

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11	NUMERO	477.280	10 AI
	21	FECHA DE PRESENTACION	30 ENE. 1979	

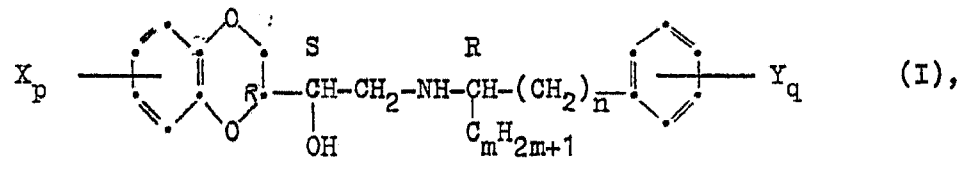
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
873.457	30 de enero de 1.978	EE.UU. de A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co 7D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DIASTEREOMERO ESPECIFICO DE ERITRO-2-(2-ARALQUILAMINO-1-HIDROXIETIL)-1,4-BENZODIOXANOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Heinz Werner Gschwend. Dr. Charles Ferdinand Huebner.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

Las mezclas de isómeros complejos de 2-(2-aralquilamino-1-hidroxietyl)-1,4-benzodioxanos se describen en la patente US 3.312.592, en J. Med. Chem. 13, 169 (1970) ó en Chem. Abstr. 79, 126411j (1963) como sustancias activas β -adrenérgicamente bloqueantes, simpato-líticas y adrenolíticas para el tratamiento o prevención de enfermedades de las arterias coronarias. Estas mezclas de como mínimo 8 formas eritro- o treodiastereómeras no se pueden separar con facilidad. Debido a nuestro nuevo procedimiento para la obtención de formas eritro adecuadamente sustituidas de los productos intermedios de 2-oxiranyl-1,4-benzodioxano es posible obtener mezclas sencillas de los isómeros mencionados que se pueden separar con mucha más facilidad.

Sorprendentemente se ha descubierto que solo los R, S, R-diastereómeros de la fórmula general I muestran las mencionadas propiedades farmacológicamente valiosas, mientras los análogos S,R,S, S,R,R. y R,S,S más bien tienden a sus efectos secundarios, por ejemplo, toxicidad.

La invención se refiere a diastereómeros específicos de los eritro-2-(2-aralquilamino-1-hidroxietyl)-1,4-benzodioxanos de fórmula general I



donde cada uno de los símbolos X e Y significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, cada uno de los símbolos p y q representa el número entero 1 ó 2 y cada uno de los símbolos m y n significan el número entero 1 hasta 4, y sus sales, especialmente sus sales farma-

céuticamente utilizables.

La expresión "inferior" define en los restos o compuestos orgánicos mencionados más arriba o a continuación aquellos con un máximo de 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

Por lo tanto un grupo alquilo inferior X y/o Y es, preferentemente, metilo, pero también por ejemplo etilo, n- ó isopropilo ó -butilo. Alcoxi inferior significa especialmente metoxi, pero también etoxi, n- ó isopropoxi ó -butoxi y halógeno significa especialmente fluor, cloro ó bromo.

Los símbolos m, p y q significan preferentemente 1 y n está especialmente por 1 ó 2.

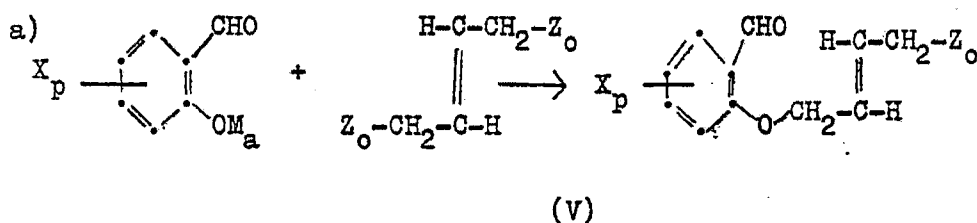
Las sales de adición de ácido son preferentemente las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de las bases de fórmula general I, que, preferentemente son aquellas de ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, por ejemplo, las sales de adición de ácido de los ácidos mencionados más abajo.

Los compuestos de la invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, en primer lugar efectos hipotensivos, antihipertensivos y bradicardíacos, que se originan, entre otros, por sus efectos α - y β -adrenergicamente bloqueantes, vasodilatadores y sus efectos inhibidores sobre el sistema nervioso simpático central. Estos efectos se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos tales como ratas, gatos o perros, como objetos de ensayo. Los animales pueden ser ratas normotensivas o hipertensivas, por ejemplo, ratas genéticamente hipertensivas. Los mencionados compuestos se pueden administrar a estos por

