



P.- 53.780

412623

B 25 234
Case BL.1198/etc.
ICB/WMP)

MEMORIA DESCRIPTIVA

CLASS. C.07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ICI AMERICA INC.

entidad norteamericana

establecida en New Murphy Road and Concord Pike, Wil-
mington, Delaware, Estados Unidos de
América.

por: "UN METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTI-
CA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE DIOXOLANO HALOGE-
NADO".

**POOR
QUALITY**

412623

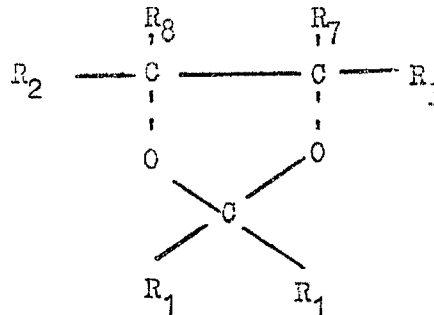
412523

29



Esta invención se relaciona con compuestos de dioxolano halogenados y con su método de preparación.

De conformidad con la invención se proporcionan composiciones que contienen dioxolanos de la fórmula



10

I

15 en donde:

cada uno de R_1 es un grupo de alquilo perhalogenado independientemente seleccionado,

R_7 y R_8 cada uno es H o alquilo inferior

R_3 es H, haloalquilo, alquilo, hidroxialquilo o polihidroxialquilo ó AR_6

20

R_2 es H, haloalquilo, alquilo, hidroxialquilo o polihidroxialquilo ó AR_6 , con la

condición de que si R_2 es $-AR_6$ entonces

R_3 es H o alquilo o $-AR_6$.

25

A es un radical de alquileno,

22.3.73

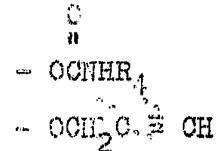
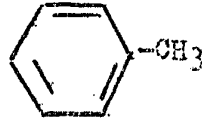
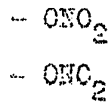
- 2 -

412623

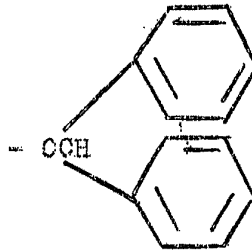
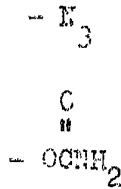


R₆ es uno de

5



10



15

R₄ es un grupo de alquilo inferior, fenilo, toli-
halofenilo, o ciclohexilo, con la condición de que R₆
puede ser un hidroxilo cuando ya sea R₇ ó R₈ es un al-
quilo o cuando el número total de átomos de carbono en
las cadenas de alquileo o de alquilo contenidos en
los grupos representados mediante -A- y R₂ es por lo
menos de 6 y con la condición además de que si R₇ y
R₈ son H y R₂ es otro que no sea AR₆ entonces por lo
menos uno de R₂ y R₃ es hidroxilo o haloalquilo y el
número total de átomos de carbono en R₂ y R₃ es de 1
a 5.

20

En una modalidad preferida se proporcionan
los compuestos que tienen la siguiente fórmula gene-

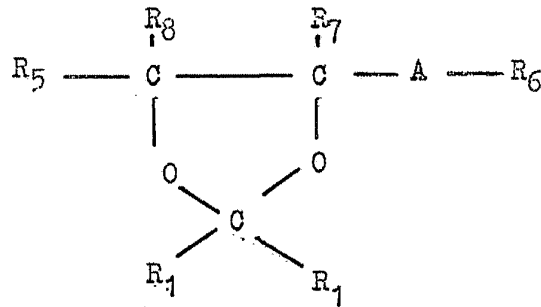
22.3.73

- 3 -



ral:

5

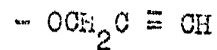
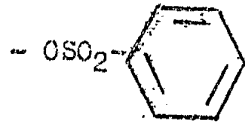
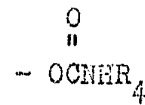
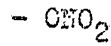


Ia

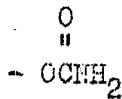
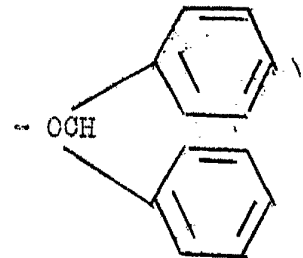
10

en donde cada R_1 es un radical de alquilo perhalogenado seleccionado independientemente, A es un radical de alquileno, R_6 es seleccionado del grupo que consiste de

15



20



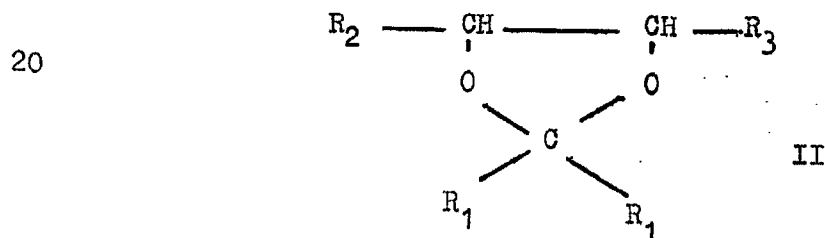
25

412623



R₆ puede colocarse al final de "A" (radical
 de alquileo) o en cualquier otro sitio a lo largo de
 su longitud. R₄ se selecciona del grupo que consiste
 de radicales de alquilo inferior, fenilo, toliolo, halo-
 5 fenilo o ciclohexilo. R₅ se selecciona del grupo que
 consiste de hidrógeno, alquilo y -A-R₆. R₇ y R₈ se se-
 leccionan independientemente del grupo que consiste de
 hidrógeno y radicales de alquilo inferior. Queda tam-
 bién dentro del alcance de la presente invención el
 10 que R₆ pueda ser un radical de hidroxilo, cuando R₇ ó
 R₈ es un radical de alquilo o cuando el número total
 de átomos de carbono en las cadenas de alquileo o de
 alquilo, contenidos en los radicales representados
 por -A- y R₅ combinados, es igual a 6 ó más.

15 En otra modalidad de la invención se propor-
 cionan composiciones que contienen un compuesto de la
 fórmula



25 en donde cada R₁ es un radical de alquilo perhalogena-

412623



do seleccionado independientemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo, alquilo, hidroxialquilo o polihidroxialquilo a fin de contener, en combinación un total de uno a cinco átomos de carbono, con la condición de que R_2 y R_3 se seleccionan de manera que haya por lo menos un grupo de hidroxilo o un grupo de haloalquilo.

Los estudios farmacológicos indican que los compuestos de dioxolano en la presente invención pueden usarse como tranquilizantes en cuerpos de animales vivientes o más específicamente en cuerpos de mamíferos. Más particularmente, los compuestos materia objeto que son deprimentes del sistema nervioso central, se consideran como siendo principalmente tranquilizantes secundarios ya que comparten muchas propiedades farmacológicas con los barbitúricos y son útiles en el tratamiento de nerviosismo y para producir tranquilización.

Un grupo preferido de compuestos queda dentro de la fórmula (1) anterior y son aquellos en donde cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de radicales de alquilo perhalogenados que tienen la fórmula $C_n X_{2n+1}$ en donde n es un entero de 1 a 7 y X es un átomo de halógeno que tiene un peso

412623

20



atómico de cuando mucho 80. En una especie preferida, X es flúor o cloro o cualquier combinación de los mismos. Se pretende que los compuestos materia objeto puedan substituirse con grupos de alquilo perhalogenados que contienen halógenos mezclados, tales como por ejemplo, grupos de diclorofluometilo que son simétricos (dando a entender que ambos grupos de R_1 son idénticos), así como grupos de alquilo perhalogenados, que son asimétricos, v.gr., 2-clorodifluometil-2-diclorofluometilo. Evidentemente, los grupos de R_1 materia objeto pueden también ser grupos de alquilo perhalogenados no mezclados que son simétricos o asimétricos.

En otra modalidad preferida de la presente invención, -A- en la fórmula anterior IA representa un radical de alquileno lineal o no lineal, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, con la condición de que el número total combinado de átomos de carbono en las cadenas de alquileno o de alquilo contenido en los radicales representados mediante -A- y R_5 , sea de no más de 18 y con la condición adicional de que las cadenas de alquileno o alquilo contenidas en el radical representado mediante R_5 contengan no más de 6 átomos de carbono.

Se ha determinado que se obtiene además un grupo preferido de compuestos que quedan dentro de la

412623

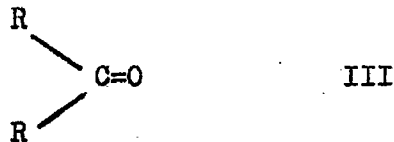
29



fórmula I anterior, cuando -A- representa radicales de alquileo inferior ya sea lineales o no lineales que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. R_5 en la fórmula IA en un grupo preferido de compuestos representa, además de hidrógeno y de -A- R_6 , radicales de alquilo inferior, que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Además, R_4 es un radical de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el constituyente de halógeno del radical de halofenilo es cloro o flúor. En una especie preferida, el radical de halofenilo es p-halofenilo. En grupo presente preferido de los compuestos, R_7 y R_8 representan independientemente, además de hidrógeno, radicales de alquilo inferior que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

Aquellos compuestos dentro de la fórmula II son cetales cíclicos de alcoholes polihídricos, que contienen por lo menos tres grupos de hidroxilo y por lo menos tres átomos de carbono, y cetonas de la fórmula general

20



en donde cada R es un radical de alquilo perhalogenado. Este grupo de compuestos, por razones de conveniencia, se denomina en la presente como alcoholes de

22.3.73

- 8 -

412623



dioxolanilo y son los derivados de hidroxilo de los com-
puestos de dioxolano perhalogenados, respectivamente.
Los derivados de 4- ó de 4,5-halógeno del dioxolano de
4- ó de 4,5-hidroxiálquilo, también son útiles en el
5 método presente para producir un estado tranquilizan-
te.

Los alcoholes polihídricos dentro de la cla-
se anteriormente citada, incluyen azúcares simples y
polioles. Los ejemplos de polioles son alcanotrioles,
10 alcanotetroles, alcanopentoles y alcanohexoles. Más
específicamente, los compuestos tales como sorbitol;
manitol; eritritol, xilitol,; glicerol; 2-metil-2,3,4-
pentanotriol; 1,2,3-butanotriol; 1,2,3,4-hexanotetrol;
2,3,4-hexanotriol; 1,2,3-hexanotriol; 1,2,4-hexano-
15 triol; 1,3,4-heptanotriol; 1,2,4-pentanotriol; 1,2,3-
heptanotriol; y 1,2,4-butanotriol; se consideran den-
tro de la clase de alcoholes polihídricos que contie-
nen por lo menos tres grupos de hidroxilo y por lo me-
nos tres átomos de carbono. Un grupo preferido de alco-
20 holes polihídricos tienen de tres a seis átomos de car-
bono e incluyen por ejemplo, glicerol, sorbitol, trei-
tol, eritritol, butanotrioles y xilitol.

Una clase preferida de cetales cíclicos de
esta invención se basa en alcoholes polihídricos que
25 tienen de tres a seis átomos de carbono y de tres a

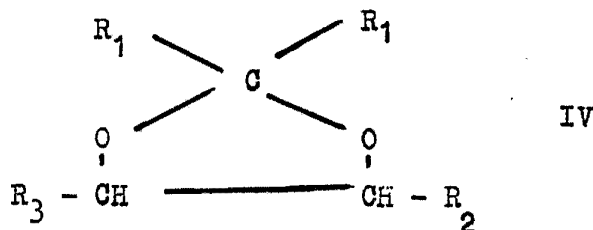
412623

29



seis grupos de hidroxilo, cetonas que contienen de tres a aproximadamente nueve átomos de carbono, teniendo el halógeno un peso atómico cuando mucho de 36 y el contenido de halógeno de cualquier cetona puede ser una mezcla de halógenos. La subclase preferida de cetales cíclicos está constituida por aquellos formados de carbonato de glicerol o carbonatos de butanotriol y acetona perhalogenada que se selecciona del grupo que consiste de hexafluoroacetona, cloropentafluoroacetona, diclorotetrafluoroacetona y triclorotrifluoroacetona.

Un grupo de cetales cíclicos que puede usarse en la presente invención, puede representarse mediante la fórmula



en donde cada R_1 se selecciona independientemente de un radical de perhaloalquilo; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un radical de alquilo, un radical de haloalquilo, un radical dehidroxialquilo o de polihidroxialquilo a fin de que contenga, en

412623

29



combinación, un total de uno a cinco átomos de carbono. en la fórmula (2), R_3 y R_2 se seleccionan de manera que haya por lo menos un grupo de hidroxilo o un grupo de haloalquilo libre. Cuando R_2 y/o R_3 es un radical de haloalquilo, de preferencia es un radical de alquilo substituído con monohalo en donde el halógeno se selecciona del grupo que consiste de bromo, yodo, cloro y flúor.

En la subclase de cetol cíclico de la fórmula III, cada R_1 independientemente se seleccionaría de radicales de perhaloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y contendría átomos de halógeno que tienen un peso atómico de cuando mucho aproximadamente 80. En una especie preferida, los radicales de perhaloalquilo materia objeto contienen átomos de flúor ó cloro, o cualquier combinación de los mismos. Se pretende que los compuestos materia objeto puedan substituirse con grupos de alquilo perhalogenados que contienen halógenos mezclados tales como por ejemplo grupos de diclorofluometilo que son simétricos (dando a entender que ambos grupos R_1 son idénticos), así como grupos de alquilo perhalogenados que son asimétricos, v.gr., 2-clorodifluometil-2-diclorofluometilo. Evidentemente, el grupo R_1 materia objeto puede también estar constituido de grupos de alquilo perhalogenados no mezclados que son ya sea simé-



tricos o asimétricos. Los radicales de R_2 y R_3 de esta clase serían un radical de alquilo un radical de haloalquilo, un radical de hidroxialquilo o de polihidroxialquilo o un átomo de hidrógeno. Cuando R_2 y/o R_3 son radicales de haloalquilo, los átomos de halógeno tienen un peso atómico de cuando mucho aproximadamente 127.

