



Int. Cl.: C07D/H61K

PATENTE  
DE  
INVENCIÓN

419782

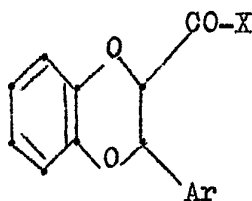
por " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS ESTERES Y  
AMIDAS DE ACIDOS 3-ARIL-1,4 BENZODIOXAN-2-CARBOXILICOS"  
a favor de la firma italiana ISTITUTO LUSO FARMACO  
D'ITALIA S.r.l., residente en MILAN (Italia) Via Car-  
nia 26.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento proporciona los compuestos  
de la fórmula

5.



(I)

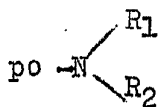
en la que

10.

Ar representa un grupo arilo monocarbocíclico  
substituido o insubstituido, tal como fenilo  
o fenilo substituido, que puede tener uno o  
más substituyentes iguales o diferentes, como



- alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo, alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo o n-butiloxilo, halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo,
5. representa
- X
- (a) un grupo OR, en donde R es hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, o 2,3-dihidroxipropilo,  $\omega$ -aminoalquilo, por ejemplo 2-dietilaminoetilo, 2-morfolino-etilo, o 2-piperidinoetilo, o  $\omega$ -aminoalcoxialquilo, por ejemplo, 2-dietilaminoetoxietilo, 2-morfolinoetoxietilo o 2-piperidino-etoxietilo, o
- 10.
15. (b) un grupo  $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$  en donde  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o anillo monocíclico carbocíclico, especialmente fenilo o grupos arilalquílicos monocarbocíclicos inferiores, especialmente fenilalquilo, o se unen entre sí los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  para formar un grupo N,N-alquilenimínico, un grupo N,N-oxoalquilenimínico, un grupo N,N-tioalquilenimínico o un grupo N,N-azaalquilenimínico, en donde el alquileno tiene de tres a ocho átomos de carbono y el aza-nitrógeno puede estar substituido. Así pues, el gru-
- 20.
- 25.



puede ser un grupo amínico N-mono

substituído, tal como N-alquilamino, por ejemplo metilamino, etilamino, o N-propilamino,

5. N-cicloalquilamino, por ejemplo N-ciclohexilamino, N-arilalquilamino, por ejemplo bencilamino, N-dialquilaminoetilamino, por

ejemplo N,N-dietiltilendiamino, N-arilamino, por ejemplo N-fenilamino o N-fenilamino substituído,

10. un grupo amínico N,N-disubstituído tal como N,N-dialquilamino, por ejemplo N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino o N,N-diisopropilamino,

o un grupo cíclico tal como 1-pirrolidinilo,

15. 1-piperidinilo, 2-metil-1-piperidinilo, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinilo, 4-hidroxi-4-p-clorofenil-1-piperidinilo, 4-carboxiamino-4-fenil-1-piperidinilo, 4-benzcilamino-1-piperidinilo, 4-p-fluorobenzoil-1-piperidinilo,

20. 1-N,N-(1,6-hexilen)imino, 1-N,N-(1,7-heptilen)imino, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, o un

N,N-azaalquilen-imino en donde el alquilen tiene de 4 a 6 átomos de carbono y en donde el "aza" nitrógeno está substituído por alquilo

25. inferior, por ejemplo metilo, etilo o propilo, hidroxialquilo inferior, por ejemplo hidroxietilo, arilalquilo inferior, por ejemplo bencilo o 2-feniletilo, o arilo monocarbocíclico, de preferencia fenilo, substituído o insubstituído por halógeno, alquilo o alcoxilo inferior, por

419782

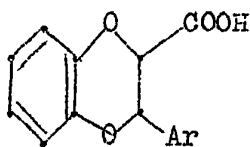
19



- ejemplo fenilo, 2-tolilo, 2,3-xililo, 4-clorofenilo, o 2-metoxifenilo, tal como, en particular 1-piperacinilo, 4-metil-1-piperacinilo, 4-etil-1-piperacinilo, 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinilo, 4-fenil-1-piperacinilo, 4-p-clorofenil-1-piperacinilo, o 4-2'-metoxi-fenil-1-piperacinilo.
- 5.

- El invento incluye dentro de su alcance las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico,
10. ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maléico, hidroximaléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucurónico, benzoico, mandélico, salicílico, 4-amino-
15. salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, pamóico, nicotínico, e isonicotínico y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido metansulfónico, etansulfónico, 2-hidroxietansulfónico, etan-1,2-disulfónico, p-toluensulfónico y naftalen-2-sulfónico. Las monosales y las poli-
20. sales se forman según el número de grupos salificables presentes en las moléculas.

- El invento proporciona asimismo los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). Según un procedimiento, los compuestos se
25. obtienen haciendo reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula



(II)

en la que

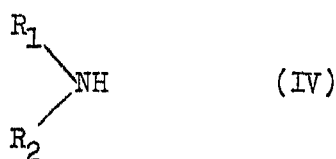
5. Ar tiene el significado indicado antes o es un derivado respectivo apropiado, por ejemplo un éster (como un éster metílico, etílico o bencílico), un haluro (como el cloruro o el bromuro) o una mezcla de anhídrido y ácido alifático inferior (como ácido acético o ácido propiónico),
- 10.

con un alcohol de la fórmula



en la que

15. R tiene el significado indicado antes, o bien con una amina de la fórmula



20. en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado antes.

