



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	478.696		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			2-3-1979		

PATENTE DE INVENCION

20	PRIORIDADES:				
31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
	20841 A/78		3-3-1978		ITALIA
	48004 A/79		14-2-1979		ITALIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D317/28, 317/34; A61K31/335		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ARIL-5-AMINOALQUIL-1,3-DIOXOL-2-ONAS Y SUS DERIVADOS"

71	SOLICITANTE (S)
	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A., sociedad anónima italiana

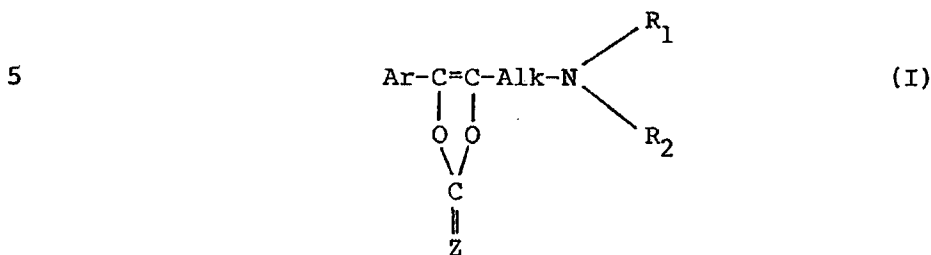
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	MILAN (Italia), Via Carnia, 26

72	INVENTOR (ES)
	Elsó Manghisi, Giuseppe Cascio, Giancarlo Fregnan, Roberto Porta

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Don JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-aril-5-aminoalquil-1,3-dioxol-2-onas y sus derivados, de fórmula general (I)



En esta fórmula, Ar representa un grupo arílico carbocíclico, particularmente un grupo arílico monocarbocíclico tal como fenilo, o fenilo sustituido una o más veces con iguales o diferentes sustituyentes tales como alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquenedioxi inferior, halógeno, alquilmercapto, nitro, amino, N,N-dialquilamino inferior.

10

15

Además, el residuo arílico carbocíclico puede ser un grupo bicíclico tal como bifenilo, naftilo o naftilo sustituido con uno o más iguales o diferentes sustituyentes; los grupos naftílicos sustituidos pueden ser, por ejemplo, alquilnaftilo, trifluorometilnaftilo, alcoxinaftilo, alquenoiloxinaftilo, halogennaftilo, aminonaftilo, etc.

20

Siempre con referencia a la fórmula (I), Alk representa un grupo alquileo comprendiendo 1 a 3 átomos de carbono;

finalmente,  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$  representa un grupo amino disustituido

tal como N,N-dialquilamino, N-cicloalquil-N-alquilamino (donde el cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono),

25

N-alquilo inferior-N-fenilalquilamino.

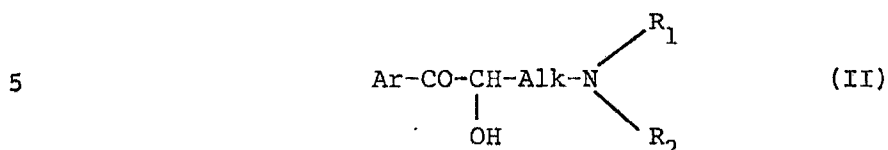
El grupo  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  puede también ser un grupo N,N-alquilen-

imino donde el alquileno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, un grupo N,N-alquilen-imino 4-fenil sustituido, un grupo  
 5 N,N-alquilenimino 4,4-disustituido, tal como 7,12-dioxo-3-azaspiro [5,6]dodec-3-yl ó 3-azaspiro [5,5]undecan-3-yl; 4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina; N,N-oxo-alquilen-  
 imino, donde el alquileno tiene preferentemente 4 átomos de carbono; N,N-tio-alquilen-imino, donde el alquileno tiene  
 10 preferentemente 4 átomos de carbono; ó N,N-azaalquilen-imino, donde el alquileno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, que pueden ser lineales o ramificados, y donde el "aza" nitrógeno puede llevar sustituyentes tales como alquilo inferior o alcoxialquilo inferior, acilóxialquilo inferior,  
 15 arilalquilo inferior, diarilalquilo inferior (donde los arilos son preferentemente fenilos que pueden llevar, a su vez, sustituyentes tales como átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior), o arilo monocarbocíclico, preferentemente fenilo, sustituido o no con uno o varios átomos de halógeno  
 20 o con alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior; o, finalmente, un arilo monocíclico heterocíclico; Z representa oxígeno o azufre.

