

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	463.842	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		4-11-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76/33409	5-11-1976	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,3-BENZODIOXINA"

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF (1765 B)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35, Bd des Invalides, 75007 PARIS, Francia

72 INVENTOR (ES)

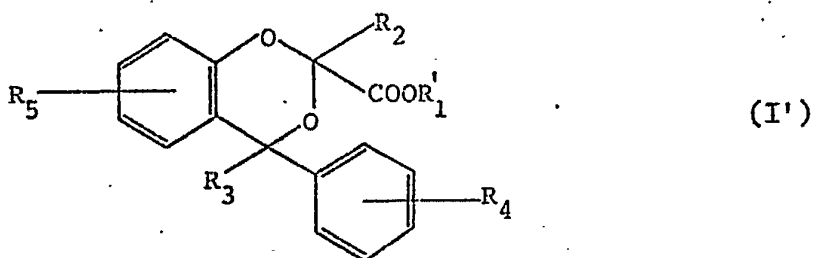
Daniel HUMBERT,
François CLEMENCE y
Michèle DAGNAUX

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.213)

1 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de productos de la fórmula general I':



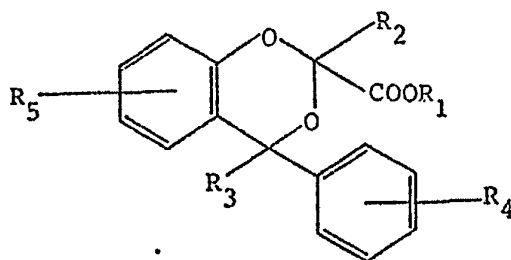
10 en la que R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical 2,3-dihidroxipropanilo, un radical (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo, o un radical dialcoholaminoalcoholo cuyos radicales alcoholo comprende de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo, y R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en formas racémicas u ópticamente

15

20 activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, así como sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y aminas de los productos de fórmula I' en la que R'₁ representa un átomo de hidrógeno, y sales de adición con ácidos de los productos de fórmula I' en los que R'₁ representa un radical dialcoholaminoalcoholo.

25

La invención tiene particularmente por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula general I:



(I)

en la que R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo, y R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, así como sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas de los productos de fórmula I en los que R₁ representa un átomo de hidrógeno.

La expresión alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede indicar, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo.

La expresión átomo de halógeno puede indicar, por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor.

La expresión "mezclas de estos isómeros" significa mezcla de isómeros racémicos o mezcla de isómeros ópticamente activos, en cualquier proporción.

Puede tratarse particularmente de mezclas en cualquier proporción de racémicos, mezclas en cualquier proporción de dos antípodas ópticos, mezclas en cualquier proporción de dos productos ópticamente activos diastereoisómeros.

1 Las sales alcalinas o alcalinotérreas de los productos de fórmula I en que R_1 representa un átomo de hidrógeno pueden ser, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio o calcio.

5 Las sales de aminas de los productos de fórmula I en que R_1 representa un átomo de hidrógeno son las sales de aminas usuales. Entre éstas, se pueden citar las monoalcohilaminas, tales como por ejemplo metilamina, etilamina, propilamina; las dialcohilaminas, tales como por ejemplo dietilamina, dietilamina, di-n-propilamina; las trialcohilaminas, tales como la trietilamina. Se pueden citar igualmente la piperidina, la morfolina, la piperazina y la pirrolidina.

15 Las sales de adición con los ácidos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maleico, fumárico, succínico, tartárico, los ácidos alcoholmonosulfónicos, tales como por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcoholdisulfónicos, tales como por ejemplo ácido α , β -etanodisulfónico.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento de la invención, puedan citarse en particular:

25 - los productos definidos por la fórmula general I antedicha, caracterizados porque, en dicha fórmula I, R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo, R_4 representa un átomo de hidrógeno y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, en formas racémicas u ópticamente

1 activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, así como las sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas de dichos productos de fórmula I, donde R_1 representa un átomo de hidrógeno;

5 - los productos, definidos por la fórmula general I anterior, caracterizados porque, en dicha fórmula I, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo, R_4 representa un átomo de hidrógeno y R_5 representa un átomo de cloro, en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, así como las sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas de dichos productos de fórmula I, donde R_1 representa un átomo de hidrógeno.

15 y particularmente:

en sus formas racémicas y ópticamente activas, los productos nombrados en los ejemplos. Entre éstos, se pueden citar particularmente, en forma de isómeros A, tales como los obtenidos en los ejemplos, los productos que siguen:

- 20 - 6-cloro-4-metil-4-fenil/4H/1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo;
- 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo;
- 25 - 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de etilo;
- ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico;
- ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico;

- 1 - 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de sodio;
- ácido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico;
- 5 - los isómeros d y l del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

Se pueden citar igualmente:

- las sales de piperidina de los dos racematos diastereoisómeros A y B del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico;
- 10 - los isómeros d y l de los dos racematos diastereoisómeros A y B del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico,
- así como, en sus formas racémicas u ópticamente activas:
- 15 - el 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo;
- 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de 2,3-dihidroxiopropanilo, y
- 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de 2-(dietilamino)etilo,
- 20 así como sus sales de adición con los ácidos.

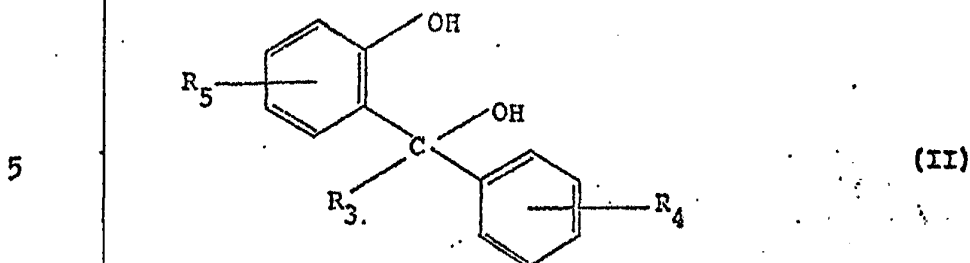
Se denomina con la expresión "isómero A" a una u otra de las dos formas racémicas diastereoisómeras de los productos de fórmula I que presentan dos átomos de carbono asimétricos.

25

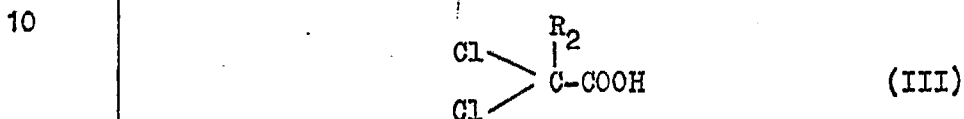
Según la invención, el procedimiento de preparación de los productos definidos por la fórmula general I anterior, así como de sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas de los productos de fórmula I donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, se caracte-

30

1 riza por hacer reaccionar un producto de fórmula II:



donde R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido antes, con una sal de metal alcalino de un producto de fórmula III:



15 en la que R_2 es como se ha definido antes, en presencia de un agente de condensación básico, y obtener una sal de metal alcalino de un ácido correspondiente a un producto de fórmula I, donde R_1 representa hidrógeno, sal que, llegado el caso, se trata con un ácido, para obtener el ácido de fórmula I correspondiente, ácido que, si se desea, se salifica o esterifica, para obtener la sal o el éster correspondiente, y además por aislar, llegado el caso, los productos de fórmula I en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros.

20

En condiciones preferidas de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación antes descrito se realiza del modo que sigue:

25

- La sal de metal alcalino del producto de fórmula III puede ser, particularmente, una sal de sodio, de potasio, o de litio;

- El agente de condensación básico puede ser particularmente un alcoholato alcalino, tal como metilato de sodio, terc-butolato de sodio, un hidruro alcalino, tal co-

30

1. mo hidruro de sodio, hidruro de potasio; un amiduro alcali-
no, tal como amiduro de sodio, amiduro de potasio, amiduro
de litio;

5 - La reacción del producto de fórmula II con el
producto de fórmula III se efectúa en el seno de un disol-
vente orgánico, tal como por ejemplo benceno, tolueno, xi-
leno, éter etílico, dioxano, dimetilformamida, tetrahidro-
furano, hexametilfosforotriamida, o en el seno de una mez-
cla de estos disolventes.

10 Puede trabajarse igualmente en presencia de un com-
puesto que sirve de catalizador, de tipo éter-corona, tal
como por ejemplo dibenzo-18-corona-6, dicitclohexil-18-coro-
na-6 ó el 18-corona-6, eventualmente en mezcla con un disol-
vente orgánico, por ejemplo dioxano.

15 La reacción puede realizarse a una temperatura que
va de -10°C a la temperatura de reflujo del medio de reac-
ción.

20 - Se hace reaccionar el producto de fórmula II con
el agente de condensación básico, antes de hacerlo reaccio-
nar con el producto de fórmula III.

25 Los productos de fórmula general I, en que R_1 re-
presenta un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos
de carbono, cuando se preparan por esterificación del ácido
correspondiente, se preparan por acción, sobre este ácido,
de un alcohol de fórmula



en la que R_1 representa un radical alcohilo que contiene de
1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente en medio ácido.

30
11117

Se puede trabajar, por ejemplo, en presencia de un

1 ácido, tal como el ácido clorhídrico, ácido paratoluensulfónico, o en presencia de una resina ácida.

5 Los ésteres de fórmula general I en los que R_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, pueden prepararse igualmente por transesterificación.

10 Los productos de fórmula I en los que R_1 representa un radical metilo pueden prepararse igualmente por acción de diazometano sobre el producto de fórmula I, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno, en el seno de un disolvente orgánico.

15 Los ésteres de fórmula general I pueden prepararse también de modo usual a partir de un derivado funcional del ácido correspondiente de fórmula I, como por ejemplo el cloruro de ácido. Los derivados funcionales de los ácidos de fórmula I se preparan según los métodos usuales.

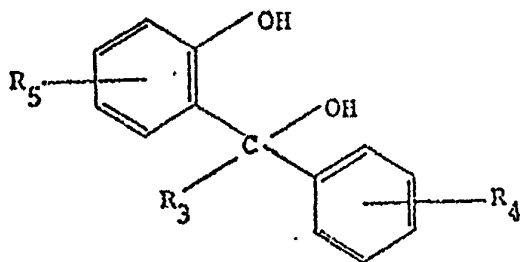
20 Las sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas de los productos de fórmula I anterior, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reacción de las bases correspondientes con los productos citados de fórmula I.

25 La base puede ser una base mineral u orgánica, como por ejemplo el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, etilato de sodio, etilato de potasio, amoníaco o una amina, como por ejemplo metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, trietilamina, piperidina, morfolina, piperazina y pirrolidina.

30 La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente o una mezcla de disolventes, tales como agua, éter

1 etílico, etanol, acetona, o acetato de etilo.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula I anterior, así como de sus sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, amonio y de aminas, caracterizado por hacer
5 reaccionar un producto de fórmula II:



donde R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado indicado antes, con una sal de metal alcalino de un producto de fórmula III':

15



20

donde Y representa un átomo de bromo o un átomo de yodo, y R_2 tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de un agente de condensación básico, y, si es necesario, proseguir la síntesis como anteriormente.

Las condiciones preferibles de puesta en práctica de este procedimiento son idénticas a las descritas anteriormente.

25

Se ha descrito anteriormente un procedimiento de preparación de productos de fórmula I en que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, correspondiente a un producto de fórmula I' en que R'_1 tiene el significado de R_1 anterior.

30

La invención tiene además por objeto un procedi-

11117

1 miento de preparación de productos de fórmula I', tal como
se han definido anteriormente, en que R'₁ representa un ra-
dical 2,3-dihidroxipropanilo, un radical (2,2-dimetil-1,3-
5 -dioxolan-4-il)metilo o un radical dialcohilaminoalcoholo
cuyos radicales alcoholo comprenden de 1 a 4 átomos de car-
bono, siendo R₂, R₃, R₄ y R₅ como se han definido anterior-
mente, en formas racémicas u ópticamente activas, o en for-
ma de mezclas de estos isómeros, así como de sales de adi-
ción con ácidos de los productos de fórmula I' en que R'₁
10 representa un radical dialcohilaminoalcoholo, caracteriza-
do por tratar un ácido de fórmula I en el que R₁ representa
un átomo de hidrógeno, o un derivado funcional de este áci-
do, con un alcohol de fórmula R'₁OH, en que R'₁ representa
un radical (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo o un radi-
15 cal dialcohilaminoalcoholo cuyos radicales alcoholo contie-
nen de 1 a 4 átomos de carbono; tratar, llegado el caso, el
producto obtenido de fórmula I' en que R'₁ representa un
radical dialcohilaminoalcoholo, con un ácido, para formar
la sal; tratar, si es necesario, el producto obtenido de
20 fórmula I' en que R'₁ representa un radical (2,2-dimetil-
-1,3-dioxolan-4-il)metilo, con un agente de hidrólisis, pa-
ra obtener el producto de fórmula I' correspondiente, en
que R'₁ representa un radical 2,3-dihidroxipropanilo, y ade-
más, llegado el caso, aislar los productos de fórmula I' o
25 sus sales en formas racémicas u ópticamente activas, o en
forma de mezclas de estos isómeros.

En condiciones preferidas de realización de dicho
procedimiento se trabaja del modo siguiente:

- el derivado funcional del ácido de fórmula I puede ser,
30 por ejemplo, un éster o un halogenuro de ácido.