- La reacción entre un éster de la fórmula II (por ejemplo un éster etílico) y un alcohol de la fórmula III puede llevarse a cabo suspendiendo los reactivos en un disolvente hidrocarburo (como pentano o heptano) y calentando la suspensión hasta el punto de
- 25.



ebullición en presencia de un catalizador básico como es el etilato sódico, separándose el etanol u otro alcohol producido en la reacción en forma de una mezcla azeotrópica con el disolvente utilizado. Sin embargo, en caso

5. de que el éster de la fórmula II se haga reaccionar con una amina de la fórmula IV es conveniente operar a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C con un exceso de la amina y en presencia de vestigios de metal sódico.

La reacción entre un haluro del ácido de la

10. fórmula II y un alcohol de la fórmula III o una amina de la fórmula IV se lleva a cabo en un disolvente apolar, como el benceno o el tolueno, y calentando la solución hasta el punto de ebullición, utilizando como aceptor de haluro de hidrógeno una base terciaria (tal como

15. trietilamina o piridina) o un exceso de la propia amina o del alcohol en caso de que contenga un grupo básico.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse haciendo reaccionar una sal metálica del ácido de la fórmula II en un disolvente tal como acetona o

20. metiletilcetona con un compuesto de halógeno de la fórmula



en la que

R tiene el significado indicado antes y

25. Hal es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo.

Un método ulterior de síntesis consiste en hacer reaccionar pirocatecol con un compuesto de la fórmula



en la que

5. Hal representa un átomo de halógeno y Ar y X tienen el significado indicado antes. Esta reacción de ciclización se lleva a cabo, de preferencia en un disolvente hidroxílico, como el metanol, en presencia de un agente de condensación, tal como el metóxido sódico. Sin embargo, también es posible operar en otros disolventes tales como la acetona en presencia de, por ejemplo, carbonato potásico.
10. Los derivados de benzodioxano de la fórmula I poseen interesantes propiedades farmacológicas y, según
15. los substituyentes presentes, están dotados de actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética, antitussiva, anestésica local y antiarrítmica e inhiben el sistema nervioso central. La administración de estos derivados puede ser tópica, oral o mediante inyección
20. según formulaciones farmacéuticas apropiadas en forma sólida, líquida o de suspensión (por ejemplo, en forma de pomadas, lociones, pastillas, cápsulas, viales o jarabes).
25. Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Los puntos de fusión y de ebullición se expresan en grados Celsius sin corregir. La identidad de las substancias y su pureza se determinó por medio de



análisis elementales de C, H, N (y halógenos, de estar presentes), espectro de infrarrojos, R.M.N y U.V.

El ácido 3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il-carboxílico y su éster se prepararon según el método de V.

5. Rosnati, F. Sannicolo y G. Pagani, Gazz. Chim. Italiana 98, (1968) 1069.

EJEMPLO 1

Acido (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carbohidroxámico

10. Se adiciona una solución de 3,5 g de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  en 50 cc de  $\text{CH}_3\text{OH}$  a 2,5 g de Na disuelto en 75 cc de  $\text{CH}_3\text{OH}$  absoluto y, después de filtrar esta mezcla, se le adicionan 13,5 g de (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato etílico. Se agita la mezcla durante 30 minutos, se elimina el metanol, se enfría el residuo
15. y se acidifica con  $\text{CH}_3\text{COOH}$  diluido. Se separa por filtración el precipitado y se recristaliza en acetato de etilo, punto de fusión  $203-204^\circ$ .

EJEMPLO 2

(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato morfolinoetoxi-etílico

20. Se adiciona, en pequeñas porciones, una solución de etilato sódico (obtenida a partir de 0,165 g de metal sódico en 10 cc de etanol absoluto) a una mezcla de 13,3 g de (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)carboxilato metílico, 12,5 g de 2-(beta-morfolinoetoxi)etanol y
25. 215 cc de heptano anhidro, calentada a  $100^\circ\text{C}$ . Se prosigue el calentamiento hasta que no se produce destilación de la mezcla azeotrópica de etanol-heptano. Se disuelve el residuo en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con éter dietílico. Se lava



la fase orgánica con  $H_2O$  y se seca sobre  $Na_2SO_4$ . Se separa el disolvente bajo vacío y se prepara el clorhidrato a partir del aceite residual, punto de fusión = 162-163° (en alcohol-éter).

5. EJEMPLO 3

(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato N,N-dietilaminoetílico

- Se adicionan 5,1 g de trietilamina a una suspensión de 12,8 g de ácido (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxílico en 100 cc de  $CHCl_3$ . Se enfría la mezcla y se le instilan 5,4 g de clorocarbonato de etilo. Después de agitarse durante 15 minutos se le adicionan 8,8 g de N,N-dietilaminoetanol. Al cabo de 2 horas se trata con agua la mezcla, se separa la fase orgánica y se seca sobre  $Na_2SO_4$ . Se separa el disolvente bajo vacío y se transforma el residuo en el citrato respectivo (punto de fusión 73-74°, en isopropanol).

