



19

419814

419814

Int. Cl.²: C07D

F.C. 15-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATOIRE L. LAFON

RESIDENCIA: 1, Rue Georges Médéric, 94700

MAISONS-ALFORT, Francia

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN

NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXA-

NO"

Prioridad: Patente británica n.º 49022 del 24-10-72

MC/.

419814



1 Esta invención se refiere a la obtención de nuevos
derivados amínicos del 1,4-benzodioxano, útiles principalmen
te en terapéutica en el tratamiento de las enfermedades car-
diovasculares como agentes vasodilatadores y α -bloqueantes.

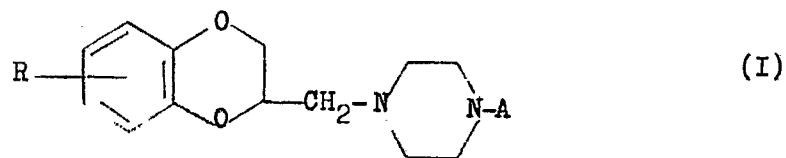
5 Se sabe que Toldy y colaboradores, Acta Chimica
Academiae Scientiarum Hungaricae (1966), 49, 265-286, han
estudiado la 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi-
etil)piperazina como agente útil en el tratamiento de la úlce-
ra de estómago y han comprobado que este tipo de producto
10 estaba desprovisto de esta actividad.

De forma sorprendente, acabamos de encontrar que
los derivados del 1,4-benzodioxano de esta invención eran
útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares
y mejor tolerados que el producto conocido antes mencionado.

15 Los nuevos derivados amínicos del 1,4-benzodioxano
de la invención están seleccionados entre el grupo formado
por:

a) hemifumarato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidro-
xietil)piperazina y

20 b) los compuestos de fórmula general:



25 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
quilo; A representa un grupo Z-OR₁, CH₂CHOR''₁CH₂OR'₁,
Z-CO-B o amidino, donde Z es una cadena hidrocarbonada
divalente lineal o ramificada, que contiene de 1 a 3 áto-
mos de carbono; R'₁ y R''₁, iguales o diferentes, represen-
30 tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo

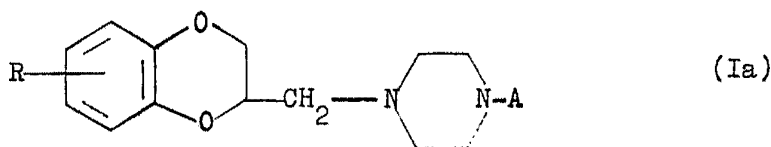
419814



1 alquilo o acilo; B representa OH, un grupo alcoxi, un res-
 to amino secundario, terciario o N-heterocíclico y R₁ re-
 presenta un grupo alquilo o un grupo acilo diferente de
 los grupos nicotinoilo y 3,4,5-trimetoxibenzoilo, pudiendo
 5 do ser R₁ hidrógeno cuando R es distinto de hidrógeno;
 y sus sales de adición de ácidos.

Por grupo amidino se entiende según esta invención
 los grupos que presentan una función amidino "verdadera",
 eventualmente sustituida sobre cada uno de los átomos de ni-
 10 trógeno o una función amidino incluida en un ciclo. Como ejem-
 plo de grupo amidino cíclico, podemos mencionar los grupos
 2-imidazolilo, 2-pirimidinilo, 2- Δ^2 -imidazolidinilo y 2-(1,4-
 5,6-tetrahidropirimidinilo).

Entre los compuestos preferidos, además del hemifu-
 15 marato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxietyl)pi-
 perazina, podemos mencionar los compuestos de fórmula general:



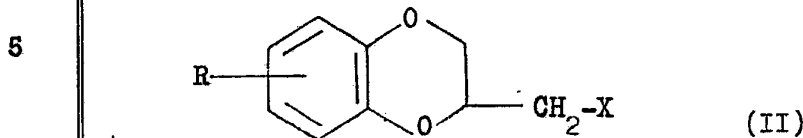
20 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 inferior C₁-C₅; A representa un grupo CH₂CH₂OR₁, CH₂CHOR["]CHOR₁,
 2-pirimidinilo o CH₂COB, donde R["]₁ y R["]₁, iguales o diferentes
 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo
 25 alquilo inferior C₁-C₅ o un grupo acilo inferior C₁-C₅; R₁ re-
 presenta un grupo alquilo inferior C₁-C₅ o un grupo acilo in-
 ferior C₁-C₅, pudiendo representar R₁ un átomo de hidrógeno
 cuando R es diferente de hidrógeno; y B representa un resto
 30 amino secundario, terciario o N-heterocíclico; y sus sales de
 adición de ácidos.

