

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PH. 16588

296396



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos".

Solicitante:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra.

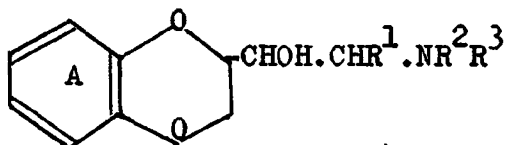
Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos y se relaciona más especialmente con nuevos derivados de 1,4-benzodioxano, dotados de propiedades terapéuticas útiles.

5. De acuerdo con este invento, se pro-



296396

porcionan derivados de 1,4-benzodioxano, de fórmula



- en la que R^1 representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; R^2 representa hidrógeno o un radical alquilo; R^3 representa un radical alquilo, alqueno o aralquilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente estar substituido; y en la que - el anillo bencénico A puede estar substituido por uno o más halógenos o radicales alquílicos, o por el grupo, $-CH=CH-CH=CH-$ que, junto con el grupo $=CH-CH=$ del anillo A forma un anillo bencénico, y los esterés de los mismos y las sales de los mismos, pero excluyendo los compuestos de la fórmula anterior en los que el anillo A no lleva sustituyente adicional alguno y, o R^1 y R^2 representan ambos hidrógeno y R^3 representa el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o n-butilo, o R^1 representa hidrógeno y R^2 y R^3 representan ambos el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, o R^1 representa hidrógeno, R^2 representa el radical metilo y R^3 representa el radical etilo o n-propilo, o R^1 representa el radical metilo, R^2 representa hidrógeno y R^3 representa el radical metilo o etilo, o R^1 representa el radical metilo y R^2 y R^3 representan ambos el radical metilo o etilo- y las sales de los mismos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

296396



- Debe entenderse que la fórmula anterior comprende todas las fórmulas estereoisómeras de los derivados de 1,4-benzodioxano de este invento y las mezclas de los mismos. Los derivados de 1,4-benzodioxano de este invento, contienen, en sus moléculas, por lo menos dos centros de asimetría. Cada derivado existe por tanto por lo menos en dos formas diestereoisómeras, cada una de las cuales es una mezcla racémica. Los diestereoisómeros racémicos pueden separarse uno de otro, si se dese, por medios convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada.
- 5.
- 10.

- Como valor adecuado para R^1 , cuando representa un radical alquilo inferior, puede mencionarse un radical alquilo de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo.
- 15.

- Como valor adecuado para R^2 , cuando representa un radical alquilo, pueden mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo o isopropilo.
- 20.

- Como valor adecuado para R^3 , cuando representa un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo o l-metilbutilo. Como valor adecuado para R^3 cuando representa un radical alquilo sustituido, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 10 átomos de carbono
- 25.
- 30.

296396



- que lleve uno o más radicales hidroxilo o alcoxi-
lo, por ejemplo alcoxi-radicales de no más de 5 -
átomos de carbono, por ejemplo el radical metoxi-
lo. Como valor adecuado para R^3 , cuando represen-
5. ta un radical aralquilo, opcionalmente sustituido,
puede mencionarse, por ejemplo, un radical aral-
quilo de no más de 15 átomos de carbono, opcional-
mente sustituido con, por ejemplo, uno o más átomos
halógenos, por ejemplo átomos de cloro, o radica-
101 les alcoxi, por ejemplo radicales alcoxi de no
más de 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical
metoxilo. Así, constituyen valores específicos pa-
ra R^3 cuando representa un radical alquilo susti-
tuido, o un radical aralquilo o aralquilo sustitui-
15. do, los radicales 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1,1-
dimetiletilo, 3-metoxipropilo, 1,1-dimetil-2-feni-
letilo, 1-metil-3-fenilpropilo, 2-(3,4-dimetoxife-
nil)etilo, 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)etilo o 3-(4-
clorofenil)-1,1-dimetilpropilo. Como valor adecua-
20. do para R^3 cuando representa un radical alqueno,
puede citarse, por ejemplo, un radical alqueno -
de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el
radical alilo.

- Como sustituyentes adicionales opciona-
25. les y adecuados, en el anillo bencénico (A), pueden
mencionarse, por ejemplo, átomos de cloro o de bro-
mo, o radicales alquilo de no más de 6 átomos de -
carbono, por ejemplo el radical metilo o etilo, o
el grupo $-CH=CH-CH=CH-$.

30. Constituyen derivados especialmente -



296396

- valiosos de 1,4-benzodioxano, de este invento, por ejemplo, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetilamino)etanol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1,1-dimetil-2-feniletetilamino) - etanol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-etanol, 1-(6-o-7-bromo-1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-s-butilaminoetanol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-isopropilaminopropan-1-ol, 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-n-butilaminopropan-1-ol y benzoato de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetilo, y las sales de los mismos.

- Como esterres adecuados de los derivados de 1,4-benzodioxano, de este invento, pueden mencionarse, por ejemplo, O-esterres derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácidos carboxílicos alifáticos de no más de 20 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético, o ácidos carboxílicos aromáticos de no más de 11 átomos de carbono, por ejemplo ácido benzoico, y las sales de los mismos.

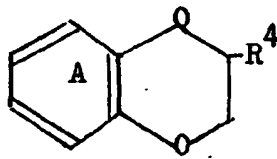
- Como sales adecuadas de los derivados de 1,4-benzodioxano, de este invento, pueden citarse las sales ácidas de adición, por ejemplo sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como cloruros, bromuros, fosfatos o sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos por ejemplo oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos o



296390

citratos.

- De acuerdo con otras características - de este invento se proporciona un procedimiento - para la fabricación de los derivados de 1,4-benzo dioxano, que comprende la interacción de un com--
5. puesto de la fórmula



- en la que A tiene el significado antes indicado, y R^4 representa el grupo $-CH^O - CHR^1$ o $-CHOH.CHR^1X$, en el que R^1 tiene el significado indicado y X re-
10. presenta un átomo halògeno, por ejemplo el átomo de cloro o bromo, con una amina de la fórmula NHR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 tienen los significados anterior_{mente} indicados.

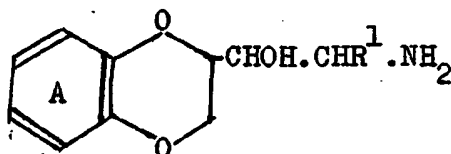
- La interacción puede realizarse en un -
15. diluyente o disolvente, por ejemplo benceno o etanol, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

- De acuerdo con otra característica de - este invento, se proporciona un procedimiento para
20. la preparación de los derivados de 1,4-benzodioxano de este invento, en los que R^2 representa hidrógeno, y R^3 representa un radical de la fórmula $-CHR^5R^6$, en la que R^5 representa un radical alquilo y R^6 representa un radical alquilo, alquenido,
25. arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente estar sustituido, que comprende la -



206396

interacción de un amino-derivado de la fórmula



5. en la que A y R¹ tienen los significados antes indicados, con un compuesto de carbonilo de la fórmula R⁵.CO.R⁶, en la que R⁵ y R⁶ tienen los significados antes indicados, en condiciones de reducción.

- Las condiciones de reducción adecuadas, son las proporcionadas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol o etanol y/o un exceso del compuesto de carbonilo citado, o por la presencia de un borohidruro de un metal alcalino, por ejemplo borohidruro de un metal alcalino, por ejemplo borohidruro sódico, en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo metanol o metanol acuoso y/o exceso de dicho compuesto de carbonilo, Debe tenerse presente que en el caso de que R⁶ represente un radical alquenoilo, sustituido o no, con objeto de que este radical no se reduzca al radical alquilo correspondiente, durante este proceso, ha de utilizarse un proceso de reducción apropiado, por ejemplo la reducción por medio de borohidruro sódico.

