

14 ENE 1965

P. 27.405

Robertson

Case Nº 225h



304943

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

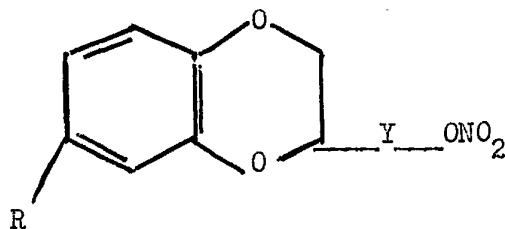
a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA FABRICACION DE COMPUESTOS DE
BENZODIOXANO"

Esta invención se refiere a nitratos orgánicos que tienen actividad farmacológica.

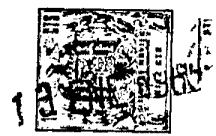
De acuerdo con la presente invención se suministran 2-(nitratoalcohol)-1,4-benzodioxanos de la fórmula

5



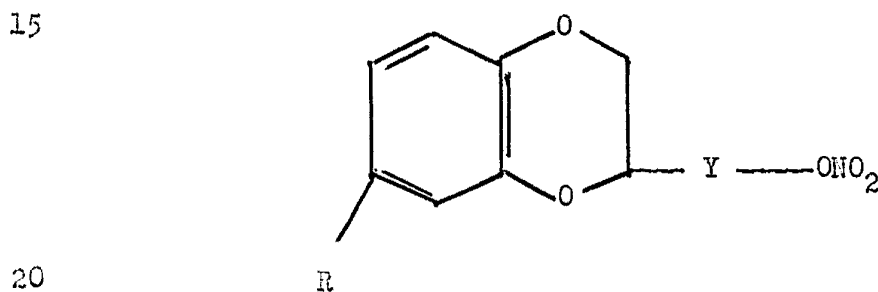
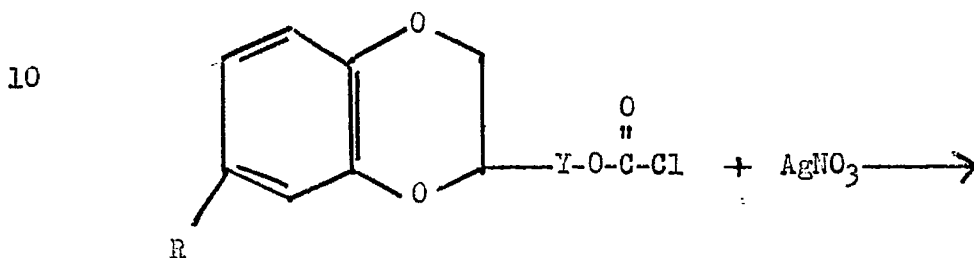
10

en donde Y es un alcoholeno inferior tal como los grupos que



tienen de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo metileno, etileno, propileno, isopropileno y butileno, y R es hidrógeno, un halógeno tal como cloro y bromo y trifluorometilo.

Los 2-(nitratoalcohol)-1,4-benzodioxanos pueden obtenerse fácilmente haciendo reaccionar un 2-(cloroformiloxialcohol)-1,4-benzodioxano con un nitrato inorgánico y aconsejablemente nitrato de plata. Este proceso puede representarse como sigue:



en donde Y y R tiene el significado anteriormente asignado.

Algunos de los 2-(cloroformiloxialcohol)-1,4-benzodioxanos que pueden utilizarse como materiales iniciales son

- 25 2-(cloroformiloximetil)-1,4-benzodioxano,
2-[2-(cloroformiloxi)-etil]-1,4-benzodioxano,
2-[3-(cloroformiloxi)-propil]-1,4-benzodioxano,
2-[2-(cloroformiloxi)-propil]-1,4-benzodioxano,
2-(cloroformiloximetil)-6-cloro-1,4-benzodioxano,
30 2-[1-(cloroformiloxi)-etil]-7-bromo-1,4-benzodioxano y
2-(cloroformiloximetil)-7-trifluorometil-1,4-benzodioxano



Los 2-(cloroformiloxialcohol)-1,4-benzodioxanos son producidos haciendo reaccionar el correspondiente 1,4-benzodiox-2-ilalcohol con un exceso de fosgeno a una temperatura preferiblemente inferior a la temperatura de la reacción y en un medio de reacción líquido inerte (no hidroxílico) tal como éter, benceno, hexano y cloroformo durante varias horas. Se presenta un ejemplo operatorio a fin de ilustrar esta reacción.

La reacción entre los 2-(cloroformiloxialcohol)-1,4-benzodioxanos y un nitrato inorgánico se consigue fácilmente combinando los reactantes a la temperatura ambiente, o inferior, en un medio de reacción líquido inerte y apropiado que no reaccione con el cloruro de acilo. El acetonitrilo es particularmente conveniente puesto que disuelve el nitrato de plata, el reactante de nitrato preferido. Los reactantes se aconseja emplearlos en una proporción 1:1 molar. El tiempo de reacción no es crítico, pero se emplean al menos algunas horas a fin de asegurar una reacción completa. Una vez terminada la reacción el producto deseado puede recuperarse por los medios convencionales.

Productos representativos que se producen de la forma descrita son

- 2-(nitratometil)-1,4-benzodioxano,
- 2-(2-nitratoetil)-1,4-benzodioxano,
- 2-(3-nitratopropil)-1,4-benzodioxano,
- 2-(nitratometil)-6-cloro-1,4-benzodioxano y
- 2-(1-nitratoetil)-7-trifluorometil-1,4-benzodioxano.

Los 2-(nitratoalcohol)-1,4-benzodioxanos muestran actividad vasodilatadora e hipotensora en animales, y como tales son útiles en el tratamiento de la hipertensión



5 en el alivio de dolores de anginas agudos, en el tratamiento profiláctico de los mismos y en el tratamiento de otras enfermedades vasculares periféricas. Los compuestos son también auxiliares farmacológicos útiles en el estudio de otros vasodilatadores, puesto que pueden utilizarse como patrones.

Los compuestos pueden administrarse a los animales, incluyendo seres humanos, en forma de compuestos puros. Es aconsejable, no obstante, combinar en primer lugar uno o más de los compuestos originales con un vehículo farmacéutico apropiado para conseguir una relación más satisfactoria de tamaño a dosificación.

15 Pueden emplearse vehículos farmacéuticos que sean líquidos o sólidos. El vehículo líquido preferido es el agua. Pueden incluirse en las soluciones, en la forma que se desee, materiales aromatizantes.

Vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidón, azúcar, talco, etc., pueden utilizarse para formar polvos. Los polvos pueden utilizarse como tales para administración directa a un paciente o, en su lugar, los polvos pueden añadirse a alimentos y líquidos convenientes, incluyendo el agua, para facilitar la administración.

20 Los polvos pueden también utilizarse en forma de tabletas, o como relleno de cápsulas de gelatina. También pueden emplearse, para formar tabletas, lubricantes apropiados como estearato de magnesio, aglomerante como gelatina, y agentes desintegrantes como carbonato sódico en combinación con ácido cítrico.

25 Las formas de dosificación unitarias como tabletas y cápsulas pueden contener cualquier cantidad apropiada, previamente determinada, de uno o más de los agentes activos

30



y pueden administrarse una o más de una vez a intervalos. Tales formas de dosificación unitarias, sin embargo, contendrían generalmente una concentración de 1,0% a 50,0% en peso de uno o más de los compuestos activos suministrados por esta invención. En general, tales formas de dosificación unitarias pueden contener alrededor del 5 hasta 300 mg. de agente activo.

Es preferida la vía oral para administrar los agentes activos de esta invención.

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar esta invención.

Ejemplo 1

2-(cloroformiloximetil)-1,4-benzodioxano

A unos 60 ml. de fosgeno condensado en atmósfera de nitrógeno a unos -20°C se añade una suspensión de 100 g. (0,60 moles) de 1,4-benzodiox-2-ilcarbinol en 100 ml. de éter seco durante 15 minutos, con agitación. Después de agitar durante tres horas a menos de -10°C durante la noche a temperatura ambiente, se inyecta nitrógeno a través de la solución coloreada de color canela durante una hora con agitación suave. Se ajusta el volumen a 300 ml. con éter y la solución se lava con 200 ml. de agua fría. Se separa la capa orgánica, se seca con sulfato sódico y se reduce a un jarabe al vacío. El residuo se fracciona para suministrar 117,9 g. (86%) de producto, p.ob. 103 - $115^{\circ}\text{C}/0,10$ mm.



Ejemplo 2

2-(nitrometil)-1,4-benzodioxano

5 A una solución de 8,5 g. (0,05 moles) de ni-
trato de plata en 50 ml. de acetonitrilo se añaden 11,4 g.
(0,050 moles) de 2-(cloroformiloximetil)-1,4-benzodioxano.
Después que la mezcla se agita durante 16 horas a la tempe-
ratura ambiente, se recoge por filtración el cloruro de
10 plata precipitado. El filtrado se seca sobre sulfato sódi-
co y luego se concentra bajo vacío hasta formar un jarabe
que cristaliza al enfriar para dar 6,5 g. (62%) de
producto crudo, el cual contiene como el 79% del ingredien-
te activo. Análisis calculado para el producto puro: C,
51,2; H, 4,3; N, 6,6. Encontrado para el producto crudo:
15 C, 54,1; H, 4,7; N, 5,2.

Pueden hacerse varios cambios y modificaciones
de la invención y, en la medida que dichas variaciones in-
corporan el espíritu de esta invención, las mismas están
destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de las
20 reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en los Estados Unidos de América, el 8 de no-
viembre de 1963, bajo el número 322.512, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
25 piedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se
30 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

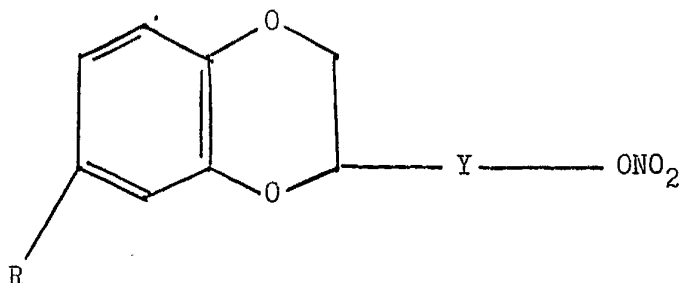


1965

de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en la fabricación de compuestos de benzodioxano de la fórmula

5



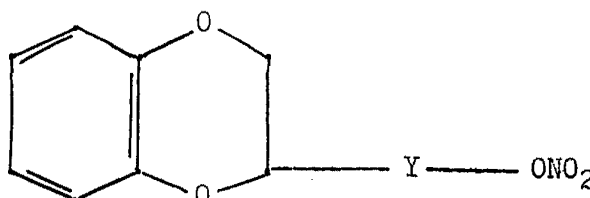
10

en el que R es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y trifluorometilo e Y es un miembro del grupo que consiste de alcoholenos de cadena recta y alcoholenos de cadena ramificada que contienen de uno a cinco átomos de carbono.

15

2.- Mejoras introducidas en la fabricación de compuestos de la fórmula

20



en la que Y es un miembro del grupo que consiste en alcoholenos de cadena recta y alcoholenos de cadena ramificada que contienen de uno a cinco átomos de carbono.

25

3. Mejoras introducidas en la fabricación de

304943



compuestos de benzodioxano.

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

5 Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

14 ENE 1965

f.b.

304943

- 6 -

M. C.