

14 DIC. 1974
P.- 59.197

3690/23857
DB/DPL

432926

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

entidad belga

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE
1,3-BENZODIOXOL".

(Clase Internacional C07d)

11.12.74

- 1 -

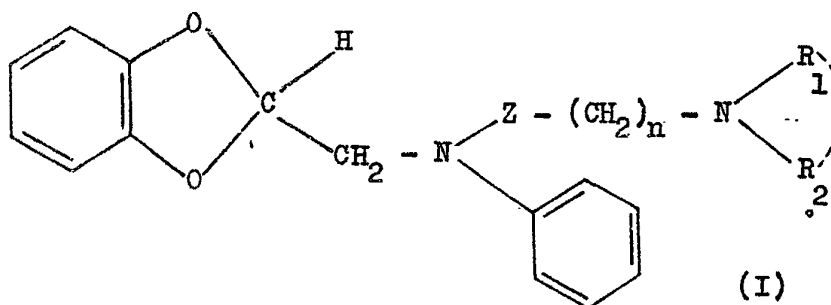
P.- 59.197

3690/23.857
DB/DPL

5 Este invento se refiere a nuevos derivados de 1,3-benzodioxol, a su preparación y uso.

Los nuevos derivados de 1,3-benzodioxol de acuerdo con este invento pueden representarse por la fórmula general siguiente:

10



15

en la cual Z representa un grupo $-\overset{0}{\text{C}}\overset{0}{\text{H}}-$, $-\overset{0}{\text{C}}-$ ó $-\overset{0}{\text{C}}-\overset{0}{\text{O}}-$,
20 $\overset{1}{\text{R}}$ y $\overset{2}{\text{R}}$ que pueden ser idénticos o diferentes representan cada uno un grupo alcohilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, $\overset{1}{\text{R}}$ puede representar también hidrógeno, y $\overset{1}{\text{R}}$ y $\overset{2}{\text{R}}$ pueden formar también con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico nitrogenado, n es igual a 1 o 2, cuando Z representa un grupo $-\overset{0}{\text{C}}\overset{0}{\text{H}}-$ ó

25

3.12.74

$\overset{O}{\parallel}$
-C-, mientras que n es igual a 2 ó 3, cuando Z represen-

$\overset{O}{\parallel}$
ta un grupo -C-O-

5 Este invento se refiere también a las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I

El anillo heterocíclico nitrogenado de los nuevos compuestos de fórmula I pueden seleccionarse entre los anillos de piperidino, pirrolidino y morfolino.

10 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los cuales n tiene los significados anteriores, R₁ y R₂ representan un grupo metilo o etilo o R₁ representa hidrógeno mientras que R₂ representa un grupo metilo o etilo o R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo piperidino ó pirrolidino, así como sus sales de adición de ácido, tales
15 como clorhidratos, fumaratos, oxalatos, etc.

Este invento se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la fórmula general I, junto con un
20 vehículo farmacéuticamente aceptable.

Finalmente, el invento se refiere a un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de fórmula I.

25 Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I son los siguientes:

-2- \int N-(beta-etilaminopropionil) \int -fenilaminometil-1,3-
-benzodioxol. $\overset{\text{O}}{\parallel}$

(fórmula I: Z = -C-; n = 2; R₁ = H; R₂ = -C H');
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

5 -2- \int N-(gamma-etilaminopropil) \int -fenilaminoetil-1,3-ben-
zodioxol

(fórmula I: Z = -CH₂-; n = 2; R₁ = H; R₂ = C H');
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

-2- \int N-(gamma-dietilaminopropil) \int -fenilaminometil-1,3-
-benzodioxol

(fórmula I: Z = CH₂-; n = 2; R₁ = R₂ = -C H');
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

10 -2- \int N-(beta-dietilaminoetil) \int -fenilaminometil-1,3-ben-
zodioxol

(fórmula I: Z = -CH₂-; n = 1; R₁ = R₂ = -C H');
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

-2- \int N(beta-dimetilaminoetil) \int -fenilaminometil-1,3-benzo-
dioxol

15 (fórmula I: Z = -CH₂-; n = 1; R₁ = R₂ = -CH₃);
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

-2- \int N-(beta-piperidinopropionil) \int -fenilaminometil-1,3-
benzodioxol. $\overset{\text{O}}{\parallel}$

(fórmula I: Z = -C-; n = 2; N $\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$ = piperidino);
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

20 -2- \int N-(gamma-dietilaminopropilcarbamat) \int -fenilaminome-
til-1,3-benzodioxol

(fórmula I: Z = $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-O-; n = 3; R₁ = R₂ = -C H').
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$

25 Se ha encontrado sorprendentemente que los com-
puestos de la fórmula general I son muy activos para el

tratamiento de arritmia cardíaca.

5 Dichos compuestos pueden emplearse para el tratamiento de varias enfermedades cardíacas tales como contracciones cardíacas prematuras, taquicardias ventriculares y supraventriculares bien sean idiópaticas o subsiguientes a una cardiopatía o a una enfermedad coronaria, arritmias cardíacas debido a intoxicación por digitalina, así como fibrilación y palpitación atrial, particularmente en estado avanzado.

10 Es conocido (véase Koch-Weser, J. Arch. Int. Med. 129; 763, 1972) que ninguno de los agentes antiarrítmicos utilizados actualmente son satisfactorios para la profilaxis de taquicardias y fibrilaciones de origen ventricular.

15 La actividad oral de los agentes antiarrítmicos conocidos, tales como procainamida o lidocaina, es o bien demasiado corta conduciendo a una administración múltiple día y noche (por ejemplo con procainamida) o demasiado baja para ser de alguna utilidad práctica (por ejemplo con lidocaina) o su actividad terapéutica está vinculada a efectos secundarios frecuentes y peligrosos, tales como hipotensión (con procainamida), muerte repentina, agranulocitosis o idiosíncrasia.

20 Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con este invento son muy activos cuando se administran por vía oral, aunque también pueden administrarse por vía

parenteral. Tienen también una larga duración de la actividad y no son depresores de la función miocárdica.