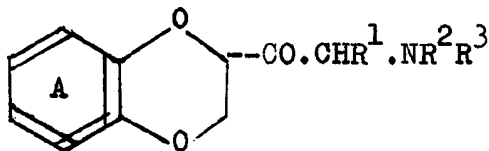
25. Debe tenerse presente que los amino-derivados indicados, pueden producirse "in situ" por la reducción del derivado diazoacilico correspondiente, el derivado azidoacilico correspondiente, el

296396



- derivado O-bencilico, N-bencilico o O,N-dibencilico de los amino-derivados citados, o el derivado 2-nitroalcanòlico, bencilaminoacilico, nitroacilico o benciloxicarbonilaminoacilico; y los de los
5. amino-derivados citados, en los que R¹ representa hidrògeno, pueden producirse "in situ", por ejemplo por la reducciòn del cianuro acilico correspondiente, el cianhidrin-derivado del aldehido correspondiente, o el derivado O-bencilico de dicha
10. cianhidrina. La reducciòn ultimamente citada puede realizarse por medio de hidrògeno y un catalizador de hidrogenaciòn, por ejemplo platino, o mediante borohidruro sòdico. La interacciòn de los amino-derivados citados, que se han producido "in
15. situ" con dichos compuestos de carbonilo en condiciones de reducciòn, puede realizarse simultàneamente, o puede llevarse a cabo con posterioridad, en condiciones de reducciòn iguales o distintas.

- De acuerdo con otra caracterìstica de -
20. este invento, se proporciona un procedimiento para la obtenciòn de los derivados de 1,4-benzodioxano a que este invento se refiere, que comprende la reducciòn de un derivado aminoacilico de la fòrmula



- en la que R¹ a R³ y A, tienen el significado antes
25. indicado-, o de una de sus sales.

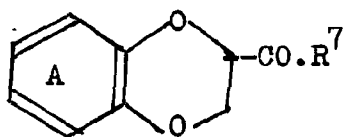
El proceso de reducciòn que implica un



296396

- derivado aminoácilico, puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el empleo de borohidruro de sodio como agente reductor, en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo metanol o metanol acuoso,
5. o mediante el uso de hidruro de aluminio-litio como agente reductor, en presencia de un diluyente o disolvente inerte tal como èter, tetrahidrofurano o èter dimetilico de glicol dietilènico, o por hidrogenaciòn catalitica, por ejemplo hidrogenaciòn catalitica usando un catalizador de platino o de paladio-sobre-carbòn, convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol acuoso.
- 10.

- De acuerdo con otra característica de -
15. este invento, se proporciona un procedimiento para la obtenciòn de los derivados de 1,4-benzodioxano a que este invento se refiere, que comprende la reducciòn de un compuesto de la fòrmula



- en la que A tiene el significado antes indicado y R^7 representa un radical de la fòrmula $-CO.R^1$, tiene R^1 el significado antes citado, o un radical de la fòrmula $-CR^1(OR^8)OR^9$, en la que, R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrògeno o radicales alquilo de no màs de 6 àtomos de carbono, en presencia de una amina de la fòrmula -
- 20.

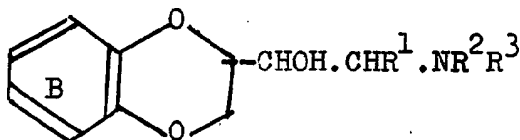
296396



NHR2R3, en la que R2 y R2 tienen los significados anteriormente mencionados- o de una sal del mismo.

- La reducciòn ultimante citada, puede - realizarse por hidrogenaciòn catalitica, por ejemplo hidrogenaciòn en presencia de un catalizador de platino. La hidrogenaciòn catalitica puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol, puede practicarse a la presiòn atmosfèrica o a presiòn elevada, y puede desarrollarse a la temperatura ambiente o a una temperatura - alta. Como variante, la reducciòn puede realizarse por el empleo de un hidruro metàlico, por ejemplo - borohidruro de sodio, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol, a una temperatura de -
5. 10. 15. 20.
- O-25°C. Debe tenerse presente que en el caso de que R3 en la amina represente un radical alquenilo, sustituido o no, con objeto de que este radical no se reduzca al radical alquilo correspondiente durante este proceso, ha de utilizarse un proceso de re--ducciòn adecuado, por ejemplo reducciòn mediante - borohidruro de sodio.

- De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparaciòn de los derivados de 1,4-benzodioxano a
25. que este invento se refiere, en los que el anillo A lleva uno o mäs sustituyentes halògenos, que comprende la interacciòn de un compuesto de la fòrmula





296396

-en la que el anillo B no está sustituido por lo -
menos en una de las cuatro posiciones posibles, y
 R^1 a R^3 tienen los significados anteriores- o de
una sal del mismo, con un agente de halogenación.

5. Constituyen agentes adecuados de halogenación, por ejemplo, el cloro y el bromo. La halogenación puede realizarse en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo ácido acético, y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o elevada.
10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los esteres de este invento, que comprende la interacción de los derivados de 1,4-benzodioxano correspondientes, o de una sal de los mismos, con un haluro o anhídrido de ácido de la fórmula $R^{10}.COY$, en la que R^{10} representa un radical alquilo, arilo, aralquilo o alquenilo, opcionalmente sustituido e Y representa un átomo halógeno o el grupo $-O.COR^{10}$, en el que R^{10} tiene el significado antes atribuido.
20. Como valor adecuado para R^{10} puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 19 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, o un radical arilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical fenilo. Como valor adecuado para Y, cuando representa un átomo halógeno, puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo. La acilación puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o elevada, opcionalmente en presencia
30. de un diluyente o disolvente, por ejemplo el ácido



296396

adecuado de la fórmula $R^{10} \cdot \text{COOH}$, en la que R^{10} tiene el significado anteriormente indicado.

5. Los derivados de 1,4-benzodioxano de este invento, son agentes de bloqueo β -adrenérgicos y, por tanto, de valor en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de la arteria coronaria.

Este invento se aclara, sin limitarse, - por los ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderales.

10. EJEMPLO 1

15. En un recipiente cerrado se calienta a 110-120°C, durante 25 horas, una mezcla de 2,15 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol, 2,9 partes de t-butilamina y 24 partes de benceno. El contenido del recipiente se recoge a continuación y se disuelve en 150 partes de ácido clorhídrico 1N. La solución así obtenida se agita con 100 partes de éter, y la mezcla se separa. La fase acuosa se alcaliniza con un exceso de una solución acuosa, saturada, de carbonato potásico, y luego se extrae tres veces con 50 partes de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con 50 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evaporan. El residuo se cristaliza en petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C) y así se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 98-99°C.

20. EJEMPLO 2

30. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que las 2,9 partes de t-butilami-



2963 yó

- na se sustituyen por 3,56 partes de 2-amino-2-metilpropanol, y el producto se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetilamino)etanol, punto de fusión 137-140°C.
- 5.

EJEMPLO 3

- En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100-110°C una mezcla de 18 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol y 120 partes de t-butilamina. El exceso de t-butilamina se elimina por evaporación a presión reducida, y el aceite residual se sacude junto con 300 partes de ácido clorhídrico 2N y 200 partes de eter. La mezcla se separa, se añaden 100 partes de solución de hidroxido sódico 8N a la capa de ácido acuoso, y la mezcla se extrae tres veces con 200 partes de eter cada vez. Los extractos etereos combinados se lavan tres veces con 50 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. El eter se evapora y el sólido residual se cristaliza fraccionadamente en petroleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C), conservandose los liquidos madre de estas cristalizaciones, para examen posterior. Así se obtiene un racemata puro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 104-105°C. Esta base (en 'Nujol' - 'Nujol' es una Marca Comercial) se caracteriza por una banda de absorción a 1085 cm. y por la ausencia de banda a 1073 cm⁻¹. El cloruro correspondiente a esta base, funde a 162-163°C
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



296396

(cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).

