

302622

30 A'

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos"

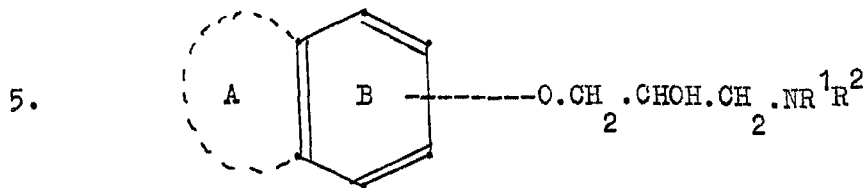
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, residente en Imperial Chemical House, Millbank Londres, S.W.1., Inglaterra.

Este invento se refiere a nuevos derivados heterociclicos que poseen actividad β -adrenérgica de bloqueo y que, por tanto, son útiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del corazón, tales como arritmias cardíacas y angina de pecho.

302622 30



De acuerdo con este invento se proporcionan derivados heterocíclicos de la fórmula



10. -en la que R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo, y R² representa un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente substituido, en la que el anillo B puede opcionalmente llevar uno o más substituyentes adicionales, y en la que el anillo A es un anillo heterocíclico de 5,
15. 6, 7 u 8 elementos y contiene uno o más hetero-átomos, y dicho anillo heterocíclico puede llevar, opcionalmente uno o más substituyentes- y los esteroides, oxazolidinas derivadas, y sus sales.

20. Debe tenerse presente que la definición anterior comprende todas las formas estereo-isómeras posibles de los derivados heterocíclicos en cuestión. Estas pueden ser formas ópticamente activas, o pueden estar constituidas por racematos de los diestereoisómeros susceptibles de existencia, cuando en la molécula se halla presente más de un centro de asimetría. Debe tenerse también presente que en esta Memoria, expresiones tales como "radical alquilo inferior" o "radical alqueno inferior", significa radicales de este tipo y de no más de 6 átomos de carbono. Asimismo hay que tener presente
25. que las expresiones en las que no se hace mención de
- 30.

302632



substituyentes, por ejemplo la expresión "radical alquilo inferior" únicamente comprenden los radicales no-sustituidos en cuestión.

5. Como valor adecuado para R^1 cuando representa un radical alquilo, puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo inferior, tal como el radical metilo o isopropilo.

10. Como valor adecuado para R^2 , cuando representa un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo: n-propilo, isopropilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, l-metilbutilo o l-metiloctilo. Como valor adecuado para R^2 cuando representa un radical alquilo sustituido, puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 10 átomos de carbono que contenga uno o más radicales hidroxilo o alcoxi inferior, por ejemplo el radical metoxilo. Como valor adecuado para R^2 cuando representa un radical aralkilo opcionalmente sustituido, puede mencionarse, por ejemplo, un radical aralkilo de no más de 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con, - por ejemplo, uno o más radicales alquilo inferior o alquilo inferior. Así, los valores específicos para R^2 cuando representa un radical alquilo sustituido o un radical aralkilo sustituido, son los radicales 2-hidroxilo-1, 1-dimetiletilo o 1-metil-3-fenilpropilo.

25. Como valor adecuado para R^2 cuando representa un radical tipo alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical cicloalquilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclopentilo.

30. Como valor adecuado para R^2 cuando representa un

302622 3'

radical alkenilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alkenilo inferior, por ejemplo el radical alilo.

5. Como substituyentes adicionales, opcionales y adecuados en el anillo B pueden citarse, por ejemplo, uno o más átomos halógenos, por ejemplo, uno o más átomos de cloro o bromo.

10. Como heteroátomos adecuados en el anillo heterocíclico A, pueden citarse, por ejemplo, uno o más átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

15. Los substituyentes adecuados que pueden hallarse opcionalmente presentes en el anillo heterocíclico A son radicales alkilo inferiores, por ejemplo el radical metilo o etilo, o el radical oxo o el radical hidroxilo, o el radical de la fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ que, junto con un residuo etilénico ($\text{>C}=\text{C}<$) en el anillo heterocíclico A forma un residuo bencénico.

20. Constituyen valores adecuados para la estructura heterocíclica formada por el anillo A, opcionalmente substituído, y el anillo B, por ejemplo, 1,4-benzodioxano, 1,3-benzodioxol, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin, 2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocin, xantona, xanteno, 9-hidroxixanteno, 1,2-dihidro-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, 2,3-dihidrobenzofurano y cromán-4-ona.

25. Constituyen derivados heterocíclicos de valor especial, de este invento, por ejemplo, 5-(2-hidroxi-3-isopropil-aminopropoxi)-1,4-benzodioxano, 4-(2-hidroxi-3-isopropil-aminopropoxi)xantona, 4-(2-hidroxi-3-t-butilaminopropoxi)-xantona, 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, 6-(3-t-butilamino-2-hidroxi-3,4-

30.



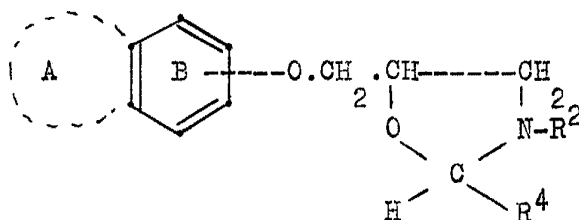
302622

5. dihidro-2H-1,5-benzodioxepin, 6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin, 8-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)cromán-4-ona, 9-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xanteno, 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xanteno, y 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetilamino)propoxi)xantona, y las sales de los mismos.

10. Como esterres adecuados de los derivados heterociclicos de este invento, pueden mencionarse, por ejemplo, O-esterres derivados de ácidos de la fórmula $R^3.COOH$ en los que R^3 representa un radical alkilo, alkenilo o arilo, opcionalmente substituido, por ejemplo un radical alkilo o alkenilo de no más de 20 átomos de carbono, o un radical arilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo o fenilo, y las sales de los mismos.

15. Como derivados adecuados de oxazolidina de este invento pueden mencionarse por ejemplo oxazolidinas de la fórmula

20.



25.

30. -en la que A, B y R^2 tienen los significados antes indicados, y R^4 representa hidrógeno o un radical alkilo o arilo, por ejemplo un radical alkilo inferior o el radi

302622

cal fenilo- y las sales de los mismos.

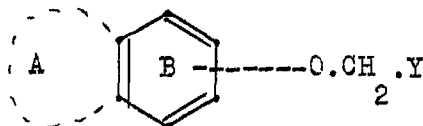
30

Como sales adecuadas de los derivados heterocíclicos de este invento, puede citarse sales ácidas de adición, por ejemplo sales derivadas de ácidos inorgá-

- 5. nicos, tales como cloruros, bromuros, fosfatos o sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos o citratos.

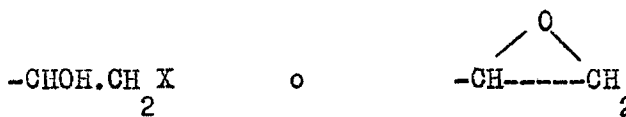
- 10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados heterocíclicos de este invento que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula

15.