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

10 La actividad antiarrítmica por vía oral de los compuestos de la fórmula I ha sido demostrada por ensayos en ratas empleando aconitina que es un compuesto que causa contracciones cardíacas prematuras y la muerte de los animales.

El método empleado para estos ensayos se describe a continuación:

Animales:

15

Ratas machos o hembras con un peso corporal comprendido entre 380 a 450 g.

Solución de aconitina:

20

3,12 µg de nitrato de aconitina/1 ml de solución salina fisiológica.

Solución del compuesto que ha de ser ensayado:

25

0,75% en agua destilada.

La actividad relativa entre un compuesto ensayado y una sustancia de referencia (lidocaina, procainamida) se calcula de la forma siguiente:

5

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

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

10

X = dosis media de aconitina en los animales tratados por el compuesto X.

C = dosis media de aconitina inyectada en los animales no tratados (testigos)

15

R = dosis media de aconitina inyectada en los animales tratados por las sustancias de referencia.

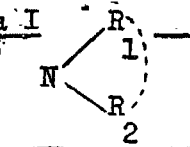
20

La Tabla siguiente muestra los resultados de la evaluación de la actividad antiarrítmica por vía oral de un gran número de sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula I, comparados con la actividad de dos agentes antiarrítmicos bien conocidos (procainamida y lidocaina).

25

3.12.74

TABLA I

Compuesto del ejem- plo	Fórmula I			Actividad en % comparada con	
	Z	n		Lidocaina	Procainamida
2	CH ₂	2	monoetilamino	296	397
4	CH ₂	1	dietilamino	417	532
6	CO	2	piperidino	210	266
7	COO	3	dietilamino	886	1131
1	CO	2	monoetilamino	763	974
5	CH ₂	1	dimetilamino	652	833
3	CH ₂	2	dietilamino	866	1105

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

Las preparaciones orales pueden administrarse 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, junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las preparaciones parenterales pueden consistir en una solución para perfusión o para inyección intravenosa o intramuscular. Dicha solución puede contener de 0,2

por mil a 2 por mil de un compuesto de fórmula I.

5 La preparación parenteral puede ser o bien una solución que puede emplearse directamente para la perfusión y contiene una proporción del ingrediente activo dentro de los límites superiores, o una solución concentrada que contiene de 1 a 10% del ingrediente activo, diluyéndose dicha solución concentrada cuando se administra a un paciente.

10 La dosis inicial del 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.

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

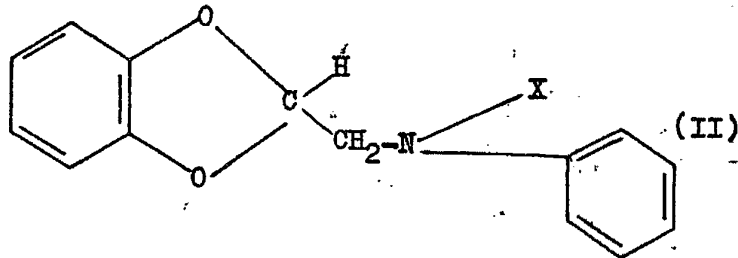
El ingrediente activo puede administrarse al mismo tiempo por vía parenteral (por ejemplo por perfusión) y por vía oral.

20 Este invento se refiere también a un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de fórmula (I).

El procedimiento de acuerdo con este invento comprende generalmente la conversión de un compuesto de la fórmula:

25

5

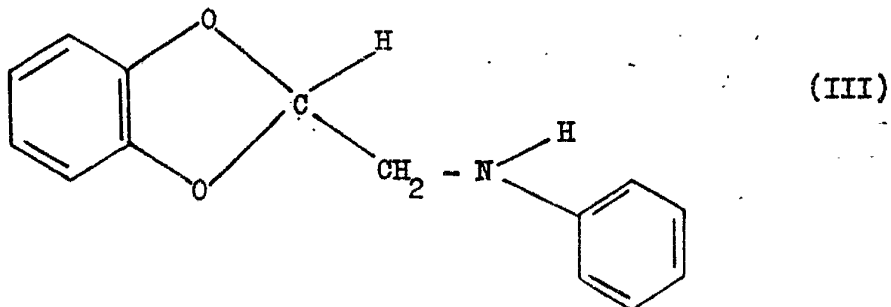


en la cual X representa hidrógeno o un grupo $-COCl$ en un compuesto de la fórmula (I) por aminoalcoholación o aminoalcanohilación, convirtiéndose el compuesto obtenido de fórmula (I), si se desea, en una sal de adición de ácido de una forma conocida per se.

La aminoalcoholación o aminéalcanohilación de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) puede efectuarse en una o varias etapas.

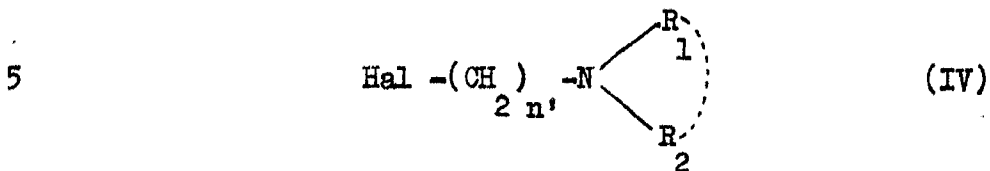
De acuerdo con una realización de dicho procedimiento, el 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol de la fórmula:

20



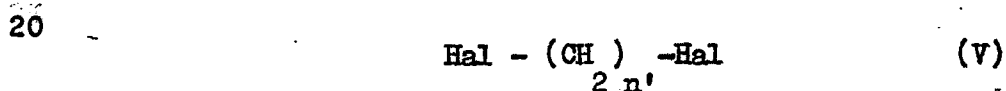
25

se hace reaccionar con un compuesto amínico de la fórmula:
la:

