



ESPAÑA

(19) ES	(21) NUMERO 440.890	(20) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION 12-9-75		

PATENTE DE INVENCION

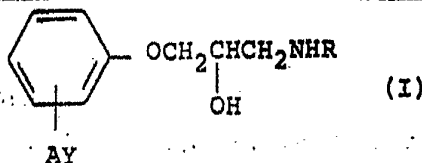
(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 505.408			(32) FECHA 12 de septiembre de 1.974	(33) PAIS EE.UU. de A.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(64) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar derivados cicloalquílicos de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles.				
CONCEDIDA				
(71) SOLICITANTE (S) AMERICAN CYANAMID COMPANY.			15 NOV. 1976	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.				
(72) INVENTOR (ES)				
(73) TITULAR (ES)				
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.				

**POOR
QUALITY**

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas alcanolaminas de fórmula (I) siguiente, en donde R es cicloalquilo de 3 a 11 átomos de carbono, 1-adamantilo, exo-2-norbornilo, o 1-indanilo; A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono o vinileno; Y es carbamoilo, N-ciclohexilmetilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, ciano, amino, hidroxilo, morfolinilo, o la porción molecular -CON(CH₂)₆NCH₂CONET₂; las sales de adición de ácido de las mismas; y los hidratos de las mismas.

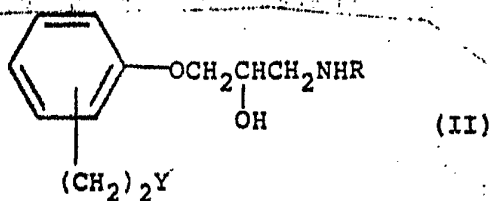
5

10



La presente invención también se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas alcanolaminas de la fórmula (II) siguiente, en donde R es ciclohexilmetilo cuando Y es carbamoilo y en donde R es isopropilo cuando Y es ciclohexilmetilcarbamoilo; las sales de adición de ácido de las mismas; y los hidratos de las mismas.

15



La presente invención se relaciona adicionalmente con el compuesto etil p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propepoxi)-hidrocinamato, las sales de adición de ácido del mismo,

20

y los hidratos del mismo, y con el compuesto ácido o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)-hidrocinámico, las sales de adición de ácido con el mismo, los hidratos del mismo, y las sales de metales alcalinos y alcalino térreos del mismo.

5

Las bases libres de la presente invención son, en general, sólidos incoloros cristalinos con puntos de fusión característicos, pero algunos se obtienen como aceites, que pueden convertirse en sales de adición de ácido cristalinas. Las bases son, en general, insolubles en agua, pero son solubles en solventes orgánicos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, cloroformo y similares. Forman sales de adición de ácido con una variedad de reactivos orgánicos e inorgánicos formadores de sales. Así, las sales de adición de ácido, formadas por mezclas de la base libre orgánica con una cantidad equivalente de un ácido, apropiadamente en un solvente neutro, se forman con ácidos tales como clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, fumárico, acético, ascórbico, glucónico y similares. Estas sales son generalmente solubles en agua y en alcanoles inferiores, tal como metanol. El ácido o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinámico existe en una forma zwitter-iónica esencialmente neutra y puede formar ya sea sales de adición de ácido como se ha descrito precedentemente, o sales de metales alcalinos y alcalinos térreos. Estas últimas se forman con una cantidad equivalente de hidróxidos o carbonatos tales,

10

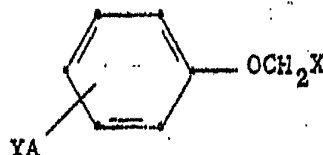
15

20

25

por ejemplo, como sodio, potasio, litio, calcio y magnesio. Para propósitos de la presente invención, las bases libres orgánicas y zwitterions son equivalentes a sus sales de adición de ácido no tóxicas y sales de metales alcalinos y alcalino térreos respectivamente. Los compuestos de la presente invención poseen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y se comprenderá que la presente invención abarca dentro de su alcance las mezclas racémicas, como así también los isómeros ópticamente activos que tienen las configuraciones D y L absolutas.

La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de las alcanolaminas precedentes que, en el caso de compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:



en donde A e Y son como se han definido anteriormente aquí para los compuestos de fórmula (I), y en donde A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ para los compuestos de fórmula (II), con la condición de que cuando Y es un radical amino, está apropiadamente protegido por un radical hidrogenolizable, tal como el radical carbobenciloxi, en donde el grupo protector hidrogeno-

lizable puede subsiguientemente eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica; por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio/carbón vegetal en un diluyente o solvente inerte, por ejemplo, en metanol, etanol, o etanol acuoso, en donde el procedimiento puede acelerarse o completarse por la presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico u oxálico; o un grupo protector hidrolizable, tal como un radical alcancillo de hasta 10 átomos de carbono, y un radical aroilo, tal como el radical benzoilo, que puede subsiguientemente eliminarse por hidrólisis en presencia de una base, tal como amoníaco o una amina de alquilo inferior, o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o un hidróxido de metal alcalino térreo, tal como hidróxido de calcio, en un diluyente o solvente, tal como agua, metanol o etanol; y en donde X representa:



(o para una mezcla de estos compuestos en donde X tiene ambos significados) y en donde Z representa un átomo de halógeno o un radical alquilsulfonato o arilsulfonato, tal como metansulfonato o p-toluensulfonato; con una amina de la fórmula RNH_2 , en donde R tiene los significados indicados anteriormente para los compuestos de fórmulas (I)

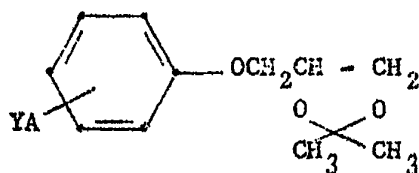
5 y (II). La interacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas tales como 50°-120° C; y puede llevarse a cabo a presión atmosférica o a presiones elevadas calentando en un recipiente herméticamente cerrado; y puede llevarse a cabo en un exceso de la amina RNH₂, en donde R tiene el significado indicado anteriormente para los compuestos de fórmulas (I) y (II) o en un diluyente o solvente inerte, tal como metanol o isopropanol.

10 El material de partida para el procedimiento precedente en donde X es $-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2$ ó $-\text{CHONCH}_2\text{Z}$, o una mezcla de los dos, puede obtenerse por reacción del fenol correspondiente con una epihalohidrina, por ejemplo, epiclorhidrina, en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o un hidróxido de metal alcalino térreo, tal como hidróxido de calcio, o una amina, tal como piperidina, en un diluyente o solvente, tal como metanol o etanol, o en un exceso de epiclorhidrina en ausencia de un solvente adicional, a
15
20 temperatura ambiente o a 75°-110°C.

El material de partida para el procedimiento precedente en donde X es $-\text{CHONCH}_2\text{Z}$ es un radical alquilsulfonato o un radical arilsulfonato, puede obtenerse por sulfonación de un glicol, en donde Z es hidroxilo, con la condición de que Y no es hidroxilo o amino, con un halogenuro de alquilsulfonilo, un halogenuro de arilsulfonilo o
25

un anhídrido del correspondiente ácido sulfónico, tal como cloruro de p-toluensulfonilo o anhídrido metansulfónico, en un solvente, tal como piridina, a temperatura ambiente. Los glicoles precedentemente mencionados pueden obtenerse por reacción con el correspondiente fenol con 2,3-epoxipropan-1-ol o 3-cloro-1,2-propanodiol en presencia de una base como se mencionó anteriormente, en un solvente inerte, tal como etanol; o por hidrólisis de un compuesto de la fórmula:

10



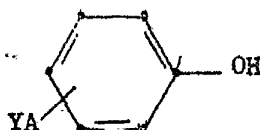
con un ácido, tal como ácido clorhídrico diluido, en un solvente inerte, tal como agua o etanol o mezclas de los dos. El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse por la interacción de un fenol, apropiado, tal como se describió anteriormente, con la acetona de 3-cloro-1,2-propanodiol en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, en un solvente, tal como metanol o etanol.

15

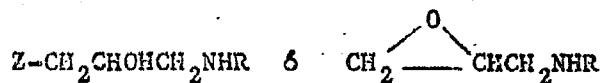
20

La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de las alcanolaminas de la invención

de fórmula (I) y (II) en donde un fenol de la fórmula:



5 en donde A e Y son como se han definido anteriormente aquí para los compuestos de las fórmulas (I) en donde A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ para compuestos de fórmula (II) (con la condición de que cuando Y es amino, está apropiadamente protegido como se describió anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula:

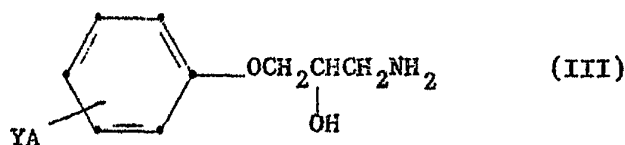


10 en donde Z tiene el significado indicado anteriormente, y R tiene los significados indicados anteriormente para los compuestos de fórmulas (I) y (II). Este procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o un hidróxido de metal alcalino térreo, tal como hidróxido de calcio, en un solvente inerte, tal como metanol o etanol, a temperatura ambiente o a $50^\circ-100^\circ\text{C}$.

15 La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de las alcanolaminas de la invención de fórmulas (I) y (II) en donde un compuesto de la

20

fórmula (III):



5 donde A e Y son como se han definido anteriormente aquí para los compuestos de fórmula (I), se hace reaccionar con un compuesto carbonilo tal como un cicloalcano de 3-11 átomos de carbono, 1-indanona, o 2-norbornanona, en presencia de un agente reductor apropiado, tal como hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, tal como platino o paladio, en un solvente inerte, tal como etanol o metanol; o un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de sodio, en un solvente inerte, tal como metanol o etanol. Se comprenderá que cuando A es vinileno; o la cetona es 1-indanona, el método de elección es uno que emplea el borohidruro de metal alcalino, y que cuando Y es amino, está apropiadamente protegido con un grupo protector no-hidrogenolizable como se ha descrito anteriormente. En el caso de la síntesis de compuestos de fórmula (II), un compuesto de la fórmula (III) donde A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se hace reaccionar con una acetona cuando Y es ciclohexilcarbamoilo o ciclohexilmetilcarbamoilo, o con ciclohexanocarboxaldehído cuando Y es carbamoilo, de la mane-

10

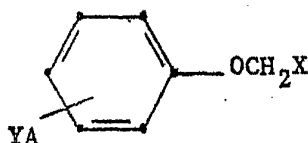
15

20

ra precedente.

El compuesto precedente (III), utilizado como un material de partida en el procedimiento precedentemente mencionado, puede prepararse por la interacción de un compuesto de la fórmula:

5



como se ha descripto anteriormente con amoniaco.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por la reacción de compuestos de fórmula (III) donde A e Y son como se ha descripto para los compuestos de fórmula (I), con halogenuro, o derivados alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi de un cicloalcano de 3-11 átomos de carbono, o con halogenuros de 1-adamantilo, 1-norbornilo o 1-indanilo o alquilsulfonatos o arilsulfonatos en presencia de un agente fijador de ácido, tal como carbonato de sodio, en un solvente inerte, tal como metanol o etanol, a temperatura ambiente o a 50°-100° C. En el caso de la síntesis de compuestos de fórmula (II), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III), donde A es -CH₂CH₂-, con un halogenuro o sulfonato de isopropilo, tal como bromuro de isopropilo, donde Y es ciclo-

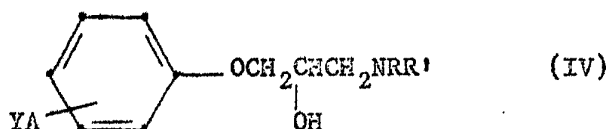
10

15

20

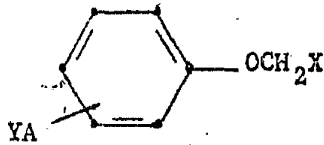
hexilcarbamoilo o ciclohexilmetilcarbamoilo, o con un halogenuro o sulfonato de ciclohexilmetilo, tal como ciclohexilmetilo p-toluensulfonato, donde Y es carbamoilo, de la manera precedente.