- Los liquidos madres combinados, conservados como se ha descrito anteriormente, se concentran y, al enfriarse, se separa lentamente un solido cristalino que funde alrededor de 80°C. Este solido, constituido en gran parte por el segundo racemato de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, se disuelve en 100 partes de eter y se añade
5. cloruro de hidrogeno etereo hasta terminar la separacion del solido, practicamente. La mezcla se filtra y el residuo solido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Asi se obtiene el
10. cloruro, punto de fusion 193-194°C, del segundo racemato de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol.
- 15.

- Una parte de este cloruro, punto de fusion 193-194°C se sacude junto con 30 partes de solucion 1N de hidroxido sodico y la mezcla se extrae
20. tres veces con 30 partes de eter cada vez. Los extractos etereos combinados se extraen dos veces con 10 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. El eter se evapora, y el residuo solido se cristaliza en petroleo ligero o ligroina (punto de ebullicion 40-60°C). Asi se obtiene el segundo racemato puro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusion 91-92°C. Esta base (en Nujol') se caracteriza por una banda de absorcion a 1073 cm^{-1} y por la ausencia de
25. una banda de 1085 cm^{-1} .
- 30.



296396

EJEMPLO 4

En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100-110°C una mezcla de 14,4 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol, 13,6 partes de 1,1-dimetil-2-feniletilamina y 120 partes de etanol. Este, se evapora a continuación. Se añaden 300 partes de ácido clorhídrico 1N al aceite residual, y la mezcla se extrae tres veces con 100 partes de cloroformo cada una. Los extractos cloroformicos combinados, se lavan tres veces con 30 partes de agua cada uno y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. El cloroformo se evapora, y la goma residual se agita junto con 40 partes de acetato de etilo. Cuando la separación del sólido es prácticamente completa, se filtra la mezcla y se conservan el residuo sólido y el filtrado. El residuo sólido se cristaliza fraccionadamente en metanol y se conservan los cristales resultantes y el líquido madre. Así se obtiene un racemato puro de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1,1-dimetil-2-feniletilamina)etanol punto de fusión 237-238°C.

El filtrado y el líquido madre antes citado, se combinan y la solución resultante se evapora a sequedad. La goma residual se disuelve en 25 partes de acetato de etilo, y luego se enfría. Cuando la separación de sólido es prácticamente completa, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Así se obtiene el segundo racemato puro de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenile-

296396



tilamino)etanol punto de fusión 196-197°C.

- Una solución de 0,5 parte de este cloruro en 100 partes de agua y 10 partes de metanol, se sacude junto con 20 partes de solución 0,5N de hidróxido sódico y luego se extrae tres veces con 20 partes de eter cada una. Los extractos etereos combinados se lavan dos veces con 10 partes de agua cada una y luego se secan con sulfato magnesico anhidro. El eter se evapora y el residuo solido se cristaliza en petroleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C). De este modo se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1,1-dimetil-2-feniletilamino)etanol como base libre, punto de fusión 111-112°C, correspondiente al cloruro de punto de fusión 196-197°C.
5. De modo análogo, el cloruro de punto de fusión 237-238°C se convierte en la base libre correspondiente, que es un aceite viscoso.

EJEMPLO 5

- En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100-110°C una mezcla de tres partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol, dos partes de 1-metil-3-fenilpropilamina y 35 partes de etanol. El etanol se retira luego por evaporación a presión reducida. El residuo se sacude junto con 100 partes de ácido clorhidrico 1N y la mezcla se extrae tres veces con 50 partes de cloroformo cada vez. Los extractos cloroformicos combinados se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, se secan con sulfato magnesico anhidro y luego se evapora el cloroformo. El aceite residual se disuelve en 20 partes de acetato -

296396



de etilo caliente, y la solución se enfria. Cuando la separación del solido es practicamente completa la mezcla se filtra y el residuo solido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo.

5. Asi se obtiene cloruro de 1-(1,4-benzodioxan de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etanol, punto de fusión 220-221°C.

EJEMPLO 6

- En un recipiente cerrado se calienta duran
10. te 10 horas a 100-110°C, una mezcla de 1,6 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-bromoetanol, 1,23 partes de 3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilamina y 30 partes de etanol, que luego se evapora. El residuo se sacude junto con 50 partes de ácido clorhidrico 1N,
15. y la mezcla se extrae dos veces con 30 partes de cloroformo cada vez. Los extractos cloroformicos combinados se lavan tres veces con 20 partes de agua cada una, se secan sobre sulfato magnesico anhidro y el cloroformo se evapora. La goma residual se agita junto con acetato de etilo hasta que la separación de
20. solidos es practicamente completa. La mezcla se filtra, y el residuo solido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Asi se obtiene cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(3-(4-clorofenil)-1,1-dimetilpropilamino)etanol, punto de fusión 203-
25. 204°C.

El 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-bromoetanol usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

30. Durante una hora se añaden gradualmente -

2963 y 6



- cuatro partes de borohidruro de sodio a una solución agitada de 14 partes de 2-bromoacetil-1,4-benzodioxano en 120 partes de metanol a 0°C y luego la mezcla se agita a temperatura ambiente,
5. durante 18 horas. El metanol se evapora, el residuo se sacude junto con 25 partes de agua y la mezcla se extrae tres veces, cada una con 40 partes de eter. Los extractos etereos combinados se lavan con 20 partes de agua se secan con sulfato
10. magnesico anhidro y luego se evapora el eter. El residuo se cristaliza en una mezcla 1:1 de benceno y hexano, y asi se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-bromoetanol punto de fusión 85-87°C.

- El 2-bromoacetil-1,4-benzodioxano usado como material de partida, puede obtenerse como se describe en la Solicitud de Patente pendiente nº como sigue:
- 15.

- Durante dos horas se añaden 7,5 partes de bromo a una solución agitada de 8,4 partes de
20. 2-acetil-1,4-benzodioxano en 200 partes de eter seco, a 10°C. El ritmo de adición del bromo se regula de tal modo que el color debido a una parte de bromo añadida, haya desaparecido antes de añadir otra porción. Cuando la adición es completa, la solución eterea se lava cuatro veces, cada una con
25. 50 partes de solución 3N de carbonato sódico y luego se lava tres veces cada una con 50 partes de agua. La solución eterea se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora el eter. El sólido residual se cristaliza en petroleo ligero o
- 30.

296396

13 FEB 1951



ligroina (punto de ebullición 60-80°C) y así se obtiene 2-bromoacetil-1,4-benzodioxano, punto de fusión 80-81°C.

EJEMPLO 7

5. Durante 30 minutos se añaden una parte de borohidruro sódico a una solución agitada de 1 parte de hidrato de 1,4-benzodioxan-2-il-glioxal y 8 partes de t-butilamina en 25 partes de metanol, a 0°C. La mezcla se agita durante 16 horas a
10. la temperatura ambiente, y luego se separan por evaporación el metanol y el exceso de t-butilamina. El residuo se agita junto con 50 partes de ácido clorhídrico 1N y 60 partes de eter. La mezcla se separa, y se añaden 10 partes de solución
15. 8N de hidróxido sódico a la solución acuosa ácida. La mezcla resultante se extrae dos veces con 50 partes de eter cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 20 partes de
20. agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Al extracto etéreo seco, se le agrega cloruro de hidrógeno etéreo hasta que la separación del sólido es prácticamente completa. La
25. mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza fraccionadamente en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Así se obtiene un racemato de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 193-194°C como componente menos
30. soluble de la mezcla, y el otro racemato de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 162-163°C, como componente más so-



296396

luble de la mezcla.