Los ejemplos de los cetales cíclicos dentro de esta invención, incluyen entre otros: 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano; 2-tribromometil-2-trifluometil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano; 2-tribromometil-2-trifluometil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano; 2,2-bis(trifluometil)-4-(4-hidroxibutil)-1,3-dioxolano; 2,2-bis-(triclorometil)-4-(1,2-dihidroxietil)-1,3-dioxolano; 2-diclorotrifluoetil-2-tetraclorotrifluopropil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano; 2-triclorodifluoetil-2-pentaclorotetrafluobutil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano; 2-heptafluopropil-2-pentafluoetil-4-hidroximetil-5-(1,2-dihidroxietil)-1,3-dioxolano; 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxolano; 2,2-bis(clorodifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano; 2,2-bis(clorodifluometil)-4(5-hidroxipentil)-1,3-dioxolano; y 2,2-bis(trifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano.

Para ilustrar adicionalmente los cetales cíclicos dentro de este aspecto de la invención, se pro

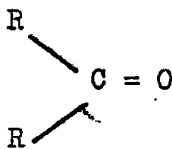
412623



Los compuestos de dioxolano novedosos de esta invención, ventajosamente pueden prepararse a partir de cetales cíclicos substituídos con hidroxilo que se describen en la solicitud de patente Norteamericana 873.660 que describe los siguientes compuestos:

Los cetales cíclicos de un alcohol poli-hídrico que contiene por lo menos tres átomos de carbono y por lo menos tres grupos de hidroxilo y una cetona representada mediante la fórmula

10



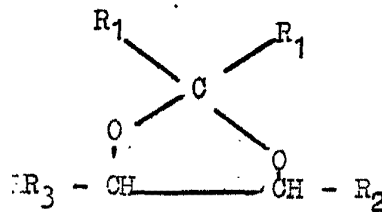
en donde cada R es un radical de alquilo halogenado que contiene cuando mucho tres átomos de carbono no halogenados y el átomo de carbono del radical de alquilo está fijado al átomo de carbonilo de la cetona y contiene por lo menos dos átomos de halógeno, y el halógeno tiene un peso atómico de cuando mucho 36.

20 Un grupo de cetales cíclicos que quedan dentro de la definición y que son muy útiles en la preparación de compuestos de dioxolano de la presente invención, son aquellos representados mediante la siguiente fórmula (IV

25

22.3.73

412623



5

pero en donde cada R_1 es un radical de perhaloalquilo; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un radical de alquilo, un radical de hidroxialquilo o de polihidroxialquilo. En esta modalidad de la fórmula (IV) R_2 y R_3 se seleccionan de manera que por lo menos haya un grupo de hidroxilo libre.

En la subclase de esta forma de acetal cíclico de la fórmula (IV) cada R_1 se seleccionaría independientemente de radicales de perhaloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y contiene átomos de halógeno que tienen un peso atómico de cuando mucho aproximadamente 36. Los radicales R_2 y R_3 de esta clase serían un radical de alquilo, un radical de hidroxialquilo o polihidroxialquilo o un átomo de hidrógeno.

La preparación de los cetales cíclicos tales como se describe en lo que antecede, puede llevarse a cabo calentando una cetona, excepto en donde R_2 y/o R_3 es un haloalquilo que tiene una fórmula





en donde cada R es un radical de alquilo halogenado que contiene cuando mucho tres átomos de carbono no halogenados y el átomo de carbono de los radicales de alquilo está fijado al carbono de carbonilo de la cetona y tiene por lo menos dos átomos de halógeno fijados en la misma, con un carbonato cíclico de un alcohol polihídrico, cuyo alcohol polihídrico contiene por lo menos tres grupos de hidroxilo y tres átomos de carbono, y cuyo carbonato cíclico contiene uno o más grupos de carbonato cíclico. Cuando el carbonato cíclico no contiene grupos de hidroxilo libre, la reacción se lleva a cabo en presencia de un alcohol inferior en agua. La relación molar de la cetona al carbonato cíclico puede ser tan elevada así como de aproximadamente 10 moles de cetona por grupo de carbonato cíclico. Cuando se usa un alcohol inferior, se emplea una cantidad suficiente para disolver el carbonato cíclico. Alternativamente, los cetales cíclicos pueden prepararse haciendo reaccionar un alcohol inferior o agua, con una cetona dentro de la fórmula (a) anterior, formando un hidrato o un hemicetal respectivamente, y hacer reaccionar subsecuentemente este producto con un carbonato cíclico que se ha descrito en lo que antecede. Cuando se hace reaccionar un carbonato cíclico que contiene más de un grupo de carbonato, pueden formarse pro-

412623



ductos que contienen tanto carbonato como anillos de cetal.

Los alcoholes polihídricos apropiados para llevar a cabo la reacción anteriormente citada, son por ejemplo, alcanotrioles, alcanotetroles, alcanopentoles y alcanohexoles. Más específicamente, los compuestos tales como sorbitol, manitol, eritritol, xilitol, glicerol, 1,2,3-butanotriol, 1,2,3,4-hexanotetrol, 2,3,4-hexanotriol, 1,2,3-hexanotriol, 1,2,4-hexanotriol, 1,2,3-heptanotriol, 1,3,4-heptanotriol, 1,2,4-pentanotriol, 2-metil-2,3,4-pentanotriol y 1,2,4-butanotriol se consideran dentro de la clase de alcoholes polihídricos que contienen por lo menos tres grupos de hidroxilo y por lo menos tres átomos de carbono.

Un grupo preferido de alcoholes polihídricos tienen de tres a seis átomos de carbono y no contienen más de un grupo de hidroxilo por átomo de carbono. Por ejemplo, este grupo incluye glicerol, sorbitol, treitol, eritritol, butanotrioles y xilitol.

Las cetonas dentro de la fórmula (a) por ejemplo, pueden incluir de preferencia los radicales de alquilo perhalogenados de la fórmula general C_nX_{2n+1} en donde n es un entero de 1 a 7 y X es un halógeno con un peso atómico de cuando mucho 80, de preferencia de 36. El contenido de halógeno de dichas

412623



cetonas puede ser una mezcla de halógenos.

Los ejemplos de estas cetonas son bis(trifluo-
metil)cetona; bis(clorodifluometil)cetona; clorodi-
fluometil diclorofluometilcetona; bis(pentafluoetil)ce-
5 tona; bis(diclorotrifluoetil)cetona; 1,1,1-tribromo-
3,3,3-trifluopropanona; y 3,3-dibromo-1,1,1,3-tetrafluoro-
acetona.

Más particularmente, un carbonato cíclico que
lleva hidroxilo de un alcohol polihídrico puede hacer-
10 se reaccionar con una de las cetonas anteriormente
citadas en una reacción de dos pasos para formar el
cetal cíclico. El primer paso de la reacción forma un
producto intermedio que es un hemiacetal de la cetona.
Esta reacción puede iniciarse a temperaturas tan bajas
15 así como de aproximadamente 10°C., o tan elevadas así
como de aproximadamente 120°C. A medida que la tempera-
tura disminuye a menos de 10°C., la iniciación y la
reacción se harán más difíciles y a medida que la tem-
peratura excede de 120°C., la reacción continúa pro-
20 gresivamente insatisfactoria y resulta pérdida del
producto intermedio. El paso de reacción final es más
bien una reacción intramolecular, en donde la función
del hemiacetal fijado al carbonato cíclico reacciona
25 con un grupo de carbonato para formar el cetal cíclico.
Este paso, dependiendo de los reactivos, usualmen-

412623



1073

te requerirá por lo menos una hora. Las temperaturas para este paso por lo general son de 100°C., hasta aproximadamente 170°C. A medida que la temperatura disminuye a menos de 100°C., la reacción se hace lenta; a
5 medida que la temperatura se eleva a más de 170°C., comenzará a ocurrir pérdida de rendimiento y de reactivos.

Un procedimiento alternativo para rendir los compuestos de la fórmula (IV) anterior, que no requiere
10 el carbonato cíclico contiene también un grupo de hidroxilo libre, comienza haciendo reaccionar una cetona con un alcohol inferior para formar un hemiacetal o con agua para formar una cetona hidratada. Esta reacción ocurre a temperatura de aproximadamente 10° a aproximadamente 120°C. Luego el producto, a saber el hidrato
15 o el hemiacetal, se hace reaccionar con un carbonato cíclico a temperatura de aproximadamente 100°C., a aproximadamente 170°C., para formar el acetal cíclico; tal como en el procedimiento anterior, las escalas de temperatura se seleccionan para llevar al óptimo la reacción. Naturalmente, si hay disponible un hemiacetal o hidrato apropiado, puede omitirse el paso de formación y puede hacerse reaccionar directamente con el carbonato.
20

25 En un método preferido para preparar estos

412623



cetales, los moles de cetona por grupo de carbonato
cíclico son de aproximadamente 0.3 a aproximadamente
3, el carbonato cíclico usado contiene hasta aproxi-
madamente 3 grupos de carbonato cíclico y por lo me-
5 nos un grupo de hidroxilo libre. La temperatura se man-
tiene de 25° a 70°C., durante de 0.5 a 30 horas y lue-
go se eleva hasta de 120° a 160°C., hasta que no se
despide más cantidad de dióxido de carbono.

Entre los alcoholes inferiores que pueden
10 usarse están los alcoholes monohídricos alifáticos sa-
turados, los dioles alifáticos saturados y los trio-
les alifáticos saturados, en donde la cadena alifáti-
ca contiene hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos
son: etanol, 1,2-butanodiol, metanol, 1,2,3-butano-
15 triol.

Los ejemplos de los carbonatos que pueden
usarse son: carbonatos mono- y bis-cíclicos de tetri-
tol, carbonatos cíclicos de glicerol, carbonatos mono-,
bis- y tri-cíclicos de hexitol, mono- y bis-carbonato
20 de hexanotetrol, carbonato cíclico de butanotriol y
carbonato cíclico de heptanotriol.

La preparación de los cetales cíclicos subs-
tituidos con hidroxilo que se han descrito en lo que
antecede, también se usan como precursores en la pre-
25 paración de ciertos de los compuestos de la presente

412623



1072

invención, y que se describen también en la presente como alcoholes de ixolanilo, pueden ejemplificarse mediante lo siguiente.

EJEMPLO 1

5
118 gramos de carbonato de glicerol (1 mol.) se colocan en un matraz de tres cuellos de capacidad de 500 mililitros, equipado con un termómetro, agitador magnético, tubo de entrada de gas y un condensador enfriado con un baño de alcohol de isopropilo y
10 hielo seco. Se añade gas de hexafluoroacetona al carbonato de glicerilo vigorosamente agitado, a temperatura de 27° a 60°C., hasta que se hayan absorbido 142 gramos (0 85 moles). El condensador de hielo se reemplaza
15 ahora por un condensador de agua que se conecta con una trampa de hielo seco, a fin de que pueda condensarse la hexafluoroacetona que se escapa durante la reacción. La temperatura se eleva lentamente hasta aproximadamente 118°C., en cuyo punto comienza la evolución
20 del CO₂. La temperatura se deja elevar hasta 148°C., durante un período de reacción de 40 horas. El producto resultante se mezcla con agua (50 mililitros) y la capa orgánica se separa y se diluye con cloroformo. La solución de cloroformo se lava varias veces con
25 agua y una solución al 5 por ciento de NaHCO₃. La depu-

412623

29 MAR 1972

ración al vacío proporciona el 2,2-bis(trifluometil)-
4-hidroximetil-1,3-dioxolano, crudo. Este se destila
a temperatura de 78° a 80°C./25 milímetros de mercurio
y el rendimiento del producto crudo es de 92 por cien-
5 to, basándose en la hexafluacetona utilizada. El pro-
ducto destilado dos veces tiene un índice de refrac-
ción de 1.35046 (20°C.) y de acuerdo con el análisis
contenía 47,19 por ciento de flúor, 30,02 por ciento
de carbono y 2,22 por ciento de hidrógeno.

10

EJEMPLO 2

De conformidad con el procedimiento del Ejem-
plo 1, 41,8 gramos de etilenglicol (el carbonato de
glicerol se reemplaza por etilenglicol) se hace reac-
15 cionar con 54 gramos de hexafluacetona a temperatura
de 26° a 35°C., durante cuatro horas y rinde 95,8 gra-
mos del producto.

8,5 gramos de este hemicetal de hidroxieti-
lo de hexafluacetona se hace reaccionar con 3 gramos
20 de carbonato de glicerol a temperatura de 115° a 141°
C., durante 103 horas. El rendimiento es 66 por cien-
to de 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxo-
lano.

EJEMPLO 3

25 14,8 gramos de etanol absoluto se hacen reac-

412623

29



5 cionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, (el carbonato de glicerol se reemplaza por etanol absoluto) a temperatura de 26° a 35°C., con 57,5 gramos de hexafluoroacetona durante seis horas. Este producto se desgasifica a temperatura de 30°C., y presión de 100 a 150 milímetros de mercurio (absoluto) durante 1,5 horas adicionales. Este producto es el hemicetal de etilo de hexafluoroacetona.

10 5,3 gramos del producto de hemicetal se mezclan con 2,95 gramos de carbonato de glicerol y se calientan a temperatura de 110°C., a 118°C., durante 21 horas o hasta que el análisis cromatográfico de gas y líquido muestra un rendimiento del 50 por ciento del producto de cetal. El producto se separa luego
15 mediante extracción con 20 mililitros de cloroformo y se lava luego tres veces con 5 mililitros de una solución de bicarbonato al 7,0 por ciento y una vez con agua. Se obtienen 4 gramos del producto mediante depuración al vacío del cloroformo a 50°C.

