



CASE BE-8.166/dm

412223

Int. Cl.²: C07D // A61K

F. E. 24-3-75

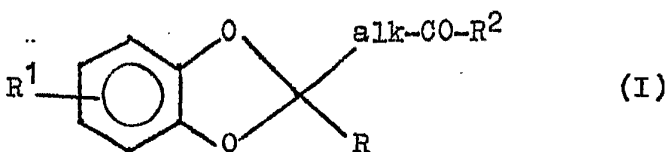
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
ZODIOXOL", a favor de la firma italiana ISTITUTO LUSO FARMACO
D'ITALIA S.r.l., residente en Via Carnia 26, MILAN (Italia)

- o -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención proporciona, como compuestos
nuevos, los benzodioxoles de la fórmula:



5.

en la que

- R representa hidrógeno, alquilo inferior, haloalqui-
lo inferior, hidroxí-alquilo inferior o un radical
de arilo o aralquilo insustituído o sustituido,
10. en el anillo aromático, mediante halógeno o alqui-

412223



lo, o mediante hidroxilo o alcoxilo;

alk representa un grupo de alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado; y

R y alk pueden estar unidos para formar un núcleo de espirano;

5.

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, amino sustituido o un anillo bencénico condensado con el núcleo de benzodioxol; y

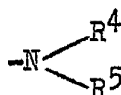
10.

R² representa (a) un grupo -O-R³, en donde

R³ es hidrógeno, alquilo rectilíneo o ramificado, hidroxi-alquilo, aralquilo, aminoalquilo, o aminohidroxi-alquilo; en donde el grupo amino está insustituido o mono o di-sustituido mediante

15.

alquilo inferior o puede formar parte de un anillo heterocíclico (por ejemplo morfolina, pirrolidina y similares); o (b) un grupo de la fórmula:



20.

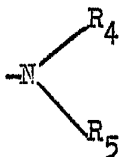
en donde

R⁴ y R⁵ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, (en forma lineal, ramificada o cíclica) alquilo, hidroxi-alquilo o aralquilo inferior, aminoalquilo, en donde el átomo de nitrógeno está insustituido, monosustituido o di-

25.

sustituido mediante alquilo o puede formar parte de un anillo heterocíclico, hidroxilo, un grupo ácido, o arilo insustituido o sustituido mediante alquilo o halógeno; o el grupo

412223



- representa el radical de una amina heterocíclica (por ejemplo pirrolidina, morfolina, piperidina, piperacina o piperacina N-sustituída, previsto que cuando $R = \text{CH}_3$ y $R^1 = \text{H}$ ó 5-CH_3 , la agrupación -alk-CO-R^2 es diferente de carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-metil-2-carboxietilo, 2-carboxipropilo y los ésteres etílicos respectivos; cuando $R = \text{CH}_3$ y $R^1 = 5\text{-NO}_2$, la citada agrupación es diferente de metilo y el éster etílico respectivo; cuando $R = \text{fenilo}$ y $R^1 = \text{H}$, la citada agrupación es diferente de carboximetilo y carbometoximetilo; y cuando $R = \text{H}$ y $R^1 = \text{H}$ la citada agrupación es diferente de $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$.
5. De acuerdo con la invención, los compuestos antes citados se obtienen mediante reacción entre pirocatecol apropiadamente sustituido y sus derivados de éster con los ácidos carbónico sulfúrico y un éster cetónico, una amida cetónica o un nitrilo cetónico que tiene la función carbonílica en posiciones beta, gamma y delta en relación al otro grupo en una cadena lineal, ramificada o cíclica. En lugar de los compuestos carbonílicos, pueden utilizarse los correspondientes derivados, tal como acetales con alcoholes alifáticos, los compuestos gem-dicloro o di-bromo, las formas enólicas o las enaminas.
10. Como un reactivo de condensación, se utiliza de preferencia anhídrido fosfórico, pero pueden asimismo utilizarse otros reactivos, por ejemplo los ácidos sulfúrico, fosfórico, polifosfórico, clorhídrico o trifluoroacético, clorhi-
- 15.
- 20.
- 25.

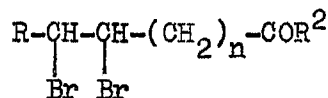


412223

drato de piridina, cloruro cálcico, ácido paratoluensulfónico, resinas intercambiadoras de iones (tal como Amberlite IRA 120), dicitclohexilcarbodiimida; o tamices moleculares.