El hidrato de 1,4-benzodioxan-2-il-glicoxal, usado como material de partida puede obtenerse como se describe en la Solicitud de Patente -

5. pendiente nº como sigue:

- Se disuelven en 15 partes de sulfoxido de dimetilo, 1,5 partes de 2-bromoacetil-1,4-benzodioxano, y la solución se conserva durante 6 días a la temperatura ambiente. Dicha solución se agita luego junto con 50 partes de hielo y la mezcla se extrae dos veces con 40 partes de eter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se secan con sulfato magnésico anhidro. La solución etérea se evapora a sequedad y la goma residual se cristaliza en una mezcla de eter y petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-6°C). Así se obtiene hidrato de 1,4-benzodioxan-2-il-glicoxal, punto de fusión 92-94°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 8

20. Durante una hora se añade una parte de borohidruro sódico a una solución agitada de dos partes de metanol a 0°C. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se eliminan por evaporación el metanol y el exceso de alilamina. El residuo se sacude junto con 50 partes de ácido clorhídrico 1N y 50 partes de eter. La mezcla se separa, y se añaden a la solución acuosa ácida, 10 partes de solución 8N de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrae tres veces con 40 partes de eter cada vez. Los extractos
- 25.
- 30.

296396



- etéreos combinados se lavan tres veces con 20 partes de agua cada una, se secan con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora el eter. Se disuelven en 60 partes de acetona, 1,7 partes del aceite residual, y esta solución se añade a una solución de 0,91 partes de dihidrato de ácido ftálico en 20 partes de acetona. Cuando la separación del sólido es practicamente completa, se filtra la mezcla. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetona, y así se obtiene oxalato -
5. ácido de 2-alilamino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etanol, punto de fusión 161-162°C.
- 10.

EJEMPLO 9

- Durante una hora se calienta a 100°C una
15. mezcla de 0,6 parte de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol de punto de fusión 193-194°C, y 1,5 partes de cloruro de benzoilo. La mezcla se enfria y se añaden 50 partes de eter. La mezcla se enfria y se añaden 50 partes de eter. La
20. mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con 20 partes de eter. El residuo sólido se cristaliza en n-propanol, y así se obtiene benzoato de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetilo, en forma de cloruro, punto de ebullición 238°C, con descomposición.
- 25.

EJEMPLO 10

- A una solución de 0,7 parte de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, de punto de fusión 91-92°C, en 5 partes de ácido acético, -
30. se añade una solución de 0,15 parte de bromo en -



2963 yb

- dos partes de ácido acético. La mezcla se calienta a 40°C y luego se deja enfriar. Al cabo de 30 minutos, se agregan 50 partes de una solución de hidróxido sódico 4N y la mezcla se extrae tres veces con 30 partes de éter cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 10 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade a la solución etérea seca, cloruro de hidrógeno etéreo, hasta que la separación del sólido es prácticamente completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-(6- o 7-bromo-1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 190°C.
5. 30 partes de éter cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 10 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade a la solución etérea seca, cloruro de hidrógeno etéreo, hasta que la separación del sólido es prácticamente completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-(6- o 7-bromo-1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 190°C.
10. EJEMPLO 11
15. En un recipiente cerrado se calienta a 110-120°C durante 25 horas, una mezcla de 1,2 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol, 1,5 partes de s-butilamina y 16 partes de benceno. A continuación se separan, por evaporación, el benceno y el exceso de s-butilamina. El residuo se sacude junto con 50 partes de ácido clorhídrico 1N y 30 partes de éter. La mezcla se separa y se añaden 10 partes de solución de hidróxido sódico 8N a la solución acuosa. La mezcla se extrae tres veces con 30 partes de agua cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade al extracto etéreo seco así obtenido una solución etérea de ácido oxálico hasta que la separación del
20. 50 partes de ácido clorhídrico 1N y 30 partes de éter. La mezcla se separa y se añaden 10 partes de solución de hidróxido sódico 8N a la solución acuosa. La mezcla se extrae tres veces con 30 partes de agua cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade al extracto etéreo seco así obtenido una solución etérea de ácido oxálico hasta que la separación del
25. 30 partes de agua cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade al extracto etéreo seco así obtenido una solución etérea de ácido oxálico hasta que la separación del
30. 30 partes de agua cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se añade al extracto etéreo seco así obtenido una solución etérea de ácido oxálico hasta que la separación del

296396



5. solido es practicamente completa. La mezcla se filtra y el residuo solido se cristaliza en una mezcla de metanol y eter. Asi se obtiene oxalato de bis-(1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-s-butilaminoetanol), punto de fusión 204-206°C.

EJEMPLO 12

10. En un recipiente cerrado se calienta a -120-130°C durante 20 horas una mezcla de 1,2 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloropropan-1-ol), 1,2 partes de isopropilamina y 10 partes de benceno. El producto se aisla de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11 y asi se obtiene oxalato de bis(1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-isopropilaminopropan-1-ol), punto de fusión 215-217°C.

15. EJEMPLO 13

20. En un recipiente cerrado se calienta durante 20 horas a 120-130°C, una mezcla de 2,3 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloropropan-1-ol), 3 partes de n-butilamina y 20 partes de benceno, y luego se retiran por evaporación el benceno y el exceso de n-butilamina. El residuo se sacude junto con 100 partes de acido clorhidrico 1N y 50 partes de eter. La mezcla se separa y a la solución acida acuosa, se le añaden 20 partes de solución de hidróxido sódico 8N. La mezcla se extrae tres veces con 50 partes de eter cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 20 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. El eter se evapora, y el residuo solido se cristaliza en petroleo ligero o ligroina,
- 25.
- 30.



296396

(punto de ebullición 40-60°C). Así se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-n-butilaminopropan-1-ol, punto de fusión 101-102°C.

EJEMPLO 14

5. En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100°C, una mezcla de 3,2 partes de 2-cloro-1-(naftol (2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol y 22 partes de isopropilamina, y luego se evapora el exceso de isopropilamina. El residuo se sacude junto
10. con 50 partes de ácido clorhídrico 0,5N y 25 partes de éter. La mezcla se separa y se añaden a la solución acuosa, 10 partes de solución de hidróxido sódico 4N. La mezcla se extrae tres veces con 30 partes de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 10 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. El éter se evapora, y el residuo de cristaliza fraccionadamente en petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 60-80°C). Así se obtiene un racemato puro de 2-isopropilamino-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol, punto de fusión 125-126°C, como componente menos soluble de la mezcla. Los líquidos madre de esta cristalización fraccionada se combinan y se evapora el disolvente. El residuo se cristaliza
25. en petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C). Así se obtiene el segundo racemato de 2-isopropilamino-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol, prácticamente en forma pura, punto de fusión 92-93°C.
30. Una parte de este material se disuelve en



296396

- 40 partes de eter, y se añade cloruro de hidrogeno, etereo, hasta que la separación de sólido es practicamente completa. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Asi se obtiene el cloruro puro del segundo racemato de 2-isopropilamino-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol, punto de fusión 236-237°C. Este cloruro puede convertirse en la base libre correspondiente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, y asi se obtiene el segundo racemato puro de 2-isopropilamino-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol, punto de fusión 98-99°C (cristalizado en petroleo ligero o ligroina (punto de ebullición 60-80°C)).
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- El primer racemato puro de 2-isopropilamino-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)etanol (punto de fusión 125-126°C) puede convertirse en el cloruro correspondiente, de acuerdo con el procedimiento antes descrito. Este cloruro tiene un punto de fusión de 218-218°C (cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).
- El 2-cloro-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il)-etanol, usado como material de partida puede obtenerse como sigue.
- Durante 30 minutos se añaden 2 partes de borohidruro de sodio a una solución agitada de 5 partes de 2-cloroacetil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan) en 100 partes de metanol a 0°C y luego la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora; el resi-



296396

5. duo se sacude junto con 50 partes de agua, y la mezcla se extrae 4 veces con 40 partes de eter cada vez. Los extractos etereos combinados se lavan dos veces con 20 partes de agua cada vez, y luego se secan con sulfato magnèsico anhidro. El eter se evapora y asi se obtiene 2-cloro-1-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il) etanol.