- 20. en la que A y B tienen los significados antes indicados e Y representa el grupo

25.



en el que X representa un átomo halógeno, con una amina de la fórmula NHR^1R^2 , en la que R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente indicados.

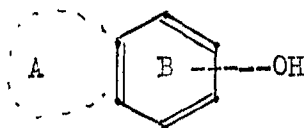
- 30. Como valor adecuado para X puede citarse, por

302622 30

ejemplo, un átomo de cloro o de bromo. La interacción puede llevarse a cabo en un disolvente o diluyente, por ejemplo etanol y puede acelerarse convenientemente o completarse por la aplicación de calor.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos de este invento, que comprende la interacción de un derivado hidroxiheterocíclico de la fórmula

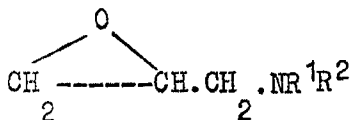
10.



15.

en la que A y B tienen el significado antes indicado, con un epóxido de la fórmula

20.



en la que R¹ y R² tienen los significados antes indicados.

25. El epóxido puede producirse "in situ" por ejemplo puede obtenerse por medios convencionales partiendo de la halohidrina correspondiente.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los derivados heterocíclicos de este invento

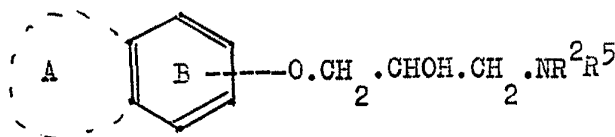
30.



230-31

en los que R² representa un radical alquilo, cicloalquilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente substituído, a parte de un radical bencilo o bencilo sustituído, que comprende la hidrogenólisis -

5. de un compuesto de la fórmula



10.

en la que A, B, y R² tienen los significados antes indicados, y R⁵ representa un radical hidrogenolizable, o una sal del mismo.

15.

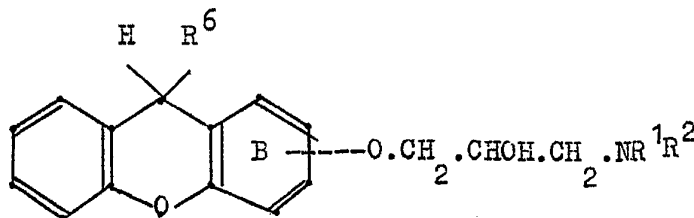
Como valor adecuado para R⁵ puede mencionarse, - por ejemplo, el radical bencilo o benciloxi carbonilo. La hidrogenólisis puede realizarse, por ejemplo, por el uso de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo un catalizador paladio-sobre-carbón vegetal,

20.

en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados heterocíclicos de este invento, de la

25. fórmula

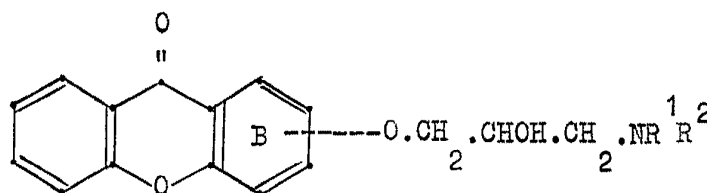


30.



en los que R¹, R² y B tienen los significados antes -
indicados, y R⁶ representa hidrógeno o un radical hi-
droxilo, que comprende la reducción de un compuesto de
la fórmula

5.



10.

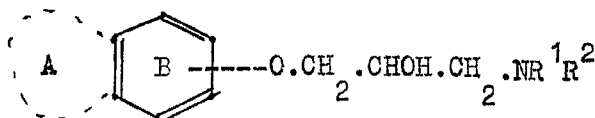
en la que R¹, R² y B tienen los significados antes in-
dicados.

Las condiciones adecuadas son las proporcionadas
por un metal alcalino, por ejemplo sodio, junto con un
alcohol inferior, por ejemplo etanol, o por ejemplo -
15. cinc y un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hi-
droxido sódico, en un disolvente o diluyente inerte, -
por ejemplo etanol.

Debe tenerse presente que la reducción por medio
20. de un metal alcalino y un alcohol inferior proporciona
el derivado heterocíclico en el que R⁶ representa hi-
drógeno, y que la reducción por medio de cinc y de un
hidróxido de metal alcalino, proporciona el derivado
heterocíclico, en el que R⁶ representa el radical hidro-
25. xilo.

De acuerdo con otra característica de este inven-
to, se proporciona un procedimiento para la obtención
de los esteres de este invento, que comprende la interac-
ción de un derivado heterocíclico de la fórmula

30.

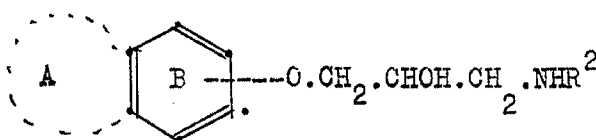




en la que A, B, R¹ y R² tienen los significados antes indicados, con un compuesto de la fórmula R³.COX o (R³.CO)₂O en la que R³ y X tienen los significados anteriores.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los derivados de oxazolidina de este invento, que comprende la interacción de un derivado heterocíclico de la fórmula

10.

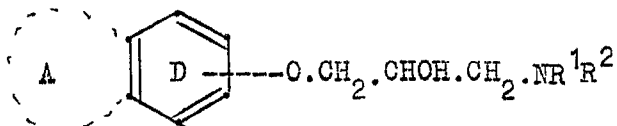


15.

en la que A, B y R² tienen los significados antes indicados, con un aldehído de la fórmula R⁴.CHO en la que R⁴ tiene el significado antes citado.

20. La interacción puede realizarse en un disolvente o diluyente, por ejemplo etanol y puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la prepara - ción de los derivados heterocíclicos de este invento -
25. en los que el anillo B lleva uno o más sustituyentes - halógenos, que comprende la halogenación de un deriva - do heterocíclico de la fórmula



30.



302622
en la que A, R¹ y R² tienen los significados antes -
indicados, y el anillo D no lleva sustituyentes en po-
sición orto y/o para, con respecto al radical hidroxí-
amino-propoxi.

5. La halogenación puede realizarse en un diluyen-
te o disolvente, por ejemplo ácido acético.

Como antes se indicó, los derivados heterocícli-
cos de este invento, son útiles en el tratamiento o -
profilaxis de las enfermedades del corazón.

10. De acuerdo con otra característica de este inven-
to, por tanto, se proporcionan composiciones farmaceú-
ticas que contienen como ingrediente o ingredientes ac-
tivos, por lo menos uno de los derivados heterocícli-
cos de este invento, o un ester, una oxazolidina deri-
vada, o una sal del mismo, en mezcla con un diluyente
15. o soporte farmaceuticamente aceptable.

Las mencionadas composiciones farmaceuticas pue-
den presentar la forma de tabletas, capsulas, solucio-
nes acuosas u oleaginosas, suspensiones acuosas u olea-
20. ginosas, emulsiones, estériles, soluciones o suspensio-
nes inyectables acuosas u oleaginosas, o polvos disper-
sables.