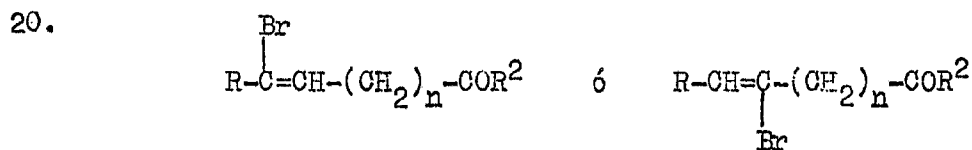
5. La temperatura de reacción puede variar entre 0º-150ºC y la reacción se efectúa en presencia de por lo menos un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo alifático o aromático, un derivado halogenado del mismo, un éter, éster o amida.

10. De acuerdo con una variante del procedimiento, el pirocatecol substituído o uno de sus derivados reactivos, se hace reaccionar con un dibromoéster o una dibromoamida de la fórmula:



15. en la que R y R² tienen las significaciones arriba mencionadas, o con el nitrilo correspondiente.

En el lugar del derivado dibromo, puede utilizarse asimismo una bromoolefina de la fórmula:



especialmente donde "n" = 0.

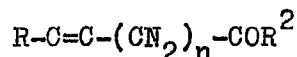
25. De preferencia, la reacción se realiza en dimetilformamida en presencia de hidróxido sódico, a temperatura ambiente, pero la dimetilformamida puede reemplazarse por otros disolventes iguales a los ya descritos (y además, por cetonas, tal como metiletiletetona y similares) y el hidróxido sódico por otros catalizadores básicos, orgánicos o inor-



412223

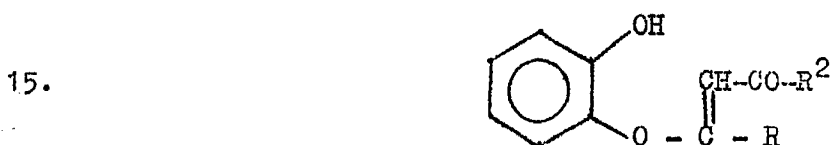
gánicos. Si se utiliza metóxido de sodio, forma junto con los benzodioxoles, asimismo el isómero de benzodioxano, que puede separarse con manipulación apropiada.

5. El anillo de benzodioxol puede obtenerse, de acuerdo con otra variante, por reacción de un pirocatecol con un derivado de acetileno de la fórmula:



10. en un disolvente anhidro perteneciente a las clases antes mencionadas, en presencia de un catalizador básico orgánico o inorgánico (por ejemplo tributilamina o carbonato de potasio) a una temperatura en el intervalo de 0° a 100°C.

En la reacción de ciclización pueden asimismo aislarse compuestos intermediarios de la fórmula siguiente:



que, tras ser tratados con agentes alcalinos (por ejemplo carbonato de potasio) ciclizan fácilmente para proporcionar el benzodioxol correspondiente.

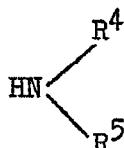
20. En los productos de ciclización obtenidos con los métodos anteriores, el radical R^2 puede transformarse obviamente por los métodos comunes de la química orgánica, de modo que tenga las otras significaciones ascritas al mismo en la fórmula general I.

25. Así puede obtenerse los ácidos ($R^2 = OH$) a partir de los ésteres, amidas y nitrilos correspondientes por saponificación ácida o básica; viceversa, puede transformarse los ácidos en los ésteres correspondientes al utilizar los métodos comunes de esterificación, que consisten, por ejem-

412223

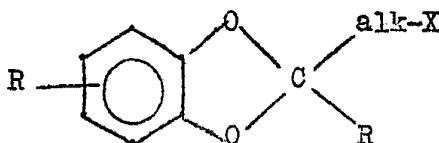


- plo en hacer reaccionar el ácido (o una de sus sales metálicas o un derivado reactivo igual a otro éster, un cloruro o un anhídrido mixto) con un alcohol R^3-OH (en donde R^3 tiene la significación antes mencionada) o con un derivado relativo de este último (por ejemplo un éster con un ácido hidrohálico o ácido p-toluensulfónico) en presencia de por lo menos uno de los catalizadores apropiados que, de acuerdo con la reacción, puede ser de preferencia un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluen sulfónico o un ácido Lewis) o una base (donde están implicadas transesterificaciones, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino, hidróxido de sodio o amida sódica). Similarmente, el ácido de benzodioxol (o uno de sus derivados reactivos antes mencionados) puede convertirse en una amida correspondiente por reacción con una amina de la fórmula:
- 5.
- 10.
- 15.



- en la que
20. R^4 y R^5 tienen las significaciones que se han descrito debidamente.

- Además, existe una conversión de un ácido en sus homólogos superiores por reacción de Arndt-Eistert, como en el caso de formación de un ácido por reacción de Grignard entre un derivado halogenado de la fórmula:
- 25.



con magnesio y anhídrido carbónico.