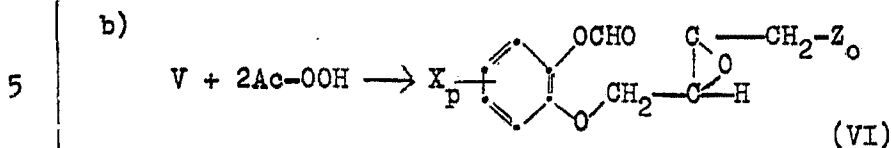
vía enteral o parenteral, preferentemente por vía oral o intravenosa, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina o en forma de suspensiones o bien soluciones acuosas conteniendo féculas. La dosis empleada tiene un margen de aproximadamente entre 0,1 y 50 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 0,1 y 10 mg/kg/día, en especial aproximadamente 1 y 5 mg/kg/día. El efecto reductor de la tensión sanguínea se registra bien directamente con un cateter, que por ejemplo se introduce en la arteria femoral del perro, o indirectamente por sfigmomanometría en la cola de rata o en un instrumento de transmisión que indique la presión sanguínea antes y después de la administración de la sustancia activa en mm Hg. Así, por ejemplo, el ℓ -eritro-2R-[2-(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hidroxiethyl]-1,4-benzodioxano, un representante típico de los compuestos de la presente invención, es preferentemente en forma de su hidrocloreuro muy eficaz en las mencionadas ratas hipertensivas en dosis perorales de 5 mg/kg/día y menos. Los efectos bradicárdicos de este compuesto se pueden registrar después de una dosis intravenosa reducida de 0,03 mg/kg, empleándose perros bastardos anestesiados, bilateralmente vagotomizados, cuya frecuencia cardíaca se ha elevado por excitación eléctrica. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos y agentes bradicárdicos, por ejemplo, para el tratamiento o manipulación de la hipertensión primaria o secundaria, angina pectoris o hipertensión crónica. Asimismo se pueden utilizar como productos intermedios para la obtención de otros compuestos valiosos, especialmente de preparados de eficacia farmacológica.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula I donde cada uno de los símbolos X e Y significan hidró-

que comprende las siguientes etapas:



donde M_a significa un átomo de metal alcalino y Z_o significa un átomo de halógeno;



donde el resto Ac significa alcanoilo inferior, halógeno-alcanoilo inferior, benzoilo insustituido o sustituido, o ftaloilo, donde este último puede contener 1 ó 2 sustituyentes X, y

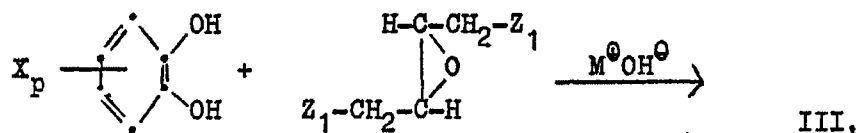
c) cierre de anillo en los epóxidos mencionados de fórmula VI en presencia de una base fuerte, obteniéndose los epóxidos de fórmula III.

La base fuerte se caracteriza por la fórmula $M^{\oplus}\text{OH}^{\ominus}$ donde M^{\oplus} es el catión derivado de M. El símbolo M es especialmente el resto de un compuesto cuaternario orgánico conteniendo nitrógeno, o un átomo de metal alcalino, tal como litio, sodio, o preferentemente potasio. El resto de un compuesto cuaternario orgánico, conteniendo nitrógeno, es, por ejemplo, un resto tetra-alquilo inferior-amonio, tal como tetraetilamonio, tetrabutylamonio, trimetil-butylamonio, pero también un resto bencil-tri-alquilo inferior-amonio, por ejemplo, el resto bencil-trimetilamonio, o un grupo heterocíclico saturado similar, por ejemplo, un resto N,N-dimetil-piperidinium o N,N-dimetil-pirrolidinium ó un resto aril-tri-

alquilo inferior-amonio, por ejemplo un resto fenil-trimetil-amonio.

En las reacciones de arriba significa M_a litio o potasio, preferentemente sodio, y la base fuerte es, en primer lugar, un hidróxido metálico de estos, por ejemplo, hidróxido potásico, o una base orgánica cuaternaria fuerte, conteniendo nitrógeno, por ejemplo, un hidróxido de tri-alquilo inferior-bencil-amonio. El símbolo Z_0 significa, ante todo, cloro, pero también bromo o yodo. El ácido percarboxílico $AcOOH$ es, por ejemplo, el ácido peracético, trifluorperacético, perbenzónico, m-cloro-perbenzónico o el ácido monoperoftálico. La peroxidación se ha de realizar en halógeno-alcanos de bajo punto de ebullición, por ejemplo, cloruro metilénico para los perácidos aromáticos mencionados o en alquilo inferior-alcanoatos para los perácidos alifáticos.

Los mencionados productos de partida de fórmula general III se pueden obtener también in situ según nuestro nuevo procedimiento. Este consiste en condensar en presencia de una base fuerte los compuestos de las fórmulas indicadas a continuación:



donde Z_1 significa un grupo hidróxi esterificado, capaz de reacción, y los demás símbolos tienen los significados indicados más arriba, preferentemente se trabaja en presencia de diluyentes, por ejemplo, formamidas o sulfóxidos de alquilo inferior y a temperaturas entre 50 y aproximadamente 70°.

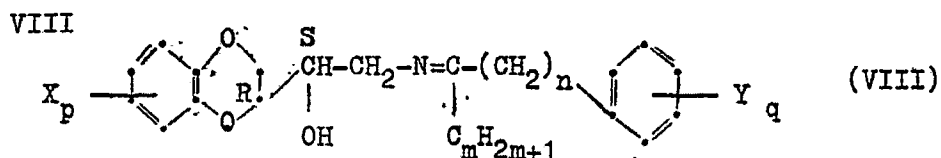
Un grupo hidróxi Z_1 esterificado, capaz de reacción es, preferentemente, un átomo de halógeno, especial-

mente cloro, pero también bromo o iodo; o un grupo sulfoniloxi alifático o aromático, por ejemplo, el grupo metansulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, o bromobencenosulfoniloxi.

