

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	449.460	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	1.7.76	

P.- 63.488

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
100761/73	8.9.73	Japón

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO 7D / AG 1K	429.871

④④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,3-BENZODIOXOL"

④① SOLICITANTE (S)
EISAI CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Japón

④③ INVENTOR (ES)
Satoru Tanaka e Hideaki Watanabe

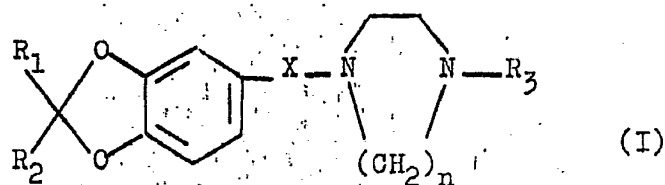
④⑥ TITULAR (ES)

④④ REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

Este invento se refiere a nuevos compuestos constituidos por derivados de 1,3-benzodioxol. Más particularmente, el invento se refiere a derivados de 1,3-benzodioxol representados por la fórmula siguiente:

5

10



15

20

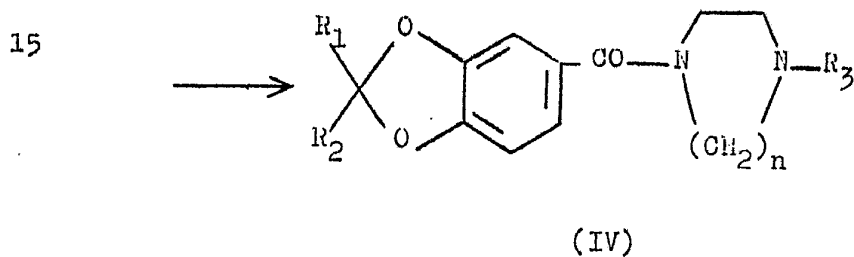
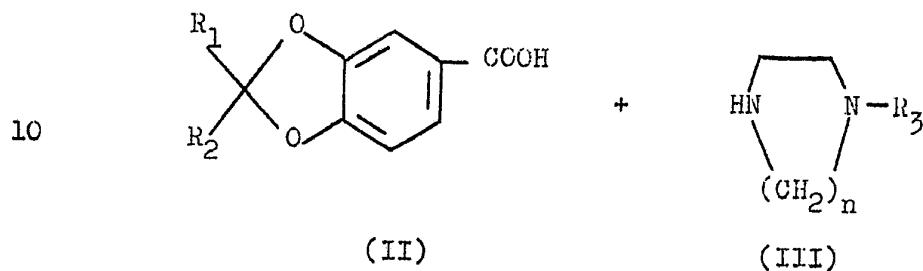
25

en donde R₁ y R₂ son alcoholes inferiores o los dos juntos unidos pueden formar un alcoholeno divalente como miembro constituyente de un resto estructural cíclico; R₃ es un grupo alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido con halógeno o benzhidrilo, n es un número entero de 2 ó 3, y X representa un puente de carbonilo (CO) o metileno (CH₂), y un procedimiento para la síntesis de dichos compuestos.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de este invento poseen actividad anti-histáminica y en particular los derivados de 1,3-benzodioxol de la fórmula (I) antes mencionada en donde X representa el puente de metileno, poseen actividad

anti-histamínica duradera con baja toxicidad.

Los derivados de 1,3-benzodioxol de la fórmula (I) en donde X representa el grupo carbonilo pueden prepararse, por ejemplo, por la siguiente ecuación esquemática:



20 en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados que los definidos con respecto a la fórmula (I) antes mencionada. Así, el compuesto amida de la fórmula (IV) se obtiene al someter el ácido

25 1,3-benzodioxol-5-carboxílico disustituído con al-

cohilo inferior en la posición 2 de fórmula (II) o un derivado reactivo suyo a reacción con un 1,4-diazacicloalcano sustituido en la posición 1 de fórmula (III).

5 La clase preferida de los derivados reactivos del compuesto ácido carboxílico de partida de fórmula (II) es el anhídrido de ácido correspondiente, el anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido y su éster reactivo. La reacción puede efectuarse ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte para el sistema de reacción, tal como benceno, tolueno, xileno, acetona, piridina y similares. La reacción considerada puede realizarse moderadamente por adición al sistema de reacción de un agente aceptor de ácido, tal como piridina, trietilamina, carbonato alcalino, álcali cáustico y similares, cuando se emplea el haluro de ácido, tal como cloruro de ácido, del derivado ácido carboxílico de fórmula (II). La piridina servirá tanto como agente aceptor de ácido como también de disolvente en el sistema.