1 El derivado funcional se prepara a partir del ácido de fórmula I de modo usual.

- La reacción se efectúa preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo, benceno, to-

5 lueno, xileno, éter etílico;

- la reacción de salificación de los productos de fórmula I', en que R₁ representa un radical dialcoholaminoalcoholo, se realiza de modo usual;

- la reacción de hidrólisis se realiza por hidrólisis ácida; el ácido utilizado puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Igualmente según la invención, los productos de fórmula general I anterior, en que R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por un procedimiento caracterizado por someter un producto de fórmula I, en que R₄ ó R₅, ó R₄ y R₅, representan un átomo de cloro, a la acción de hidrógeno en presencia de un catalizador, y obtener el producto de fórmula I correspondiente, en que R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno.

20 En condiciones preferentes de realización de la invención, el procedimiento que se acaba de describir se efectúa del modo siguiente:

- El catalizador puede ser particularmente paladio.

- Se trabaja en medio alcalino. La base empleada puede ser, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, dime-

25 tilamina, piridina.
Se trabaja en el seno de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol.

Los productos de fórmula I o I' anteriores tienen al menos un carbono asimétrico (carbono en posición 2) y

1 pueden tener un segundo carbono asimétrico (carbono en posición 4) para ciertos significados de los sustituyentes R_3 y R_4 .

5 El producto de fórmula II empleado para comenzar la preparación de los productos de fórmula I ó I' según la invención, puede no tener un carbono asimétrico, para ciertos significados de los sustituyentes R_3 y R_4 .

10 La reacción de un tal producto de fórmula II con un producto de fórmula III ó III' anteriores, según la invención, lleva a la obtención de un producto de fórmula I ó I' que contiene un sólo átomo de carbono asimétrico en forma racémica, que se puede desdoblarse después en sus antípodas ópticas por métodos conocidos en la técnica, como por ejemplo la formación de sales por medio de bases ópticamente activas.

15 El producto de fórmula II empleado puede contener un átomo de carbono asimétrico. Puede emplearse en su forma racémica o en una forma ópticamente activa.

20 El producto de fórmula I o I' obtenido a partir de tal producto de fórmula II existe, por consiguiente, en diferentes formas isómeras que pueden obtenerse por separado por métodos conocidos en la técnica.

25 Los racematos o los productos ópticamente activos diastereoisómeros (que podrían denominarse con los prefijos cis y trans) pueden obtenerse por separado, por ejemplo, por cristalización selectiva, por reparto en contracorriente o por cromatografía en columna.

30 Estos racematos pueden además resolverse en sus enantiómeros ópticos por métodos conocidos en la técnica, como por ejemplo la formación de sales por medio de bases

1 Ópticamente activas.

Las diferentes formas isoméricas así obtenidas pueden mezclarse también, si se desea, para constituir la mezcla deseada.

5 Los productos definidos por la fórmula general I' y particularmente la I, en formas racémicas u ópticamente activas o en forma de mezclas de estos isómeros, así como sus sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio, de aminas, y, si llega el caso, sus sales de adición
10 con los ácidos, tienen interesantes propiedades farmacológicas; muestran particularmente una actividad hipolipémica marcada; reducen los niveles plasmáticos de los lípidos: triglicéridos y colesterol.

Estas propiedades justifican el empleo en terapéutica, como medicamentos, de los productos definidos por la
15 fórmula I', y particularmente la I, anteriores, en formas racémicas u ópticamente activas o en forma de mezclas de estos isómeros, así como de sus sales alcalinas y alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminas farmacéuticamente aceptables, en el caso en que R_1 ó R'_1 representen un
20 átomo de hidrógeno, así como de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula I', en que R'_1 representa un radical dialcoholaminoalcoholo.

25 Entre los productos citados de fórmula I' y particularmente de fórmula I y dichas sales, se pueden citar particularmente, en sus formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, los productos de fórmula I, en que R_1 y R_2 , idénticos o diferentes,
30 representan un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_3

11117

1 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo, R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, así como los productos de fórmula I en la que R_1 representa un
5 átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_2 y R_4 representan un átomo de hidrógeno, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo y R_5 representa un átomo de cloro, así como las sales alcalinas, alcalinoté-
10 rreas, de aluminio, de amonio y de aminas de dichos productos de fórmula I, en que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Entre los productos de fórmulas I' y I anteriores, se pueden citar particularmente los descritos en los ejemplos, y más particularmente sus isómeros A descritos y definidos anteriormente.
15

El conjunto de los productos antes definidos constituye medicamentos muy útiles en terapéutica humana, particularmente en el tratamiento de la hiperlipemia aguda o crónica, las insuficiencias cardíacas de origen ateromatoso, de los estados anginosos crónicos.
20

La posología usual, variable según el producto empleado, el sujeto tratado y la afección en tratamiento, puede ser, por ejemplo de 0,05 a 1 g por día para adultos, por vía oral.

25 Los productos de fórmula I', y particularmente de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables como se han definido antes, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos uno de dichos productos y sales.

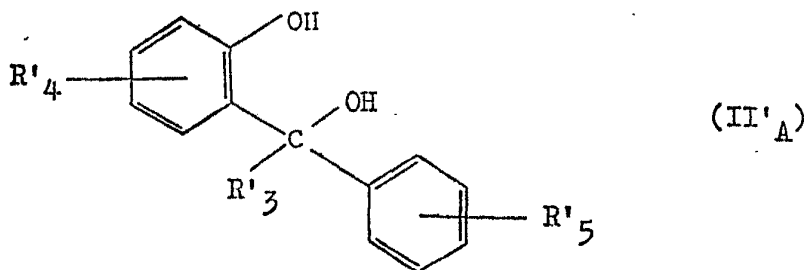
30 Estas composiciones se realizan de modo que pue-

1 dan ser administradas por vía digestiva o parenteral. Puen-
 5 den ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas far-
 macéuticas usualmente empleadas en medicina humana, como
 10 por ejemplo comprimidos, simples o en grajeas, sellos, gra-
 nulados, supositorios, preparaciones inyectables; se prepa-
 ran según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden incorporarse
 con los excipientes empleados habitualmente en estas compo-
 siciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma ará-
 biga, la lactosa, el almidón, estearato de magnesio, la man-
 teca de cacao, los vehículos acuosos o no acuosos, las ma-
 terias grasas de origen animal o vegetal, los derivados pa-
 rafínicos, los glicoles, diversos agentes humectantes, dis-
 persantes o emulsionantes y agentes conservadores.

15 El procedimiento de la invención permite obtener,
 como productos industriales nuevos útiles para la prepara-
 ción de los productos de fórmulas I' y I, los productos si-
 guientes, en sus formas racémicas u ópticamente activas:

- 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -fenilbencenometanol,
- 20 - los productos de fórmula II' A:

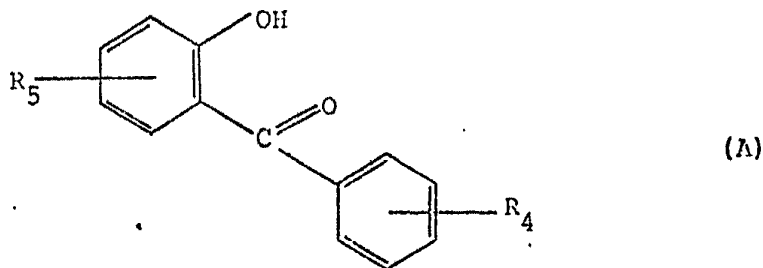


25 en la que R'4 representa un átomo de cloro o un átomo de
 flúor, R'5 representa un átomo de cloro, R'3 representa un
 radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,
 30 pudiendo R'3 representar igualmente un radical metilo cuan-

do R'_4 representa un átomo de flúor.

Los productos de fórmula II son en su mayor parte conocidos.

Los productos de fórmula II que no son conocidos, en los que R_3 representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reducción de los derivados de benzofenona correspondientes de fórmula A



por medio, por ejemplo, de un hidruro mixto, trabajando en el seno de un disolvente orgánico.

Los productos de fórmula II que no son conocidos, en los que R_3 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical fenilo, pueden prepararse por acción, sobre un derivado de benzofenona correspondiente de la fórmula A anterior, en el seno de un disolvente orgánico, de un derivado de organomagnesio de fórmula



en que Hal representa un átomo de cloro o de bromo, y R_3 tiene el significado que acaba de indicarse anteriormente. Tal procedimiento se ilustra más adelante en la parte experimental.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustran la invención, pero sin limitarla.

1 Ejemplo 1 : Acido 6-cloro-4-metil-4-fenil/4H/-1,3-benzodio-
xin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereo-
sómeros)

5 Se mezclan, con agitación, 8,1 g de amido de so-
dio y 100 ml de tolueno; se añade, gota a gota y agitando,
una disolución obtenida por disolución de 24,9 g de 5-clo-
ro-2-hidroxi- α -metil- α -fenil-bencenometanol en 250 ml de
tolueno; se pone la mezcla a reflujo durante 4 horas y me-
dia; se lleva la mezcla a temperatura ambiente se añaden,
10 en pequeñas porciones y agitando, 18 g de dicloroacetato
de potasio, se añaden 20 ml de hexametilfosforotriamida, se
pone a reflujo durante 5 horas, se enfría la mezcla hasta
que está a la temperatura ambiente, y se añaden lentamente
15 10 ml de acetato de etilo, y después, gota a gota, 250 ml
de agua. Se recoge la fase acuosa, se somete a extracción
de nuevo la fase orgánica con 3 x 100 ml de agua, y se reú-
nen los diferentes extractos acuosos, que se lavan con 3 x
100 ml de éter. Se acidifica la fase acuosa de extracción
que contiene la sal de potasio del producto esperado por
20 burbujeo de anhídrido sulfuroso, y se somete a extracción
con 4 x 100 ml de éter. Se lava la fase de éter de extrac-
ción con 3 x 50 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre
sulfato de magnesio, se trata con carbón activo, se evapora
el disolvente bajo vacío. Se obtienen 24 g de producto bruto,
25 que se cristaliza en 100 ml de una mezcla de ciclohexano-
-benceno 90/10, se secan los cristales obtenidos y se ob-
tienen 15,2 de ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil/4H/-1,3-benzo-
dioxin-2-carboxílico. P. de f. = 142°C.

Análisis: (C₁₆H₁₃ClO₄): Calculado: C 63,06; H 4,30; Cl 11,63%

30

Encontrado : 63,3 4,4 11,5

11117

1 El 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -fenil-benceno metanol, empleado al comienzo de la preparación del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, puede prepararse del modo que sigue:

5 Se dispersan con agitación 14 g de torneaduras de magnesio en 100 ml de éter anhidro, se añade, gota a gota y con agitación, una disolución obtenida por disolución de 76 g de yoduro de metilo en 200 ml de éter anhidro; se pone a reflujo durante una hora, se enfría hasta una temperatura
10 de 15-20°C, y después se añade, a esta temperatura, una disolución obtenida por disolución de 59 g de 5-cloro-2-hidroxibenzofenona en 250 ml de benceno anhidro, se destila en parte el éter, y después se pone de nuevo a reflujo durante 2 horas. Después se enfría la mezcla hasta una temperatura
15 de 5 a 10°C y se añaden gota a gota 250 ml. de ácido clorhídrico 3N.

Se decanta y se recoge la fase orgánica, y se lava la fase acuosa con 2 porciones de 100 ml de benceno.

20 Se lava la fase orgánica de extracción con agua, después con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después finalmente con dos fracciones de 50 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, después se evapora el disolvente bajo vacío, y se obtienen 58,9 g de cristales que se toman de nuevo en éter de petróleo (p. de
25 eb. 60-80°C), y se obtienen 53 g de 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -fenil-bencenometanol. P. de f. 106°C.

Análisis ($C_{14}H_{13}ClO_2$) Calculado: C 67,61%; H 5,27%; Cl 14,26%

Encontrado: 67,8 5,4 14,2

Ejemplo 2: Isómeros A y B del 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

1 Se prepara una disolución de 2,25 g de diazometano
en 150 ml de cloruro de metileno, se enfría esta disolución
a 5°C y se añade, gota a gota a 5°C, una disolución obtenida
por disolución de 3,3 g de ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-
5 -/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, en forma de la mezcla
de los dos racematos diastereoisómeros obtenida en el ejem-
plo 1, en 75 ml de cloruro de metileno. Se agita una hora
a temperatura ambiente, y después se deja la disolución en
reposo durante 24 horas. Se añaden después 10 ml de ácido
10 acético, y después se evapora el disolvente bajo vacío. Se
recuperan 4,2 g de 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzo-
dioxin-2-carboxilato de metilo, en forma de mezcla de los
dos racematos diastereoisómeros.

15 El residuo obtenido se somete a una cromatografía
en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de éter eti-
lico-éter de petróleo, de p. de eb. 60-80°C (20/80), y se
obtiene 1 g de isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-
-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo. P. de f. 114-115°C.
Análisis ($C_{17}H_{15}ClO_4$). Calculado: 64,06%; H 4,74%; Cl 11,12%

20 Encontrado : 63,9 4,7 11,4

Espectro de RMN (frecuencia de base del aparato empleado:

60 Hz)

-CH₃ a 117 Hz;

-COOCH₃ a 232 Hz;

25 - Hidrógeno en posición 2 a 311 Hz;

- Aromáticos de 410 a 445 Hz.

Se obtienen también 0,6 g de isómero B del 6-cloro-
-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de meti-
lo. P. de f. 102°C.

30

11117

1 Análisis ($C_{17}H_{15}ClO_4$): Calculado: C 64,06%; H 4,74%; Cl 11,12%
 Encontrado: 64,0 4,8 11,3

Espectro de RMN. (frecuencia de base del aparato empleado:
 60 Hz)

- 5 -CH₃ a 125 Hz;
 -COOCH₃ a 228 Hz;
 -Hidrógeno en posición 2 a 341 Hz;
 - Aromáticos, de 405 a 455 Hz.