Las tabletas adecuadas pueden formularse por mez-
cla del ingrediente o ingredientes activos, con exci-
25. pientes farmaceuticos, por ejemplo diluyentes inertes,
tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lacto-
sa, agentes de desintegración, por ejemplo almidón o -
fécula de maiz o ácido alginico, agentes de trabazón,
por ejemplo fécula o almidón, gelatina o mucilágo de -
30. acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo esteara-

302622 30

to de magnesio, ácido esteárico o talco. Estas table -
tas pueden revestirse opcionalmente, por técnicas cono -
cidas, con objeto de retardar la desintegración en el
estómago, obteniendo, así, una acción prolongada duran -
te un período mayor.

Las suspensiones y soluciones acuosas, las solu -
ciones y suspensiones oleaginosas de este invento, con -
tienen en general un agente edulcorante, por ejemplo -
glicerol, dextrosa o sucrosa y un agente aromatizante,
por ejemplo vainillina o extracto de naranja, con obje -
to de proporcionar un producto sabroso. Las suspensio -
nes acuosas de este invento pueden contener también -
agentes adecuados de suspensión y de espesamiento, por
ejemplo carboximetilcelulosa sódica, agentes de mojadu -
ra, por ejemplo productos de condensación de alcoholes
grasos con óxido de etileno y agentes de conservación,
por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo.

Las emulsiones de este invento pueden contener
el ingrediente o los ingredientes activos disueltos en
aceite de origen vegetal o animal, por ejemplo aceite -
de cacahuet o aceite de hígado de bacalao, y pueden tam -
bién contener agentes edulcorantes y aromatizantes, que
ventajosamente pueden estar constituidos por aceites -
esenciales. Dichas emulsiones pueden contener también
agentes emulsionadores y de dispersión, por ejemplo le -
citina de simiente de soja, polioxietileno, monooleato
de sorbitan, goma de acacia, goma tragacanto o caseína
y agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoa -
to de metilo o de propilo, y antioxidantes tales como -
galato de propilo.

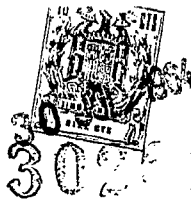
302622 30



- Las soluciones oleaginosas de este invento, -
pueden contener análogamente el ingrediente o los in-
gredientes activos en solución en un aceite de origen
vegetal u animal, y opcionalmente pueden contener -
5. agentes de aromatización para mejorar el sabor y au-
mentar la aceptabilidad oral. Estas soluciones oleagi-
nosas pueden disponerse ventajosamente en capsulas de
gelatina blanda. Las soluciones oleaginosas, pueden -
contener también agentes edulcorantes por ejemplo azú-
10. car preparado, en cuyo caso la fase oleaginososa puede
contener además un agente de suspensión por ejemplo ce-
ra de abejas para mantener las propiedades de re-disper-
sión de la suspensión.

- Las composiciones orales en forma de cápsulas -
15. de gelatina, pueden contener el ingrediente o los in-
gredientes activos, solo o mezclados con diluyentes -
inertes, por ejemplo lactosa o sorbitol.

- Las suspensiones inyectables acuosas y estéri-
les de este invento, pueden contener un agente de sus-
20. pensión o espesado, por ejemplo carboximetilcelulosa -
sódica, y un agente de mojadura o dispersión, por ejem-
plo un condensado de fenol-óxido de polietileno, por
ejemplo el producto de condensación de octilcresol con
alrededor de 8 a 10 proporciones moleculares de óxido.
25. de etileno. El inyectable estéril en solución oleagino-
sa de este invento, puede prepararse partiendo de un -
agente inyectable atóxico, por ejemplo aceite de caca-
huetes u oleato de etilo, y puede contener además un -
agente de gelificación, por ejemplo estearato de alumi-
30. nio para retardar la absorción en el interior del cuer



po. Estas preparaciones inyectables y esteriles acuosas u oleaginosas pueden contener agentes de conservación tales como p-hidroxibenzoato de metilo o de n-propilo, o clorobutanol.

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

10. Durante 10 horas se calienta a 100°C. en un recipiente cerrado, una mezcla de 4,8 partes de 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano y 18 partes de isopropilamina. El recipiente se enfría y luego se evapora el exceso de isopropilamina. La goma residual se sacude con 50 partes de ácido N-clorhídrico y 50 partes de éter. Se agregan a la solución acuosa ácida, 15. partes de hidróxido sódico 8N, y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora a sequedad. El residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo y así se obtiene 20. 5-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi, -,4-benzodioxano, punto de fusión 104-105°C.

El 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano, utilizado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente:

25. Se calienta a 100°C. durante 12 horas, una mezcla de 7,6 partes de 5-hidroxi-1,4-benzodioxano, 25 partes de epiclorhidrina y 0,1 parte de piperidina, y el exceso de epiclorhidrina se elimina a continuación, a presión reducida. El aceite residual se sacude con 75 partes de cloroformo y 25 partes de ácido clorhídrico concentrado. La solución clorofórmica se lava con 30.



302622

30 J

agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora a sequedad. Así se obtiene 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano, en forma de aceite.

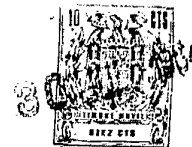
EJEMPLO 2.-

5. Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1. - utilizando 4,8 partes de 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,3-benzodioxol, en lugar de 4,8 partes de 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano. Así se obtiene 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,3-benzodioxol, punto de fusión 76, 77°C. (cristalizado en eter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C).

10. El 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,3-benzodioxol utilizado como material de partida, se obtiene repitiendo el segundo proceso descrito en el ejemplo 1, pero empleando 5-hidroxi-1,3-benzodioxol, en lugar de 5-hidroxi-1,4-benzodioxano. Así se obtiene 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,3-benzodioxol, en forma de aceite.

EJEMPLO 3.-

15. En un tubo cerrado se calientan a 100°C. durante 10 horas, 2 partes de 6-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,2-dihidro-1,4-dimetil-2-oxoquinolina junto con 14 partes de isopropilamina. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se agita junto con 2 partes de una solución etérea saturada de cloruro de hidrógeno, durante 5 minutos. La mezcla se filtra y el residuo sólido se calienta durante 5 minutos junto con una mezcla de 10 partes de etanol y 10 partes de acetona. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetona y metanol. El producto así obtenido se suspende en 10 partes de agua y se añaden 10 par-



302622

- tes de solución 2N de hidróxido sódico. La mezcla se -
extrae 3 veces con 20 partes de cloroformo y los ex -
tractos combinados de cloroformo se lavan dos veces -
con 20 partes de agua y luego se secan con sulfato mag
5. nésico anhidro. El disolvente se elimina por destila -
ción y el residuo se cristaliza en una mezcla de éter
de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y acetato de
etilo. Así se obtienen 1,2-dihidro-6-(2-hidroxi-3-isopro
pilaminopropoxi)-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, punto de
10. fusión 104-105°C.

La 6-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,2-di-hidro-1,4
dimetil-2-oxoquinolina usada como material de partida -
puede obtenerse como sigue.

