

P.- 42.047

11128/ih

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>B</u>

368730

22 JUN 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET LEO

entidad / ~~de nacionalidad~~ sueca

con domicilio en Långvinkelsgatan 166, Hälsingborg, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE BENZODIOXOL"

(Clase internacional C07d)

18.6.69

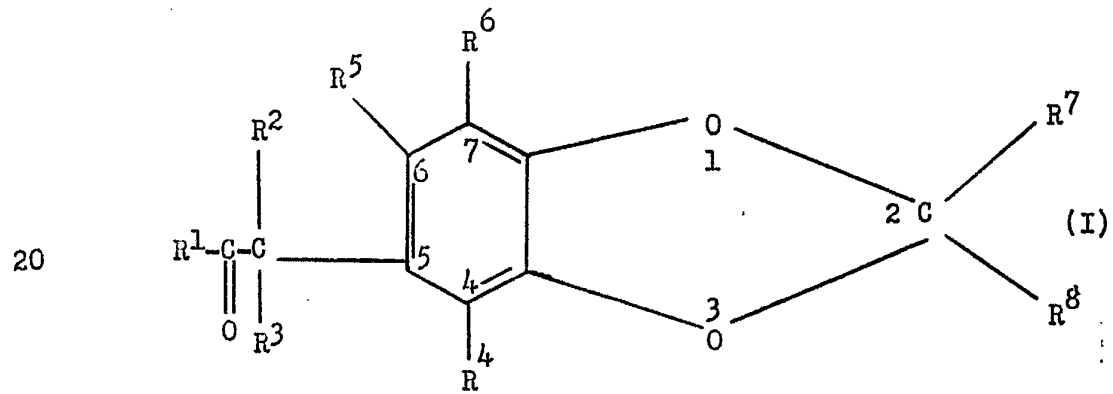


Este invento se refiere a la preparación de compuestos de benzodioxol que tienen valiosas propiedades farmacológicas, y a su preparación. El invento con
 5 ciente también a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a un método de tratamiento con ellas.

Los símbolos que aparecen a continuación son definidos cuando se utilizan por primera vez y tienen la misma definición a lo largo de toda esta descripción.
 10 ción.

Con alcoholo inferior o alcoxi inferior se entienden grupos alcoholo o alcoxi que contienen hasta 4 átomos de carbono.

De acuerdo con el presente invento se crean compuestos de benzodioxol de la fórmula general
 15



en que R¹ es un grupo amino, alcoholamino, dialcoholamino, morfolino, piperidino, pirrolidino o dialcoholamino-
 25 alcoholamino, o un grupo de la fórmula OR⁹ en que R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un catión orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R⁴, R⁵ y
 30 R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, fluor o cloro o un grupo trifluorometilo
 23.2.71

(CF₃), nitro (NO₂) o hidroxilo, o un grupo alcoholo inferior o alcoxi inferior, R⁷ es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R⁸ es un grupo alcoholo, alqueno o cicloalcoholo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Cl, OH y alcoxi inferior o un grupo arilo opcionalmente sustituido con no más de tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, NO₂, OH, alcoholo inferior y alcoxi inferior, o R₈ forma juntamente con R₇ y el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de benzodioxol un anillo cicloalifático que contiene hasta 7 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general (I) que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en diferentes formas estereoisómeras posibles, y el presente invento incluye dichos estereoisómeros y también los racematos de dichos compuestos.

Los compuestos de este invento tienen valiosas propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas y/o anti-piréticas y el presente invento crea también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de benzodioxol de fórmula general (I) en mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de este invento varían según la posición y naturaleza de los sustituyentes individuales y se comparan de modo favorable con agentes antiinflamatorios conocidos tales como ácido acetil-salicílico, fenilbutazona e indometazina.

Los compuestos de la fórmula general (I) en

24 JUN 1969



que R² representan H y R³ representa H o CH₃, muestran una actividad especialmente alta en ensayos farmacológicos que indican actividad antiinflamatoria. Dicho mayor grado de actividad está mostrado también por compuestos en los que R⁷ representa H o CH₃. Los compuestos del invento pueden ser administrados para afecciones o desórdenes que responden a tratamiento con agentes antiinflamatorios tal como están o mezclados con un vehículo o diluyente sólido o líquido farmacológicamente aceptable, y pueden ser dejados disponibles en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos y suspensiones y soluciones acuosas o no acuosas.