5 Las alcanolaminas de la presente invención de fórmulas (I) y (II) pueden prepararse por la hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula (IV):



10 en donde A, Y y R son como se han indicado para los compuestos de las fórmulas (I) y (II), con la condición de que A no es vinileno y R no es l-indanilo, y R' es un grupo protector hidrogenolizable, tal como el radical bencilo, que puede eliminarse con hidrógeno y un catalizador apropiado, tal como platino o paladio sobre carbón vegetal, bajo las condiciones indicadas anteriormente.

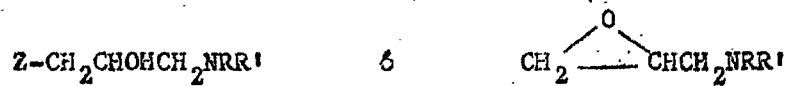
15 El material de partida para el procedimiento precedente puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula:



5 en donde A, Y y X son como se han definido anteriormente, con una amina RR'NH, en donde R y R' son como se han definido anteriormente para los compuestos correspondientes de fórmulas (I) y (II), bajo las condiciones descritas para esta reacción cuando la amina es RNH₂ como se describió anteriormente; o por reacción de un fenol apropiado:



10 en donde A e Y son como se han definido anteriormente, para compuestos de fórmulas (I) y (II) con un compuesto de la fórmula:

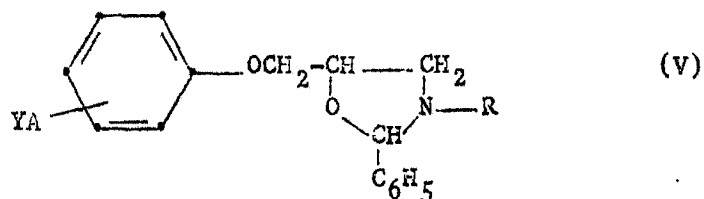


15 en donde R es como se ha definido para los compuestos de fórmulas (I) y (II), bajo las condiciones descritas para esta reacción para los compuestos en donde -NRR' está

reemplazado por -NHR como se ha indicado anteriormente.

Las alcanolaminas de las fórmulas (I) y (II) de la presente invención pueden prepararse mediante la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (V):

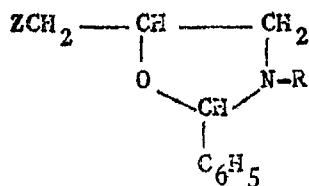
5



en donde A, Y, y R son como se han definido anteriormente, para compuestos de las fórmulas (I) y (II), con un ácido tal como acético o clorhídrico, a temperatura ambiente o a 50°-110°C.

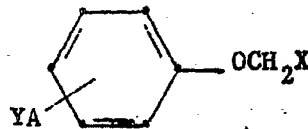
10 El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse haciendo reaccionar la sal de metal alcalino de un fenol apropiado, como se describió anteriormente, con Y apropiadamente protegida cuando Y es amino, con un compuesto de la fórmula:

15

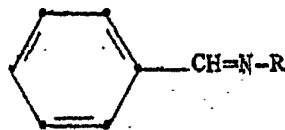


en donde Z es como se ha definido anteriormente y R es como se ha definido para los compuestos de fórmulas (I) y (II), en un solvente inerte, tal como etanol, a temperatura ambiente o 70° - 110°C.

- 5 Los compuestos de fórmula (V) pueden alternativamente prepararse mediante la interacción de un compuesto de la fórmula:



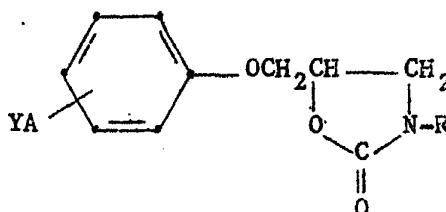
- 10 en donde A e Y son como se han definido anteriormente aquí y X es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$, e Y está apropiadamente protegida cuando Y es amino, como se ha descrito anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



- 15 en donde R es como se ha descrito anteriormente para compuestos de las fórmulas (I) y (II) en ausencia de solvente o en un solvente inerte, tal como benceno o 1,2-dimetoxietano, a 70° - 110°C.

La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de las alcanolaminas de la presente invención mediante la hidrólisis de un compuesto de la fórmula:

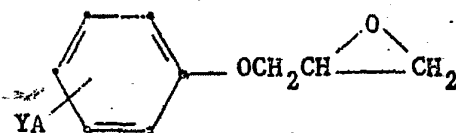
5



en donde A, Y y R son como se ha indicado anteriormente para los compuestos de fórmulas (I) y (II), con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, o un hidróxido de metal alcalino térreo tal como hidróxido de calcio, en un solvente inerte, tal como agua, metanol o etanol, o combinaciones de los mismos, a temperatura ambiente o a 50° - 90°C bajo condiciones que no causan la hidrólisis de Y, cuando es un radical carbamilo, alcóxicarbonilo o ciano.

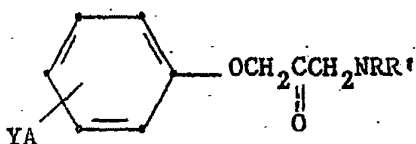
15

El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse mediante la interacción de un compuesto de la fórmula:



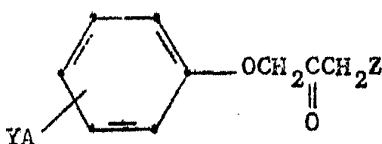
en donde A e Y son como se han descripto anteriormente
(con la condición de que cuando Y es amino está protegido como se describió anteriormente y cuando Y es hidroxilo también está protegido) con un isocianato de la fórmula RNCO, en donde R es como se ha descripto anteriormente para los compuestos de fórmulas (I) y (II); utilizando un complejo de bromuro de litio y óxido de tributilfosfina o un complejo de bromuro de litio y hexametilfosforamida como catalizador, en un solvente inerte, tal como benceno o xileno, a 80° - 140°C.

Una característica adicional de la presente invención es un procedimiento para la preparación de las alcanolaminas de la invención por reducción de un compuesto de la siguiente fórmula:



en donde A, Y, R y R' son como se han definido para los compuestos de fórmula (IV), con un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de sodio, en un solvente inerte, tal como etanol o metanol, a temperatura ambiente.

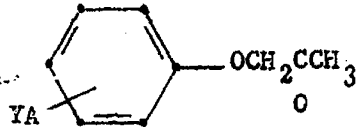
5 El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse mediante la interacción de un compuesto de la fórmula:



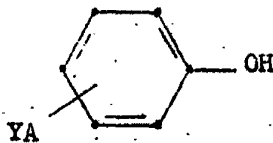
10 en donde A e Y son como se han definido anteriormente y Z es Br ó Cl (con la condición de que cuando Y es amino está apropiadamente protegido como se describió anteriormente y excluyendo compuestos del tipo precedente cuando Y es morfolinilo o el radical $-C(=O)-N$ (morfolina) $-NCH_2C(=O)NEt_2$) con una amina de la fórmula RNH_2 como se describió anteriormente

15 o $RR'NH$ como se describió anteriormente para compuestos de fórmulas (I) y (II), en un solvente inerte, tal como etanol, en presencia de un agente fijador de ácido, tal como carbonato de sodio, 60° - 90°C. El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse

20 mediante la halogenación de una cetona de la fórmula siguiente:

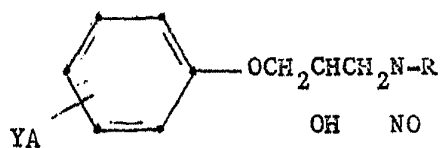


5 en donde A e Y son como se han definido anteriormente, bajo condiciones que no afectan Y, con bromo o cloro, y excluyendo compuestos del tipo precedente cuando A es vinileno. El material de partida para el procedimiento precedente puede prepararse mediante la interacción de un fenol de la fórmula:



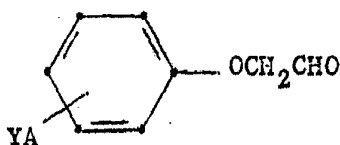
10 en donde A e Y son como se han definido anteriormente (con la condición de que cuando Y es amino está apropiadamente protegido como se indicó anteriormente y excluyendo compuestos del tipo precedente cuando Y es morfolinilo o el radical $\text{-C(=O)-N(CH}_2\text{CONEt}_2\text{)}$ con una haloacetona, tal como bromoacetona o cloroacetona, en un solvente inerte, tal como metanol o N,N-dimetilformamida, en presencia de un agente fijador de ácido, tal como carbonato de potasio, a temperatura ambiente de 50° - 100°C.

20 Otra característica de la presente invención es un procedimiento para la preparación de alcanolaminas de fórmulas (I) y (II) en donde un compuesto de la siguiente fórmula:



5 en donde A, Y y K son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmulas (I) y (II), se hidroliza utilizando una base, tal como amoníaco, o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, bajo condiciones suaves de manera de no alterar el grupo Y. El material de partida para este procedimiento puede prepararse mediante la interacción de un compuesto de la siguiente fórmula:

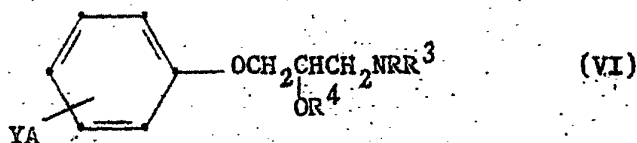
10



15 en donde A e Y son como se han indicado anteriormente, con un compuesto de la fórmula $RN(NO)CH_3$ en donde R es como se ha indicado para compuestos de fórmulas (I) y (II), bajo condiciones de la condensación de aldol, utilizando, por ejemplo, una base, tal como hidróxido de potasio, en un solvente inerte, tal como etanol, a temperatura ambiente o $50^\circ - 70^\circ C$. El material de partida para este procedi-

miento también puede prepararse mediante la interacción de un fenol apropiado con un halocetaldehído, tal como cloroacetaldehído, como se describió para la condensación de fenoles apropiados con halocetona que se describió anteriormente.

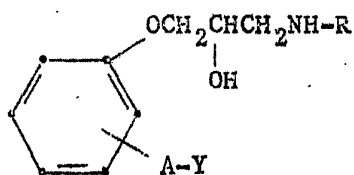
También se comprenderá que para ciertas reacciones de alcanolaminas de la presente invención, pueden requerirse grupos protectores tales como R^3 y R^4 como en compuestos de fórmula (VI):



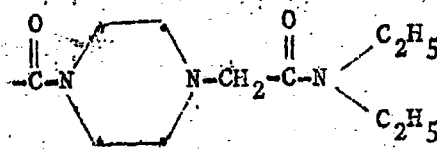
15 en donde A, Y y R son como se han definido para compuestos de fórmulas (I) y (II) y R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes grupos protectores hidrolizables o hidrogenolizables como se describió para la protección de Y en la fórmula (I) donde Y es el radical amino. Alternativamente R^3 y R^4 pueden combinarse, de manera que un grupo sirve para proteger ambos átomos de oxígeno y de nitrógeno. Un grupo protector de este tipo puede ser, por ejemplo, un radical de la fórmula $>CHR^5$,
20 en donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o arilo con hasta 10 átomos de carbono, tal como

el radical isopropilo o fenilo, de manera que juntos con los átomos adyacentes de oxígeno y nitrógeno, se forma un anillo de oxazolidina. La eliminación de este grupo protector puede efectuarse por hidrólisis, por ejemplo, en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, en un ácido orgánico, tal como ácido acético, en un solvente apropiado, tal como agua o etanol, a temperatura ambiente, o a 50° - 100°C.

