

Int. Cl.³ C07D 317/54, 317/56 // A61K 31/36Int. Cl.³ C07D // A61K

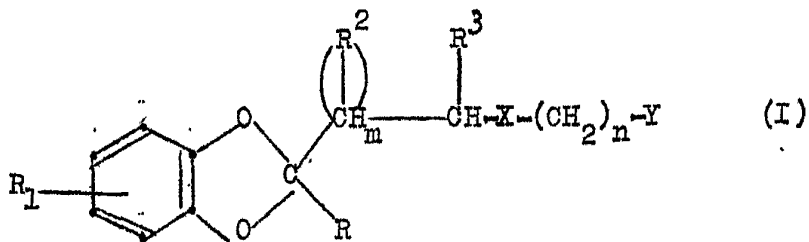
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Este invento se refiere a los compuestos de
1,3-benzodioxol, de la fórmula:



y sus isómeros ópticos, estereoisómeros y sales aceptables



en farmacia,
en la que

5. R representa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno (alquilo inferior), hidroxi(alquilo inferior), arilo, arilalquilo, o arilo o arilalquilo substituído por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcóxilo, o R puede estar unido a la cadena alquílica que está enlazada en la posición 2 del anillo de benzodioxol, formando un derivado espíranico con 4 a 7 átomos de carbono;
10. R¹ representa hidrógeno, uno o más átomos de halógeno, alquilo inferior, halógeno (alquilo inferior), un grupo $\text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_4 \\ \searrow \text{R}_5 \end{matrix}$ (donde R₄ y R₅ tienen el significado expuesto más adelante), hidroxilo, alcóxilo, un grupo de ácido sulfónico, sulfamido, N,N-dialquilsulfamido, nitro, amino, amino substituído o alquilsulfonilamino, pudiendo significar también R¹ un anillo bencénico condensado en el núcleo de benzodioxol,
15. R² representa hidrógeno, alquilo, arilo o hidroxilo;
20. m representa 0, 1 ó 2,
R³ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo o ciano;
25. n representa 0, 1, 2 ó 3;
X representa 0 ó S;
Y representa hidrógeno, arilo (substituído o insubstituído en el anillo aromático por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcóxilo), un grupo



X-CH₂-CH₂-Y, o un grupo $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ en donde

$\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ representa un grupo amínico sustituido o insustituido en el que los substituyentes son,

- 5. especialmente, hidrógeno, alquilo inferior, arilo carbocíclico monocíclico, particularmente fenilo o arilalquilo monocarbocíclico inferior, particularmente fenilalquilo.

Los grupos amínicos N-monosustituídos son así

- 10. N-alquilamino, por ejemplo metilamino, etilamino o propilamino, N-cicloalquilamino, por ejemplo N-ciclohexilamino, N-hidroxi alquilamino, por ejemplo N-2-hidroxi etilamino, N-2-hidroxi-2-(3',5'-dihidroxi)-fenil-etilamino, N-arilalquilamino, por ejemplo bencilamino, N-dialquilaminoalquilamino, por ejemplo N,N-dietiletildiamino o N-arilamino, por ejemplo N-fenilamino o N-fenilamino sustituido.

Los grupos amínicos N,N-disustituídos son

- 20. N,N-dialquilamino, por ejemplo N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-di-isopropilamino, o N-cicloalquil-N-alquilamino en donde el cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos. por ejemplo N-ciclopentil-N-metilamino o N-ciclohexil-N-etilamino, N-alquilo inferior N-fenilalquilamino, por ejemplo N-bencil-N-metilamino o N-etil-N-feniletilamino, o cualquier otro grupo amínico disustituído, tal como N-hidroxi alquil-N-alquilamino, en donde el hidroxilo está separado del nitrógeno por, a lo menos, dos átomos de carbono, por ejemplo N-etil-N-(2-hidroxi etil)-amino, o N,N-dihidroxi alquilamino, por ejemplo N,N-di-(2-hidroxi etil)-amino.



