

419044



P.- 55.577

3562/23.399
DB/DPL

Int. Cl.^a C07D//A61K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.
CHRISTIAENS S.A.

entidad belga

establecida en rue de l'Etuve 60, B-1000 Bruselas,
Bélgica.

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL
1,4-BENZODIOXANO".

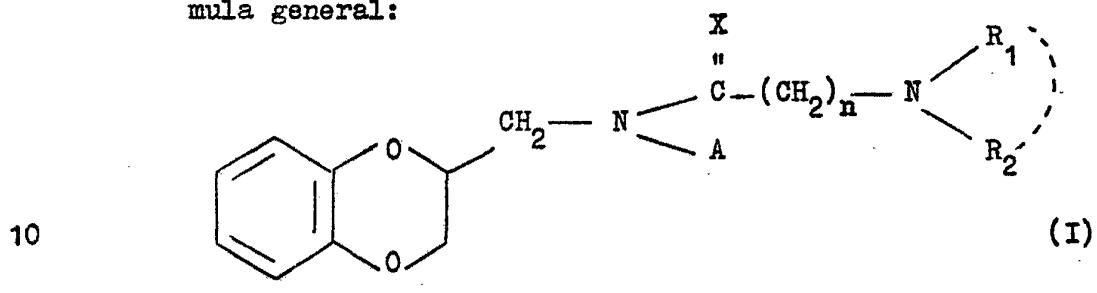
(Clase Internacional C07d)

19.11.73

24 NOV 1973

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-benzodioxano, así como a la preparación y uso de estos nuevos derivados.

Los nuevos derivados de 1,4-benzodioxano según esta invención pueden representarse por la siguiente fórmula general:



en la que $n = 1$ ó 2 , X representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, R_1 y R_2 representan un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno unido a ellos, un anillo heterocíclico nitrogenado, con la condición de que R_1 puede representar también hidrógeno, y A representa un grupo fenilo o 2-piridilo, así como las sales por adición de ácidos de dichos compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en que R_1 y R_2 representan un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y aquellos en que R_1 representa hidrógeno y R_2 representa un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo así como sus sales por adición de ácidos, tales como los clorhidratos, fumaratos, etc.

24 NOV 1973

Los nuevos compuestos según esta invención tienen propiedades farmacológicas interesantes. Pueden usarse para el tratamiento de la arritmia cardíaca.

5

Por lo tanto, esta invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la fórmula general I, juntamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

Se ha comprobado, sorprendentemente, que los componentes de fórmula general I son muy activos para el tratamiento de la arritmia cardíaca.

15

Los compuestos citados pueden usarse para el tratamiento de varias enfermedades cardíacas, tales como las contracciones cardíacas prematuras, las taquicardias ventriculares y supraventriculares, ya sean idiopáticas o subsiguientes a una cardiopatía o a una enfermedad coronaria, las arritmias cardíacas debidas a una intoxicación por digitalina, así como la fibrilación y las palpitaciones atriales, particularmente en la etapa inicial.

20

Es sabido (véase Koch-Weser, J. Arch. Int. Med. 129; 763, 1972) que ninguno de los agentes antiarrítmicos actualmente disponibles es satisfactorio para la profilaxis de taquicardias y la fibrilación de origen ventricular.

25

La actividad por vía oral de los agentes antiarrítmicos conocidos, tales como la procainamida o la lidocaína,

19.11.73

24 NOV 1973

es, o bien muy breve, lo que exige una administración múltiple de día y de noche (por ejemplo con la procainamida), o demasiado baja para ser de alguna utilidad práctica (por ejemplo con la lidocaína), o bien su actividad terapéutica va unida a frecuentes y peligrosos efectos secundarios, tales como hipotensión (con la procainamida), muerte súbita, agranulocitosis o idiosincrasia.

Los compuestos de fórmula general I según esta invención son muy activos cuando se administran por vía oral, aunque también pueden administrarse por vía parenteral. Tienen también una larga duración de su actividad, y no son depresores de la función miocárdica.

La solicitante no conoce ningún agente antiarrítmico activo por vía oral que no actúe al mismo tiempo como depresor de la función miocárdica.

La actividad antiarrítmica por vía oral de los compuestos de la fórmula I se ha demostrado por medio de ensayos sobre ratas usando aconitina, que es un compuesto que causa contracciones cardíacas prematuras y la muerte de los animales.

El método usado en estos ensayos se describe a continuación:

Animales:

Ratas macho o hembra con un peso corporal comprendido entre 380 y 450 g.

Disolución de aconitina:

19.11.73

24

3,12 microgramos de nitrato de aconitina/1 ml.
de disolución salina fisiológica.

Disolución del compuesto a ensayar

0,75% en agua destilada.

5

Método:

Se requieren seis animales seleccionados al azar para cada compuesto a ensayar. El compuesto se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/kg (1 ml. de la disolución al 0,75%/100 g. de peso corporal) 75 minutos antes de iniciar la perfusión intravenosa de la disolución de aconitina.

10

Los grupos de animales testigos se tratan sólo con agua destilada (1 ml/100 g.).

Sesenta minutos después de la administración del compuesto a ensayar, los animales se anestesian por medio de una inyección intraperitoneal de Pentobarbital (50 mg/kg) y se disecciona la vena yugular.