10 Ejemplo 3: Isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-
 -1,3-benzodioxin-2-carboxílico

Se mezclan 14 g de isómero A del 6-cloro-4-metil-
 -4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo obte-
 nido en el ejemplo 2 y como resultado de una segunda puesta
 en práctica del modo operatorio descrito en el ejemplo 2,
 15 2,8 g de hidróxido de potasio en pastillas, 32 ml de agua y
 160 ml de metanol, se agita durante 22 horas a temperatura
 ambiente, se añaden 320 ml de agua, se lava la fase acuosa
 con 2 porciones de 160 ml de éter, se acidifica después la
 disolución acuosa con una disolución de ácido clorhídrico
 20 2N, se somete a extracción el precipitado obtenido con 3
 porciones de 320 ml de éter, se lava la fase orgánica de ex-
 tracción con 2 porciones de 160 ml de agua, se seca sobre
 sulfato de magnesio y se lleva hasta sequedad. Se obtienen
 13 g de cristales. De ellos se recristalizan 3,9 g en 100 ml
 25 de una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (20-80) y se
 seca. Se obtienen 3,3 g de isómero A del ácido 6-cloro-4-
 -metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico. P. de f.
 175-176°C:

Análisis ($C_{16}H_{13}ClO_4$): Calculado: C 63,06%; H 4,30%; Cl 11,63%
 Encontrado: 63,3 4,6 11,3

1 Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- CH₃ a 117 Hz;
- Hidrógeno en posición 2 a 313 Hz;
- COOH a 468 Hz;
- 5 - Aromáticos, de 412 a 443 Hz.

Ejemplo 4: Isómero B del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-
-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

10 Se mezclan 5,3 g de isómero B de 6-cloro-4-metil-4-
 -fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obteni-
 do en el ejemplo 2 y como resultado de una segunda realiza-
 ción del modo operatorio descrito en el ejemplo 2, 10 ml de
 agua, 1,2 g de hidróxido de potasio en pastillas y 50 ml de
 metanol, se agita durante 20 horas a temperatura ambiente,
 se añaden 200 ml de agua, se lava la fase acuosa con 2 por-
 15 ciones de 80 ml de éter; después se acidifica la disolución
 acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae
 con 3 porciones de 100 ml de éter, se reúnen los extractos,
 se lavan con 2 porciones de 80 ml de agua, se seca la fase
 20 etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora el disolvente
 bajo vacío, y se obtienen 4,8 g de cristales que se recrís-
 talizan en una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80-
 -20), se seca y se obtienen 4,4 g de isómero B del ácido 6-
 -cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.
 P. de f. 171°C.

25 Análisis: (C₁₆H₁₃O₄Cl): Calculado: C 63,06%; H 4,30%; Cl 11,63%
 Encontrado: 63,1 4,4 11,7

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- CH₃ a 124 Hz;
- COOH a 329 Hz;
- 30 -Hidrógeno en posición 2 a 341 Hz;

11117

1

-Aromáticos, de 408 a 445 Hz.

Ejemplo 5: Acido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereo-isómeros)

5

10

15

20

25

Se mezclan con agitación 8 g de amiduro de sodio y 100 ml de tolueno; se añade, gota a gota a la temperatura ambiente, una suspensión obtenida por dispersión de 24,9 g de 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -fenil-bencenometanol en 250 ml de tolueno, se lleva la mezcla a reflujo durante 6 horas, se enfría la mezcla hasta que está a la temperatura ambiente, se añaden en pequeñas porciones 17 g de dicloro-2,2-propionato de sodio, se pone de nuevo a reflujo durante 6 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente y se añaden 700 ml de agua. Se acidifica por adición de una disolución de ácido clorhídrico N, y se alcaliniza de nuevo por adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recoge la fase acuosa de extracción, que se lava con 3 porciones de 100 ml de éter, se acidifica el extracto acuoso por adición de una disolución de ácido clorhídrico 2N, y se extrae con 3 porciones de 100 ml de éter; se reúnen los extractos orgánicos, y se lavan con 3 porciones de 80 ml de agua, y se seca sobre sulfato de magnesio; después se evapora el disolvente bajo vacío y se obtienen 23 g de ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, P. de f. 181°C.

Análisis ($C_{17}H_{15}ClO_4$): Calculado: C 64,06%; H 4,74%; Cl 11,12%

Encontrado: 64,0 4,8 11,2

Ejemplo 6: Isómeros A y B del 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

30

Se mezclan 23 g de ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fe-

11117

1 nil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, en forma de mezcla
 de los dos racematos diastereoisómeros A y B obtenidos en
 el ejemplo 5, 100 g de resina "Redex CF" (resina catiónica
 sulfónica ácida fuerte) y 250 ml de metanol, se lleva a re-
 5 flujo durante 20 horas, se enfría hasta la temperatura am-
 biente, se filtra con succión la resina, se enjuaga con di-
 solvente, y se concentra el filtrado bajo vacío. Se obtie-
 nen 20 g de producto bruto que se cromatografian sobre una
 10 columna de sílice a una presión de 1,5 Kg, eluyendo con
 mezcla de éter etílico-éter de petróleo (P. de eb. 60-80°C)
 (20-80), y se obtienen 1,7 g de isómero A del 6-cloro-2,4-
 -dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de me-
 tilo, P. de f: 134°C.

Análisis ($C_{18}H_{17}ClO_4$): Calculado: C 64,96%; H 5,15%; Cl 10,65%

15 Encontrado: 65,2 5,2 10,9

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- Los CH_3 a 103 y 113 Hz;
- $COOCH_3$ a 172 Hz;
- Aromáticos, de 419 a 447 Hz.

20 Se obtienen también 8,2 g de isómero B (en forma
 de un aceite) del 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-ben-
 zodioxin-2-carboxilato de metilo.

Análisis ($C_{18}H_{17}ClO_4$): Calculado: C 64,96%; H 5,15%; Cl 10,65%

Encontrado: 65,8 5,1 10,8

25 Espectro de RMN (Frecuencia de base: 60 Hz)

- Los CH_3 a 106 y 117 Hz;
- $COOCH_3$ a 224 Hz;
- Aromáticos, de 415 a 455 Hz.

Ejemplo 7: Isómero A del ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-
 -/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

30

11117

1 Se mezclan 1,6 g de isómero A de 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 6, 20 ml de metanol, 2 ml de agua y 0,56 g de hidróxido de potasio en pastillas, se agita la
5 mezcla 48 horas a temperatura ambiente, se añaden 100 ml de agua, se recoge la fase acuosa, que se lava con 3 porciones de 50 ml de éter, se acidifica la disolución acuosa por adición de una disolución de ácido clorhídrico 2N, y se extrae con 4 porciones de 50 ml de éter; se reúnen los extractos
10 en éter y se lavan con 3 porciones de 50 ml de agua, y después se seca sobre sulfato de magnesio, Se evapora el disolvente bajo vacío y se obtienen 1,5 g de producto, que se recristaliza en 80 ml de ciclohexano y se obtienen 1,2 g de isómero A de ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico. P. de f. 184°C.

15 Análisis ($C_{17}H_{15}O_4Cl$): Calculado: C 64,06%; H 4,74%; Cl 11,12%
Encontrado: 64,1 4,8 11,1

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

Los CH_3 , a 101,5 y 113 Hz;
20 - COOH a 342 Hz;
- Aromáticos de 412 a 442 Hz.

Ejemplo 8: Isómero B del ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

25 Se mezclan 8 g de isómero B de 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 6, 80 ml de metanol, 8 ml de agua, y 2,8 g de hidróxido de potasio en pastillas, se agita 24 horas a temperatura ambiente, se añade 150 ml de agua, se recoge la fase acuosa, que se lava con 3 porciones de 60 ml de éter.

30 Se acidifica la disolución acuosa por adición de una disolu-

1 ción de ácido clorhídrico 2N, y se somete a extracción con
4 porciones de 60 ml de éter etílico. Se reúnen los extrac-
tos en éter y se lavan con 2 porciones de 80 ml de agua,
después se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora el
5 disolvente bajo vacío, obteniéndose 7,2 g de producto que
se recristalizan en 80 ml de ciclohexano. Se seca y se ob-
tienen 4,5 g de isómero B del ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-
-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico. P. de f. 125°C.

10 Análisis ($C_{17}H_{15}O_4Cl$): Calculado: C 64,06%; H 4,74%; Cl 11,2%
Encontrado: 64,2 5,0 11,2

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- Los CH_3 a 104 y 119 Hz;
- Los aromáticos, de 417 a 455 Hz;
- COOH a unos 540 Hz.

15 Ejemplo 9: Acido 6-cloro-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-car-
boxílico

Se mezclan 10,35 g de amiduro de sodio y 100 ml de
tolueno; se introduce, gota a gota a temperatura ambiente y
con agitación, una disolución obtenida por disolución de
20 30,1 g de 5-cloro-2-hidroxi- α -fenil-bencenometanol en 200
ml de tolueno anhidro, se agita 2 horas a temperatura ambien-
te, se lleva la mezcla a reflujo durante 6 horas, se enfría
la mezcla a temperatura ambiente, y se añaden en pequeñas
porciones 22,3 g de dicloroacetato de potasio; se añaden
25 20 ml de hexametilfosforamida, se agita 20 horas a tempera-
tura ambiente, se lleva la mezcla a reflujo del tolueno du-
rante 4 horas, se deja volver a la temperatura ambiente, se
añaden 20 ml de acetato de etilo, y después lentamente 250
ml de agua. Se recoge la fase acuosa, se extrae de nuevo la
30 fase orgánica con 3 porciones de 100 ml de agua, y se reúnen

1 los diferentes extractos acuosos, que se lavan con 3 por-
ciones de 100 ml de éter. La fase acuosa de extracción, que
contiene la sal de potasio del producto esperado, se acidifi-
ca por burbujeo de anhídrido sulfuroso, se somete a extrac-
5 ción con 3 porciones de 100 ml de éter, se reúnen los ex-
tractos, se lavan con 3 porciones de 100 ml de agua, se se-
ca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo,
se evapora el disolvente bajo vacío y se obtienen 24 g de
producto bruto, que se deshacen en ciclohexanona, obtenién-
10 dose cristales que se recristalizan en 520 ml de una mezcla
de benceno-ciclohexano (7-3) y se obtienen 5,3 g de ácido 6-
cloro-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico. P. de f.
194°C.

Análisis ($C_{15}H_{11}ClO_4$): Calculado: C 61,97%; H 3,81%; Cl 12,20%

15 Encontrado: 62,2 3,9 12,1

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- Los hidrógenos en posiciones 2 y 4, a 343,5 Hz
y 364 Hz;
- COOH, a unos 514 Hz;
- 20 - Aromáticos, de 398 a 442,5 Hz.

Ejemplo 10: Acido 6-cloro-4,4-difenil-/4H/-1,3-benzodioxin-
-2-carboxílico

Se mezclan 12,4 g de 5-cloro-2-hidroxi- α , α -dife-
nil-bencenometanol, 150 ml de tolueno, 3,2 g de amiduro de
25 sodio, y se lleva la mezcla a reflujo durante 6 horas; se
enfria hasta temperatura ambiente y se añaden 6,8 g de di-
cloroacetato de potasio; se pone de nuevo a reflujo durante
6 horas, y se enfria hasta la temperatura ambiente y se aña-
den 300 ml de agua. Se acidifica ligeramente por adición de
30 una disolución de ácido clorhídrico N, y después se alcali-

1 niza por adición de una disolución saturada de bicarbonato
de sodio. Se lava con 2 porciones de 100 ml de cloruro de
metileno, después se acidifica por adición de una disolu-
ción de ácido clorhídrico 2N, se extrae con 3 porciones de
5 100 ml de éter, se reúnen los extractos etéreos, se lava
con 2 porciones de 80 ml de agua, después se seca sobre sul-
fato de magnesio y se trata con carbón activo. Después de
evaporar el disolvente bajo vacío se obtienen 7 g de produc-
to que se recristalizan en 300 ml de benceno. Se obtienen
10 4,6 g de ácido 6-cloro-4,4-difenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-
-carboxílico. P. de f. 226°C.

Análisis ($C_{21}H_{15}O_4Cl$): Calculado: C 68,76%; H 4,12%; Cl 9,67%
Encontrado: 69,1 4,3 9,5

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- 15 - Hidrógeno en posición 2 a 325 Hz;
- COOH a unos 313 Hz;
- Aromáticos, de 405 a 443 Hz.

Ejemplo 11: Isómero A del 4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzo-
dioxin-2-carboxilato de metilo

20 Se introducen en una célula de hidrogenación 1,3 g
de paladio sobre carbón activo al 10%, 11,8 g de isómero A
de 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxila-
to de metilo obtenido en el ejemplo 2 y como resultado de
una segunda puesta en práctica del modo operatorio descrito
25 en el ejemplo 2, 500 ml de etanol, 10 ml de trietilamina,
se agita la suspensión bajo corriente de hidrógeno a tempe-
ratura ambiente. Se lava el catalizador con cloruro de meti-
leno, después se concentra el filtrado bajo vacío, se toma
de nuevo el residuo en 100 ml de agua, se añaden 50 ml de
30 una disolución de ácido clorhídrico 2N, y se somete a ex-

1 tracción con 3 porciones de 150 ml de cloruro de metileno;
se reúnen los extractos, se lavan con 2 porciones de 100
ml de agua, se seca sobre cloruro de calcio, y después, tras
tratamiento con carbón activo, se evapora el disolvente ba-
5 jo vacío y se obtienen 9,7 g del producto esperado.

Una muestra de este producto se recrystalizó en metanol. P. de f. 124°C.