Los compuestos de la fórmula general que contienen uno o más átomos asimétricos de carbono pueden dividirse en sus estereoisómeros al utilizar los métodos comunes de separación.

5. A partir de los compuestos de la fórmula general I, que contienen un grupo básico, pueden obtenerse sales con ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido hidrazoico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido succínico, ácido hidroximaleico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido gluconónico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido pamoico, ácido nicotínico y ácido isonicotínico y ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido naftalen-2-sulfónico. Se forman monosales y polisales de acuerdo con el número de grupos formadores de sal presentes en las moléculas. Similarmente, a partir de los compuestos de la fórmula I, que contienen un grupo ácido, pueden obtenerse sales aceptables farmacéuticamente con metales (tal como sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio) o con bases orgánicas (tal como morfolina, pirrolidina, etanolamina y N,N-dibenciletilendiamina).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los derivados de benzodioxol de la invención tienen propiedades farmacológicas muy interesantes y, de acuerdo con los presentes substituyentes, tienen acción anti-infla



412223

matoria, analgésica, anti-pirética, antitusígena, depresora del sistema nervioso central, anestésica local, antiarrítmica y antihistamínica. Algunos de los compuestos tienen asimismo acción hipolipídica.

5. Los nuevos compuestos pueden administrarse tópicamente, oralmente o por inyección como formulaciones farmacéuticas apropiadas en forma sólida, líquida y de suspensión, por ejemplo como ungüentos, lociones, tabletas, cápsulas, viales o jarabes.
10. Las tablas que siguen resumen las características farmacológicas de los compuestos descritos en esta solicitud, que se designan por los números siguientes:
LR 272 : ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acético.
LR 273 : ácido (2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acético.
15. LR 289 : clorhidrato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida.
LR 290 : citrato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida.
LR 292 : citrato de N,N-dietilaminoetil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.
20. LR 293 : citrato de N,N-dietilaminoetoxietyl-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.
LR 295 : maleato de N-morfolinoetil-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.
25. LR 296 : N-morfolinoetil-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.
LR 310 : (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida.
LR 347 : N-(tercibutil)-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida.



412223

- LR 356 : N,N-dimetil-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida.
- LR 411 : etil(2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.
- LR 444 : ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-aceto-hidroxiácido.
5. LR 445 : citrato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-espiro- $\left[\begin{matrix} 1,3 \\ 7 \end{matrix} \right]$ -benzodioxol-2,1'-ciclohexan-2'-carboxamida.
- LR 449 : N-bencil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida.
10. LR 471 : N-(N',N'-dietilaminoetil)-3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionamida.
- LR 492 : citrato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionamida.
- LR 493 : citrato de N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2,5-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida.
- 15.

Las tablas muestran asimismo datos para algunos medicamentos como comparación (fenil-butazona, dihidrocodeína, quinidina).

20.

Compuesto	DL ₅₀ en rata mg/kg e.p.	actividad anti-inflamatoria en la rata (edema de carra- genina) dosis reductora de inflamación por 15%-mg/kg e.p.	índice terapéutico	actividad anal- gésica (acosta- miento inducido por ácido acéti- co) % de ratas protegidas
LR 411	>1000	200	> 5	32
LR 290	490	50	9.8	∅
LR 292	1000	150	6.7	∅
LR 347	>1000	150	>6.7	30
LR 356	>1000	200	>5.0	50
LR 449	1000	200	5.0	30
LR 471	150	50	3.0	20
LR 444	150	50	3.0	20
fenilbuta- zona	450	50	9.0	40

25.

412223



5.

10.

Compuesto	DL ₅₀ en rata mg/kg e.p.	actividad anti-tusígena en la rata (aerosol NH ₃) DE ₅₀ mg/kg e.p.	índice terapéutico DL ₅₀ /DE ₅₀
LR 272	250	33	7.6
LR 273	250	15	15.7
LR 293	720	67	10.7
LR 296	>1000	86	>11.6
LR 289	90	14	6.4
LR 310	940	88	10.7
LR 347	>1000	115	>8.7
LR 295	490	64	7.7
dihidroco deinona	100	4.0	25.0

15.

20.

25.

Compuesto	DL ₅₀ en la rata mg/kg e.p.	actividad anti-arritmíca en la rata (arritmia de CaCl ₂) DE ₅₀ mg/kg e.v.	índice terapéu tico	actividad anestésica local en ratas total DE ₅₀ mg i.d.
LR 293	720	1.7	423.5	0.35
LR 292	>1000	3.5	>285.7	∅
LR 290	490	3.6	136	∅
LR 445	150	3.2	46.9	∅
LR 492	250	6.3	39.7	∅
LR 493	250	8	31.3	∅
quinidina	150	4.8	31.3	0.9

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.
 Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.
 La identidad de las substancias en su pureza se determina
 por análisis elementales de C, H y N (y los halógenos cuan-
 do están presentes), espectro infra-rojo, resonancia magné-

412223



tico nuclear y ultra-violetas.