15

Se introduce un catéter en la vena y se fija por medio de una ligadura. Después se hace un registro continuo del ECG (electrocardiograma) (derivación D II). Se comienza la perfusión de la disolución de aconitina 75 minutos después de la administración del compuesto a ensayar. Siendo el volumen suministrado por el dispositivo de inyección de 0,287 ml/min, la dosis de nitrato de aconitina administrada es de 0,895 microg./minuto (0,20 - 0,24

20

25

24
1973

microg./100 g./min, según el peso máximo y mínimo de los animales).

5 El experimento se interrumpe en cuanto aparecen los primeros extrasístoles, y se anota el tiempo transcurrido desde el comienzo de la perfusión.

Los resultados se expresan como dosis medias totales de aconitina inyectada en un grupo de animales.

10 La actividad relativa entre un compuesto ensayado y una sustancia de referencia (lidocaína, procainamida) se calcula del modo siguiente:

$$A(x) = \frac{\bar{X} - \bar{C}}{\bar{R} - \bar{C}} \times 100$$

15 donde A (x) = actividad del compuesto X ensayado (en %)

\bar{X} = dosis media de aconitina en los animales tratados por el compuesto X.

\bar{C} = dosis media de aconitina inyectada en los animales no tratados (testigos).

20 \bar{R} = dosis media de aconitina inyectada en los animales tratados por las sustancias de referencia.

25 En la tabla siguiente se dan los resultados de la evaluación de la actividad antiarrítmica por vía oral de un gran número de sales por adición de ácidos de com-

24 

puestos de fórmula I, comparada con la actividad de dos agentes antiarrítmicos muy conocidos (procainamida y lidocaína).

TABLA

5

10

15

20

COMPUESTOS DE FORMULA I				% DE ACTIVIDAD EN COMPARACION CON	
A	n	X	N $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$	LIDOCAINA	PROCAINAMIDA
Fenilo	1	H ₂	N-dimetilo	228	291
Fenilo	1	H ₂	N-dietilo	858	1094
Fenilo	1	H ₂	piperidino	252	322
Fenilo	1	H ₂	pirrolidino	215	274
Fenilo	1	O	NH-metilo	782	998
Fenilo	2	H ₂	NH-etilo	347	443
Fenilo	2	H ₂	N-dimetilo	417	533
Fenilo	2	H ₂	N-dietilo	915	1168
Fenilo	2	H ₂	N-dipropilo	521	665
Fenilo	2	O	NH-metilo	1696	2164
Fenilo	2	O	NH-etilo	1400	1786
Fenilo	2	O	N-dimetilo	1676	2140

25

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por vía oral o parenteral.

24 NOV 1973



5 Pueden administrarse preparaciones orales en forma de cápsulas, tabletas, píldoras y similares. Cada cápsula, tableta o píldora puede contener de 10 a 200 mg. de un compuesto de fórmula I como ingrediente activo, juntamente con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las preparaciones parenterales pueden consistir en una disolución para perfusión o para inyección intravenosa o intramuscular. Esta disolución puede contener 0,2 por mil a 2 por mil de un compuesto de la fórmula I.

15 La preparación parenteral puede ser, o bien una disolución que puede usarse directamente para la perfusión y que contiene una proporción del ingrediente activo comprendida entre los límites antedichos, o una disolución concentrada que contiene de 1 a 10% del ingrediente activo, diluyéndose esta disolución concentrada cuando se administra al paciente.

20 La dosis inicial de ingrediente activo puede ser de 200 a 800 mg. por día durante 2 o 3 días, siendo la dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg. a 300 mg. por día.

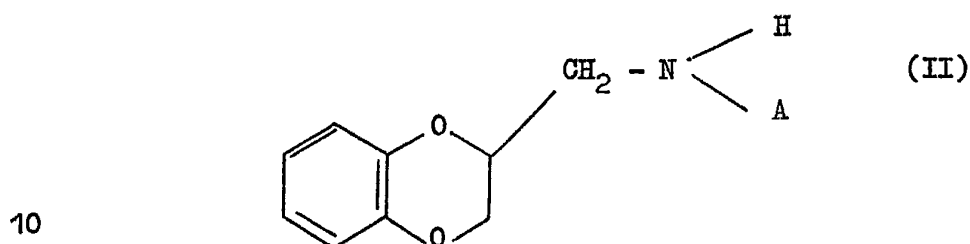
Si es suficiente una sola dosis para lograr el efecto terapéutico, esta dosis está comprendida generalmente entre 50 y 300 mg.

25 El ingrediente activo puede administrarse al mis-



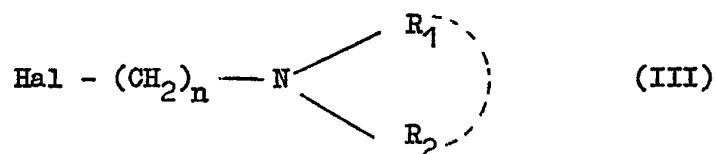
mo tiempo por vía parenteral (por ejemplo por perfusión) y por vía oral.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan, de acuerdo con este invento, mediante un procedimiento en el cual un compuesto de la fórmula:



15 en la cual A representa un grupo fenilo o 2-piridilo, se somete a una reacción de aminoalcoholación o aminoalcoholación monosustituida o disustituida, siendo el compuesto obtenido convertido, si se desea, en una sal de adición de ácido de un modo conocido per se.

20 De acuerdo con una realización de dicho procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un agente de aminoalcoholación sustituido de la fórmula:



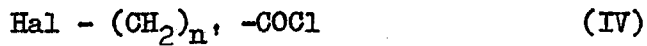
25 en donde Hal representa un átomo de halógeno, y n es 1

14-11-74.