- 8 A60, 1974

El radical $\begin{matrix} \diagup R_4 \\ N \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$ puede ser también un grupo

5. N,N-alquilenimínico en donde el alquileno tiene de tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo 1-pirrolidino, 1-piperidino, 2-metil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-p-clorofenil-1-piperidino, 4-carboxamido-4-fenil-1-piperidino, 4-benzoilamino-1-piperidino, 4-p-fluorobenzoil-1-piperidino, 1-N,N-(1,6-hexilen)imino, 1-N,N-(1,7-heptilen)imino, N,N-oxo-alquilenimino en donde el alquileno tiene, de preferencia, cuatro átomos de carbono, por ejemplo, 4-morfolino, N,N-tio-alquilen-imino, en donde el alquileno tiene, de preferencia, cuatro átomos de carbono, por ejemplo 4-tio-morfolino, etc., ó N,N-azaalquilenimino en donde el alquileno tiene de cuatro a seis átomos de carbono y en donde el "aza" nitrógeno puede estar substituído, por ejemplo, por un alquilo inferior como metilo, etilo o propilo, hidroxialquilo inferior, por ejemplo hidroxietilo, alcoxialquilo inferior, por ejemplo metoxietilo, alcoxiloxialquilo inferior, por ejemplo acetoxietilo, arilalquilo inferior, por ejemplo bencilo, difenilmetilo, 2-feniletilo, 2-3'-indoliletilo, o por un arilo monocarbocíclico, de preferencia fenilo, substituído o insubstituído por halógeno o alquilo, alcoxilo inferior o nitro, por ejemplo fenilo, 2-tolilo, 2,3-xililo, 4-clorofenilo ó 2-metoxifenilo, o finalmente, por un arilo heterocíclico monocarbocíclico, por ejemplo 2-piridina, 2-furano ó 2-tiofeno, y que puede estar representado por piperacino, 4-metil-1-piperacino, 4-etil-1-piperacino, 4-(2-hidroxi etil)-1-piperacino, 4-(2-acetoxi etil)-1-piperacino,



4-bencil-1-piperacino, 4-[2'-(3'-indolil)-etil]-1-pipera
oino, 4-fenil-1-piperacino, 4-p-clorofenil-1-piperacino,
4-2'-metoxifenil-1-piperacino, 4-2'-piridil-1-piperacino
y 4-3'-piridil-1-piperacino.

5. Las sales pueden prepararse a partir de aque-
llos compuestos de la fórmula general I que contienen un
grupo básico, utilizando ácidos inorgánicos aceptables
en farmacia, por ejemplo ácido clórhídrico, bromhídrico,
níttrico, sulfúrico, fosfórico, o utilizando ácidos carbo
níclicos orgánicos, por ejemplo ácido acético, propióni-
co, glicólico, malónico, succínico, maléico, hidroxí-
maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucoró-
nico, benzoico, mandélico, salicílico, 4-aminosalicílico,
2-fenoxibenzoico, pamoico, nicotínico, isonicotínico,
10. o utilizando ácidos orgánicos sulfónicos, por ejemplo,
metansulfónico, etansulfónico, 2-hidroxietansulfónico,
etan-1,2-disulfónico, p-toluensulfónico o naftalen-2-
-sulfónico. Las mono o poli sales se forman según el
15. número de grupos salificables presentes en la molécu-
la.

20. Los métodos para la preparación de los compues-
tos antes citados pueden dividirse en métodos para cerrar
el anillo de benzodioxol para obtener productos finales
o intermediarios y en métodos para transformar los grupos
funcionales presentes en los productos intermedios (según
25. se ha resumido anteriormente) para obtener los representa



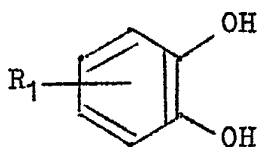
dos en la fórmula general.

Los métodos para cerrar los benzodioxoles son conocidos y se describen en la solicitud de patente núm. 412.223, aplicados a los mismos substratos y a otros. Se-

- 5. según estos métodos, puede obtenerse el anillo de benzodioxol haciendo reaccionar un pirocatecol con un cetoalcohol (o sus ésteres con un ácido orgánico o inorgánico), un cetoéster o una dicetona con su función carbonílica en la posición alfa, beta, gamma o delta con respecto al otro grupo,
- 10. en una cadena lineal, ramificada o cíclica. El grupo carbonílico puede hallarse en forma de un derivado tal como un acetal con un alcohol alifático, un compuesto gem-dicloro o dibromo, un enoléter o una enamina. El pirocatecol puede substituirse por uno de sus cicloderivados con ácido sulfuroso o carbónico.
- 15.