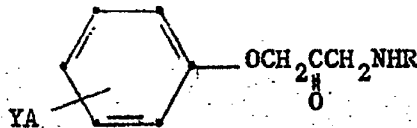
Otra característica de la presente invención es el procedimiento para preparar compuestos de la fórmula:



en donde R es cicloalquilo de 3 a 11 átomos de carbono, ciclohexilmetilo, exo-2-norbornilo, 1-adamantilo, o 1-indanilo; A es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono o vinileno; e Y es carbamoilo, ciclohexilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, ciclohexilmetilcarbamoilo, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, morfolino, o una porción molecular de la fórmula:



caracterizado por reducir un compuesto de la fórmula:



5 en donde A, Y y R son como se han definido anteriormente aquí, con un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de sodio.

10 Otro aspecto de la presente invención provee procedimientos para la preparación de alcanolaminas de fórmulas (I) y (II) en donde un compuesto de la fórmula (I) y (II) en donde Y representa un grupo funcional puede convertirse en un compuesto diferente en donde Y representa un grupo funcional diferente, así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en donde Y representa el radical ciano puede hidrolizarse al compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde Y representa el radical carbamilo, por ejemplo, en presencia de un hidróxi-

15

do de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, y en presencia de peróxido de hidrógeno 6-12%, en donde la porción molecular de alcanolamina está apropiadamente protegida como se describió anteriormente, en un diluyente o sol-
5 vente, tal como agua, a 50°-100°C, o en presencia de una resina de poliestireno sulfonada, por ejemplo, resina (OH), IRA^R 400, en un diluyente o solvente, tal como agua, a temperaturas elevadas, por ejemplo, a reflujo, o en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, o el complejo de
10 trifluoruro de boro-ácido acético, en un diluyente o solvente, tal como agua, a temperaturas elevadas, por ejemplo, a reflujo.

Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical ciano puede reducirse al correspondiente compuesto de fórmula (I) donde Y representa el radical amino,
15 por ejemplo, utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como óxido de platino, en un solvente apropiado, tal como etanol (con la condición de que A no es vinileno) o con un hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio, en un solvente inerte, tal
20 como benceno, a temperaturas elevadas, por ejemplo a reflujo.

Etil p--(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocina-
namato puede prepararse por reacción del correspondiente
25 alquil o aril éster, tal como n-hexil p-(3-ciclohexilami-

no-2-hidroxipropoxi)hidrocinnato con etanol en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluensulfónico, a temperaturas ambientes o a 50° - 100°C.

5 Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa un radical alcóxicarbonilo puede convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula (I) donde Y representa el radical carbonilo por la reacción con aminas de la fórmula NHRR' donde R es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I) y (II) y R' es como se ha definido anteriormente, en un solvente apropiado, tal como etanol, a temperaturas ambientes o a 50° - 100°C.

10 Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa un radical alcóxicarbonilo puede reducirse al correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical hidroxilo, en presencia de un hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio en un solvente apropiado, tal como tetrahidrafurano, a temperatura ambiente o a reflujo.

20 Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical carboxilo puede esterificarse al correspondiente compuesto de fórmula (I) donde Y representa un radical alcóxicarbonilo, por ejemplo, por reacción con un alcohol inferior, generalmente sirviendo como el solvente, en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluensulfónico, a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo a reflujo.

25

jo. Así, puede prepararse etil p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi)hidrocinnato mediante el procedimiento precedente por la reacción de ácido p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi)hidrocinnámico con etanol en presencia de un cloruro de hidrógeno anhidro.

Un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa el radical carboxilo puede convertirse al correspondiente compuesto de fórmula (VI) donde Y representa un radical carbamoilo o carbamoilo N-sustituido, por reacción del correspondiente cloruro de ácido con amoníaco, ciclohexilamina, ciclohexilmetilamina, dimetilamina o $\text{HN} \quad \text{H}-\text{CH}_2\text{CONEt}_2$ en un solvente inerte, tal como benceno, a temperatura ambiente o superior, pero preferiblemente a menos de temperatura ambiente. Los cloruros de ácido correspondientes pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (VI) donde Y es el radical carboxilo por reacción con un haluro de ácido, tal como tionil cloruro o oxalil cloruro, en un solvente inerte, tal como benceno, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, tal como 50° - 100°C. Los resultantes compuestos de fórmula (VI) en donde Y representa un radical carbamoilo o carbamoilo N-sustituido pueden luego convertirse en los correspondientes compuestos de fórmulas (I) y (II) por eliminación de los grupos protectores R^3 y R^4 como se describió anteriormente.

Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa un radical carboxilo puede reducirse al correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical hidroxilo, con un hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio, en un solvente inerte, tal como tetra-
5 hidrofurano, a temperatura ambiente o a reflujo.

Un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa el radical carbamoilo puede deshidratarse al compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa el radical ciano mediante agentes deshidratantes, tales como pentacloruro de fosforo, tionil cloruro, N,N'-diciclohexilcarbodi-
10 imida, en presencia o ausencia de un solvente inerte, tal como benceno, a una temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo.

Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical carbamoilo o el radical morfolinilcarbonilo puede reducirse al correspondiente compuesto de fórmula (I) donde Y representa el radical amino, o el radical morfolinilcarbonilo, con un hidruro metálico, tal como hidru-
15 ro de aluminio y litio en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o a reflujo.

Un compuesto de fórmula (I) en donde Y representa el radical carbamoilo o el radical carbamoilo N-substituido puede hidrolizarse al correspondiente compuesto de fórmula
20 la (I) en donde Y representa al radical carboxilo con una

base, tal como hidróxido de sodio, en un diluyente o sol-
vente, tal como agua, a una temperatura elevada, tal co-
mo a reflujó, o en presencia de un ácido, tal como ácido
fosfórico, a temperaturas elevadas, tales como 50° - 100°
5 C.

Un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa
el radical amino puede convertirse al compuesto de fórmu-
la (VI) en donde Y es el radical hidroxilo por reacción
con ácido nitroso en un diluyente o solvente inerte, tal
10 como ácido acético acuoso, a 0° a 100°C, o a temperatura
ambiente.

Un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa un
radical halo, tal como bromo, o un radical alquilsulfoni-
loxi, tal como metansulfoniloxi, o un radical arilsulfo-
15 niloxi, tal como p-toluensulfoniloxi, puede convertirse
al compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa el ra-
dical ciano, por reacción con un cianuro metálico, tal
como cianuro de potasio, en un diluyente o solvente, tal
como etanol o agua, a temperatura ambiente o a 50° - 100°
20 C.

Los materiales de partida para el procedimiento pre-
cedente pueden prepararse a partir del compuesto de fór-
mula (VI) en donde Y representa el radical hidroxilo por
reacción con un agente halogenante, tal como tribromuro
25 de fósforo, o un halogenuro o anhídrido de alquilsulfoni-

lo, tal como cloruro de metansulfonilo o anhídrido metansulfónico, o un halogenuro de arilsulfonilo, tal como cloruro de *p*-toluensulfonilo, en un solvente, tal como piridina, a temperatura ambiente.

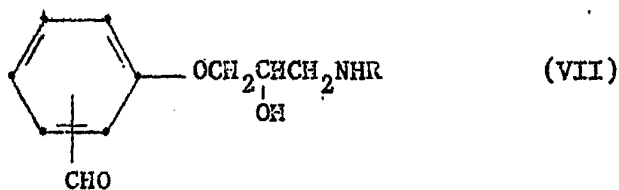
- 5 Un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa un radical halo tal como bromo, o un radical alquilsulfonilo, tal como metansulfonilo, o un radical arilsulfonilo tal como *p*-toluensulfonilo; puede convertirse a un compuesto de fórmula (VI) en donde Y representa el radical amino, por reacción con amoníaco en un recipiente cerrado herméticamente a temperatura ambiente o a 50° - 100°C, mediante reacción con unaftalimida de metal alcalino, tal como ftalimida de potasio, bajo condiciones apropiadas para la síntesis de Gabriel, por ejemplo, en un solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente o a 50° - 100°C, con eliminación subsiguiente del grupo ftaloilo con una amina, tal como hidracina, en un solvente inerte, tal como etanol, a temperatura ambiente o a 50° - 100°C, seguido por calentamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un solvente, tal como ácido acético, a 50° - 100°C.
- 10
- 15
- 20

Una característica adicional de la presente invención provee la preparación de alcanolaminas de fórmula (I) y (II) donde un compuesto de fórmula (I) y (I) en donde A es vinileno se reduce con hidrógeno y un catalizador, tal

25

como paladio sobre carbón vegetal, en un solvente inerte, tal como metanol, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, tales como 50° - 100°C, a presión atmosférica o presión elevada;

5 Los compuestos de fórmulas (I) y (II) en donde A es vinileno pueden prepararse por la reacción de un aldehído de fórmula (VII):



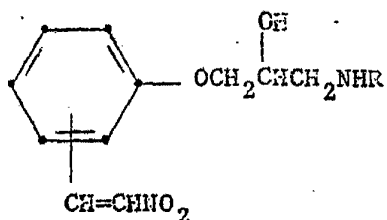
10 on donde R es como se ha descrito para los compuestos de fórmulas (I) y (II), con un compuesto de la fórmula WCH_2CO_2H donde W es el radical ciano, el radical carbocilo, el radical carbamoilo, o un radical carbamoilo N-subs-
tituido, tal como N-ciclohexilcarbamoilo, N-ciclohexilme-
tilcarbamoilo, o $-CON \text{ (ciclohexil) } NCH_2CONEt_2$, en presencia de una
15 base, tal como piperidina, en un diluyente o solvente, tal como piridina, a una temperatura elevada, tal como 80° -
110°C. Etil p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hi-
drocinamato puede prepararse mediante este procedimien-
to haciendo reaccionar el compuesto (VII) donde R es ci-
20 clohexilo con malonato ácido de etilo para proporcionar

etil *p*-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopoxi)cinamato, que luego puede hidrogenarse utilizando las condiciones descriptas anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) y
5 (II) en donde A es vinileno pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula $WCH_2PO(OR^6)_2$ donde W es como se ha descrito anteriormente, con la condición de que W
10 no es el radical carboxilo, y R^6 es un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical etilo, bajo condiciones que son apropiadas para la reacción de Wittig, por ejemplo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un diluyente o solvente, tal como
1,2-dimetoxietano, a temperatura ambiente.