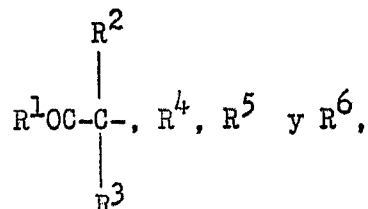
Los compuestos del invento son eficaces en ensayos farmacológicos utilizados generalmente para la determinación de actividad antiinflamatoria (ensayo de edema de aerosil tal como se describe por Th. Wagner-Jauregg y otros. *Helv. Physiol. Acta* 21, 65 (1963), ensayo del edema de carragenina tal como se describe por C. A. Winter y otros *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111 544-47 (1962)), actividad analgésica (ensayo de contorsión, tal como se describe por R. Koster y otros, *Fed. Proc.* 18, 412 (1959)) y actividad antipirética (ensayo de fiebre de levadura en ratas, tal como se describe por C.A. Winter en *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (S. Garattini y M.N. Dukes Eds), página 190, Excerpta Medica Foundation 1965).

El presente invento crea también un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) presente, que comprende tratar un compuesto carbonílico de la fórmula general

18.6.69



después de lo cual, si es necesario, los grupos R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son convertidos por métodos convencionales en



5

10

respectivamente, de una manera tal que cada grupo del compuesto implicado sea compatible con el procedimiento en cuestión y esté protegido si es necesario, de manera que se obtenga un compuesto de la fórmula general (I).

15

Como derivado reactivo del compuesto carbonílico de fórmula (II) se puede utilizar un acetal o un alcohol alifático inferior o un gem-dicloruro o un gem-dibromuro. También, se pueden utilizar en calidad de dichos derivados reactivos enol-éteres con un alcohol alifático inferior de los compuestos carbonílicos de la fórmula general (II) que pueden existir en la forma enólica.

20

Como derivado reactivo del compuesto dihidroxílico de fórmula (III) se pueden utilizar ésteres sulfurosos o carbónicos cíclicos.

25

Si se utiliza un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) propiamente dicho, o un acetal o un enol-éter derivado del mismo, en la reacción con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) o un derivado reactivo del mismo, el procedimiento se puede llevar a cabo de modo apropiado en la presencia de un catalizador de acetalización convencional tal como ácido sulfúrico, fosfórico, polifosfórico, clorhídrico o trifluoroacético, clorhidrato de piridina, cloruro de calcio, o

30

18.6.69



24 J

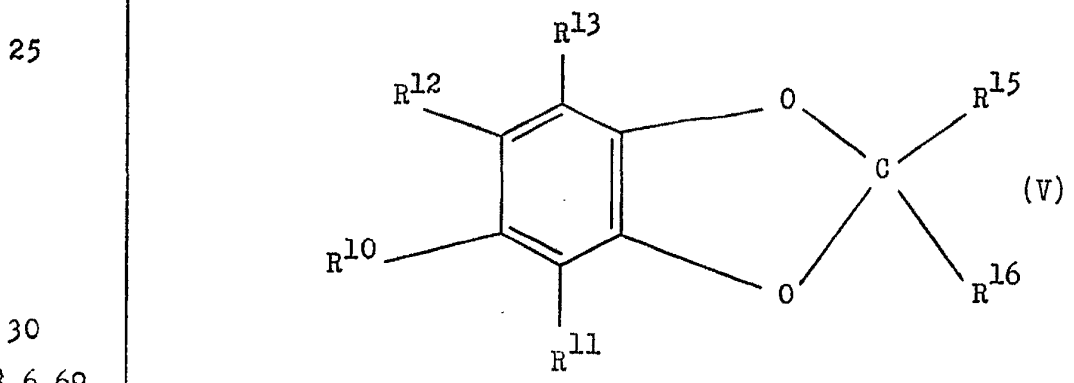
un ácido sulfónico alifático o aromático, o anhídrido fosfórico o un intercambiador de iones que lleva grupos de ácido sulfónico.

5 El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, éter o éster. El compuesto carbónilico de fórmula (II) propiamente dicho o su derivado reactivo, pueden utilizarse en calidad de disolvente.