Análisis ($C_{17}H_{16}O_4$): Calculado: C 71,82%; H 5,67%

Encontrado: 72,1 5,8

10 Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- Hidrógeno en posición 2, a 312 Hz;
- $COOCH_3$ a 231 Hz;
- CH_3 geminal en fenilo: 117 Hz;
- Aromáticos, de 410 a 450 Hz

15 Ejemplo 12: Isómero A del ácido 4-metil-4-fenil-1,3-benzodioxin-2-carboxílico

Se mezclan con agitación 9,7 g de isómero A del 4-
-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo,
obtenido en el ejemplo 11, 4 g de hidróxido de potasio en
20 pastillas, 10 ml de agua, 90 ml de metanol, se mantiene en
agitación 16 horas a temperatura ambiente, se añaden 400 ml
de agua, se lava la fase acuosa con 2 porciones de 100 ml
de cloruro de metileno, se acidifica la fase acuosa por adi-
ción de una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae
25 con 3 porciones de 150 ml de cloruro de metileno, se reúnen
los extractos, se lava con 2 porciones de agua, se seca so-
bre cloruro de calcio, se evapora el disolvente bajo vacío,
y se recuperan 8 g de producto que se recrystalizan en una
mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (20-80) y se obtienen
30 5,1 g de isómero A del ácido 4-metil-4-fenil-1,3-benzodioxin-

1 -2-carboxílico. P. de f. 163°C.

Análisis ($C_{16}H_{14}O_4$): Calculado: C 71,10%; H 5,22%

Encontrado: 71,1 5,3

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- 5
- CH_3 a 119 Hz;
 - Hidrógeno en posición 2, a 316 Hz;
 - COOH a 534 Hz;
 - Aromáticos de 418 a 450 Hz.

10 Ejemplo 13: Isómero B del 4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo

15 Se introducen en una célula de hidrogenación 1,3 g de paladio sobre carbón activo al 10%, 12,8 g del isómero B de 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 2 y como resultado de una segunda realización del modo operativo descrito en el ejemplo 2, 10 ml de trietilamina, 200 ml de etanol, se hace pasar una corriente continua de hidrógeno y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante alrededor de dos horas. Se filtra, se enjuaga el catalizador con cloruro de metileno, se evapora el filtrado bajo vacío, se toma de nuevo el residuo en 80 ml de agua, se añaden 70 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae con 3 porciones de 100ml de cloruro de metileno, se reúnen los extractos y se lavan con 3 porciones de 50 ml de agua, se seca con cloruro de calcio y se evapora el disolvente bajo vacío. Se obtienen 10,2 g de producto esperado.

20

25

Una muestra de este producto se recristaliza en metanol. P. de f. 137°C.

Análisis ($C_{17}H_{16}O_4$): Calculado: C 71,82%; H 5,67%

Encontrado: 71,8 5,8

30

11117

1 Espectro de RMN (frecuencia de base 60 Hz)

- CH₃ a 128 Hz;
- COOCH₃ a 234 Hz;
- Hidrógeno en posición 2, a 347 Hz;
- 5 - Aromáticos, de 410 a 465 Hz.

Ejemplo 14: Isómero B del ácido 4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxílico

Se mezclan con agitación 10,2 g de isómero B del 4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 13, 4 g de hidróxido de potasio en pastillas, 10 ml de agua y 90 ml de metanol, se mantiene bajo agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, se añaden 500 ml de agua, se lava la fase acuosa con 2 porciones de 80 ml de cloruro de metileno, se acidifica la fase acuosa por adición de una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae con 3 porciones de 100 ml de cloruro de metileno, se lava con 2 porciones de 80 ml de agua, se seca sobre cloruro de calcio, se evapora el disolvente bajo vacío, y se obtienen 9 g de producto que se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (20-80), y se obtienen 6,7 g del producto esperado. P. de f. 153°C.

Análisis (C₁₆H₁₄O₄): Calculado: C 71,10%; H 5,22%

Encontrado: 71,1 5,3

Espectro de RMN (frecuencia de base: 60 Hz)

- 25 - CH₃ a 128 Hz;
- Hidrógeno en posición 2 a 348 Hz;
- Aromáticos de 410 a 460 Hz.

Ejemplo 15: 6-cloro-4,4-difenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo

Se mezclan con agitación 11 g de ácido 6-cloro-4,4-

1 -difenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, obtenido en el
ejemplo 10, 50 g de resina Redex "CF" (resina catiónica sul-
fónica ácida fuerte), y 200ml de metanol; se lleva a reflujo
5 filtra con succión la resina, se lava con éter y se concen-
tra el filtrado bajo vacío.

Se toma de nuevo el producto bruto obtenido en 200
ml de éter, se lava la fase orgánica con 100 ml de una di-
solución de bicarbonato de sodio al 5%, y después con 2 por-
10 ciones de 100 ml de agua, Se seca la fase etérea sobre sul-
fato de magnesio, se trata con carbón activo, se evapora el
disolvente y se obtienen 6,3 g de producto, que se recrista-
lizan en 140 ml de ciclohexano. Se seca y se obtienen 5,1 g
del producto esperado. P. de f. 172°C.

15 Análisis: $C_{22}H_{17}O_4Cl$: Calculado C 69,38%; H 4,50%; Cl 9,31%

Encontrado 69,7 4,6 9,3

Espectro de RMN (frecuencia de base, 60MHz)(deuterocloroformo)

- $COOCH_3$ a 230 Hz;

- hidrógeno en posición 2 a 324 Hz;

20 Ejemplo 16: Isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxilato de etilo.

Etapa A: Isómero A del cloruro de ácido 6-cloro-4-
-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

25 Se mezclan con agitación 4,9 g del isómero A del
ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carbo-
xílico obtenido en el ejemplo 3, 50 ml de benceno anhidro,
se enfría la suspensión hasta una temperatura de 10°C, y des-
pués se añaden gota a gota 2,3 ml de trietilamina; se añade
después, gota a gota, a la misma temperatura, una disolución
30 de 1,5 ml de cloruro de tionilo en 25 ml de benceno anhidro,

1 se pone la disolución dos horas a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado y se recoge el producto esperado en disolución.

5 Etapa B: Isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de etilo.

Se mezclan 3 ml de etanol absoluto, 50 ml de benceno anhidro, 2,3 ml de trietilamina, se añade gota a gota a temperatura ambiente la disolución de cloruro de ácido obtenida en la etapa A, se mantiene en agitación durante veinte horas a temperatura ambiente, se filtra con succión y se lava el precipitado de clorhidrato de trietilamina con benceno frío, se lava el filtrado con dos porciones de 40 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre cloruro de calcio, se trata con carbón activo, se evapora el disolvente a vacío, y se obtienen 9 g de producto bruto que se recrystalizan en 30 ml de hexano, y se obtienen, después de secar, 4 g del producto esperado. P. de f. 92°C.

15 Análisis: ($C_{18}H_{17}O_4Cl$): Calculado: C 64,97%; H 5,15%; Cl 10,65%
Encontrado: 65,1 5,3 10,8

20 Espectro de RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base: 60 MHz;)

- CH_3 de C_2H_5 a 72,5-79,5-87 Hz
- CH_3 en posición 4 a 116 Hz.
- CH_2 de C_2H_5 a 247,5-255-262-269 Hz.
- 25 - hidrógeno en posición 2 a 308 Hz.
- aromáticos de 412 a 441 Hz.

Ejemplo 17: Isómero del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de sodio.

30 Se mezclan 0,6 g de hidróxido de sodio, 250 ml de etanol absoluto, se añaden, a temperatura ambiente, 4,6 g

1 del isómero del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 3, se lleva
 5 minutos a ebullición, se filtra, se enfría hasta la temperatura ambiente, se añaden al filtrado 500 ml de éter, y
 5 se mantiene en agitación durante dieciséis horas a temperatura ambiente. Se filtra y se obtienen, después de secar,
 3,8 g del producto esperado. P. de f. 160°C.

Análisis ($C_{16}H_{12}O_4ClNa$): Calculado: C 58,82%; H 3,70%; Cl 10,85%
 Encontrado: 58,5 3,8 10,7

10 Ejemplo 18: Isómeros d y l del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

1) Isómero l

15 Etapa A: Sal de l 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol del isómero l del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

Se mezclan 15,2 g de isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 3, 16,2 g de l 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol y 800 ml de acetato de etilo.

20 Se pone la mezcla a reflujo, y se mantiene el reflujo durante cinco minutos tras precipitación de la sal formada, Se lleva a la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado obtenido, se enjuaga con acetato de etilo, se seca a vacío y se recuperan 10 g de producto bruto.
 25 (Se conservan las aguas madres para la separación del isómero d bruto. Véase más adelante).

Los 10 g de producto bruto obtenido se recristalizan en isopropanol y se obtienen finalmente 6,4 g del producto esperado. P. de f. 218°C.

$[\alpha]_D^{20} = -84^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1%, etanol)

1 Una muestra de este producto se recristaliza en un poco de isopropanol. P. de f. 218°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -84,5^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1\%, etanol)}$$

5 Etapa B: Isómero 1 del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

Se pone en suspensión la sal purificada obtenida en la etapa A anterior en 150 ml de ácido clorhídrico N, después se somete a extracción con 3 porciones de 75 ml de éter, se lava la fase orgánica de extracción con tres porciones de 50 ml de agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente bajo vacío, se obtienen 3,5 g del producto bruto que se cristaliza en ciclohexano, se obtienen 2,7 g de cristales que se purifican por recristalización en ciclohexano, y se obtienen 2,3 g de cristales que funden a 113-114°C, que después recristalizan y funden a 128°C. Se recristaliza de nuevo en 80 ml de ciclohexano y se obtienen 1,8 g del producto esperado, que funde a 113°C.

20 Se obtienen, a partir de las aguas madres de las recristalizaciones anteriores, 0,5 g del producto esperado. Se reúnen estos 0,5 g de producto y los 1,8 g de producto obtenidos anteriormente, se recristalizan los 2,3 g de producto en 50 ml de ciclohexano, manteniendo el reflujo de disolvente durante veinte minutos, y se obtienen 2 g del producto esperado. P. de f. 140°C.

25 (Las variaciones en los diferentes puntos de fusión mostrados por el producto esperado se deben probablemente a variaciones de la estructura cristalina).

30

11117

1 Análisis ($C_{16}H_{13}ClO_4$): Calculado: C 63,06%; H 4,30%; Cl 11,63%
 Encontrado: 63,2 4,4 11,6

Espectro de RMN (deuteriocloroformo) (frecuencia de base:
 60 MHz)

- 5
- CH_3 a 116,5 Hz.
 - hidrógeno en posición 2 a 313 Hz.
 - aromáticos de 415 a 443 Hz.
 - OH alrededor de 540 Hz.

10 Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = -157^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1%, etanol de
 95%)

2) Isómero d

Etapa A: Isómero d del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico bruto.

15 Se toman de nuevo las aguas madres de acetato de etilo de la salificación del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico con 1 l-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

20 Se concentra la disolución bajo vacío, y se recuperan 17,8 g de producto bruto, que se tratan con 200 ml de ácido clorhídrico 2N, se extrae con tres porciones de 100 ml de éter, se lava la fase orgánica con dos porciones de 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra a vacío. Se obtienen 8,4 g de residuo, que se toman de nuevo en 150 ml de una mezcla de ciclohexano-acetato de
 25 etilo (70/30) y se lleva a reflujo; se deja enfriar, se filtra con succión el ácido racémico de partida residual que cristaliza, se concentra el filtrado a vacío, y se obtienen 7 g del producto esperado bruto.

30 Etapa B: Sal de d 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol del isómero d del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-

1 -1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

Se toma de nuevo el residuo obtenido antes en 300 ml de acetato de etilo y se añaden a la disolución 7,4 g de d 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

5 Se pone la suspensión a reflujo, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente después de la precipitación de la sal formada, se filtra con succión el precipitado, se enjuaga con un poco de acetato de etilo. Después de secar se obtienen 11,4 g del producto esperado que funde a 200°C.

10 Se recristaliza en 1,1 litro de isopropanol, y se obtienen 6,2 g del producto esperado. P. de f. 218°C; se recristaliza en 800 ml de isopropanol y se obtienen 5 g del producto esperado. P. de f. 218°C aproximadamente.

15 Etapa C: Isómero d del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

20 Se toma de nuevo la sal obtenida anteriormente en 150 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2N, se somete a extracción con 2 porciones de 100 ml de éter, se lava la fase orgánica de extracción con dos porciones de 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo vacío; se obtienen 2,9 g de producto bruto, que se toma de nuevo en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) (20-80).

25 Tras separación se obtienen finalmente 2,4 g del producto esperado. P. de f. 128°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +153^\circ \pm 2,5^\circ (c = 1\%, \text{ etanol})$$

Se recristaliza este producto en 100 ml de ciclohexano y se obtienen 2 g del producto esperado. P. de f. 128°C.

30
$$[\alpha]_D^{20} = + 153^\circ \pm 2,5^\circ (c = 1\%, \text{ etanol})$$

11117

1 Se recristaliza de nuevo en 60 ml de ciclohexano y se obtienen finalmente 1,7 g del producto esperado. P. de f. 140°C.

5 (Como para el isómero l, el isómero d presenta varios puntos de fusión. Esto se debe probablemente a variaciones en la estructura cristalina).