10

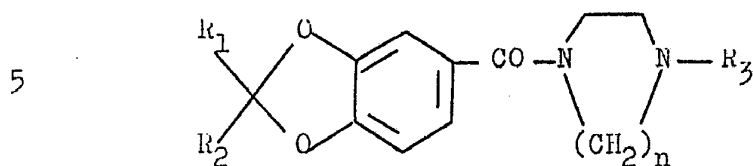
15

20

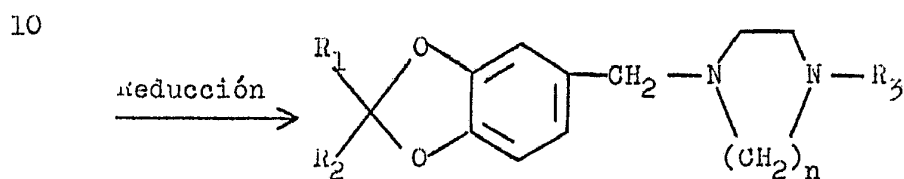
Por otra parte, los derivados de 1,3-benzodioxol de la fórmula (I) antes mencionada en donde X represente metileno pueden obtenerse por reducción del compuesto de fórmula (IV) de acuerdo

25

con la ecuación química siguiente:



(IV)



(V)

15

en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados que los definidos en las fórmulas anteriores.

20

Para llevar a cabo el procedimiento de reducción, puede emplearse, por ejemplo, el método en el que se utilizan compuestos complejos de metal tal como hidruro de litio y aluminio, dihidro-bis (2-metoxi,etoxi)-aluminato de sodio y similares, y

25

el método en el que se emplea hidrógeno gaseoso a

presión y temperatura elevadas en presencia de un catalizador de cobre-níquel.

5 Como disolvente para la recristalización del producto de reducción resultante, pueden emplearse con buenos resultados cualquier alcohol inferior, tal como metanol, etanol, propanol y una mezcla de cualquiera de dichos alcoholes con éter etílico.

10 Los compuestos resultantes (I), si se desea, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de acuerdo con un procedimiento convencional de formación de sales. Como ácidos farmacológicamente aceptables preferidos para la formación de sales de adición
15 de ácido, pueden mencionarse ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico y similares; y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, cítrico, tartánico, oxálico, fumérico, maleico, metano-sulfónico y similares.

20 La actividad anti-histamínica presentada por los compuestos del presente invento se midió en órganos aislados obtenidos por extirpación de cobayas o ratas por medio del aparato Magnus como sigue:

25 Experimento 1

Realizado con 2-metil-2-etil-5-(N-benzhidril-
-piperazino-N'-metileno)-1,3-benzodioxol, el
producto del ejemplo 9 mencionado más adelan-
te.

5

La contracción del íleon aislado bajo
tensión externa causada por una carga de un gramo
para producir por aplicación 10^{-7} g/ml de histami-
na fué controlada retardadamente hasta un valor de
10 1/4 de la contracción normal esperada, cuando el
íleon había sido tratado previamente con 10^{-5} g/ml
de dicho compuesto. Además se ha encontrado que dicho
comportamiento retardador no desapareció cuando el
íleon tratado se lavó con solución de Tyrode más
15 de 5 veces a intervalos de 3 minutos. El hecho jus-
tifica aparentemente que el compuesto posea activi-
dad anti-histamínica duradera.

Experimento 2

20

Realizado con 5'-(N-metil-homopiperazino-N'-
-metileno(espirociclohexano-1'-3'-benzodioxol,
el producto del ejemplo 15 mencionado más ade-
lante. Se han observado las diversas CME (con-
centraciones mínimas eficaces).

25

CME

	Actividad anti-histamínica :	10^{-5} g/ml
5	Actividad antiserotonínica :	10^{-5} g/ml
	Control: ciproheptamina :	2×10^{-6} g/ml
	Actividad anticolinérgica :	10^{-5} g/ml
10	Actividad de relajación uterina :	10^{-5} g/ml
	Control: isoxsuprina :	10^{-5} g/ml
	Actividad de relajación del órgano intestinal :	10^{-5} g/ml
15	Control: papaverina :	10^{-6} g/ml

Toxicidad en A.I.P. (administración intraperitoneal): no aparecen síntomas tóxicos apreciables con 100 mg/kg.