10 Si el derivado reactivo del compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es el correspondiente gem-dicloruro o gem-dibromuro, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un aceptador de iones hidrógeno, tal como un hidróxido, carbonato, o hidrogeno-carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo, o una amina terciaria.

15 Un compuesto de la fórmula general (IV) puede ser convertido en otro compuesto de la misma fórmula general: Así, los grupos R⁷ y R⁸ pueden ser desplazados o transpuestos por trans-acetalización de un modo convencional.

También, los compuestos de la fórmula general

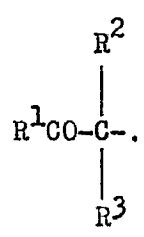




5 en que R¹⁵ representa H o CH₃ cuando R¹⁶ es CH₃, o a la vez R¹⁵ y R¹⁶ representan grupos arilo, pueden ser convertidos en un compuesto de la fórmula general (IV) por transacetalización con un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) en presencia de un catalizador de acetilización.

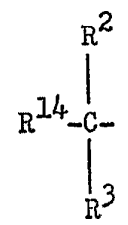
El grupo R¹⁰ mencionado puede ser un átomo o grupo intermedio el cual por métodos convencionales pueda ser convertido en

10



15 Dicho átomo o grupo de átomos puede ser un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo acetilo, carboxilo y sus derivados, aldehído o sus derivados, o un grupo de la fórmula

20



25 en que R¹⁴ es un átomo o grupo que puede ser transformado en R¹CO por métodos conocidos, tal como un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, cianuro, aldehído o derivados.

Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen átomos de carbono asimétricos, si se desea, pueden ser desdoblados en sus estereoisómeros por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada de los compuestos de fórmula (I) en que R¹ es un grupo OH, en

30
18.6.69

24 JUN



la forma de sales con bases ópticamente activas. Dichos estereoisómeros pueden ser preparados también utilizando compuestos intermedios ópticamente activos en la síntesis.

5 Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento.

10 Ejemplo 1.- A una mezcla que consiste en 10 mg de alfa-metil (3,4-dihidroxifenil)-acetato de metilo, 6,6 g de 3-pentanona y 50 ml de tolueno, se añaden 7,25 g de pentóxido de fósforo en una porción única al mismo tiempo que se agita vigorosamente. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante una hora, y después es enfriada a la temperatura ambiente. La solución que contiene el producto es separada por decantación y es hecha pasar a través de una corta columna de alúmina activada y después es evaporada hasta sequedad en vacío para dar un residuo de alfa-metil-(2,2-dietil-1,3-benzodioxol)-5-acetato de metilo en forma de un aceite (p. de eb. 115-135°C a 0,7 mm). El éster crudo es hidrolizado con 100 ml de hidróxido de potasio 2 molar en metanol, calentando a reflujo durante 1,5 horas.

15 El ácido alfa-metil-(2,2-dietil-1,3-benzodioxol-5-acético cristaliza en forma de sal de morfolina, p. de f. 81,5°C.

25 El procedimiento del Ejemplo 1 se utiliza para la preparación de ácido 2,2-dietil-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de f. 77-78°C.; ácido 2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de etanolamina, p. de f. 104°C); ácido espiro/1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentano/-5-acético (sal de etanolamina, p. de f. 108°C); ácido espiro/



1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano/-5-acético, p. de f. 88°C;
 ácido 2-metil-2-ter-butyl-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de
 f. 88°C; ácido 2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-5-acético
 (sal de morfolina, p. de f. 110°C); ácido 2-fenil-1,3-ben-
 5 zodioxol-5-acético, p. de f. 117°C; ácido 2-isopropil-1,3-
 benzodioxol-5-acético, p. de f. 70°C; ácido 2-isopropil-2-
 metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de
 f. 102°C); ácido 2-metil-2-propil-1,3-benzodioxol-5-acéti-
 10 co (sal de morfolina, p. de f. 82°C); ácido 2-isobutil-2-
 metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de
 f. 95°C); ácido 2-butyl-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético
 (sal de morfolina, p. de f. 90°C); ácido 2,2-dipropil-1,3-
 benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 62°C);
 ácido alfa-metil-2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol/-5-acético,
 15 p. de f. 77,5°C; ácido alfa-metil-/2-isopropil-2-metil-1,3-
 benzodioxol/-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 112-112,5°C);
 ácido alfa-metil-/2-metil-2-propil-1,3-benzodioxol/-5-acé-
 tico (sal de morfolina, p. de f. 104-104,5°C); ácido alfa-
 metil-/2-hexil-2-metil-1,3-benzodioxol/-5-acético (sal de
 20 morfolina, p. de f. 87,5-88°C); ácido alfa-metil-espiro/1,3-
 benzodioxol-2,1'-ciclohexano/-5-acético, p. de f. 113-114,5°C;
 ácido alfa-metil-(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol)-acético,
 (sal de morfolina, p. de f. 132-134°C); ácido 2-(4-metoxi-
 fenil)-1,3-benzodioxol-5-acético, (sal de morfolina, p.
 25 de f. 83°C); ácido 2-(2-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodio-
 xol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 92°C).; áci-
 do 2-(4-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético
 (sal de morfolina, p. de f. 107°C); ácido 2-(3,4-metilen
 30 dioxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de
 morfolina, p. de f. 108); ácido 2-(4-clorofenil)-2-metil-
 1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de