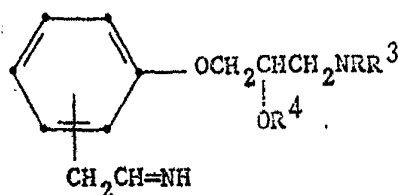
15 Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la preparación de alcanolaminas de fórmula (I) en donde A es el radical etileno e Y es el radical amino que comprende la interacción del aldehído de fórmula (VII) en donde R es como
20 se ha descrito para la fórmula (I) con nitrometano en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, en un diluyente o solvente, tal como etanol, a una temperatura menor de 25°C, por ejemplo 5°C, seguido por acidificación con un ácido suave, tal como ácido clorhídrico
25 diluido, bisulfato de sodio o ácido acético al 5%,

para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula:



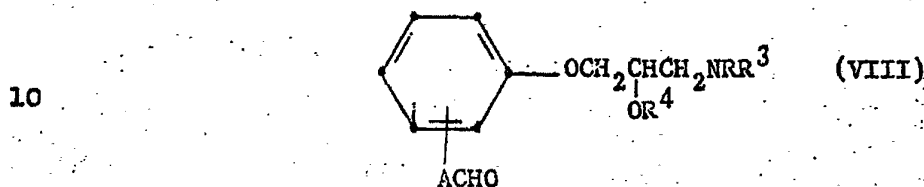
en donde R es como se ha definido anteriormente, seguido por reducción con un agente reductor, tal como hidruro de aluminio y litio, en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, o con hidrógeno en un catalizador apropiado, tal como paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o metanol o ácido acético, a temperatura ambiente o $50^\circ - 100^\circ\text{C}$.

- 10 Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la preparación de alcanolaminas de fórmula (VI) donde Y es el radical ciano mediante la reacción de iminas de la fórmula:



donde R, R³ y R⁴ son como se han descripto para la fórmula (VI) con un agente deshidratante apropiado tal como un anhídrido de ácido, tal como anhídrido acético, solo en combinación con acetato de sodio.

5 Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la preparación de alcanolaminas de fórmula (VI) en donde Y es el radical hidroxilo mediante la reducción de un compuesto de fórmula (VIII):

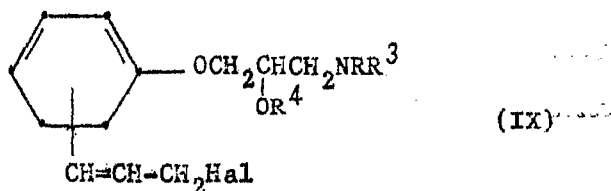


15 en donde R, R³ y R⁴ son como se han descripto para los compuestos de fórmula (VI) bajo las condiciones de la reducción de Meerwein-Pondorf-Verley; por ejemplo, en presencia de un alcóxido metálico, tal como isopropóxido de aluminio, y un diluyente o solvente, tal como alcohol isopropílico, a una temperatura elevada, tal como reflujo. Alternativamente, la reducción puede llevarse a cabo utilizando un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, en un diluyente o solvente, tal como etanol a temperatura ambiente.

20

Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la preparación de alcanolaminas de fórmula (VI) donde Y es el radical ciano, hidroxilo, amino, o morfolinilo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IX):

5



en donde R, R³ y R⁴ son como se han descrito para los compuestos de fórmula (VI) y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo, el átomo de bromo, con ciertos reactivos nucleófilos. Así, un compuesto de fórmula (VI) en donde Y es el radical ciano puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con una sal de cianuro, tal como cianuro de sodio, en presencia o ausencia de un promotor, por ejemplo, un ioduro metálico, tal como ioduro de sodio, en un diluyente o solvente, tal como dimetilsulfóxido, a temperaturas moderadas, por ejemplo 15° - 50°C. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VI) donde Y es el radical hidroxilo consiste en la hidrólisis de un compuesto de fórmula (IX) con una fuente de ión hidróxido, tal como carbonato de sodio acuoso

10

15

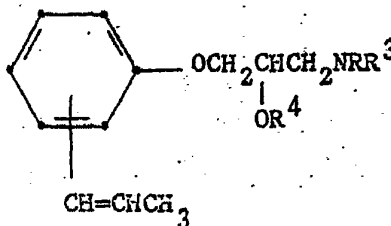
20

so, en un diluyente o solvente, tal como agua, a temperatura ambiente o temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo. Además, un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VI) donde Y es un radical amino o un morfolinilo comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con amoníaco o morfolina, respectivamente, en un diluyente o solvente, tal como etanol, a temperatura ambiente o a 50° - 100°C.

5

Los compuestos de la fórmula (IX) pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:

10

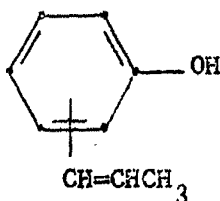


donde R, R³ y R⁴ son como se han descrito para los compuestos de fórmula (VI) con un agente halogenante, tal como N-bromosuccinimida en un diluyente o solvente, tal como benceno, en presencia de una cantidad vestigial de un peróxido, tal como peróxido de benzoilo, a una temperatura elevada, por ejemplo a reflujo.

15

Los materiales de partida para el procedimiento precedente pueden obtenerse a partir de propenilfenoles de la

fórmula:



5 utilizando el procedimiento descrito anteriormente, con la condición de que se excluyen procedimientos que requieren hidrogenación catalítica.

10 Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (VI) en donde Y es el radical carboxilo que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) en donde R, R³, y R⁴ son como se han descrito para el compuesto (VI), con un agente oxidante, tal como permanganato de potasio, en presencia de una base tal como, hidróxido de potasio, en un diluyente o solvente, tal como agua, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ejemplo, 40° - 60°C.

15 Una característica adicional de la presente invención provee un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (VI) en donde Y es el radical amino que comprende la aminación reductiva de un aldehído de fórmula (VIII) en donde R, R³ y R⁴ son como se han descrito pa-

ra el compuestos (VI) con una mezcla de hidrógeno y amoníaco en presencia de un catalizador, por ejemplo, níquel Raney, a presiones elevadas, por ejemplo, calentando en un recipiente cerrado herméticamente.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de arritmia cardíaca. Poseen una baja actividad bloqueadora β -adrenérgica (25% o menos que dl-propranolol) y, por lo tanto, no deprime el corazón. La actividad antiarrítmica de estos nueve
10 compuestos es determinada por el ensayo antiarrítmico con conejillos de india. El principio del ensayo es medir, en conejillos de india, la capacidad de un compuesto en demostrar el comienzo de arritmia cardíaca inducida por administración endovenosa del glicósido cardíaco tevetina. Cone-
15 jillos de india machos de la especie Hartley, con un peso entre 400 y 600 g, se anestesian con 1500 mg/kg de peso corporal de uretano inyectado intraperitonealmente. La traquea es canulada y las venas yugulares de derecha e izquierda son canuladas para los propósitos de infusión.
20 El régimen del corazón del animal se mide conectando las sondas para corresponder a la sonda II ECG. Se disuelve tevetina en solución salina normal, se infunde en la vena yugular izquierda a un régimen constante de 100 mg/kg de peso corporal para 0,1 ml de solución de tevetina/minuto, y la arritmia cardíaca comienza en animales de control.
25

luego de $14,9 \pm 0,9$, como se evidencia por la pérdida de la onda P en el electrocardiograma, que se toma en este punto. El compuesto de ensayo (100 mg) se disuelve en 1 a 4 ml de solvente apropiado, tal como solución salina normal, ácido clorhídrico 0,1N al 25% en solución salina normal, hidróxido de sodio 0,1N al 25% en solución salina normal, etanol al 25% en solución salina normal, propilenglicol al 25% en solución salina normal, 1:1 etanol y propilenglicol o 1:1:1 ácido clorhídrico 0,1N y etanol y propilenglicol, dependiendo de la solubilidad del compuesto. En otra serie de animales con suficiente de la solución precedente para contener una dosis total de 15 a 25 mg de compuesto /kg del peso corporal se infunden durante un período de 5 min en la vena yugular derecha, y la infusión de solución de tevetina en la vena yugular izquierda se comienza 7-8 min después. El tiempo para la desaparición de la onda P en el grupo de ensayo se compara con el grupo de control. En algunos casos si el compuesto demuestra evidencia de toxicidad se administra en la dosis máxima tolerada. Un compuesto se considera activo cuando demora por al menos 20 min la pérdida inducida por tevetina de la onda P. En una operación representativa, compuestos típicos de la presente invención demostraron una actividad antiarrítmica cuando se ensayaron por este procedimiento a la do-

sis endovenosa indicada en la tabla I siguiente.

La actividad bloqueadora β -adrenérgica es determinada por el ensayo de tira atrial de conejillo de india. Conejillos de india de ambos sexos, con un peso entre 400 y 600 g, se sacrifican mediante un golpe en la cabeza. El corazón es rápidamente eliminado y colocado en un platillo que contiene solución de Ringer-Locke a través de la cual se burbujea oxígeno. Los dos atrios se separan de los ventrículos y se colocan en un baño de órgano aislado a una temperatura constante de $30^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. La fuerza de contracción del atrio es registrada en un polígrafo Grass conectando un extremo de un atrio a un transductor (FT-03) de desplazamiento de fuerza Grass luego de proporcionar una tensión de 1,0 g. Luego de un período inicial de 10-15 min de estabilización, se agregan al baño cantidades en incremento de isoproterenol (1×10^{-9} M a 1×10^{-7} M disuelto a 10^{-2} M en solución salina normal que contiene ácido ascórbico 10^{-2} M) para obtener una curva de dosis-respuesta. Luego de lavados repetidos de los atrios, el compuesto de ensayo o el dl-propranolol bloqueador β -adrenérgico en solución 10^{-2} M en un solvente apropiado, tal como agua destilada, solución salina normal, ácido clorhídrico 0,1N al 11-15% en agua destilada o solución salina normal, etanol al 11-15% en agua destilada o solución salina normal, propilenglicol al 11-

15% en agua destilada, se agrega al baño a una concentración de 10^{-6} M, e isoproterenol se repite 15 min después. La curva de dosis-respuesta de isoproterenol en presencia y ausencia del compuesto de ensayo es trazada en un papel semilogarítmico de 7 ciclos. Las actividades relativas de los compuestos de ensayo, en base a la cantidad requerida para una inhibición del 50% de la respuesta a isoproterenol se compara con dl-propranolol (propranolol = 100%), como se indica en la Tabla I siguiente.