10. El 2-cloroacetil-(nafto(2,4-b)-1,4-dioxan) que se usa como material de partida puede obtenerse como sigue:

15. Se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso al interior de una solución de 20 partes de 2-diazoacetil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan) en 200 partes de eter a 0°C, hasta que la solución este saturada. Se añaden gradual y cuidadosamente 250 partes de hielo y, cuando se ha calmado la energética reacción inicial, se añade 200 partes de eter, y la mezcla se sacude. Se separa la mezcla y la solución etérea se lava sucesivamente tres veces con 50 partes de agua cada una tres veces con 50 partes de solución de carbonato sódico al 10% cada vez y finalmente tres veces con 50 partes de agua cada una. La solución etérea se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora el eter. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 60-80°C). Asi se obtiene 2-cloroacetil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan), punto de fusión 121-122°C.

30. El 2-diazoacetil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan) usado como material de partida, puede obtenerse

296396



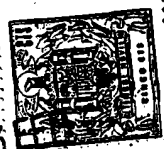
se del modo siguiente:

5. A una solución agitada de 11 partes de diazometano en 1000 partes de eter a 0°C, se le añade una solución de 25 partes de cloruro de nafto (2,3-b)-1,4-dioxan-2-il carbonilo en 250 partes de eter. La solución se mantiene a 0°C durante 18 horas y luego se separan por evaporación el exceso de diazometano y el eter. El aceite residual está constituido por 2-diazoacetil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan).

10. El cloruro de nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il carbonilo usado como material de partida, puede obtenerse como sigue: durante cuatro horas se calienta sometida a reflujo, una solución de 1 parte de ácido nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-carboxílico, 0,72 parte de cloruro de tionilo y 30 partes de cloroformo, y luego se evaporan el cloroformo y el exceso de cloruro de tionilo. El sólido residual se cristaliza en petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 60-80°C), y así se obtiene cloruro de nafto(2,3-b)-1,4-dioxan-2-il carbonilo, punto de fusión 89-90°C.

15. El ácido nafto (2,3-b)-1,4-dioxan-2-carboxílico, usado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente:

20. Durante 45 minutos se calientan a 100°C, 30 partes de 2-etoxicarbonil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan) y 200 partes de solución al 10% de hidróxido sódico. La solución se enfria a 40°C y se conserva a esta temperatura durante la adición de 55 partes



296396

13

de ácido clorhídrico concentrado (peso específico 1,18). La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente y luego se filtra. El sólido residual se lava con 50 partes de agua helada, y luego se seca. El sólido seco se cristaliza en acetato de etilo y así se obtienen ácido nafto (2,3-b)-1,4-dioxan-2-carboxílico, punto de fusión 186°C.

5. El sólido seco se cristaliza en acetato de etilo y así se obtienen ácido nafto (2,3-b)-1,4-dioxan-2-carboxílico, punto de fusión 186°C.
10. El 2-etoxicarbonil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan) usado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente: se agitan y calientan sometidas a reflujo, 40 partes de 2,3-dihidroxinaftaleno, 35 partes de carbonato potásico anhidro y 500 partes de acetona, y a esta mezcla se le añaden, durante 30 minutos, 25 partes de 2,3-dibromopropionato de etilo. A continuación se agregan otras 35 partes de carbonato potásico anhidro, seguidas por 25 partes de 2,3-dibromopropionato de etilo, durante 30 minutos. El procedimiento que acaba de describirse se repite a continuación
15. otras dos veces. Luego la mezcla se agita y se calienta sometida a reflujo, durante 18 horas. La mezcla se enfría, se filtra y la acetona se retira del filtrado por evaporación. El aceite residual se sacude junto con 300 partes de agua, y la mezcla se extrae tres veces con 100 partes de éter
20. cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan con 200 partes de solución de carbonato sódico al 5%, y luego dos veces con 50 partes de agua cada una. La solución etérea se seca con sulfato
25. magnésico anhidro y luego se evapora el éter. El
- 30.

296396



5. aceite residual se destila fraccionadamente a presión reducida y así se obtiene 2-etoxicarbonil-(nafto(2,3-b)-1,4-dioxan), punto de ebullición - 170-175°C/0,7 mm. punto de fusión 61-62°C (cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero o ligroina (punto de ebullición 60-80°C))

EJEMPLO 15

- En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100°C, una mezcla de 1 parte de -
10. 2-cloro-1-(6-(7)-metil-1,4-benzodioxan-2-il)-etanol, 7 partes de isopropilamina y 25 partes de etanol. El etanol y el exceso de isopropilamina, se evaporan luego. El residuo se sacude junto con 50 partes de ácido clorhídrico 0,5N y 25 partes de -
15. eter. La mezcla se separa y a la solución acuosa, se le agregan 10 partes de solución de hidróxido sódico 4N. La mezcla se extrae tres veces con 30 partes de eter cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 10 partes -
20. de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. A la solución etérea seca, se le añade cloruro de hidrógeno etéreo hasta que la separación de sólido sea prácticamente completa. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza
25. en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 2-isopropilamino-1-(6-(o 7) metil-1,4-benzodioxan-2-il)etanol, punto de fusión 130-132°C.

30. El 2-cloro-1-(6-(o 7)metil-1,4-benzodioxan-2-il)etanol usado como material de partida,



296396

puede obtenerse como sigue:

- Se hace pasar cloruro de hidrogeno gaseoso al interior de una solución de 16,8 partes de 2-diazoacetil-6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan en
5. 500 partes de eter a 0°C, hasta que la solución se satura. Se añaden gradual y cuidadosamente 250 partes de hielo y cuando la reacción energética inicial se ha amortiguado, se sacude la mezcla. Esta se separa, y la fase eterea se lava sucesivamente
10. tres veces con 100 partes de agua cada una, 6 veces con 100 partes de solución de carbonato sodico al 10%, cada vez, y 3 veces con 100 partes de agua cada una. La solución etèrea se seca con sulfato magnesico anhidro, y luego se evapora el eter.
15. El residuo solido se cristaliza en petroleo ligero o ligroina, punto de ebullición 60-80°C y - asi se obtiene 2-cloroacetil-6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan, punto de fusión 71-72°C,

20. El 2-diazoacetil-6-(o7-)metil-1,4-benzodioxan, usado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente:

- Se añade una solución de 16,2 partes de cloruro de 6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan-2-il carbonilo en 200 partes de eter, a una solución agitada -
25. de 6,5 partes de diazometano en 750 partes de eter a 0°C. La solución se mantiene a 0°C durante 18 horas y luego se eliminan por evaporación el exceso de diazometano y el eter. El aceite residual contendrá - 2-diazoacetil-6-(o 7) metil-1,4-benzodioxan.

30. El cloruro de 6-(o 7)-metil-1,4-benzo--

296396



dioxan-2-il carbonilo, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

- Una mezcla de 1 parte de acido 6-(o 7-) metil-1,4-benzodioxan-2-il carboxilico y 2,2 partes de cloruro de oxalilo, se mantiene a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego se evapora el exceso de cloruro de oxalilo. Se añaden 5 partes de benceno seco, y luego este benceno se separa por evaporación. El aceite residual consiste en cloruro de 6-(o 7-)-metil-1,4-benzodioxan-2-il-carbonilo.
5. partes de cloruro de oxalilo, se mantiene a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego se evapora el exceso de cloruro de oxalilo. Se añaden 5 partes de benceno seco, y luego este benceno se separa por evaporación. El aceite residual consiste en cloruro de 6-(o 7-)-metil-1,4-benzodioxan-2-il-carbonilo.
- 10.