419814

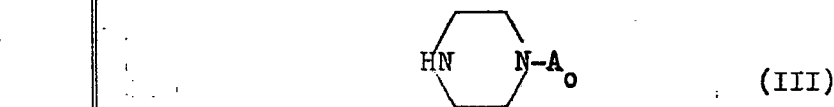
19 00



1 Para preparar los compuestos de la invención, se pue
de operar según un procedimiento caracterizado por hacer reac
5 cionar un derivado del 1,4-benzodioxano de fórmula:

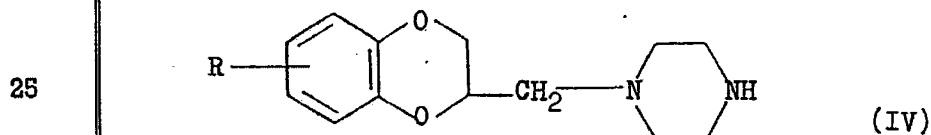


donde X representa un átomo de halógeno, preferiblemente el
átomo de cloro, o un grupo $-OSO_2CH_3$ y R es el definido ante-
riormente, con un derivado de piperazina de fórmula:



15 donde A_o es el definido como A anteriormente, y puede repre-
sentar el resto CH_2CH_2OH cuando R es H, en un disolvente, a
la temperatura de reflujo de este último y, si es necesario,
transformar el producto así obtenido en una sal de adición
de ácido.

20 Según una variante de este procedimiento, se hace
reaccionar un compuesto de fórmula II con piperazina, según
el mecanismo antes descrito y se condensa el producto así ob-
tenido, de fórmula:



con un derivado clorado de fórmula:



30 donde A_o es el definido anteriormente, en un disolvente a la
temperatura de reflujo del mismo.



419814

19 OCT

1

Se elegirá una u otra de estas variantes en función de la fragilidad de los grupos funcionales contenidos en el resto A₀.

5

Los compuestos donde A₀ lleva una función éster, pueden ser elaborados a partir, por ejemplo, de un compuesto A₀ que contiene una función hidroxilo, siguiendo un método ya conocido, por reacción con un cloruro o un anhídrido de ácido.

10

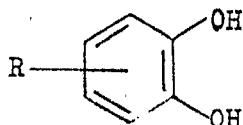
Los disolventes utilizados en los dos mecanismos de reacción antes indicados son preferiblemente disolventes anhidros, principalmente tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xileno, alcoholes inferiores y sus mezclas.

15

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención se obtienen poniéndolos en contacto con un ácido mineral u orgánico.

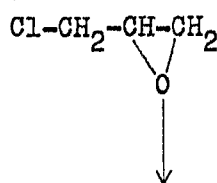
20

Los productos de fórmula II pueden ser obtenidos a partir del pirocatecol o de uno de sus derivados VI, según el mecanismo siguiente:



(VI)

+



(VII)

25

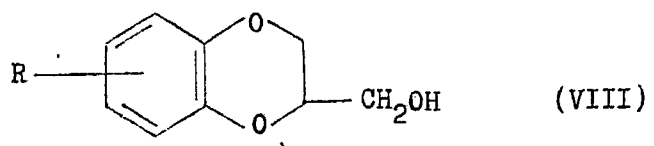
30

19 OCT



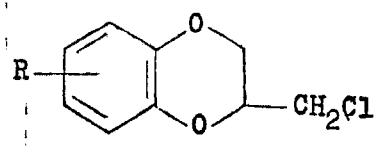
419814

1
5
10

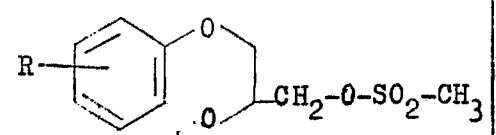


SOCl₂

ClSO₂CH₃



(IIa)



(IIb)

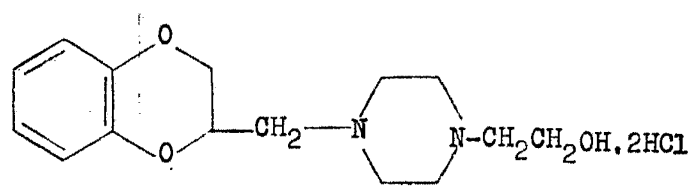
Según la invención, se preconizan composiciones terapéuticas que contienen, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por el hemifumarato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi)etil)piperazina, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácidos no tóxicos, como ingrediente activo.