18.6.69

74



f. 108-110°C); ácido alfa, alfa-dimetil-(2,2-dietil-1,3-benzodioxol)-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 73°C); ácido 2-etil-2-fenil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 96°C); ácido 2,2-difenil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 120°C); ácido 2-(2-n-butyl)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 97°C); ácido 2-(3-n-pentil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 103°C); ácido 2-ciclohexil-2-etil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 89-90°C); ácido 2-n-propil-2-fenil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 96°C); ácido 2-(3-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 85°C); ácido 2-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 84°C); ácido 2-(4-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 115°C); ácido 2-(2-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 104°C); ácido 2-(3-metoxifenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 94°C); ácido 2-(2-metoxifenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 110°C); ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 89°C); ácido 2-(2,6-diclorofenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 100°C); ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 112°C); ácido 2-(4-tolil)-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 118°C); ácido 2-(3,4-metilendioxfenil)-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de f. 108°C; ácido 2-ciclopropil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 85°C); ácido 2,2-dietil-6-cloro-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de f. 95°C;



ácido 2-isopropil-2-metil-6-cloro-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de f. 118°C.; ácido alfa, alfa-dimetil-(2-isopropil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 82°C); ácido alfa, alfa-dimetil-(2-fenil-1,3-benzodioxol)-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 103-104°C)
5 ácido alfa, alfa-dimetil-(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol)-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 101-103°C); ácido 2-etil-2-metil-7-cloro-1,3-benzodioxol-5-acético, p. de f. 117,5-118°C; ácido 2-metil-2-fenil-7-cloro-1,3-benzodioxol-5-acético (sal de morfolina, p. de f. 118-119°C); ácido alfa-etil-(2-butil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acético, sal sódica; ácido 7-fluoro-2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético, sal sódica; ácido 7-nitro-2,2-diethyl-1,3-benzodioxol-5-acético, sal sódica; ácido 7-trifluorometil-2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético, sal sódica; ácido 2-(2-hidroxietil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético sal sódica; ácido 2-(2-metoxi-n-butil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético, sal cálcica; ácido 2-propenil-1,3-benzodioxol-5-acético, sal cálcica; ácido 2-(2-cloro-propil)-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético, sal cálcica.
10
15
20

Ejemplo 2.- Una mezcla que consiste en 13,6 partes de benzodioxol-2-ona (carbonato de pirocatequina), y 9,8 partes de ciclohexanona, es calentada bajo reflujo hasta que ya no se desprende más dióxido de carbono. El residuo es destilado en vacío para dar espiro (1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano). P. de eb. 116-119°C; p. de f. 97°C.
25

A 19,4 partes de espiro (1,3-benzodioxol-

24



5 2,1'-ciclohexano) se añaden a continuación 20,4 partes de anhídrido acético. Después de enfriar en baño de hielo se añaden, al mismo tiempo que se agita, 28,2 partes de un complejo de trifluoruro de boro y ácido acético ($\text{BF}_3 \cdot (\text{CH}_3\text{COOH})_2$). Se continúa la agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y después durante 90 minutos a la temperatura ambiente.