Análisis (C₁₆H₁₃ClO₄): Calculado: C 63,06%; H 4,30%; Cl 11,63%

Encontrado: 63,2 4,3 11,6

Espectro de RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base: 60 MHz)

- 10
- CH₃ a 117 Hz;
 - fenilo monosustituído a 440 Hz;
 - aromáticos 413 a 440 Hz;
 - hidrógeno en posición 2 a 312,5 Hz

Poder rotatorio: $[\alpha]_D^{20} = +154,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1%, etanol)

15 Ejemplo 19: Acido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-4H/-1,2-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los racematos diastereoisómeros)

20 Se mezclan con agitación 10 g de amiduro de sodio y 200 ml de tolueno anhidro, se añade a continuación, a temperatura ambiente y en pequeñas porciones, una suspensión obtenida por disolución de 28,3 g de 1-/5-cloro-2-hidroxifenil/-1-/3-clorofenil/etanol en 250 ml de tolueno, y después se pone la mezcla a reflujo durante seis horas (se añaden además 1 g de amiduro de sodio a la mezcla). Después de

25 enfriar a la temperatura ambiente, se añaden en pequeñas porciones y agitando 25 g de dicloroacetato de potasio, y se lleva de nuevo la mezcla a reflujo durante seis horas. Después de volver a la temperatura ambiente se añaden lentamente 150 ml de agua y después 150 ml de HCl 2N. Se recoge

30 la fase orgánica y después se somete a extracción de nue-

1 vo la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de éter. Se
lava la fase orgánica de extracción con dos porciones de 100
ml de agua. La fase orgánica se somete a extracción con una
disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después con
5 dos porciones de 100 ml de agua. Se lava la fase acuosa de
extracción con tres porciones de 100 ml de éter, y después
se acidifica lentamente la fase acuosa por medio de una di-
solución de HCl 2N. Se somete a extracción después la fase
acuosa con tres porciones de 150 ml de éter. Se lava la fa-
10 se orgánica de extracción con dos porciones de 75 ml de
agua. Se trata con carbón activo y se seca sobre sulfato de
magnesio. Se evapora el disolvente a vacío, y se obtienen
finalmente 29,3 g del producto esperado.

Espectro de RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base, 60

15 MHz)

- CH₃ a 117 y 125,5 Hz
- Hidrógeno en posición 2 a 315,5 y 346 Hz;
- aromáticos a 412 a 455 Hz;
- COOH a 588 Hz;

20 El 1-/5-cloro-2-hidroxifenil/-1-/3-clorofenil/eta-
nol empleado al comienzo de la preparación del ácido 6-clo-
ro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxí-
lico puede prepararse del modo siguiente:

25 Se dispersan con agitación 11 g de torneaduras de
magnesio en 100 ml de éter anhidro, se añade, gota a gota
y a temperatura ambiente y con agitación, una disolución
de 64 g de yoduro de metilo en 100 ml de éter anhidro. Se
mantiene un ligero reflujo de disolvente durante la adición
y se continúa el reflujo durante una hora, se vuelve a la tem-
30 peratura ambiente, y después se añade gota a gota en vein-

1 ticinco minutos una disolución de 31,7 g de (5-cloro-2-hi-
droxifenil)(3-clorofenil)metanona en 100 ml de éter anhidro
y 150 ml de benceno anhidro.

5 Se destila el éter, se añaden 250 ml de benceno
anhidro, y después se pone la disolución a reflujo durante
cuatro horas.

10 Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente,
y, manteniéndola a esta temperatura por medio de un baño de
hielo, se hidroliza por medio de una disolución de ácido
clorhídrico N.

15 Se recoge la fase orgánica, se somete a extracción
de nuevo la fase acuosa con dos porciones de 80 ml de éter,
se lava la fase orgánica de extracción con tres porciones
de 80 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato
de magnesio, y después se evapora el disolvente bajo va-
cío.

Se obtienen entonces 31,5 g del producto esperado,
que se recristalizan en 750 ml de ciclohexano.

20 Se obtienen finalmente 25,5 g del producto espera-
do. P. de f. 125°C.

Análisis ($C_{14}H_{12}O_2Cl_2$): Calculado: C 59,38%; H, 4,27%; Cl 25,04%

Encontrado: 59,2 4,3 24,9

25 La /5-cloro-2-hidroxifenil/-/3-clorofenil/metanona
empleada al comienzo de la preparación de 1-/5-cloro-2-hi-
droxifenil/-1-/3-clorofenil/etanol anterior puede preparar-
se del modo siguiente:

Etapas A: 3-clorobenzoato de 4-clorofenilo

30 Se mezclan con agitación 5,87 g de 4-clorofenol,
46,1 g de trietilamina y 250 ml de benceno anhidro, se en-
fría a 10°C, se añade gota a gota una disolución de 80 g de

1 cloruro del ácido 3-clorofenil carboxílico en 100 ml de ben-
ceno anhidro, se mantiene en agitación a temperatura ambien-
te durante una noche, se filtra, se filtra con succión el
precipitado de clorhidrato de trietilamina, se recoge el
5 filtrado y se lleva a sequedad. Se obtienen 122 g de pro-
ducto bruto, que se cristaliza en 200 ml de una mezcla de
éter etílico-éter de petróleo (P. de eb. 60-80°C) (20-80).

Se obtienen 116 g del producto esperado. P. de f.
72°C.

10 Análisis ($C_{13}H_8Cl_2O_2$): Calculado: C 58,45%; H 3,02%; Cl 26,55%
Encontrado: 58,5 3,0 26,2

Etapa B: /5-cloro-2-hidroxifenil/-/3-clorofenil/me-
tanona.

15 Se mezclan con agitación 64,5 g de 3-clorobenzos-
to de 4-clorofenilo obtenido en la etapa anterior y 32 g de
cloruro de aluminio, se calienta la mezcla progresivamente,
con agitación, a 160°C, se mantiene a esta temperatura du-
rante treinta minutos, se lleva a la temperatura ambiente,
se toma de nuevo en cloruro de metileno el producto bruto
20 obtenido, se hidroliza la disolución orgánica lentamente al
principio con 250 ml de ácido clorhídrico N, se decanta la
fase orgánica, se somete a extracción después la fase acu-
osa con dos porciones de 70 ml de cloruro de metileno, se la-
va la fase orgánica de extracción con tres porciones de 70
25 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre cloruro de cal-
cio, y después se evapora el disolvente bajo vacío. Se ob-
tienen finalmente 60 g de producto bruto, que se cristali-
zan en una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (P. de
eb. 60-80°C) (20-80).

30 Se filtra con succión, se seca y se obtienen 41,3

1 g del producto esperado.

Se recristaliza en ciclohexano una muestra de este producto. P. de f. 72°C.

Análisis ($C_{13}H_8Cl_2O_2$) Calculado: C 58,45%; H 3,02%; Cl 26,55%

5 Encontrado: 58,4 3,2 26,6

Ejemplo 20: Isómeros A y B de 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

10 Se mezclan con agitación 29,3 g de ácido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, en forma de mezcla de los dos racematos diastereoisómeros obtenidos en el ejemplo 19, 300 ml de metanol y 30 g de resina catiónica fuerte sulfónica ácida, se pone a reflujo durante veinte horas con agitación, se enfría hasta la temperatura ambiente, se escurre la resina, se enjuaga con metanol y se concentra el filtrado a vacío. Se obtienen 20 g de producto bruto que se cromatografían sobre una columna de sílice bajo presión, eluyendo con una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C)(20-80), y se obtienen, tras fraccionamiento y evaporación del disolvente:

15 20 9,5 g del isómero A esperado, de los que se purifican 4 g por recristalización en metanol: se obtienen 3,2 g de isómero A esperado purificado. P. de f. 112°C.

Análisis ($C_{17}H_{13}O_4Cl_2$): Calculado: C 57,97%; H 3,72%; Cl 20,13%

Encontrado: 57,9 4,0 19,8

25 Espectro de RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base: 90 MHz)

-CH₃ a 172 Hz,

-COOCH₃ a 345 Hz,

-Hidrógeno en posición 2 a 461,5 Hz,

-aromáticos de 623 a 660 Hz,

1 y 8,4 g de isómero B esperado, en forma de producto bruto

Análisis ($C_{17}H_{13}O_4Cl_2$): Calculado: C 57,97%; H 3,72%; Cl 20,13%

Encontrado: 58,2 4,0 20,1

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base, 90

5

MHz)

-CH₃ a 184 Hz,

-COOCH₃ a 343,5 Hz,

-hidrógeno en posición 2 a 509 Hz,

-aromáticos de 612 a 674 Hz.

10

Ejemplo 21: Isómero A del ácido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

Se mezclan con agitación 6,5 g de isómero A de 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 20, 2,8 g de hidróxido de potasio en pastillas, 10 ml de agua y 100 ml de metanol, se agita la mezcla dieciséis horas a temperatura ambiente, se añaden 200 ml de agua, se lava la disolución acuosa con dos porciones de 50 ml de éter, se acidifica la disolución acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se somete a extracción la fase acuosa con tres porciones de 80 ml de éter, se lava la fase orgánica de extracción con dos porciones de 50 ml de agua, se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora el disolvente a vacío, y se obtienen 6,1 g de producto que se recristaliza en 100 ml de ciclohexano. Se obtienen 3,6 g del producto esperado. P. de f. 131°C.

15

20

25

Análisis: $C_{16}H_{12}O_4Cl_2$: Calculado: C 56,66%; H 3,57%; Cl 20,90%

Encontrado: 56,7 3,7 20,6

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base, 60

30

MHz)

11117

1

- CH₃ a 174,5 Hz,
- hidrógeno en posición 2 a 466,5 Hz,
- aromáticos = picos de 625 a 665 Hz.

5

Ejemplo 22: Isómero B del ácido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

10

Se mezclan con agitación 5,3 g de isómero B de 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 20, 2,4 g de hidróxido de potasio en pastillas, 10 ml de agua, 100 ml de metanol, se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se añaden 250 ml de agua, se lava después la fase acuosa con dos porciones de 80 ml de éter, se acidifica la disolución acuosa con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae la fase acuosa con tres porciones de 80 ml de éter, se lava la fase orgánica con dos porciones de 50 ml de agua, se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se concentra a vacío y se obtienen 5,3 g del producto esperado, que se recrystaliza en 110 ml de una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/30). Se obtienen 4 g del producto esperado purificado. P. de f. 177°C.

15

20

Análisis: (C₁₆H₁₂O₄Cl₂): Calculado: C 56,66%; H 3,87%; Cl 20,90%

Encontrado: 56,8 3,8 20,9

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base, 90 MHz)

25

- CH₃ a 185,5 Hz,
- hidrógeno en posición 2 a 510 Hz,
- aromáticos = de 610 a 673 Hz.

30

Ejemplo 23: Acido 6-cloro-4-/(1-metil)etil/-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos

1

diastereoisómeros)

5

10

15

20

25

30

Se mezclan con agitación 8,1 g de hidruro de sodio al 50% en aceite, 60 ml de dioxano anhidro, y 360 mg de dibenzo-18-corona-6, del tipo descrito en Syntehsis 1976, pág 168, se añade en 10 minutos y agitando, y manteniendo la disolución a una temperatura ambiente, una disolución de 3,65 ml de ácido dicloroacético en 60 ml de dioxano anhidro, se añade a continuación, a temperatura ambiente, una disolución de 8,7 g de 5-cloro- α -(1-metil)etil/-2-hidroxi- α -fenil-bencenometanol en 30 ml de dioxano anhidro, se calienta la suspensión durante 10 horas a 90-100°C, se lleva a temperatura ambiente, se añaden gota a gota, enfriando con un baño de agua con hielo, 500 ml de agua, se lava la fase acuosa con dos porciones de 200 ml de éter, se extrae la fase de éter con tres porciones de 100 ml de hidróxido de sodio 2N. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N y se somete a extracción el ácido desprendido con tres porciones de 150 ml de éter, se lava la fase etérea con tres porciones de 100 ml de agua, se extrae el ácido formado en forma de sal de sodio por extracción de la fase etérea con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después con tres porciones de 100 ml de agua, se lava la fase acuosa de extracción con dos porciones de 80 ml de éter, se acidifica por adición de ácido clorhídrico 2N, se extrae el ácido así desprendido con tres porciones de 150 ml de éter, se lava la fase orgánica de extracción con tres porciones de 80 ml de agua, se seca y se trata con carbón activo, se lleva a sequedad y se obtienen 8,8 g del producto esperado en forma de un aceite.

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base del aparato, 60 MHz)

11117

- 1 - Hidrógeno en posición 2 a 323 Hz (pico correspondiente al isómero A).
- Hidrógeno en posición 2 a 335 Hz (pico correspondiente al isómero B),
- 5 - los dos CH₃ del radical $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
- de 49 a 69 Hz,
- el hidrógeno del radical $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$, de 100 a 190 Hz,
- 10 - aromáticos de 410 a 465 Hz,
- OH a 490 Hz.

15 El 5-cloro- α -/(1-metil)etil/-2-hidroxi- α -fenil-bencenometanol empleado al comienzo de la preparación anterior se preparó como sigue:

Se mezclan con agitación 21,4 g de magnesio en torneaduras, 200 ml de éter anhidro, y 2 ml de bromuro de isopropilo.

20 Se agita hasta que se forma el compuesto magnésico esperado, y después se añade gota a gota, de modo que se mantenga un ligero reflujo, y a temperatura ambiente, una disolución de 110,8 g de bromuro de isopropilo en 400 ml de éter anhidro. Cuando se ha terminado la adición se continúa el reflujo durante dos horas. Por otro lado, se mezclan 58,2 g de /(5-cloro-2-hidroxi)fenil/fenilmetanona, 600 ml de benceno anhidro, se añaden a continuación, gota a gota y a temperatura ambiente, 520 ml de la disolución de magnesio preparada anteriormente.

30 Se destila el éter sustituyéndolo progresivamente

1 por benceno, Se sigue el reflujo durante seis horas.

Después de enfriar a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción sobre un litro de una disolución helada de cloruro de amonio al 10%. Se decanta la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con dos porciones de 150 ml de éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con tres porciones de 100 ml de agua, se seca, se trata con carbón activo, y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 74 g de producto bruto, que se cromatografían sobre una columna de sílice, eluyendo con cloruro de metileno; se obtienen, tras fraccionamiento, 18 g de producto bruto, que se toma de nuevo en 50 ml de ciclohexano. Se obtienen 8,7 del producto esperado. P. de f. 114°C.