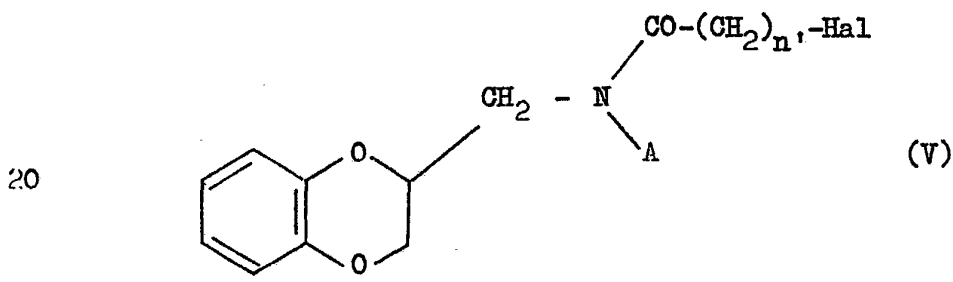
28 NOV 1974

5 ó 2, mientras que R_1 y R_2 representan cada uno grupo alcoholo inferior o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico nitrogenado, con la condición de que R_1 también puede representar hidrógeno.

10 De acuerdo con otra realización del invento, la aminoalcanoilación del compuesto de fórmula (II) se efectúa en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción del compuesto de fórmula (II) con un cloruro de un ácido alifático halogenado de la fórmula:



15 en la cual Hal representa un átomo de halógeno y $n' = 1$ ó 2 , de modo que se obtiene un 2-(N-haloalcanoil-N-A-aminometil)-1,4-benzodioxano de la fórmula:



25 en la cual Hal, n' y A tienen los significados anteriores, siendo este compuesto hecho reaccionar, en la
14-11-74.



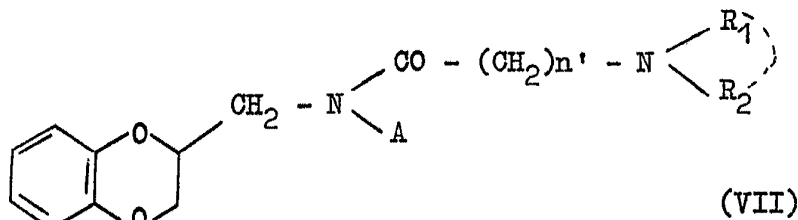
28 NOV. 1974

segunda etapa, con una amina de la fórmula:



en la cual R_1 y R_2 tienen los significados anteriores de modo que se obtiene el compuesto de la fórmula:

5



10

en la cual R_1 , R_2 , n' y A tienen los significados anteriores.

15

Cuando se desee obtener un compuesto de la fórmula (I) en la cual X representa dos átomos de hidrógeno, mientras n , R_1 , R_2 y A tienen los significados anteriores, tal compuesto puede obtenerse mediante una etapa adicional consistente en reducir un compuesto de la fórmula (VII) por medio de hidruro de litio y aluminio.

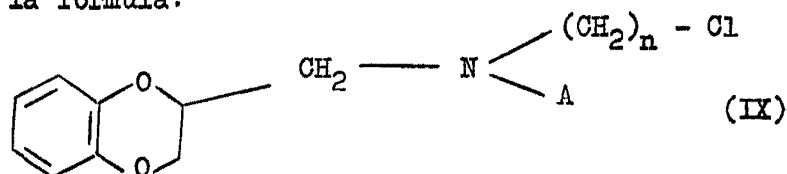
20

La aminoalcoholación de un compuesto de la fórmula (II) también puede efectuarse en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción del compuesto de fórmula (II) con un hidrocarburo dihalogenado de la fórmula:



en la cual $n = 1$ ó 2 , de modo que se obtenga un compuesto de la fórmula:

25



14-11-74.



28 NOV 1974

en la cual n y A tienen los significados anteriores, haciéndose reaccionar este compuesto en una segunda etapa con una amina de la fórmula (VI).

5 La amina de la fórmula (VI) puede ser una amina primaria o secundaria.

Se emplea una amina primaria de la fórmula H_2NR_2 , cuando ha de prepararse un compuesto de la fórmula (I), en la cual R_1 representa hidrógeno mientras que R_2 representa un grupo alcoholo inferior.

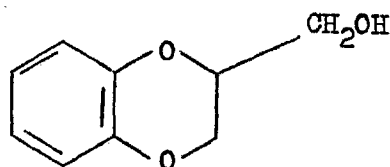
10 Se emplea una amina secundaria de la fórmula

$HN \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$, cuando ha de prepararse un compuesto de la fórmula (I) en la cual R_1 y R_2 representa cada uno un grupo alcoholo inferior o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo nitrogenado heterocíclico tal como morfolino, piperidino, pirrolidino, o piperazino.

15

El 2-(N-A-aminometil)-1,4-benzodioxano de fórmula (II) puede prepararse a partir de un 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano de la fórmula

20



(X)

25

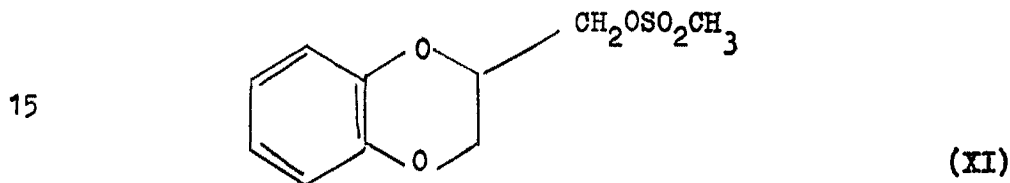
El compuesto de fórmula (X) puede prepararse por

14-11-74.

métodos conocidos descritos por J. KOO, S. AVAKIAN y G. T. MARTIN en J. A. C. S., 77, 5373 (1955), o por V. ROSNATI y F. DE MARCHI en TETRAHEDRON, 1962, vol 18, páginas 289-298.