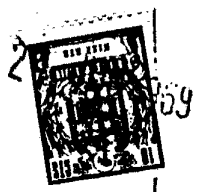
10 Después, la mezcla de reacción es vertida en un exceso de solución acuosa saturada de acetato de sodio, y después es extraída con éter. El extracto etéreo es tratado con carbón activado, essecado sobre sulfato de sodio anhidro y es destilado en vacío para dar espiro (5-acetil-1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano). P. de eb. 192-193°C; p. de f. 52°C.

15 (Transposición de Willgerodt). Una mezcla que consiste en 11,1 g de espiro (5-acetil-1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano), 2,6 g de azufre amorfo y 7,3 g de morfolina es calentada bajo reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción es vertida en 30 ml. de etanol absoluto, después de lo cual cristaliza la morfólida de ácido espiro (1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano)-5-tioacético y es separada por filtración. El producto así obtenido es hidrolizado a continuación calentando bajo reflujo en 200 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 5% en etanol al 50%, durante 10 horas. Después, la mezcla de reacción es acidificada y extraída con éter, es tratada con carbón activado y es evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo es cristalizado a partir de hexano para rendir el ácido espiro (1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano)-5-acético, p. de f. 88°C.

20

25

30



5 Ejemplo 3.- Una mezcla que consiste en 36,4 g. de 3,4-dihidroxifenil-acetato de metilo, 29,4 g de ciclohexanona, 0,2 g de ácido para-toluenosulfónico y 200 ml de xileno, es calentada bajo reflujo con un separador de agua hasta que se recoge la cantidad calculada de agua. La mezcla de reacción es extraída a continuación con una solución acuosa de hidróxido de sodio y es evaporada hasta sequedad en vacío, para rendir espiro (1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano)-5-acetato de metilo, en forma de un aceite.

10 Ejemplo 4.- Una mezcla que consiste en 15,0 partes de 2,2-di-metil-1,3-benzodioxol, 14,7 partes de ciclohexanona, 100 partes de tolueno y 2 partes de ácido paratoluensulfónico, es destilada lentamente a la presión atmosférica hasta que ha pasado por destilación toda la acetona formada. La mezcla de reacción es enfriada a la temperatura ambiente, es lavada con solución acuosa de bicarbonato de sodio, es secada sobre sulfato de sodio anhidro, y es destilada en vacío para dar 1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano, p. de eb. 116-119°C. a 11 mm.

15 Ejemplo 5.- 10 partes de ácido 2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acético son disueltas en 50 partes de metanol, y se añaden 0,05 partes de ácido sulfúrico concentrado.

20 La mezcla de reacción es calentada bajo reflujo durante 30 minutos y después es enfriada a la temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción es disuelta a continuación en éter, y es lavada con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución etérea es secada con



sulfato de sodio anhidro y después es evaporada hasta sequedad. El residuo es destilado en vacío para dar (2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acetato de metilo, p. de eb. 108,5-109°C, aceite.

5 Se puede utilizar el mismo procedimiento para la preparación de los siguientes compuestos: (2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acetato de isopropilo, aceite, p. de eb. 0,3 = 143°C; (2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acetato de n-butilo, aceite, p. de eb. 0,2 = 190-192°C.

10 Ejemplo 6: 10 partes de cloruro de 2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acetilo son disueltas en 100 partes de éter anhidro y son agitadas con 100 partes de amoniaco concentrado.

15 La fase etérea es separada, es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio anhidro, y es evaporada hasta sequedad en vacío.

El residuo es cristalizado a partir de éter y éter de petróleo para dar 2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acetamida, p. de f. 90-91°C.

20 El mismo procedimiento se utiliza para la preparación de N-(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-5-acetil)-morfolina, aceite.

Ejemplo 7.

100.000 tabletas de 200 mg cada una:

25	Acido 2,2-diethyl-1,3-benzodioxol-5-acético	20.000 g
	Lactosa	5.850 g
	Almidón	2.000 g
	Gelatina	350 g
	Glicerina	150 g
30	Agua destilada c.s.	

Talco 1.500 g
 Estearato de magnesio 150 g

El ácido 2,2-dietil-1,3-benzodioxol-5-acético, lactosa y almidón son mezclados entre si y tamizados. La gelatina y la glicerina son disueltos en una cantidad apropiada de agua y son añadidos a dicha mezcla, la cual a continuación es granulada. El granulado obtenido es secado y mezclado después con el talco y el estearato de magnesio, después de lo cual se producen tabletas.