20 El producto, el 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, luego se destila a temperatura de 70° a 75°C., y 20 milímetros de mercurio absoluto y tiene un índice de refracción de 1,34988 a temperatura de 20°C.

25

22.3.73

412623



EJEMPLO 4

Se disuelven 1,34 gramos de dicarbonato de sorbitol en 3,5 gramos del producto de hemiacetal del Ejemplo 3. Esta mezcla se hace reaccionar a temperatura de 105°C., durante 24 horas y la fase líquida cristalina, se decanta de la mezcla de reacción.

Se obtiene un rendimiento de 1,04 gramos del producto, después de la depuración al vacío y la solución se decanta a temperatura de 50°C., a 90°C., y 15 milímetros de mercurio absoluto. El producto es soluble en acetona y cloroformo y su análisis muestra que contiene 36,3 por ciento de carbono, 3,91 por ciento de hidrógeno y 20,4 por ciento de flúor. El producto es un monocetal: monocarbonato cíclico de sorbitol.

EJEMPLO 5

5,2 gramos de tricarbonato de manitol y 23 gramos de hemiacetal de etilenglicol de hexafluoroacetona se hacen reaccionar durante 70 horas a temperatura de 139° a 142°C., bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfria luego a temperatura de 80° a 90°C., y se introducen 5 mililitros de agua con agitación. Se añaden 7 mililitros de agua adicionales y la mezcla se extrae 5 veces con porciones de 25 mililitros de cloroformo,

412623

29 MAR 1973



para rendir una fracción de agua y una fracción de cloroformo. La evaporación del cloroformo rinde 2,59 gramos del producto.

5 El producto de evaporación se refina adicionalmente, mediante destilación a temperatura de 80 a 105°C., y 0,5 milímetros de mercurio absoluto, rindiendo 2,0 gramos de un jarabe incoloro. Después de la extracción de una cantidad pequeña de etilenglicol residual con agua, el producto que es predominantemente
10 monocetal de monocarbonato de manitol, tiene el siguiente análisis: 33,52 por ciento de carbono, 3,19 por ciento de hidrocarburo y 38,35 por ciento de flúor.

La fracción de agua de la primera separación se depura al vacío con las condiciones finales de temperatura de 140° a 150°C., a 0,5 milímetros de mercurio absoluto. El residuo, 3,21 gramos del jarabe viscoso, se disuelve en 7 mililitros de acetona de los
15 cuales se filtran 0,56 gramos del sólido. La acetona se evapora luego y el solvente se destila a temperatura de 140° a 175°C., y 0,3 milímetros de mercurio absoluto. El producto, 1,16 gramos de monocetal de manitol, predominantemente, tiene el siguiente análisis:
20 38,28 por ciento de carbono, 5,16 por ciento de hidrógeno y 25,35 por ciento de flúor.

25

22.3.73

- 25 -

412623



EJEMPLO 6

86,7 gramos de diclorotetrafluoacetona se añaden por gotas a 50,7 gramos de carbonato de glicerol a temperatura de 27° a 35°C., mientras que se aplica enfriamiento. El producto se agita a temperatura de 35°C., durante una hora. Se agregan 50 mililitros adicionales de carbonato de glicerol y la temperatura se eleva hasta 115° a 123°C. Comienza luego la evolución del CO₂ y la temperatura se eleva hasta 150° a 170°C., durante un período total de 42 horas. El producto se aísla de acuerdo con el Ejemplo 1, y se encuentra que es un líquido que destila a temperatura de 119° a 121°/20 milímetros. El índice de refracción es de 1,41844 a temperatura de 20°C. El análisis muestra: un número de hidroxilo de 190, 26,47 por ciento de carbono, 2,57 por ciento de hidrógeno, 26,0 por ciento de cloro y 27,5 por ciento de flúor. El producto es 2,2-bis(clorodifluómetil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano.

20

- EJEMPLO 7

El carbonato cíclico de 1,2,4-butanotriol (38,4 gramos) se trata con 57,9 gramos de diclorotetrafluoacetona a temperatura de 25° a 40°C. El producto luego se hace reaccionar a reflujo a temperatura de

412623



129°C., durante 114 horas después de haberse añadido
8 gramos de butanotriol, para proporcionar una tempe-
ratura de reacción más elevada. El producto aislado de
conformidad con el Ejemplo 1 es principalmente 2,2-bis
5 (clorodifluometil)-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxolano y
se destila a temperatura de 73° a 81°C./0,15 milíme-
tros y tiene un índice de refracción de 1,42180 a tem-
peratura de 20°C. El análisis muestra: 29,3 por cien-
to de carbono, 2,95 por ciento de hidrógeno, 25,0 por
10 ciento de flúor, y 23,0 por ciento de cloro.

EJEMPLO 8

Se trata el carbonato de glicerol (35,4 gra-
mos) con 76 gramos de triclorotrifluoacetona por go-
15 tas, a temperatura de 26° a 40°C. El intermedio del
hemicetal se diluye con carbonato de glicerol adicio-
nal (el total de carbonato presente era de 115,4 gramos)
y se calienta a reflujo mientras que la temperatura
se eleva gradualmente. El tiempo de reacción es de
20 40 horas a temperatura de 110° a 123°C., y de 48 ho-
ras a temperatura de 123° a 143°C. La pérdida en peso
es de aproximadamente 20 gramos durante este período
de tiempo. El producto aislado es 2-cloro-difluometil-
-2-fluodiodiclorometil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, que
25 se encuentra que se destila a temperatura de 92°C./



0,20 milímetros y que tiene un índice de refracción de 1.44865 a temperatura de 20°C.

EJEMPLO 9

5 0,66 gramos del monohidrato de hexafluoroacetona sólido que se obtiene haciendo burbujear hexafluoroacetona a través de agua destilada, se añaden a 1,05 gramos de carbonato cíclico de glicerol y luego se hacen reaccionar a temperatura de 100° a 111°C., durante 64 horas. El producto de reacción es 2,2-bis-

10 (trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano.

EJEMPLO 10

11,8 gramos de carbonato de glicerol se mezclan con 36,2 gramos de bis(triclorodifluoetil) cetona y se calientan a temperatura de 55°C., durante 30 horas.

La temperatura de la mezcla de reacción, luego se aumenta hasta 125°C., y se hace reaccionar durante 25 horas adicionales. El producto es predominantemente 2,2-bis(triclorodifluoetil)-4-hidroximetil-

20 1,3-dioxolano.

Otro método general para preparar los precursores del alcohol de dioxolanilo materia objeto, se da a conocer en la patente Norteamericana Número

25

412623

20



2.925.424. Este método está basado en hacer reaccionar los semiésteres de glicol, v.gr., clorohidrinas, con cetonas perhalogenadas en presencia de una base,

Los compuestos, v.gr., las halohidrinas, relacionadas con la presente invención pueden obtenerse de alcoholes olefínicos mediante reacción con hipoclorito, tal y como se ilustra mediante el método descrito en el Boletín de la Sociedad Química de Francia, 1962 (177-182) mediante reacción con N-bromosuccinimida mediante cualquier método conocido. Entre los alcoholes olefínicos que pueden convertirse de esta manera en clorohidrinas apropiadas como materiales de partida para la presente invención, están los siguientes: 2-metil-2-propen-1-ol; 3-buten-1-ol; 4-penten-1-ol; 4-penten-2-ol; 3-metil-3-buten-1-ol; 3-metil-3-buten-2-ol; 5-hexen-3-ol; 4-metil-4-penten-2-ol; 2,3-dimetil-3-buten-2-ol; 6-hepten-3-ol; 2-metil-5-hexen-2-ol; 2,3-dimetil-4-penten-2-ol; 1-octen-4-ol; 4-metil-1-hepten-4-ol; 3-etil-5-hexen-3-ol; 2,3-dimetil-5-hexen-3-ol; 1-nonen-4-ol; 2,3,4-trimetil-5-hexen-3-ol; 9-decen-1-ol; 4-propil-1-hepten-4-ol; 5,9-dimetil-8-ocden-3-ol; y 3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-ol.

El método descrito inmediatamente en lo que antecede, para preparar los cetales cíclicos substituí-



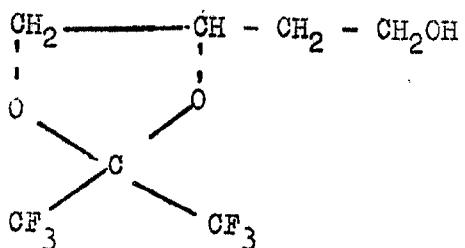
dos con hidroxilo, materia objeto, se ilustra mediante el paso de reacción III del Ejemplo 1 y mediante el Ejemplo 2. Los pasos I y II del Ejemplo 2 ilustran un método alternativo que puede usarse para preparar el

5 cloroalcanodiol deseado.

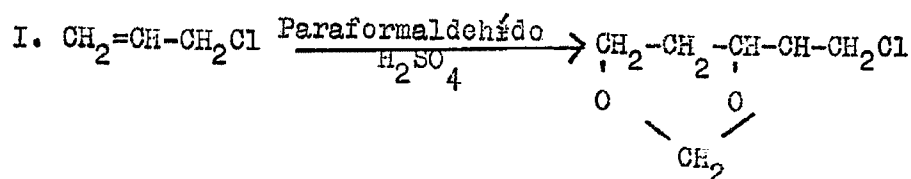
EJEMPLO 11

Preparación de 2,2-bis(Trifluometil)-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxolano.

10

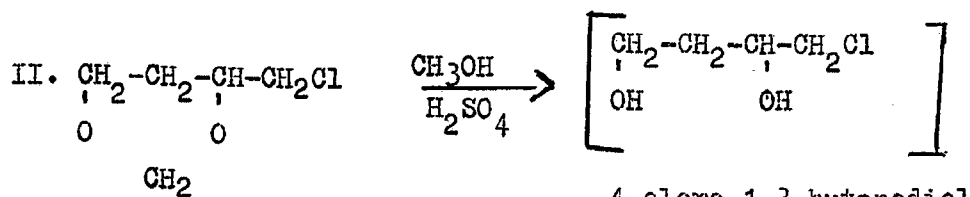


15



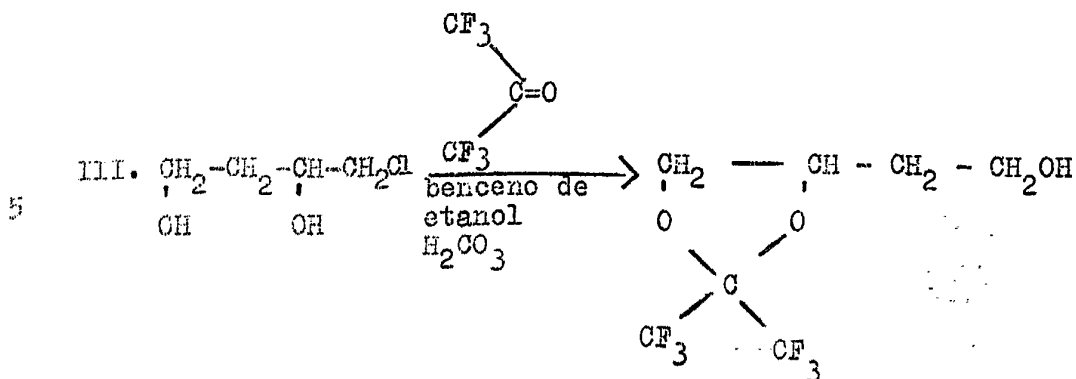
4-clorometil-1,3-dioxano

20



4-cloro-1,3-butanodiol

25



10 Se elaboró 4-clorometil-1,3-dioxano en un
 rendimiento de aproximadamente 25 por ciento mediante
 el método que se proporciona en la literatura C. C.
 Price y otros, Diario de la Sociedad Americana Quimica,
 72, 5335-5336 (1950) 7. Debido a que el 4-cloro-1,3-
 butanodiol intermedio se esperaba que fuera inestable,
 15 las reacciones II y III anteriormente citadas, se lle-
 varon a cabo en un paso sin aislamiento del 4-cloro-
 1,3-butanodiol. Los detalles del procedimiento ilus-
 trado en lo que antecede, son los siguientes:

20 Una muestra de 27,4 gramos de 4-clorometil-
 1,3-dioxano (0,2 moles) se disuelve en 100 mililitros
 de metanol y se añaden 2,6 gramos de ácido sulfúrico
 concentrado. La solución se hierve y de esta manera se
 concentra hasta la mitad de su volumen. Esto se repi-
 te varias veces hasta que se completa la hidrólisis.
 25 El solvente luego se evapora a presión atmosférica,

412623



se añaden 60 mililitros de benceno y la mezcla se agi-
ta magnéticamente. El aducto de hexafluoroacetona/eta-
nol, que contiene 0,8 gramos de hexafluoroacetona por
gramo, se añade luego (52 gramos = 0,225 moles), segui-
do por 26,0 gramos de carbonato de potasio (0,19 mo-
les). La mezcla se agita a temperatura ambiente duran-
te 48 horas. El producto se divide con la ayuda de
100 mililitros de agua y 40 mililitros de benceno. La
fase acuosa se extrae dos veces con 50 mililitros de
benceno cada vez y las fases de benceno se combina.
La fase de benceno se lava tres veces con 50 mililitros
de una solución de carbonato de sodio al 5 por ciento
y tres veces con 100 mililitros de agua. El benceno
se evapora bajo un vacío moderado a temperatura de
40° a 50°C., y se obtienen 27,3 gramos del producto
(rendimiento del 53,7 por ciento). El producto, el 2,2-
bis(trifluometil)-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxolano se
destila a temperatura de 94° a 96°C./18 milímetros de
mercurio. El rendimiento del producto destilado es de
45 por ciento. El índice de refracción es 1.36053
(20°C. El análisis del producto destilado dos veces,
es el siguiente:

Encontrado: C	33,18%	Calculado: 33,08%
H	3,44%	3,17%
F	44,40%	44,86%

412623

29

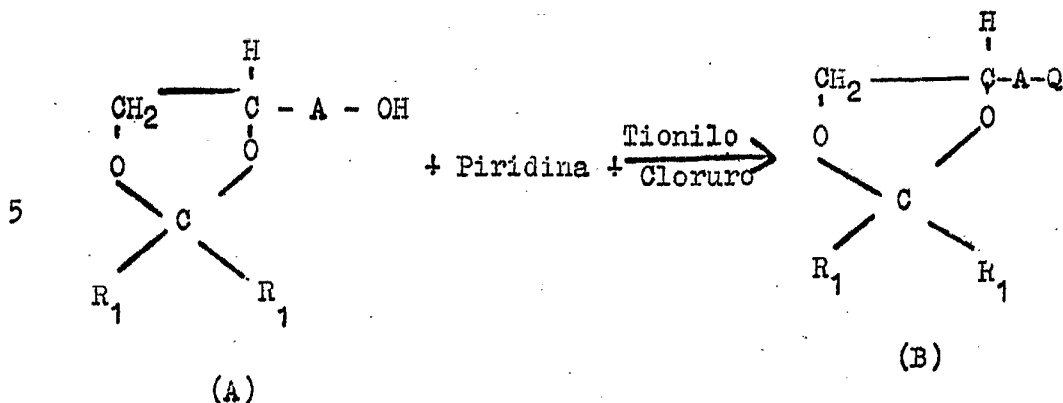


por gramo, se añade luego (exceso del 50 por ciento, 0,15 moles). La solución se agita vigorosamente en presencia de carbonato de potasio finamente molido (0,15 moles) durante 48 horas a temperatura ambiente. El producto se divide entre benceno y agua y la capa de benceno se lava varias veces con una solución al 5 por ciento de carbonato de sodio. La evaporación del solvente rinde el producto. Este puede purificarse mediante destilación al alto vacío.