20 Como es evidente de las observaciones anteriores, los nuevos compuestos del presente invento exhiben notables actividades anti-histamínicas, antiserotonínicas, anticolinérgicas y similares caracterizadas por su buena duración, y por lo tanto, son sumamente útiles como agentes anti-histamí-

25

nicos para tratamientos terapéuticos.

Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar el invento, pero naturalmente no intentan limitarlo.

5

Ejemplo 1

Síntesis de 2-metil-2-etil-5-(N-benzhidrilpiperazino-N-carbonil)-1,3-benzodioxol.

10

Se disolvieron 3 gramos de ácido 2-metil-2-etil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico en 4 ml de piridina. A la solución resultante se le añadieron enfriando con hielo y con agitación 1,5 gramos de cloruro de tionilo. Después de continuar la agitación durante 10 minutos más, se añadieron 3,7 gramos de N-benzhidril-piperazina, y la mezcla se calentó en un baño de agua durante 30 minutos. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción, y la solución ácida se hizo alcalina neutralizándola con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5%. La sustancia aceitosa separada se extrajo con el éster acetato de etilo. El extracto de éster se lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó por destilación del extracto seco. Se obtuvieron 4,5 gramos de residuo. El pro-

15

20

25

ducto resultante estaba en forma de base libre que se identificó convirtiéndola en el clorhidrato correspondiente como sigue:

5 A una cantidad del residuo se añadió ácido clorhídrico etanólico al 10%. La solución así obtenida se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol y tenía un p. de f. de 200º-210ºC. El análisis elemental del clorhidrato que tenía la fórmula presumible $C_{28}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl$ dió los resultados siguientes:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
15 Calculado (%):	69,34	6,58	5,78
Encontrado (%):	69,37	6,57	5,72

Ejemplo 2

Síntesis de 2-metil-2-etil-5-(N-metil-homopiperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

20

De acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo anterior, el ácido 2-metil-2-etil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción con N-metil-homopiperazina. El producto así
25 obtenido se identificó como su clorhidrato que te-

nía un p. de f. de 218^o-220^oC. El análisis elemental del clorhidrato que tenía la fórmula presumible $C_{17}H_{24}N_2O_3$. HCl dió los resultados siguientes:

5

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	59,90	7,39	8,21
Encontrado (%) :	59,70	7,51	8,20

10

Ejemplo 3

Síntesis de 2-ciclohexil-espiro-5-(N-metil-piperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

15 El ácido 2-ciclohexil-espiro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción con N-metil-piperazina de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El producto de reacción así obtenido se identificó como su clorhidrato que tenía un p. de f. de 260-270^oC. El análisis elemental del clorhidrato del producto que tenía la fórmula presumible $C_{18}H_{24}N_2O_3$. HCl dió los resultados siguientes:

20

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	61,27	7,14	7,93
Encontrado (%) :	61,24	7,22	8,03

25

Ejemplo 4

Síntesis de 2-ciclohexil-espiro-5-(N-benzhidril-piperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

5 El ácido 2-ciclohexil-espiro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción con N-benzhidril-piperazina, de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 1. El producto de reacción buscado así obtenido se identificó como su
10 clorhidrato que tenía un p. de f. de 218º-222ºC. El análisis elemental del clorhidrato del producto que tenía la fórmula presumible $C_{30}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$ dió los resultados siguientes:

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	71,34	6,58	5,54
Encontrado (%) :	71,67	6,62	5,53

Ejemplo 5

20 Síntesis del 2,2-dimetil-5-(N-metil-piperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

25 El ácido 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción con N-metil-piperazina de acuerdo con el procedimiento expuesto en

el Ejemplo 1. El producto de reacción citado se
 identificó como su clorhidrato que tenía un p.
 de f. de 230^o-240^oC. El análisis elemental del
 clorhidrato del producto que tenía la fórmula pre-
 sumible $C_{15}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$ dió los resultados
 siguientes:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	56,78	6,83	8,82
Encontrado (%) :	57,07	6,85	8,86

Ejemplo 6

Síntesis de 2,2-dimetil-5-(N-metil-homopipe-
 razino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

El ácido 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-
 -5-carboxílico se sometió a reacción con N-metil-
 -homopiperazina de acuerdo con el procedimiento ex-
 puesto en el Ejemplo 1. El producto de reacción con-
 siderado así obtenido se identificó en forma de su
 clorhidrato que tenía un p. de f. de 190^o-198^oC.
 El análisis elemental del clorhidrato que tenía la
 fórmula presumible $C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ dió los
 resultados siguientes:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	57,21	7,20	8,34
Encontrado (%) :	57,32	7,27	7,30