10 Ejemplo 8: 100.000 tabletas de 100 mg cada una

Acido alfa-metil-(2-etil-metil-1,3-benzodioxol)-5-acetico, sal de etanolamina 10.000 g
 Lactosa 6.400 g
 15 Almidón 2.150 g
 Gelatina 250 g
 Glicerina 100 g
 Agua destilada, c. s.
 Talco 1.000 g
 20 Estearato de magnesio 100 g

Se sigue el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 9.- Solución acuosa para inyección
 Acido alfa-metil-(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol)-5-acético, sal de etanolamina 500. mg
 25 Agua esterilizada hasta formar 10 ml

30 Cuando los procedimientos de los ejemplos precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro grupo alcohilo, se ha de entender que compuestos que contienen otros grupos alcohilo de naturaleza recta o ramificada y que contienen hasta 4 átomos

18.6.69



de carbono inclusive, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo, se preparan de la misma manera, por sustitución en el procedimiento por el material de partida alcohílico diferente apropiado. Similarmente, cuando está presente un grupo metoxi u otro grupo alcoxi, compuestos que tienen otros grupos alcoxi que contienen diversos grupos alcohilo que tienen hasta 4 átomos de carbono inclusive, se preparan de la misma manera a partir del material de partida alcoxílico diferente apropiado. Similarmente, se producen con facilidad otros cambios moleculares dentro del alcance del invento.

Los compuestos del invento están caracterizados generalmente por la actividad farmacológica anteriormente citada, haciéndolos útil para contrarrestar ciertas anomalías fisiológicas en un cuerpo animal vivo. Cantidades eficaces de los compuestos farmacológicamente activos del invento pueden ser administradas a un cuerpo animal vivo de una cualquiera de diversas maneras, por ejemplo oralmente en forma de cápsulas o de tabletas, o parenteralmente en la forma de soluciones, suspensiones estériles o por implantación de gránulos, y en algunos casos intravenosamente en la forma de soluciones estériles. Otros modos de administración son cutáneamente, subcutáneamente, bucalmente, intramuscularmente e intraperitonealmente.

Como representativos de cuerpos animales vivos que pueden ser tratados con los compuestos y composiciones del invento para aliviar estados iguales y/o similares a los descritos, además de los seres humanos, se pueden mencionar los siguientes: animales domésticos ta-



les como perros y gatos, y animales de granja tales como caballos, vacas, ovejas y cabras.

Las formulaciones farmaceuticas se preparan usualmente a partir de una cantidad previamente determinada de uno o más de los compuestos del invento, preferiblemente en forma sólida. Dichas formulaciones pueden adoptar la forma de polvos, elixires, soluciones, píldoras, cápsulas, granulos o tabletas, con o sin, pero preferiblemente con , uno cualquiera de una gran variedad de vehículos o soportes farmaceuticamente aceptables. Cuando están en mezcla con un vehículo o soporte farmaceutico, el ingrediente activo comprende usualmente de 0,01 a 75%, preferiblemente de 0,1 a 15%, en peso de la composición. Se pueden utilizar en dichas composiciones vehículos tales como almidón, azúcar, talco, gomas naturales y sintéticas comúnmente utilizadas, o agua. Aglutinantes tales como gelatina, y lubricantes tales como estearato de sodio, se pueden utilizar para formar tabletas. Agentes de desintegración tales como bicarbonato de sodio pueden ser incluidos también en tabletas.

Aunque se pueden utilizar cantidades relativamente pequeñas de los compuestos activos del invento, incluso tan pequeñas como 5,0mg., en casos de administración a individuos que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias son preferiblemente de 5 mg o superiores y preferiblemente de 25, 50 ó 100 mg., o incluso superiores, dependiendo desde luego del individuo tratado y del resultado particular deseado, tal como resultará evidente para un técnico en la materia. Los márgenes más generales son de 1 a 3000 mg por dosis uni-

24 JUN



taria. Los compuestos activos del invento pueden ser mezclados para administración con otros agentes farmacológicamente activos, tales como analgésicos, tranquilizantes, esteroides u hormonas, o con agentes tampón o antiácidos, y la proporción del agente o agentes activos en las composiciones puede variar ampliamente Solo es necesario que el ingrediente activo del invento constituya una cantidad eficaz, es decir tal que se obtenga una dosis eficaz apropiada compatible con la forma de dosificación empleada.