Los compuestos d, *l*-eritro de fórmula III, obtenidos, que contienen los enantiómeros R, S y S,R se pueden separar con ácidos ópticamente activos, por ejemplo, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido camfersulfónico ó 1-(1-naftil)-etil-isocianato. Una separación de estas se puede realizar, preferentemente, como ilustrado en los ejemplos, según la variante de procedimiento 3 descrita más abajo, o según J. Org. Chem. 43, 3803 (1978). Un producto de partida de fórmula III se puede obtener también por síntesis quiral tal y como se ilustra más abajo. En esta síntesis se emplea el ácido d-tartárico, natural, económico, para la sintetización de la parte alifática del producto de partida que contiene 4 átomos de carbono.

Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención consiste

2) en reducir quiralmente los compuestos de fórmula general



donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados con organoboranos o -alanos de metal alcalinos, quirales complejos.

La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con β -isopinocameil-9-borabicyclo[3,3,1]nonilhidruro de litio o con productos de sustitución del hidruro de litio-aluminio con bases quirales, por ejemplo, efedrina o amfetamina.

I, que contienen la mezcla de los diastereómeros R,S,R, y S,R,R, se separa por cristalización selectiva.

5 Las sales de adición de ácido son, por ejemplo, aquella de los ácidos farmacéuticamente utilizables mencionados más abajo. Así, se precipita, por ejemplo, el hidrocloreuro del estereoisómero R,S,R deseado preferentemente de la solución, mientras el estereoisómero S, R, R indeseado se mantiene en la solución. Si es necesario se repite la re-
10 cristalización hasta que el giro óptico del compuesto levogiro deseado se mantenga constante.

La recristalización se efectúa preferente-
mente en alcoholes inferiores, libres de agua o acuosos,
por ejemplo, el etanol, iso- ó n-propanol.

15 Los productos diastereómeros obtenidos en la primera etapa del procedimiento 3), que se forman por reacción de los productos de partida XI con un compuesto XII se obtienen en forma similar a como descrito en el procedi-
20 miento a). Sin embargo, en lugar del compuesto R, S ópticamen- te puro de fórmula III se emplean sus mezclas (eritro)-R,S y S,R correspondientes, que se pueden obtener según las eta-
pas de procedimiento a) hasta c) como más arriba descrito.

25 En una modificación del procedimiento 3) se puede realizar la primera etapa, que da como producto in-
termedio los compuestos diastereómeros, en forma análoga al procedimiento 2). Se emplea, sin embargo, en lugar del com-
30 puesto R, S ópticamente puro de fórmula VIII sus correspon-
dientes mezclas (eritro)-R,S y S,R. Estas se pueden obtener según las etapas de procedimiento a) hasta c), después por reacción con amoníaco y a continuación con una cetona corres-
pondiente, obteniéndose la base de Schiff empleada como produc-

to de partida de fórmula VIII.

Los compuestos de la invención se pueden obtener en forma de bases libres o como sales. Una base libre obtenida se puede transformar en la correspondiente sal de adición de ácido, preferentemente con ácidos que den sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, o con intercambiadores de aniones. Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres, por ejemplo, por tratamiento con una base más fuerte, tal como con un hidróxido de metal o hidróxido amónico, sal básica o un intercambiador de cationes, por ejemplo, con un hidróxido o carbonato de metal alcalino. Los ácidos que sal sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables, son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, o bromhídrico, o los ácidos sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico; los ácidos orgánicos, tales como los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamóico, nicotínico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico; o el ácido ascórbico. Estas u otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de las bases libres. Las bases se transforman en sus sales, las sales se separan y las bases se liberan de las sales.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales

se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres y las sales según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

5 Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos en sí conocidos en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que sean inertes con respecto a los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación u otros medios más arriba mencionados y/o en una atmósfera inerte, bajo refrigeración, a 10 temperatura ambiente, o a temperaturas más elevadas, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o depresión más elevada.

15 La invención se refiere asimismo a las variaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como material de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales un producto 20 de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

25 En el procedimiento de la presente invención se emplean ventajosamente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos anteriormente descritos como especialmente valiosos, en especial a aquellos de fórmula II.

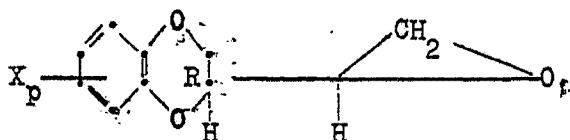
30 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa junto o en mezcla con excipien-

tes que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/- glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferentemente las soluciones acuosas isotónicas o las suspensiones y los supositorios se preparan en primer lugar de emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados mencionados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grageado y contienen desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 90%, especialmente desde un 1% hasta aproximadamente un 75% de sustancia activa.

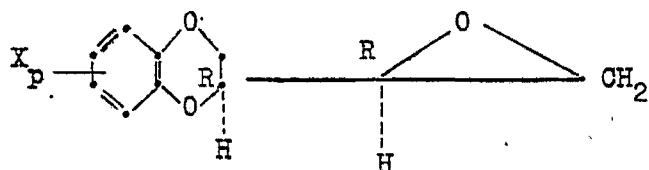
Los ejemplos a continuación sirven para la

ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados y las indicaciones sobre partes se refieren a partes en peso. Si no se define de otra manera se efectúa la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 y 100 mm Hg.