Otras ventajas y características de la invención se comprenderán mejor mediante la lectura de la descripción que sigue de los ejemplos de preparación, en modo alguno limitativos, dados a título de ilustración.

EJEMPLO 1

Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi)etil)piperazina (producto comparativo)

25
30



419814



1 Número de clave: LL 1756.

5 a) En un matraz de 4 litros provisto de agitador, refrigerante, termómetro y baño de calefacción, se introducen 143 g (1,3 moles) de pirocatecol, 361 g (3,9 moles) de epíclorhidrina de glicerol y 500 ml de sosa 1N.

10 Se agita la mezcla durante una hora sin calentar. Después se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Se enfría la solución en un baño de hielo. Se extrae tres veces con 400 ml de éter cada vez. Se lava la fase etérea dos veces con 400 ml de sosa 1N y después con 200 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico durante la noche. Se filtra el sulfato magnésico y se evapora el éter. Se obtienen 200 g (rendimiento: 93,6 %) de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano.

15 b) En un matraz de 1 litro provisto de agitador, refrigerante y embudo de decantación, se introducen 202 g (1,21 moles) de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano y se vierten gota a gota 288 g (2,42 moles) de cloruro de tionilo. Se observa un desprendimiento violento de HCl. Se calienta la mezcla a reflujo hasta que cese el desprendimiento de HCl, es decir durante hora y media. Luego se destila a vacío después de haber expulsado el cloruro de tionilo en exceso. Se obtienen 175,5 g (rendimiento: 77,2%) de 2-clorometil-1,4-benzodioxano.

20 c) En un Berlenmeyer de 2 litros provisto de agitador se introducen 245,5 g (1,33 moles) de 2-clorometil-1,4-benzodioxano, 156 g (1,2 moles) de 2-etanolpiperazina, 200 ml de dimetilformamida y 184 g (1,33 moles) de carbonato potásico.

25 Se agita la mezcla y se calienta a 80°C durante 6 horas y a 100°C también durante 6 horas. Se deja enfriar y se filtra el precipitado que se lava tres veces con 50 ml de dimetilformamida y después se desprecia. Se reúnen los filtrados y se precipita el hidrocloreuro deseado mediante adición de

30



419814

1 400 ml de ácido clorhídrico etanólico 8,8N. Se filtra y se
lava con éter el precipitado de hidrocioruro. El precipitado
se disuelve en 300 ml de agua destilada, se enfría la solución
5 con un baño de hielo y se añaden gota a gota 250 ml de solu-
ción de sosa hasta pH 11, con el fin de obtener la base. Co-
mo esta es soluble en agua, se extrae tres veces con 300 ml
de éter cada vez, quedando las sales minerales en la fase
acuosa. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico,
se evapora el éter y se obtiene un aceite naranja transparen-
10 te que cristaliza poco a poco.

Como la pureza del producto es alrededor del 70 %, la base se disuelve en 1 litro de etanol a reflujo. Se añaden gota a gota 150 ml de ácido clorhídrico 12N y esta solución se deja en el refrigerador durante 1 hora. Se filtra, se lava el precipitado con etanol y se seca el producto. Se obtienen 186 g de dihidrocioruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi-
15 etil)piperazina. (Rendimiento: 44,1 %).

De nuevo se obtiene la base en la forma antes indicada. La base así purificada tiene un punto de fusión de 62°C.

20 EJEMPLO 2

Hemifumarato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi-
etil)piperazina

Número de clave: CRL 40040.

25 En 150 ml de etanol a reflujo se disuelven 10 g de base purificada según el Ejemplo 1 c) y 4,06 g de ácido fumárico. Se deja enfriar lentamente a la temperatura ambiente, apareciendo un precipitado importante. Se filtra, se seca y se obtienen 9 g de hemifumarato (Rendimiento: 64 %).