5 El método para obtener un 2-(N-A-aminometil)-1,4-benzodioxano de fórmula (II) a partir de un 2-hidroxi metil-1,4-benzodioxano de la fórmula (X) comprende las operaciones siguientes:

10 1) reacción de 2-hidroxi metil-1,4-benzodioxano de fórmula (VIII) con cloruro de ácido metanosulfónico, para obtener el mesilato de 2-hidroxi metil-1,4-benzodioxano de fórmula:



20 2) reacción del mesilato de fórmula (XI) con anilina ó 2-aminopiridina, para obtener el 2-(N-A-aminometil)-1,4-benzodioxano de fórmula (II).

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 1

25 Preparación del fumarato de 2-N-(gamma-dietilaminopropil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

24 NOV. 1973



a) Preparación de mesilato de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano. (fórmula IX)

5 6,9 gramos (0,041 moles) de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano se disuelven en 6,9 gramos de piridina anhidra. La disolución se enfría a 0°C. Después se añaden 5,61
10 gramos (0,049 moles) de cloruro de mesilo, gota a gota en 20 minutos, manteniendo al mismo tiempo a 0°C la temperatura durante la adición. Después, se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente, y se mezcla a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se vierte después sobre hielo y se somete a extracción con éter. Una vez secados los extractos en éter sobre sulfato de magnesio, el éter es evaporado. Se obtienen 9,5 gramos de mesilato. El producto se recristaliza en éter. P. de f. 53-
15 54°C.

Análisis: % calculado : C 49,18; H 4,95; S 13,10
% encontrado : 49,0 4,8 13,25

b) Preparación de 2-(fenilaminometil)-1,4-benzodioxano (fórmula II: A=fenilo)

20 9,5 gramos del mesilato (0,04 moles) y 14,9 gramos (0,16 moles) de anilina se mezclan y se calientan gradualmente hasta 150°C, manteniéndose esta temperatura durante 30 minutos. Se forma un precipitado de mesilato de anilina. Después de enfriar y de añadir 50 ml. de éter, el
25 mesilato de anilina se separa por filtración. Después se

24 NOV 1973

separa el éter del filtrado, y se destila el exceso de anilina. Destilando el residuo se obtienen 7,4 gramos (rendimiento 77%) de un aceite que destila a 163°C (0,3 mm.).

5 Como este aceite no cristaliza, se disuelve en 50 ml. de etanol anhidro, y después se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico seco a través de la disolución obtenida. El clorhidrato obtenido se purifica por cristalización en etanol anhidro. Punto de fusión: 191-193°C.

10

Análisis : % calculado : C 65,1; H 5,46; N 5,05; Cl 12,81
 % encontrado : 64,97 5,78 5,4 12,72

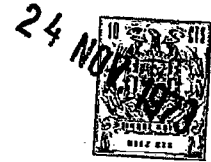
15

c) Preparación del fumarato de 2-N-(gamma-dietilaminopropil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano (fórmula I; R₁ = R₂ = -C₂H₅, n = 2, X = H₂, A = fenilo)

20

6 gramos (0,025 moles) de 2-(fenilaminometil)-1,4-benzodioxano, 1,87 gramos (0,048 moles) de amida de sodio y 125 ml. de benceno anhidro se agitan durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, y después se someten a reflujo durante 30 minutos. Después se añaden 5,98 gramos (0,04 moles) de gamma-cloropropildietilamina, y la mezcla se somete a reflujo durante 21 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se decanta la fase de benceno. Esta fase de benceno se somete después a extracción por medio de ácido clorhídrico

25



5 1 N (50 ml.). La disolución obtenida se hace alcalina por medio de amoníaco, para dejar en libertad 6,98 gramos de la amina deseada, que se extrae por medio de 2,28 gramos de ácido fumárico y 100 ml. de agua. La disolución obtenida a 60°C se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 8,44 gramos del fumarato. Punto de fusión: 138-140°C.

10 Análisis: % calculado: C 66,36; H 7,28; N 5,95

% encontrado: 66,23 7,02 6,24

EJEMPLO 2

Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(beta-dietilaminoetil)-
-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

15 (fórmula I : $R_1 = R_2 = -C_2H_5$; $n = 1$; $X = H_2$; A = fenilo)

Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, empleando beta-cloroetil dietilamina en lugar de gamma-cloropropil dietilamina, y ácido clorhídrico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el clorhidrato deseado. Este compuesto funde a 143-144°C, tras recristalización en benceno.

20 Análisis: % calculado : C 66,91; H 7,75; N 7,43; Cl 9,4

% encontrado : 66,90 6,80 7,55 9,46

EJEMPLO 3

25 Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(gamma-dimetilami-



nopropil)-N-fenilaminometil 7-1,4-benzodioxano.

(fórmula I : $R_1 = R_2 = CH_3$; $n = 2$; $X = H_2$; A = fenilo)

5 Empleado el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, usando gamma-cloropropildimetilamina en lugar de gamma-cloropropildietilamina, y ácido clorhídrico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el clorhidrato deseado. Este compuesto funde a 132-134°C, tras recristalización en acetona.