Una aplicación de los productos obtenidos según el procedimiento de la invención consiste en la obtención  
 25 de composiciones farmacéuticas con actividades hipocolesterolémicas, hipolipémicas, antiúlcera, antihistamínicas y antiserotonínicas, que contienen, como principios activos,

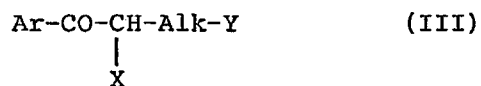
uno o varios de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)

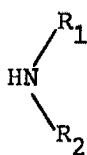


donde Ar, Alk y  $\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$  tienen los significados arriba  
10 indicados, con fosgeno, tiofosgeno, etil clorocarbonato, triclorometil clorocarbonato, etil carbonato, eventualmente en presencia de aceptores de protones (triethylamina, dimetil-anilina, etc.), en disolventes no polares (cloroformo, benceno, tolueno, etc.) y a temperaturas comprendidas entre  
15  $-10^\circ\text{C}$  y  $+50^\circ\text{C}$ , o bien con 1,1-carbonildiimidazol en disolventes no polares (benceno, tolueno, 2-butanona) a la temperatura de ebullición del disolvente, durante varias horas.

Para la síntesis de los compuestos de fórmula general II, véanse los métodos descritos en C.A. 80, 27292 k (1974),  
20 que consisten esencialmente en hacer reaccionar compuestos de fórmula general (III)



donde X e Y representan átomos de halógeno (mientras que Ar  
25 y Alk tienen los significados arriba indicados), con alcóxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y sucesivamente con aminas de fórmula



donde  $\text{NR}_1\text{R}_2$  tienen los significados arriba indicados.

5           Partiendo de los compuestos de fórmula general (I) es posible preparar sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, etc.; así como con ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, 10 glicólico, malónico, succínico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucurónico, benzoico, mandélico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, pamoico, nicotínico, isonicotínico, etc.; o con ácidos orgánicos sulfónicos, por ejemplo ácido metan- 15 sulfónico, etansulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, etan-1,2-disulfónico, p-toluensulfónico, naftalin-2-sulfónico, etc.

Se obtienen mono o poli sales en dependencia de los grupos salificables presentes en las moléculas.

20           Los productos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan fuertes actividades hipocolesterolémicas e hipolipémicas, así como actividades antiúlceras, antihistamínicas y antiserotonínicas.

25           Los mismos pueden ser administrados por vía oral o rectal, o bien inyectados, en formulaciones farmacéuticas apropiadas en forma sólida o líquida o en suspensión (tabletas, cápsulas, ampollas, jarabes, supositorios, etc.).

Las siguientes tablas exponen, a título de ejemplo no limitativo, las características farmacológicas de algunos

compuestos descritos en la presente memoria; estos compuestos se designan con números, que tienen los siguientes significados:

- 5            nº 1 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-  
1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- nº 2 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(N-metil-N-2-feniletilamino)  
etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 3 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-piridil)-1-piperacínil)  
etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- 10          nº 4 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-metil-1-piperacínil)etil]-  
-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- nº 5 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-metoxifenil)-1-pipera-  
cínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- nº 6 : 4-fenil-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dio-  
15            xol-2-ona dihidrocloruro
- nº 7 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-  
1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- nº 8 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-morfolínil)etil]-1,3-dioxol  
-2-ona hidrocioruro
- 20          nº 9 : 4-(4-tolil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-  
dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 10 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,5-diclorofenil)-1-  
piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 11 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-3-metil-  
25            1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro
- nº 12 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2,5-diclorofenil)-1-  
piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro

- nº 13 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,4-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 14 : 4-(2-naftil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- 5 nº 15 : 4-(4-metoxifenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro
- nº 16 : 4-(4-metiltiofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro
- nº 17 : 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(3-azaspiro [5,5] undecan-3-yl)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- 10 nº 18 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorobenzhidril)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro
- nº 19 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(2-pirimidinil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona maleato
- 15 nº 20 : 4-(4-fluorofenil)-5-[3-(4-fenil-1-piperacínil)propil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 21 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- nº 22 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenil)-1-piperidinil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro
- 20 nº 23 : 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-benzhidril-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro.