30 Análisis, % N calculado : 8,32 hemifumarato
7,12 fumarato



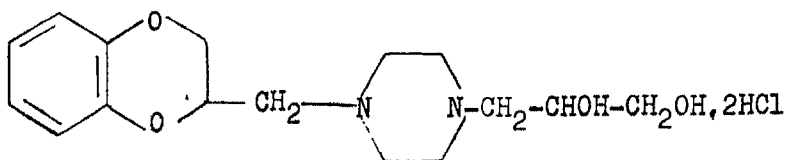
1

Análisis, % N encontrado: 8,05.

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2,3-di-
hidroxipropil)piperazina

5



10

Número de clave: CRL 40034.

En un erlenmeyer de 250 ml se introducen 18,5 g de 2-clorometil-1,4-benzodioxano, 16,9 g de N-(2,3-dihidroxipropil)piperazina y 30 ml de dimetilformamida.

15

Se calienta a 80°C durante 8 horas. Se filtra, se lava el precipitado con dimetilformamida y se desprecia. El hidrocloreuro se precipita vertiendo en la solución de dimetilformamida 30 ml de ácido clorhídrico etanólico aproximadamente 7N. Se forma un aceite. Se decanta la dimetilformamida y se agrega éter para lavar el aceite formado. Se decanta el éter. El residuo se disuelve en una cantidad mínima de agua. Se trata con solución de sosa hasta pH 11. Se extrae con éter y la fase etérea se seca con sulfato magnésico. La fase acuosa que resulta de la extracción con éter se somete a una extracción con cloroformo, se recoge la fase clorofórmica y a continuación se seca sobre sulfato magnésico. Las fases etérea y clorofórmica se evaporan por separado. En la fase etérea se recogen 5,2 g de aceite [puro por cromatografía en capa fina, eluyendo con CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (40:40:20)]; en la fase clorofórmica se recogen 2 g de aceite (impuro por cromatografía en capa fina).

20

25

30

Se disuelven los 5,2 g de aceite procedentes de la

419814

19 OCT



1 fase etérea en 100 ml de metanol y se calienta a reflujo. Durante el reflujo se añaden 10 ml de ácido clorhídrico etanólico 7N. Se enfría en el frigorífico durante la noche. Agregando acetona, precipita el dihidrocloruro.

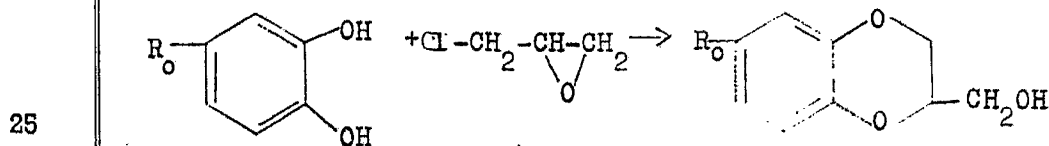
5 Se obtienen 5,1 g (rendimiento: 13,3 %) de producto puro por cromatografía en capa fina [eluyente: CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (40:40:20)].

EJEMPLOS 4 y 5

10 Procediendo como se indica en el Ejemplo 1, sustituyendo el pirocatecol por 4-metilpirocatecol y 4-terc-butilpirocatecol, se obtienen respectivamente:

- dihidrocloruro de 1-[2-(6 o 7-metil-1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxietil)piperazina - número de clave CRL 4024 - que funde a 210°C y
- 15 - dihidrocloruro de 1-[2-(6 o 7-terc-butil-1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxietil)piperazina - número de clave CRL 4001 - que funde a 180°C.

20 La incertidumbre sobre la posición de los sustituyentes metilo y terc-butilo del grupo benzodioxanilo es debida a la forma de preparación, ya que puede producirse una de las dos ciclaciones siguientes (siendo R₀ = alquilo):



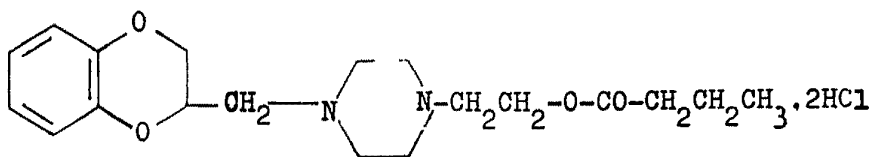
419814



1 Existen fuertes indicios de que se hayan obtenido los derivados sustituidos en la posición 6.

EJEMPLO 6

5 Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-[2-(propio-
niloxi)etil] piperazina



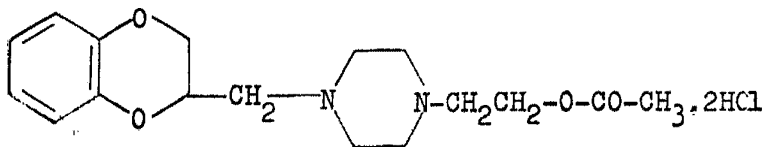
10 Número de clave: CRL 4011.