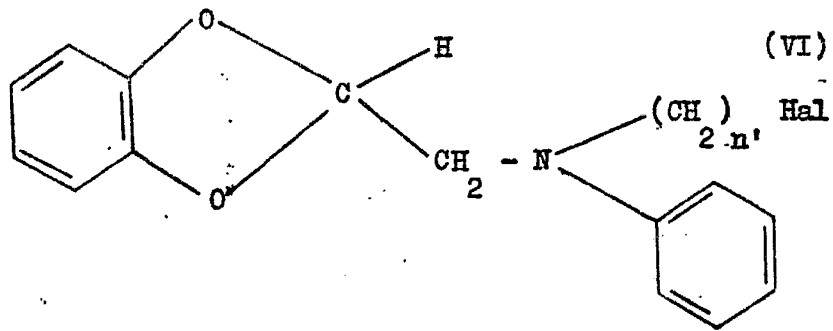


10 en la cual $n' = 1, 2 \text{ ó } 3$ y Hal es un átomo de halógeno, en presencia de amiduro de sodio, para obtener así, en una etapa, un compuesto de fórmula (I) en la cual Z representa un grupo $-\text{CH}_2$, $n = 1 \text{ ó } 2$ y R_1 y R_2 tienen los significados anteriores.

15 De acuerdo con otra realización del procedimiento según este invento, el 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol se convierte en un compuesto de fórmula (I) en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción de 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol con un compuesto de la fórmula:



25 en la cual $n' = 1, 2 \text{ o } 3$ y Hal es un átomo de halógeno, para obtener así un compuesto de la fórmula:



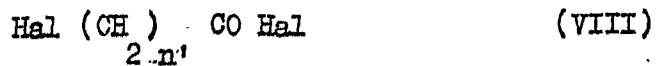
10 comprendiendo la segunda etapa la reacción del compuesto de fórmula (VI) con una amina de la fórmula:



20 en la cual R_1 y R_2 tienen los significados anteriores, para obtener así un compuesto de fórmula (I) en la cual Z representa un grupo $-CH_2$, $n = 1$ ó 2 y R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores.

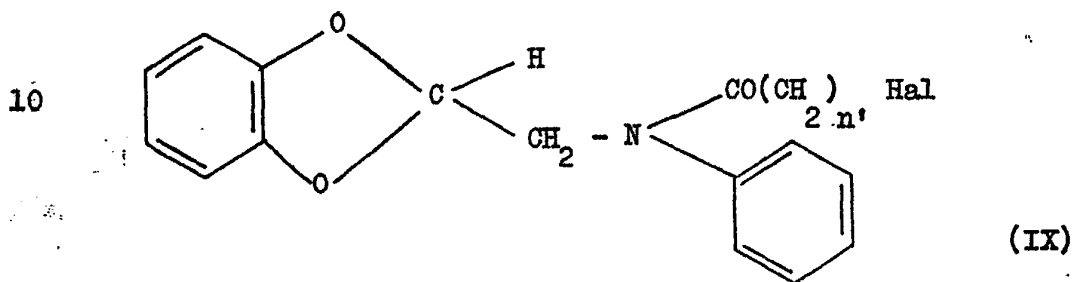
25 De acuerdo incluso con otra realización del procedimiento según este invento, el 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol se convierte en un compuesto de fórmula (I) en dos o tres etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción de 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol con un ha-

luro de ácido de la fórmula:



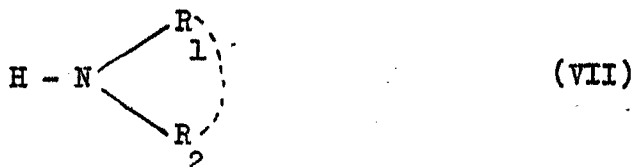
5

en la cual $n = 1$ ó 2 y Hal es un átomo de halógeno, para obtener así un compuesto acilado de la fórmula:



15

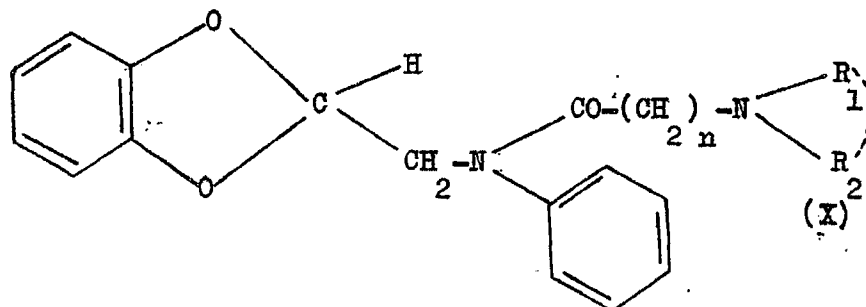
comprendiendo la segunda etapa la reacción del compuesto acilado de fórmula (IX) con una amina de la fórmula:



25

para obtener así un compuesto de fórmula (I) en la cual Z representa un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, n es igual a 1 ó 2 y R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores, por ejemplo un compuesto de la fórmula siguiente:

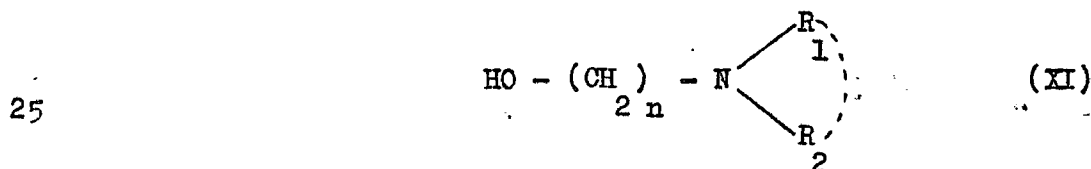
3.12.74



10 Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $n = 1$ ó 2 y R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores, el procedimiento comprende una tercera etapa que consiste en reducir un compuesto de fórmula (X), por ejemplo por medio de hidruro de litio y aluminio.