- Se calientan juntas a 90-100°C durante 24 horas,
15. 3,8 partes de 1,2-dihidro-6-hidroxi-1,4-dimetil-2-oxo-
quinolina, 25 partes de epíclorhidrina y 0,05 parte de
piperidina. La mezcla se evapora a sequedad, a presión
reducida y al residuo se le agrega 30 partes de cloro -
formo. La mezcla se filtra, y el filtrado se lava 3 ve-
20. ces con 20 partes de solución 2N de hidróxido sódico, y
2 veces con 20 partes de agua. La solución clorofórmica
se seca luego con sulfato de magnesio anhidro y se eva-
pora a sequedad. El residuo se cristaliza en una mezcla
de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y ace
25. tato de etilo. Así se obtiene 6-(3-cloro-2-hidroxi-propo
xi-1,2-dihidro-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, punto de fu-
sión 129-130°C que se posa inmediatamente y funde de -
nuevo a 140-141°C.

- La 1,2-dihidro-6-hidroxi-1,4-dimetil-2-oxoquino-
30. lina, puede obtenerse del modo siguiente:



302622

- Se suspende 1 parte de 1,2-dihidro-6-metoxi-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, en 22 partes de solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno, y la mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 30-45 minutos. La
5. mezcla se enfría y se agregan 20 partes de agua. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de etanol y dimetilformamida. Así se obtiene 1,2-dihidro-6-hidroxi-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, punto de fusión 285-286°C, con descomposición.
10. La 1,2-dihidro-6-metoxi-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, puede obtenerse como sigue:
- Se suspenden 24 partes de 2-hidroxi-6-metoxi-4-metilquinolina en 600 partes de solución de hidróxido sódico 2,5N. La solución se agita rápidamente y se calienta a 90-100°C mientras se agregan 328 partes de
15. sulfato de dimetilo, en porciones de 43 partes, durante 30 minutos. La mezcla alcalina se agita y calienta durante otra hora, y luego se enfría y extrae 4 veces con 60 partes de cloroformo. Los extractos cloroformícos combinados se lavan 2 veces con 100 partes de agua
20. y se secan con sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina por destilación y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1,2-dihidro-6-metoxi-1,4-dimetil-2-oxoquinolina, punto de fusión 129-130°C.
25. EJEMPLO 4.-
- Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1, usando 3,25 partes de 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 18 partes de isopropilamina. Así se obtiene 5-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetilamino)propoxi)-1,4-benzodioxano, punto de fusión 91-92 cristalizado en una mez-
- 30.

302622



cla de acetato de etilo y petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C).

EJEMPLO 5.-

- En un tubo cerrado se calienta a 100°C. durante 10 horas una mezcla de 2 partes de 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-xantona y 21 partes de isopropilamina.- El exceso de isopropilamina se elimina de la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida, y el residuo así obtenido se disuelve en 50 partes de ácido clorhídrico acuoso 2-N. La solución ácida se lava con 60 partes de éter en 3 partes iguales, y los lavados etéreos se desechan. La solución ácida se alcaliniza por adición de hidróxido sódico acuoso 5N y la solución alcalina se extrae con 250 partes de una mezcla 1:1 de éter y acetato de etilo en 5 partes iguales. Los extractos se combinan y la solución así obtenida se lava con 50 partes de agua y luego se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora a sequedad. El residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtienen 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-xantona, punto de fusión 145-146°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)xantona, usada como material de partida, puede obtenerse como sigue:

- Durante 24 horas se calienta a 90-100°C. una mezcla de 2 partes de 4-hidroxixantona, 12 partes de epiclorhidrina y 0,02 parte de piperidina. El exceso de epiclorhidrina se elimina por evaporación a presión reducida, y el residuo así obtenido se disuelve en 100 partes de cloroformo. La solución clorofórmica se lava a continuación con los reactivos siguientes, en el
- 25.
- 30.

302622

30



- orden indicado: (a) 150 partes de hidróxido sódico - acuoso 2N, en 3 porciones iguales, (b) 100 partes de agua en 2 porciones iguales, (c) 20 partes de ácido - clorhídrico concentrado y (d) 100 partes de agua en 2
5. porciones iguales. La solución cloroformica se seca a continuación sobre sulfato sódico anhidro. La solución secada se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtienen 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)xantona, punto de fusión 158-159°C.
10. EJEMPLO 6.-
- En 20 partes de etanol se disuelve 1 parte de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-xantona, y la solución se agita mientras se añaden lentamente en pequeños pedazos, durante 30 minutos, 2,5 partes de sodio.
15. La mezcla resultante se calienta sometida a reflujo, - durante 1 hora, y luego se enfría y se vierte en 200 partes de agua a la temperatura del hielo, La mezcla así obtenida, se extrae con 150 partes de éter en 3 porciones iguales. Los extractos etéreos combinados se lavan con 100 partes de agua en 2 porciones iguales y luego -
20. se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo sólido así obtenido se cristaliza en ciclohexanona. Así se obtienen 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, punto de fusión 128-129°C.
25. EJEMPLO 7.-
- En un recipiente cerrado se calienta a 100°C durante 10 horas, una mezcla de 3 partes de 6-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxapino y 12 partes de t-butilamina. El recipiente se enfría y se -
30. evapora el exceso de t-butilamina. La goma residual se

3 2622



- calienta con una mezcla de 40 partes de ácido clorhídrico N y 40 partes de éter, y la capa etérea se desecha. La solución ácida acuosa se alcaliniza a continuación por la adición de 8 partes de hidróxido sódico acuoso 8N y la solución alcalina se extrae con éter. -
5. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro, y luego se evapora a sequedad. El residuo sólido así obtenido se cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) y así se obtiene 6-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino, punto de fusión 86-87°C.
- 10.

El 6-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

15. Se calienta a 100°C. durante 24 horas, una mezcla de 6 partes de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina en 20 partes de epiclorhidrina y 0,1 parte de piperidina, y el exceso de epiclorhidrina se elimina luego a presión reducida. El aceite residual se sacude con una mezcla de 75 partes de cloroformo y 25 partes de ácido clorhídrico concentrado, y se desecha la fase acuosa. La solución clorofórmica así obtenida, se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro, y luego se evapora a sequedad. Así se obtienen 6-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino, -
- 20.
25. en forma de aceite.

El 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino, puede obtenerse como sigue:

- Se añaden 200 partes de 1,3-dibromopropano, a -
30. una solución agitada de 62 partes de pirogalol y 55 -



302622

30

- partes de hidróxido potásico, en 300 partes de etanol absoluto, a la temperatura ambiente. Una vez calmada la reacción exotérmica inicial, la mezcla residual se calienta sometida a reflujo, con agitación, en una atmósfera de nitrógeno, durante 16 horas. La mezcla se enfría a continuación y se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad. El aceite residual se sacude con una mezcla de 200 partes de éter y 100 partes de agua y se desecha la fase acuosa. La solución etérea así -
5. obtenida se seca con sulfato magnésico o anhidro y luego se evapora. El aceite residual se destila a presión reducida, y se recoge la fracción de punto de ebullición 128-140°C. a 1 mm. de presión. Esta fracción se agita junto con 300 partes de benceno y el sólido así precipitado se retira por filtración y se desecha; el filtrado se evapora y el residuo sólido así
10. obtenido se cristaliza en petróleo ligero punto de ebullición 60-80°C). Así se obtienen 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino, punto de ebullición 109-
15. 110°C.
- 20.