Los productos mencionados en esta invención aún no se han descrito en la literatura, con la excepción de :

5. a) ácido 3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)propiónico y el éster etílico correspondiente; ácido 2-metil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)propiónico y el éster etílico correspondiente (R. T. Arnold et al, J.A.C.S. 54, 1410 (1942);

10. b) (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetoniitrilo; (1,3-benzodioxol-2-il)acetoniitrilo; (1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida. V. Rosnati, Sannicolo, G. Pagani, Gazz. Chim. Ital. 98 1069 (1968).

Para ninguno de estos compuestos se ha mencionado ninguna actividad farmacológica.

EJEMPLO 1

15. Etil(2-p-clorofenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato.

Se adicionan 98,4 g de P_2O_5 a una mezcla de 64 g de etil-p-clorobencilacetato y 90,4 g de pirocatecol, se calienta a 80°C en porciones por aproximadamente 1/2 hora. Después de 15 minutos se interrumpe el calentamiento y se
20. adicionan 1000 cc de benceno. Se decanta la fase orgánica. Esta última se lava repetidamente primero con $NaHCO_3$ y sub
siguientemente con H_2O hasta que la misma se hace neutra y finalmente se seca con Na_2SO_4 . El disolvente se elimina en
25. vacío y el aceite residual se fracciona, punto de ebullición 150-155°C (0,4 mm de Hg).

Similarmente, se preparan :

etil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (punto de ebullición 173-176°C/1 mm).

etil(2-bromometil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (punto de



412223

ebullición 146-150°C/0,4 mm).

etil-espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan)-2'-acetato
(punto de ebullición 120-124°C/0,3 mm).

5. etil(2-etil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (punto de ebullición 91-92°C/0,4 mm).

etil-3-(2-p-clorofenil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionato
(punto de ebullición 200-210°C/0,4 mm).

10. etil(2-metil-4-metoxi-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (punto de ebullición 95-100°C/0,6 mm), partiendo de 3-metoxipirocatecol y aceto-acetato de etilo.

etil(2-metil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (punto de ebullición 130-140°C/1,8 mm), partiendo de 4-cloropirocatecol y aceto-acetato de etilo.

15. etil-(2-metil-1,3-naftodioxol-2-il)acetato (punto de fusión 61-62°C en benceno-hexano) partiendo de 2,3-dihidroxi-naftaleno y aceto-acetato de etilo.

EJEMPLO 2

Etil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

20. Se adicionan con refrigeración 17,1 g de pirocatecol en 90 cc de dimetilformamida a una suspensión de 15 g de NaH (como una suspensión al 50% en aceite mineral) en 200 cc de dimetilformamida. Después de 1/2 hora, se introduce con sacudimiento vigoroso y manteniendo la temperatura por debajo de 30°C una solución de dibromocinamato de etilo (52,6 g en 90 cc de dimetilformamida) o de betabromocinamato de etilo (40 g en 70 cc de dimetilformamida). La mezcla se mantiene por 12 horas para permitir el completo de la reacción. El disolvente se elimina bajo presión
- 25.

412223



- reducida. El residuo se fija con agua y se extrae con éter. La fase orgánica separada se lava repetidamente con NaOH al 10% y subsiguientemente con H₂O hasta neutralidad. Se seca sobre Na₂SO₄, y el producto seco se evapora y se fracciona el aceite residual. Punto de ebullición 173-176°C/1 mm.

Quando se utiliza metóxido de sodio como un medio de condensación, se obtiene como un subproducto 2-carboetoxi-3-fenil-1,4-benzodioxano (punto de ebullición 160-165°C/0,4 mm).

10.

EJEMPLO 3

Etil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

Se calienta durante 5 horas una mezcla de 22,2 g de etil-3-metil-3-(o-hidroxifenoxi)-acrilato, 13,8 g de K₂CO₃ y 100 cc de acetona anhidra. Tras el enfriado, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se trata como se ha indicado en el ejemplo 2. El producto es un aceite de punto de ebullición 83-86°C/0,3 mm.

15.

EJEMPLO 4

Etil(2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

20.