10 Análisis: % calculado : C 66,19; H 7,49; N 7,71; Cl 9,76
% encontrado : 66,26 7,31 7,74 9,81

EJEMPLO 4

Preparación del oxalato de 2-7-N-(gamma-dipropilaminopropil)-N-fenilaminometil 7-1,4-benzodioxano.

(fórmula I: $R_1 = R_2 = -C_3H_7$; $n = 2$; $X = H_2$; A = fenilo)

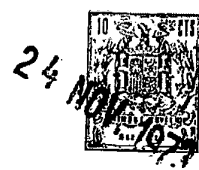
15 Empleado el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, usando gamma-cloropropildipropilamina en lugar de gamma-cloropropildietilamina, y ácido oxálico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el oxalato deseado. Este compuesto funde a 109-111°C, tras recristalización en una mezcla de acetona y éter.

20 Análisis: % calculado : C 66,08; H 7,67; N 5,92
% encontrado : 66,20 7,60 5,96

EJEMPLO 5

Preparación del clorhidrato de 2-7-N-(beta-dimetilaminoetil)-N-fenilaminometil 7-1,4-benzodioxano

25



(fórmula I : $R_1 = R_2 = CH_3$; $n = 1$, $X = H_2$, $A = \text{fenilo}$)

Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, usando beta-cloroetildimetilamina en lugar de gamma-cloropropildietilamina, y ácido clorhídrico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el clorhidrato deseado. Este compuesto funde a 167-170°C tras recristalización en una mezcla de acetona y metanol.

5

Análisis: % calculado: C 65,41; H 7,22; N 8,02; Cl 10,16
% encontrado: 65,65 7,22 8,05 10,18

10

EJEMPLO 6

Preparación del clorhidrato de 2-N-(beta-piperidinoetil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

(fórmula I : $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ = piperidino; $n = 1$; $X = H_2$; $A = \text{fenilo}$)

15

Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, usando N-beta-cloroetilpiperidina en lugar de gamma-cloropropildietilamina y ácido clorhídrico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el clorhidrato deseado. Este compuesto funde a 187-188°C, tras recristalización en benceno que contiene una pequeña cantidad de etanol.

20

Análisis: % calculado : C 67,94; H 7,51; N 7,20; Cl 9,11
% encontrado : 68,14 7,42 7,20 9,31

EJEMPLO 7

Preparación del clorhidrato de 2-N-(beta-pirrolidinoetil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

25

(fórmula I : $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ = pirrolidina; $n = 1$; $X = H_2$; $A = \text{fenilo}$)

24 1973

Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo I, sección C, usando N-beta-cloroetilpirrolidina en lugar de gamma-cloropropildietilamina, y ácido clorhídrico en lugar de ácido fumárico, se obtiene el clorhidrato deseado. Este compuesto funde a 168-170°C, tras recristalización a partir de benceno que contiene una pequeña cantidad de etanol.

5

Análisis: % calculado: C 67,27; H 7,25; N 7,47; Cl 9,45
% encontrado: 67,46 7,26 7,41 9,54

10

EJEMPLO 8

Preparación del clorhidrato de 2-N-(etilaminoacetil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

(fórmula I: R₁ = H; R₂ = C₂H₅; X = O; n = 1, A = fenilo)

15

a) Preparación de 2-N-cloroacetil-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano

(fórmula V : n' = 1; Hal = Cl; A = fenilo)

20

1 mol de 2-(fenilaminometil)-1,4-benzodioxano (fórmula II) y 1,5 moles de cloruro de cloroacetilo se calientan hasta la temperatura de ebullición durante 4 horas, en 2,4 litros de benceno.

Después se evaporan el disolvente y el exceso de los reaccionantes. El residuo aceitoso se usa directamente en la operación siguiente.

25

b) Preparación del clorhidrato de 2-N-(etilami-

24
NOV 1973

noacetil)-N-fenilaminometil]-1,4-benzodioxano

5 10 15
10 g. del compuesto obtenido en la sección (a) de este ejemplo, y 52,6 g. de una disolución alcohólica de etilamina al 21%, se calientan en un autoclave durante 24 horas a 110°C. Una vez enfriado, el medio de reacción se evapora hasta sequedad, se añaden al residuo 75 ml. de sosa cáustica 1 N, y la disolución obtenida se somete a extracción con cloroformo. La fase de cloroformo se seca sobre carbonato de potasio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se trata con 100 ml. de éter anhidro, y se hace burbujear una corriente de ácido clorhídrico seco en la disolución en éter a 0°C. Precipita un sólido blanco. De la fase de éter se recupera una cantidad adicional del producto deseado. Recristalizando los sólidos a partir de una mezcla de acetona y metanol se obtiene el producto deseado, que funde a 188-189°C.

Análisis : % calculado: C 62,89; H 6,38; N 7,72; Cl 9,77
% encontrado: 62,69 6,34 7,54 9,88

EJEMPLO 9

20 Preparación del clorhidrato de 2-[N-(metilaminoacetil)-N-fenilaminometil]-1,4-benzodioxano.

(fórmula I : R₁ = H; R₂ = CH₃; X = O; n = 1; A = fenilo)

25 Este compuesto se obtiene por aminación de 2-[N-cloroacetil-N-fenilaminometil]-1,4-benzodioxano (preparado en el ejemplo 8, sección a) por medio de metilami-



24 NOV 1977

na, de la manera descrita en el ejemplo 8, sección b).