La toxicidad de los compuestos obtenidos según el procedimiento de la presente invención se indica en las

25 tablas 1, 2 y 3, que también contienen los valores de actividades hipolipémica, hipocolesterolémica y antiúl-cera, respectivamente, obtenidas de acuerdo con los métodos que se describen a continuación.

a) Actividad hipolipémica

Esta actividad fue evaluada oralmente en ratas tratadas cinco veces en el transcurso de 4 días (una vez al día durante los primeros tres días, dos veces al día el cuarto día) con los fármacos en cuestión. Los animales, mantenidos con el estómago vacío, se sacrificaron el quinto día, 18 horas después del último tratamiento. Se llevaron a cabo las siguientes pruebas:

- determinación de colesterol plasmático

Se siguió la técnica descrita por J. P. Blomhoff (Clin. Chim. Acta, 43, 247, 1973) para la determinación gas-cromatográfica del colesterol total. 0,5 ml de suero del animal se hidrolizan a 50°C durante 1 hora con 5 ml de KOH alcohólico al 2 %. El colesterol es extraído con 2 % de éter de petróleo a 60-80°C y el análisis gas-cromatográfico se lleva a cabo sobre el extracto con acetato de colesterol como estándar interno. La concentración de colesterol plasmático de los animales tratados es evaluada comparándola con la de los controles. El ED<sub>30</sub> calculado representa la dosis que reduce en un 30 % el contenido de colesterol plasmático.

- determinación de triglicéridos plasmáticos

Se empleó la técnica de M. Eggstein (Klin.Nachr., 44, 267, 1966); ésta consiste en determinar, por vía enzimática, el glicerol total liberado por hidrólisis de las grasas séricas neutras. En particular se empleó la "Biochemia Test Combination" (Boehringer Mannheim GMBH).

También en este caso se comparó la concentración sérica de triglicéridos en los animales tratados con la de los

controles. La ED<sub>30</sub> calculada representa la dosis que reduce en un 30 % el contenido de triglicéridos plasmáticos.

b) Actividad antiúlcera en la rata

5           Se siguió el método descrito por Rossi et al. (Comp. Rend. Soc. Biol., 150, 2124, 1956): 30 minutos después del tratamiento oral con los fármacos en cuestión se inmovilizaron durante 4 horas los animales, mantenidos con estómago vacío durante 48 horas. Al cabo de las citadas 4 horas se verificó  
10 la presencia de úlceras una vez sacrificados los animales con éter. La ED<sub>30</sub> calculada representa la dosis que protege un 30 % de los animales de úlceras.

TABLA 1

15	Compuesto nº	Toxicidad aguda, DL <sub>50</sub> (ratones) mg/kg ip	Actividad hipocolesterolemica, DE <sub>30</sub> (ratas) mg/kg os
	1	420	10
	3	350	25
20	6	500	20
	7	650	6
	9	>1000	15
	14	830	20
	19	375	30
25	20	>500	30

TABLA 2:

TABLA 2

Compuesto nº	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> (ratones) mg/kg ip	Actividad hipotri- glicérmica DE <sub>30</sub> (ratas) mg/kg os
5	1	420
	6	500
	7	650
	9	>1000
10	10	>1000
	11	1000
	12	1000
	13	600
	14	830
15	15	>1000
	16	>1000
	17	190
	18	>1000
	20	> 500
20	21	>1000
	22	750
	23	>1000

TABLA 3

TABLA 3

Compuesto nº	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> (ratones) mg/kg ip	Actividad antiúlcerica DE <sub>30</sub> (ratas) mg/kg os
5	1	420
	2	175
	4	300
	5	350
	6	500
	10	7
8		>1000
9		>1000
10		>1000
11		1000
15	13	600

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin no obstante restringirla. Los puntos de fusión y ebullición no son correctos. La identidad y pureza de las sustancias fueron comprobadas mediante análisis elemental de C,H,N (y halógenos si presentes), espectros infrarrojo, N.M.R. y U.V.

EJEMPLO 1

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro

25 Una solución de 20 g de 1-p-fluorobenzoil-1-hidroxi-3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperacínil)propano en 200 cc de cloro-

formo anhidro es añadida durante 60 minutos a 33 ml de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno, agitada y enfriada a 0°C.

La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante una hora, luego sometida a reflujo durante 6 horas. Es enfriada a temperatura ambiente, el sólido es filtrado, luego disuelto bajo calentamiento en 300 ml de alcohol, y se añaden 15 ml de HCl alcohólico. Luego es enfriada y filtrada la solución.

10 Punto de fusión = 238-40°C (de alcohol)

El mismo compuesto se obtiene sustituyendo fosgeno por triclorometil clorocarbonato.