Se adicionan, en porciones, 78,5 g de K₂CO₃ anhidro a una solución de 40,5 g de etil-fenilpropionato y 43,5 g de cloropirocatecol en 200 cc de acetona anhidra. La mezcla se calienta durante 15 horas. Subsiguientemente se filtra y se elimina el disolvente a baja presión. El residuo se trata como se ha indicado en el ejemplo 2. El producto tiene el punto de ebullición 150-155°C/0,3 mm.

25.

EJEMPLO 5

Etil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

Se calientan 13 g de acetoacetato de etilo y 13,6

412223



g de carbonato de pirocatecol hasta que cesa la evolución de CO₂. El residuo se destila bajo presión reducida, punto de ebullición 83-86°C/0,3 mm.

EJEMPLO 6

5. Acido (2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)acético.

Se refluje durante 2 horas una mezcla de 32 g de etil(2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)acetato, 200 cc de etanol al 95% y 150 cc de NaOH al 4%. Luego se elimina el alcohol bajo vacío y, tras enfriar, se acidifica la mezcla con HCl diluido. El sólido precipitado se separa por filtración y recristaliza en benceno-hexano, punto de fusión 117-119°C.

Similarmente pueden prepararse :

15. ácido (2-metil-1,3-naftodioxol-2-il)acético (punto de fusión 127-128°C en benceno).

ácido 3-(2-p-clorofenil-1,3-benzodioxol-2-il)propiónico (punto de fusión 100-101°C en benceno-hexano).

20. ácido(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acético (punto de fusión 60-61°C en benceno).

ácido (2-p-clorofenil-1,3-benzodioxol-2-il)acético (punto de fusión 162-163°C en benceno).

ácido espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan)acético (punto de fusión 138°C en benceno).

25. ácido espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan)-2-carboxílico (punto de fusión 92-94°C en hexano).

EJEMPLO 7

Beta-N-morfolinoetil-2-(fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.



17,5 g de trietilamina se adicionan a 44,7 g de ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acético, suspendidos en 200 cc de CHCl_3 . La mezcla se enfria con hielo y se adicionan en forma de gotas 19 g de clorocarbonato de etilo. Se introducen en la mezcla después de 15 minutos, 22,9 g de N-beta-hidroxietilmorfolina. Después de 2 horas, se adiciona agua, y la fase orgánica se separa y se seca con Na_2SO_4 .

El disolvente se elimina bajo vacio, y luego el maleato se obtiene del aceite residual, punto de fusión 114-115°C (en alcohol isopropílico).

Similarmente, pueden prepararse los siguientes : beta-N-morfolinoetil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetato (oxalato, punto de fusión 141-142°C en alcohol isopropílico).

15. N-bencil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida (punto de fusión 105-106°C en benceno).

N-bencil-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (punto de fusión 102-103°C en benceno-hexano).

20. N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (punto de ebullición 230-245°C/0,4 mm).

EJEMPLO 8

N,N-dietilaminoetil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato.

25. Se adicionan en porciones 10,6 g de Na_2CO_3 y subsiguientemente 13,5 g de cloruro de N,N-dietilaminoetilo en 20 cc de acetona anhidra a una suspensión de 19,4 g de ácido (2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acético en 100 cc de acetona anhidra. La mezcla se refluje durante 4 horas. El cloruro sódico formado se separa por filtración y la solu-



412223

ción se evapora. El aceite residual se convierte en el citrato, punto de fusión 116-117°C (en alcohol isopropílico).

Similarmente puede obtenerse el siguiente :

5. N,N-dietilaminoetil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato (maleato, punto de fusión 119-121°C, en alcohol isopropílico).

EJEMPLO 9

N,N-dietilaminoetoxietil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato.

10. A una mezcla de 14,2 g de etil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato, 8,05 g de 2-metilaminoetoxietanol y 215 cc de heptano anhidro, calentada a 100°C, se adiciona en pequeñas porciones una solución de etóxido sódico (obtenida a partir de 0,165 g de sodio metálico en 10 cc de etanol absoluto).
15. Se continua calentando hasta que la mezcla etanol-heptano azeotrópica no destila más. El producto se evapora subsiguientemente, y el residuo se fija en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua y se seca con Na₂SO₄. El disolvente se elimina bajo vacío y el citrato se separa del aceite residual, punto de fusión 83-84°C (en alcohol isopropílico).
- 20.

Similarmente se preparan :

25. N,N-dietilaminoetoxietil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato (citrato, punto de fusión 83-84°C, en alcohol isopropílico);
morfolinoetoxietil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato (oxalato, punto de fusión 108-109°C, en alcohol isopropílico);
morfolinoetoxietil(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato

412223



(oxalato, punto de fusión 149-150°C en alcohol al 95%).

EJEMPLO 10

N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida.