Tras recristalización en una mezcla de acetona y metanol, el producto deseado funde a 154-155°C.

Análisis: % calculado : C 61,97; H 6,07; N 8,03; Cl 10,17

% encontrado : 61,4 6,3 8,03 9,55

5

EJEMPLO 10

Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(beta-dietilaminopropionil)-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

(fórmula I: R₁ = R₂ = C₂H₅; X = O; n = 2; A = fenilo)

10

a) Preparación de 2- \int N-(betacloropropionil)-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano. (fórmula V : n' = 2, Hal = Cl; A = fenilo)

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el ejemplo 8, sección a, excepto en que se usa cloruro de beta-propionilo en lugar de cloruro de cloroacetilo. Tras recristalización en éter de petróleo (40-60°C), el compuesto deseado funde a 71-72°C.

15

Análisis: % calculado : C 65,16; H 5,46; N 4,21; Cl 10,61

% encontrado : 65,25 5,40 4,17 10,77

20

b) Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(beta-dietilaminopropionil)-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

25

0,2 moles del producto obtenido en la sección (a) de este ejemplo, y 1,6 moles de dietilamina, se calien-

24 NOV 1973

tan en un autoclave a 110°C durante 24 horas. Empleando después el procedimiento descrito en el ejemplo 8, sección b, se obtiene el compuesto deseado. Tras recristalización en una mezcla de acetona y metanol, dicho compuesto funde a 143-144°C.

Análisis: % calculado: C 65,25; H 7,21; N 6,91; Cl 8,75
% encontrado: 64,72 7,12 7,41 9

EJEMPLO 11

Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(etilaminopropionil)-
-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

(fórmula I: R₁ = H; R₂ = C₂H₅; n = 2; X = O; A = fenilo)

Este compuesto se prepara como se ha descrito en el ejemplo 10, secciones (a) y (b), empleando una disolución alcohólica de etilamina al 20%, en lugar de dietilamina.

El clorhidrato obtenido funde a 163-165°C, tras recristalización en acetona que contiene una pequeña cantidad de metanol.

Análisis: % calculado: C 63,73; H 6,68; N 7,43; Cl 9,4
% encontrado: 63,98 6,76 7,39 9,52

EJEMPLO 12

Preparación del clorhidrato de 2- \int N-(metilaminopropionil)-
-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

(fórmula I: R₁ = H; R₂ = CH₃; n = 2; X = O; A = fenilo)

Empleando el método descrito en el ejemplo 10,

24 NOV 1973

secciones (a) y (b), excepto en que se usa una disolución alcohólica de metilamina al 33%, se obtiene el clorhidrato deseado, que funde a 142-145°C tras recristalización en acetona.

5 Análisis: % calculado: C 62,89; H 6,38; N 7,71; Cl 9,77
% encontrado: 62,26 6,21 7,71 9,86

EJEMPLO 13

Preparación del clorhidrato de 2- γ -N-(gamma-etilaminopropil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

10 (fórmula I : R₁=H; R₂ = C₂H₅; n = 2; X = H₂; A = fenilo)

a) Preparación de 2- γ -N-(gamma-cloropropil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano (fórmula IX : n = 3; A = fenilo)

15 3,3 g. de 2-fenilaminometil-1,4-benzodioxano y 3 ml. de 1,3-clorobromopropano se agitan durante 24 horas a 100°C. Después de eliminar el exceso de 1,3-clorobromopropano se obtiene un residuo aceitoso.

b) Preparación del clorhidrato de 2- γ -N-(gamma-etilaminopropil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano.

20 El producto obtenido en la sección (a) se calienta durante 24 horas en un autoclave a 110°C, juntamente con un exceso de etilamina y etanol.

25 Después se utiliza el método empleado en el ejemplo 8, sección b. El clorhidrato obtenido funde a 114-116°C tras recristalización en acetona.

24 NOV. 1973



Análisis: % calculado: C 66,19; H 7,49; N 7,71; Cl 9,76
% encontrado: 65,95 7,34 7,58 9,72

EJEMPLO 14

Preparación del oxalato de 2- \int N-(gamma-metilaminopropil)-
-N-fenilaminometil \int -1,4-benzodioxano.

(fórmula I : R₁ = H; R₂ = CH₃; X = H₂; n = 2; A = fenilo)

a) Primer método

Este compuesto se prepara por reacción de 2-fenilaminometil-1,4-benzodioxano con gamma-bromopropilmetilamina, en presencia de un exceso de amida de sodio, usando el método descrito en la sección a del ejemplo 1. 0,5 moles de 2-fenilaminometil-1,4-benzodioxano y 2,5 litros de benceno se introducen en un recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,95 moles de amida de sodio, y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después se añaden rápidamente 0,8 moles de gamma-bromopropilmetilamina. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se somete a reflujo, y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. Después se deja enfriar la mezcla y se vierte sobre hielo. La fase acuosa obtenida se somete a extracción con benceno. El extracto en benceno se lava con agua, y el benceno es evaporado.

El residuo se trata con ácido oxálico de manera conocida. El oxalato obtenido funde a 145-148°C, tras

24 NOV 1977

recristalización en una mezcla de acetona y metanol.

Análisis: % calculado: C 62,67; H 6,51; N 6,96

% encontrado: 62,3 6,4 6,79

b) Segundo método

5 Se prepara el mismo compuesto por reducción de 2- γ -N-(metilaminopropionil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano, por medio de hidruro de litio y aluminio en éter.