5

TABLA I

Compuesto	Actividad Antirrítmica en Conejillos de India Infusionados con Tevetina		Actividad β -Bloqueadora
	Dosis (mg/kg., i.v.)	Tiempo (min) para desaparición de ondas P	% de <u>dl</u> -propranolol
2- \sqrt{O} -(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida	15,0	40,0 \pm 5,3	5
Hidrato de 2- \sqrt{O} -(3-ciclobutilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida (4:1)	15,0	23,6 \pm 2,0	3
2- \sqrt{O} -(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida	15,0	34,0 \pm 5,0	4
Hidrato de 2- \sqrt{O} -(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida (8:1)	18,3	34,5 \pm 0,3	5
2- \sqrt{O} -(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida	15,0	31,0 \pm 11,2	3
2- \sqrt{II} -(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida	10,0	23,9 \pm 2,7	24

TAB A I (continuación)

Compuesto	Actividad Antirrítmica en Conejillos de India Infundados con Tevetina		Actividad β -Bloqueadora
	Dosis (mg/kg., i.v.)	Tiempo (min) para desaparición de ondas P	% de d_{10} propanolol
2- \sqrt{p} -(3-ciclo pentil amino-2-hidroxi propoxi) fenil/acetamida	10,0	31,0 \pm 6,2	3
2- \sqrt{p} -(3-ciclo hexil amino-2-hidroxi propoxi) fenil/acetamida	17,7	22,8 \pm 0,3	11
Hemihidrato de hemifumarato de o-(3-ciclo propil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	10,0	35,0 \pm 6,3	14
o-(3-ciclo butil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	9,6	33,9 \pm 4,6	24
Hemifumarato de o-(3-ciclo pentil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	10,0	36,9 \pm 1,7	10
Hemifumarato de o-(3-ciclo hexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	10,0	39,4 \pm 1,5	8
N-ciclo hexil metil-o-(3-ciclo hexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	2,8	20,0 \pm 2,8	7
Diclorhidrato de 4- \sqrt{o} -(3-ciclo hexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamoil/-N,N-di etil-1-piperazinacetamida	6,1	21,9 \pm 1,6	10
Hemifumarato de o-(3-ciclo heptil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	10,0	40,2 \pm 4,8	7
Hemifumarato de o-(3-ciclo octil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	10,0	44,8 \pm 2,7	14
Hemifumarato de o-(3-ciclo nonil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	15,0	39,5 \pm 7,0	8
Hemifumarato de o-(3-ciclo decil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	15,0	49,7 \pm 6,6	5
Sesquihidrato de hemifumarato de o-(3-ciclo undecil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	15,0	27,1 \pm 6,1	6
Hemifumarato de o- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(exo-2-norbornil amino)propoxi/hidrocinamamida	25,0	33,2 \pm 4,5	17
Hemihidrato de clorhidrato e hidrato de hemifumarato de o- $\sqrt{3}$ -(1-adamantil amino)-2-hidroxi propoxi/hidrocinamamida	10,0 10,0	29,9 \pm 2,7 31,1 \pm 2,3	16

TABLA : (Continuación)

Compuesto	Actividad Antirrítmica en Conejillos de India infundionados con Tevetina		Actividad β -Bloqueadora
	Dosis (mg/kg., i.v.)	Tiempo (min) para desaparición de ondas P	% de di-propanolol.
<i>o</i> -2-hidroxi-3-(indanil amino)propoxi/hidrocinamamida	8,2	37,1 \pm 7,7	13
<i>o</i> -{3-(ciclohexilmetil)amino}-2-hidroxi-propoxi}-hidrocinamamida	15,0	28,4	2
<i>N</i> -ciclohexil- <i>o</i> -(3-isopropil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	5,0	25,3 \pm 2,6	15
<i>N</i> -ciclohexilmetil- <i>o</i> -(3-isopropil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	4,0	27,6 \pm 5,7	24
<i>o</i> -(3-ciclohexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	25,0	21,4 \pm 2,4	5
<i>p</i> -(3-ciclo pentil amino-2-hidroxi propoxi)cinamamida	15,0	32,2 \pm 2,5	8
Clorhidrato de <i>p</i> -(3-ciclo pentil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	15,0	43,0 \pm 1,8	3
Hemihidrato de <i>p</i> -(3-ciclo hexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamamida	25,0	24,4 \pm 1,4	10
1- <i>o</i> -(3-aminopropil)fenoxi-3-ciclohexil amino-2-propanol	10,0	28,4 \pm 0,9	12
1-ciclohexil amino-3- <i>o</i> -(3-morfolino propil)fenoxi-2-propanol	9,5	21,5 \pm 2,3	4
Clorhidrato de <i>o</i> -(3-ciclohexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamonitrilo	9,1	23,0 \pm 1,2	24
Etil <i>p</i> -(3-ciclohexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinamato	10,0	30,1 \pm 1,1	5
Hemifumarato de 1-ciclohexil amino-3- <i>o</i> -(3-hidroxi propil)fenoxi-2-propanol	4,7	33,8 \pm 4,2	25
Hemifumarato de 1-ciclohexil amino-3- <i>p</i> -(3-hidroxi propil)fenoxi-2-propanol	25,0	24,4 \pm 2,0	24
Clorhidrato de ácido <i>o</i> -(3-ciclohexil amino-2-hidroxi propoxi)hidrocinámico	15,0	20,8 \pm 3,6	6
Clorhidrato de 2- <i>o</i> -(3-ciclopropil amino-2-hidroxi propoxi)fenil-N,N-dimetilacetamida	15,0	24,7 \pm 7,5	3

La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Preparación de 2- \overline{O} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \overline{I} acetamida

5 A una solución de 273 ml de epiclorhidrina en 175 ml de etanol se agrega con agitación, una solución de 48,44 g de o-hidroxifenilacetamida [F. Stoermer, Annalen, 313, 79 (1900) y 35 ml de hidróxido de sodio 10N en 700 ml de etanol absoluto en un período de 1 hr. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 4 días, la mezcla se
10 filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro residual. Una solución del aceite en cloruro de metileno se lava con agua y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar
15 34,53 g de cristales incoloros, p.f. 97-103°C. Recristalización con acetato de etilo y luego con etanol proporciona 2- \overline{O} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \overline{I} acetamida como cristales incoloros p.f. 100-102°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 2- \overline{O} -(3-ciclopropilamino-2-hidroxipropoxi)-fenil \overline{I} -acetamida

20 Una solución de 15,0 g de 2- \overline{O} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \overline{I} acetamida y 15,0 g de ciclopropilamina en 250 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 4 hr
25

y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar un jarabe incoloro. Esto se cristaliza en éter-acetato de etilo para proporcionar 16,3g de cristales incoloros, p.f. 90-96°C. La recrystalización en acetato de etilo proporciona 4,7 g de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(3-ciclopropilamino-2-hidroxiopoxi)fenil acetamida como cristales granulares incoloros p.f. 96-98°C.

EJEMPLO 3

Preparación de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(3-ciclobutilamino-2-hidroxiopoxi)-fenil acetamida

10 Una solución de 15,0 g de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(2,3-epoxipropoxi)fenil acetamida, 15,5 g de clorhidrato de ciclobutilamina y 14,4 ml de hidróxido de sodio 10N en 250 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 4 hr, se filtra en caliente y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe incoloro. El jarabe se cristaliza en acetato de etilo con ayuda de tierra de diatomeas para proporcionar 13,3 g de cristales incoloros, p.f. 112-114°C. Recrystalización en acetato de etilo proporciona 9,0 g de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(3-ciclobutilamino-2-hidroxiopoxi)fenil acetamida como cristales incoloros, p.f. 116-118°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(3-ciclopentilamino-2-hidroxiopoxi)-fenil acetamida

Una solución de 15,0 g de 2- $\sqrt{\text{C}}$ -(2,3-epoxipropoxi)-

fenil/acetamida y 15,0 g de ciclopentilamina en 250 ml de alcohol isopropilico se calienta a reflujo durante 4 hr y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 hr. La solución resultante se evapora bajo presión reducida hasta un sólido incoloro que se cristaliza en acetato de etilo para proporcionar 17,6 g de 2-o-(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida como cristales incoloros, p.f. 123-124°C.

EJEMPLO 5

10 Preparación de hidrato de 2-o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil/acetamida (8:1)

Una solución de 10,35 g de 2-o-(2,3-epoxi-propoxi)fenil/acetamida en 50 ml de ciclohexilamina y 50 ml de isopropil alcohol se calienta a reflujo durante 6 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 15,00 g de cristales incoloros residuales, p.f. 131-139°C. Recristalización en acetato de etilo-metanol proporciona 6,31 g de cristales incoloros, p.f. 140-145°C. Recristalización en heptano proporciona hidrato de 2-o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida (8:1) como cristales incoloros, p.f. 144-145°C.

EJEMPLO 6

Preparación de 2-(o-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil)-acetamida

25 Una solución de 15,0 g de 2-o-(2,3-epoxi-propoxi)fe-

5 nil/acetamida y 15,0 g de cicloheptilamina en 250 ml de alcohol isopropílico se calienta a refl ujo durante 4 hr y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 hr. La solución resultante se evapora bajo presión reducida y el residuo incoloro se cristaliza en acetato de etilo para proporcionar 18,7 g de cristales incoloros, p.f. 129-131°C. Recristalización en acetato de etilo proporciona 16,5 g de 2-o-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetamida como cristales incoloros, p.f. 132,5-10 133,5°C.

EJEMPLO 7

Preparación de m-(2,3-epoxipropoxi)fenilacetamida

15 A una solución de 100 ml de epíclorhidrina en 60 ml de etanol se agrega una solución de 15,12 g de m-hidroxifenilacetamida [J. Lange y T. Urbanski, Diss. Pharm. Pharmacol, 20, 607 (1968)] y 10 ml de hidróxido de sodio 10N en 230 ml de etanol absoluto en un período de 15 min. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 8 días, la suspensión resultante se filtra y el filtrado se evapora 20 bajo presión reducida para proporcionar 23,94 g de cristales incoloros residuales. Recristalización en acetato de etilo proporciona 11,62 g de m-(2,3-epoxipropoxi)fenilacetamida como prismas incoloros, p.f. 93-95°C.

EJEMPLO 8

Preparación de 2-m-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil-acetamida

Una solución de 4,14 g de m-(2,3-epoxi-propoxi)-fe-
5 nilacetamida en 20 ml de ciclohexilamina y 20 ml de alco-
hol isopropílico se calienta a reflujo durante 2 hr y lue-
go se evapora bajo presión reducida para proporcionar
6,42 g de cristales incoloros residuales, p.f. 134-135°
C. Recristalización en acetato de etilo y luego en bence-
10 no proporciona 2-m-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)
fenilacetamida como cristales incoloros, p.f. 132-133,5°
C. De manera similar, ciclohexilamina proporciona 2-(m-
(3-ciclobutilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil)acetamida, y
ciclododecilamina proporciona 2-m-(3-ciclododecilamino-2-hi-
15 droxi-propoxi)fenilacetamida.

EJEMPLO 9

Preparación de 2-p-(2,3-epoxi-propoxi)fenilacetamida

A una solución de 150 ml de epíclorhidrina en 90 ml
de etanol absoluto se agrega, con agitación, una solución
20 de 22,6 g de p-hidroxifenilacetamida H. Salkowski,
Berichte, 22, 2141 (1889) y 15 ml de hidróxido de sodio
10N en 345 ml de etanol absoluto en un período de 15
min. La solución se deja reposar a temperatura ambiente
durante 18 hr y luego se filtra. La torta de filtro se
25 lava con agua para proporcionar 22,7 g de cristales in-

coloros, p.f. 166-168°C. Recristalización en acetato de etilo-etanol proporciona 2- \sqrt{p} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \sqrt{p} -acetamida como placas incoloras, p.f. 168-170°C.

EJEMPLO 10

5 Preparación de 2- \sqrt{p} -(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \sqrt{p} -acetamida

10 Una solución de 5,00 g de 2- \sqrt{p} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \sqrt{p} -acetamida y 20,0 g de ciclopentilamina en 180 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 4 hr y luego se filtra en caliente. La torta de filtro se lava con 20 ml de alcohol isopropílico y los filtrados combinados se enfrían y se filtran para proporcionar 8,40 g de 2- \sqrt{p} -(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil \sqrt{p} -acetamida como agujas incoloras, p.f. 155-158°C.

EJEMPLO 11

15 Preparación de 2- \sqrt{p} -(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \sqrt{p} -acetamida

20 Una solución de 10,36 g de 2- \sqrt{p} -(2,3-epoxipropoxi)fenil \sqrt{p} -acetamida en una mezcla de 50 ml de ciclohexilamina, 50 ml de alcohol isopropílico y 25 ml de metanol se calienta a reflujo durante 1 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar cristales incoloros residuales. Estos se disuelven en ácido clorhídrico y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se hace básica con hidróxido de sodio y la mezcla se fil-

25

tra y la torta de filtro se lava con agua para proporcionar 13,78 g de cristales incoloros, p.f. 154-155°C. Recristalización en acetato de etilo proporciona 10,12 g de 2-p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]acetamida como cristales incoloros, p.f. 154-155°C.