10 Los compuestos representados mediante la fórmula (IV) anterior, en donde R_2 y/o R_3 es haloalquilo, R_7 y R_8 son H, se pueden preparar a partir del alcohol de dioxolanilo correspondiente o cetales cíclicos substituídos con hidroxilo que se han descrito en lo que
15 antecede y que se ejemplifican en los ejemplos mediante las distintas reacciones diferentes. Cuando el R_2 y/o R_3 es cloroalquilo, es aplicable la siguiente reacción general, usando un peso molar igual de piridina y un exceso molar leve de cloruro de tionilo a temperatura de aproximadamente 10°C. La reacción se completa
20 elevando la temperatura hasta 100°C.

25.

22.3.73.



10 A en las fórmulas anteriores, es un radical de alquileno lineal o no lineal que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Q es cloro y R₁ es como se ha definido en lo que antecede, con relación a la fórmula (IV). El producto (B) se purifica mediante extracción acuosa y destilación al vacío.

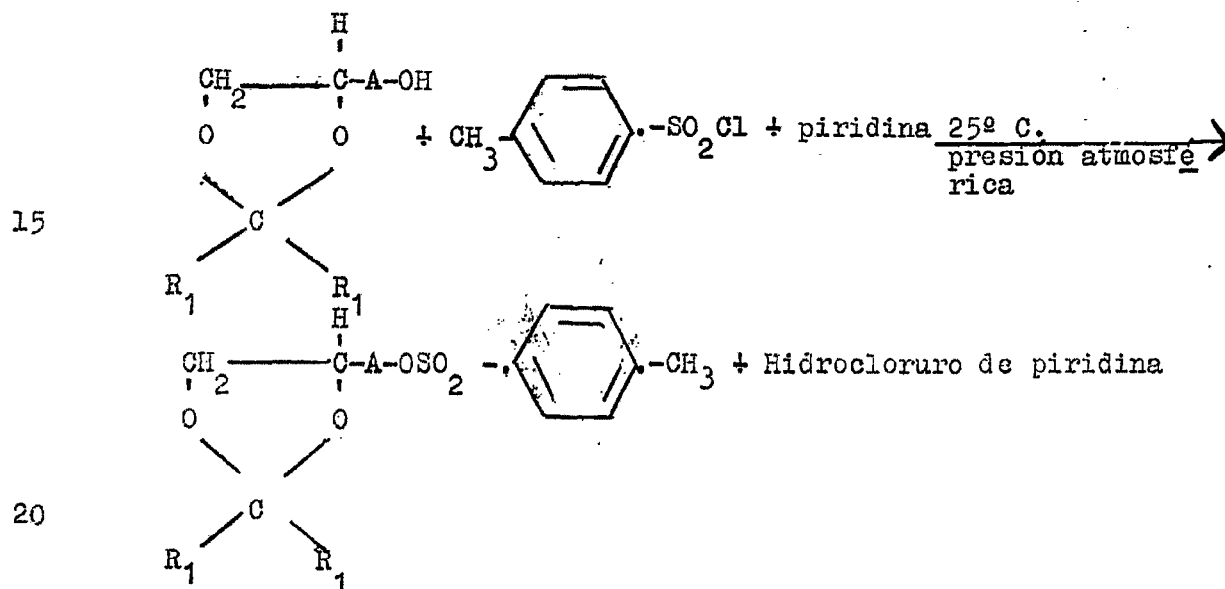
15 Para preparar los compuestos de dioxolano materia objeto en donde O en la fórmula B anterior es yodo o flúor, es ventajoso pasar a través del derivado de tosilato del compuesto de dioxolano apropiado. Por ejemplo, una muestra de 2,2-bis(clorodifluometil)-4-p-
 20 toluen-sulfoniloxi-metil-1,3-dioxolano se disuelve en cuatro partes de acetamida de dimetilo y se trata durante 24 horas con un exceso de cloruro de potasio a temperatura de aproximadamente 150°C. El producto se aísla mediante filtración y destilación al vacío. El
 25 derivado de yodo [éste es cuando Q en la fórmula (B)

412623



de yodo⁷ puede prepararse por ejemplo, disolviendo un derivado de tosilato de dioxolano apropiado en acetona y calentándose durante 24 horas a temperatura de 100°C., con un exceso de yoduro de sodio. El producto resultante se filtra luego y se destila al vacío. Otro solvente que puede usarse en la reacción anterior es, por ejemplo, la dimetilformamida.

Los compuestos de tosilato requeridos anteriormente citados pueden prepararse mediante el siguiente método general:



A, y R₁ son como se han identificado en lo que antecede en relación con la fórmula (A).

25. Cuando Q en la fórmula (B) es bromo, puede

412623

29



prepararse mediante tratamiento de un alcohol de dioxo-
lanilo apropiado con un exceso de HBr a temperatura ele-
vada (de 60° a 100°C.). El producto resultante se pu-
rifica mediante extracción acuosa y destilación al va-
cío.

Será evidente para aquellas personas expertas
en el ramo presente, que el método anteriormente des-
crito para preparar los compuestos de dioxolano perha-
logenados 4-substituídos, materia objeto, también es
aplicable directamente a la preparación de dioxolanos
substituídos con 5-haloalquilo y 4,5-bis(haloalquilo)
mediante reposición del reactivo inicial de dioxolano
y el ajuste evidente de la concentración molar de los
reactivos, a fin de proporcionar la mono- ó di-substi-
tución. Por ejemplo, un dioxolano perhalogenado substi-
tuido con 5-hidroxi-alquilo apropiado o un dioxolano per-
halogenado substituído con 4,5-bis(hidroxi-alquilo) pue-
de usarse como el reactivo inicial cuando sea indica-
do.

Los siguientes ejemplos 13 a 15 ilustrarán
adicionalmente la preparación de los compuestos mate-
ria objeto que contienen un grupo de haloalquilo en
la posición 4.

EJEMPLO 13

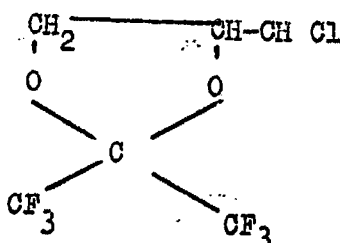
25

22.3.73

412623 29



2,2-bis(trifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano



5

10

15

20

Se purifica la 1,2-diclorohidrina de glicerol comercial, mediante destilación (temperatura de ebullición de 80°C./20 milímetros de mercurio). Una muestra de 25,5 gramos (0,2 moles) se trata con hexafluoroacetona a temperatura de 30° a 40°C., hasta que se recogen 28,5 gramos (86 por ciento de la cantidad teórica). Se añaden carbonato de potasio (0,2 moles) y 120 mililitros de hexano a temperatura de 30°C., y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se mezcla con agua y la fase acuosa se extrae con hexano. La solución de hexano se lava con agua y se depura al vacío. Se obtienen 12,6 gramos de un producto líquido incoloro. El producto se destila a temperatura de 50° a 53°C./22 milímetros de mercurio para rendir el 2,2-bis(trifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano.

Análisis:

25 (En porcentaje) C, 27,52; H, 2,14; Cl, 13,93; F, 43,75



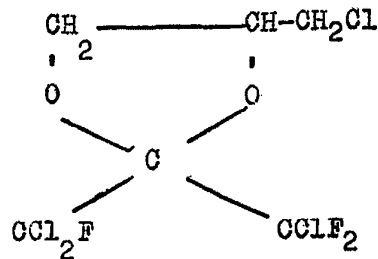
Calculado para $C_6H_5ClF_6O_2$

(Peso Molecular 258,6);

C, 27,87; H, 1,95; Cl, 13,71; F, 44,09

EJEMPLO 14

2-Clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-clorometil-1,3-dioxolano



Una muestra de 6,0 gramos de 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (0,021 moles) se mezcla con 1,9 gramos de piridina (0,024 moles) y se trata con 2,8 gramos de cloruro de tionilo (0,024 moles) por gotas a temperatura de 0° a 8°C. Después de un período de 16 horas a temperatura de 25°C., la temperatura se eleva hasta 90° a 105°C., durante aproximadamente 6 horas, el producto de reacción se disuelve en 35 mililitros de benceno y la solución se lava con varias porciones de agua de 10 mililitros y carbonato de sodio al 3 por ciento. La depuración al vacío del solvente proporciona 5,8 gramos del producto crudo

412623

29



(91 por ciento). La destilación fraccionada a 72°C./
1,0 milímetros de mercurio proporciona 3,3 gramos de
2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-clorometil-
1,3-dioxolano.

5 Análisis

(en Porcentaje) C, 23,74; H, 2,06; Cl, 45,82; F, 18,56

Calculado para $C_6H_5Cl_4F_3O_2$

(Peso molecular de 275,90):

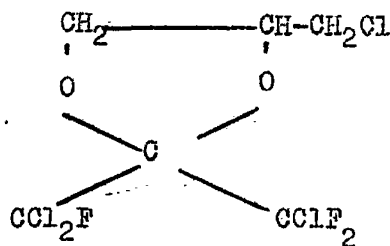
C, 23,40; H, 1,64; Cl, 46,05; F, 18,51

10 Índice de Refracción de: 1,45088 (a temperatura de
20°C.)

EJEMPLO 15

2,2-bis(clorodifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano

15



20

Una muestra de 6,0 gramos de 2,2-bis(clorodi-
fluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (0,022 moles)
se mezcla con 1,9 gramos de piridina (0,024 moles) y
se trata con 2,8 gramos de cloruro de tionilo (0,024
25 moles) a temperatura de 0° a 10°C. Después de un perío-



do de 16 horas a temperatura de 25°C., la temperatura se eleva a 90° a 105°C., durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se disuelve en 35 mililitros de benceno y se lava con varias porciones de 10 mililitros de agua y carbonato de sodio al 3 por ciento. La depuración al vacío y la destilación a 53°C./1,1 milímetros de mercurio, rinde 3,6 gramos de 2,2-bis(cloro-difluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano.

Análisis:

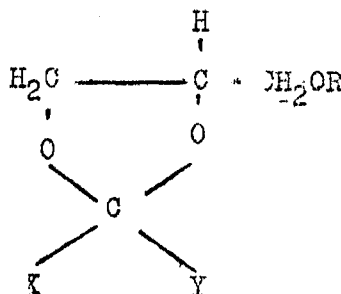
(En Porcentaje) C, 24,53; H, 2,06; Cl, 36,36; F, 26,28

Calculado para $C_6H_5Cl_3F_4O_2$ (Peso Molecular de 291,45):

C, 24,73; H, 1,73; Cl, 36,9; F, 26,08

Índice de Refracción: 1,41856 (a temperatura de 20°C.)

La patente Norteamericana Número 3.480.335 expedida el 6 de enero de 1970, también da a conocer un método para preparar los compuestos de dioxolano sustituidos con 4-hidroxilo, que pueden usarse como precursores en la preparación de algunos de los compuestos de la presente invención. Esta patente da a conocer compuestos que quedan dentro de la estructura

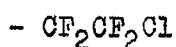
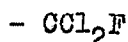
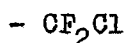


41262329



en donde X e Y son perfluoalquilo o perclorofluoalquilo, ambos de 1 a 5 átomos de carbono y R puede ser hidrógeno. Son ilustrativos de los radicales de perclorofluoalquilo en las posiciones X e Y los siguientes:

5

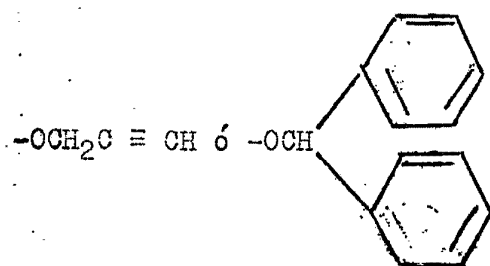


Los compuestos de la presente invención se preparan mediante varias reacciones diferentes, involucrando el hacer reaccionar uno de los derivados de hidroxilo de los compuestos de dioxolano perhalogenados anteriormente definidos (que en la presente se describen también como alcoholes de dioxolanilo) con uno o más reactivos apropiados.