10 Una disolución de 45 g. de 2- γ -N-(metilaminopropionil)-N-fenilaminometil-1,4-benzodioxano en 1000 ml. de éter se añade, gota a gota, a una mezcla de 500 ml. de éter y 8,7 g. de hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente. Después de esta adición, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas.

15 Por extracción con éter se obtiene un producto que se convierte en el oxalato deseado.

EJEMPLO 15

Preparación del oxalato de 2- γ -N-(gamma-dietilaminopropil)-N-(2-piridil)-1,4-benzodioxano.

20 (fórmula I : $R_1 = R_2 = C_2H_5$; $X = H_2$; $n = 2$; A = 2-piridilo)

a) Preparación del clorhidrato de 2- γ -N-(2'-aminopiridilmetil)-1,4-benzodioxano (fórmula II : A = 2-piridilo)

25 0,05 moles de mesilato de 2-hidroxiometil-1,4-benzodioxano, 0,15 moles de 2-aminopiridina y 100 ml. de

19.11.73



xileno se someten a reflujo durante 4,5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de enfriar se añaden 100 ml. de NaOH 3 N, y la mezcla obtenida se somete a extracción con benceno. La fase orgánica se agita con 200 ml. de ácido clorhídrico 2 N. El precipitado se filtra, y el residuo del filtrado evaporado se añade a dicho precipitado.

El clorhidrato deseado funde a 246-247°C tras recristalización en agua.

Análisis: % calculado : C 60,32; H 5,42; N 10,04; Cl 12,71
% encontrado : 60,42 5,48 9,73 12,60

b) Preparación del oxalato de 2-[N-(gamma-dietilaminopropil)-N-(2-piridil)]-1,4-benzodioxano.

Este compuesto se preparó por el método descrito en la sección c del ejemplo 1.

El oxalato obtenido funde con descomposición a 198°C.

Análisis: del oxalato $[2(\text{COOH})_2 + 2\text{H}_2\text{O}]$
% calculado: C 52,53; H 6,52; N 7,35
% encontrado: 52,71 6,59 7,00

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones farmacéuticas de esta invención para el tratamiento de arritmia cardíaca.

EJEMPLO 16

CAPSULA



	Ingrediente activo de fórmula I	100 mg.
	Lactosa	120 mg.
	Almidón de arroz	30 mg.
	Almidón de maíz	30 mg.
5	Sílice coloidal	1 mg.

para una cápsula.

EJEMPLO 17

TABLETA

	Ingrediente activo de fórmula I	200 mg.
10	Almidón de patata	120 mg.
	Lactosa	80 mg.
	Glicolato de sodio y almidón	30 mg.
	Sílice coloidal	15 mg.
	Estearato de magnesio	5 mg.
15	Hidroxipropilcelulosa	4 mg.
	Acido esteárico	2 mg.

para una tableta.

EJEMPLO 18

PILDORAS

20	<u>Núcleo</u>	
	Ingrediente activo de fórmula I	50,0 mg.
	Lactosa	67,5 mg.
	Celulosa microcristalina	32,0 mg.
	Glicolato de sodio y almidón	8,2 mg.
25	Sílice coloidal	0,4 mg.
	Estearato de magnesio	0,9 mg.

19.11.73



<u>Recubrimiento</u>	
	Goma laca 1,0 mg.
	Goma de enebro 0,2 mg.
	Aceite de ricino 0,3 mg.
5	Goma arábica 7,0 mg.
	Talco 11,2 mg.
	Almidón de maíz 1,0 mg.
	Oxido de titanio 1,3 mg.
	Colorante 4,0 mg.
10	Sacarosa 142,8 mg.
	Cera de abeja blanqueada y cera carnaúba 0,2 mg.
	para una píldora.

EJEMPLO 19

<u>Disolución para perfusión</u>	
15	Ingrediente activo de fórmula I 200 mg.
	Sulfito de sodio anhidro 60 mg.
	Metabisulfito de sodio anhidro 140 mg.
	Cloruro de sodio 1,7 mg.
20	Agua para inyección hasta 200 ml.

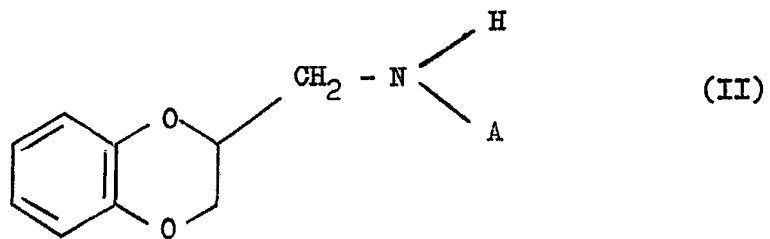
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 26 de Septiembre de 1972, bajo el Nº 44.435/72 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

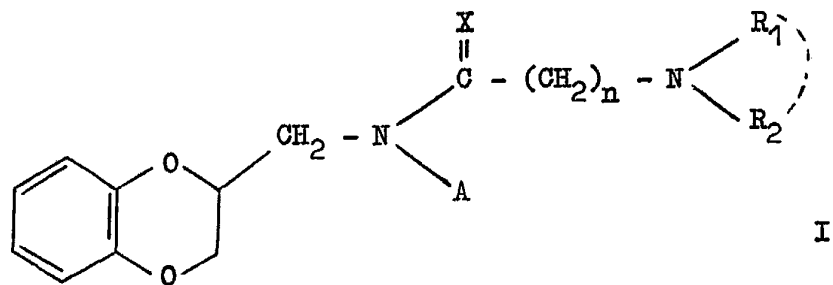
5

1a.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de 1,4-benzodioxano que comprende someter un compuesto de la fórmula:



a una reacción de aminoalcoholación o aminoalcanoilación mono o disustituída para dar un compuesto de la fórmula:

10



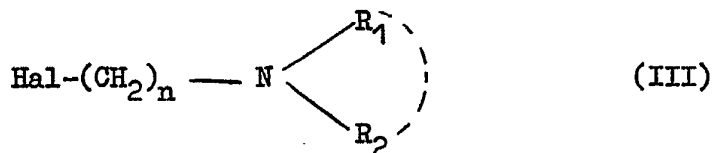
14-11-74.