15 De acuerdo con otra realización del procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$, mientras que n , R_1 y R_2 tienen los significados anteriores, puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula (II), en la cual X representa un grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$, en una etapa, por reacción de dicho compuesto con un compuesto de la fórmula:

20



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

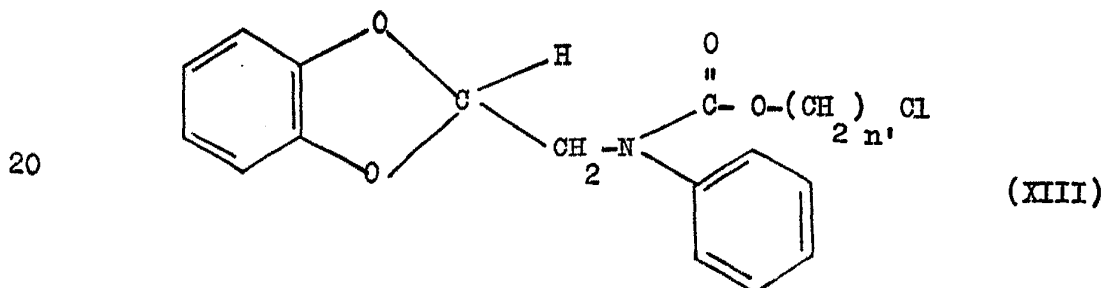
De acuerdo con otra realización del procedimiento según este invento, los compuestos de la fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$, mientras que n , R_1 y R_2 tienen los significados anteriores pueden obtenerse también a partir de un compuesto de la fórmula (II), en la cual X representa un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$, en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción de dicho compuesto con un compuesto de la fórmula:

10



en la cual $n' = 1, 2 \text{ ó } 3$, para obtener así un compuesto de la fórmula:

15



25

3.12.74

en la cual n' tiene los significados anteriores, y comprendiendo la segunda etapa la reacción del compuesto de la fórmula (XIII) con una amina de la fórmula:

5

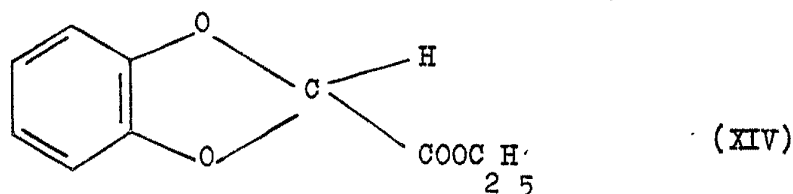


en la cual R₁ y R₂ tienen los significados anteriores.

10

El 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol es un nuevo compuesto que puede prepararse a partir de un éster del ácido 1,3-benzodioxol-2-carboxílico, particularmente a partir de 1,3-benzodioxol-carboxilato de etilo que es un compuesto conocido de la fórmula:

15



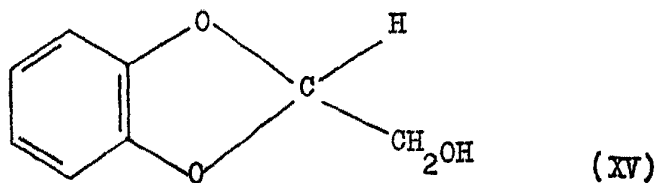
20

descrito por Howard, Hartzfeld, Johnson y Gilman, J.O.C. 22, 1717 (1957), por el procedimiento siguiente:

25

1^a) Reducción de 1,3-benzodioxol-2-carboxilato de etilo a 2-hidroximetil-1,3-benzodioxol de la fórmula siguiente:

5

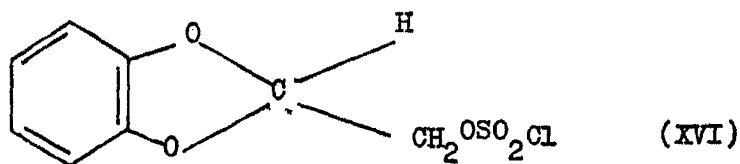


10

efectuándose esta reacción, por ejemplo, por medio de hidruro de litio y aluminio (AlLiH) en éter. El producto obtenido hierve a 90-92° C a una presión de 0,5 mm.

2º) Conversión del 2-hidroximetil-1,3-benzodioxol de fórmula (XV) en su mesilato de la fórmula siguiente:

15

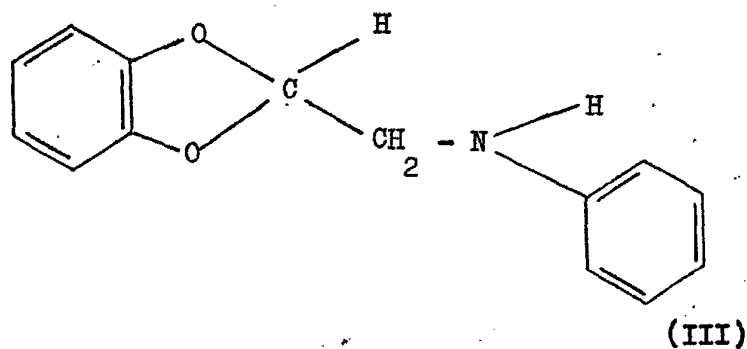


20

por reacción con cloruro de mesilo (CH₃SO₂Cl).

3º) Conversión del mesilato de fórmula XVI en 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol de la fórmula siguiente:

25



5

por reacción con anilina.

10 El cloruro de carbamoilo de 2-fenilamino-
-metil-1,3-benzodioxol, que es un compuesto de fórmula (II), en la cual X representa un grupo $-\text{COCl}$, también es un nuevo compuesto que puede prepararse por reacción de 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol con fosgeno.