Se llevan a reflujo 75 ml de ácido acético y una mez
cla de 5 g (0,192 moles) de anhídrido propiónico y 13 g
(0,037 moles) de LL 1756 (producto del Ejemplo 1 c), que es
totalmente soluble en el ácido acético caliente, y se mantieg
15 ne el reflujo durante 5 horas. Después de haber dejado en-
fríar el medio de reacción, se evapora el ácido acético y el
residuo cristalizado residual se lava varias veces con éter
y una vez con etanol. Se obtienen 11,73 g (rendimiento: 77 %)
de dihidrocloruro que funde a 180°C.

20 Este producto analizado por cromatografía en capa fi-
na, eluyendo con metanol/ácido acético(80:20), tiene una pure-
za del 98 %.

EJEMPLO 7

25 Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-[2-(acetil-
oxi)etil] piperazina



30



419814

1 Número de clave: CRL 4010.

Se llevan a ebullición durante 5 horas, 5 g de LL 1756 y 3 ml de anhídrido acético en 50 ml de ácido acético. El LL 1756 es totalmente soluble en caliente en el ácido acético.

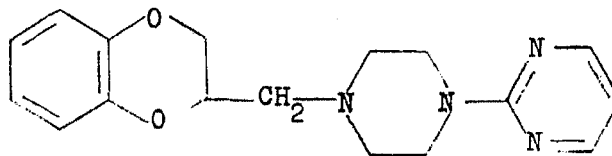
5 Después de enfriar, se evapora el ácido acético y el residuo sólido se lava varias veces con éter y después una vez con etanol. Se seca el producto a vacío y a 50°C. Se obtienen 3,47 g (rendimiento: 62 %) del dihidrocloruro que funde a 180°C (con descomposición).

Análisis, % de Cl teórico: 18,06 %

% de Cl encontrado: 18,31 %.

EJEMPLO 8

15 Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-pirimidinil)piperazina



.2HCl

20 Número de clave: CRL 1767.

En 30 ml de dimetilformamida, se agita a 100°C, durante 48 horas, una mezcla de 34,0 g (0,18 moles) de 2-clorometil-1,4-benzodioxano, 19,3 g (0,11 moles) de N-2-pirimidinil-piperazina y 25 g (0,18 moles) de carbonato potásico.

25 Se filtra y el precipitado se lava con dimetilformamida. Se agregan 55 ml de solución etérea de ácido clorhídrico aproximadamente 4N, para precipitar el producto. Se añaden 200 ml de éter y se filtra. El precipitado se lava tres veces con 20 ml de éter cada vez.

30 El hidrocloreuro se disuelve en 300 ml de agua y es-



1 ta solución se neutraliza con solución de sosa hasta pH 11.
Precipita la base. Se filtra y se lava el precipitado obteni-
do con agua destilada.

5 Se obtienen 25,4 g de base. Se recristaliza en 300
ml de éter de petróleo + 10 ml de acetona. La materia insolu-
ble en esta mezcla se recristaliza de nuevo en una mezcla de
250 ml de éter de petróleo y 50 ml de acetona.

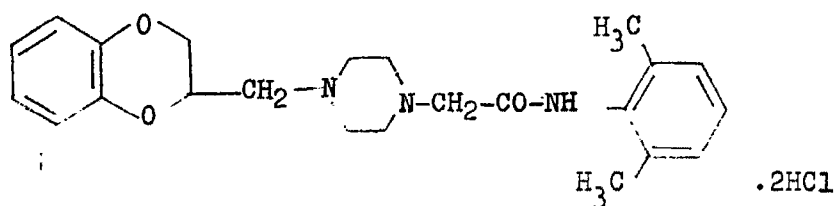
La primera recristalización da 5,8 g de producto;
la segunda da 10,5 g de producto, es decir, 16,3 g en total.

10 La base obtenida se disuelve en 200 ml de metanol y
se añaden 50 ml de ácido clorhídrico etanólico 5N. El dihidro-
cloruro precipita en el frigorífico. Se lava tres veces con
10 ml de etanol cada vez. Se obtienen 17,3 g (rendimiento:
15 40,8 %) de dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-
4-(2-pirimidinil)piperazina blanco y seco, que funde a 160°C.
(punto de fusión no instantáneo).