De forma similar se lleva a cabo la preparación de los siguientes compuestos:

15 4-(4-fluorofenil)-5-[2-dietilaminoetil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 159-61°C (de etanol)

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 264-5°C (de etanol)

20 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(N-metil-N-2-feniletilamino)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 166-8°C (de isopropanol)

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-piridil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 265-7°C (de etanol)

25 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-metil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 279°C (de etanol)

- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(7,12-dioxo-3-azaspiro[5,6]dodec-3-yl)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 211-3°C (de etanol)
- 5 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 262-5°C (de etanol)
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridil))etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 220°C (de metanol)
- 10 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-morfolinil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 188-90°C (de etanol)
- 4-(4-tolil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 252-4°C (de etanol)
- 15 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,5-diclorofenil)-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 277-9°C (de etanol)
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-3-metil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 228-30°C (de etanol)
- 20 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2,5-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 240-2°C (de etanol)
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,4-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 228-30°C (de etanol)
- 25 4-(2-naftil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 239-40°C (de etanol)
- 4-(4-metoxifenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-

dioxol-2-ona dihidrocloruro, punto de fusión = 256-8°C

(de etanol)

4-(4-metiltiofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro, punto de fusión = 255°C (de

5 etanol)

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(3-azaspiro [5,5] undecan-3-yl)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 270-2°C

(de etanol)

4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorobenzhidril)-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro, punto de fusión = 242-43°C (de etanol)

10

4-(4-bifenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro, punto de fusión = 242-43°C (de etanol)

15

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3-tolil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 194-196°C (de etanol)

4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(2-pirimidinil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona maleato, punto de fusión = 162-5°C (de etanol)

20

4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3-clorofenil-1-piperacínil)etil)-1,3-dioxol-2-ona dihidrocloruro, punto de fusión = 200-205°C (de etanol)

25

4-(4-fluorofenil)-5-[3-(4-fenil-1-piperacínil)propil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 175-180°C (de etanol)

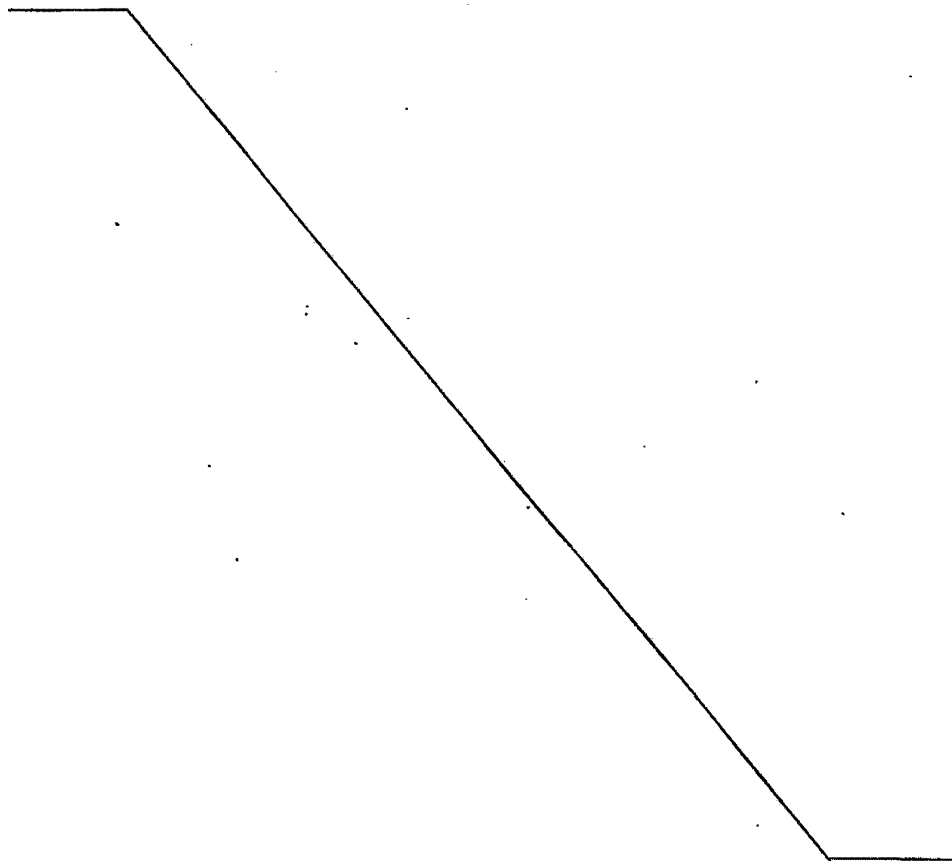
4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 251-2°C (de etanol)