5

Ejemplo 7

Síntesis de 2-metil-2-etil-5-(N-metil-piperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

10 El ácido 2-metil-2-etil-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción con N-metil-piperazina de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1. El producto de reacción resultante se identificó en forma de su clorhidrato que tenía un punto de fusión de 190^o-200^oC. El análisis elemental del clorhidrato que tenía la fórmula presumible C₁₆H₂₂N₂O₃ · HCl · 3/4 H₂O dió los resultados siguientes:

15

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
20 Calculado (%) :	56,72	7,28	8,26
Encontrado:(%) :	59,32	7,29	7,30

Ejemplo 8

25 Síntesis de 2-ciclohexil-espiro-5-(N-metil-homopiperazino-N'-carbonil)-1,3-benzodioxol.

El ácido 2-ciclohexil-espiro-1,3-
 -benzodioxol-5-carboxílico se sometió a reacción
 con N-metil-homopiperazina de acuerdo con el pro-
 cedimiento expuesto en el Ejemplo 1. El producto
 5 de reacción considerado así obtenido se identifi-
 có en forma de su clorhidrato que tenía un punto
 de fusión de 233^o-237^oC. El análisis elemental del
 clorhidrato que tenía la fórmula presumible
 C₁₉H₂₆N₂O₃ · HCl. dió los resultados siguientes:

	C	H	N
Calculado (%) :	62,20	7,41	7,63
Encontrado (%) :	62,04	7,48	7,82

Ejemplo 9

Síntesis de 2-metil-2-etil-5-(N-benzhidril-
 -piperazino-N'-metilen)-1,3-benzodioxol.

Se introdujeron 4,0 gramos de 2-metil-
 20 -2-etil-5-(N-benzhidril-piperazino)-N'-carbonil-
 -1,3-benzodioxol en una solución de benceno que con-
 tenía 3 gramos de dihidro-bis-(2-metoxi,etoxi)alumi-
 nato de sodio. La mezcla se calentó a 80^oC con agi-
 tación durante dos horas.

25 A la mezcla de reacción líquida se añe-

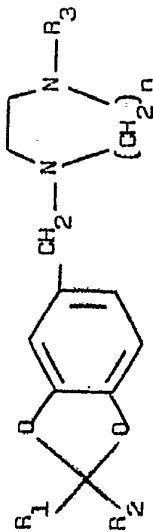
dió agua bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió ácido clorhídrico etanólico al 10% y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de etanol y éter etílico para obtener el clorhidrato del producto buscado con 4,1 g de rendimiento, y que tenía un punto de fusión de 219^o-221^oC.

El análisis elemental del clorhidrato que tenía la fórmula presumible $C_{28}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{3} H_2O$ dió los resultados siguientes:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado (%) :	67,05	6,83	5,59
Encontrado (%) :	67,02	6,88	5,57

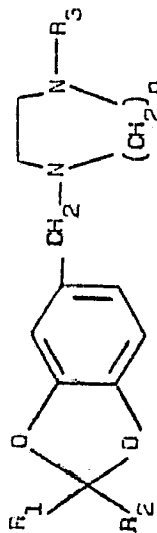
Los ejemplos de trabajo adicionales 10-21 se realizan de acuerdo con el procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 anterior. Los resultados de los productos así obtenidos se recogen en la tabla siguiente.

TABLE I



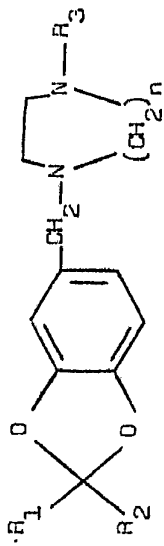
Nº de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	n	Fórmula (P.F. °C)	Análisis elemental		
						Calculado (%)	Encontrado (%)	N
10	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	3	$\frac{C_{17}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O}{(199g)}$	54,40	$\frac{7,90}{8,05}$	$\frac{7,46}{7,32}$
11	-(CH ₂) ₅ -		CH ₃	2	$\frac{C_{18}H_{26}N_2O \cdot 2HCl}{(243-249g)}$	$\frac{57,60}{57,55}$	$\frac{2,51}{7,50}$	$\frac{7,46}{7,32}$
12	-(CH ₂) ₅ -			2	$\frac{C_{30}H_{34}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O}{(225-229g)}$	$\frac{67,16}{67,23}$	$\frac{6,95}{6,84}$	$\frac{5,22}{5,35}$
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	$\frac{C_{15}H_{22}N_2O \cdot 2HCl}{(249-251g)}$	$\frac{53,74}{53,38}$	$\frac{7,22}{7,38}$	$\frac{8,35}{8,38}$