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

EJEMPLO I

20 Preparación de 2- $\sqrt{\text{N-(beta-etilaminopropionil)7-fe-}$
nilaminometil-1,3-benzodioxol

(fórmula I: $Z = \overset{\text{O}}{\text{C}}-$; $n = 2$; $R = \text{H}$; $R = -\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}_2$)

1º) Preparación del mesilato de 2-hidroximetil-1,3-
-benzodioxol (fórmula XVI)

25

A una solución de 17,8 g de 2-hidroximetil-1,3-

-benzodioxol en 60 ml de piridina, se añaden gota a gota 10 ml de cloruro de mesilo a una temperatura comprendida entre 0°C y -5°C. La mezcla obtenida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vierte en agua e hielo. Después de filtración, el filtrado se extrae con éter y se seca. El producto deseado cristaliza cuando se concentra la solución de éter anhidra y se añade a ella éter de petróleo (P. de Eb. 40-60°C). El mesilato obtenido (rendimiento: 22,2 g; 83%) funde a 64-66°C.

Análisis : % calculado : C 46,96; H 4,38; S 13,9
% encontrado: C 46,7 ; H 4,29; S 13,7

2*) Preparación de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol
(Fórmula III)

14 g del mesilato de fórmula XVI y 60 ml de anilina se calientan y agitan durante 4 horas a 135°C. Después de enfriamiento, se añaden 200 ml de éter y se separa el mesilato de anilina formado. A continuación se separan el éter y la anilina libre y el residuo se trata con 200 ml de éter. Después de filtración, se burbujea una corriente gaseosa de ácido clorhídrico en el filtrado. El producto se recrystaliza en éter de petróleo. P. de F. 70-72°C. Rendimiento 88%.

Análisis : % calculado : C 73,99; H 5,76; N 6,16

% encontrado: C 73,6 ; H 5,67; N 6,00

5 3º) Preparación de 2- \sqrt N-(beta-cloropropionil) \sqrt -fenilaminometil-1,3-benzodioxol (Fórmula IX, N = 2)

10 Se llevan a reflujo durante 3 horas 14 g del clorhidrato de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol, 7,37 g (5,6 ml) de $\text{Cl-CO-(CH)}_2\text{Cl}$ y 30 ml de benceno. El líquido obtenido se concentra hasta sequedad y luego se extrae con agua. Después de alcalinización, la solución acuosa se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca y filtra. Después de separar el cloroformo, se obtiene un aceite que se emplea directamente en la etapa siguiente.

15

4º) Preparación del clorhidrato de 2- \sqrt N-(beta-etilamino-propionil) \sqrt -fenilaminometil-1,3-benzodioxol

20 (Fórmula I : $Z = \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, n = 2; $R_1 = \text{H}$ y $R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$)

25 5 g de 2- \sqrt N-(beta-cloropropionil) \sqrt -fenilaminometil-1,3-benzodioxol, 37 ml de una solución alcohólica de etilamina (0,125 mol; 15,3 g/100 ml) se calientan en un autoclave a 95°C durante 17 horas. Después de en-

friar y eliminar el disolvente, el residuo se trata con agua, se alcaliniza y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca y concentra hasta sequedad. Se añaden 100 ml de éter anhidro al residuo y se burbujea una corriente de ácido clorhídrico gaseoso en la solución éterea. El aceite obtenido se cristaliza en éter. Después de recristalización en acetona, el producto deseado funde a 110-112°C.

Análisis : % calculado : C 62,88; H 6,38; N 7,72; Cl 9,77
% encontrado: C 62,42; H 6,39; N 7,77; Cl 9,68

EJEMPLO 2

Preparación del clorhidrato de 2-N-(gamma-etilaminopropil)-2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol

(fórmula I : $Z = \underset{2}{-CH-}$; $n = 2$; $R_1 = H$; $R_2 = \underset{2}{-C H'}$ $\underset{5}{-}$)

Primer método :

2,49 g de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol (fórmula III) disueltos en 50 ml de tolueno se llevan a reflujo bajo nitrógeno durante 15 minutos, en presencia de 1,25 g de amido de sodio.

Luego se añaden 5,28 g del bromhidrato de 1-bromo-

-3-etilaminopropano y la mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento, se añaden 75 ml de agua. Después de decantación, la fase acuosa se extrae por medio de tolueno.

5 La fase de tolueno se extrae con ácido clorhídrico 2N. El pH se ajusta a 6 y la mezcla se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca y el cloroformo se elimina luego. El residuo se recristaliza en acetona y éter. P. de F. 112-113°C.

10

Análisis : % calculado : C 65,4; H 7,22; N 8,02; Cl 10,16
% encontrado: C 65,2; H 7,16; N 8,03; Cl 10,3.

Segundo método:

15 1º) Preparación del clorhidrato de 2-N-(gamma-cloropropil)-fenilaminometil-1,3-benzodioxol (Fórmula VI:
n = 3)

20 15,34 g de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol,
52,3 g de 1-bromo-3-cloropropano, 70 ml de isopropanol
y 27,64 g de carbonato de potasio se llevan a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento, se añaden 300 ml de agua y la solución obtenida se extrae con dicloroetano. Después de secado, se separaron el dicloroetano
25 y el exceso de 1-bromo-3-cloropropano. El residuo se tra-

5 ta con acetato de etilo y se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso anhidro a través de la solución obtenida. Después de filtración, el filtrado se concentra hasta sequedad, para obtener así el clorhidrato de 2- $\sqrt{N-(\text{gamma-cloropropil})}$ -fenilaminometil-1,3-benzodioxol. P. de F. 115-117°C.

10 2º) Preparación del clorhidrato de 2- $\sqrt{N-(\text{gamma-etilaminopropil})}$ -fenilaminometil-1,3-benzodioxol.

8 g del compuesto de fórmula (VI) y 0,184 moles de etilamina disuelta en etanol se calientan en un autoclave a 95°C durante 20 horas. Se obtiene el clorhidrato deseado con un rendimiento del 90%. P. F. 112-113°C.

15

EJEMPLO 3

Preparación del clorhidrato de 2- $\sqrt{N-(\text{gamma-dietilaminopropil})}$ -fenilaminometil-1,3-benzodioxol

20

(fórmula I ; $Z = \underset{2}{\text{CH}}$; $n = 2$; $R_1 = R_2 = \underset{2}{\text{R}} - \underset{2}{\text{C}} \underset{5}{\text{H}}$)

25 Este compuesto se preparó como se describe en el primer método del ejemplo 2, empleando el clorhidrato de 1-cloro-3-dietilaminopropano en vez del bromhidrato de 1-bro

mo-3-etilaminopropano.