EJEMPLO 12

Preparación de 2-p-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]acetamida

Una solución de 4,90 g de 2-p-(2,3-epoxi-propoxi)fenil]acetamida y 5 ml de cicloheptilamina en 100 ml de alcohol isopropílico y 20 ml de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 4 hr. Enfriamiento y filtración proporciona 3,84 g de cristales incoloros, p.f. 163-165°C. Recristalización en etanol proporciona 2,89 g de 2-p-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]acetamida como cristales incoloros, p.f. 163-163,5°C.

EJEMPLO 13

Preparación de o-(2,3-epoxi-propoxi)hidrocinamida

A una solución de 170 g de epiclorhidrina en 100 ml de etanol se agrega, con agitación, una solución de 29,2 g de o-hidroxi-hidrocinamida [E. Marui, Science Reports Tohoku Imp. Univ., 17. 695 (1928)] y una solución de 18,5 ml de hidróxido de sodio 10N en 300 ml de etanol en un período de 1 hr. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 48 hr, la mezcla se filtra

para eliminar 9,30 g de cloruro de sodio y el filtrado se
evapora bajo presión reducida. El residuo cristalino in-
coloro se disuelve en diclorometano y la solución se la-
va con hidróxido de sodio 1N y con agua y luego se seca
5 sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se eva-
pora bajo presión reducida para proporcionar 38,38 g de
cristales incoloros. Una muestra de estos se recristali-
za en acetato de etilo para proporcionar α -(2,3-epoxi-
propoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f.
10 43-55°C.

EJEMPLO 14

Preparación de hemihidrato de homifumarato de α -(3-ci-
clopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 11,05 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hi-
drocinamamida y 10,0 g de ciclopropilamina en 50 ml de
15 alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 4 hr
y luego se evapora bajo presión reducida para proporcio-
nar 13,45 g de un aceite incoloro residual. Una solución
de este aceite y 2,90 g de ácido fumárico en etanol se di-
20 luye con éter y se filtra para proporcionar 0,27 g de
 α -(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida
como cristales incoloros, p.f. 95-97°C.

EJEMPLO 15

Preparación de α -(3-ciclobutilamino-2-hidroxi-propoxi)-
25 hidrocinamamida

Una mezcla de 5,35 g de clorhidrato de ciclobutilamina y 10,00 g de o(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida en 50 ml de etanol y 5 ml de hidróxido de sodio 10N se calienta a reflujo durante 6 hr. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar 13,04 g de residuo cristalino incoloro. Este se recristaliza en acetato de etilo y luego se disuelve en ácido clorhídrico diluido y la solución nebulosa se extrae con acetato de etilo. La solución acuosa se hace básica con hidróxido de sodio y la mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y filtración y evaporación bajo presión reducida proporciona 4,20 g de residuo cristalino incoloro, p.f. 125°-128°C. Esto se cromatografía sobre gel de sílice, se leviga con cloroformo-metanol (6:1) dosificando el efluente a 275 nm. Recolección del corte correspondiente al primer pico proporciona, con evaporación bajo presión reducida, 4,90 g de residuo cristalino incoloro, p.f. 129-131°C. Esto se recristaliza en acetato de etilo-metanol para proporcionar 2,05 g de o-(3-ciclobutilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 131-133°C.

EJEMPLO 16

Preparación de hemifumarato de o-ciclopentilamino-2-hidroxipropoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 11,05 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 8,52 g de ciclopentilamina en 50 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 4 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 15,01 g de aceite incoloro residual. Una solución del aceite y 2,90 g de ácido fumárico en etanol absoluto se enfría y se filtra para proporcionar cristales incoloros que, luego de dos recristalizaciones en etanol, proporcionan 9,73 g de α -(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida hemifumarato, como cristales incoloros, p.f. 170-171°C.

EJEMPLO 17

Preparación de α -(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida hidrato (4:1) e hemifumarato

Una solución de 6,64 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida en 75 ml de ciclohexilamina se calienta a reflujo durante 6 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 12,09 g de aceite incoloro residual. Esto se recristaliza al reposar y se recristaliza dos veces con etanol para proporcionar 5,21 g de α -(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida hidrato (4:1) como cristales incoloros, p.f. 140-141°C. Una solución de estos cristales y 1,89 g de ácido fumárico en etanol absoluto caliente se enfría y se filtra para proporcionar cristales incoloros, p.f. 187-189°C. Recrista-

lización en etanol proporciona 4,60 de hemifumarato de o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 187-189°C.

EJEMPLO 18

5 Preparación de N-(ciclohexilmetil)-o-hidroxihidrocinamamida

A una solución de 100,0 g de hidrocumarina en 150 ml de etanol absoluto se agregan 84,7 g de (ciclohexilmetil)amina en un periodo de 30 min con agitación intermitente, durante lo cual la temperatura se eleva a 70°C.

10 La solución se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 61,35 g de cristales incoloros residuales, p.f. 113-115°C.

Recristalización en etanol absoluto proporciona N-(ciclohexilmetil)-o-hidroxihidrocinamamida como cristales
15 incoloros, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 19

Preparación de N-(ciclohexilmetil)-o-(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida

A una solución de 200 ml de epiclorhidrina en 120
20 ml de etanol absoluto se agrega, con agitación, una solución de 52,27 g de N-(ciclohexilmetil)-o-hidroxihidrocinamamida y 20 ml de hidróxido de sodio 10N en 460 ml de etanol absoluto en un periodo de 30 min. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 4 días, la
25 mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida. El

residuo se suspende en cloroformo y se lava con hidróxido de sodio diluido y luego con agua. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y la solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 57,00 g de una mezcla de aceite incoloro y cristales como residuo. Esto se tritura con hexano y se filtra para proporcionar 54,35 g de cristales incoloros, p.f. 59-60°C. Recristalización en etanol proporciona N-(ciclohexilmetil)-o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 60-61°C. Cuando N-(ciclohexilmetil)-2-(p-hidroxifenil)acetamida, obtenida por reacción de metil-2-(p-hidroxifenil)acetato con (ciclohexilmetil)amina, se hace reaccionar con epiclorhidrina como se describió anteriormente, se produce N-(ciclohexilmetil)-2-p-(2,3-epoxipropoxi)fenilacetamida. Igualmente, N-(ciclohexilmetil)-p-hidroxihidrocinamamida, obtenida por reacción de metil p-hidroxihidrocinamato con (ciclohexilmetil)amina, proporciona N-(ciclohexilmetil)-p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida.

EJEMPLO 20

Preparación de N-ciclohexilmetil-o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida

Una solución de 6,34 g de N-(ciclohexilmetil)-o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida en 20 ml de ciclohexilamina se calienta a reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 7,96 g de cristales

incolores residuales, p.f. 127-129°C. Dos recristalizaciones en acetato de etilo-metanol proporcionan N-ciclohexilmetil-o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocina-
5 (ciclohexilmetil)-2-[o-(2,3-epoxi-propoxi)fenil]acetamida como se describe en el ejemplo 13, se hace reaccionar con ciclooctilamina, se produce N-(ciclohexilmetil)-2-[p-(3-ciclooctilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]acetamida.

EJEMPLO 21

10 Preparación de 4-(o-hidroxihidrocinamoil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida

A una solución de 47,2 g de N,N-dietil-1-piperacinacetamida en 50 ml de etanol se agregan 35,0 g de hidrocumarina, proporcionando una reacción exotérmica que hace que la temperatura se eleve a 40°C. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 18 hr, la mezcla de
15 reacción se evapora bajo presión reducida para proporcionar 4-(o-hidroxihidrocinamoil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida como un jarabe color ámbar oscuro.

EJEMPLO 22

20 Preparación de 4-[o-(2,3-epoxi-propoxi)hidrocinoil]-N,N-dietil-1-piperacinacetamida

La 4-(o-hidroxihidrocinamoil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida de 35,0 g de dihidrocumarina se convierte
25 en la sal de sodio disolviéndola en 150 ml de hidróxido

de sodio 10N. La sal se extrae en 1 lt de cloroformo y el extracto se seca sobre tamices moleculares (3A) y se filtra. Evaporación del filtrado bajo presión reducida proporciona 83,4 g de la sal de sodio de 4-(o-hidroxihidrocinamoil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida como un jarabe de color ambar oscuro. Una solución de 77,6 de esta sal y 116 g de epiclorhidrina en 125 ml de etanol se deja reposar durante 18 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción filtrada se extrae con dos porciones de 250 ml de éter y dos porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y la solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 4-(o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamoil)-N,N-dietil-piperacin-acetamida como un jarabe oscuro. Cuando 4-(m-hidroxifenil)-acetil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida, obtenida por reacción de metil 2-(m-hidroxifenil)acetato con N,N-dietil-1-piperacinacetamida, se hace reaccionar con epiclorhidrina como se describió anteriormente, se produce {2-(m-(2,3-epoxipropoxi)-fenil)acetil}-N,N-dietil-1-piperacinacetamida.

EJEMPLO 23

Preparación de diclorhidrato de 4-(o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)-hidrocinamoil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida

Una solución de 17,3 g de 4-(o-(2,3-epoxipropoxi)

5 hidrocinaoilo]-N,N-dietil-1-piperacinacetamida y 4,25 g de ciclohexilamina en 100 ml de isopropílico alcohol se somete a reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe oscuro. El jarabe se disuelve en 15 ml de etanol y se agregan 20 ml de cloruro de hidrógeno 6,5N en etanol. La adición de éter y filtración proporciona 20,1 g de un material gomoso que se cristaliza tres veces en metanol-éter para proporcionar 3,19 g de diclorhidrato de 4-[o(3-ciclohexil-2-hidroxi-
10 xipropoxi)hidrocinaoilo]-N,N-dietil-1-piperacinacetamida como cristales incoloros p.f. 205-208°C desc. Cuando 4-(2-[m-(2,3-epoxipropoxi)fenil]acetil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida se hace reaccionar con 1-adamantilamina, como se describió anteriormente, se produce 4-(2-[m-(3-adamantilamino-2-hidroxi-
15 propoxi)fenil]acetil)-N,N-dietil-1-piperacinacetamida.

EJEMPLO 24

Preparación de hemifumarato de o-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-
propoxi)-hidrocinaoilo]-N,N-dietil-1-piperacinacetamida

20 Una solución de 11,05 g de o-(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinaoilo]-N,N-dietil-1-piperacinacetamida y 22,64 g de cicloheptilamina en 50 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 1 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 16,54 g de un aceite amarillo residual. Una
25 solución del aceite y 2,90 g de ácido fumárico en etanol

absoluto se enfría y se filtra para proporcionar 13,52 g de cristales incoloros, p.f. 196-198°C. Recristalización en etanol-metanol proporciona 10,49 g de hemifumarato de o-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida
5 como cristales incoloros, p.f. 196-198°C.

EJEMPLO 25

Preparación de hemifumarato de o-(3-ciclooctilamin-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 11,05 g de o-(2,3-epoxi-propoxi)-hidrocinamamida y 12,72 g de ciclooctilamina en 50 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 1 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 16,85 g de aceite incoloro residual. Una solución del aceite y 2,90 g de ácido fumárico en etanol absoluto caliente se enfría y se filtra para proporcionar 9,54 g de o-(3-ciclooctilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida hemifumarato como cristales incoloros, p.f. 194,5-195,5°C.
10
15

EJEMPLO 26

Preparación de hemifumarato de o-(3-ciclononilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 2,21 g de o-(2,3-epoxi-propoxi)-hidrocinamamida y 1,41 g de ciclononilamina en 10 ml de isopropílico alcohol se calienta a reflujo durante 4 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 3,79 g de un aceite residual incoloro. Una solución de este aceite y la cantidad equivalente de ácido fumá-
20
25

rico en etanol absoluto se enfría y se filtra para proporcionar cristales incoloros, p.f. 166-168°C. Recristalización en etanol absoluto-metanol-éter proporciona hemifumarato α -(3-ciclononilamino-2-hidroxiopropoxi)-hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 175-176°C.