- 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperidinil)etil]-1,3-dioxol-  
2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 242-3°C (de etanol)
- 5 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-benzhidril-1-piperacínil)etil]-1,3-  
dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 159-60°C (de  
etanol)
- 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-piperidinil)etil]-1,3-dioxol-  
2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 181-2°C (de etanol)
- 10 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(N-metil-N-ciclohexilamino)etil]-1,3-  
dioxol-2-ona hidrocioruro, punto de fusión = 203-4°C (de  
etanol)
- 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenilmetil-1-piperacínil)etil]-  
1,3-dioxol-2-ona dihidrocioruro, punto de fusión = 275-6°C  
(de dimetilformamida)
- 15 Los 1-aróil-1-hidroxi-3-aminopropanos se obtienen del modo  
descrito en C.A. 80, 27292 k (1974).

#### EJEMPLO 2

- 4-fenil-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-  
ona dihidrocioruro
- 20 Una solución de 2,5 g de 1-benzoil-1-hidroxi-3-(4-  
fenil-1-piperacínil)propano y 5 g de 1,1'-carbonildiimi-  
dazol en 100 ml de benceno anhidro es sometida a reflujo  
durante 8 horas. La mezcla de reacción es lavada repetida-  
mente con agua, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada hasta su  
25 sequedad a presión reducida.
- El residuo es transformado en el correspondiente  
dihidrocioruro.
- Punto de fusión = 246-8°C (de alcohol).

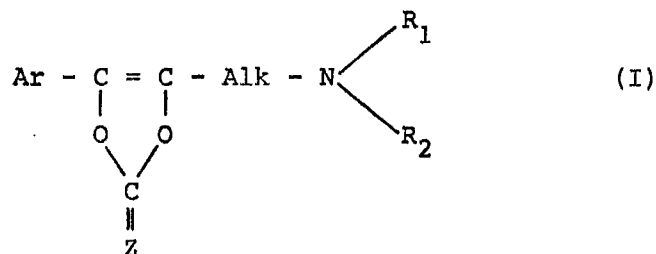
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en las Solicitudes de Patente Nº 20841 A/78 y Adicional Nº 48004 A/79, depositadas en Italia en 3 de Marzo de 1978 y 14 de Febrero de 1979, respectivamente, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de 4-aril-5-aminoalquil-1,3-dioxol-2-onas y sus derivados, de fórmula general

5



10 en la que:

Ar representa un residuo seleccionado del grupo que comprende arilos mono y policarbocíclicos, provistos o no de uno o varios sustituyentes seleccionados de entre fenilo, alquil fenilo inferior, trifluoro metilfenilo, alcoxi fenilo inferior, dialquil amino fenilo inferior, halógeno fenilo, alquilmercaptofenilo, bifenilo, naftilo;

15

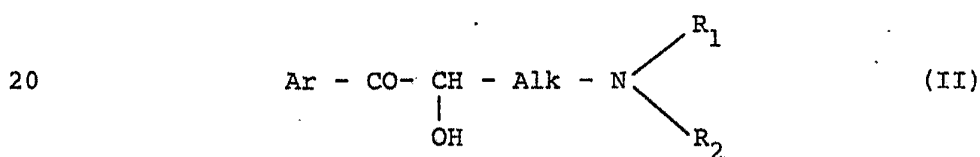
Alk representa una cadena saturada comprendiendo de uno a tres átomos de carbono;

20

$\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$  representa el residuo de aminas secundarias seleccionadas de entre N,N-dialquilaminas, N-cicloalquil-N-

alquilaminas donde el cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono, N-alquil-N-fenilalquilaminas, N,N-alquilen-  
25 iminas donde el alquilen tiene de 4 a 6 átomos de carbono, N,N-alquilen-iminas 4-fenil sustituidas, N,N-alquilen-iminas 4,4-disustituidas seleccionadas de entre 7,12-dioxo-3-azaspiro [5,6] dodec-3-yl y 3-azaspiro [5,5]undecan-3-yl;