5 Evidentemente, se pueden administrar casi al mismo tiempo diversas formas de dosificación unitaria. Las dosis individuales exactas, así como las dosis diarias en un caso particular, serán determinadas desde luego de acuerdo con principios médicos y/o veterinarios bien establecidos.

10 Sin embargo, como regla general, cuando se utilizan terapéuticamente en seres humanos, los compuestos del presente invento pueden ser administrados en una cantidad de 25 a 5000 mg por día y paciente, divididas en 1 a 4 dosis, durante un periodo desde 1 día hasta 1 año.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 25 de junio de 1.968, bajo el Nº 30327/68 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 - REIVINDICACIONES -

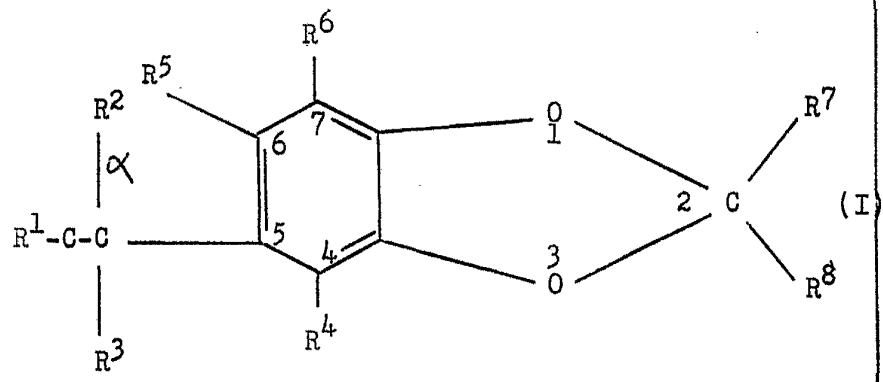
25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

24 JUL



1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodioxol farmacéuticamente valiosos de fórmula general

5



10

15

20

25

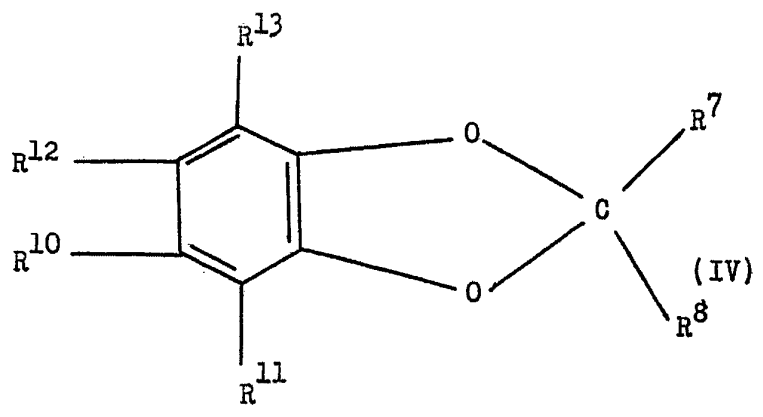
30

en que R¹ es un grupo amino, alcohilamino, dialcohilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino o dialcohilamino-alcohilamino, o un grupo de la fórmula OR⁹ en que R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o un catión orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo trifluorometilo (CF₃), nitro (NO₂), o hidroxilo, o un grupo alcohilo inferior o alcoxi inferior, R⁷ es hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R⁸ es un grupo alcohilo, alquenilo o cicloalcohilo que contiene desde 2 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Cl, OH y alcoxi inferior, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con no más de 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, NO₂, OH, alcohilo inferior y alcoxi inferior, ó R⁸ forma, juntamente con R⁷ el átomo de carbono

18.6.69

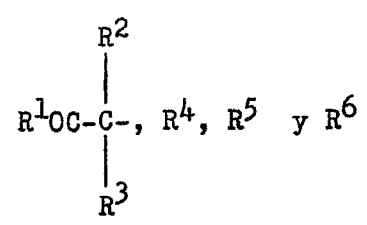


5



10

después de lo cual, si se requiere, los grupos R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son convertidos por métodos convencionales en



15

respectivamente, de tal manera que cada grupo de los compuestos implicados es compatible con el procedimiento en cuestión y está protegido si es necesario, de manera que se obtiene un compuesto de la fórmula general (I).