EJEMPLO 27

Preparación de hemifumarato de α -(3-ciclodecilamino-2-hidroxiopropoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 4,42 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 3,00 g de ciclodecilamina en 20 ml de isopropílico alcohol se calienta a reflujo durante 6 hr. A la solución resultante se agrega una solución de 1,12 g de ácido fumárico en 15 ml de etanol absoluto caliente y la solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 hr y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar 11,7 g de un jarabe incoloro. El jarabe se tritura con acetona y se cristaliza en etanol para proporcionar 4,00 g de hemifumarato de α -(3-ciclodecilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocinamamida como agujas incoloras, p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 28

Preparación de sesquihidrato de hemifumarato de α -(3-cicloundecilamino-2-hidroxiopropoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 11,05 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 8,45 g de cicloundecilamina en 50 ml

de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 3 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 20,0 g de aceite incoloro residual. A una solución de 9,80 g del aceite en 100 ml de etanol absoluto caliente se agrega 1,45 g de ácido fumárico y la solución resultante se evapora bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cristaliza en acetona para proporcionar 1,65 g de cristales incoloros, p.f. 170-178°C. Recristalización en etanol-metanol proporciona 0,85 g de sesquihidrato de hemifumarato de o-(3-cicoundecilamino-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 189-190°C.

EJEMPLO 29

Preparación de hemifumarato de o-(2-hidroxi-3-(exo-2-norbornilamino)-propoxi)hidrocinamida

Una solución de 11,05 g de o-(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 11,11 g de exo-2-norbornilamina en 50 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 16,14 g de un vidrio de color paja pálido residual. Una solución del vidrio y 2,82 g de ácido fumárico en etanol absoluto caliente se enfría y se filtra para proporcionar 12,17 g de cristales incoloros p.f. 183-185°C. Recristalización en metanol proporciona 6,37 g de hemifumarato de o- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(exo-2-norbornilamino)propoxi)

xi/hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 185-186°
C.

EJEMPLO 30

5 Preparación de hidrato de hemifumarato (4:1) y hemihidra-
to de clorhidrato de o-3-(1-adamantilamino)-2-hidroxi-
xi/hidrocinamamida

Una solución de 11,05 g de o-(2,3-epoxipropoxi)-hidro-
cinamamida y 7,57 g de 1-adamantilamina en 50 ml de alco-
hol isopropílico se calienta a reflujo durante 1 hr y lue-
10 go se filtra. Al filtrado caliente, se agregan 2,90 g de
ácido fumárico y la solución resultante se enfría y se
filtra para proporcionar cristales incoloros. Recrista-
lización en etanol proporciona 16,15 g de hidrato de he-
mifumarato de o-3-(1-adamantilamino)-2-hidroxi-
15 xi/hidrocinamamida (4:1) como cristales incoloros, p.f. 240-
241°C. Una muestra de 10,00 g de esto se disuelve en
ácido clorhídrico diluido y la solución luego se hace
básica con hidróxido de sodio. Esto se extrae con cloro-
formo y el extracto se seca sobre sulfato de magnesio.
20 La solución filtrada se evapora bajo presión reducida
para proporcionar 4,43 g de aceite incoloro y este se
disuelve en 25 ml de etanol absoluto al cual se agrega
2 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 6,5N. A esto se
agregan 200 ml de éter y el líquido sobrenadante se de-
25 canta, dejando una goma incolora que luego se tritura

con éter para proporcionar una masa semicristalina. Esta se rocristaliza en alcohol isopropílico-éter para proporcionar 0,83 g de hemihidrato de clorhidrato de α -(3-(1-adamantilamino)-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida como agujas incoloras p.f. 131-134°C.

EJEMPLO 31

Preparación de α -(2-hidroxi-3-(1-indanilamino)propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 5,53 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 3,33 g de 1-indanilamina en 25 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 6 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 10,09 g de un residuo cristalino incoloro, p.f. 89-136°C. Esto se rocristaliza en acetato de etilo-heptano y luego en acetato de etilo para proporcionar 1,80 g de α -(2-hidroxi-3-(1-indanilamino)propoxi)-hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 146-148°C.

EJEMPLO 32

Preparación de α -(3-(ciclohexilmetil)amino)-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 5,53 g de α -(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida y 2,83 g de (ciclohexilmetil)amina en 25 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 6 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 8,84 g de una mezcla residual incolora de acei-

te y cristales. Recristalización en acetato de etilo proporciona 3,15 g de α {3-[(ciclohexilmetil)amino]-2-hidroxi-propoxi}hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 116-118°C.

5

EJEMPLO 33

Preparación de N-ciclohexil- α -hidroxihidrocinamamida

A una solución de 100,0 g de hidrocumarina en 150 ml de etanol se agrega, con agitación, 74,4 g de ciclohexilamina en un período de 10 min y la mezcla resultante se enfría a 0°C y se filtra para proporcionar 105,0 g de cristales incoloros, p.f. 155-156°C. Recristalización en etanol proporciona N-ciclohexil- α -hidrocinamamida como prismas incoloros, p.f. 155-156°C.

10

EJEMPLO 34

15

Preparación de N-ciclohexil- α -(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida

A una solución de 250 ml de epiclorhidrina en 150 ml de etanol, se agrega con agitación, una solución de 61,83 g de N-ciclohexil- α -hidroxihidrocinamamida y 25 ml de hidróxido de sodio 10N en 575 ml de etanol absoluto en un período de 30 min. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 4 días, la suspensión resultante se evapora bajo presión reducida para proporcionar una mezcla incolora residual de cristales y aceite. Una suspensión en cloruro de metileno se lava con agua y la ca-

20

pa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 76,48 g de cristales blancuzcos residuales, p. f. 75-80°C. Recristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 19,00 g de N-ciclohexil-o-(2,3-epoxipropoxi) hidrocinnamamida como cristales incoloros, p.f. 82-85°C. Cuando N-ciclohexil-m-hidroxihidrocinnamamida, obtenida por reacción de metil m-hidroxihidrocinnamato con ciclohexilamina, se hace reaccionar con epiclorhidrina, como se describió anteriormente, se produce N-ciclohexil-m-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinnamamida.

EJEMPLO 35

Preparación de N-ciclohexil-o-(3-isopropilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinnamamida

Una solución de 7,59 g de N-ciclohexil-o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinnamamida en 25 ml de isopropilamina y 25 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 9,97 g de cristales incoloros residuales, p.f. 150-152°C. Dos recristalizaciones en acetato de etilo proporcionan 5,44 g de N-ciclohexil-o-(3-isopropilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinnamamida como cristales incoloros, p.f. 150-152°C. Cuando N-ciclohexil-m-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinnamamida se hace reaccionar con iso-propilamina, se produce N-ciclohexil-m-(3-isopropilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinnamamida.

EJEMPLO 36

Preparación de N-ciclohexilmetil-p-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida

5 Una solución de 6,34 g de N-(ciclohexilmetil-p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida en 20 ml de isopropilamina se calienta bajo reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida para dar 7,21 g de cristales incoloros residuales, p.f. 135-137°C. Dos recristalizaciones en acetato de etilo proporcionan N-ciclohexil-metil-p-(3-10 isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 138-139°C. Cuando N-(ciclohexilmetil)-p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida como se describió en el Ejemplo 13 se hace reaccionar con isopropilamina, se produce N-ciclohexilmetil-p-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-hidrocinamamida. 15

EJEMPLC 37

Preparación de m-hidroxicinamamida

20 Una solución de 24,4 g de m-hidroxibenzaldehído, 41,2 g de ácido malonámico, y 10 ml de piperidina en 600 ml de piridina se calientan a 95°C durante 2 hr. La solución resultante se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo oleoso color castaño. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico diluido, y la suspensión cristalina resultante se filtra para proporcionar 25 29,85 g de cristales color canela, p.f. 187-189°C.

Recristalización en etanol-agua proporciona 24,00 g de m-hidroxicinamamida [W.J. Hartman, R.I. Akawie, y W. G. Clark, J. Biol. Chem., 216, 507 (1955)] como cristales color canela, p.f. 193-195°C.

5

EJEMPLO 38

Preparación de m-hidroxihidrocinamamida

10

Una solución de 16,32 g de m-hidroxicinamamida en 375 ml de metanol se hidrogena sobre 1,0 g de óxido de platino a 2,11 kg/cm² y temperatura ambiente durante 45 min. Luego de eliminarse el catalizador por filtración, el filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar 16,86 g de cristales de color ámbar residuales. p.f. 126-129°C. Recristalización en etanol-metanol proporciona 11,22 g de m-hidroxihidrocinamamida como cristales color canela, p.f. 127-129°C.

15

EJEMPLO 39

Preparación de m-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida

20

A una solución de 50 ml de epíclorhidrina en 30 ml de etanol absoluto se agrega, con agitación, una solución de 8,26 g de m-hidroxihidrocinamamida y 5 ml de hidróxido de sodio 10N en 115 ml de etanol absoluto en un período de 30 min. La suspensión resultante se evapora bajo presión reducida para proporcionar una mezcla incolora residual de aceite y cristales. Una

suspensión de esta mezcla en cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 9,77 g de residuo cristalino ceroso incoloro. Una muestra se recristaliza en acetato de etilo-hexano para proporcionar m-(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 58-60°C.

EJEMPLO 40

Preparación de m-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida

10

Una solución de 3,00 g de m-(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida en 15 ml de ciclohexilamina se calienta a reflujo durante 6 hr y luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar 3,46 g de residuo cristalino incoloro, p.f. 123-126°C. Recristalización en acetato de etilo-nctanol proporciona m-(3-ciclohexilamina-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 123-126°C. En una manera similar, cicloheptilamina proporciona m-(3-cicloheptilamino-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida y 1-indanilamina proporciona m- $\sqrt{3}$ -(1-indanilamino)-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida.

15

20

EJEMPLO 41

Preparación de p-hidroxicinamamida

Una solución de 24,4 g de p-hidroxibenzaldehído, 41,2 g de ácido malonámico, y 10 ml de piperidina en

25

600 ml de piridina se calienta a 95°C durante 2 hr y luego se evapora bajo presión reducida. El aceite residual color castaño se tritura con 100 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico. La suspensión cristalina resultante se filtra para proporcionar 27,0 g de cristales color canela, p.f. 185-187°C. Recristalización en agua proporciona 23,7 g de p-hidroxicinamamida [E. Fischer y O. Nouri, Ber. 50, 619 (1917)] como cristales color rosado, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 42

Preparación de hidrato p-(2,3-epoxipropoxi)cinamamida (8:1)

A una solución de 50 ml de epíclorhidrina en 30 ml de etanol se agrega, con agitación, una solución de 5,00 g de p-hidroxicinamamida y 3,1 ml de hidróxido de sodio 10N en 100 ml de etanol absoluto. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 20 hr, la mezcla se evapora bajo presión reducida y los cristales incoloros residuales se lavan con agua y se secan en aire para proporcionar 6,40 g de hidrato de p-(2,3-epoxipropoxi)cinamamida (8:1) como cristales de color canela pálido, p.f. 163-167°C. Igualmente, la reacción de m-hidroxicinamamida con epíclorhidrina proporciona m-(2,3-epoxipropoxi)cinamamida.