15 Se purifica una muestra de este producto por recristalización en ciclohexano. P. de f. 118°C.

Análisis ($C_{18}H_{17}O_2Cl$): Calculado: C 69,43%; H 6,19%; Cl 12,81%

Encontrado: 69,7 6,2 12,8

RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base del aparato empleado, 60 MHz)

- 20 - los dos CH_3 del radical (1-metil)etilo, a 48-55 Hz y 63-70 Hz.
- >CH- , a unos 165 Hz (multiplete)
- OH del metanol a 165 Hz
- OH del 2-hidroxilo a 537 Hz.
- 25 - aromáticos de 395 a 455 Hz.

Ejemplo 24: Isómero A del 6-cloro-4-/(1-metil)etil/-4-fenil-/-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

Etapa A: Cloruro del isómero A del ácido 6-cloro-4-/(1-metil)etil/4-fenil/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

30 Se mezclan con agitación 8,8 g del ácido 6-cloro-

11117

1 -4-/(-1-metil)etil/4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxí-
lico obtenido en el ejemplo 22, 100 ml de benceno anhidro,
se añaden, manteniendo la temperatura ambiente, 3,7 ml de
5 trietilamina, 3,8 ml de cloruro de tionilo y 25 ml, de ben-
ceno anhidro; se lleva la mezcla a reflujo durante tres horas,
se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra con suc-
ción y se lava el precipitado con un poco de benceno anhi-
dro, y se recoge el filtrado que contiene el producto es-
perado.

10 Etapa B: Isómero A del 6-cloro-4-/(-1-metil)etil/-
-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

Se mezclan con agitación 50 ml de benceno anhidro,
4 ml de metanol anhidro, y 3,7 ml de trietilamina, se añade
gota a gota, a temperatura ambiente, el filtrado obtenido
15 en la etapa A anterior, se agita la mezcla 50 horas a tem-
peratura ambiente, se filtra con succión y se lava el pre-
cipitado con un poco de benceno, se recoge el filtrado, se
lava con hidróxido de sodio 2N, y después con agua hasta
pH neutro. Se saca la fase orgánica, se trata con carbón
20 activo, se lleva a sequedad, y se obtienen 7,3 g de produc-
to bruto, que se recristaliza en metanol, se filtra con suc-
ción, se secan los cristales obtenidos y se recogen 4,5 g
del producto esperado, que se purifica por medio de dos re-
cristalizaciones en metanol. Se obtienen 1,8 g del producto
25 esperado purificado. P. de f. 114-115°C.

Análisis ($C_{19}H_{19}ClO_4$): Calculado: C 65,80%; H 5,52%; Cl 10,22%

Encontrado: 65,8 5,6 10,2

RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base: 90 MHz)

- los dos CH_3 del radical (1-metil)etilo a 74 y 77 Hz,

- el $-CH-$ del radical (1-metil)etilo, de 187 a
30 a 239 Hz,
11117

1

- COOCH₃ a 351 Hz,
- hidrógeno en posición 2, a 479 Hz,
- aromáticos: picos de 616 a 681 Hz

5

Ejemplo 25: Acido 6-cloro-4-/(1,1-dimetil)etil/-4-fenil-
-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico. (mezcla de los dos ra-
cematos diastereoisómeros)

10

Se mezclan con agitación 12,8 g de hidruro de sodio al 50% en aceite, 100 ml de dioxano anhidro, 600 mg de dibenzo-18-corona-6, se añade después gota a gota, manteniendo la disolución a temperatura ambiente, una disolución de 5,82 ml de ácido dicloroacético en 100 ml de dioxano, se mantiene la suspensión a temperatura ambiente, se añade gota a gota una disolución de 14,1 g de 5-cloro- α -(1,1-dimetil)etil-2-hidroxi- α -fenil-benceno metanol en 100 ml de dioxano, y después se calienta la mezcla a 80°C durante seis horas, se enfría hasta la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura por medio de un baño de agua helada, se añaden 400 ml de agua, se somete a extracción la fase acuosa con 600 ml de éter, se extrae con tres porciones de 100 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, se acidifica la fase acuosa de extracción con ácido clorhídrico 2N, se somete a extracción con tres porciones de 150 ml de éter, se lava la fase orgánica de extracción con tres porciones de 100 ml de agua, se extrae el ácido en forma de sal de sodio por medio de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después se somete a extracción con tres porciones de 100 ml de agua, y se reúnen los extractos acuosos.

25

Se lava la fase acuosa con tres porciones de 100 ml de éter, se acidifica con ácido clorhídrico 2N, se extrae con cuatro porciones de 150 ml de éter, se lava la fase

30

11117

1 etérea con tres porciones de 100 ml de agua, se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo, se lleva a sequedad, y se obtienen 9,1 g del producto esperado bruto.

5 RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base del aparato: 60 MHz)

- hidrógeno en posición 2, a 317 Hz (isómero A)

- hidrógeno en posición 2 a 340 Hz (isómero B)

- (1,1-dimetil)etil a 63 a 65 Hz,

- aromáticos de 415 a 472 Hz,

10 - OH a 527 Hz.

El 5-cloro- α -(1,1-dimetil)etil-2-hidroxi- α -fenil-benceno metanol empleado al comienzo de la preparación anterior, se preparó como sigue:

15 Se mezclan 40,2 g de (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetanona, 400 ml de éter anhidro, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 192 g de una disolución de terc-butillitio en pentano, se agita durante dos horas a temperatura ambiente, se destila el éter sustituyéndolo progresivamente por 600 ml de benceno anhidro, se lleva la disolución a reflujo del benceno durante dieciséis horas, se enfría hasta 20 la temperatura ambiente, se vierte sobre un litro de una disolución helada de cloruro de amonio al 10%, se elimina por decantación la fase orgánica, se somete a extracción la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de éter, se lava la fase 25 orgánica con dos porciones de 70 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo, se lleva a sequedad, y se obtienen 50g de producto bruto (en forma de un aceite), que se cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con cloruro de metileno, y se obtienen por fraccionamiento 14,1 g de producto, del que se recristaliza una 30

1 muestra en ciclohexano. P. de f. 146°C.

Análisis ($C_{17}H_{19}O_2Cl$): Calculado: C 70,22%; H 6,59%; Cl 12,19%

Encontrado: 70,5 6,7 11,9

RMN (deuteriocloroformo)(frecuencia de base: 60 MHz)

5 - OH del radical 2-hidroxilo a 530 Hz

- OH del metanol a 175 Hz

- radical /(1,1-dimetil)etilo/, a 75 Hz,

- aromáticos del radical fenilo en alfa del metanol, de 420 a 455 Hz.

10 - otros aromáticos, de 400 a 455 Hz.

Ejemplo 26: Isómero A del 6-cloro-4-(1,1-dimetil)etil/-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

15 Etapa A: Cloruro de ácido 6-cloro-4/(1,1-dimetil)etil/4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los racematos)

Se mezclan 9,1 g de la mezcla de los racematos dias tereoisómeros del ácido 6-cloro-4/(1,1-dimetil)etil/-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, preparado como se ha indicado en el ejemplo 25, y 100 ml de benceno anhidro.

20 Se añaden después progresivamente, manteniendo a temperatura ambiente, 3,7 ml de trietilamina, y después, gota a gota, una disolución de 6,2 g de cloruro de tionilo en 25 ml de benceno anhidro, se pone a reflujo durante tres horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra con succión y se lava el precipitado con benceno anhidro, se recoge el filtrado y se concentra la disolución a vacío hasta obtener un volumen de disolución de 30 ml.

25 Etapa B: Isómero A del 6-cloro-4/(1,1-dimetil)etil/-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

30 Se mezclan con agitación 3 ml de metanol, 50 ml de

1 benceno anhidro, 3,7 ml de trietilamina, se enfría hasta 15-
 -20°C, se añade gota a gota a esta temperatura la disolución
 obtenida en la etapa A anterior, a la que se han añadido 30
 ml de benceno anhidro, se agita durante dieciséis horas a
 5 temperatura ambiente, se filtra con succión y se lava el pre-
 cipitado con benceno anhidro.

Se concentra el filtrado a vacío y se obtienen 6,5
 g de producto bruto, que se cromatografía sobre una columna
 de sílice, eluyendo con mezcla de éter etílico-éter de pe-
 10 tróleo (p. de eb. 60-80°C) (20-80), y se obtiene, tras frac-
 cionamiento y después evaporación del disolvente, el produc-
 to esperado bruto, que se cristaliza en 20 ml de metanol, ob-
 teniéndose, después de secar, el producto esperado. P. de f.
 85°C.

15 Análisis ($C_{20}H_{21}ClO_4$): Calculado: C 66,57%; H 5,87%; Cl 9,82%
 Encontrado: 66,5 6,0 10,0

RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base: 60 MHz)

- (1,1-dimetil)etilo a 62 Hz.
- $COOCH_3$ a 117 Hz,
- 20 - hidrógeno en posición 2 a 338 Hz,
- aromáticos: picos de 412 a 468 Hz.

Ejemplo 27: Acido 6-Fluoro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzo-
 dioxin-2-carboxílico (mezcla de los racematos diastereoisó-
 meros)

25 Se mezclan en atmósfera de argón, 25 g de hidruro
 de sodio, 350 cm³ de dioxano anhidro, 1,55 g de dibenzo-18-
 -corona-6, se añade en una hora una disolución de 1,65 cc.
 de ácido dicloroacético en 150 cc. de dioxano, y después, al
 final de la reacción, se añade en una hora una disolución de
 30 31 g de α -fenil- α -metil(5-fluoro-2-hidroxi)fenilmetanol

1 en 150 cc. de dioxano anhidro, se calienta a unos 80°C, se
agita seis horas a 80-85°C, se enfría, se vierte sobre una
mezcla de agua-hielo, se extrae con éter, se acidifica la
fase acuosa, se extrae la fase acuosa con éter, se lava con
5 agua la fase etérea, se extrae la fase etérea con bicarbona-
to de sodio, se lava con cloruro de metileno, se acidifican
las fases alcalinas, se extrae con cloruro de metileno, se
lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se lle-
va hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 29,5 g del produc-
10 to esperado bruto (en forma de un aceite).

RMN

- Hidrógeno en posición 2 a 310 Hz y CH₃ a 117 Hz
(pico correspondiente al isómero A del ácido ob-
tenido)
- 15 - hidrógeno en posición 2 a 339 Hz y CH₃ a 126 Hz
(pico correspondiente al isómero B del ácido ob-
tenido)
- aromáticos de 400 a 450 Hz.
- OH a 505 Hz.

20 El α -fenil- α -metil(5-fluoro-2-hidroxi)fenilmeta-
nol empleado al comienzo de la preparación anterior se pre-
paró como sigue:

Se mezclan, en atmósfera de argón y agitando, 13,3
g de torneaduras de magnesio, 50 cc de éter anhidro, y des-
25 pués lentamente una disolución de 34,7 cc de yoduro de me-
tilo en 250 cc. de éter anhidro, y después se calienta una
hora a reflujo. Se añaden después 250 cc. de esta disolución
de magnesio obtenida a una disolución de 30 g de α -fenil-
-(5-fluoro-2-hidroxi)fenilmetanona en 150 cc. de benceno an-
hidro, se destila el éster sustituyéndolo por benceno anhi-

1 dro, se agita después cuatro horas a alrededor de 78°C, se
enfria, se vierte sobre una disolución de cloruro de amonio,
se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato
5 de magnesio y se lleva hasta sequedad a vacío. Se obtienen
32 g del producto esperado bruto.

Una muestra de este producto se recristaliza en
ciclohexano. P. de f. 122°C.

Análisis ($C_{14}H_{13}FO_2$): Calculado: C 72,40%; H 5,64%; F 8,18%

Encontrado: 72,4 5,6 8,2

10 Ejemplo 28: Isómero A del 6-fluoro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

Se mezclan con agitación 29,5 de la mezcla de race-
matos del ácido 6-fluoro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 27, 300 cc de me-
15 tanol, 130 g de resina ácida, se lleva y se mantiene a re-
flujo durante 24 horas. Se enfría, se trata con carbón ac-
tivo, se filtra, se enjuaga con metanol, se lleva a sequed-
dad, se toma de nuevo en éter, se lava la fase etérea con
tres porciones de 200 cc de bicarbonato y después con agua,
20 se seca sobre sulfato de magnesio, se lleva a sequedad bajo
vacío, y se obtienen 23,8 g de producto bruto, que se toma
de nuevo en 200 cc. de metanol. Se obtienen 5 g de produc-
to, que se recristaliza en 20 cc. de metanol. Se obtienen
4,4 g del producto esperado. P. de f. 95°C.

25 Análisis ($C_{17}H_{15}FO_4$): Calculado: C 67,54%; H 5,00%; F 6,28%

Encontrado: 67,7 5,0 6,2

RMN (deuterocloroformo)(frecuencia del aparato: 90 MHz)

- CH_3 a 171 Hz,

- $COOCH_3$ a 345 Hz,

- hidrógeno en posición a 463 Hz,

1 - aromáticos: picos de 615 a 680 Hz.

Ejemplo 29: Isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

5 Etapa A: cloruro del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

10 Se mezclan con agitación 4,9 g de isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, obtenido en el ejemplo 3, y 50 ml de benceno anhidro, se enfría hacia unos 10°C, se añaden gota a gota a esta temperatura 1,66 g de trietilamina. Se añade después a esta temperatura y gota a gota una disolución de 2,5 g de cloruro de tionilo en 25 ml de benceno anhidro, y después se pone a reflujo durante dos horas. Se enfría la suspensión a la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado y se recoge el filtrado, que contiene el producto esperado.