El clorhidrato recristalizado en acetona funde a 126-128°C.

5 Análisis : % calculado: C 66,91; H 7,75; N 7,43; Cl 9,41
% encontrado: C 66,85; H 7,74; N 7,70; Cl 9,36

EJEMPLO 4

10 Preparación del fumarato de 2- \sqrt N-(beta-dietilaminoetil)7-
fenilaminometil-1,3-benzodioxol

(fórmula I : Z = CH₂ ; n = 1; R₁ = R₂ = -C H₂)

15 Este compuesto se prepara como se describe en el ejemplo 2 empleando beta-cloroetil-dietilamina, como agente de alcoholación.

El fumarato se recristaliza en etanol. P. de F. 134-135°C.

20 Análisis : % calculado : C 65,14; H 6,83; N 6,33
% encontrado: C 64,90; H 6,79; N 6,45

25

EJEMPLO 5

Preparación del clorhidrato de 2- \sqrt{N} -(beta-dimetilaminoetil) $\sqrt{7}$ -
-fenilaminometil-1,3-benzodioxol

5 (fórmula I : $Z = \underset{2}{\text{CH}}$; $n = 1$; $R_1 = R_2 = \underset{3}{-\text{CH}}$)

Este compuesto se prepara como se describe en el ejemplo 2 empleando beta-cloroetildimetilamina como agente de alcoholación.

10 El clorhidrato funde a 154-156°C después de recristalización en acetona.

Análisis : % calculado : C 64,56; H 6,92; N 8,36; Cl 10,58

% encontrado: C 64,53; H 6,91; N 8,59; Cl 10,71

15

EJEMPLO 6

Preparación del fumarato de 2- \sqrt{N} -(beta-piperidinopropionil) $\sqrt{7}$ -
-fenilaminometil-1,3-benzodioxol.

20

(fórmula I : $Z = \overset{\text{O}}{\text{C}}$; $n = 2$; $N \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} = \text{piperidino}$)

25 8,8 g de 2- \sqrt{N} -(beta-cloropropionil) $\sqrt{7}$ -fenilaminometil-1,3-benzodioxol y 5,1 g de piperidina se llevan a reflujo

en 90 ml de etanol durante 24 horas. Después de separación del alcohol y el exceso de piperidina, se añaden 100 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución obtenida se filtra, se alcaliniza y extrae con cloroformo. Después de secado, la solución de cloroformo se concentra hasta sequedad. El fumarato se prepara luego en solución acuosa. La solución acuosa se evapora y el residuo se recristaliza en una mezcla de acetona y metanol. P. de F. 169-170°C.

10 Análisis : % calculado : C 64,71; H 6,26; N 5,80
% encontrado: C 64,9 ; H 6,21; N 5,86

EJEMPLO 7

15 Preparación del oxalato de gamma-dietilaminopropilcarbamato de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol

(fórmula I : $Z = \begin{matrix} O \\ | \\ -C-O- \end{matrix}$; $n = 3$; $R_1 = R_2 = -C \begin{matrix} H \\ | \\ 2 \end{matrix} \begin{matrix} H \\ | \\ 5 \end{matrix}$)

20 1ª) Preparación del carbamilcloruro de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol (Fórmula II : $X = -COCl$).

25 4 g de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol, 80 ml de benceno y 100 ml de una solución toluénica de fosgeno se lleva a reflujo durante 5 horas. Después de separación de los

disolventes, el residuo se recristaliza en éter de petróleo. P. de Eb. 86-87°C.

5 Análisis : % calculado : C 62,18; H 4,17; N 4,83; Cl 12,23
% encontrado: C 62,21; H 4,19; N 4,99; Cl 12,30

2^a) Preparación de gamma-cloropropilcarbamato de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol (fórmula XII; n = 3)

10 4,25 g del carbamilcloruro de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol y 7 ml de 1-hidroxi-3-cloropropano se agitan y calientan durante 6 horas a 110°C. Después de filtración, la solución se concentra hasta sequedad. El producto obtenido se emplea directamente en la etapa siguiente.

15

3^a) Preparación de gamma-dietilaminopropilcarbamato de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol

20 4,1 g de gamma-cloropropilcarbamato de 2-fenilaminometil-1,3-benzodioxol, 17 ml de dietilamina, 17 ml de etanol anhidro y 0,4 g de yoduro de sodio se agitan y calientan en un autoclave a 95°C durante 24 horas. Después de enfriamiento y filtración, la solución se concentra para separar así las materias volátiles y el residuo

25

se trata con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución obtenida se alcaliniza y se extrae con cloroformo. Después de secar la fase orgánica y evaporación, el residuo se convierte en oxalato, que se recristaliza en acetona.