TABLA 1 (continuación)



Nº de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	n	Fórmula (P.F.ºC)	Análisis elemental		
						C	H	N
14	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	2	$\frac{C_{16}H_{24}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O}{(221-225^{\circ})}$	$\frac{49,37}{49,90}$	$\frac{7,81}{7,77}$	$\frac{7,11}{7,40}$
15	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	3	$\frac{C_{19}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O}{(243-246^{\circ})}$	$\frac{57,94}{58,12}$	$\frac{7,81}{7,85}$	$\frac{7,11}{7,27}$
16	CH ₃	CH ₃		2	$\frac{C_{20}H_{23}N_2O \cdot Cl \cdot HCl \cdot 1/2H_2O}{(217-220^{\circ})}$	$\frac{59,56}{59,41}$	$\frac{6,01}{6,23}$	$\frac{7,00}{6,93}$
17	CH ₃	C ₂ H ₅		2	$\frac{C_{21}H_{25}N_2O \cdot Cl \cdot 2HCl}{(208-212^{\circ})}$	$\frac{56,59}{55,31}$	$\frac{6,10}{6,32}$	$\frac{6,28}{6,41}$

TABLA I (continuación)



Nº de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	n	Fórmula (P.F. °C)	Análisis elemental		
						C	H	N
18	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	2	$C_{17}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (233-242°)	$\frac{56,51}{56,45}$	$\frac{7,25}{7,28}$	$\frac{7,75}{7,51}$
19	-(CH ₂) ₄ -			2	$C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$ (210-213°)	$\frac{61,51}{61,85}$	$\frac{6,39}{6,71}$	$\frac{6,52}{6,71}$
20	-(CH ₂) ₄ -			2	$C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot Cl \cdot HCl$ (218°)	$\frac{62,71}{62,55}$	$\frac{6,22}{6,20}$	$\frac{6,65}{6,92}$
21	-(CH ₂) ₄ -			2	$C_{29}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (242-246°)	$\frac{67,83}{67,73}$	$\frac{6,67}{6,72}$	$\frac{5,46}{5,42}$

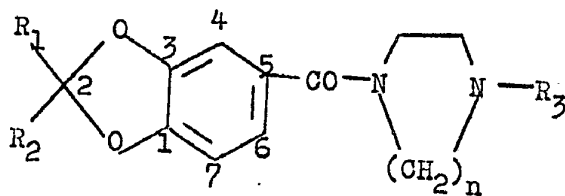
- REIVINDICACIONES -

5

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:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,3-benzodioxol representados por la fórmula:

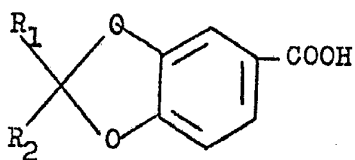
15



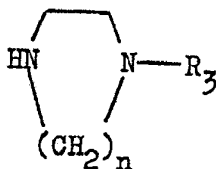
20

y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, que comprende hacer reaccionar el ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico disustituido con alcohol inferior en la posición 2 representado por la fórmula:

18-10-76



5 o un derivado funcional del mismo con un 1,4-diaza-
ciclo-alcano sustituido en la posición 1 represen-
tado por la fórmula:



10 en donde R_1 y R_2 son respectivamente un grupo alco-
hilo inferior o ambos juntos unidos forman un alco-
hileno divalente como parte de un resto estructural
15 cíclico; R_3 es un grupo alcoholo inferior, fenilo,
fenilo sustituido con halógeno o benzhidrilo, n es
un número entero de 2 a 3, y opcionalmente hacer
reaccionar el producto de reacción con un ácido
20 inorgánico u orgánico farmacológicamente acepta-
ble.

2ª.- Procedimiento de preparación de
derivados de 1,3-benzodioxol.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede y para los fines que se han especifi-
cado.

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

Madrid, 22. OCT. 1976

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

A handwritten signature, possibly 'Fernando de Elzaburu', is written in ink. The signature is partially enclosed by a hand-drawn oval. Below the signature, there are several horizontal and diagonal scribbles, suggesting a signature or initials.

18-10-76
VGD.