El acido 6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan-2-carboxilico, usado como materia prima, puede obtenerse del modo siguiente:

15. Se calienta a 100°C durante una hora 53 partes de 2-etoxicarbonil, usado como materia prima, puede obtenerse del modo siguiente:
- Se calienta a 100°C durante una hora 53 partes de 2-etoxicarbonil-6-(o 7-)-metil-1,4-benzodioxan y 350 partes de solución de hidroxido sódico al 10%. La solución se enfria y se añaden 120 partes de acido clorhídrico (densidad 1,18). La mezcla se extrae tres veces con 100 partes de eter cada una y los extractos etereos combinados se lavan dos veces con 50 partes de agua cada vez. La solución eterea se seca con sulfato magnesico anhídrido, y luego se evapora el eter. El solido residual se cristaliza en una mezcla de eter y petroleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C), y asi se obtiene acido 6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan-
- 20.
- 25.
- 30.



296396

13 FFR

-2-carboxilico, punto de fusión 94-95°C.

El 2-etoxicarbonil-6-(o 7-) metil-1,4-benzodioxan, usado como material prima, puede obtenerse como sigue:

5. Se agitan y se calientan sometidas a -reflujo, 60 partes de 3,4-dihidroxitolueno, 52,5 partes de carbonato potasico anhidro y 700 partes de acetona, y a esta mezcla se le añaden, durante 30 minutos, 37,5 partes de 2,3-dibromopropionato -
10. de etilo. Se agregan otras 52,5 partes de carbonato potasico anhidro seguidas por 37,5 partes de -2,3-dibromopropionato de etilo, durante 30 minutos. El procedimiento que acaba de describirse se repite dos veces más. La mezcla se agita luego y se calien
15. ta sometida a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfria y se filtra, y luego se separa la acetona del fiotrato por evaporación. El aceite residual - se sacude con 300 partes de solución de carbonato - al 5%, y la mezcla se extrae tres veces con 200 par
20. tes de agua cada una. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 50 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnèsico anhidro. Se evapora el eter, y el aceite residual se destila fraccionadamente a presión reducida, y se obtiene -
25. 2-etoxicarbonil-6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan, punto de ebullición 120-122°C/0,9 mm.

EJEMPLO 16

- Se repite el procedimiento descrito en -
30. la primera parte del ejemplo 15, usando 7 partes de t-butilamina en lugar de siete partes de isopropila



296396

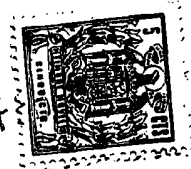
mina. Asi se obtiene cloruro de 2-t-butilamino-1-(6-(o 7-)metil-1,4-benzodioxan-2-il)-etanol, punto de fusión 204-205°C.

EJEMPLO 17

5. Se calienta durante 30 horas sometida a reflujo, una mezcla de 3 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-bromoetanol, 5 partes de t-butilamina y 90 partes de benceno. La mezcla se enfria y luego se sacude junto con 150 partes de acido clorhidrico 1N. La mezcla se separa y a la solución acida se le agregan 13 partes de carbonato potásico y cuatro partes de solución de hidroxido sodico 8N. Al enfriarse se separan cristales incoloros. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con 10 partes de agua. El residuo sólido se seca, y luego se cristaliza en petroleo ligero o ligroina (punto de ebullición 40-60°C). Asi se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetanol, punto de fusión 140-105°C;

20. EJEMPLO 18

25. En una atmosfera de hidrogeno, a la temperatura ambiente y a la presión atmosferica, se sacuden, 0,1 parte de catalizador 'Adams' y 16 partes de etanol, hasta la absorción completa del hidrogeno. Se añaden 0,17 parte de 2-amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)-etanol (obtenido como se describe a continuación, del cloruro correspondiente, que tiene un punto de fusión de 234-238°C después de aglomerarse a 200-202°C) y 10 partes de butan-2-ona, y la mezcla se sacude en una atmosfera de hidrogeno a



13F

296396

- la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, durante 18 horas. La mezcla se filtra y se evaporan el etanol y el exceso de butan-2-ona. El residuo se sacude junto con 25 partes de ácido
5. clorhídrico 0,5N y 15 partes de éter. La mezcla se separa y se añaden a la solución acuosa ácida, 5 partes de solución de hidróxido sódico 4N. La mezcla se extrae tres veces con 25 partes de éter
10. cada una. Los extractos etéreos combinados, se lavan dos veces con 10 partes de agua cada una, y luego se secan con sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter y el aceite residual se disuelve en 5 partes de acetona. Esta solución se añade a
15. una solución de 0,17 parte de dihidrato de ácido oxálico en 5 partes de acetona. Cuando la separación de sólido es prácticamente completa, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Así se obtiene oxalato ácido de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-s-butilaminoetanol, punto de fusión 145-
20. 146°C.

El 2-amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etanol, usado como material prima, puede obtenerse como sigue:

25. Después de aglutinar a 200-202°C se sacuden 0,2 parte de cloruro de 2-amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etanol, punto de fusión 234-238°C junto con 10 partes de solución de hidróxido sódico 0,5N. y la mezcla se extrae tres veces con 10 partes de
30. éter cada una. Los extractos etéreos combinados se



296396

lavan con agua y luego se secan con sulfato mag-
nesico anhidro. Se evapora el eter y asi se ob-
tiene 2-amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etanol.

5. El cloruro de 2-amino-1-(1,4-benzodio-
xan-2-il)etanol, punto de fusiòn 234-238°C des-
puès de aglutinar a 200-202°C, usado como mate-
ria prima de partida, puede obtenerse asi:

10. En un recipiente cerrado se calientan
a 100-110°C, durante 10 horas una mezcla de 5 par-
tes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol y -
15 partes de una soluciòn saturada de amoniaco en
etanol. La mezcla se enfria, y el etanol y el ex-
ceso de amoniaco se separan por evaporaciòn a pre-
siòn reducida. El residuo se sacude junto con 100
15. partes de acido clorhidrico 1N y 100 partes de -
eter. La mezcla se separa y la capa acuosa se sa-
cude junto con 30 partes de soluciòn de hidroxido
sòdico 4N, y la mezcla se extrae 3 veces con 50 -
partes de eter cada vez. Los extractos etereos -
20. combinados se lavan tres veces con 20 partes de -
agua cada una y luego se secan con sulfato magne-
sico anhidro. Se separan por evaporaciòn, 100 par-
tes de eter. Luego se hace pasar al interior de -
la soluciòn etèrea residual, cloruro de hidrogeno
25. seco y gaseoso, hasta que la separaciòn del sòli-
do es practicamente completa. La mezcla se filtra
y el residuo sòlido se cristaliza fraccionadamen-
te en una mezcla de metanol y acetato de etilo.
Asi se obtiene un racemato puro de cloruro de 2-
30. amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etanol, punto de fu



296396

- siòn 248-249°C, como componente menos soluble de la mezcla, y tambien un segundo racemato puro de cloruro de 2-amino-1-(1,4-benzodioxan-2-il)-etanol, punto de fusión 234-238°C después de aglutinarse a
5. 200-202°C, como componente más soluble de la mezcla.

- En el proceso anterior, pueden usarse 5 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)2-bromo-etanol, en lugar de 5 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-cloroetanol.
- 10.

EJEMPLO 19

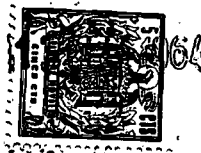
- Se repite el procedimiento del ejemplo 8, utilizando 0,8 parte de 3-metoxi-propilamina, en lugar de 10 partes de alilamina. Asi se obtiene oxalato acido de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(3-metoxi-propilamino)etanol, punto de fusión 163-165°C (cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).
- 15.