5

Análisis : % calculado : C 60,75; H 6,17; N 5,9

% encontrado: :C 61 ; H 6,44; N 6,1

10

15

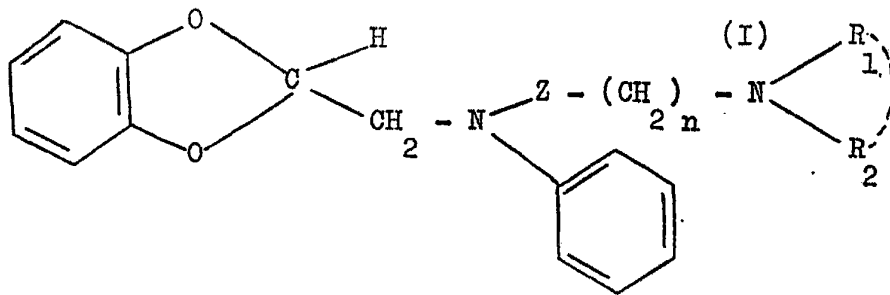
20

25

3.12.74

- 28 -

5



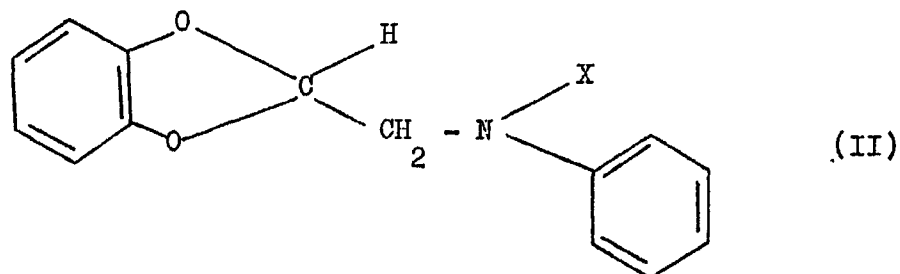
10

en la cual Z representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ó $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$,
 R_1 y R_2 que pueden ser idénticos o diferentes representan cada uno un grupo alcohilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_1 puede representar también hidrógeno, y R_1 y R_2 pueden formar también con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico nitrogenado, n es igual a 1 ó 2, cuando Z representa un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, mientras que n es igual a 2 o 3, cuando Z representa un grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ así como sus sales de adición de ácido, en el cual un compuesto de la fórmula:

20

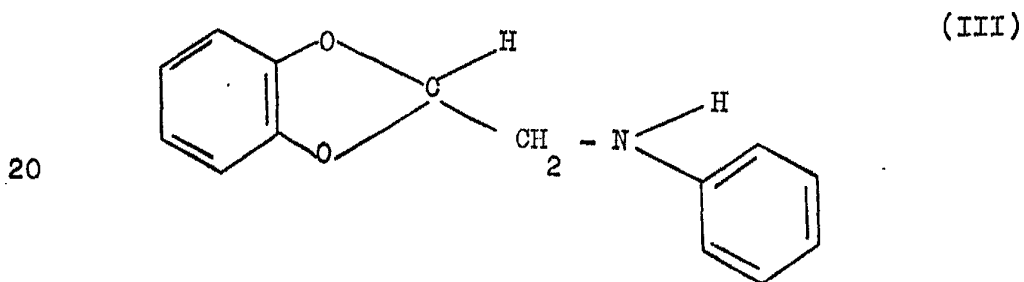
25

5



en la cual X representa hidrógeno o un grupo $-COCl$, se
somete a una aminoalcoholación o aminoalcanoilación pa-
10 ra obtener así un compuesto de la fórmula (I), convir-
tiéndose este compuesto, si se desea, en una sal de
adición de ácido de una forma conocida per se.

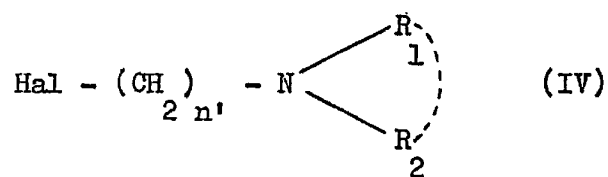
2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, en el cual el 2-fenilamino-metil-1,3-
15 -benzodioxol de la fórmula:



20 se convierte en un derivado de 1,3-benzodioxol de la
fórmula (I), en una etapa por reacción de dicho compuesto

de la fórmula (III), con un compuesto amínico de la fórmula:

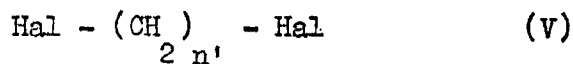
5



10 en la cual $n' = 1, 2$ o 3 y Hal es un átomo de halógeno, en presencia de amiduro de sodio, para obtener así, en una etapa, un compuesto de la fórmula (I) en la cual Z representa un grupo $-\text{CH}_2$, $n = 1$ ó 2 y R_1 y R_2 tienen los significados anteriores.

15 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual el 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol se convierte en un compuesto de la fórmula (I) en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol con un compuesto de la fórmula :

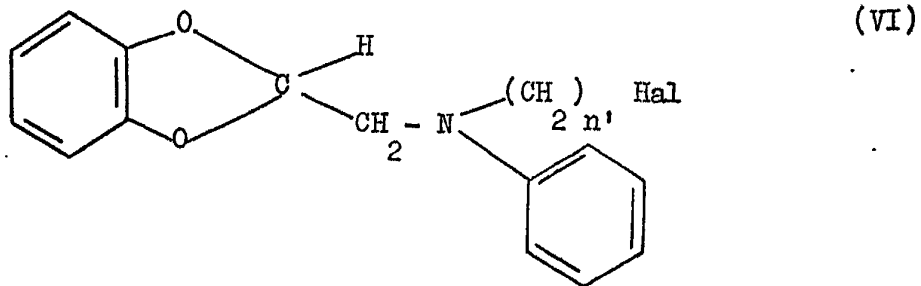
20



en la cual $n = 1, 2$ ó 3 y Hal es un átomo de halógeno, para obtener así un compuesto de la fórmula:

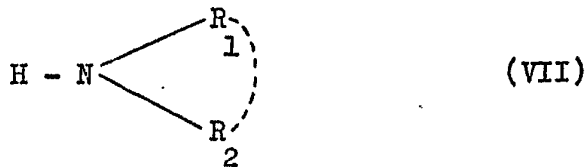
25

5



comprendiendo la segunda etapa la reacción del compuesto de fórmula (VI) con una amina de la fórmula:

10



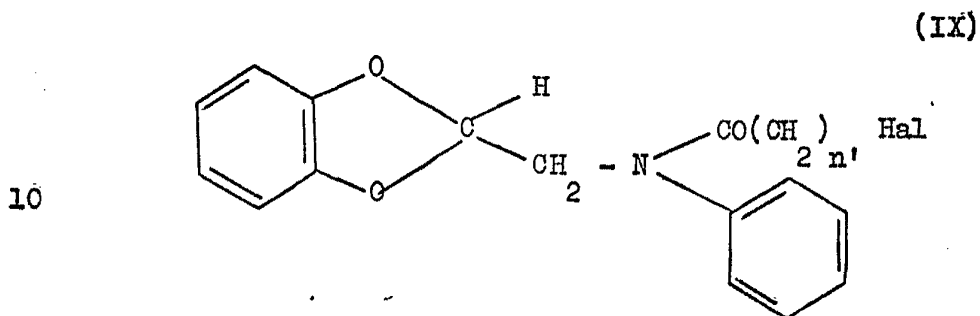
15 en la cual R_1 ó R_2 tienen los significados antes mencionados para obtener así un compuesto de fórmula (I) en la cual Z representa un grupo $-CH_2$, $n = 1$ o 2 y R_1 así como R_2 tienen los significados antes mencionados.