15

Los compuestos de la presente invención en donde R_6

20

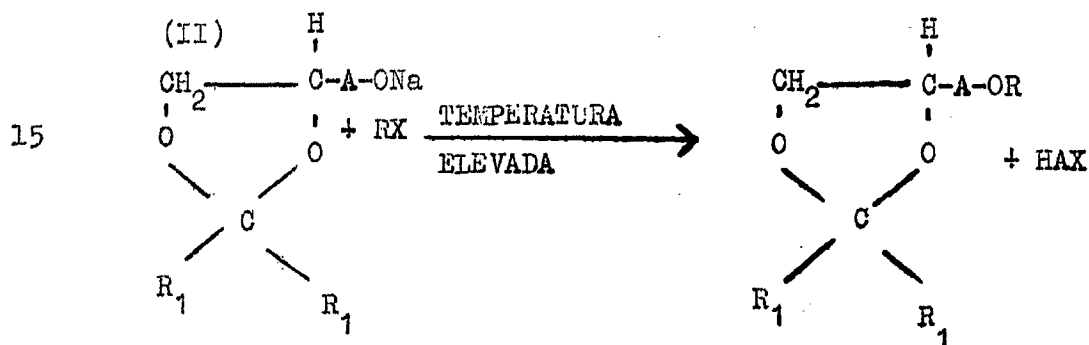
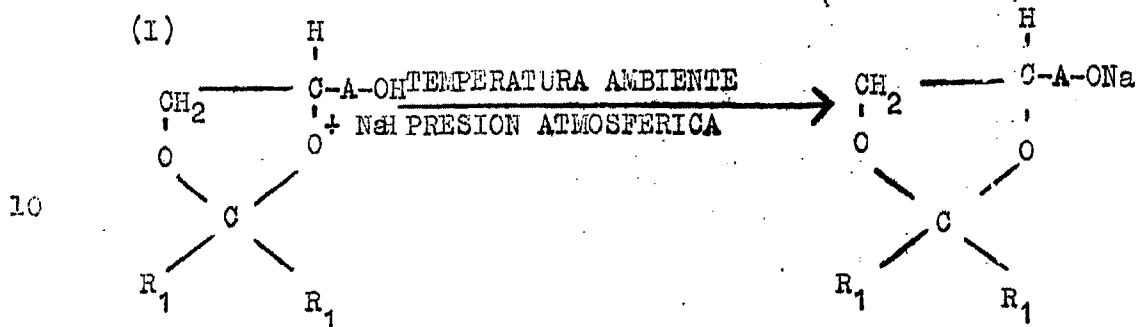


pueden prepararse conve-

25

nientemente mediante la síntesis de éter de Williamson empleando un alcohol de dioxolanilo apropiado o un ha-

luro de alquililo o de arilalquilo y una fuente de ál-
cali. En particular, se ha determinado que una fuente
conveniente de álcali es una dispersión de hidruro de
sodio en aceite mineral. Esta reacción puede represen-
5 tarse mediante las siguientes ecuaciones generales:



20 X en la fórmula anterior representa un átomo de halógeno que tiene un peso atómico de cuando mucho aproximadamente 80 y R es un radical de alquililo o de arilalquilo apropiado, R₁ y A son iguales a lo definido en relación con la fórmula (IA). La serie de
25 reacciones anteriormente citadas, se llevan a cabo usan

412623

29



do las relaciones molares esencialmente iguales de los reactivos. Puede usarse un exceso de haluro si es indicado. En la reacción general (II) anterior, se lleva a cabo a presión atmosférica a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente 40°C., a 150°C., dependiendo de la temperatura de ebullición del reactivo de haluro o del solvente usado. Por ejemplo, puede usarse tolueno como un solvente de reacción. Los productos preparados tal como se ha señalado en lo que antecede, por lo general se purifican mediante destilación.

Los derivados de carbonato de la presente in-

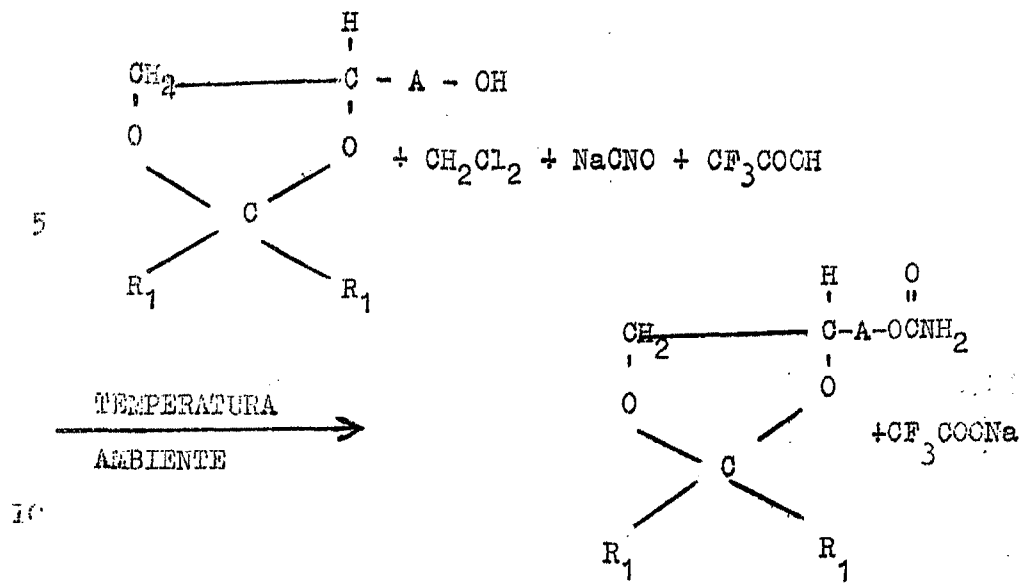
vención en donde R_3 es $\begin{matrix} O \\ || \\ -O-C- \end{matrix} NH_2$, pueden prepararse fácilmente mediante el procedimiento de Loew y Homandy (Diario de la Química Orgánica 28, 3421 (1963)). Este procedimiento involucra hacer reaccionar aproximadamente un mol de uno de los alcoholes de dioxolanilo apropiados anteriormente descritos, en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno, con aproximadamente dos moles de cianato de sodio, seguido por la adición lenta de aproximadamente dos moles de un ácido fuerte, tal como ácido trifluoacético. Esta reacción puede representarse mediante la siguiente ecuación general:

25

22.3.73

412623⁹

MAR 1973



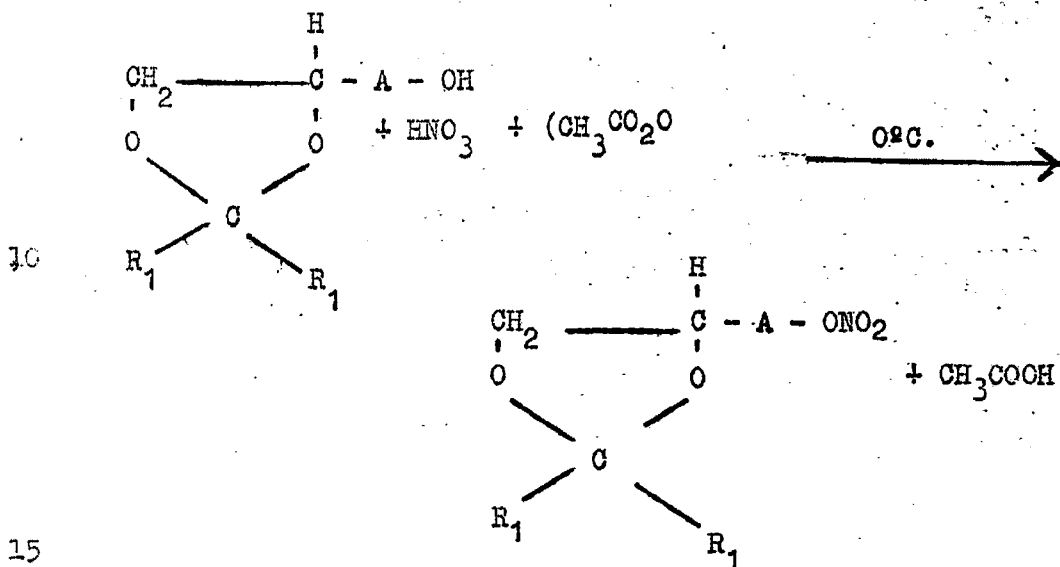
A y R₁ son iguales que lo definido en lo que antecede, con relación a la fórmula (IA). Esta reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente 20°C., hasta la temperatura de ebullición del dicloruro de metileno. Los carbamatos materia objeto si es que son sólidos, pueden recristalizarse de un solvente aromático de un alcohol inferior. Si es un líquido, puede purificarse mediante extracción o cromatografía.

Los compuestos de nitrato de la presente invención se preparan fácilmente mediante procedimientos de nitración normales. Un alcohol de dioxolanilo apropiado, tal y como se describe en lo que antecede, se

412623²⁹

hace reaccionar con una mezcla de ácido nítrico y de anhídrido acético a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Esta reacción puede representarse mediante la siguiente ecuación general:

5



15

A y R₁ son iguales a lo definido en lo que antecede, con relación a la fórmula (IA). Los nitratos materia objeto pueden purificarse mediante lavado acuoso y tratamiento con carbono activado.

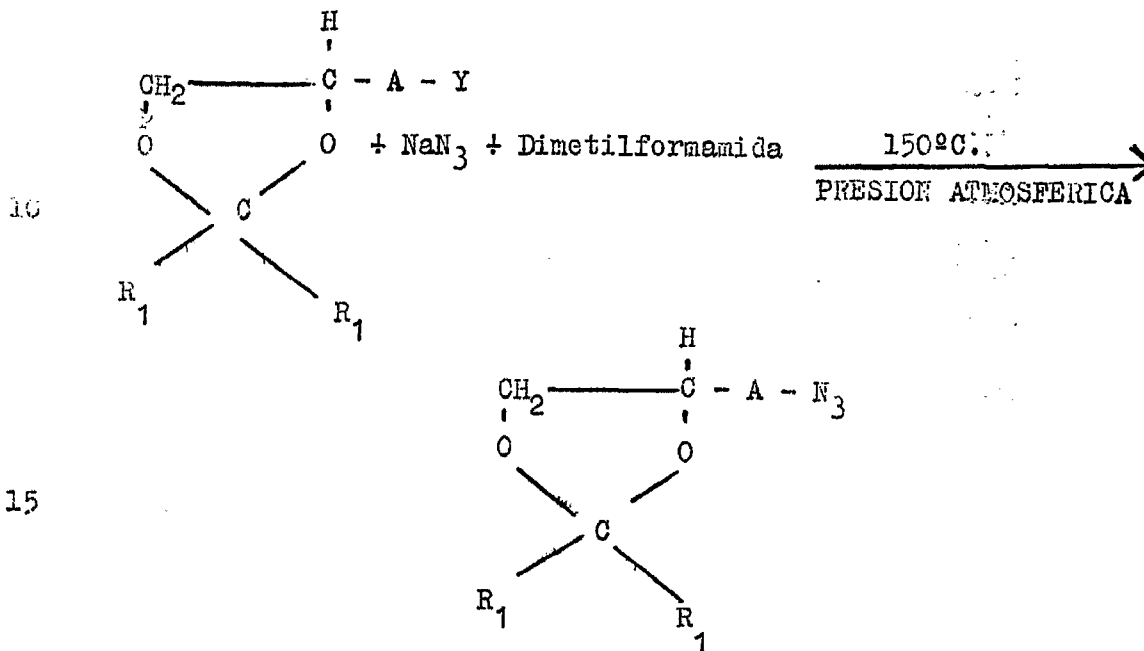
20

Los derivados de azida materia objeto de los compuestos de dioxolanilo presentes, pueden prepararse mediante desplazamiento de un grupo de éster por medio de un anión de azida. Esta reacción puede llevarse a cabo fácilmente con una relación molar aproximada-

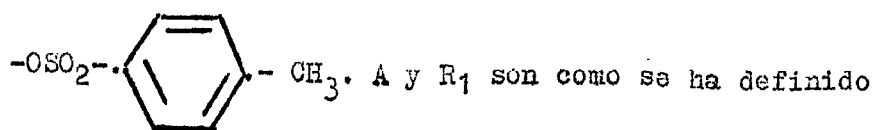
25



mente igual de los reactivos en un solvente polar, tal como dimetilformamida, a su temperatura de ebullición, o justamente menor a temperatura de ebullición del solvente polar usado. Esta reacción puede representarse mediante la siguiente ecuación:



20 Y en la fórmula anterior es halógeno, tal como cloro ó



25 en lo que antecede con relación a la fórmula (IA). Los

412623

29

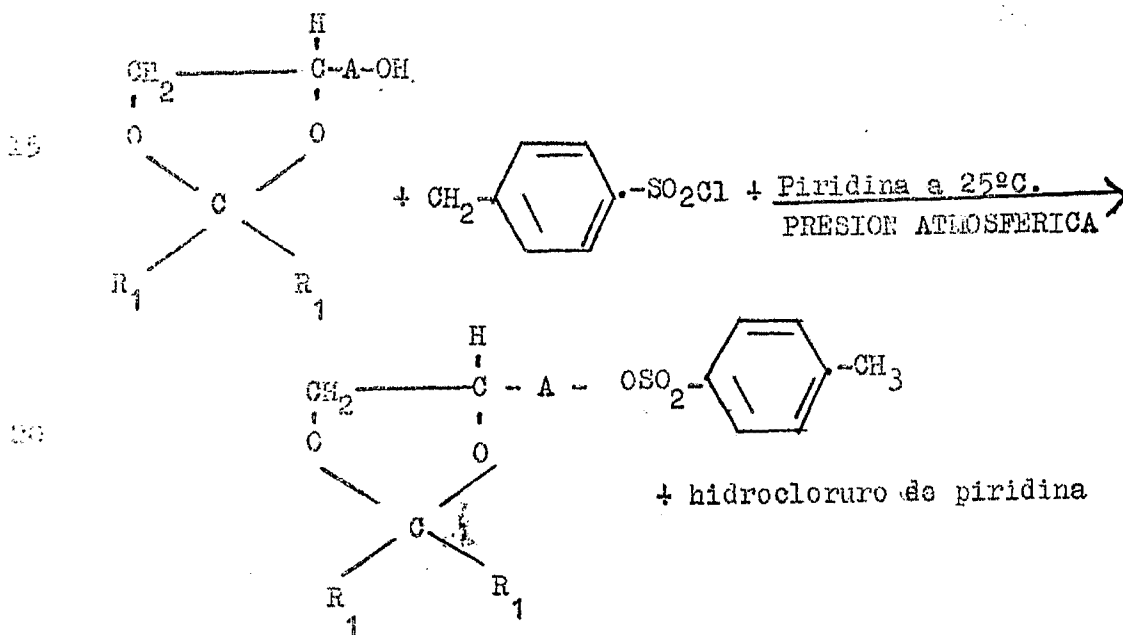


compuestos de azida presentes pueden purificarse mediante destilación al vacío.