Así pues, este método comprende hacer reaccionar un pirocatecol (o su derivado reactivo) de la fórmula

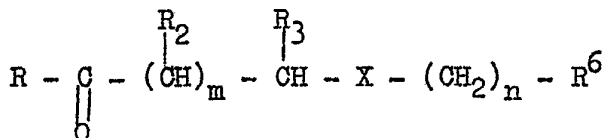
20.



en la que

25.

R₁ tiene el significado expuesto anteriormente, con un compuesto cetónico de la fórmula





en presencia de un agente deshidratante o un catalizador de ácido,

en donde R, R₂, R₃, m y n tienen el significado antes expuesto y

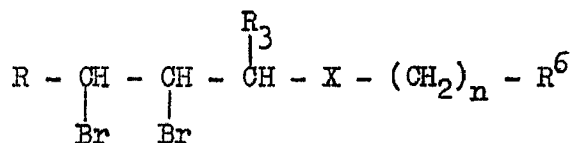
5. R⁶ es hidroxilo,

o un derivado reactivo respectivo con un ácido halogenhídrico (ácido bromhídrico o clorhídrico) o con un oxiácido orgánico (tal como ácido p-toluensulfónico) o un oxiácido inorgánico (tal como ácido sulfuroso o sulfúrico) o un gru

10. po Y en donde Y tiene el mismo significado que se le ha atribuido anteriormente.

Otro método consiste en hacer reaccionar pirocatecol o uno de sus derivados reactivos, tal como se ha expuesto antes, con un derivado dibromo de la fórmula

15.

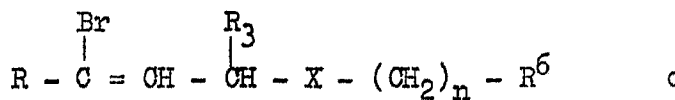


en la que

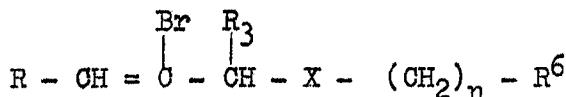
R, n, R₃ y R₆ tienen el significado indicado anteriormente.

20.

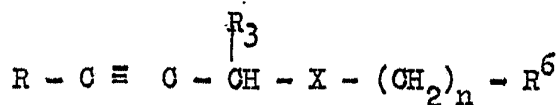
En lugar del derivado dibromo puede utilizarse una bromocolefina de la fórmula



25.



El benzodioxol puede obtenerse también haciendo reaccionar un pirocatecol con un derivado acetilénico de la fórmula

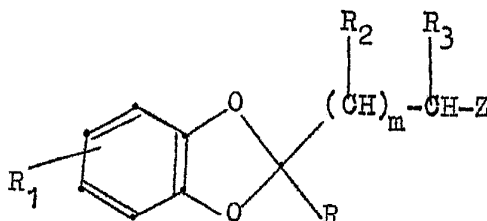


en la que los diversos símbolos tienen los significados que se han expuesto antes.

5. Los intermediarios obtenidos según las reacciones anteriores pueden transformarse en compuestos de la fórmula general I utilizando métodos conocidos de la química orgánica, por ejemplo métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura química.

10. En la descripción que sigue los diversos símbolos tienen los significados antes expuestos a menos que se indique de otro modo. Así pues, por ejemplo, los productos finales pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



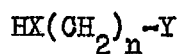
20.

en la que

Z puede ser un grupo hidroxílico o uno de sus derivados reactivos con ácidos halogenhídricos (ácido bromhídrico o clorhídrico) o con oxiácidos orgánicos (como el ácido p-toluen-sulfónico) o bien oxiácidos inorgánicos (como ácido sulfuroso o sulfúrico)

25.

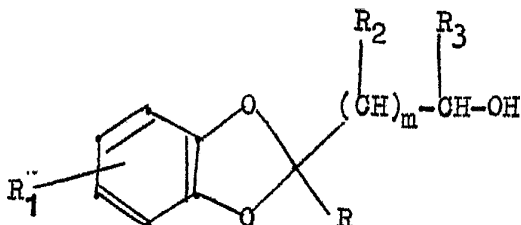
con un compuesto de la fórmula





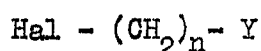
o haciendo reaccionar un derivado hidroxílico de la fórmula

5.



con un derivado halogenado de la fórmula

10.