EJEMPLO 8.-

- Se repite el proceso descrito en el ejemplo 7, excepto que se usan 12 partes de isopropilamina en lugar de 12 partes de t-butilamina. Así se obtienen 6-(2
25. hidroxí-3-isopropilaminopropoxi)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepino, punto de fusión 67-68°C.

EJEMPLO 9.-

- En un tubo cerrado se calienta a 100°C, durante 10 horas, una mezcla de 3 partes de 4-(3-cloro-2-
30. hidroxipropoxi)-xantona y 20 partes de t-butilamina.

302622

30



La mezcla de reacción se trata por el procedimiento descrito en el ejemplo 5, y así se obtiene 4-(2-hidroxi-3-t-butilaminopropoxi)xantona, que después de cristalización en una mezcla de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.) y acetato de etilo tiene un punto de fusión de 120-121°C.

EJEMPLO 10.-

Se calienta a 100°C. durante 10 horas, una mezcla de 3 partes de 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-xantona, 1,78 partes de 2-amino-2-metil-1-propanol, y 20 partes de etanol. El etanol se elimina por evaporación a presión reducida, y el residuo así obtenido se agita con 50 partes de solución 2N de ácido clorhídrico, durante 5 minutos en cuyo período se separa de la solución un agente viscoso. El aceite se separa de los líquidos madre por decantación, y se lava dos veces con éter. Los líquidos madre se lavan dos veces con éter y luego se combinan con el aceite. La mezcla se alcaliniza a continuación con hidróxido sódico acuoso 2N. La mezcla alcalina se extrae 4 veces con una mezcla de 90 partes de éter y 10 partes de etanol. Los extractos combinados se lavan dos veces con 50 partes de solución salina saturada, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a presión reducida. Así se obtiene, como residuo, 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xantona, que después de cristalización en benceno tiene un punto de fusión de 128-129°C.

EJEMPLO 11.-

Se repite el ejemplo 6, excepto que se utiliza 1 parte de 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)

302622

30



propoxi)xantona en lugar de una parte de 4-(2-hidroxi-3 isopropilaminopropoxi)xantona y 40 partes de etanol, en lugar de 20 partes de etanol. Así se obtiene 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xantona, -

5. que se cristaliza en una mezcla de benceno y petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°C) y tiene un punto de fusión de 126°.

EJEMPLO 12.-

- En un tubo cerrado se calienta a 100° durante 10
10. horas, una mezcla de 4,5 partes de 4-(3-cloro-2-hidroxi propoxi)xantona, 4,47 partes de 1-metil-3-fenilpropil amina y 20 partes de etanol. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se agita durante 10 minutos, con 50 partes de éter. La mezcla se filtra y se conserva el filtrado. El residuo sólido del filtro, se hierve con 35 partes de acetato de etilo, la mezcla se filtra, y el filtrado se combina con el filtrado etéreo antes indicado. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad a presión reducida. El
15. residuo así obtenido se hierve con 50 partes de ciclohexano, y la solución en ciclohexano se decanta del sólido no disuelto, y se conserva. El sólido no disuelto se cristaliza luego 4 veces en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C)
20. y así se obtiene una forma diasteréosimétrica de 4-(2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propoxi)xantona, punto de fusión 127-129°C.
- 25.

La solución en ciclohexano que se guardó, se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se

30. disuelve en 50 partes de éter. La solución etérea se -



302622

- enfría y se agita mientras se añade gota a gota una solución etérea saturada de cloruro de hidrógeno, hasta que esté presente un ligero exceso de cloruro de hidrógeno. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza 3 veces en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtienen cloruro de 4-(2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propoxi)xantona, punto de fusión 193-196°C. La base libre correspondiente se obtiene del cloruro por basificación con 20 partes de hidróxido sódico acuoso 2N y extracción en 100 partes de éter. El residuo obtenido por evaporación de la solución etérea secada, se cristaliza en ciclohexano y así se obtiene una forma diastereoisómera de 4-(2-hidroxi-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)propoxi)-xantona, punto de fusión 106-108°C.

EJEMPLO 13.-

- Se calienta bajo reflujo una mezcla de 1 parte de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, 4 partes de hidróxido sódico y 40 partes de etanol y 4 partes de polvo de cinc se añaden en pequeñas porciones durante una hora. La mezcla se calienta bajo reflujo durante otras 18 horas y luego se enfría y se filtra. El filtrado se vierte en 400 partes de agua y la mezcla acuosa se extrae 4 veces con 100 partes de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con 100 partes de agua y luego 2 veces con 50 partes de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo y así se obtiene 9-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-isopropilami

no-propoxi)-xantona, punto de fusión 136-138°.

302622

30 JUN



EJEMPLO 14.-

En un recipiente cerrado se calienta a 100°C. -
durante 10 horas, una solución de 3 partes de 5-(3-clo
5. ro-2-hidroxipropoxi)-1,4-benzodioxano y 2,1 partes de
ciclopentilamina en 12 partes de etanol. El recipiente
se enfría y luego el exceso de ciclopentilamina y el -
etanol se evaporan. La goma residual se sacude junto -
con 40 partes de ácido N-clorhídrico y 40 partes de -
10. éter. La fase acuosa se separa, se añaden 8 partes de
hidróxido sódico 8N, y la mezcla resultante se extrae
con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca
con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora a se-
quedad. El residuo sólido se cristaliza en petróleo li
15. gero (Punto de ebullición 60-80°C) y así se obtiene 5-
(3-ciclopentilamino-2-hidroxipropoxi)-1,4-benzodioxa -
no, punto de fusión 87-88°C.

EJEMPLO 15.-

Se repite el proceso del ejemplo 14 utilizando
20. 1,4 partes de alilamina en lugar de 2,1 partes de ciclo-
pentilamina. Se obtiene 5-(2-hidroxi-3-alilaminopropo -
xi)-1,4-benzodioxano, en forma de aceite. Una solución
de 1,75 partes de este compuesto en 8 partes de acetona
se añade a una solución de 0,59 partes de ácido oxálico
25. en 8 partes de acetona. Cuando la separación de sólido
es prácticamente completa, la mezcla se filtra y el só-
lido residual se cristaliza en una mezcla de metanol y
acetato de etilo. Así se obtiene oxalato ácido de 5-(2-
hidroxi-3-alilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano, punto de
30. fusión 146-147°C.



EJEMPLO 16.-

302622³⁰

- En un recipiente cerrado se calienta a 100°C. durante 10 horas, una solución de 1,5 partes de 7-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino y 0,8 parte de t-butilamina en 8 partes de etanol. El recipiente se enfría y luego el exceso de t-butilamina y el etanol, se evaporan. La goma residual se sacude junto con una mezcla de 20 partes de ácido N-clorhídrico y 20 partes de éter, y la fase etérea se desecha. La solución ácida acuosa se alcaliniza por adición de 4 partes de hidróxido sódico acuoso 8N, y la solución alcalina se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro, y luego se evapora a sequedad. El aceite residual se disuelve en 20 partes de éter, y se añade cloruro de hidrógeno etéreo hasta la separación prácticamente completa del sólido. La mezcla se filtra y el sólido residual se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 7-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, punto de fusión 118-119°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El 7-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, usado como material de partida puede obtenerse como sigue:

- Se calienta a 100°C. durante 18 horas una mezcla de 3 partes de 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, 10 partes de epíclorhidrina y 0,1 parte de piperidina, y luego se elimina a presión reducida el exceso de epíclorhidrina. El aceite residual se sacude con una mezcla de 40 partes de cloroformo y 13 partes de ácido clorhídrico concentrado y la fase acuosa se de
- 25.
- 30.