Los eritro-epóxidos de fórmula III arriba mencionados se pueden señalar como sigue:



mientras los treoepóxidos deseados tienen la siguiente fórmula



EJEMPLO 1.-

Una mezcla de 11 g de d, l -eritro-2-oxirani-1,4-benzodioxano y 9,2 g de l-3R-amino-1-fenilbutano se calienta en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas bajo agitación a 100°. La mezcla de reacción aún caliente se disuelve en 100 cc de 2-propanol, la solución se acidifica con 17 cc de ácido clorhídrico etanólico 4-n y se inyecta con algunos cristales de la sal obtenida. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 5 horas y durante la noche a - 10°. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con 25 cc de 2-propanol frío. Se hierven bajo reflujo 8,1 g de precipitado obtenido en 100 cc de 2-propanol y aproximadamente 10 cc de agua hasta que se disuelva. La solución se

vuelve a enfriar lentamente a -10° , el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua y dietiléter. Se obtiene el hidrocioruro del β -eritro-2R- $\overline{2}$ -(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hidroxietyl-1,4-benzodioxano, que funde a $200-202^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -13,5^{\circ}$ (en sulfóxido dimetílico).

El producto de partida se obtiene como sigue: 2000 cc de agua se hierven bajo reflujo y bajo fuerte agitación se mezcla primeramente con 3 cc de hidróxido tetrabutylamónico acuoso al 40%, 250 cc de aldehído salicílico y 280 cc de trans-1,4-dicloro-2-buteno y después, gota a gota, con una solución de 83 g de hidróxido sódico en 400 cc de agua hasta que el pH de la mezcla se mantenga durante 25 minutos entre 7 y 8. Después se hierve la mezcla aproximadamente durante 6 minutos, hasta alcanzar el pH de 7, bajo reflujo, se enfria a 20°C y la capa acuosa se extrae con dietiléter. El extracto se reúne con la capa orgánica, se lava con solución acuosa al 5% de hidróxido sódico, se seca y evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a $141-147^{\circ}/0,7$ mm Hg. Se obtiene el 2-(4-cloro-trans-2-buteniloxi)-benzaldehído.

Una solución de 155,7 g del compuesto mencionado en último lugar en 3800 cc de cloruro metilénico se mezcla con 357 g de ácido 3-cloro-perbenzóico al 85% y la mezcla se agita durante 1 hora y se hierve durante 4 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfria y filtra. El filtrado se lava con cloruro metilénico y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, se seca y se evapora por debajo de 40° . Se obtiene el 2-(4-cloro-trans-2,3-epoxibutiloxi)-fenol-formato que muestra "crestas de RMN" en 3,2, 2,5, 4,1 7,0 y 8,2 ppm.

5 Una solución de 229,4 g del compuesto mencionado en último lugar en 900 cc de metanol se mezcla bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno, entre 8 y 15°, gota a gota, con 1100 de una solución acuosa al 10% de hidróxido potásico. La agitación se continúa a la temperatura mencionada y a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se decanta del residuo y se extrae con dietiléter. El extracto se reúne con el residuo, se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se recrystaliza en dietiléter. Se obtiene el d, l -

10 eritro-2-oxiranyl-1,4-benzodioxano, que funde a 51-52°.

Una solución de 300 g de ácido l-mandélico ($[\alpha]_D^{20} = -147,3^\circ$ en agua) en 3500 cc de etanol anhidro se mezcla bajo agitación primero con 118,4 g de ácido acético glacial y después con 630,6 g de d, l-3-amino-1-fenilbutano al 93,4%, cuyo recipiente se lava ulteriormente con 400 cc de etanol anhidro. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente y durante 20 horas a 5° y después se filtra. El residuo se lava en 200 cc de éter de petróleo y se disuelve en 1100 cc de etanol caliente. La solución se deja enfriar y

15 reposar durante 19 horas a temperatura ambiente, se filtra y el residuo se lava con 100 cc de etanol anhidro. Se obtiene el d-3-amino-1-fenil-butan-l-mandelato, que funde a 140-142°.

228 g del compuesto mencionado en último lugar se disuelven en una cantidad mínima de agua, la solución se pone básica con una solución acuosa al 15% del hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con agua, se seca y evapora. Se obtiene el l-3R-amino-1-fenilbutano. $[\alpha]_D^{25} = -7,0^\circ$ (en etanol). Su hidrocioruro muestra un valor $[\alpha]_D^{25} = +7,23^\circ$, (en agua) es decir, la for-

25

30

mación de sal invierte el sentido de giro.

La configuración absoluta del hidrocioruro del 2R- $\left[2-(4\text{-fenil-}2\text{R-butilamino})-1\text{S-hidroxi-etil}\right]-1,4\text{-benzodioxano}$ arriba mencionado se puede determinar como sigue: sus lejías madre, que contienen la forma diastereómera S,R,R, esperada $\left[2-(4\text{-fenil-}2\text{R-butilamino})-1\text{S-hidroxi-etil}\right]-1,4\text{-benzodioxano}$ ya ha sido aclarada en Rec. Trav. Chim. 82, 189 (1963) se evapora. 1 g del residuo se disuelve en 20 cc de etanol y 10 cc de agua. La solución se mezcla con una solución de 0,85 g de meta-periodato sódico en 10 cc de agua y la mezcla se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recoge en 20 cc de etanol. La solución se mezcla con 0,2 g de hidruro de sodio-boro y la mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se evapora, el residuo se recoge en 100 cc de dietiléter y 20 cc de acetato de etilo y la solución se lava con ácido clorhídrico normal. La capa orgánica se seca, se evapora y el residuo se cromatografía por gas a 160° . Se obtiene el 2R-hidroximetil-1,4-benzodioxano, que tiene un valor $\left[\alpha\right]_D^{25}$ de $+33,4^{\circ}$ (en etanol).

Su configuración absoluta se describe en J. Med. Chem. 20, 880 (1977). Teniendo en consideración las reglas de frecuencia $\left[Experientia\ 12,\ 81\ (1956)\right]$, contiene la lejía madre arriba mencionada el hidrocioruro del d-eritro-2S- $\left[2-(4\text{-fenil-}2\text{R-butilamino})-1\text{R-hidroxi-etil}\right]-1,4\text{-benzodioxano}$ cuya forma diastereómera correspondiente a la fórmula I ha de ser el estereoisómero R, S, R.

EJEMPLO 2.-

Una mezcla de 3,75 g de d- ℓ -eritro-2-oxirranil-1,4-benzodioxano y 3,5 g de 2R-amino-1-p-metoxi-fenil-

propano [J. Med. Chem. 16, 480 (1973)] se calienta bajo agitación durante 4 horas a 100°. La mezcla de reacción se vierte en 25 cc de isopropanol, la solución se acidifica con ácido clorhídrico 4-n en etanol, el precipitado se separa y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el hidrocloreto del -eritro-2R-2-(3-p-metoxifenil-2R-propilamino)-1S-hidroxiethyl-1,4-benzodioxano, que funde a 161-163°. $[\alpha]_D^{25} = -39,2^\circ$ (en sulfóxido dimetílico).

EJEMPLO 3.-

Según el método descrito en los ejemplos anteriores, partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I (X = H, m = q = 1):

Nº	n	Y	Sal
1	1	H	hidrocloreto
2	1	o-OCH ₃	metansulfonato
3	2	p-OCH ₃	hidrocloreto
4	2	p-F	hidrocloreto

EJEMPLO 4.-

Una mezcla de 3 g de d, l-eritro-2-oxiranyl-1,4-benzodioxano y 2,8 g de R-3-(m-metoxifenil)-2-propilamina se agita durante 3 horas a 100°. Después de enfriar se disuelve en 10 cc de isopropanol y la solución se acidifica con ácido clorhídrico 4-n en etanol. Después de agregar dietiléter cristaliza la mezcla 1:1 del hidrocloreto de R-S-R y S-R-R-2-(3-m-metoxifenil-2-propilamino)-1-hidroxiethyl-1,4-benzodioxano, que funde a 110-115°C y que se puede separar como anteriormente indicado.

El producto de partida se obtiene como sigue: una mezcla de 33,5 g de m-metoxi-fenilacetona, 25 g de

d- α -metil-benzilamina y 120 cc de benceno se hierve durante 24 horas bajo reflujo separándose azeotrópicamente el agua que se forma (3,5 cc). La mezcla de reacción se evapora, el residuo se disuelve en 20 cc de etanol y la solución se hidrogena sobre 20 g de níquel Raney a 50° y 3,1 atmósferas hasta la recepción de una cantidad molequivalente de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en 100 cc de isopropanol y la solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico. El precipitado obtenido se recristaliza 3 veces hasta alcanzar un giro constante y un punto de fusión constante en etanol-isopropanol.

Se obtiene el hidrocloruro de la N-d- α -metilbencil-m-metoxifenil-2-propilamina $[\alpha]_D^{25} = + 19,16^\circ$ (2% en metanol) que funde a 230° bajo descomposición.

Una solución de 16 g del compuesto mencionado en último lugar en 120 cc de etanol y 30 cc de agua se hidrogena sobre 5 g de un catalizador al 10% de paladio sobre carbón hasta la recepción de la cantidad mol-equivalente de hidrógeno. La mezcla se filtra, se evapora, el residuo se recoge en agua y la solución se pone básica con hidróxido sódico. Se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca y evapora. Se obtiene la R-3-(m-metoxi-fenil)-2-propilamina en forma de aceite.

EJEMPLO 5.-

Una mezcla de 2,45 g de d,l-eritro-2-oxirani-1,4-benzodioxano y 2,3 g de R-3-(p-fluorfenil)-2-propilamina se agita durante 3 horas a 100°. Después de enfriar se disuelve la mezcla de reacción en 20 cc de isopropanol caliente y la solución se acidifica con ácido clorhídrico 4-n en etanol. La mezcla se enfria lentamente, se filtra y el re-

siduo se recristaliza en isopropanol acuoso. Se obtiene el hidrocioruro del ℓ -eritro-2R- \int 2-(3-p-fluorfenil-2R-propilamino)-1S-hidroxietyl-1 4, benzodioxano que funde a 238 - 240° bajo descomposición. $[\alpha]_D^{25} = - 11,97^\circ$ (2% en sulfóxido dimetilico).

El producto de partida se obtiene como sigue: una solución de 10 g de la R-S-3-(p-fluorfenil)-2-propilamina racémica en 50 cc de isopropanol caliente se mezcla con 12 g de ácido ℓ -2-benzodioxanilacético. El precipitado obtenido después de enfriar se separa por filtración y se recristaliza en isopropanol. El producto se disuelve en una cantidad mínima de agua, la solución se pone básica con hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca y evapora. Se obtiene la R-3-(p-fluorfenil)-2-propilamina. Su hidrocioruro funde a 142°. $[\alpha]_D^{25} = + 6,25^\circ$ (2% en agua).

EJEMPLO 6.-

Preparación de 10.000 tabletas con un contenido de 10 mg cada una de sustancia activa:

Componentes:

Hidrocioruro de 2R- \int 2-(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hidroxietyl-1,4-benzodioxano	100 g
lactosa	1706 g
fécula de maiz	90 g
polietilenglicol 6000	90 g
polvo de talco	90 g
estearato de magnesio	24 g
agua purificada	q.s.

Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se ta-

mizan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con la lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 45 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo del polietilenglicol en 180 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y en caso dado se granula bajo adición de una cantidad ulterior de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamiz de 1,2mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 7,1 mm de diámetro que pueden llevar una muesca de rotura.

EJEMPLO 7.-

Obtención de 10.000 cápsulas con un contenido de 25 mg de sustancia activa:

15 Componentes:

Hidrocloruro de de 2R- $\sqrt{2}$ -(3-p-metoxifenil-2R-propilamino)-1S-hidroxietyl-1,4-benzodioxano	250 g
lactosa	2350 g
20 polvo de talco	150 g

Procedimiento:

Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con talco y seguidamente con la lactosa en un mezclador adecuado. Cápsulas del nº 2 se llenan cada una con 300 mg de la mezcla en una máquina de llenado.

EJEMPLO 8.-

30 Una mezcla de 1,1 g de eritro-2R-(1S-oxiranyl)-1,4-benzodioxano y 0,92 g de 3R-amino-1-fenilbutano

se calienta bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 100°. La mezcla de reacción se disuelve entonces en una cantidad mínima de 2-propanol, y la solución se acidifica con ácido clorhídrico 4-n en etanol anhidro y se deja reposar durante la noche a -10°. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con 2-propanol frío y dietiléter. Se obtiene el hidrocloreuro del eritro-2R- $\underline{2}$ -(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hidroxietyl-1,4-benzodioxano que funde a 200-202°. $[\alpha]_D^{25} = -13,5^\circ$. El producto es idéntico a aquel del ejemplo 1.

El producto de partida se obtiene como sigue: una solución de 8 g de tiofenol en 150 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo enfriamiento en un baño de hielo con 4 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de terminar el desarrollo de hidrógeno se agregan 12,8 g de d, ℓ -eritro-2-oxiranil-benzodioxano y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hierve entonces durante 2 horas bajo reflujo, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico al 10% y se evapora. El residuo se recoge en dietiléter, la solución se lava con agua y se evapora. Se obtiene el d, ℓ -eritro-2-(2-feniltio-1-hidroxietyl)-1,4-benzodioxano. Este se recoge en 50 cc de tolueno que contiene un 1% de N,N-dimetiletanolamina, la solución se mezcla con 14 g de (R) N- $\underline{1}$ -(1-naftil)-etyl- $\underline{7}$ -isocianato y se hierve durante 6 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía sobre óxido de aluminio neutro, eluyéndose con hexano-cloruro metilénico (5:1) en una columna de 280 mm. Las primeras fracciones se recogen y evaporan. Se obtiene el N- $\underline{1}$ R-(1-naftil)-etyl- $\underline{7}$ -1S-(1,4-benzodioxano-2R-il)-2-feniltioetilcarbamato.

Una solución de 18,8 g del compuesto mencionado en último lugar en 200 cc de cloruro metilénico y 10,2 g de trietilamina se mezcla gota a gota con una solución de 3,4 cc de triclorosilano en 50 cc de cloruro metilénico y la mezcla de reacción se hierve durante la noche bajo reflujo. Después de enfriar se lava con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se evapora. Se obtiene el eritro-2R-(2-feniltio-1S-hidroxietyl)-1,4-benzodioxano.

El compuesto mencionado en último lugar se disuelve en 60 cc de cloruro metilénico y la mezcla se mezcla se mezcla bajo agitación con 4 g de trimetiloxonium-fluoroborato. La agitación se continúa hasta la disolución de la totalidad de la cantidad de sal (3 horas). La mezcla se mezcla entonces bajo agitación con 47 cc de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico, después de 3 horas se separa la capa orgánica, se seca y se evapora. Se obtienen 3,4 g del eritro-2R-(1S-oxiranil)-1,4-benzodioxano deseado que muestra una pureza suficiente.

El producto de partida se puede obtener también según la siguiente síntesis quirral. Aquí se emplean los cuatro átomos de carbono del ácido d-(R,R)-tartárico natural económico para el desarrollo de la parte alifática del producto de partida que contiene los 4 átomos de carbono:

Una solución de 6,5 g de o-benciloxifenol y 1,8 g de metóxido sódico en 100 cc de isopropanol se mezcla con 15 g de 2,2-dimetil-1,3-(4S, 5S)-dioxolan-4,5-dimetanolbistosilato [obtenido según D. Seebach, Helv 60, 301 (1977)]. La mezcla de reacción se hierve durante 48 horas bajo reflujo y se evapora. El residuo se recoge en cloruro metilénico, la solución se lava con agua y se evapora. Se obtiene el 5-(o-

benciloxi-fenoximetil)-2,2-dimetil-1,3-(4S,5S), dioxolan-4-metanil-tosilato.

Una mezcla de 25 g del compuesto mencionado en último lugar, 60 cc de ácido clorhídrico 2-n y 120 cc de metanol se hierve durante 6 horas bajo reflujo y en parte se evapora. El concentrado se diluye con agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el 1-O-(o-benciloxifenil)-L-treitol, puro que funde a 105°C.

Una solución de 10 g del compuesto mencionado en último lugar en 100 cc de cloruro metilénico se mezcla primeramente con 0,2 g de ácido metansulfónico y después lentamente con 5,1 g de isopropeniléter en 20 cc de cloruro metilénico agitándose la mezcla a 0-5° durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita durante otras 4 horas a temperatura ambiente, después se neutraliza con trietilamina, se lava con agua y se evapora. Se obtiene el 1-O-(o-benciloxifenil)-3,4-isopropiliden-L-treitol.

El compuesto mencionado en último lugar se recoge en 50 cc de piridina a 5°, se mezcla lentamente con 4 g de cloruro metansulfonílico y la mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, la suspensión se filtra y el residuo se lava con agua. Se obtiene el 1-O-(o-benciloxifenil)-3,4-isopropiliden-L-treitol-2-mesilato.

El compuesto mencionado en último lugar se recoge en 100 cc de etanol y se hidrogena sobre 1 g de catalizador al 10% de paladio sobre carbón a 2,7 atmósferas hasta la recepción de una cantidad mol-equivalente de hidrógeno. La

mezcla se filtra, el filtrado se mezcla con 2,5 g de metóxido
sódico y la mezcla se hierve durante 48 horas bajo reflujo.
La mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico con-
centrado, se evapora y el residuo se hierve en una mezcla de
5 30 cc de ácido clorhídrico y 60 cc de metanol durante 5 horas
bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra a un pequeño
volumen y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se la-
va con solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico, se seca
y evapora. Se obtiene el 1S-(1,4-benzodioxan-2R-il)-etilen-
10 glicol.

El compuesto mencionado en último lugar se
disuelve en 30cc de trietiléster de ácido ortofórmico, se mez-
cla con 0,2 cc de ácido trifluoracético y la mezcla se deja
reposar durante 6 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza
15 con trietilamina, se evapora, el residuo se recoge en agua
y la mezcla se extrae con cloruro metilénico. El extracto se
seca y evapora. Se obtiene el correspondiente ortoacetato.

El compuesto mencionado en último lugar se
disuelve en 50 cc de cloruro metilénico y se mezcla con 10 cc
20 de trimetilclorosilano. Después de agitar durante 4 horas la
mezcla se evapora a temperatura ambiente, el residuo se recoge
en 120 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 4 g de bromuro
tetrautilamónico y 120 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido
sódico. La mezcla se agita fuertemente durante 1 horas, la ca-
25 pa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y evapora.
Se obtiene el eritro-2R-(1S-oxiranil)-1,4-benzodioxano deseado
para la reacción de más arriba con 3R-amino-1-fenilbutano.

El R,S-epóxido en bruto se destila en un
30 aparato de destilación de tubo esférico corto a 130°/0,1 mmHg.

Se obtiene el R, S-epóxido puro que funde a 65°. El giro óptico $[\alpha]_D^{25} = -48,6^\circ$ (c= 2% en cloruro metilénico).

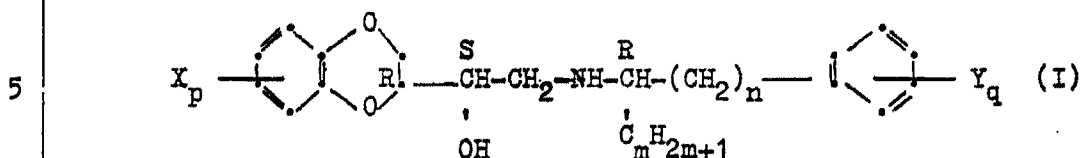
EJEMPLO 9.-

Una mezcla de 10 g de eritro-2R-(1S-oxirani-
 5 nil)-1,4-benzodioxano y 100 cc de amoniaco al 10% en etanol
 se calienta en un tubo de fusión durante 12 horas a 100°. Des-
 pués de enfriar se evapora la mezcla de reacción, el residuo
 se disuelve en 100 cc de tetrahidrofurano y se agregan 8,3 g
 de bencilacetona junto con 40 g de tamiz molecular 3A. La
 10 mezcla se agita durante la noche, se filtra, se diluye con
 100 cc de tetrahidrofurano y después se agita durante 24 ho-
 ras en una atmósfera de nitrógeno a 25° con 19 g de β -isopi-
 nocamfeil-9-borabicyclo[3,3,1]nonil-hidruro de litio. (El
 catalizador se ha obtenido según S. Krishnamurthy et al.,
 15 Abstracts of Papers, 173rd ACS Meeting, March 20-25, 1977; No.
 ORGN. 17). La mezcla de reacción se trata a continuación con
 25 cc de ácido clorhídrico acuoso 4-n y se evapora. El residuo
 se agita con 100 cc de isopropanol caliente, se filtra y el
 residuo se recristaliza en isopropanol acuoso. Se obtiene el
 20 hidrocioruro del eritro-2R- β -(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hi-
 droxiethyl-1,4-benzodioxano que funde a 200-202°. El producto
 es idéntico a aquel del ejemplo 1.

Descrita suficientemente la naturaleza del
 invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
 25 hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
 son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no
 alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

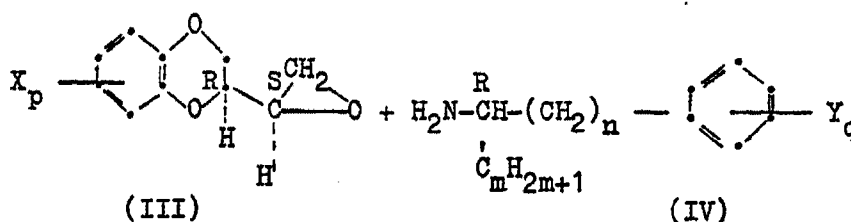
1.- Procedimiento para la obtención de un diastereómero específico del eritro-2-(2-araquilamino-1-hidroxiethyl)-1,4-benzodioxanos de fórmula general I



donde cada uno de los símbolos X e Y significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, cada uno de los símbolos p y q que presenta el número entero 1 ó 2 y cada uno de los símbolos m y n significa el número entero 1 hasta 4, y sus sales, caracterizado porque

10

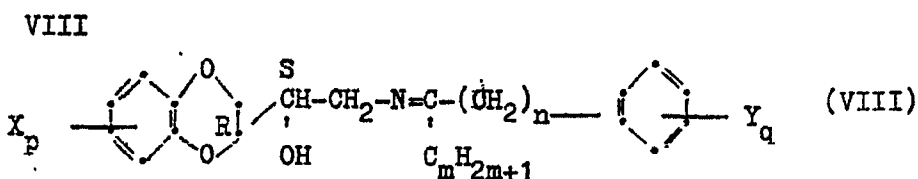
1) se condensan los compuestos de fórmulas generales



donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados ó

15

2) se reducen finalmente los compuestos de fórmula general

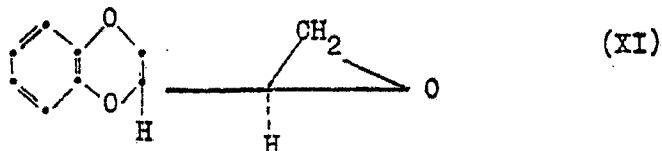


donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados, con organoboranos de metal alcalinos quirales complejos

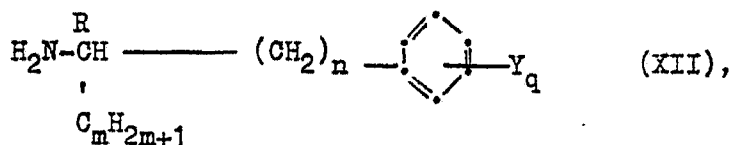
30

6

3) se hace reaccionar un compuesto d, ℓ -eritro-2-oxiranyl-1,4-benzodioxano de fórmula general



con un compuesto ℓ -R-amino de fórmula general



donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados, los compuestos diastereómeros obtenidos se transforman en sus sales de adición de ácido y la mezcla eritro de las sales de los compuestos diastereómeros, correspondientes a la fórmula I, cuya mezcla contiene los diastereómeros R,S,R y S,R,R, se separa por cristalización selectiva, ó

4) se reduce quiralmente una mezcla (eritro)-R,S y S,R de uno de los compuestos correspondientes a la fórmula VIII arriba indicada, donde todos los símbolos tienen los significados arriba indicados, con organoboranos o alanos de metal alcalino complejos quirales, los compuestos diastereómeros obtenidos se transforman en sus sales de adición de ácido y la mezcla eritro de las sales de los compuestos diastereómeros, correspondientes a la fórmula I, cuya mezcla contiene los diastereómeros R,S,R y S,R,R, se separan por cristalización selectiva y, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

2.-Procedimiento según la reivindicación 1,

reacción 1), caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura más alta.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción en la reacción 2 se efectúa con β -isopinocampfeil-9-borabicyclo[3,3,1]nonilhidruro de litio o con productos de sustitución de hidruro de litio-aluminio con bases quirales.

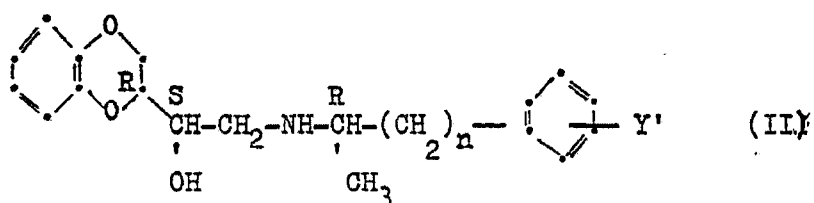
10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción 3) la reacción de los compuestos de fórmula XI y XII se efectúa a temperatura más elevada.

15 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque como producto de partida se emplea un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

20 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación I donde cada uno de los símbolos X e Y significa hidrógeno, fluor, cloro, trifluormetilo o alquilo o alcoxi, cada uno con un
25 máximo de 4 átomos de carbono, p está por el número 1, q significa 1 ó 2 y cada uno de los símbolos m y n está por el nú-

mero 1 ó 2 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general



10 donde Y' significa hidrógeno, alquilo o alcoxi, cada uno con un máximo de 4 átomos de carbono, y n está por el número 1 ó 2, y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente utilizables.

15 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque se prepara el *l*-eritro-2R-2-(4-fenil-2R-butilamino)-1S-hidroxietil-1,4-benzodioxano y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables.

20 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque se prepara el *l*-eritro-2R-2-(3-p-metoxifenil-2R-propilamino)-1S-hidroxietil-1,4-benzodioxano y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables.

10.- Procedimiento para la obtención de un diastereomero específico de eritro-2-(2-aralquilamino-1-hidroxietil)-1,4-benzodioxanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 ENE. 1979

CIBA-GEIGY, AG.

J. W. GÓMEZ-ACOSTA Y POMBO
p. p. Encargado J. Suarez