EJEMPLO 20

- Se repite el procedimiento del ejemplo 8 pero utilizando 1,5 partes de 3,4-dimetoxifeniletilamina, en lugar de 10 partes de alilamina. El producto, aislado como base bruta, se convierte en el cloruro, por medios convencionales. Asi se obtiene cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(3,4-dimetoxifeniletilamino)etanol, punto de fusión 172-173°C (cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 21

- Se repite el procedimiento del ejemplo 8,
- 30.



296396

- pero utilizando 1,5 partes de 3,4-dimetoxifenilamina, en lugar de 10 partes de alilamina. El producto, aislado como base bruta, se convierte en el cloruro, por medios convencionales. Asi se obtiene cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(3,4-dimetoxifeniletilamino)etanol, punto de fusión 172-173°C (cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).

EJEMPLO 21

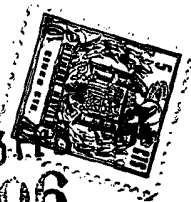
10. Se repite el procedimiento del ejemplo 8, pero usando 0,8 parte de 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)etilamina, en lugar de 10 partes de alilamina. Asi se obtiene oxalato acido de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-(metoxi-2-(3-metoxifenil)-etilamino)etanol punto de fusión 150-151°C (cristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo).

EJEMPLO 22

20. Se calienta durante 18 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 0,4 parte de cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilamino-etanol de punto de fusión 193-194°C y 30 partes de cloruro de acetilo, y luego se evapora el exceso de acetilo. El sólido residual se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo, y asi se obtiene acetato de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-butilaminoetilo, al estado de cloruro, punto de fusión 224-225°C.

EJEMPLO 23

30. Se calienta a reflujo durante 24 horas, una mezcla de 1 parte de oxido de 1-(1,4-benzodio-



13
296396

- xan-2-il)-etileno, 8,5 partes de t-butilamina y -
10 partes de benceno, y luego se evaporan el ben-
ceno y el exceso de t-butilamina. El sólido resi-
dual se cristaliza en petroleo ligero o ligroina,
5. y asi se obtiene 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-t-bu-
tilamino-etanol, punto de fusión 104-105°C.

EJEMPLO 24

- Durante una hora se añaden 2,5 partes
de borohidruro sódico a una solución agitada de -
10. 0,9 parte de cloruro de 2-t-butilaminoacetil-1,4-
benzodioxano en 40 partes de metanol, a 0°C. La -
mezcla se agita durante 18 horas y luego se evapo-
ra el metanol. Se añaden 10 partes de solución de
hidroxido sódico 2N, y la mezcla se extrae tres -
15. veces con 10 partes de eter cada una. Los extrac-
tos etereos combinados se lavan con 5 partes de -
agua y luego se secan con sulfato magnésico anhi-
dro. Se agrega cloruro de hidrogeno etereo al ex-
tracto seco, hasta que la separación del sólido -
20. es practicamente completa. La mezcla se filtra y
el residuo sólido se cristaliza fraccionadamente
en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Asi
se obtiene cloruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-
-t-butilaminoetanol, punto de fusión 192-194°C.
25. El cloruro de 2-t-butilaminoacetil-1,4-benzodiox-
ano usado como material de partida, puede obtenerse
como sigue:

- Se añade 0,29 parte de t-butilamina a -
una solución agitada de 0,5 parte de 2-bromo-acetil-
30. 1,4-benzodioxano en 15 partes de eter seco, a 0°C.



296390

Despuès de una hora la mezcla se filtra y el filtrado se le añade cloruro de hidrogeno etereo, hasta que la separaciòn del sòlido es completa. La mezcla se filtra, y el residuo solido se cristaliza

5. fraccionadamente en una mezcla de metanol y acetato de etilo. Asi se obtiene, como componente màs soluble de la mezcla, cloruro de 2-t-butilaminoacetil-1,4-benzodioxano, punto de fusiòn 182-184°C.

10. EJEMPLO 25

En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100°C, una mezcla de 1,5 partes de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-bromoetanol, 1,8 partes de 2-isopropilamino-etanol y 4 partes de

15. benceno, y luego se evapora este ultimo. Se añaden al ceite residual 50 partes de acido clorhidrico 1N, y la mezcla se extrae tres veces con 20 partes de eter cada una. Se añaden a la soluciòn acuosa y acida 10 partes de soluciòn de hidroxido sòdico 8N
20. y la mezcla se extrae tres veces con 30 partes de eter cada una. Los extractos etereos combinados se lavan tres veces cada una con 20 partes de àgua, se secan sobre sulfato magnesico anhidro y luego se evapora el eter. El aceite residual està constituido por una mezcla de las dos formas racemicas -
25. diestereoisometas de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-N-isopropil-N-2-hidroxietilamino)etanol, y se caracteriza por bandas de absorciòn a 748 cm^{-1} , 1.500 cm^{-1} y 1.600 cm^{-1} (anillo bencenico); 1175 cm^{-1} , 1370 cm^{-1} y 1388 cm^{-1} (radical isopropilo); $1045 -$
- 30.



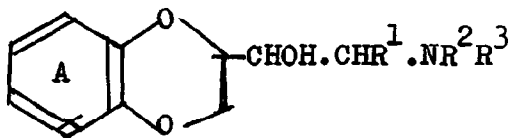
296396

cm⁻¹ (radical alcohol primario); 1075 cm⁻¹ (banda ancha debida al radical alcohol secundario) y 1260 cm⁻¹ (enlace eter del anillo benzodioxano).

N O T A

- 5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 13 de Febrero de 1963, bajo el nº 5901/63, acogiendo, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In ven ci ón por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS";
- 10.
- 15.
- 20. caracterizandose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos", especialmente derivados de 1,4-benzodioxano de fórmula general

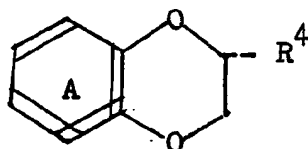


- 25. en la que R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; R² representa hidrógeno o un radical alquilo; R³ representa un radical alquilo, alqueno o aralquilo, cualquiera de los cuales pue-



296396

- de estar sustituido opcionalmente, y en la que el anillo bencènico A puede estar opcionalmente sustituido por uno o mäs halògenos o radicales alquilo, o por el grupo $-CH=CH-CH=CH-$ que junto con el grupo $=CH-CG=$ del anillo A forma un anillo bencènico, y los esteres de los mismos, y las sales de los mismos, pero excluyendo los compuestos de la fòrmula anterior en los que el anillo A no lleva sustituyente adicional alguno, y, o R^1 o R^2 representan ambos hidrògeno y R^3 representa el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, o R^1 representa hidrògeno, y R^2 y R^3 representan ambos el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, o R^1 representa hidrògeno, R^2 representa radical metilo y R^3 representa el radical etilo o n-propilo, o R^2 representa el radical metilo, R^2 representa hidrògeno y R^3 representa el radical metilo o etilo, o R^1 representa el radical metilo y R^2 y R^3 representan ambos el radical metilo o etilo- y las sales de los mismos, caracterizado por comprender la interacciòn de un compuesto de fòrmula general.



- en la que A tiene el significado anteriormente indicado, R^4 representa el grupo $-CH^O CHR^1$ o $-CHOH$. $CHR^1 X$, en el que R tiene el significado ya indicado y X representa un àtomo de halògeno, por ejemplo



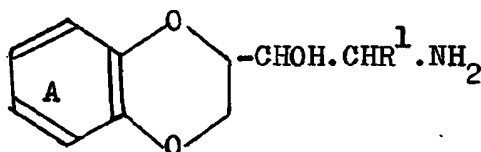
296396

un átomo de cloro o bromo, con una amina de fórmula $NHR^2 R^3$, en la que R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente indicados.

- 5. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectua en un diluyente o disolvente, por ejemplo benceno o etanol.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª ò 2ª, caracterizado porque se acelera o completa por la aplicación de calor.