20 4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el cual el 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol se convierte en un compuesto de fórmula (I) en dos etapas, comprendiendo la primera etapa la reacción de 2-fenilamino-metil-1,3-benzodioxol con un haluro de ácido de la fórmula:

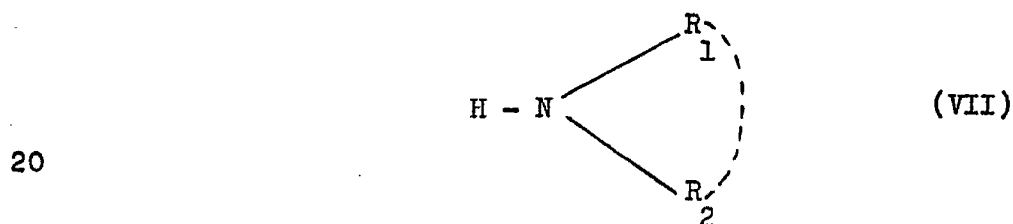
25



5 en la cual $n = 1$ ó 2 y Hal es un átomo de halógeno, para obtener así un compuesto acilado de la fórmula:



15 comprendiendo la segunda etapa la reacción del compuesto acilado de fórmula (IX) con una amina de la fórmula:

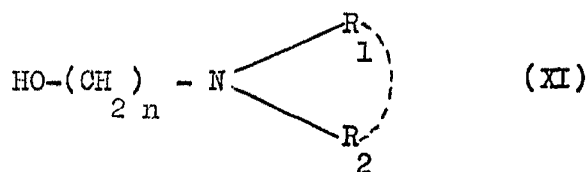


25 para obtener así un compuesto de la fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $\text{-}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{-}$, n es igual a 1 ó 2 y R_1 así como R_2 tienen los significados anteriores.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

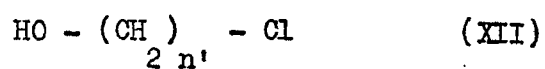
vindicación 4ª, en el cual el compuesto de fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $\overset{O}{\text{C}}$, n es igual a 1 ó 2 y R₁ así como R₂ tienen los significados antes mencionados se reduce para obtener un compuesto de fórmula (I), en la cual Z represente un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$, n = 1 ó 2 y R₁ así como R₂ tienen los significados antes mencionados.

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual un compuesto de fórmula II, en la cual X representa un grupo -COCl se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula:



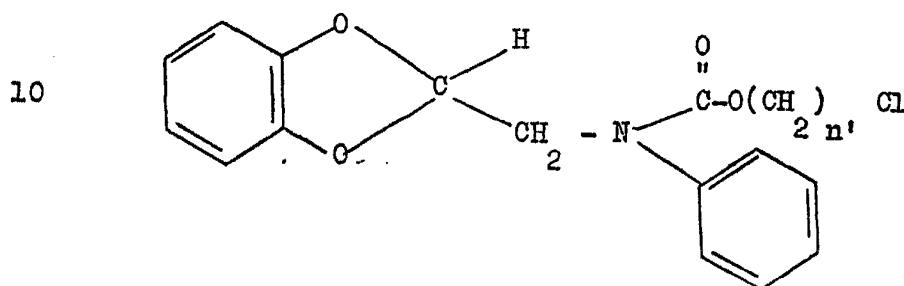
en la cual n, R₁ y R₂ tienen los significados antes mencionados, para obtener así un compuesto de la fórmula (I), en la cual Z representa un grupo $\overset{O}{\text{C}}\text{-O-}$, mientras que n, R₁ y R₂ tienen los significados antes mencionados.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual un compuesto de la fórmula (II), en la cual X representa un grupo -COCl se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula:

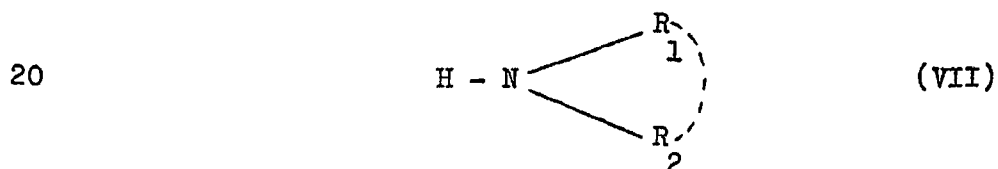


5 en la cual $n' = 1, 2 \text{ ó } 3$, para obtener así un compuesto de la fórmula:

(XIII)



15 en la cual n' tiene los significados antes mencionados, haciéndose reaccionar luego el compuesto de fórmula (XIII) con una amina de la fórmula:



25 en la cual R_1 y R_2 tienen los significados antes mencionados, para obtener así un compuesto de fórmula (I),

O
"

en la cual Z representa un grupo -C-O-, mientras que
n, R y R tienen los significados antes mencionados.

1 2
8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la
reivindicación 1^a, sustancialmente como se ha descri-
to en cualquiera de los ejemplos 1 a 7.

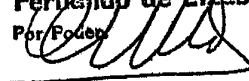
5
9^a.- Un procedimiento para preparar nuevos
derivados de 1,3-benzodioxol.

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

10
Esta Memoria consta de treinta y siete hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 DIC. 1974
P.A.

15
Fernando de Elzaburu
Por Poderes



20

25

11.12.74
EAS.-