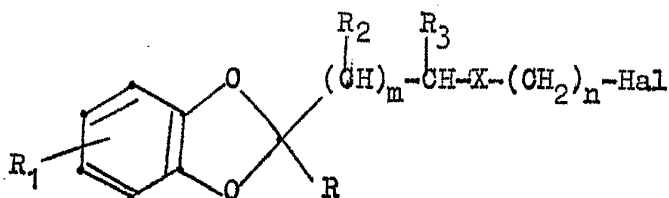


Estas reacciones pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar, en forma apropiada, el compuesto oxiazilado, disuelto en un disolvente como el benceno o tolueno, en presencia de sodio metálico o hidruro sódico, con el derivado halogenado a temperatura de ebullición durante un período comprendido entre una y varias horas.

15.

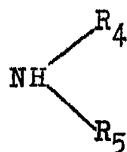
Los productos finales pueden obtenerse también haciendo reaccionar un derivado halogenado de la fórmula

20.



con una amina de la fórmula

25.

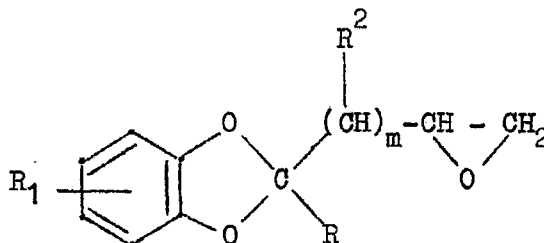


por ejemplo mediante el método clásico de Hoffmann.



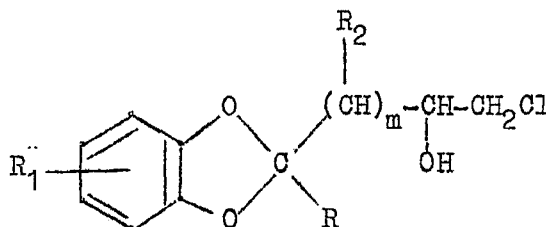
Cuando R³ representa un grupo hidroxílico puede utilizarse el método en el que se hace reaccionar los epóxidos de la fórmula

5.



10.

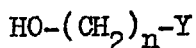
o las clorhidrinas de la fórmula



15.

obtenidas según los métodos descritos en la solicitud de patente núm. 413,515, con alcoholes de la fórmula

20.



25.

Por último, cuando R¹ representa halógeno, nitro o el grupo sulfónico, es posible introducir directamente estos substituyentes en los compuestos intermediarios o finales en donde R¹ representa hidrógeno (por ejemplo, por halogenación, nitración o sulfonación siguiendo métodos conocidos).

Los derivados de benzodioxol del invento, poseen interesantes propiedades farmacológicas y, según los substituyentes presentes, manifiestan actividad antiinflamatoria,



analgésica, antipirética y antitusiva, inhibición o excitación del sistema nervioso central, actividad anestésica local, antiarrítmica e hipotensora, así como actividad inhibidora de la agregación de plaquetas.

5. Estas sustancias pueden administrarse localmente, por vía oral o mediante inyección utilizando formulaciones farmacéuticas apropiadas en forma sólida, líquida o en suspensión (por ejemplo ungüentos, lociones, pastillas, cápsulas, viales y jarabes).

10. Los ejemplos que siguen ilustra el invento sin que supongan limitación del mismo.

Los puntos de fusión y de ebullición se expresan en grados centígrados y no se han corregido.

15. La identidad de las sustancias y su pureza se ha determinado por medio de análisis elementales de C, H, N (y halógenos cuando se hallan presentes), espectro de infrarrojos, y análisis de R.M.N. y de U.V.

En la literatura no se ha descrito todavía ninguno de los productos de este invento.