- 10. 4ª.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos según reivindicación 1ª, cuando R^2 representa hidrógeno y R^3 representa un radical de la fórmula $-CHR^5 R^6$, R^5 representa un radical alquilico y R^6 representa un radical alquili-
- 15. lico, alquenilico, arilico o aralquilico, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, caracterizado por comprender la interacción de un amino-derivado de fórmula



- 20. en la que A y R^1 tiene los significados indicados - en la reivindicación 1ª, con un compuesto de carbonylo de la fórmula $R^5.CO.R^6$, en la que R^5 y R^6 tienen los significados antes indicados, en condiciones de reducción.

- 25. 5ª.- Procedimiento según reivindicación 4ª, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por la presencia de hidrogeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo pla



296396

tino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol o etanol y/o un exceso de dicho compuesto de carbonilo.

5. 6ª.- Procedimiento según reivindicación 4ª, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro sódico, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol o metanol acuoso y/o un
10. exceso de dicho compuesto de carbonilo.

7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4ª a 6ª, caracterizado porque el amino-derivado se produce "in situ".

15. 8ª.- Procedimiento según reivindicación 7ª, caracterizado porque el amino derivado se produce "in situ" por la reducción del derivado diazoacilico correspondiente, el derivado azidoacilico correspondiente, el derivado O-bencilico, N-bencilico u O,N-dibencilico de los mencionados amino-derivados o el derivado correspondiente
20. 2-nitroalkanol, bencilaminoacilo, nitroacilo o benciloxicarbonilaminoacilo.

25. 9ª.- Procedimiento según reivindicación 7ª, caracterizado porque R^1 representa hidrogeno, y el amino derivado se prepara "in situ" por la reducción del cianuro de acilo correspondiente del derivado de cianhidrina del aldeido correspondiente, o el derivado O-bencilico de la cianhidrina citada.

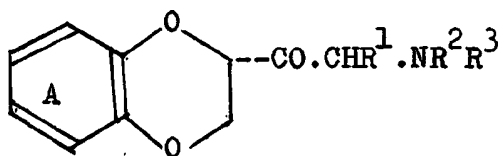
30. 10ª.- Procedimiento según reivindicación



296396

8ª ò 9ª, caracterizado porque la reducciòn se realiza por medio de hidrògeno y un catalizador de hidrogenaciòn, por ejemplo platino o por medio de borohidruro sòdico.

5. 11ª.- Procedimiento para la obtenciòn de compuestos heterociclicos, especialmente de los derivados de 1,4-benzodioxano especificados en la reivindicaciòn 1ª, que comprende la reducciòn de un derivado amino-acilico de fòrmula



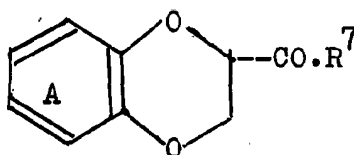
10. en la que R¹, R², R³ y A tienen los significados indicados en la reivindicaciòn 1ª, o una sal del mismo.

- 12ª.- Procedimiento segùn reivindicaciòn 11ª, caracterizado porque la reducciòn se lleva a cabo mediante el empleo de borohidruro sòdico como agente reductor, en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo metanol o metanol acuoso, o empleando hidruro de litio-aluminio como agente de reducciòn, en presencia de un diluyente o disolvente inerte, tal como eter, tetrahidrofurano o glicol dietilenico, eter dimetilico, o por hidrogenaciòn catalitica, por ejemplo hidrogenaciòn catalitica empleando un catalizador de platino o paladio-sobre-carbòn, convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol acuoso.



296396

- 13^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, especialmente de los derivados de 1,4-benzodioxano especificados en la reivindicación 1^a, caracterizado por comprender la reducción de un compuesto de fórmula
- 5.



- en la que A tiene el significado indicado en la reivindicación 1^a, y R⁷ representa un radical de la fórmula -COR¹, en el que R¹ tiene el significado de la reivindicación 1^a, o un radical de la fórmula -CR¹(OR⁸)OR⁹ en la que R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrogeno o radicales alquílicos de no más de 6 átomos de carbono, en presencia de una amina de la fórmula -NHR²R³, en la que R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1^a, o una sal de aquel.
- 10.
- 15.

- 14^a.- Procedimiento según reivindicación 13^a, caracterizado porque la reducción se realiza por hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador de platino.
- 20.

15^a.- Procedimiento, según reivindicación 13^a, caracterizado porque se aplica en un diluyente o disolvente inerte por ejemplo etanol.

- 16^a.- Procedimiento según reivindicación 14^a o 15^a, caracterizado porque se lleva a cabo a -
- 25.



296396

la presión atmosférica o a presión elevada.

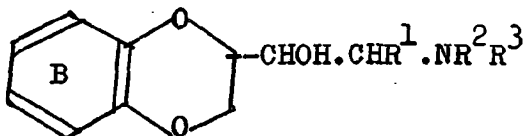
5. 17^a.- Procedimiento según cualquiera - de las reivindicaciones 14^a a 16^a, caracterizado porque se aplica a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

18^a.- Procedimiento según reivindicación 13, caracterizado porque la reducción se realiza por el empleo de un hidruro metálico, por ejemplo borohidruro sódico.

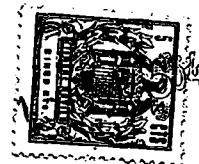
10. 19^a.- Procedimiento según reivindicación 18^a, caracterizado porque se aplica en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol.

15. 20^a.- Procedimiento según reivindicación 18^a o 19^a, caracterizado porque se aplica a una temperatura de 0 a 25°C aproximadamente.

20. 21^a.- Procedimiento para la obtención - de compuestos heterocíclicos, especialmente de los derivados de 1,4-benzodioxano según especificado - en la reivindicación 1^a, cuando el anillo A lleva uno o más sustituyentes halógenos, caracterizado - por comprender la interacción de un compuesto de fórmula



25. -en la que el anillo B no está sustituido por lo - menos en una de las cuatro posiciones posibles, y R¹ a R³ tienen los significados indicados en la -



296396

reivindicaciòn 1ª, o una sal del mismo con un agente de halogenaciòn.

5. 22ª.- Procedimiento segùn reivindicaciòn 21ª, caracterizado porque el agente de halogenaciòn es cloro o bromo.
- 23ª.- Procedimiento segùn reivindicaciòn 21ª o 22ª, caracterizado porque se efectua en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo àcido acético.
10. 24ª.- Procedimiento segùn cualquiera de las reivindicaciones 21ª a 23ª, caracterizado porque se lleva a cabo a la temperatura ambiente o elevada.
15. 25ª.- Procedimiento para la obtenciòn de compuestos heterocíclicos, especialmente de los esteres segùn la definiciòn en la reivindicaciòn 1ª, caracterizado por comprender la interacciòn del derivado de 1,4-benzodioxano correspondiente, o de una sal del mismo, con un haluro o anhídrido de ácido de la fórmula $R^{10}.COY$, en la que R^{10} representa un radical alquílico, arílico, aralquilo o alkenílico, opcionalmente sustituido, e Y representa un átomo halògeno o el grupo $-O.CO R^{10}$, en el que R^{10} , tiene el significado que acaba de indicarse.
20. 26ª.- Procedimiento segùn reivindicaciòn 25ª, caracterizado porque R^{10} representa un radical alquílico de no más de 19 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, o un radical arilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical
25. 30.



fenilo.

296396

27^a.- Procedimiento según reivindicación 25^a o 26^a, caracterizado porque Y representa un átomo de cloro o de bromo.

5. 28^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25^a a 27^a, caracterizados porque se efectúa a temperatura ambiente o elevada.

10. 29^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25^a o 26^a, caracterizado porque se efectúa en un diluyente o disolvente, por ejemplo el ácido adecuado de la fórmula $R^{10}.COOH$, - en el que R^{10} tiene el significado indicado en la reivindicación 25^a.

15. 30^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos; tal y como queda descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 FEB 1964

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
P P