4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina; N,N-oxoalquilen-  
 iminas donde el alquileno tiene preferentemente 4 átomos  
 de carbono; N,N-tio-alquilen-iminas donde el alquileno tiene  
 preferentemente 4 átomos de carbono; N,N-aza-alquilen-iminas  
 5 donde el alquileno tiene de 4 a 6 átomos de carbono y que  
 pueden ser lineales o ramificadas, mientras que el "aza"  
 nitrógeno puede ser sustituido por alquilo inferior,  
 alcoialquilo inferior, aciloxialquilo inferior, arilalquilo  
 inferior, grupos de diarilalquilo inferior (donde los grupos  
 10 arílicos son preferentemente fenilo y pueden estar sustituidos,  
 a su vez, por átomos de halógeno o alcoxi inferior), arilo  
 monocarbocíclico, preferentemente grupos fenilos, que pueden  
 a su vez estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno,  
 alquilo inferior, alcoxi inferior o grupos trifluorometilos;  
 15 o, finalmente, por grupos arilos heterocíclicos monocíclicos;  
 Z representa un átomo de oxígeno o azufre,  
 caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de  
 fórmula general



donde Ar, Alk,  $\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$  tienen los significados arriba indica-  
 25 dos, con un compuesto seleccionado de entre fosgeno,  
 tiofosgeno, etil clorocarbonato, triclorometil clorocarbonato,  
 etil carbonato y 1,1'-carbonildiimidazol.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, carac-

terizado porque sucesivamente se lleva a cabo una reacción de adición con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, dando lugar, como derivados, a sales farmacéuticamente aceptables de las 4-aril-5-aminoalquil-1,3-dioxol-2-onas.

5           3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10           4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-fenil)-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

15           5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(N-metil-N-2-feniletilamino) etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

20           6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2-piridil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

          7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-metil-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

25           8<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(7,12-dioxo-3-azaspiro [5,6] dodec-3-yl)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

5           10<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridil)etil)]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10           11<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(1-morfolínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

15           12<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-tolil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

20           13<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,5-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

            14<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-3-metil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

25           15<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(2,5-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

16<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3,4-diclorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 17<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-(2-dietilaminoetil)-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 18<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(2-naftil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 19<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-metoxifenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 20<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-metiltiofenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

21<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(3-azaspiro [5,5] undecan-3-yl)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 22<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorobenzhidril)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

23<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-bifenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

5           24<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3-tolil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10           25<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(2-pirimidinil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

15           26<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-(3-clorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

20           27<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluorofenil)-5-[3-(4-fenil-1-piperacínil)-propil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

25           28<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-fenil-5-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

29<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-clorofenil)-5-[2-(4-(4-clorofenil)-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-

2-ona y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

30<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>,  
caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-cloro-  
fenil)-5-[2-(4-fenil-1-piperidinil)-etil]-1,3-dioxol-2-ona  
5 y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

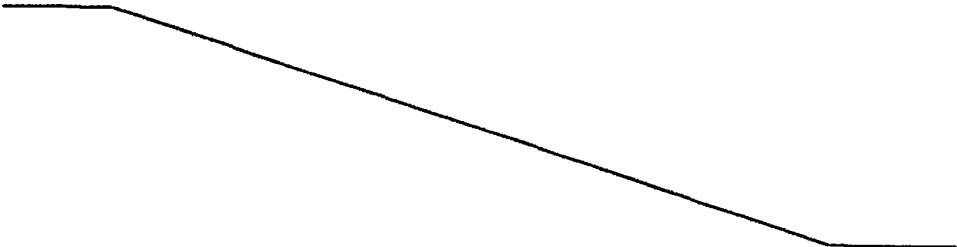
31<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>,  
caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-cloro-  
fenil)-5-[2-(4-benzhidril-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona  
y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 32<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>,  
caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluoro-  
fenil)-5-[2-(1-piperidinil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a sus  
sales farmacéuticamente aceptables.

15 33<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>,  
caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-fluoro-  
fenil)-5-[2-(N-metil-N-ciclohexilamino)etil]-1,3-dioxol-2-ona  
y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 34<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>,  
caracterizado porque da lugar a la formación de 4-(4-clorofenil)-  
5-[2-(4-fenilmetil-1-piperacínil)etil]-1,3-dioxol-2-ona y a  
sus sales farmacéuticamente aceptables.

35<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ARIL-5-  
AMINOALQUIL-1,3-DIOXOL-2-ONAS Y SUS DERIVADOS,



tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de veintitrés hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 2 de Marzo de 1979.

ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.  
P.P.

J. M. GOMEZ-ACEBO Y POMBO  
p. p. Fdo.: E. Ferragüelo Colom