5. Se adicionan 30 g de metil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato a 52 g de N,N-dietiletildiamina mezclada con 50 mg de sodio metálico. La mezcla se calienta bajo nitrógeno hasta que no destila más metanol liberado por la reacción (4 horas). La amina en exceso se elimina bajo vacío, y el residuo se convierte en el citrato, punto de fusión 127-128°C (en alcohol al 95%).
- 10.

Similarmente pueden prepararse los siguientes :
N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (clorhidrato, punto de fusión 143-144°C en alcohol anhidro);

15.

N-(N',N'-dietilaminoetil)espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan)-2'-carboxamida (citrato, punto de fusión 149-151°C en alcohol al 95%),

20. N-(N',N'-dimetilaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida;

N-metil-N'-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-acetil)-piperacina;

N-(N',N'-dietilaminoetil)-3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionamida (punto de fusión 42-43°C);

25. N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2,5-dimetil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (citrato, punto de fusión 124-126°C en alcohol isopropílico);

N-(N',N'-dietilaminoetil)-2-(2-metil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida;

412223



N-(N',N'-diethylaminoetil)-2-(2-metil-4-metoxi-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida;

N-(N',N'-diethylaminoetil)-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-propionamida (cittrato, punto de fusión 108-110°C en alcohol anhidro).

5.

EJEMPLO 11

(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida.

Se adicionan en frio 18,1 g de PCl_5 a 22 g de ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acético en 300 cc de benceno anhidro. Tras dejar la mezcla durante 2 horas para que se complete la reacción se adiciona a la mezcla una solución fria de NH_3 en éter anhidro, en forma de gotas y con sacudimiento. Después de 12 horas, la mezcla se vierte en hielo. La fase orgánica se separa, se lava con H_2O hasta neutralidad, y finalmente se seca con Na_2SO_4 . El disolvente se elimina bajo vacio y el residuo recristaliza en benceno, punto de fusión 114-115°C.

10.

15.

Similarmente puede prepararse lo siguiente :

N,N-dimetil-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (punto de fusión 151-162°C en benceno);

20.

N-(tercibutil)-2-(2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (punto de fusión 142-144°C en alcohol al 80%);

(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida (punto de fusión 114-116°C en benceno-hexano);

25.

N,N-dietil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida;

N-isopropil-2-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetamida;

3-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)propionamida (punto de fusión 63-64°C en benceno-hexano)

EJEMPLO 12.



412223

Acido (2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)acetohidroxámico.

5. Se adiciona una solución de 3,5 g de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en 50 cc de CH_3OH a una solución de 2,5 g de sodio en 75 cc de CH_3OH absoluto, y, tras filtración, se adicionan a esta mezcla 11 g de etil-2-metil-1,3-benzodioxol-2-il-acetato. La mezcla se refluxe durante 30 minutos; se elimina el metanol, y la mezcla se enfría y acidifica con HCl diluido. La mezcla acidificada se extrae con éter, y la fase de éter se separa, se lava con H_2O hasta que se hace neutro, y se seca con Na_2SO_4 . El producto obtenido tras evaporación del éter tiene un punto de fusión 120-122°C (en acetato de etilo).

10. Similarmente puede prepararse ácido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acetohidroxámico (punto de fusión 120-121°C en acetato de etilo).

15. EJEMPLO 13

Acido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acético.

20. a) (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetonitrilo; 2,45 g de fosfotricloruro de catecol y 2,55 g de (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetamida se mezclan cuidadosamente en un matraz de destilación. La mezcla se calienta a 100°C durante 1 hora. La mezcla se diluye luego con éter y se vierte sobre hielo. La fase de éter, tras ser separada, se lava con NaHCO_3 y con H_2O hasta neutralidad, y subsiguientemente se evapora hasta sequedad. El producto funde a 111-112°C (en alcohol al 80%).

25. Puede obtenerse asimismo el producto al tratar la acetamida correspondiente con P_2O_5 .

b) 24 g de (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetonitrilo

412223



- se mezcla en 100 cc de alcohol etílico al 95%. A la mezcla se adiciona una solución de 6,85 g de NaOH al 90% en 50 cc de H₂O. Luego la mezcla se refluje hasta que cesa la evolución de NH₃ (4 horas). El alcohol se elimina bajo vacío y el producto se acidifica por adición de H₂SO₄ diluido. El producto obtenido funde a 152-153°C (en benceno).

EJEMPLO 14

Acido (2-fenil-1,3-benzodioxol-2-il)acético.