302622 30

secha. La solución clorofórmica así obtenida, se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y luego se evapora a sequedad. Así se obtiene 7-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, en forma de aceite.

El 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, por su parte, puede obtenerse del modo siguiente:

- Se añaden 284 partes de 1,4-dibromobutano, a -
10. una solución agitada de 74 partes de pirogalol y 65,4 partes de hidróxido potásico en 350 partes de etanol seco, a la temperatura ambiente. Al calmarse la reacción exotérmica inicial, la mezcla resultante se agita y se calienta sometida a reflujo, en una atmósfera
15. de nitrógeno, durante 16 horas. La mezcla se enfría a continuación y se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad. El aceite residual se disuelve en 400 partes de éter, y la solución etérea se lava 4 veces con 250
20. partes de agua cada vez. La solución etérea se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora el éter. El aceite residual se destila a presión reducida, y la fracción de punto de ebullición 138-142°C, a 0,8 mm de presión, se recoge. Esta fracción se agita junto con 300 partes de benceno y el sólido así precipitado
25. se separa por filtración y se desecha. El filtrado se evapora para eliminar el benceno, y el residuo así obtenido se calienta a reflujo con 600 partes de petróleo ligero (punto de ebullición 60-80°C). El extracto en petróleo ligero, caliente, se decanta del material
30. insoluble y se deja enfriar. El sólido que se separa -



302622 30

se aísla por filtración y así se obtiene 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxocino, punto de fusión 64-65°C.

EJEMPLO 17.

- Durante 15 minutos se añade una solución de 0,3 parte de bromo en 30 partes de ácido acético, a una solución de 0,5 parte de 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano en 25 partes de ácido acético. -
5. Cuando la adición es completa, la solución se calienta a 40°C. durante 5 minutos y luego se mantiene durante -
10. una hora a la temperatura ambiente. El ácido acético se elimina por destilación a presión reducida, y la goma residual se disuelve en 20 partes de agua. Esta solución se alcaliniza por la adición de 5 partes de solución de hidróxido sódico 8N y luego se extrae dos veces con éter,
15. empleando 40 partes de éter cada vez. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico anhidro y el éter se evapora. El sólido residual se cristaliza en petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) y así se obtiene 6- u 8-bromo-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano, punto de fusión
20. 98-99°C.

EJEMPLO 18.-

- En un tubo cerrado se calienta a 100°C. durante 10 horas, una mezcla de 0,9 parte de 4-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-xanteno, 10 partes de etanol y 14 partes de isopropilamina. El contenido del tubo se lava con etanol y éste y el exceso de isopropilamina se eliminan de la mezcla por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 partes de solución de ácido clorhídrico 2N, y la solución ácida se lava dos veces con 20
- 25.
- 30.

302622



- partes de éter, desechándose la solución etérea. La solución ácida se basifica por adición de solución de hidróxido sódico 10N, y la solución alcalina se extrae - cuatro veces con 50 partes de cloroformo cada vez. Los
5. extractos clorofórmicos combinados se lavan con 50 partes de agua, se secan en sulfato magnésico anhidro y el cloroformo se elimina por destilación a presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de ciclohexano y benceno, y así se obtiene 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xanteno, punto de fusión 128-129°C.
- 10.

El 4-(3-cloro-2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-xanteno utilizado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente.

- Se repite el proceso para la preparación de 4-(3-cloro-2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona descrito en el ejemplo -
15. 5, excepto que se usa 0,99 parte de 4-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi en lugar de 2 partes de 4-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi. Así se obtiene 4-(3-cloro-2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-xanteno, en forma de aceite.

- A su vez, el 4-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi puede prepararse -
20. como sigue:

- A una suspensión de 2,26 parte de 4-metoxi-3-isopropilaminopropoxi en 60 partes de n-butanol caliente, se añade 5 partes de sodio metálico en pequeñas porciones, durante una hora. La mezcla se somete a reflujo durante una hora, se
25. enfría y se vierte en 500 partes de agua a la temperatura del hielo. La mezcla se extrae 4 veces, cada una con 50 partes de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 20 partes de solución saturada de cloruro sódico, y luego se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El éter y el exceso de n-butanol se separan
- 30.



302622

- por destilación, y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtiene 4-metoxixanteno, punto de fusión 60-61°C. Se suspende una parte de este compuesto en 25 partes - de xileno seco, y se añaden 1,5 partes de cloruro de -
5. aluminio anhidro. La mezcla se calienta a 100°C. y luego se enfría y descompone por adición de 100 partes de ácido clorhídrico 2N a la temperatura del hielo. Se hace pasar vapor a través de la mezcla hasta que no destile más xileno; el residuo se enfría, y el sólido que
10. se separa se elimina por filtración y se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene 4-hidroxixanteno, punto de fusión 121-122°C.

EJEMPLO 19.-

- En una solución de 0,24 parte de hidróxido sódico en 20 partes de agua, se disuelve 0,82 parte de 8-hidroxicroman-4-ona. La solución se agita y mantiene a una temperatura no superior a 20°C, mientras se añade 0,65 parte de epiclorhidrina. La mezcla se agita durante 18 horas y luego se extrae tres veces con 30 partes
20. de cloroformo. Los extractos combinados clorofórmicos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el cloroformo por destilación a presión reducida. Así se obtiene 8-(1,2-epoxi-3-propoxi)-croman--4-ona, en forma de aceite. Este producto se disuelve en 10 partes de isopropilamina y la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 horas. - Se elimina por destilación el exceso de isopropilamina, y el residuo se disuelve en 50 partes de ácido clorhídrico 2N. La solución ácida se extrae dos veces con 20
30. partes de éter y los extractos se desechan. La solución



302622

30

- ácida se basifica por adición de solución de hidróxido sódico 5N, y la solución alcalina se extrae tres veces cada una con 50 partes de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato - magnésico anhidro y el éter se elimina por destilación.
5. El residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C), y así se obtiene 8-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-cromán-4-ona, punto de fusión 90-91°C.
10. La 8-hidroxicroman-4-ona usada como material de partida, puede obtenerse como sigue: Se disuelve una parte de 8-metoxicroman-4-ona, en 10 partes de xileno seco, y se añaden 1,5 partes de cloruro de aluminio anhidro. La solución se calienta a 100°C. durante una hora. La mezcla se enfría y se vierte en 50 partes de ácido clorhídrico 2N a la temperatura del hielo, El sólido precipitado se separa por filtración, se seca y se cristaliza en benceno. Así se obtiene 8-hidroxicroman-4-ona, punto de fusión 166-167°C.
15. EJEMPLO 20.-
- Se disuelven 1,98 partes de 4-hidroxixanteno, en una solución de etóxido sódico preparada partiendo de 0,23 parte de sodio y 20 partes de etanol. Se añaden 2,05 partes de 1,2-epoxi-3-(N-bencil-N-isopropilamino)propano y la mezcla se calienta en un recipiente cerrado, a 120°C. durante 10 horas. El contenido del recipiente cerrado se lava con 20 partes de etanol y éste se elimina por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 partes de solución de ácido clorhídrico 2N, la solución ácida se extrae dos veces
- 20.
- 25.
- 30.