EJEMPLO 9

Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)]-4-(2,6-dimetil-
acetanilido)piperazina

20



25

Número de clave: CRL 40035.

30

a) Se mezclan 66 g (0,6 moles) de pirocatecol, 600
ml de sosa 1N y 166,5 g (1,8 moles) de epiclorhidrina de gli-
cerol. La temperatura de la mezcla asciende hasta 56°C. En
este momento, la mezcla de reacción se lleva a reflujo du-
rante 5 horas.

419814



1 Se extrae tres veces con 200 ml de éter cada vez.
La solución etérea se lava tres veces con 200 ml de sosa 1N
cada vez y dos veces con 100 ml de agua. Se seca sobre sul-
fato magnésico. Se evapora el éter. Se obtienen 99,6 g de
5 cristales (rendimiento: 96,9 %) de 2-hidroximetil-1,4-ben-
zodioxano.

b) En un matraz de tres bocas de 250 ml de capaci-
dad, se cargan 44 g de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano y
100 ml de piridina. Se obtiene una solución naranja. Se di-
10 suelve metanosulfocloruro en 50 ml de piridina (solución
parda) y se vierte gota a gota, a lo largo de 30 minutos,
en el medio de reacción descrito anteriormente. Terminada la
adición, aparecen unos cristales. Entonces se mantiene la
agitación durante 2 horas. Se filtra y se evapora la piridi-
15 na. Los cristales son al parecer de hidrocioruro de piridi-
na. El aceite residual, contenido en el filtrado del que se
ha separado la piridina, se recoge en acetato de etilo y da
un nuevo precipitado que se desprecia.

Por evaporación del acetato de etilo se obtienen
20 64,8 g de un aceite amarillo, insoluble en agua (rendimien-
to: 86,1 %), que es el metanosulfonato de 2-(1,4-benzodioxan-
nil)metilo.

c) En un erlenmeyer de cuello esmerilado de 100 ml,
se cargan 30 ml de xileno y 7 g de piperazina anhidra. La
25 solución es total calentando sin agitar. Se vierte gota a
gota, a la temperatura de reflujo del xileno, una solución
de metanosulfonato de 2-(1,4-benzodioxanil)metilo; termina-
da la adición, se obtiene un aceite insoluble en xileno. En-
tonces se lleva a reflujo durante 2 horas.

30 A continuación se deja enfriar y se extrae dos ve-



1 ces con 20 ml de agua cada vez y después con 20 ml de ácido
sulfúrico 4N. Las fases extraídas se introducen en un baño
de hielo y se neutralizan con solución de sosa. Se extrae
5 tres veces con 20 ml de éter cada vez. Se seca sobre sulfato
sódico. Se filtra y se precipita el dihidrocloruro de N-[2-
(1,4-benzodioxanil)metil] piperazina mediante la adición de
ácido clorhídrico etéreo. Se obtienen 3,1 g de producto (ren
dimiento: 50,8 %).

10 d) En un erlenmeyer de 250 ml con cuello esmerila-
do, se cargan 12,83 g de cloro-2,6-dimetil-acetanilida, 13,48
g de dihidrocloruro de N-[2-(1,4-benzodioxanil)metil] piperaza-
zina, 8,8 g de carbonato potásico y 50 ml de dimetilformami-
da. La mezcla se agita a la temperatura ambiente (20°C) du-
rante 24 horas y a 80°C durante una hora. Se filtra y el pre-
15 cipitado se lava con dimetilformamida y se desprecia. Se re-
cogen los filtrados y se precipita en dimetilformamida el
dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2,6-di-
metilacetanilido)piperazina empleando 30 ml de ácido clorhí-
drico etéreo 5,4N. Se filtra y se escurre el precipitado. Se
20 disuelve en agua destilada y se trata hasta pH 11 con sosa.
Precipita la base. Esta última se filtra y se disuelve en
éter. La fase etérea se seca sobre sulfato magnésico durante
una noche. Se reprecipita el dihidrocloruro deseado en la
mezcla etérea clorhídrica. Se obtienen 10 g de producto (ren
25 dimiento: 28,5 %).