15 Etapa B: Isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

20 Se mezclan con agitación 2,25 g de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol, 50 ml de benceno anhidro, 2,3 ml de trietilamina, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, el filtrado recogido en la etapa A anterior. Se agita veinte horas a temperatura ambiente. Se filtra, se lava el filtrado con una disolución de carbonato de sodio al 10%, después se lava con agua hasta pH neutro.

25 Se seca la fase bencénica sobre cloruro de calcio y se trata con carbón activo, se evapora el disolvente bajo vacío y se obtienen 4,5 g de producto bruto, que se cromatografía.

1 tografía sobre una columna de sílice, eluyendo con cloruro de metileno, Se obtienen, tras fraccionamiento, 2 g del producto esperado bruto, en forma de una goma incolora.

Análisis ($C_{22}H_{23}O_6Cl$): Calculado: C 63,08%; H 5,53%; Cl 8,46%

5 Encontrado: 62,0 5,5 8,9

RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base del aparato: 60 MHz)

- 10
- los CH_3 del 2,2-dimetildioxolan a unos 81-82 Hz.
 - CH_3 en posición 4 a 115 Hz,
 - $COO-CH_2-CH-CH_2$ de 215 a 260 Hz
- $$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$$
- aromáticos de 411 a 441 Hz.

15 Ejemplo 30: Clorhidrato del isómero A de 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de 2-(dietilamino)etilo.

20 Se pone a reflujo en atmósfera de hidrógeno y agitando una mezcla de 6,2 g de isómero A de 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo obtenido como se ha indicado en el ejemplo 16, 100 ml de tolueno anhidro y 2,6 g de dietilaminoetanol, y una cantidad ínfima de hidruro de sodio. Se mantiene a reflujo durante tres horas; se enfría, se añaden 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en éter, se añaden 200 ml de éter anhidro, se filtra, se lava con éter, se seca y se obtienen 3,7 g de

25 producto, que se toma de nuevo en 20 ml de isopropanol a 60°C, se trata con carbón activo, se enfría, se añaden 50 ml de éter, se filtra, se seca y se obtienen 2,7 g del producto esperado. P. de f. 110°C.

Análisis: ($C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$): Calculado: C 60,00%; H 6,18%;

Cl 16,10%; N 3,18%

Encontrado: C 59,6%; H 6,4%; Cl 15,9%; N 3,4%

Ejemplo 31: Acido 6-cloro-4-etil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereoisómeros)

Se mezclan con agitación 250 cc. de amoníaco líquido que se ha condensado con 100 mg aproximadamente de nitrato férrico, 4,8 g de sodio que se añaden por pequeñas fracciones, se añade después en una hora y media a 28-30°C, una disolución de 26,2 g de 5-cloro- α -etil-2-hidroxi- α -fenil-bencenometanol en 200 cc. de tolueno anhidro, se aumenta la temperatura y se expulsa el amoníaco desprendido, se calienta a reflujo durante tres horas, se añaden 100 cc. de tolueno y, a 50°C, 18 g de dicloroacetato de potasio, se mantiene una noche a reflujo y se añaden 9 g de dicloroacetato de potasio, se agita dos horas más a reflujo, se enfría, se vierte en agua, se elimina la fase orgánica, se acidifica la fase acuosa y se extrae con éter, se lava la fase etérea con tres porciones de 500 cc. de agua, se extrae la fase etérea con tres porciones de 300 cc. de bicarbonato de sodio, se lava con dos porciones de 500 cc. de éter, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con tres porciones de 500 cc. de éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se lleva a sequedad bajo vacío, y se obtienen 27 g del producto esperado bruto.

El 5-cloro- α -etil-2-hidroxi- α -fenil-bencenometanol empleado al comienzo de la preparación del producto del ejemplo 31 anterior, puede prepararse como se ha indicado en el ejemplo 23, pero empleando, en lugar de bromuro de isopropilo, yoduro de etilo, P. de f. 85°C.

1 Ejemplo 32: Isómeros A y B del 6-cloro-4-etil-4-fenil-/4H/-
-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

5 Se ha empleado, para la preparación y el aislamiento de los dos racematos diastereoisómeros A y B del 6-cloro-4-etil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo, a partir de la mezcla de los isómeros A y B de los ácidos correspondientes, mezcla obtenida en el ejemplo 31, la misma tónica que la descrita en el ejemplo 20.

10 Se ha obtenido así, a partir de 26 g de la mezcla de los isómeros A y B obtenida en el ejemplo 31:

4,5 g del isómero A esperado, que se recristaliza en metanol a reflujo. Se obtiene 3,5 g del isómero A esperado purificado: P. de f. 128°C

Análisis: $C_{18}H_{17}ClO_4$. Calculado: C 64,96%; H 5,2%; Cl 10,65%

15 Encontrado: 65,0 5,2 10,4

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base: 60 MHz):

- etilo en 4, a 44-51-58 Hz
- 110 a 160 Hz,
- 20 - hidrógeno en posición 2 a 314 Hz,
- aromáticos del núcleo de 1,3-benzodioxina, de 415 a 450 Hz,
- fenilo en 4, a 445 Hz,

y 4 g del isómero B esperado. P. de f. 108°C

25 Ejemplo 33: Acido 6-cloro-4-(4-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereoisómeros)

30 Se mezclan con agitación 250 cc. de dioxano, 1,6 g de dibenzo-18-corona-6, 25 g de hidruro de sodio, y después, en 45 minutos, se añade una disolución de 16 cc. de ácido

1 dicloroacético en 100 cc. de dioxano, y después, en una ho-
ra, se añaden, a 30°C, una disolución de 36,6 g de 5-cloro-
-2-hidroxi- α -metil- α -(4-clorofenil)-bencenometanol en 150
5 cc. de dioxano, se calienta a 80°C durante cinco horas, se
enfía, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se ex-
trae con tres porciones de 500 cc. de éter, se acidifica la
fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con
tres porciones de 500 cc. de éter, se extrae la fase etérea
10 con bicarbonato de sodio, se acidifica la fase acuosa y se
extrae con cuatro porciones de 300 cc. de éter, se lava
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se lleva a se-
quedad bajo vacío, y se obtienen 40 g del producto esperado
bruto.

Espectro de RMN (deuterocloroformo)(frecuencia de base: 60

15

MHz)

- hidrógeno en posición 2 a 309 Hz,

- CH₃ a 116 Hz.

Esto corresponde a uno de los isómeros esperados
(isómero A)

20

- hidrógeno en posición 2 a 340 Hz,

- CH₃ a 124 Hz.

Esto corresponde al otro de los isómeros espera-
dos (isómero B)

- aromáticos de 405 a 445 Hz,

25

- OH a 510 Hz.

El 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -(4-clorofenil)ben-
cenometanol empleado al comienzo de la preaparación anterior
puede prepararse como sigue:

Se mezclan con agitación magnética y en atmósfera

30

de argón:

11117

1 13,5 g de 2-hidroxi-5-cloro-acetofenona, 130 cc.
de éter anhidro, se enfría exteriormente con un baño de
agua de hielo, se introducen gota a gota, manteniendo la
temperatura interior entre 10 y 20°C, 330 cc. de una diso-
5 lución etérea, recién preparada y filtrada del magnesiano
de 1-cloro-4-bromobenceno de concentración de 0,46 moles/li-
tro, y se mantienen con agitación una noche a temperatura
ambiente. Se enfría con hielo la suspensión amarilla y se
introducen gota a gota 125 cc. de ácido clorhídrico acuoso
10 2N helado, se decanta, se lava la fase orgánica con agua,
se seca sobre sulfato de sodio, se trata con carbón activo,
se filtra con succión y se lleva hasta sequedad, a vacío,
se disuelve la resina en 100 cc. de ciclohexano y se deja
cristalizar con agitación, se escurre el precipitado, se
15 tritura con un poco de ciclohexano, se seca en estufa y se
obtienen 19,3 g del producto esperado. P. de f. 130°C.

Análisis ($C_{14}H_{12}O_2Cl_2$). Calculado: C 59,38% H, 4,27%; Cl 25,04%

Encontrado: 59,7 4,3 24,7

20 Ejemplo 34: Isómero A del 6-cloro-4-(4-clorofenil)-4-metil-
-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

Se mezclan 40 g de la mezcla de racematos diaste-
reoisómeros del ácido 6-cloro-4-(4-clorofenil)-4-metil-/4H/-
-1,3-benzodioxin-2-carboxílico, tal como la obtenida en el
ejemplo 33, 400 cc. de metano, 180 g de resina sulfónica
25 fuerte, se agita a reflujo durante dieciocho horas, se en-
fría, se filtra con succión, se lava cuatro veces con 300
cc. de éter, se lleva a sequedad bajo vacío, se toma de nue-
vo el residuo en 500 cc. de éter, se lava con 3 porciones de
300 cc. de bicarbonato de sodio, y después con cuatro por-
ciones de 500 cc de agua, se seca sobre sulfato de magne-
30

1 sio se lleva hasta sequedad a vacía, y se obtienen 35,5 g
de producto. Se trata el producto obtenido con 100 cc. de
metanol, se deja una noche a temperatura ambiente, se fil-
tra con succión, se lava con metanol helado, y se obtienen
5 10 g de producto, que se recrystaliza en 60 cc de metanol,
se deja una noche a temperatura ambiente, y se obtienen 9,1
g del isómero A esperado. P. de f. 108°C.

Análisis ($C_{17}H_{14}Cl_2O_4$). Calculado: C 57,81%; H 4,0%; Cl 20,0%

Encontrado: 58,0 4,0 19,9

10 Espectro de RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base: 60
MHz)

- CH_3 a 115 Hz,
- $COOCH_3$ a 231 Hz,
- hidrógeno en posición 2 a 308 Hz,
- 15 - aromáticos de 412 a 442 Hz.

Ejemplo 35: Acido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodio-
xin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereoisó-
meros)

20 Se mezclan 4 g de amiduro de sodio, 50 ml de tolueno
anhidro, se añade gota a gota, a temperatura ambiente,
una disolución de 9,95 g de 5-cloro-2-hidroxi- α -metil- α -
-fenil-bencenometanol en 150 ml de tolueno anhidro. Se lleva
la mezcla a reflujo durante seis horas, se enfría hasta la
temperatura ambiente, se introducen 10,25 g de dibromoacetato
25 de potasio, se pone de nuevo a reflujo durante seis horas.
Se enfría y se toma de nuevo en 200 ml de agua, se decanta,
se extrae la fase orgánica con dos porciones de 80 ml de
agua, se lava la fase acuosa con dos porciones de 80 ml de
éter, se acidifica la disolución acuosa con 40 ml de ácido
30 clorhídrico 2N.

11117

1 Se forma un precipitado que se extrae con tres por-
ciones de 100 ml de éter. Se lavan las fases orgánicas con
dos porciones de 80 ml de agua, se extrae de nuevo el ácido
esperado tres veces con 50 ml de una disolución acuosa sa-
5 turada de bicarbonato de sodio al 5%.

Se lava la fase acuosa de extracción con tres por-
ciones de 80 ml de éter, se acidifica la disolución alcali-
na con 90 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2N. Se
extrae el ácido esperado con cuatro porciones de 100 ml de
10 éter. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sul-
fato de magnesio en presencia de carbón activo, se elimina
el disolvente bajo vacío, y se obtienen 7,85 g de producto
bruto, que se toma de nuevo en hexano. Se filtra con suc-
ción y se secan los cristales obtenidos, y se obtienen 6 g
15 del producto esperado. P. de f. 144°C.

RMN (deuterocloroformo) (frecuencia de base, 60 MHz)

- CH₃ a 117 Hz,
- * hidrógeno en posición 2 a 312 Hz (correspondien-
te al isómero A)
- CH₃ a 125,5 Hz,
- hidrógeno en posición 2 a 342,5 Hz (correspon-
diente al isómero B),
- aromáticos de 405 a 450 Hz
- OH a unos 350 Hz.

25 Ejemplo 36: Acido 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodio-
xin-2-carboxílico (mezcla de los dos racematos diastereoisó-
meros)

Se mezclan 10 cc. de dioxano, 1,35 g de hidruro de
sodio al 50% en aceite; se añaden a 15°C 60 mg de dibenzo-
30 -18-corona-6, y después, en cinco minutos, 0,61 cc. de ácido

1 dicloroacético y 10 cc. de dioxano.

Se introducen en 10 minutos, a unos 20°C, 1,25 g de 2-hidroxi-5-cloro- α -metilbenzhdrol y 5 cc. de dioxano.

5 Se calienta entonces durante seis horas hacia unos 80°C, después se enfría a unos 20°C, se añaden 2 cc. de metanol, se vierte en agua helada, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lava cinco veces con hidróxido de sodio 0,1 N helado. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican hasta pH 1 con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se extrae tres veces con cloruro de metileno, se seca y se lleva hasta sequedad y se recoge el producto esperado bruto.

10

Ejemplo 37: Sal de piperidina del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

15

Se disuelve la mezcla de los dos racematos diastereoisómeros del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 36 anterior en 4 cc. de acetato de etilo, se añaden a 10°C 0,8 cc. de piperidina. La sal de piperidina esperada cristalizada por rascado. Se filtra con succión al cabo de 15 minutos, se lava con acetato de etilo, con éter, se seca a 20°C a vacío y se obtienen 855 mg del producto esperado.