3 2622



- con 50 partes de éter, y los extractos etéreos se dese_uchan. La solución acuosa se basifica por adición de so_lución de hidróxido sódico 5N, y la solución alcalina resultante se extrae 3 veces con 50 partes de éter. Los
5. extractos etéreos combinados se lavan con 50 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el éter se elimina por destilación. Así se obtiene 4-(3-(N-bencil-N-isopropilamino)-2-hidroxi-propoxi)xanteno, en forma de aceite. Este producto se disuelve en 64
10. partes de etanol, y se añade 0,8 parte de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5%. La mezcla se sacude en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a una presión de una atmósfera, hasta que no se observa ulterior captación de hidrógeno. La
15. mezcla se filtra, y el etanol se elimina del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo se agita junto con acetato de etilo y el producto sólido que se separa se filtra y cristaliza en una mezcla de ciclohexano y benceno. Así se obtiene 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xanteno, punto de fusión 128-129°C.
- 20.

EJEMPLO 21.-

- Se calienta a 100°C. durante 5,5 horas una mezcla de 3,4 partes de 2,3-dihidro-6-hidroxi-benzofurano, 30 partes de epiclorhidrina y 0,2 parte de piperidina.
25. La mezcla se enfría y el exceso de epiclorhidrina se elimina por destilación a presión reducida. Así se obtiene 6-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-2,3-dihidrobenzofurano en forma de aceite. Este producto se disuelve en 17,5 partes de isopropilamina, y la solución se calienta en un recipiente cerrado, a 100°C. durante 10 horas.
- 30.

302622



La mezcla se enfría, y el exceso de isopropilamina se elimina por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 partes de solución de ácido clorhídrico 2N, la solución ácida se lava dos veces con 50 partes de éter, y los lavados etéreos se desechan. La solución ácida se basifica por adición de solución de hidróxido sódico 2N. La solución alcalina se extrae 2 veces con 100 partes de éter, y los extractos etéreos combinados se lavan con 50 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y el éter se elimina por destilación. El residuo se cristaliza en ciclohexano, y así se obtiene 2,3-dihidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)benzofurano, punto de fusión 96-99°C.

EJEMPLO 22.-

15. En un recipiente cerrado se calienta a 100°C., durante 10 horas, una solución de 3 partes de 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano y 1,8 partes de t-butilamina en 12 partes de etanol. El recipiente se enfría, y el etanol y el exceso de t-butilamina se evaporan a presión reducida. La goma residual se sacude junto con 50 partes de ácido clorhídrico N y 50 partes de éter. La fase acuosa se separa, se añaden 10 partes de solución de hidróxido sódico 8N a la misma, y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y luego se evapora a sequedad. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) y así se obtiene 5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano, punto de fusión 71-72°C.



EJEMPLO 23.-

302622

- En un recipiente cerrado se calienta a 100°C. - durante 10 horas, una solución de 5 partes de 5-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano y 5,8 partes de
5. 1-metiloctilamina en 100 partes de etanol. El recipiente se enfría y el etanol se evapora a presión reducida. La goma residual se sacude junto con 100 partes de ácido clorhídrico N y 200 partes de cloroformo. La capa -
10. ácida acuosa se desecha. El extracto clorofórmico se lava 6 veces con 25 partes de ácido clorhídrico N cada vez, y luego se lava dos veces con 25 partes de agua cada vez. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se evapora el cloroformo. La goma residual se disuelve en 40 partes de acetato de
15. etilo. Esta solución se enfría a 0°C. y se añaden gradualmente 40 partes de éter. De la solución se separa lentamente un sólido. Cuando la separación del sólido es prácticamente completa, se filtra la mezcla. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo, y así se obtiene cloruro de 5-(2-hidroxi-
20. 3-(1-metiloctilamino)propoxi)-1,4-benzodioxano, punto de fusión 121-122°C.

EJEMPLO 24.-

- Durante 24 horas se calienta sometida a reflujo -
25. en un aparato Dean y Starke, una solución de 0,27 parte de 5-(2-hidroxi-3-t-butilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano y 2 partes de formalina al 46%, en 20 partes de benceno y luego el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El aceite residual se disuelve en 10 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C).
- 30.



302622

La solución se evapora hasta la mitad de volumen, y se enfría. Luego se filtra, y el residuo sólido se lava con éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C), se seca y se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C). Así se obtiene 5-(1,4-benzodioxan-5-ilosimetil)-3-t-butiloxazolidina, punto de fusión 65-66°C.

EJEMPLO 25.-

Se pasa a través de un tamiz número 60, una mezcla de 10 partes de 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxan y 80 partes de manitol. Se añade a continuación suficiente solución acuosa al 10 % de gelatina, para obtener una pasta espesa, que se hace pasar a través de un tamiz número 16, se seca y luego se hace pasara través de un tamiz nº 20. A los gránulos resultantes, se les añaden 6 partes de ácido algínico y luego 2 partes de estearato de magnesio. La mezcla resultante se comprime en forma de tabletas por medios conocidos y así se obtienen tabletas adecuadas para uso terapéutico.

Las 10 partes de 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxan, se sustituyen por 10 partes de 5-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)-1,4-benzodioxano, 5-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-benzodioxano, 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xanteno, 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)xantona, 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xantona o 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xanteno y así se obtienen de modo análogo tabletas

332

30



adecuadas para uso terapéutico.

EJEMPLO 26.-

Una mezcla de 50 partes de 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano, 125 partes de fécula de maiz, 270 partes de fosfato cálcico y 1 parte de estearato de magnesio, se comprime y la mezcla comprimida se machaca a continuación en forma de gránulos por paso a través de un tamiz nº 16. los gránulos resultantes se comprimen luego en forma de tabletas de acuerdo con la técnica conocida. Así se obtienen tabletas adecuadas para fines terapéuticos.

Las 50 partes de 5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,4-benzodioxano, se sustituyen por 50 partes de 5-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)-1,4-benzodioxano, 5-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-1,4-benzodioxano, 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)xantona, 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)xantona, 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xantona, o 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)propoxi)xanteno, y así se obtienen de modo análogo tabletas adecuadas para usos terapéuticos.