20. Las tablas que siguen resumen ciertas características farmacológicas de ciertos compuestos del presente invento, cuyos símbolos tienen el significado siguiente:

25. LR 479: citrato de 2-metil-2-(beta,N,N-dietilaminoetoxietil)-1,3-benzodioxol
- LR 498: citrato de 2'-N,N-dietilaminoetoximetil-espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano)
- LR 509: citrato de 2-fenil-2-(beta-N,N-dietilaminoetoxietil)-1,3-benzodioxol

- 8 AGO. 1971



- LR 526: citrato de 2-metil-2-(beta-piperidinoetoxietil)-
-1,3-benzodioxol
- LR 528: 2-metil-2-(gamma-piperidinpropoxietil)-1,3-ben-
zodioxol
5. LR 529: citrato de 2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxi-
etil)-5-cloro-1,3-benzodioxol
- LR 530: clorhidrato de 2-metil-2-(beta-morfolinoetoxietil)-
1,3-benzodioxol
- LR 537: citrato de 2,5-dimetil-2-(beta-N,N-diethylamino-
etoxietil)-1,3-benzodioxol
10. LR 538: citrato de 2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxi-
etil)-4-metoxi-1,3-benzodioxol
- LR 543: citrato de 2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxi-
etil)-1,3-naftodioxol
15. LR 554: 2-metil-2-(beta-pirrolidinotoxietil)-1,3-benzo-
dioxol
- LR 564: clorhidrato de 2-metil-2-(gamma-N,N-dimetilamino-
propoxietil)-1,3-benzodioxol
- LR 604: citrato de 2-metil-2-(beta-morfolinoetoxietil)-
-1,3-naftodioxol
- 20.

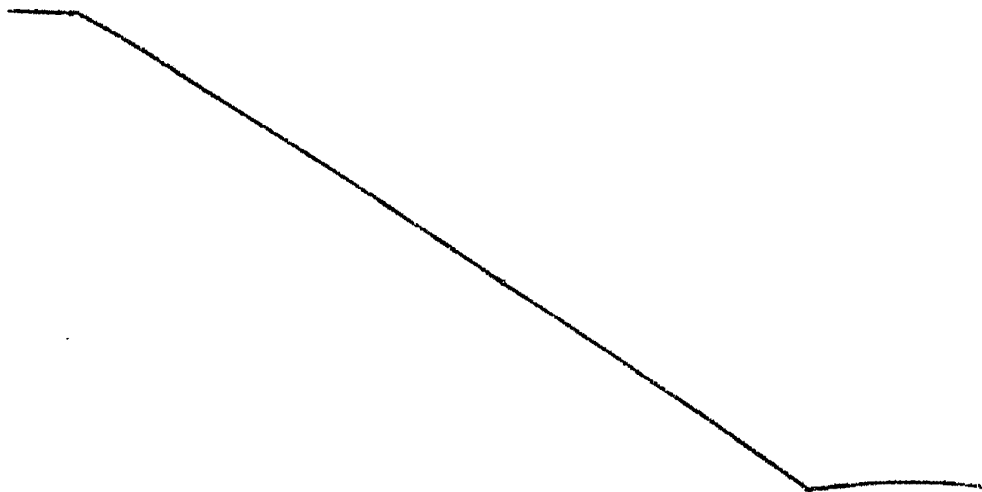




TABLA I

Substancia	DL ₅₀	DL ₅₀	Fibrilación por CaCl ₂ , rata anestesiada		Estímulos eléctricos, conejo aislado en la aurícula		Arritmia por estímulos eléctricos, corazón de gato anestesiado				Ratón con anestesia local, DE ₅₀ mg tot. i.d.
	i.p. mg/kg	i.v. mg/kg	DE ₅₀ mg/kg i.v.	Índice terapéutico DL ₅₀ /DE ₅₀	DE ₃₀ mcg/cc	Dosis tóxica	DA ₁₀₀ mg/kg i.v. (±)	cambio de la presión arterial mm Hg	Dosis letal mg/kg i.v.	Dosis letal/DA ₁₀₀	
LR479	75	15	2,50	6	2,0	100	1,50	-22	7,5	5	0,5
LR498	75	8	0,37	21,6	3,40	10	2,8	+20	14	5	1
LR509	35	5	1,50	3,33	1,0	10	-	-	-	-	0,5
LR526	75	8,50	1,75	4,86	2,10	100	5	-30	10	2	1
LR528	75	8,50	1,75	4,86	2,60	100	2,2	-17	14	6,36	1,5
LR529	150	18	3,75	4,8	1,42	100	3,3	-65	15	4,55	>2,0
LR530	300	50,0	6,25	8	17,0	100	5,8	-20	45,0	7,76	2,0
LR537	100	12	1,20	10	4,50	100	2,8	-45	13,5	4,82	2,0
LR538	75	9,8	1,50	6,53	10,50	100	1,8	-30	17,0	9,45	1,5
LR543	150	24,0	3,50	6,86	17,50	30	2,8	+10	25,0	8,93	2,0
LR554	80	23,0	3,75	6,14	1,35	100	2,1	-25	14,0	6,67	>2,0
LR564	100	17,5	5,25	3,34	5,01	100	3,7	-20	18,0	4,87	2,0
LR604	150	35,0	5,0	7	3,0	100	2,8	-20	25,0	8,93	1,0
Procainamida	312	90	15,0	6	42,0	1000	16	-17	50,0	3,12	1,6

(*).- Dosis que aumenta el umbral en el 100%.

429067



TABLA II

Substancia	DL ₅₀ ratón i.p.mg/kg.	Actividad de anti- agregación, pla- quetas in vitro DE ₅₀ (mg/cc)	Aumento de la motilidad es- pontánea DE ₅₀ (mg/kg os) ratón.
5. LR 498	75	0,1	50
LR 526	75	0,26	-
LR 529	150	0,5	-
LR 530	300	0,8	-
LR 537	100	0,27	-
10. LR 538	75	0,1	-
LR 543	150	0,05	30
LR 564	100	0,5	-

15. La actividad anti-arrítmica se evaluó en la rata según el método de Malinow y colaboradores (Rev. Argent. Cardiol. 1952, 19, 120), en la aurícula de conejo aislado según el método de Dawes (Brit. J. Pharmacol. 1946, 1, 90), y en el corazón del gato, mediante estímulos eléctricos, según el método de Johnson (Brit. J. Pharmacol. 1954, 9, 341).

20. La actividad de anestesia local se evaluó en el ratón según el método de Bianchi y Franceschini (Brit. J. Pharmacol. 1954, 9, 280).

25. Las variaciones de la presión arterial sistémica en el gato (anestesiado con cloralosa-uretano) inducidas con fármacos administrados por vía intravenosa se registraron conectando una arteria (por lo general la carótida) a un transductor de presión apto para transmitir una señal, apropiadamente amplificada, a un sistema de



impresión.

- La actividad de anti-agregación con respecto a las plaquetas se evaluó en el conejo "in vitro" de conformidad con el método siguiente: se centrifugó la sangre, extraída de conejos despiertos, en presencia de citrato sódico (3,8 %) a 350 r.p.m. durante 10 minutos para separar el plasma rico en plaquetas (PRP) del resto. La agregación de las plaquetas se llevó a cabo poniendo en contacto el PRP con dosis apropiadas de difosfato sódico de adenosina en presencia de un posible inhibidor o su vehículo. La medición de la agregación se llevó a cabo de forma continua con un método turbidimétrico.

- La actividad relativa a la estimulación del sistema nervioso central se evaluó en el ratón según el método actofotométrico, que consiste en disponer el ratón, 30 minutos después de tratarse por vía oral con el fármaco o vehículo, en una jaula equipada con una célula fotoeléctrica y contar el número de veces que pasa frente a la célula fotoeléctrica durante una permanencia de 10 minutos.

20.

EJEMPLO 1

2-metil-2-(beta-norfolinoetoxietil)-1,3-benzodioxol

- Se adicionan despacio y de una vez, al tiempo que se enfría, 3,2 g de NaH al 80% a 10 g de 2-metil-2-(beta-hidroxi-etil)-1,3-benzodioxol disueltos en 180 cc de benceno anhidro. Se somete a reflujo la mezcla durante una hora y se enfría. Se le instilan 15 g de cloruro de morfolino-etilo y se somete a reflujo la mezcla durante tres horas. Se elimina el disolvente bajo vacío, se disuelve el residuo en H₂O, se acidifica con HCl diluido y se extrae



con éter. Se alcaliniza la fase acuosa y se extrae de nuevo con éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y a continuación se seca.

5. Del residuo se prepara el clorhidrato (punto de fusión 148-149°).

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

- 2-metil-2-(beta-piperidinoetoxietil)-1,3-benzodioxol
(citrato, punto de fusión 68-69°)
10. 2-metil-2-(gamma-piperidinpropoxietil)-1,3-benzodioxol
(punto de ebullición 240-260°/0,4 mm)
- 2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxietil)-5-cloro-1,3-benzodioxol (citrato, punto de fusión 93-95°)
- 2,5-dimetil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxietil)-1,3-benzodioxol (citrato, punto de fusión 93-94°)
15. 2-metil-2-(beta-morfolinoetoxietil)-1,3-naftodioxol
(citrato, punto de fusión 109-111°)
- 2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxietil)-4-metoxi-1,3-benzodioxol (citrato, punto de fusión 80-81°)
20. 2-metil-2-(beta-pirrolidinetoxietil)-1,3-benzodioxol
(punto de ebullición 170-180°/0,3 mm).

EJEMPLO 2

2-metil-2-(beta-N,N-diethylaminoetoxietil)-1,3-benzodioxol

25. Se adicionaron despacio y de una vez, al tiempo que se enfría, 0,9 g de NaH al 80% a 3,5 g de N,N-diethylaminoetanol disueltos en 80 cc de benceno anhidro. Se somete a reflujo durante una hora, se enfría, se le instalan 5,9 g de 2-metil-2-beta-cloroetil-1,3-benzodioxol y se somete a reflujo la mezcla durante tres horas. Se eli-

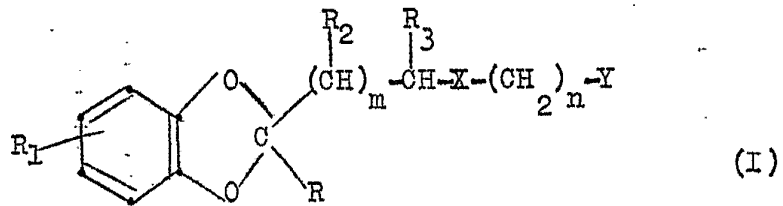
- mina el disolvente bajo vacío, se disuelve el residuo en agua se acidifica con HCl diluido y se extrae con éter. Se alcaliniza la fase acuosa y se extrae de nuevo con éter. Se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Del residuo se prepara el citrato (punto de fusión 116-117°).
- 5.

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

10. 2-fenil-2-(beta-N,N-dietilaminoetoxietil)-1,3-benzodioxol (citrato, punto de fusión 100-102°).
- 2'-N,N-dietilaminoetoximetil-espiro-(1,3-benzodioxol-2,1'-ciclohexano) (citrato, punto de fusión 111-113°).
- 2-metil-2-(gamma-N,N-dimetilaminopropoxietil)-1,3-benzodioxol (clorhidrato, 109-111°).
15. beta-N,N-dietilaminoetil-tio-beta-(2-metil-1,3-benzodioxol-2-il)-etano (citrato, punto de fusión 136-138°).
- 2-metil-2-(beta-N,N-dietilaminoetoxietil)-1,3-naftodioxol (citrato, punto de fusión 135-136°).

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas nº 27736/73 del 9 de agosto de 1973 y nº 24811/74 del 4 de julio de 1974.
25. 1. Procedimiento para la preparación de benzodioxoles, en especial 1,3-benzodioxoles de la fórmula



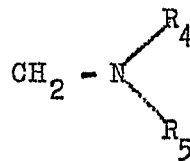
5. y sus isómeros ópticos, esteroisómeros y sales aceptables en farmacia, en la que

10. R representa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno (alquilo inferior), hidroxilo (alquilo inferior), arilo, arilalquilo, o arilo o arilalquilo sustituido en el anillo aromático por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo, o R puede estar unido a la cadena alquílica que está enlazada en la posición 2 del anillo de benzodioxol para formar un derivado espiránico con 4 a 7 átomos de carbono;

15.

R¹ representa hidrógeno, uno o más átomos de halógeno, alquilo inferior, halógeno (alquilo inferior), un grupo

20.



25.

(donde R₄ y R₅ tienen el significado expuesto más adelante) hidroxilo, alcoxilo, un grupo de ácido sulfónico, sulfamido, N,N-dialquilsulfamido, nitro, amino, amino sustituido o alquilsulfonilamino, pudiendo significar también R¹ un anillo bencénico condensado en

- el núcleo de benzodioxol,
- 2
R representa hidrógeno, alquilo, arilo o hidroxilo,
- m representa 0, 1 ó 2,
5.
R³ representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo, hidroxilo o ciano,
- n representa 0, 1, 2 o 3,
- X representa 0 ó S,
- Y representa hidrógeno, arilo (substituído o insubstituído en el anillo aromático por halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo);
- 10.

un grupo $X-CH_2-CH_2-Y$, o un grupo $\begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_5 \end{matrix}$

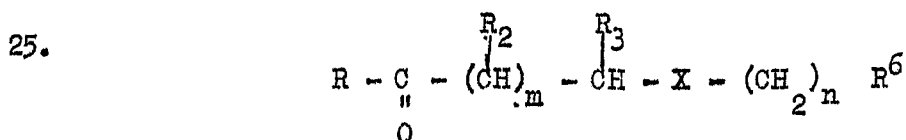
en donde $\begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_5 \end{matrix}$ representa amino substituído o insubstituído caracterizado porque

15. comprende hacer reaccionar un pirocatecol (o su derivado reactivo) de la fórmula



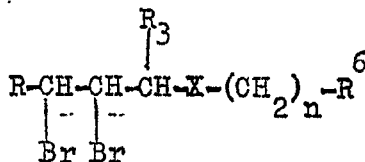
en la que

R₁ tiene el significado expuesto antes con (a) un compuesto cetónico de la fórmula:



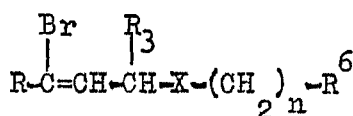
en presencia de un agente deshidratante o un catalizador

de ácido, ú, opcionalmente, con (b) un derivado dibromo de la fórmula



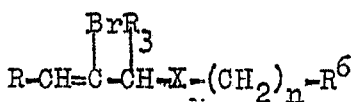
5.

un derivado monobromo de la fórmula

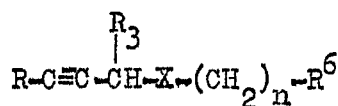


6

10.



ú, opcionalmente, con un derivado acetilénico de la fórmula



15.

en las que

R, R₂, R₃, m, n y x tienen el significado expuesto antes y

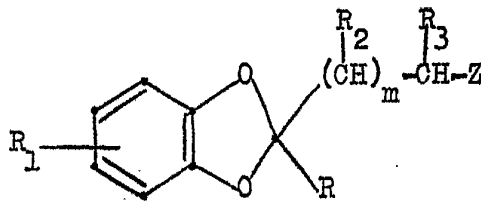
R₆ es hidroxilo,

20.

un derivado reactivo respectivo con un ácido halogenhídrico, un oxiácido orgánico o un oxiácido inorgánico o un grupo Y tal como se ha definido anteriormente en presencia de un catalizador básico, seguido de la conversión de los compuestos obtenidos en los compuestos de la fórmula I con método conocidos.

25.

2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una alternativa de su realización comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en donde

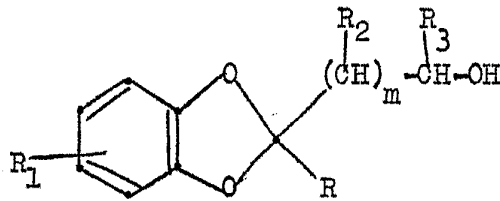
R, R₁, R₂, R₃, m, n, X e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

Z es hidroxilo o un derivado reactivo

10. respectivo con ácidos halogenhídricos, oxiácidos orgánicos u oxiácidos inorgánicos en presencia de un catalizador básico.

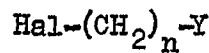
3. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante de su

15. realización comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20.

con un derivado halogenado de la fórmula



en la que

R, R₁, R₂, R₃, m, n e Y tienen el significado expuesto

25. en la reivindicación 1 y

Hal es halógeno,

en presencia de un catalizador básico.

4. Procedimiento para la preparación de benzo-
dioxoles.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, que consta de 22 páginas foliadas y
5. escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 Agosto 1974

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA