-pirrolidinopropil)-1,3-benzodioxol

5. 1 g de NaH (50% en aceite mineral) se adiciona con agitación y enfriamiento a 4,8 g de (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetonitrilo disueltos en 70 cc de dimetilformamida anhidra. Después de 1 hora, se adicionan gota a gota 3,35 g de beta-cloro-etilpirrolidina disueltos en 40 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta a reflujo por 4 horas. La solución se vierte sobre hielo, se acidifica con HCl al 10% y se extrae varias veces con éter dietílico. La fase acuosa, alcalinizada con NaOH al 10%, se extrae con éter. La fase de éter se seca sobre Na₂SO₄ por 24 horas y luego se evapora. Se prepara el citrato del aceite residual: punto de fusión 159-161°C (en alcohol isopropílico).
- 10.
- 15.

El (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetonitrilo se prepara por el método descrito en las solicitudes de patente italiana del solicitante nº 20.407 A/72 y 32.458 A/72.

EJEMPLO 11

20. Yoduro de N-fenil-N'-metil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-piperazinio

- 40 cc de yoduro metílico, se adicionan a una solución de 8,4 g de N-fenil-N'-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-piperazina en 350 cc de acetona. Después de 24 horas se elimina el disolvente en vacío. Se toma de nuevo con éter anhidro y el sólido resultante se filtra, punto de fusión 178-180°C.
- 25.

En la misma forma pueden prepararse:

30. Yoduro de trimetil-[(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-amonio (punto de fusión 230-232°C)



Yoduro de N-metil-N-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil]-
morfolinio, (punto de fusión 213-214°C).

EJEMPLO 12

2-metil-2-(beta-piperidinoetil)-5-piperidinometil-1,3-
benzodioxol

5.

6,2 g de piperidina se adicionan a 8,5 g de 2-me-
til-2-beta-cloroetil-5-clorometil-1,3-benzodioxol, gota a go-
ta, sin calentamiento. Después de 24 horas, se disuelve la
mezcla en éter anhidro, se filtra y evapora. El residuo se
10. hace reaccionar con 6,2 g de piperidina adicionales en un tu-
bo sellado a 150°C por 12 horas. Se adicionan 100 cc de éter
dietílico a la mezcla de reacción que luego se filtra y eva-
pora. Se prepara el clorhidrato del residuo: punto de fusión
289-290°C (en alcohol absoluto, cristaliza con 0,5 moles
15. de H₂O).

15.

El material de partida, 2-metil-2-beta-cloroetil-5-
-clorometil-1,3-benzodioxol, se prepara como sigue: un flujo
rápido de HCl gaseoso se burbujea a través de una mezcla de
20 g de 2-metil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol y 80 cc de
20. HCl concentrado enfriado a -5°C. Se adicionan gota a gota 60
cc de formaldehído al 40% asegurándose de que la temperatura
no se eleva por encima de 5°C. Cuando está completada la adi-
ción, se extrae la mezcla con éter y la fase de éter se lava
hasta neutralidad, se seca y se estira en forma fraccionada,
25. punto de ebullición 200-220°C a 0,3 mm de Hg.

25.

EJEMPLO 13

2-metil-2-beta-morfolinoetil-5-amino-1,3-benzodioxol

30.

6 g de clorhidrato de 2-metil-2-beta-morfolino-
etil-5-nitro-1,3-benzodioxol se suspenden en 300 cc de alco-
hol al 95% y se hidrogena la temperatura ambiente y una pre-
sión de 2 atmósferas en presencia de 3 g de Nickel Raney.



Después que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el producto a través de Celite y se seca. El residuo se disuelve en alcohol absoluto y se trata con HCl alcohólico bajo condiciones de refrigeración.

5. Se adiciona éter anhidro y la mezcla se filtra. El residuo cristaliza en alcohol absoluto, y luego tiene un punto de fusión de 212-213°C (hemidrato de diclorhidrato).

EJEMPLO 14

10. 1-p-hidroxifenil-2-[(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-amino]-propano-1.

- 13 g de 1-benciloxifenil-2-N-bencil-N-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-amino-propan-1-ona se disuelve en 400 cc de alcohol al 95% y se hidrogena a temperatura ambiente y presión en presencia de 1,3 g de 10% de paladio sobre carbón y dos gotas de HCl concentrado. Una vez se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el producto y se seca. Se prepara el clorhidrato del aceite residual: punto de fusión 212-214°C (en alcohol absoluto).
- 15.

20. El material de partida, 1-p-benciloxifenil-2-N-bencil-N-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-etil)-amino-propan-1-ona, puede prepararse como sigue:

- 14 g de N-bencil-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etil-amina y 13 g de p-benciloxi-alfa-bromo-propiofenona se calientan a reflujo por 40 horas a 120°C en tolueno. Tras enfriar, se separa por filtración el sólido que se ha formado y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en éter y los sólidos no disueltos se eliminan por filtración. La solución se evapora y el aceite residual se utiliza sin ulterior purificación.
- 25.