N O T A

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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con

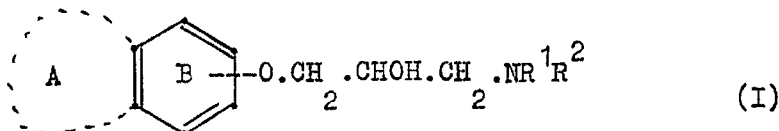
302822



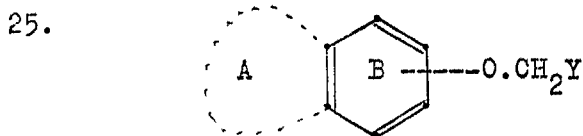
fechas 30 de Julio de 1.963 y 16 de Enero de 1.964 bajo los números 30135/64 y 1990/64 acogiendo, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la

- 5. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos" caracterizándose por lo siguiente:

- 10. 1ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos", de la fórmula



- 15. en la que R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo, y R² representa un radical alquilo cicloalquilo, alqueno o aralquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, en la que el anillo B puede opcionalmente llevar uno ó más sustituyentes adicionales,
- 20. y en la que el anillo A es un anillo heterociclico, de 5 a 6, 7, ú 8 elementos, que contiene uno o más heteroátomos y el anillo heterociclico citado lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, caracterizado porque comprende la interacción de un compuesto de la fórmula



en la que A y B tienen los significados indicados anteriormente, e Y representa el grupo





3.26220

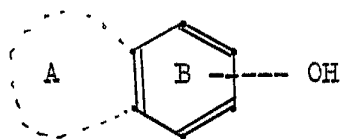
en la que X representa un átomo halógeno, con una amina de la fórmula NHR^1R^2 , en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados más arriba.

5. 2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque X representa un átomo de cloro o de bromo.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª ó 2ª caracterizado porque se aplica en un disolvente o diluyente, tal como etanol.

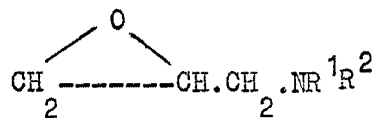
10. 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se acelera o completa por la aplicación de calor.

15. 5ª.- Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos, de fórmula I, caracterizado porque comprende la interacción de un derivado hidroxiheterociclico de la fórmula



20.

en la que A y B tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1ª, con un epóxido de la fórmula



25.

en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.

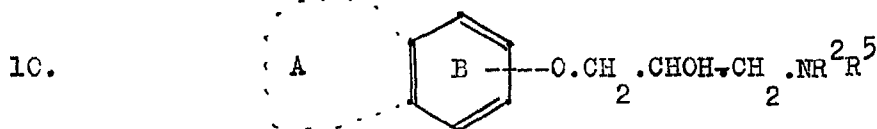
30. 6ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque el epóxido se produce "in situ" por medios convencionales partiendo de la Haloidrina co -



302022

rrrespondiente.

- 7^a.- Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos de fórmula I, en la que R² representa un radical alquilo, cicloalquilo o aralquilo, -
5. cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido aparte de un radical bencilo o bencilo sustituido, caracterizado porque comprende la hidrogenolisis de un compuesto de la fórmula



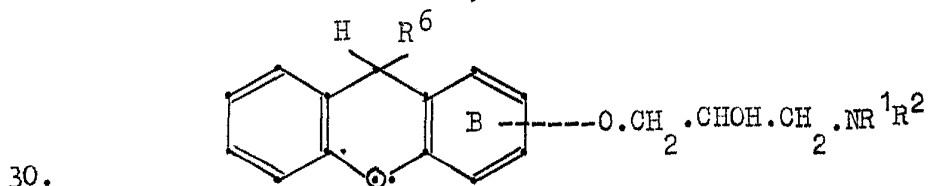
en la que A, B y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1^a y R⁵ representa un radical hidrogenolizable o una sal del mismo.

15. 8^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque R⁵ representa el radical bencilo o benciloxycarbonilo.

- 9^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a caracterizado porque la hidrogenolisis se realiza empleando hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, -
20. tal como un catalizador de paladio sobre carbón vegetal.

- 10^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a caracterizado porque se aplica en un diluyente o disolvente, tal como etanol.
- 25.

11^a.- Procedimiento para la preparación de derivados heterociclicos, de la fórmula



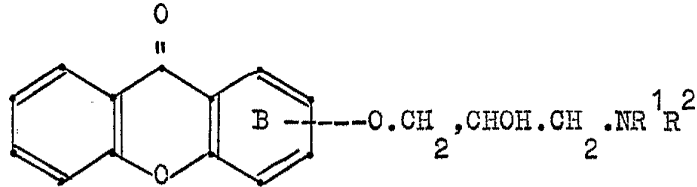
302622

30



en la que R¹, R² y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y R⁶ representa hidrógeno o el radical hidroxilo, que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula

5.



10.

en la que R¹, R² y B tienen los significados de la reivindicación 1ª.

12ª.- Procedimiento según reivindicación 11ª caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por un metal alcalino, por ejemplo sodio, - junto con un alcohol inferior, por ejemplo etanol.

15.

13ª.- Procedimiento según reivindicación 11ª, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por zinc y un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico.

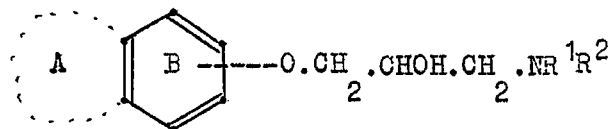
20.

14ª.- Procedimiento según reivindicaciones 12ª ó 13ª caracterizado porque se aplica en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo etanol.

25.

15ª.- Procedimiento para la preparación de este res derivados de ácidos de la fórmula R³.COOH, caracterizado porque comprende la interacción de un derivado heterocíclico de la fórmula

30.



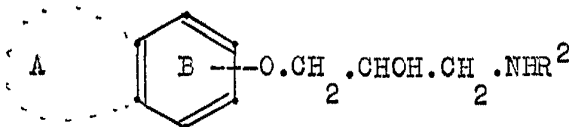
302622



5. en la que A, B, R¹ y R² tienen los significados que se indican en la reivindicación 1ª, con un compuesto de la fórmula R³.COX o (R³.CO)₂O en las que R³ representa un radical alquilo, alquenoilo o arilo y X, representa un átomo halógeno.

16ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de oxafolidina caracterizado porque comprende la interacción de un derivado heterocíclico de la fórmula

10.



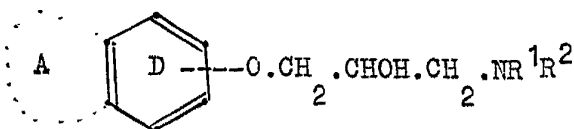
15. en la que A, B y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un aldehído de la fórmula R⁴.CHO, en la que R⁴ representa hidrógeno o un radical arilo, o alquilo tal como un radical alquilo inferior, o el radical fenilo.

20. 17ª.- Procedimiento según reivindicación 16ª, caracterizado porque se aplica en un disolvente o diluyente, tal como etanol.

18ª.- Procedimiento según reivindicaciones 16ª o 17ª, caracterizado porque se acelera o completa por la aplicación de calor.

25. 19ª.- Procedimiento para la preparación de los compuestos según reivindicación 1ª, en los que el anillo E lleva uno o más substituyentes halógenos, caracterizado porque comprende la halogenación de un derivado heterocíclico de la fórmula

30.



302622 30 J

en la que A, R¹ y R² tienen los significados antes indicados, y el anillo D no lleva substituyente alguno en posición orto y/o para con respecto al radical hidroxiaminopropoxi.

5. 20ª.- Procedimiento según reivindicación 19ª caracterizado porque se aplica en un diluyente o disolvente, tal como ácido acético.

10. 21ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados heterocíclicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUL 1934

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES
LIMITED,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO