

74 ENE 1965

30 80 93
30 80 93
P. 20 205

Robertson
Case 225 h Div.



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

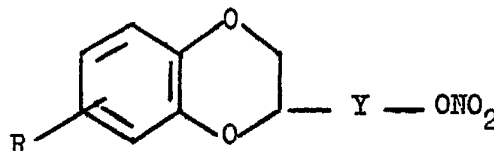
a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, entidad norteameri
cana, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS DE BENZO
DIOXANO"

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

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

5



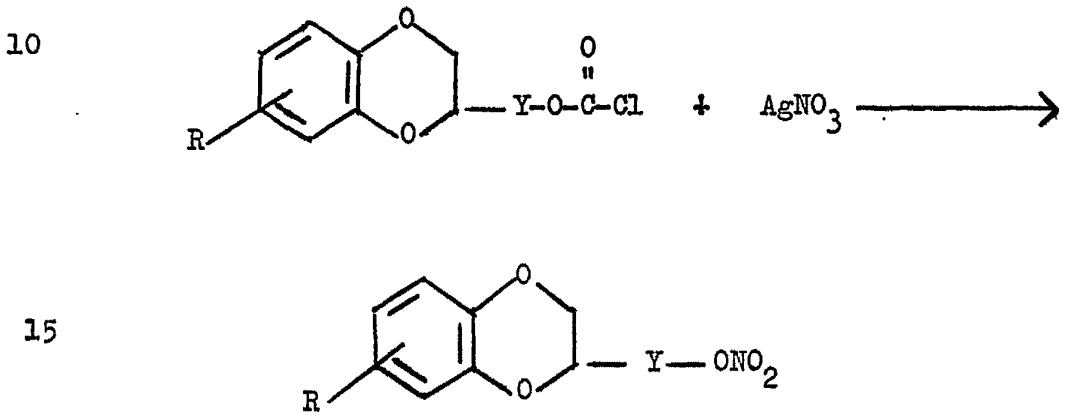
10

en donde Y es un alcoholeno inferior tal como los grupos
que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo metile-



no, 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 tienen el significado anteriormente asignado.

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

- 2-(cloroformiloximetil)-1,4-benzodioxano,
- 2-[2-(cloroformiloxi)-etil]-1,4-benzodioxano,
- 25 2-[3-(cloroformiloxi)-propil]-1,4-benzodioxano,
- 2-[2-(cloroformiloxi)-propil]-1,4-benzodioxano,
- 2-(cloroformiloximetil)-6-cloro-1,4-benzodioxano,
- 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-ilalcanol 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
5 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 fá
10 cilmente combinando los reactantes a la temperatura am-
biente, o inferior, en un medio de reacción líquido iner-
te 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 pre
15 ferido. Los reactantes se aconseja emplearlos en una pro-
porción 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 conven-
20 cionales.

Productos representativos que se producen de la
forma descrita son

- 2-(nitratometil)-1,4-benzodioxano,
- 2-(2-nitratoetil)-1,4-benzodioxano,
- 25 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 mues-
tran actividad vasodilatadora e hipotensora en animales,
30 y como tales son útiles en el tratamiento de la hiperten-



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

10 Los compuestos pueden administrarse a los anima-
les, incluyendo seres humanos, en forma de compuestos pu-
ros. 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 sa-
tisfactoria 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.

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

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

30 Las formas de dosificación unitarias como table-
tas y cápsulas pueden contener cualquier cantidad apropia



da, previamente determinada, de uno o más de los agentes activos 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

15 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. eb. 103-115°C/0,10 mm.

Ejemplo 2

30 2-(nitratometil)-1,4-benzodioxano



A una solución de 8,5 g. (0,05 moles) de nitrato 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 temperatura ambiente, se recoge por filtración el cloruro de plata precipitado. El filtrado se seca sobre sulfato sódico 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 ingrediente activo. Análisis calculado para el producto puro: C, 51,2; H, 4,3; N, 6,6. Encontrado para el producto crudo: 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 incorporan el espíritu de esta invención, las mismas están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 8 de Noviembre de 1.963, bajo el número 322.512, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

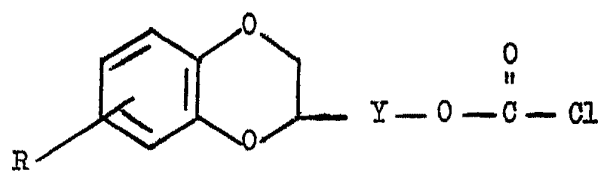
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-



guientes:

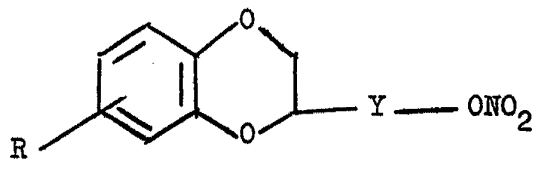
1.- Procedimiento para la fabricación de compuestos de benzodioxano que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10 con un nitrato inorgánico para producir un compuesto de la fórmula

15



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 en alcoholenos de cadena recta y alcoholenos de cadena ramificada que contienen de uno a cinco átomos de carbono.

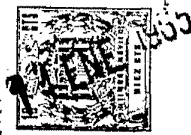
20

2.- Procedimiento para la fabricación de compuestos de benzodioxano.

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

25

308093



Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a má
quina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

14 ENE 1965

Alberto de Elzaburu
Por Poder.
[Handwritten signature]

308093