Los derivados del éster materia objeto, por

5 ejemplo, cuando R_6 es $-\text{OSO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$ pueden

prepararse fácilmente haciendo reaccionar aproximadamente un mol de cloruro de ácido con aproximadamente un mol de un alcohol de dioxolanilo apropiado, en presencia de piridina, tal y como se representa mediante la siguiente ecuación general:



25 A y R_1 son como se ha definido en lo que antecede, con

412623

29

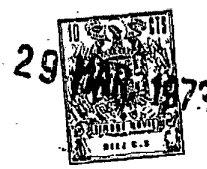


relación a la fórmula (1). Los derivados de éster materia objeto pueden purificarse mediante recristalización de un alcohol inferior, o de un solvente aromático.

5 Los compuestos de carbamato N-sustituídos de la presente invención pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar uno de los alcoholes de dioxolani-
10 lo anteriormente descritos, dependiendo del producto deseado, con un peso molar igual de un compuesto de isocianato apropiado. La reacción puede llevarse a cabo con o sin el uso de un medio de reacción adicional. Si es indicado un solvente de reacción puede usarse uno tal como benceno y la reacción se lleva a cabo más o menos a la temperatura de ebullición del benceno.

15 Entre los reactivos de isocianato que pueden usarse están isocianato de p-clorofenilo, isocianato de isopropilo, isocianato de ciclohexilo e isocianato de p-tolilo.

20 Será evidente para aquellas personas expertas en el ramo que los métodos anteriormente descritos para preparar los compuestos de dioxolano perhalogenados 4-sustituídos materia objeto, también son directamente aplicables a la preparación de los dioxolanos 4- y 5-sustituídos mediante reposición del reactivo
25 de dioxolano inicial con un reactivo inicial difuncio-



412623

nal apropiado y el ajuste evidente de la concentración molar de los reactivos, a fin de proporcionar la doble sustitución. Por ejemplo, puede usarse un dioxolano perhalogenado sustituido con 4,5-bis(hidroxi)alquilo) apropiado como el reactivo inicial cuando sea indicado.

Entre los compuestos de dioxolano halogenado sustituidos novedosos de la presente invención, están por ejemplo:

- 10 2,2-bis(clorodifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano;
- 2,2-bis(trifluometil)-4-difenilmetoximetil-1,3-dioxolano;
- 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-propiniloximetil)-1,3-dioxolano;
- 15 2,2-bis(trifluometil)-4-(N-fenilcarbamoiloximetil)-1,3-dioxolano;
- 2,2-bis(trifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano;
- 20 2,2-bis(trifluometil)-4-azidometil-1,3-dioxolano;
- p-toluensulfonato de 2,2-bis(trifluometil)-1,3-dioxolano-4-ilmetilo; nitrato de 2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dioxolano-4-ilmetilo; 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano; 2,2-bis(trifluometil)-4-(3-carbamoiloxipropil)-1,3-dioxolano; 2,2-
- 25

412623⁷⁹



5,5-trimetil-2,2-bis(trifluometil)-1,3-dioxolan-4-pentanol (producto del Ejemplo 8) se disuelve en 5 partes de dicloruro de metileno y se trata con 0,2 moles de cianato de sodio y por gotas con 0,2 moles de ácido trifluoacético. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura de 35° a 40°C., se filtra y el filtrado se lava varias veces con agua hasta quedar neutral. La evaporación del solvente del filtrado rinde el producto. El producto se purifica haciéndose pasar a través de una columna de gel de sílice y elución mediante benceno y metanol.

EJEMPLO 17

Nitrato de 2,2,-Bis(Clorodifluometil)-1,3-Dioxolan-4-ilmetilo

34 mililitros de ácido nítrico (96 por ciento), se añaden lentamente a 43 mililitros de anhídrido acético enfriado. Luego se añaden por gotas 14,8 gramos de 2,2-bis(clorodifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano con agitación magnética a través de un período de 30 minutos, con ácido mezclado enfriado (de 0° a -10°C.).

Se agita durante un período adicional de 25 minutos.

La mezcla de reacción se inunda con 250 mili-

412623^o



litros de agua de la llave fría, formando una capa líquida inferior pequeña.

5 La extracción con éter (3 veces con 75 mililitros), removi6 la capa inferior y toda la coloración amarilla.

La solución de éter se lava varias veces con agua y luego se seña sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en un evaporador giratorio.

10 El residuo turbio se redisuelve mediante éter, se trata con Na_2SO_4 , se decanta y se evapora como anteriormente. El producto de color amarillo nuevamente se disuelve en éter y se trata con carbono activado (DARCO G-60) se filtra (hasta quedar incoloro) y se vuelve a evaporar para rendir el producto anteriormente mencionado.

Análisis Encontrado: N, 4,15%

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_4\text{NO}_5$

(Peso Molecular de 318,02):

N, 4,40%

20

EJEMPLO 18

p-Toluensulfonato de 2,2-Bis(Trifluometil)-1,3-Dioxolan-4-ilmetilo

25 El 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, 30,0 gramos (0,125) se disuelve en 40 mili

412623

29



litros de piridina y se añaden 26,2 gramos de cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas.

El producto se disuelve en cloroformo, se extrae con agua y carbonato de sodio y el solvente se evapora. El producto resultante luego se recristaliza en alcohol de isopropilo para rendir el p-toluensulfonato de 2,2-bis(trifluometil)-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (temperatura de fusión de 57 a 58,5°C.).

10 Análisis Encontrado:

(En porcentaje) C, 39,68; H, 3,10; F, 28,90; S, 8,15

Calculado para $C_{13}H_{12}F_6O_5S$

(Peso Molecular de 394,3):

C, 39,60; H, 3,07; F, 28,91; S, 8,13

15

EJEMPLO 19

2,2-Bis(Trifluometil)-4-Azidometil-1,3-Dioxolano

Una muestra de 14,00 gramos de 2,2-bis(trifluometil)-4-tosiloximetil-1,3-dioxolano (temperatura de fusión de 58° a 60°C.) se disolvió en 40 mililitros de dimetilformamida y se añadieron 4,85 gramos de NaN_3 . La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura de 140° a 149°C. durante 3,5 horas. El producto se diluyó con benceno y se filtró. El filtrado se lavó completamente con agua, se depuró al vacío y se destiló.

22.3.73

- 54 -

29
412623



El producto, el 2,2-bis(trifluometil)-4-azidometil-1,3-dioxolano, tiene una temperatura de ebullición de 78°C./20 milímetros de mercurio y un índice de refracción de 1,37447 a temperatura de 20°C.

5 Análisis Encontrado:

(En Porcentaje) C, 26,95; H, 1,73; N, 16,06

Calculado para $C_6H_6F_6N_3O_2$

(Peso Molecular de 265,1):

C, 27,18; H, 1,90; N, 15,84

10

EJEMPLO 20

2,2-Bis(Trifluometil)-4-Carbamoiloximetil-1,3-Dioxolano

Una mezcla de 15 gramos de 2,2-bis(trifluo-
15 metil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (0,0625 moles),
8,12 gramos de NaOCN (0,125 moles) y 75 mililitros
de dicloruro de metileno se agita a temperatura de
25° a 35°C. mientras que se añaden por gotas 14,3
gramos de ácido trifluoacético. La mezcla se agita
20 durante 16 horas a temperatura de 40°C. El producto se
filtra y la torta del filtro se lava con dicloruro
de metileno. El filtrado se lava con agua y se seca
sobre Na_2SO_4 antes de la depuración al vacío. El pro-
ducto de reacción se recrystaliza a partir de 1 parte
25 de benceno para rendir 2,2-bis(trifluometil)-4-carba-

412623²⁹



moiloximetil-1,3-dioxolano (temperatura de fusión de 52° a 54°C.).

Análisis Encontrado:

(En Porcentaje) C, 29,77; H, 2,65; F, 40,40; N, 4,92

5 Calculado para $C_7H_7F_6NO_4$

(Peso Molecular de 283,13):

C, 29,69; H, 2,49; F, 40,26; N, 4,94

EJEMPLO 21

10 2,2-Bis(Trifluometil)-4-(N-fenilcarbamoiloximetil)-
1,3-Dioxolano

El 2,2-Bis(trifluometil)-4-hidroximetil-
1,3-dioxolano, 60 gramos, (0,25 moles) se mezcla con
28,3 gramos (0,24 moles) de isocianato de fenilo en
15 un condensador de reflujo y un tubo secador. La mez-
cla de reacción se calienta a temperatura de 75° a
80°C. durante 17 horas. El producto se solidifica des-
pués de dejarse reposar a temperatura ambiente. Se
absorbe en 1 parte de benceno caliente y se filtra en
20 caliente (insolubles: 3,6 gramos). Se añade al filtra-
do una parte de benceno y el producto se cristaliza a
0°C. La filtración, secado, y lavado con solvente con
hexano-benceno proporciona un producto cristalino
blanco. El filtrado se evapora y proporciona 21,2 gra-
25 mos de sólidos. Este se lava con benceno y hexano, se

412623

29



disuelve en caliente, se trata con carbono activado y se cristaliza a temperatura de 0°C. Ambas cosechas cristalinas se combinan y se analizan después de secarse al vacío a temperatura de 50°C. durante 24 horas.

5 El producto se identifica como 2,2-bis(trifluometil)-4-(N-fenilcarbamoiloximetil)-1,3-dioxolano (temperatura de fusión de 71° a 72,5°C.).

Análisis Encontrado:

(En porcentaje) C, 43,42; H, 2,91; F, 31,65; N, 3,86

10 Calculado para $C_{13}H_{11}F_6NO_4$

(Peso Molecular de 359,2):

C, 43,45; H, 3,09; F, 31,74; N, 3,90

EJEMPLO 22

15 2,2-Bis (Trifluometil)-4-(2-Propiniloximetil)-1,3-Dioxolano

Se preparó una solución de 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, 12,0 gramos (0,05 moles) en 50 mililitros de tolueno. Se añaden 2,25 gramos de hidruro de sodio-aceite mineral (53,5 por ciento activo, 0,05 moles) a temperatura de 24° a 33°C. La mezcla resultante se agita hasta que cesa la formación de espuma. Luego se añade un exceso de bromuro de propargilo (15,6 mililitros, calculado: 3,9 mililitros)

20 y la mezcla se calienta a temperatura de 55° a 65° C.

412623²⁹ MAR 1977



durante aproximadamente 6,5 horas.

La solución resultante se filtra, se lava con agua, se clarifica mediante filtración a través de Super Gel y se depura al vacío (terminal: 70°C./70 milímetros de mercurio).

El producto de reacción se destila a temperatura de 48°C./0,2 milímetros de mercurio en una columna de 7,62 centímetros llena con un empaque de acero inoxidable para rendir 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-propiniloximetil)-1,3-dioxolano.

Análisis Encontrado:

(En Porcentaje) C, 39,09; H, 3,29; F, 41,14

Calculado para $C_9H_8F_6O_3$

(Peso Molecular de 278,15)

C, 38,85; H, 2,9; F, 41,0

Índice de Refracción: 1,36986 (20°C.)

EJEMPLO 23

2,2-Bis(Trifluometil)-4-Difenilmetoximetil-1,3-Dioxolano

Una muestra de 12 gramos (0,05 moles) de 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano en 50 mililitros de tolueno se trata con 1,93 gramos de hidruro de sodio-aceite mineral (53,4 por ciento, 0,043 moles) a temperatura de 25° a 33°C. La sal de

412623²⁹



sodio se agita durante dos horas a temperatura de 35°C.
Se añade bromuro de benceno hidrilo, 10,6 gramos (0,043 moles) a temperatura de 37°C. y luego la temperatura se eleva hasta de 75° a 95°C. durante tres horas. La
5 mezcla se filtra y el filtrado se lava con agua. La depuración al vacío proporciona un aceite que se disuelve en metanol y se clarifica filtrándose a través de Super Cel. El rendimiento del producto es de 17,0 gramos en este punto. Se destila una prueba preliminar
10 en una columna de 10,16 centímetros llena con empaque de acero inoxidable, el resto sin columna empacada. El producto obtenido se destila a temperatura de 137°C. bajo presión de 0,45 milímetros de mercurio para rendir el 2,2-bis(trifluometil)-4-difenilmetoximetil-1,3-dioxolano.
15

Análisis Encontrado:

(En Porcentaje) C, 55,99; H, 4,45; F, 28,51

Calculado para $C_{19}H_{16}F_6O_3$

(Peso Molecular de 406,32):

20 C, 56,1; H, 3,97; F, 28,1

Indice de Refracción: 1,48003 (20°C.)

EJEMPLO 24

25 2,2-Bis(Clorodifluometil)-4-Carbamoiloximetil-1,3-Dioxolano.

412623

29



Una muestra de 15 gramos de 2,2-bis(clorodi
fluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (0,055 mo-
les) se disuelve en 75 mililitros de cloruro de metile-
no y se añaden 7,16 gramos de cianato de sodio (0,11
5 moles). Se añade por gotas con agitación a temperatu-
ra de 23° a 33°C., ácido trifluoacético, 12,6 gramos
(0,11 moles). La temperatura luego se eleva hasta 40°C.
y la agitación se continúa durante 18 horas. El pro-
ducto se filtra y el filtrado se lava con agua hasta
10 quedar neutral. La depuración al vacío proporciona un
rendimiento cuantitativo de los productos crudos que
se solidificaron parcialmente. La filtración y la re-
cristalización de una mezcla de benceno y hexano y
una vez de ciclohexano, rinde 2,2-bis(clorodifluome-
15 til)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano (temperatura
de fusión de 56° a 57°C).

Análisis Encontrado:

(En porcentaje) C, 27,88; H, 2,28; Cl, 22,88, F, 24,34
N, 4,44

20 Calculado para $C_7H_7Cl_2F_4NO_4$

(Peso Molecular de 316,03):

C, 27,16; H, 2,28; Cl, 22,90; F, 24,55;
N, 4,43

EJEMPLO 25

25 2,2-bis(Clorodifluometil)-4-N-(p-clorofenil)carbamoi



loximetil-1,3-dioxolano

El 2,2-Bis(clorodifluometil)-4-hidroximetil-
 1,3-dioxolano, 68,0 gramos (0,25 moles) se trata con
 36,8 gramos (0,24 moles) de isocianato de p-clorofeni-
 5 lo a temperatura de 75° a 80°C. durante un período de
 15 a 20 horas. El producto, el 2,2-bis(clorodifluometil)
 -4-N-(p-clorofenil)-carbamolloximetil-1,3-dioxolano
 se purifica mediante cristalización de benceno o de
 una mezcla de benceno y hexano y puede decolorarse me-
 10 diante tratamiento con carbono activado.

El procedimiento del Ejemplo 24 puede usar-
 se para la preparación de otros carbamato N-sustitui-
 dos, en donde el isocianato de isopropilo, isocianato
 de ciclohexilo y el isocianato de p-tolilo se substi-
 15 tuyen por isocianato de p-clorofenilo.

EJEMPLO 26

Carbamato de Alfa, alfa, 5-trimetil-2,2-bis(Clorodifluo-
 metil)-1,3-Dioxolan-4-Metanol.

20 Una solución de 31,5 gramos (0,1 mol) de al-
 fa, alfa, 5-trimetil-2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dio-
 xolan-4-metanol en 160 mililitros de dicloruro de me-
 tileno se trata con 13,0 gramos de cianato de sodio
 (0,2 moles) mientras que se añaden por gotas 22,6 gra-
 25 mos de ácido trifluoacético (0,2 moles). La reacción

29
412623



se lleva a cabo a temperatura de 25° a 35°C. durante
24 horas. Después de completarse la reacción, se aña-
de una pequeña cantidad de agua para disolver las sales
y la solución de dicloruro de metileno se separa y se
5 extrae una vez más con agua. La depuración al vacío
rinde el producto, el carbamato de alfa, alfa, 5-trime-
til-2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dioxolan-4-metanol.
El producto se purifica mediante cristalización de una
mezcla de benceno y hexano.

10 El alcohol de dioxolanilo usado en lo que
antecede en este ejemplo puede obtenerse mediante el
método de la Solicitud de la Patente Norteamericana
Número de Serie 873.660 o mediante reacción del alco-
hol de óxido y con la perhalocetona apropiada, de
15 acuerdo con el método de la Patente Norteamericana
Número 3.488.335 tal y como se representa mediante
la siguiente ecuación general:



en donde R₁ es el radical de alquilo perhalogenado
deseado.

EJEMPLO 27

25 2,2-Bis(Clorodifluometil)-4,5-bis(1-Carbamoiloxietil)-

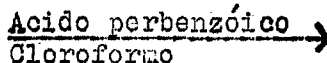


412623

1,3-Dioxolano.

Una solución de 33,1 gramos (0,1 mol) de 2,2-bis-(clorodifluometil)-4,5-bis(1-hidroxietyl)-1,3-dioxolano en 200 mililitros de dicloruro de metileno se trata con 13,0 gramos de cianato de sodio (0,2 moles) y 22,8 gramos de ácido trifluoacético (0,2 moles) de la misma manera que en el Ejemplo 26. El producto, el 2,2-bis(clorodifluometil)-4,5-bis-(1-carbamoiloxietil)-1,3-dioxolano se aísla y se purifica de la misma manera que en el Ejemplo 26.

El alcohol de dioxolanilo usado en lo que antecede en este ejemplo se prepara de 3-hexen-2,5-diol mediante la reacción representada mediante la siguiente ecuación general:



VIII

El dio de \u00f3xido (VIII) anterior se convierte en diol de dioxolanilo con la perhalocetona apropiada de acuerdo con el m\u00e9todo de la patente Norteamericana N\u00famero 3.488.335.

EJEMPLO 28

Nitrato de Butilo de 1-2,2-Bis(Clorodifluometil)-1,3

29 MAR 1973



412623

Dioxolan-4-ilo⁷

Se añaden lentamente 34 mililitros de ácido nítrico (96 por ciento) a 43 mililitros de anhídrido acético destilado. Luego se añaden por gotas con agitación a través de un período de 30 minutos a temperatura de 0°C. a -10°C., 17,1 gramos de 2,2-bis(clorodifluometil-4-(1-hidroxibutil)-1,3-dioxolano. Este alcohol de dioxolanilo se prepara de 1,2,3-hexanotriol y la cetona perhalogenada apropiada, usando el método dado a conocer en la solicitud de Patente Número de Serie 873,660. Se proporciona un período de reacción adicional de 25 minutos. La mezcla de reacción se añade a 250 mililitros de agua fría y se extrae con varias porciones de éter de 75 mililitros. La solución de éter del producto se lava completamente con agua, se trata con carbano activado y se seca sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación rinden nitrato de butilo de 1-2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dioxolan-4-ilo⁷.

20

EJEMPLO 292,2-Bis(Heptafluopropil)-4-Carbamoiloxi-metil-1,3-Dioxolano

Una solución de 44,0 gramos (0,1 mol) de 2,2-bis-(Heptafluopropil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano pre-

22.3.73

- 64 -



droxietyl)-1,3-dioxolano, 10 gramos (39,4 milimoles)
 se disuelve en 50 mililitros de cloruro de metileno y
 se trata con 5,12 gramos de cianato de sodio y por go-
 tas, con 9,0 gramos de ácido trifluoacético. La reac-
 5 ción se lleva a cabo a temperatura de 25° a 41°C. du-
 rante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 66
 horas. El producto se filtra y el filtrado se lava cin-
 co veces con 25 mililitros de agua. El solvente se de-
 pura al vacío y el producto crudo se trata a tempera-
 10 tura de 75° a 115°C/0,4 milímetros de mercurio para
 remover el subproducto y el material de partida. El
 rendimiento del producto en forma de jarabe es de 3,4
 gramos (71,5 por ciento). El producto se purifica ha-
 ciéndose pasar a través de una columna de gel de síli-
 15 ce y mediante elución con benceno y metanol. El rendi-
 miento del producto crudo es de 7,4 gramos (63 por
 ciento). El índice de refracción es de 1,38662 (20,4°C).
 El análisis es el siguiente:

Encontrado: C - 32,34%	Calculado: 32,35%
H - 2,91%	3,04%
F - 38,00%	38,41%
N - 4,79%	4,72%

EJEMPLO 31

25 2-Clorodifluometil-2-Diclorofluometil-4-Carbanilo-xi-

29
412623



metil-1,3-Dioxolano.

20 gramos de 2-clorodifluometil-2-dicloro-
fluometil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (0,069 moles)
se disolvió en 100 mililitros de dicloruro de metile-
5 no. Se añadió cianato de sodio (9 gramos, 0,138 moles).
La suspensión se agitó mientras que se añadían por go-
tas 15,7 gramos de ácido trifluoacético. La reacción
se llevó a cabo a temperatura de 40°C. durante 16 ho-
ras. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó, con agua
10 hasta quedar neutral. La remoción del solvente median-
te depuración al vacío proporcionó un rendimiento cuan-
titativo del producto que se solidificó parcialmente
al dejarse reposar. El producto se filtró y se recrís-
talizó de una mezcla de 1:1 de benceno y ciclohexano.
15 El rendimiento del producto crudo era de 12,4 gramos
(54 por ciento). El producto era un sólido blanco que
fundió a temperatura de 76° a 78°C.

Análisis Encontrado:

(En porcentaje): C, 25,38; H, 2,14; Cl, 31,86; F, 17,18;
20 N, 4,14

Cálculado para $C_7H_7Cl_3F_3NO_4$

(Peso molecular de 332,5):

C, 25,29; H, 2,12; Cl, 31,99; F, 17,14;

N, 4,21

25 Se usaron varios procedimiento de prueba en

27.3.73
MCM

el laboratorio para probar la actividad tranquilizante.
 Entre estas pruebas usadas están la "Prueba de Agresión Inducida por Choque" y "Prueba de Antagonismo a la Toxicidad de Amfetamina" que puede llevarse a cabo de la siguiente manera:

Agresión Inducida por Choque (ratones)

En este procedimiento, dos ratones se colocaron en una rejilla y la rejilla se electrificó durante dos minutos. Esto induce a los animales a adoptar un comportamiento agresivo entre sí. La cantidad de tiempo empleado en el pleito de cada par de ratones de control (inyectados con agua) se comparó con la cantidad de tiempo empleado en el pleito de los pares inyectados con la droga de prueba. Las drogas se administraron oralmente. Los tranquilizantes disminuyen el tiempo empleado en el pleito reduciendo la agresividad. Resultados: El compuesto 2,2-bis(clorodifluometil)-

4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano redujo el tiempo del pleito en 87 por ciento a 200 miligramos por kilogramos y en 68 por ciento a 100 miligramos por kilogramo.

El compuesto 2,2-bis(clorodifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano redujo el tiempo del pleito en 83 por ciento a

412623



200 miligramos por kilogramo y en 29 por ciento a 25 miligramos por kilogramo

Antagonismo a la Toxicidad de Amfetamina (ratones)

5 En esta prueba, se inyectaron diez ratones oralmente ya sea con agua (controles) o la droga de prueba y una hora después se inyectaron intraperitonealmente con amfetamina. La dosis de amfetamina es una dosis que ocasiona la muerte en de 80 a 100 por ciento de los ratones de control mediante estímulo excesivo del sistema nervioso simpático. A intervalos de 2 y 4 horas después de la inyección de amfetamina, se comparó el número de animales que quedaban vivos en cada grupo.

10 Resultados: El compuesto el 2,2-bis(clorodifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano, redujo la toxicidad a la amfetamina en 100 por ciento a 200 miligramos por kilogramos y proporcionó una protección del 90 por ciento a 50 miligramos por kilogramo.

15 El compuesto, el 2,2-bis(clorodifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano, redujo la toxicidad a la amfetamina en 100 por ciento a 200 miligramos por kilogramo y proporcionó

20 protección del 50 por ciento a 25 miligra-

25

412623



mos por kilogramo.

La evaluación en los animales de laboratorio indica que los compuestos de dioxolano presentes poseen actividad tranquilizante cuando se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva. La eficacia y dosificación requeridas varían tal y como se acostumbra en este ramo con la especie que se está tratando, el trastorno específico que se está tratando, el peso del animal y la vía de administración. Puede encontrarse una dosis apropiada y un método de administración apropiado para cualquier animal susceptible a estos compuestos como una simple determinación de rutina. De conformidad con la invención, los compuestos materia objeto se administran a dosis de aproximadamente 1,0 miligramo a 500 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo de 1 a 4 veces al día. Como se ha indicado en lo que antecede, la dosificación deseablemente efectiva variará dependiendo de la especie del animal y las otras variables anteriormente citadas. Por ejemplo, una escala de dosis oral preferida para los ratones del compuesto 2,2-bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano y de 2,2-bis(Clorodifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano es de aproximadamente 200 a 300 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Una escala de dosis preferida para las ratas del compuesto 2,2-bis-



412623

(diclorofluometilo)-4-clorometil-1,3-dioxolano es de aproximadamente 300 a 400 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo o mediante inyección intraperitoneal. Además, una escala de dosis preferida para las ratas del compuesto 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-hidroxi-
5 metil-1,3-dioxolano es de aproximadamente 180 a 300 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo mediante inyección intraperitoneal. Una escala de dosis preferida para ratas del compuesto 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-carbamoiloxietil)-1,3-dioxolano y de 2,2-bis
10 (clorodifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano es de aproximadamente 50 a 325 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo mediante inyección intraperitoneal. Una escala de dosis oral preferida para monos
15 del compuesto 2,2-bis(clorodifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano es de aproximadamente 50 a 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Una escala de dosis oral preferida para monos del compuesto 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-carbamoiloximetil-
20 1,3-dioxolano es de aproximadamente 100 a 200 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo. Además, una escala de dosis oral preferida para los ratones del compuesto 2,2-bis(trifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano y el nitrato de 2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dioxolan-4-ilmetilo es de aproximadamente 200 a 300 mili-

412623



gramos por kilogramo de peso de cuerpo. Una escala de
dosis oral preferida para los ratones del compuesto
2,2-bis(clorodifluometil)-4-carbamoiioximetil-1,3-dio-
xolano es de aproximadamente 50 a 300 miligramos por
5 kilogramo de peso de cuerpo.

Puesto que los compuestos dentro del alcan-
ce de esta invención son eficaces a la administración
oralmente, y pueden revolverse en cualquier forma de
dosificación oral apropiada tal como en una pastilla,
10 cápsula, jarabe, elíxir, suspensión u otras formas só-
lidas o líquidas que pueden prepararse mediante los
procedimientos bien conocidos en el ramo. Por lo tan-
to, los compuestos novedosos materia objeto pueden mez-
clarse con un diluyente apropiado tal como lactosa o
15 caolín y pueden encapsularse; o pueden combinarse con
agentes ligadores apropiados y agentes de expansión
y comprimirse en pastillas. Además, se puede obtener
una preparación farmacéutica líquida y disolviendo y
suspendiendo los compuestos novedosos de esta inven-
20 ción en un líquido al cual se presta un sabor apropia-
dos. Los compuestos presentes también se consideran
aquí activos durante administración parenteral y rec-
tal.

Los ejemplos de la formulación para prepa-
25 rar pastillas, cápsulas, líquidos, sustancias paren-



5 terales y supositorios que contienen los compuestos
 de dioxolano novedosos de la presente invención, se
 describirán a continuación. Evidentemente se recono-
 rá por cualquier persona experta en el ramo que las
 10 siguientes formulaciones representan solamente un mé-
 todo para preparar dichas composiciones farmacéuticas
 y evidentemente el tamaño de la pastilla de la cápsula
 o la concentración de la forma de dosificación puede
 vararse apropiadamente a fin de llenar los requisitos
 15 apropiados tales como el nivel de dosificación indica-
 do. Por ejemplo, cada unidad de dosificación puede con-
 tener convenientemente de más o menos 15 miligramos
 a 5000 miligramos del ingrediente activo mezclado con
 una cantidad diluyente de un portador farmacéuticamen-
 20 te aceptable. Pueden usarse cualesquiera de los porta-
 dores farmacéuticos apropiados ya conocidos para pro-
 porcionar formas de dosificación aceptables a fin de
 proporcionar una cantidad efectiva o una cantidad tera-
 péuticamente efectiva del compuesto que vaya a adminis-
 trarse.

Pastilla que contiene 100 miligramos de 2,2-	1000 Pastillas
Bis (Trifluometil)-4-(N-fenilcarbamoiloxime-	(Gramos)
til)-1,3-Dioxolano	

2,2-Bis (Trifluometil)-4-(N-fenilcarba-	
moiloximetil-1,3-Dioxolano	100

25 Almidón	80
------------	----

412623

29



Pastilla que contiene 100 miligramos de 2,2-Bis(Trifluometil)-4-(N-fenilcarbamoiioximetil)-1,3-Dioxolano 1000 Pastillas (Gramos)

	Lactosa Pulverizada	80
	Talco	20
5	Peso de la Granulación	280

Todos los ingredientes se combinan y se mezclan y luego se comprimen para formar trozos. Los trozos se muelen luego para formar gránulos que pueden pasar a través de un tamiz de malla 14 a 16. Los gránulos luego pueden recomprimirse en pastillas usando un molde de compresión apropiado para formar pastillas pesando cada una de ellas 280 miligramos.

Cápsula que Contiene 200 miligramos de 2,2-Bis(Clora difluometil)-4-Carbamoiioximetil-1,3-Dioxolano.

15	2,2-Bis(Clora difluometil)-4-Carbamoiioximetil-1,3-Dioxolano	200 mg.
	Lactosa Pulverizada	100 mg.
	Cápsulas D.T.D. Número 1000	

Se mezclan los ingredientes a fin de distribuir uniformemente el ingrediente activo a través de la lactosa. Se empaqa el polvo en una cápsula de gelatina vacía Número 1.

Suspensión que Contiene 50 miligramos por 5 centímetros cubicos de 2,2-Bis(trifluometil)-4-Carbamoiioximetil-1,3-Dioxolano.

25

22.3.73

- 74 -

412623



2,2-Bis (Trifluometil)-4-Carbamoiloximetil-	
1,3-Dioxolano	10 gramos
Goma Tragacanto	50 gramos
Amaranto	10 gramos
5 Jarabe de Cereza Silvestre	60 ml.
Agua Destilada hasta completa	1000 ml.

Se hidrata la goma tragacanto con agua suficiente para formar una pasta tersa y a esta se añade 2,2-Bis(trifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano seguido por el amaranto que se ha disuelto anteriormente en agua. Luego se añade el jarabe de la cereza silvestre y se agrega agua destilada para completar 1000 mililitros.

15 Inyectable que Contiene 5 miligramos de 2,2-Bis (Trifluometil)-4-Azidometil-1,3-Dioxolano. Por Mililitro Apropriado para Inyección Intramuscular, Intraperitoneal o Subcutánea.

20 2,2-Bis (Trifluometil)-4-Azidometil-1,3-Dioxolano	5,0 gramos
Clorobutanol	3,0 gramos
Propilen Glicol	20,0 ml.
Agua para Inyección, para completar	1000,0 ml.

25 Se combinan los ingredientes anteriormente

412623

29



citados se clarifican mediante filtración se llenan en ampollitas se sellan y se someten a tratamiento en autoclave.

5 Supositorio que Contiene 200 miligramos de
2,2-Bis(Trifluometil)-4-(2-Carbamoiloxietil)-
1,3-Dioxolano.

2,2-Bis(Trifluometil)-4-(2-Carbamoiloxietil)-
10 1,3-Dioxolano 0,2 gramos
Manteca de Cacao 1,8 gramos
Se elaboran tales como aquellos Número 100.

15 Se derrite la manteca de cacao y se disper-
sa en 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-carbamoiloxietil)-1,3-
dioxolano en la masa derretida y se agita hasta quedar
uniforme. Se vacía la masa derretida resultante en un
molde de supositorios y se enfría. Los supositorios se
quitan del molde y se empacan.

20 Pastilla que Contiene 100 miligramos de 2,2-
Bis-(Trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-Dioxo-
lano

1000 Pastillas (granos)

25 2,2-Bis-Trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-

412623



	Dioxolano	100
	Almidón	80
	Lactosa Pulverizada	80
	Talco	20
5	Peso de la Granulación	280

Todos los ingredientes se combinan se mezclan y luego se comprimen para formar trozos. Los trozos luego se muelen para formar gránulos que puedan pasar a través de un tamiz de malla 14 a 16. Los gránulos luego pueden recomprimirse en pastillas usando un molde de compresión apropiado para formar pastillas, cada una de ellas pesando 280 miligramos.

15 Cápsula que Contiene 200 miligramos de 2,2-Bis(Trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-Dioxolano.

	2,2-Bis(Trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-Dioxolano	200 mg.
20	Lactosa Pulverizada	100 mg.

Cápsulas D.T.D. Número 1000

25 Se mezclan los ingredientes a fin de distribuir uniformemente el ingrediente activo a través de la lactosa. El polvo se empaca en una cápsula de gelatina vacía Número 1.

412623



Suspensión que Contiene 50 miligramos por 5 centímetros cúbicos de 2,2-Bis(Clorodifluometil)-4-Hidroximetil-1,3-Dioxolano.

5	2,2-Bis(Clorodifluometil)-4-Hidroximetil	
	1,3-Dioxolano	10 gramos
	Goma de Tragacanto	50 gramos
	Amaranto	10 gramos
	Jarabe de Cereza Silvestre	60 ml.
10	Agua Destilada para completar	1000 ml.

Se hidrata la goma de tragacanto con agua suficiente para formar una pasta tersa y a esta se añade el 2,2-bis(clorodifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano seguido por el amaranto que se ha disuelto anteriormente en agua. Se añade luego el jarabe de cereza silvestre y se agrega agua destilada para completar 1000 mililitros.

20 Inyectable que Contiene 5 miligramos de 2,2-Bis(Clorodifluometil)-4-Hidroximetil-1,3-Dioxolano, Por Mililitro Apropriado para Inyección Intramuscular, Intraperitoneal o Subcutánea.

	2,2-Bis(Clorodifluometil)-4-Hidroximetil-1,3-	
25	Dioxolano	5,0 gramos

22.3.73

412623

29 MAR 1973



Clorobutanol 3,0 gramos
Propilen Glicol 20,0 ml.
Agua para Inyección, hasta com-
pletar 1000,0 ml.

5 Se combinan los ingredientes anteriormente citados, se clarifican mediante filtración se llenan en ampollitas se sellan y se someten a tratamiento en autoclave.

10 Supositorio que Contiene 200 miligramos de
2-Clorodifluometil-2-Diclorofluometil-4-Hi-
droximetil-1,3-Dioxolano.

15 2-Clorodifluometil-2-Diclorofluometil-4-Hi-
droximetil-1,3-Dioxolano 0,2 gramos
Manteca de Cacao 1,8 gramos

Se elabora como aquel Número 100

20 Se derribe la manteca de cacao y se disper-
sa el 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-hidro-
ximetil-1,3-dioxolano en la masa derretida y se quita
hasta quedar uniforme. La masa derretida resultante
se vacía en un molde de supositorio y se enfría. Los
supositorios se quitan del molde y se empaacan.

25 La presente solicitud que corresponde a las
presentadas en Estados Unidos de América, con fecha 15

27.3.73
MCM

412623

20 JUN



de Marzo de 1.972, bajo los números 235.024 y 235.025, y 28 de Marzo de 1.972, Números 238.955 y 238.956, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

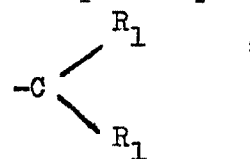
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un método de preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de dioxolano halogenado, caracterizado en que un compuesto perhalogenado que contiene el agrupamiento

20



se hace reaccionar con un compuesto que contiene el precursor de $-C - C -$, para proporcionar un dioxolano

25

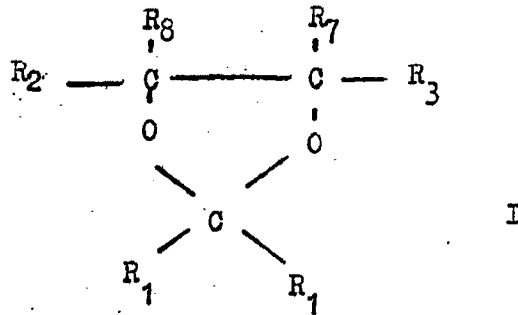


mca

412623

de la fórmula

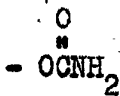
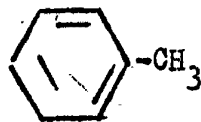
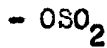
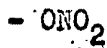
5



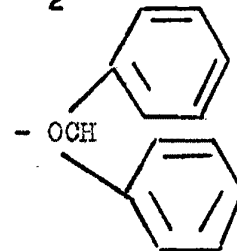
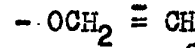
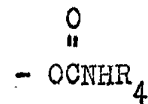
10 en donde: cada R_1 se selecciona independientemente de un grupo de alquilo perhalogenado, R_7 y R_8 cada uno es H o un alquilo inferior, R_3 es H, haloalquilo, alquilo, hidroxialquilo o polihidroxialquilo ó AR_6 ; R_2 es H, haloalquilo, alquilo, hidroxialquilo o polihidroxialquilo ó AR_6 con la condición de que si R_2 es $-AR_6$ entonces R_3 es H ó alquilo ó AR_6 es un radical de alquileno, R_6 es uno de

15

20



25



22.3.73

ME

412623⁹



R_4 es un grupo de alquilo inferior, fenilo, toli-
lofenilo o ciclohexilo, con la condición de que R_6 pue-
de ser un hidroxilo cuando R_7 ó R_8 es un alquilo o
cuando el número total de átomos de carbono en las ca-
5 denas de alquileno o de alquilo contenían los grupos
representados mediante -A- y R_2 combinado es por lo me-
nos 6 y con la condición además de que si R_7 y R_8 son
H y R_2 es otro que no sea AR_6 , entonces por lo menos
uno de R_2 y R_3 es hidroxilo o haloalquilo, y el número
10 total de átomos de carbono en R_2 y R_3 es 1 a 5, cuyo
dioxolano se combina luego con un portador farmacéuti-
co.

2^a.- Un método de conformidad con la reivin-
dicación 1^a, caracterizado en que R_1 contiene de 1 a
15 7 átomos de carbono.

3^a.- Un método de conformidad con cualesquie-
ra de las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado en
que A contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

4^a.- Un método de conformidad con la reivin-
20 dicación 1^a, caracterizado en que el compuesto es 2,2-
bis(trifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano, 2,2-
bis(clorodifluometil)-4-hidroximetil-1,3-dioxolano,
2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-hidroximetil-
1,3-dioxolano, 2,2-bis(triclorodifluometil)-4-hidrox-
25 metil-1,3-dioxolano, 2,2-bis(trifluometil)-4-clorometil-

412623

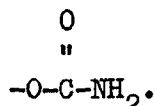
JUN.



1,3-dioxolano, 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-clorometil-1,3-dioxolano, 2,2-bis(clorodifluometil)-4-clorometil-1,3-dioxolano ó 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-hidroxietyl)-1,3-dioxolano.

5 5ª.- Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que R₅ es un alquilo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

6ª.- Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que cada R₁ contiene un átomo de carbono, R₅, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₆ es



7ª.- Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado porque es nitrato de 2,2-bis(clorodifluometil)-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, 2,2-bis(trifluometil)-4-azidometil-1,3-dioxolano, 2,2-bis(trifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano, 2,2-bis(trifluometil)-4-N-fenilcarbamoiloximetil)-1,3-dioxolano, 2,2-bis(clorodifluometil)-4-carbamoiloximetil-1,3-dioxolano, 2-clorodifluometil-2-diclorofluometil-4-carbamiloximetil-1,3-dioxolano ó 2,2-bis(trifluometil)-4-(2-carbamoiloxietyl)-1,3-dioxolano.

8ª.- Un método de preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de dioxolano halogenado.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que

18.6.75
JGM/.

412623

29 MAR 1973



antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y cuatro ho-
jas escritas a máquina por una sola de sus caras.

29 MAR. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Per Fedes

22.3.73/RTA.-