EJEMPLO 4

(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato N,N-dietilaminoetílico

- Se adicionan 12 g de cloruro de N,N-dietilaminoetilo, disueltos en 20 cc de acetona, a una suspensión de 22 g de (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato sódico en 100 cc de acetona anhidra. Se agita la mezcla durante 2 horas. Se separa por filtración el cloruro sódico y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se prepara el citrato a partir del aceite residual, punto de fusión = 99-100° (en acetato de etilo).



EJEMPLO 5

N-isopropil-(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxamida

5. Se adicionan, en porciones y con enfriamiento, 18,1 g de  $\text{PCl}_5$  a 22 g de ácido (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxílico en 300 cc de benceno anhidro. Al cabo de 2 horas se adiciona la mezcla reaccional a una solución fría de isopropilamina en benceno anhidro. Después de agitar durante 2 horas se vierte el producto sobre hielo. Se separa la fase orgánica, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y por último se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se separa el disolvente bajo vacío. El residuo se cristaliza en alcohol isopropílico, punto de fusión = 196-198°.
- 10.

15. De modo análogo se prepara la N-(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il-carbonil)-morfolina, (punto de fusión = 148°-150°, en alcohol).

EJEMPLO 6

N-(N',N'-diethylaminoetil)-(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxamida

20. Se adicionan 10 g de (3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxilato metílico a 13 g de N,N-diethylendiamina en donde se han disuelto 10 mg de metal sódico. Se calienta la mezcla en una corriente de nitrógeno hasta que se separa por destilación todo el metanol liberado por la reacción. Luego se separa bajo vacío la amina en exceso. Se cristaliza el residuo en benceno-hexano, punto de fusión = 90-92°.
- 25.

De modo análogo se prepara la N-bencil-(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il)-carboxamida (punto de fusión = 171-172°, en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) y el monohidrato de N-fenil-N'-



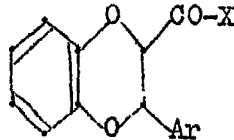
(3-fenil-1,4-benzodioxan-2-il-carbonil)-piporacina (punto de fusión = 241-242°, en alcohol-H<sub>2</sub>O).

= . . =

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 30.778/72 del 20.10.72.

10. 1.- Un procedimiento para preparar nuevos ésteres y amidas de ácidos 3-aril-1,4-benzodioxan-2-carboxílicos de la fórmula



(I)

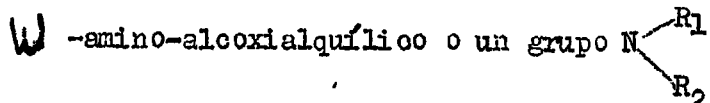
15.

o una sal respectiva aceptable en farmacia, en la que

Ar representa un grupo arilo monocarbocíclico sustituido o insustituido y

20.

X representa un grupo OR, donde R es un radical hidroxialquílico, W -aminoalquílico o



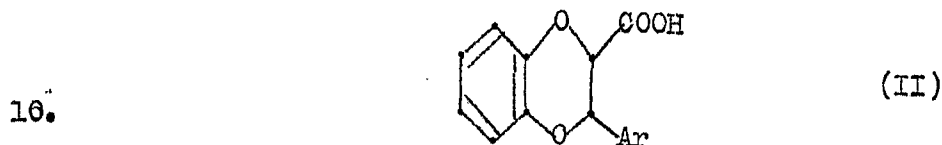
en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, iguales o diferentes son, hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, W -N,N-dialquilaminoalquilo, arilo monocíclico car-

25.

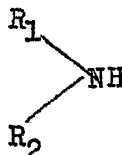
ME



5. N,N-oxoalquilenimínico, N,N-tio-alquilenimínico o N,N-aza-alquilenimínico, en donde el alquileno tiene de tres a ocho átomos de carbono y el azanitrógeno puede estar substituído,
- caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



- en la que
- Ar tiene el significado indicado antes o es un derivado respectivo apropiado,
15. con un alcohol R-OH o una amina de la fórmula :



- en la que
20. R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado ya indicado.

- 2.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por que alternativamente comprende hacer reaccionar una sal metálica de un ácido de la fórmula II con un compuesto de halógeno de la fórmula R-Hal, en donde R tiene el significado indicado en la
25. reivindicación 1 y Hal es halógeno.

- 3.- Un procedimiento, de conformidad con la

ME



reivindicación 1, caracterizado porque en una variante del mismo comprende hacer reaccionar pirocatecol con un compuesto de la fórmula



en la que

Ar y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

10. Hal es halógeno.

4.- Un procedimiento para preparar nuevos ésteres y amidas de ácidos 3-aril-1,4-benzodioxan-2-carboxílicos.

15 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Octubre de 1973.

p.a. JAIME ISEÑA  
p. p.

Firmado: JCSE L. MORA

*mca*