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es tratado con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) o un derivado reactivo del mismo en presencia de un catalizador de acetalización en un medio disolvente inerte.

25

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en que el catalizador de acetalización es pentóxido de fósforo.

30

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) es tratado con un gem-dicloruro o un gem-dibromo-



muro que corresponde a un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) en presencia de un aceptador de iones hidrógeno.

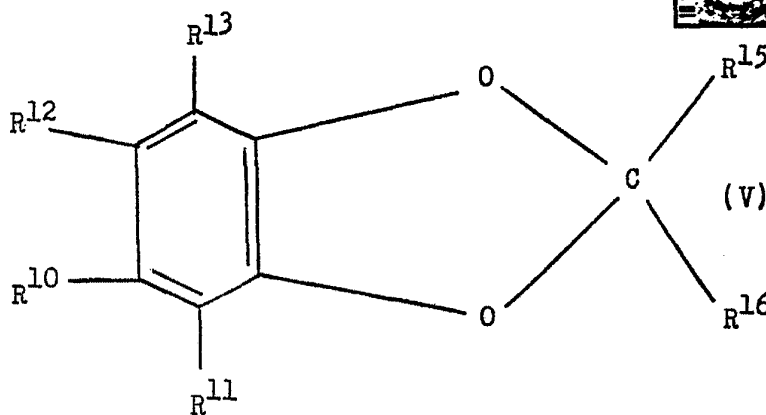
5 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en que un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es tratado con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) en que R¹¹, R¹² y R¹³ representan R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente, y R¹⁰ representa el grupo



15 en que R⁹ representa un grupo alcohol inferior, después de lo cual, si se desea, el grupo OR⁹ es convertido en otras formas del grupo R¹ por métodos convencionales.

20 6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en que un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es tratado con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) en que R¹⁰ representa H, después de lo cual el compuesto de benzodioxol así obtenido es convertido consecutivamente en un compuesto de la fórmula general (IV) en que R¹⁰ representa COCH₃ por acetilación y después en un compuesto de la fórmula general (IV) en que R¹⁰ representa CH₂COOH por transposición de Willgerodt e hidrólisis alcalina, después de lo cual si se desea se preparan otras formas de R¹ por métodos convencionales.

30 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que un compuesto de la fórmula general



5

10

en que R¹⁵ representa H o CH₃ cuando R¹⁶ es CH₃, o a la vez R¹⁵ y R¹⁶ representan grupos arilo, puede ser convertido en compuestos de la fórmula general (IV) por trans-acetalización con un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) en presencia de un catalizador de acetalización.

15

20

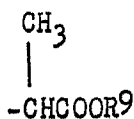
8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 ó 7 en que un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es tratado con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) en que R¹¹, R¹² y R¹³ representan R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente y R¹⁰ representa -CH₂-COOR⁹ en que R⁹ representa un grupo alcoholo inferior, después de lo cual si se desea el grupo OR⁹ es convertido en otras formas de R¹ por métodos convencionales.

25

9.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 ó 7 en que un compuesto carbonílico de la fórmula general (II) es tratado con un compuesto dihidroxílico de la fórmula general (III) en que R¹¹, R¹², y R¹³ representan R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente, y R¹⁰ representa

30

18.6.69



en que R⁹ representa un

1 MAR 1971

grupo alcoholo inferior, después de lo cual, si se desea, el grupo OR⁹ es convertido en otras formas de R¹ por métodos convencionales.

5 10.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 en que R⁷, en la fórmula general del compuesto carbonílico II, representa un grupo metilo.

10 11.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 en que R⁸ es un grupo arilo opcionalmente sustituido con no más de 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CF₃, NO₂, OH, alcoholo inferior y alcoxi inferior.

15 12.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzodioxol.

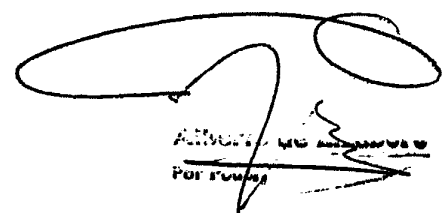
Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

20

Madrid, 1 MAR 1971

P.A.


ATTORNEY AT LAW
FOR [illegible]