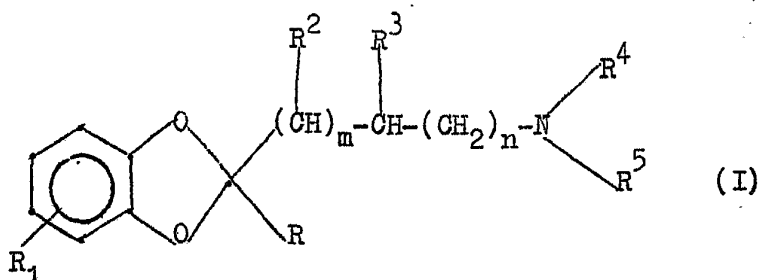
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes italianas 23014/72 del 11-4-72 y 21882/73 del 20-3-73.

5.

1.- Método para la preparación de benzodioxoles 2,2-disustituídos, de la fórmula general

10.



15.

y sus isómeros, esteroisómeros ópticos, y sales aceptables farmacéuticamente,

en la que

20.

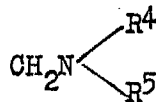
R representa hidrógeno, alquilo inferior insustituído o sustituido por halógeno o hidroxilo, o arilo o aralquilo que está insustituído o sustituido en el anillo aromático por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo; o R puede estar enlazado a la cadena alquilénica que está asimismo ligada a la posición 2 del anillo de benzodioxol, para formar un derivado de espirano de 4 a 7 átomos de carbono;

25.

R¹ representa hidrógeno, uno o más átomos de ha -



lógono, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, un grupo de metilamino



5. hidroxilo, alcoxilo, un grupo sulfónico, un grupo de sulfonamida, un grupo de N,N-di-alquilsulfonamida, un grupo nitro, amino, amino sustituido o alcanosulfonilamino, o R¹ puede ser adicionalmente un anillo bencénico

10. fusionado al anillo de benzodioxol;

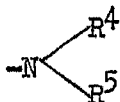
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, arilo o hidroxilo;

m representa 0 o 1;

R³ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo o ciano;

15.

n representa 0, 1 ó 2, y es diferente de 0 cuando m es 0; y



20.

representa un grupo amino sustituido o insustituido con la previsión de que cuando

R es metilo y $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -(\text{CH})_m \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_n \end{array}$ es

$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ no es dimetilamino o piperidino y cuando R¹ y R son ambos

25.

hidrógeno, y $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -(\text{CH})_m \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_n \end{array}$ es

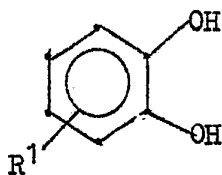
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ no es isopropilamino



5. siendo R⁴ y R⁵, cada uno, hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo, morfolinoalquilo, pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo, alquilpiperidinoalquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxifenilhidroxialquilo, dihidroxifenilhidroxialquilo, o R⁴ y R⁵ están unidos entre sí para formar un anillo de alquilenilino de 3 a 8 átomos de carbono, o un anillo morfolinico o piperacínico, estando
10. los citados anillos insustituídos, sustituidos o disustituídos sobre un átomo de carbono mediante alquilo, hidroxialquilo, fenilo, clorofenilo o hidroxilo o sobre un átomo de nitrógeno, mediante alquilo, hidroxialquilo, o fenilo, conteniendo los alquilo
15. los antes citados de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno,

caracterizado por hacerse reaccionar un pirocatecol (o un derivado reactivo del mismo) de la fórmula

20.

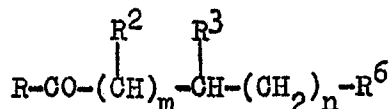


en la que

25.

R¹ es como se ha definido antes,

con (a) una cetona de la fórmula

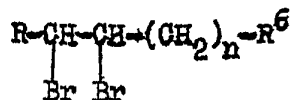


en presencia de un agente deshidratante o un catalizador

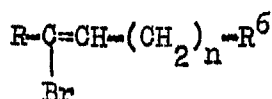


ácido; o

(b) un derivado dibromo de la fórmula



5. o un derivado monobromo de la fórmula

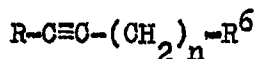


o



10.

o un derivado acetilénico de la fórmula



en las que

R, R², R³, m y n son como se ha definido anteriormen-

15.

te 1, y

R⁶ es el grupo NR⁴R⁵ o un grupo convertible en éste, teniendo los sustituyentes el mismo significado expresado antes,

20.

en presencia de un catalizador básico, seguido, cuando sea necesario, por convertir el radical R⁶ en el grupo NR⁴R⁵.

25.

2.- Método según la reivindicación 1, en el que el agente deshidratante o catalizador ácido es anhídrido fosfórico, ácido sulfúrico, fosfórico, polifosfórico, clorhídrico o trifluoroacético, clorhidrato de piridina, ácido p-toluensulfónico, una resina ácido intercambiadora de iones, carbodiimida dicitclohexílica o un tamiz molecular.

3.- Método, según la reivindicación 1, en el que en calidad de catalizador básico se utiliza un hidruro o



el alcoholato de un metal alcalino, una base orgánica o el carbonato de un metal alcalino.

4.- Método para la preparación de benzodioxo - les 2,2-disustituídos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de abril de 1973

p.a.

JAIME ISERN CUYAS

o. p.

MLA.