10. a) 2-fenil-2-bromometil-1,3-benzodioxol. A una mezcla de 40 g de bromoacetofenona y 25 g de pirocatecol, calentada a 90°C, se adicionan en porciones 40 g de P₂O₅. Después de 15 minutos se interrumpe el calentamiento y se adiciona benceno (400 cc) a la mezcla. La fase orgánica se separa, y se lava repetidamente con NaHCO₃ y con H₂O hasta neutralidad, y finalmente se seca con Na₂SO₄. El extracto seco se fracciona, y el producto deseado hierve a 120-125°C/0,4 mm.
15. b) A una mezcla de 0,61 g de magnesio, en virutas, 10 cc de éter anhidro y un cristal de yodo, se adiciona 1 cc de una solución de 7,3 g de 2-fenil-2-bromoetil-1,3-benzodioxol en 25 cc de éter anhidro. Cuando se ha iniciado la reacción, se agita la mezcla y el resto de la mezcla se adiciona luego en forma de gotas. La mezcla se refluje luego durante 2 horas. Tras enfriar se burbujea CO₂ en la mezcla de reacción durante 2 horas. Luego la mezcla se enfría con hielo y se hidroliza con H₂SO₄ al 25%. Luego se separa la fase de éter y se seca con Na₂SO₄. Tras la evaporación, el producto obtenido tiene el punto de fusión de 152-153°C (en benceno).

EJEMPLO 15



412223

Etil-3-(2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)-propionato.

- 11,7 g de ácido (2-fenil-5-cloro-1,3-benzodioxol-2-il)-acético mezclados con 50 cc de benceno anhidro se re-
5. fluyen con 10 cc de SOCl_2 durante 3 horas. El disolvente y el exceso de SOCl_2 se eliminan bajo vacio. El aceite residual mezclado con 150 cc de éter anhidro se adiciona en forma de gotas a una solución etérica de diazometano, que es en
10. 2-3°C. Después de 24 horas, se elimina el éter bajo vacio y el residuo se mezcla con 100 cc de etanol. La mezcla se calienta a 50°C, y se adiciona 2 g de Ag_2O . Después de 2 horas, el producto se trata con carbón animal, se filtra y se seca. Luego se fracciona y el producto deseado hierve a
15. 200-207°C/0,4 mm.

EJEMPLO 16

Etil-espiro-(1,3-benzodioxol-3,1'-ciclopentan)-2'-carboxilato.

- Una mezcla de 15,7 g de etil-ciclopentan-2-carboxilato, 11 g de pirocatecol, 0,5 g de sulfocloruro p-toluénico y 0,5 de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de benceno anhidro se reflujo hasta que la cantidad teórica de agua ya no destila azeotrópicamente. La mezcla se lava primero con NaOH diluido y luego con H_2O hasta neutralidad. Tras secar
20. con Na_2SO_4 , se elimina el disolvente bajo vacio. El aceite residual se fracciona, y el producto deseado hierve a 136-139°C/0,3 mm.
- 25.

Similarmente se prepara lo siguiente :
etil-espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexan)-2'-carboxila-

412223



to (punto de ebullición 137°C/0,2 mm).

EJEMPLO 17

Etil(2-metil-5-amino-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

5. 16 g de etil(2-metil-5-nitro-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato (preparado de acuerdo con G. Sloofm Rec. Trav. Chim. 547, 995 (1935)) disueltos en 300 cc de alcohol al 95% se hidrogenan a temperatura ambiente y 2 atmósferas de presión de hidrógeno en presencia de 6 g de níquel raney. Tras la absorción teórica de hidrógeno, la mezcla se filtra y se evapora hasta sequedad. El aceite residual se purifica por destilación, (punto de ebullición 190-200°C/0,4 mm).
- 10.

Similarmente puede prepararse lo siguiente :
ácido (2-metil-5-amino-1,3-benzodioxol-2-il)acético.

EJEMPLO 18

15. Etil(2-metil-5-N,N-diethylsulfonamido-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

a) Se adiciona a 0°C, en forma de gotas y con agitación 25 cc de ácido clorosulfónico a 5 g de etil(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato en 25 cc de cloroformo seco.

20. Tras la adición, se agita la mezcla durante 2 horas y luego se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La fase orgánica, tras ser lavada primero con una solución de Na₂SO₃ y luego con H₂O hasta neutralidad, se seca con Na₂SO₄. El aceite residual, el etil(2-metil-5-clorosulfonil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato, se utiliza sin ulterior purificación para la reacción subsiguiente.
- 25.

b) 2,3 g de dietilamina se adicionan a 5 g de etil(2-metil-5-clorosulfonil-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato en 50 cc de benceno anhidro. La mezcla se refluje por 30 mi-



nutos, y luego se filtra y seca. Se purifica por destilación, y el producto deseado hierve a 250-260°C/0,4 mm.