28 NOV 1974

5 seguida, si es necesario, por conversión de este último compuesto en su sal (en donde n es 1 ó 2, X representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, R₁ y R₂ representan cada uno un grupo alcohilo inferior o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico nitrogenado, con la condición de que R₁ también puede representar hidrógeno y A representa un grupo fenilo o un grupo 2-piridilo).

10 2^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un agente de aminoalcoholación de la fórmula:



en donde Hal representa un átomo de halógeno, mientras que n, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores.

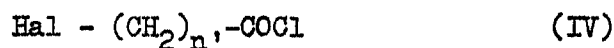
15 3^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en la cual la aminoalcoholación de un compuesto de la fórmula (II) se efectúa en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción del compuesto de fórmula (II) con un cloruro de un ácido alifático

19
14-11-74.

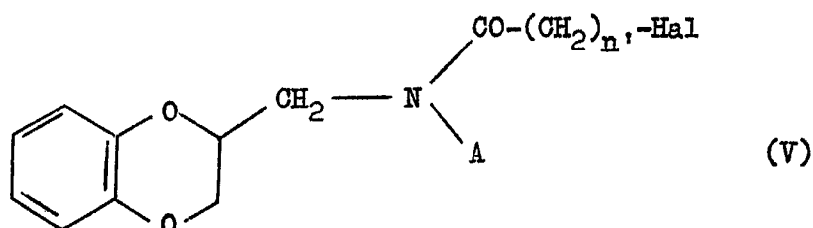


28 NOV 1974

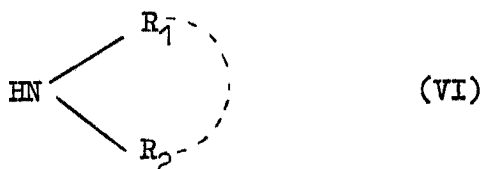
halogenado de la fórmula:



en la cual Hal representa un átomo de halógeno y $n' = 1$ ó 2 , de modo que se obtiene un 2-(N-haloalcanoil-N-A-aminometil)-1,4-benzodioxano de la fórmula:



5 en la cual Hal, n' y A tiene los significados anteriores, haciéndose reaccionar este compuesto en la segunda etapa con una amina de la fórmula:

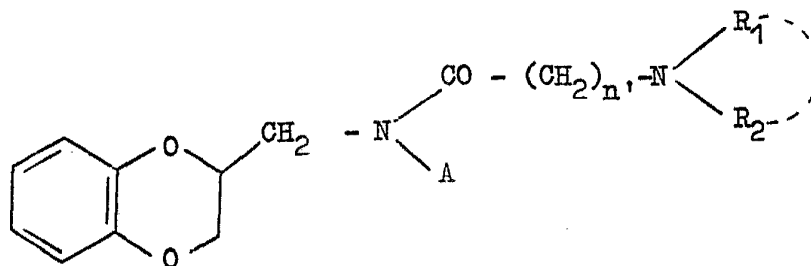


10 en la cual R_1 y R_2 tiene los significados anteriores, de modo que se obtiene un compuesto de la fórmula:

14-11-74.



28 NOV 1974



en la cual R₁, R₂, n' y A tiene los significados anteriores.

5 4^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3^a, en el cual el compuesto de la fórmula (VII) se reduce por medio de hidruro de litio y aluminio, de modo que se obtiene un compuesto de la fórmula (I), en la que X = H₂.

10 5^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en la cual la aminoalcoholación de un compuesto de la fórmula (II) se efectúa en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción del compuesto de fórmula (II) con un hidrocarburo dihalogenado de la fórmula:

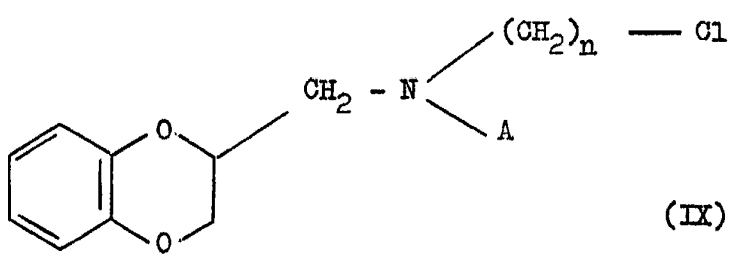


15 en la cual n = 1 ó 2, de modo que se obtiene un compuesto de la fórmula:

14-11-74.



28 NOV. 1974



en la cual n y A tienen los significados anteriores, haciéndose reaccionar luego este compuesto en la segunda etapa con una amina de la fórmula (VI).

5 6a.- Procedimiento para preparar nuevos derivados del 1,4-benzodioxano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 NOV 1974
Madrid,
P. A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

14-11-74.
G.D.S.-