20

Se recogen las aguas madres de cristalización y se diluyen con cloruro de metileno, se lavan con ácido clorhídrico N enfriado con hielo, se seca y se lleva hasta sequedad, se toma de nuevo el residuo con 12 cc. de cloruro de metileno y se añaden 0,6 cc. de eterato de trifluoruro de boro, se deja reposar media hora a 20°C, se vierte sobre hielo, se lava dos veces con agua, se extrae de nuevo con cloruro de metileno, se seca y se lleva a sequedad, se toma

25

30

11117

1 de nuevo con 2 cc. de acetato de etilo y 0,4 cc. de piperi-
dina, se deja cristalizar y se aíslan 545 mg del producto
esperado. Una nueva operación efectuada del mismo modo, a
partir de las aguas madres de cristalización (isomerización
5 por trifluoruro de boro, adición de piperidina) permite re-
coger todavía 130 mg del producto esperado. Se obtiene pues
un total de 1,53 g del producto esperado. P. de f. unos 165
°C.

10 Ejemplo 38: Isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-
-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

15 Se toman de nuevo los 1,53 g de la sal de piperidi-
na obtenida en el ejemplo 37 anterior con una mezcla de clo-
ruro de metileno y ácido clorhídrico N, se lava, se seca,
se trata con carbón activo, se concentra añadiendo ciclohe-
xano hasta un volumen de 3 cc., se filtra con succión, se
lava con ciclohexano, se seca a 40°C a vacío y se obtienen
1,1 g del producto esperado. P. de f. 175°C.

Este producto es idéntico al isómero A obtenido
en el ejemplo 3.

20 Ejemplo 39:

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula
siguiente:

- 25 - Acido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodio-
xin-2-carboxílico (en forma de isómero A) 300 mg
- Excipiente, c. s. para un comprimido aca-
bado hasta 500 mg

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato
de magnesio).

Ejemplo 40:

30 Se prepararon cápsulas de gelatina que responden a

1 la fórmula siguiente:

- 6-cloro-4-metil-4-fenil-4H/-1,3-benzodioxin-2-
-carboxilato de metilo (en forma de isó-
mero A) 25 mg

5 Excipiente, c. s. para una cápsula de ge-
latina acabada de 500 mg

(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aéro-
sil).

Ejemplo 41: Se han preparado comprimidos según la fórmula:

10 - Isómero A obtenido en el ejemplo 21 300 mg
- Excipiente, c.s. para un comprimido, aca-
bado hasta 500 mg

(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aéro-
sil)

15 Ejemplo 42:

Se prepararon cápsulas de gelatina según la for-
mulación general

- Isómero d obtenido en el ejemplo 18 250 mg
- Excipiente, c.s. para una cápsula de
20 gelatina acabada de 500 mg

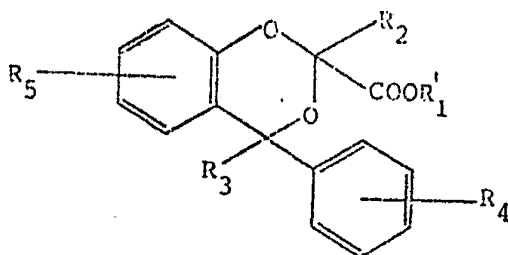
(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aéro-
sil).

25

REIVINDICACIONES

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:

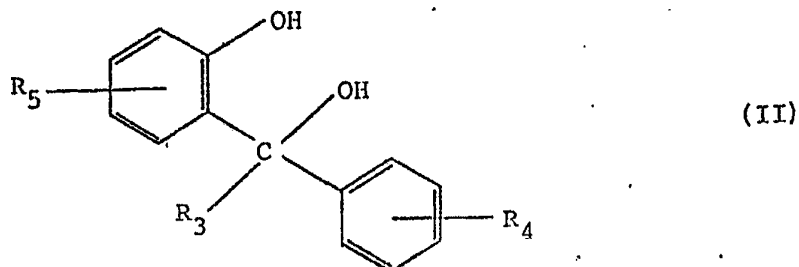
1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 1,3-benzodioxina de fórmula general I':



(I')

donde R₁' representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical 2,3-dihidroxipropanilo, un radical (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo o un radical dialcoholaminoalcohilo cuyos radicales alcohilo comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo, y R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros, así como de sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de aminos

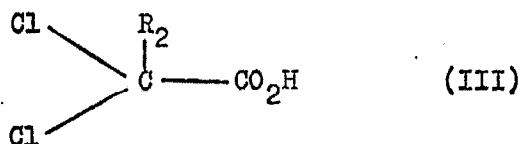
1 de los productos de fórmula I', en que R'₁ representa un
 átomo de hidrógeno, y de sales de adición con ácidos de los
 productos de fórmula I' en que R'₁ representa un radical
 dialcoholaminoalcohilo, caracterizado por hacer reaccionar
 5 un producto de fórmula II



10

en la que R₃, R₄ y R₅ son como se han definido anteriormen-
 te, con una sal de metal alcalino de un producto de fórmula
 III

15



20

donde R₂ es como se ha definido antes, en presencia de un
 agente de condensación básico, y obtener una sal de metal
 alcalino de un ácido correspondiente a un producto de fór-
 mula I' en que R'₁ representa un átomo de hidrógeno, sal
 que, si llega el caso, se trata con un ácido para obtener
 el ácido de fórmula I' correspondiente, ácido que, o bien
 se salifica o bien se esterifica, en forma de ácido o de
 25 un derivado funcional, con un alcohol de fórmula R'₁OH en
 que R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a
 5 átomos de carbono, un radical 2,3-dihidroxiopropanilo, un
 radical (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo o un radical
 dialcoholaminoalcohilo cuyos radicales alcohilo contienen
 30 de 1 a 4 átomos de carbono; tratar, llegado el caso, el és-

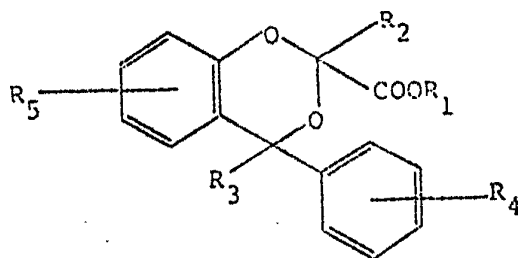
30

11117

49

1 ter obtenido de fórmula I' en que R'₁ representa un radical
 dialcoholaminoalcohilo con un ácido para formar la sal, o
 2 tratar, si se requiere, el producto de fórmula I' obtenido
 en el que R'₁ representa un radical (2,2-dimetil-1,3-dioxo-
 5 lan-4-il)metilo con un agente de hidrólisis, para obtener el
 producto de fórmula I' correspondiente en que R'₁ represen-
 ta un radical 2,3-dihidroxipropanilo, y además por, si es el
 caso, aislar los productos de fórmula I' en formas racémi-
 cas u ópticamente activas, en forma de mezclas de estos isó-
 10 meros.

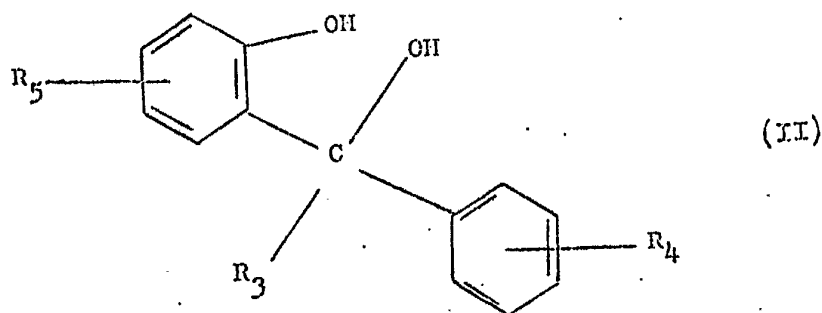
2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª
 para la preparación de los nuevos derivados de 1,3-benzo-
 dioxina de fórmula general I:



20 donde R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo
 de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5
 átomos de carbono, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un
 radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o
 un radical fenilo, y R₄ y R₅, idénticos o diferentes, repre-
 25 sentan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en for-
 mas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas
 de estos isómeros, así como de sales alcalinas, alcalinoté-
 rreas, de aluminio, de amonio, y de aminas de los productos
 de fórmula I en que R₁ representa un átomo de hidrógeno, ca-
 racterizado por hacer reaccionar un producto de fórmula II

SP

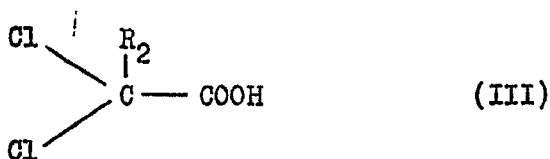
1



5

en que R_3 , R_4 y R_5 son como se han definido antes, con una sal de metal alcalino de un producto de fórmula III:

10



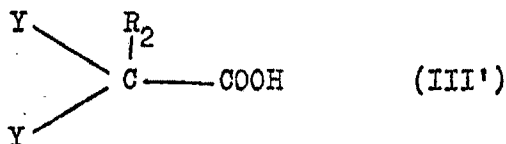
15

en que R_2 es como se ha definido antes, en presencia de un agente de condensación básico, y obtener una sal de metal alcalino de un ácido correspondiente a un producto de fórmula I en que R_1 representa hidrógeno, sal que, según el caso, se trata con un ácido para obtener el ácido de fórmula I correspondiente, ácido que, llegado el caso, se salifica o esterifica para obtener la sal o el éster correspondiente, y además, si es el caso, se aíslan los productos de fórmula I en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros.

20

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por tratar el producto de fórmula II con una sal alcalina de un producto de fórmula III':

25



donde Y representa un átomo de bromo o de yodo y R_2 es como se ha definido en la reivindicación 1ª ó 2ª, en presencia

30

11117

1 de un agente de condensación básico, y, si es el caso, pro-
seguir la síntesis como en las reivindicaciones 1ª ó 2ª.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado por preparar los productos de fórmula I en
que R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo
de hidrógeno o un radical metilo, R_3 representa un átomo de
hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo, R_4 repre-
senta un átomo de hidrógeno, y R_5 representa un átomo de hi-
drógeno o un átomo de cloro, en formas racémicas u óptica-
mente activas o en forma de mezclas de estos isómeros, así
10 como las sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de
amonio y de aminas de dichos productos de fórmula I en que
 R_1 representa un átomo de hidrógeno.

15 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado por preparar los productos de fórmula I en
que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical meti-
lo, R_2 representa un átomo de hidrógeno, R_3 representa un
átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical fenilo,
 R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 representa un áto-
mo de cloro, en formas racémicas u ópticamente activas, o
20 en forma de mezclas de estos isómeros, así como las sales
alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio, de amonio y de ami-
nas de dichos productos de fórmula I en los que R_1 represen-
ta un átomo de hidrógeno.

25 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado por preparar los derivados de fórmula I, en
formas racémicas u ópticamente activas o en forma de mezclas
de estos isómeros, cuyos nombres se dan a continuación: áci-
do 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxili-
co; ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-

1 -2-carboxílico; ácido 6-cloro-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-
-2-carboxílico; ácido 6-cloro-4,4-difenil-/4H/-1,3-benzodio-
xin-2-carboxílico; ácido 4-metil-4-fenil-1,3-benzodioxin-2-
-carboxílico; 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-
5 -2-carboxilato de metilo.

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado por preparar los derivados de fórmula I, en
formas racémicas u ópticamente activas o en forma de mez-
clas de estos isómeros, cuyos nombres se dan a continuación:

10 6-cloro-4,4-difenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de
metilo; 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-car-
boxilato de etilo; 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzo-
dioxin-2-carboxilato de sodio; las sales de piperidina de
los dos racematos diastereoisómeros A y B del ácido 6-cloro-
15 -4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico; los
isómeros d y l de los dos racematos diastereoisómeros A y B
del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-
-carboxílico; 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxilato de metilo; ácido 6-cloro-4-(3-
20 -clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico;
6-cloro-4-/(1-metil)etil-/4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-
-carboxilato de metilo; 6-cloro-4-/(1,1-dimetil)etil-/4-fe-
nil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo; 6-fluoro-
-4-metil-4-fenil-1,3-/4H/-benzodioxin-2-carboxilato de meti-
25 lo; 6-cloro-4-etil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxi-
lato de metilo; 6-cloro-4-(4-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-
-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,
caracterizado por preparar el isómero A del 6-cloro-4-metil-
30 -4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

11117

6

1 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por preparar el isómero A del 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de metilo.

5 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por preparar el isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de etilo.

10 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por preparar un compuesto seleccionado del grupo constituido por el isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico y el isómero A del ácido 6-cloro-2,4-dimetil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

15 12ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por preparar un compuesto seleccionado del grupo constituido por: el isómero A del 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de sodio; el isómero A del ácido 6-cloro-4-(3-clorofenil)-4-metil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico; los isómeros d y l del isómero A del ácido 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxílico.

20 13ª.- Un procedimiento de preparación de los productos definidos según las reivindicaciones 4ª a 12ª, caracterizado por seguir el procedimiento de la reivindicación 3ª,

25 14ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó 3ª, caracterizado por preparar los productos de fórmula I', en formas racémicas u ópticamente activas, o en forma de mezclas de estos isómeros. cuyos nombres se dan a continuación: 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo; 6-cloro-4-

40

1 -metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de 2,3-dihidroxipropanilo; 6-cloro-4-metil-4-fenil-/4H/-1,3-benzodioxin-2-carboxilato de 2-(dietilamino)etilo y sus sales de adición con los ácidos.

5 15ª.- Un procedimiento de preparación, según la reivindicación 2ª, de productos definidos por la fórmula I de tal reivindicación en que R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, caracterizado por someter un producto de fórmula I en que R_4 ó R_5 , ó R_4 y R_5 , representan un átomo de cloro, a la acción de hidrógeno en presencia de un catalizador, y obtener el producto de fórmula I correspondiente en que R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno.

10 16ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de 1,3-benzodioxina.

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

Esta Memoria consta de SETENTA Y DOS hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8. NOV. 1977

P.A.

Alfredo de Elizaburu
Por poder,



25

30

11117

VAL

to