Similarmente se prepara el etil(2-metil-5-sulfonamido-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

5.

EJEMPLO 19

Etil(2-metil-5-acetilamino-1,3-benzodioxol-2-il)acetato.

Se calienta durante 15 minutos a 100°C una mezcla de 4,5 g de etil(2-metil-5-amino-1,3-benzodioxol-2-il)-acetato y 30 cc de anhídrido acético. Tras enfriar, se vierte sobre hielo, y se deja reposar durante 2 horas. El sólido precipitado se separa por filtración, y cristaliza en alcohol acuoso, punto de fusión 81-82°C.

10.

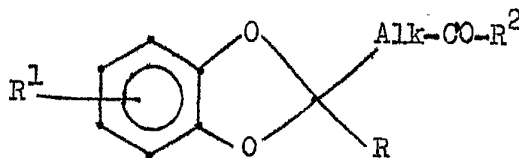
= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

15.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodioxol, de la fórmula



I

20.

y sus sales y estereoisómeros, en la que

Bz

412223



5. R representa hidrógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, arilo, aralquilo insustituido o substituido en el anillo aromático mediante halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo;

Alk representa un grupo de alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, y

10. R puede estar unido a alk para formar un derivado de espireno;

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, nitro, amino o amino substituido, o

15. R¹ es un anillo bencénico condensado con el anillo de benzodioxol; y

R² representa (a) -O-R³ en donde

20. R³ es hidrógeno, alquilo rectilíneo o ramificado, hidroxialquilo o aralquilo, aminoalquilo, aminoalcoxialquilo en donde el grupo amino está libre mono- o di-substituido mediante grupos de alquilo inferior o incluido en un anillo heterocíclico; o (b) un grupo



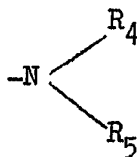
en donde

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo inferior rectilíneo, ramificado o cíclico, hidroxial-

Bg

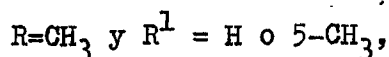


5. alquilo, aralquilo, aminoalquilo en donde el nitrógeno está libre, mono-substituido o di-substituido mediante alquilo o puede formar parte de un anillo heterocíclico, hidroxilo, aciloxilo, arilo insubstituido o substituido mediante alquilo o halógeno; o el grupo



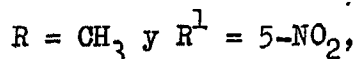
10.

puede representar el radical de una amina heterocíclica previsto que cuando



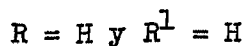
15.

la agrupación $-\text{alk-CO-R}^2$ no es carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-metil-2-carboxietilo, 2-carboxipropilo y los ésteres etílicos respectivos;



20.

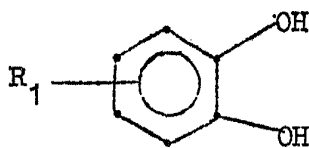
la citada agrupación es diferente de carboximetilo y el éster etílico respectivo; cuando $\text{R} = \text{fenilo}$ y $\text{R}^1=\text{H}$, la citada agrupación es diferente de carboximetilo y carbometoximetilo; y cuando



25.

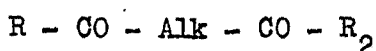
la citada agrupación es diferente de $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, caracterizado porque comprende hacer reaccionar pirocatecol de la fórmula general:

B



en la que

5. R_1 es como se ha definido antes, con (a) un compuesto cetónico de la fórmula



en la que

10. R , Alk y R^2 son como se ha definido antes, en presencia de un agente deshidratante o de un catalizador ácido o

(b) un derivado dibromico de la fórmula:

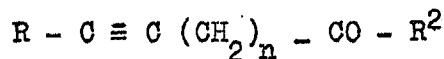
15.
$$R - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_n - \text{CO} - R^2$$

o derivados monobromicos de la fórmula



- 20.

o un derivado acetilénico de la fórmula



en la que

25. R y R^2 son como se ha definido anteriormente en presencia de un catalizador básico; y convertir opcionalmente el radical R^2 en otro radical R^2 por un método de por si conocido.

Bg

412223



5. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente deshidratante utilizado es anhídrido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, clorhidrato de piridina, ácido p-toluensulfónico, una resina ácida intercambiadora de iones, dicitclohexilcarbodiimida, o un tamiz molecular.

10. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el catalizador básico utilizado es un hidruro de un metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una base orgánica, o un carbonato de metal alcalino.

4. Procedimiento para la preparación de derivados de benzodioxol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara:

Madrid, a 2 de Marzo de 1973

p.a. JAIME ISERN
p.p.


firmado: JOSE F. NIETO

B