30 Los ensayos farmacodinámicos y clínicos han permiti-
do poner en evidencia que los productos de la invención po-
seían actividades vasodilatadoras y α -bloqueantes, útiles en
el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El pro-
ducto del Ejemplo 1 (LL 1756) y la base libre correspondien-

419814



1 te carecen de interés: la base libre no presenta ninguna
actividad α -bloqueante y el dihidrocloruro del Ejemplo 1 que
posee actividad α -bloqueante provoca vértigos como la cita-
da base libre, mientras que los productos de la invención no
5 producen ningún vértigo.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

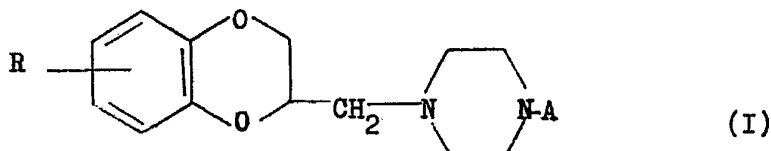
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un nuevo de-
10 rivado amínico del 1,4-benzodioxano, seleccionado entre el
grupo formado por:

a) hemifumarato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidro-
xietil)piperazina y

b) los compuestos de fórmula general

15



20

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
quilo; A representa un grupo Z-OR₁, CH₂CHOR''₁CH₂OR'₁,
Z-CO-B o amidino, donde Z es una cadena hidrocarbonada
divalente, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 3 áto-
mos de carbono; R'₁ y R''₁, iguales o diferentes, represen-
tan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo al-
quilo o acilo; B representa OH, un grupo alcoxi o un res-
to amino secundario, terciario o N-heterocíclico y R₁ re-
25 presenta un grupo alquilo o un grupo acilo diferente de
los grupos nicotinoílo y 3,4,5-trimetoxibenzoílo, pudien-
do ser R₁ hidrógeno cuando R es diferente de hidrógeno,
30 y sus sales de adición de ácidos, útil en terapéutica co-

25

30

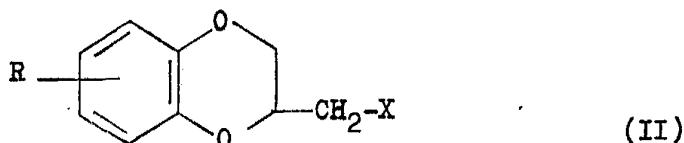


419814

19 00

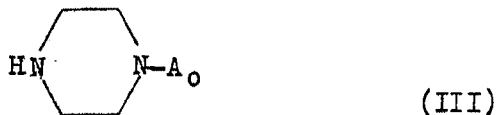
1 mo agente vasodilatador y α -bloqueante,
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
derivado de 1,4-benzodioxano de fórmula

5



donde X representa un átomo de halógeno, preferiblemente el
átomo de cloro, o un grupo $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ y R es el definido ante-
riormente, con un derivado de piperazina de fórmula

10



donde A_0 se define como A anteriormente y puede representar
el resto $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ cuando R es H, en un disolvente selecciona-
do principalmente entre tetrahidrofurano, dimetilformamida,
benceno, tolueno, xileno, los alcoholes inferiores y sus mez-
clas, a la temperatura de reflujo de dicho disolvente y por-
que, si es necesario, se transforma el producto así obtenido en
una sal de adición de ácidos.

15

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
racterizado por condensar un compuesto de fórmula II con pi-
perazina y condensar el producto así obtenido con un derivado
clorado de fórmula $\text{Cl}-A_0$, donde A_0 es el definido anterior-
mente.

25

3. Un procedimiento según una cualquiera de las Rei-
vindicações 1 y 2, caracterizado porque A_0 representa un
grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'_1$, $\text{CH}_2\text{CHOR}''_1\text{CHOR}'_1$, 2-pirimidinilo o CH_2COB don-
de R'_1 y R''_1 , iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior C_1-C_5

36

419814



1 o un grupo acilo inferior C_1-C_5 ; R_1 representa un grupo al-
quilo inferior C_1-C_5 o un grupo acilo inferior C_1-C_5 , pudien-
do representar R_1 un átomo de hidrógeno cuando R es diferen-
te de H; y B representa un resto amino secundario, terciario
5 o N-heterocíclico.

4. Se reivindica por último como objeto que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDI-
MIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL
1,4-BENZODIOXANO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas
mecanografiadas.

Madrid, 19 de Octubre de 1.973

15 BERNARDO UNGRIA

20

25

30