EJEMPLO 43

Preparación de p-(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-propoxi)-
cinamamida.

5 Una suspensión de 2,19 g de p-(2,3-epoxi-propoxi)-ci-
namamida en 0,90 g de ciclopentilamina y 25 ml de metanol
absoluto se deja reposar a temperatura ambiente durante
2 hr, en cuyo momento se agregan 9 ml de ciclopentilamina
y la suspensión luego se calienta a reflujo durante 2 1/2
10 hr. La solución resultante se evapora bajo presión reduci-
da para proporcionar 2,96 g de cristales de color crema,
p.f. 143-146°C. Esto se recristaliza en etanol absoluto
para proporcionar 2,31 g de p-(3-ciclopentilamino como
cristales incoloros, p.f. 143-146°C. Reacción de m-(2,3-
epoxi-propoxi)cinamamida, descrita en el Ejemplo 42, con
15 ciclopropilamina proporciona m-(3-ciclopropilamino-2-hi-
droxi-propoxi)cinamamida, mientras que la reacción con ci-
cloundecilamina proporciona m-(3-cicoundecilamino-2-hidro-
xi-propoxi)cinamamida.

EJEMPLO 44

20 Preparación de clorhidrato de p-(3-ciclopentilamino-2-hi-
droxi-propoxi)-hidrocinamamida

25 Una solución de 5,00 g de p-(3-ciclopentilamino-2-
hidroxi-propoxi)cinamamida en 150 ml de etanol absoluto
se reduce, en presencia de 0,500 g de paladio sobre car-
bón vegetal al 10%, con hidrógeno a 2,81 kg/cm² durante

4 hr. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado incoloro se evapora bajo presión reducida hasta un volumen de 5 ml. A esto se agrega 3,5 ml de ácido clorhídrico etanólico 5, 3 N y se agrega éter para precipitar el producto puro. El precipitado se elimina por filtración y se cristaliza en etanol para proporcionar 2,1 g de clorhidrato de p-(3-ciclopentilamino-2-hidroxiopoxi)hidrocinnamida, como cristales incoloros, p.f. 155-157°C.

EJEMPLO 45

10 Preparación de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopoxi)-cinamamida

Una solución de 21,9 g de p-(2,3-epoxipropoxi)-cinamamida y 25 ml de ciclohexilamina en 500 ml de isopropílico alcohol se calienta a reflujo durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta un residuo sólido incoloro. El residuo se cristaliza en acetato de etilo y se recrystaliza en etanol para proporcionar 13,5 g de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopoxi)cinamamida como cristales de color crema, p.f. 159-160°C.

EJEMPLO 46

Preparación de clorhidrato de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopoxi)-hidrocinnamamida

Una solución de 5,00 g de p-(3-ciclohexilamino-2-

5 hidroxipropoxi)cinamanida en 100 ml de etanol se reduce en presencia de 0,500 g de paladio sobre carbón vegetal al 10%, con hidrógeno a $2,81 \text{ kg/cm}^2$ durante 4 hr. El catalizador se elimina por filtración y se agrega al filtrado 3,5 ml de ácido clorhídrico etanólico 5,3 N. La solución incolora resultante se evapora bajo presión reducida hasta un residuo incoloro que se cristaliza en etanol y luego se recrystaliza en etanol para proporcionar 1,26 g de clorhidrato de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi) hidrocina-
10 manida como cristales incoloros, p.f. 166-168,5° C.

EJEMPLO 47

Preparación de p-hidroxihidrocina-manida

15 Una solución de 16,32 g de p-hidrocicina-manida en 250 ml de etanol, se hidrogena sobre 2,0 g de óxido de platino a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 6 hr. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar 15,97 g de cristales incoloros residuales, p.f. 105-112°C.
20 Recrystalización en cloroforno-acetato de etilo proporciona 9,22 g de p-hidroxihidrocina-manida [H. Hlasiwetz, Annalen, 102, 145 (1857)] como cristales incoloros, p.f. 127-131°C.

EJEMPLO 48

25 Preparación de hidrato de p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocina-manida (8:1)

A una solución de 50 ml de epíclorhidrina en 30 ml de etanol absoluto se agrega, con agitación, una solución de 8,26 g de p-hidroxihidrocinamamida y 5 ml de hidróxido de sodio 10N en 115 ml de etanol absoluto. Luego de dejar
5 reposar a temperatura ambiente durante 6 días, la mezcla se evapora bajo presión reducida para proporcionar un residuo cristalino incoloro que se recrystaliza en acetato de etilo-cloroformo para proporcionar 7,31 g de hidrato de p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamamida (8:1) como cristales
10 incoloros, p.f. 127-129°C.

EJEMPLO 49

Preparación de hemihidrato de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-
propoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 2,00 g de hidrato de p(2,3-epoxipropoxi)-hidrocinamamida (8:1) en 10 ml de ciclohexilamina se calienta a 95°C durante 5 hr y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar 2,63 g de cristales cerosos residuales. Recrystalización en acetato de etilometanol, proporciona 2,00 g de hemihidrato de p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-
15 propoxi)-hidrocinamamida como cristales incoloros, p.f. 118-121°C. En una manera similar, ciclononilamina proporciona p-(3-ciclononilamino-2-hidroxi-
20 propoxi)hidrocinamamida, y exo-2-norbornilamina proporciona p- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(exo-2-norbornilamino)propoxi/hidrocinamamida,
25

EJEMPLO 50

Preparación de 1- $\overline{\text{O}}$ -(3-aminopropil)fenoxi $\overline{\text{I}}$ -3-ciclohexil-amino-2-propanol

5 A una solución de 20,0 g de hidrato de $\underline{\text{O}}$ -(3-ciclohexil-amino-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida (4:1) en 700 ml de tetrahidrofurano seco, bajo una atmósfera de argón se agrega en porciones 10,0 g de hidruro de aluminio litio en porciones durante el curso de 1 hr, y luego la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 20

10 hr. La mezcla se enfría y se agrega lentamente 25 ml de etanol absoluto, seguido por la adición sucesivamente de 100 ml de tetrahidrofurano acuoso al 20% y 50 ml de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con tetrahidrofurano, y los filtrados

15 combinados se evaporan bajo presión reducida. El líquido residual se trata nuevamente con 5,00 g de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano seco en reflujo. El producto siruposo se destila bajo presión reducida para proporcionar 12,0 g de 1- $\overline{\text{O}}$ -(3-aminopropil)fenoxi $\overline{\text{I}}$ -3-ciclohexil-amino-2-propanol como un líquido incoloro, p.e.

20 185-190°C (0,1 mm) que se cristaliza para proporcionar cristales incoloros, p.f. 65,5-67°C. Igualmente, $\underline{\text{O}}$ -(3-ciclononil-amino-2-hidroxi)propoxi)hidrocinamamida descrita en el Ejemplo 20 proporciona 1- $\overline{\text{O}}$ -(3-amino-propil)fenoxi $\overline{\text{I}}$ -3-ciclononil-amino-2-propanol, y 2- $\overline{\text{m}}$ -(3-ciclobutil-amino-2-hidroxi)propoxi)fenil $\overline{\text{I}}$ acetamida, des-

25

cripta en el Ejemplo 4, proporciona 1- \overline{m} -(2-aminoetil)fenoxi- $\overline{7}$ -3-ciclobutilamino-2-propanol, y 2- \overline{p} (3-ciclopentilamino-2-hidroxipropoxi)fenil- $\overline{7}$ acetamida, descripta en el Ejemplo 6 proporciona 1- \overline{p} -(2-aminoetil)fenoxi- $\overline{7}$ -3-ciclopentilamino-2-propanol.

EJEMPLO 51

Preparación de 1-ciclohexilamino-2- \overline{o} -(3-morfolinopropil)fenoxi- $\overline{7}$ -2-propanol

A 1,00 g de 1- \overline{o} -(3-aminopropil)fenoxi- $\overline{7}$ -3-ciclohexilamino-2-propanol y 0,350 g de bicarbonato de sodio en tolueno se agrega 0,25 ml de 2,2'-dicloroetiléter y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 hr. La mezcla se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe amarillo y se precipita. El residuo se mezcla con 10 ml de agua y luego se extrae con dos porciones de 25 ml de cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y el extracto filtrado se evapora bajo presión reducida para proporcionar 1,78 g de un jarabe residual de color amarillo pálido. El jarabe se cromatografía sobre 25 g de gel de sílice utilizando metanol para el desarrollo. Los primeros 200 ml de levigado proporcionan 0,680 g de cristales y luego de evaporación. La cristalización en 10 ml de heptano proporciona 0,530 g de 1-ciclohexilamino-3- \overline{o} -(3-morfolinopropil)fenoxi-2-propanol como cristales granulares de color amarillo pálido,

p.f. 72-74°C. Igualmente, 1-[o-(3-aminopropil)fenoxi]-3-ciclononilamino-2-propanol proporciona 1-ciclononilamino-3-[o-(3-morfolinopropil)fenoxi]-2-propanol, y 1-[m-(2-aminoetil)fenoxi]-3-ciclobutilamino-2-propanol proporciona 1-ciclobutilamino-3-[m-(2-morfolinoetil)fenoxi]-2-propanol, y 1-[p-(2-aminoetil)fenoxi]-3-ciclopentilamino-2-propanol proporciona 1-ciclopentilamino-3-[p-(2-morfolinoetil)fenoxi]-2-propanol.

EJEMPLO 52

10 Preparación de clorhidrato de o-(2-acetoxi-3-ciclohexilaminopropoxi)-hidrocinamamida

Una solución de 9,00 g de hidrato de o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamamida (4:1) en 25 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 6,5N se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe de color amarillo pálido. El jarabe se calienta a reflujo con 25 ml de cloruro de acetilo durante 2 hr y la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de o-(2-acetoxi-3-ciclohexilamino-propoxi)hidrocinamamida como un residuo cristalino incoloro.

EJEMPLO 53

Preparación de clorhidrato de o-(2-acetoxi-3-ciclohexilaminopropoxi)-hidrocinamonitrilo

25 Clorhidrato de o-(2-acetoxi-3-ciclohexilaminopropoxi)hidrocinamonitrilo, a partir de 9,00 g de cuartohi-

drato de α -(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocina-
namida, se somete a reflujo con 10 ml de oxiclورو de fós-
foro en 50 ml de benceno seco durante 2 hr. La mezcla de
reacción se evapora bajo presión reducida para proporcio-
5 nar clorhidrato de α -(2-acetoxi-3-ciclohexilaminopropo-
xi)hidrocinaonitrilo como un jarabe de color ámbar oscu-
ro.

EJEMPLO 54

Preparación de clorhidrato de α -(3-ciclohexilamino-2-hi-
droxiopropoxi)hidrocinaonitrilo

10 Clorhidrato de α -(2-acetoxi-3-ciclohexilaminopropo-
poxi)hidrocinaonitrilo, a partir de 9,00 g de hidrato
de α -(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocinaonamida
(4:1), se disuelve en 200 ml de metanol saturado con amoníaco.
15 Luego de 18 hr la solución se evapora bajo presión
reducida hasta un jarabe de color ámbar oscuro que con-
tiene algún precipitado. Esto se suspende en agua y se
extrae con dos porciones de 100 ml de cloroformo. Los
extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio,
20 se filtran, y el filtrado se evapora bajo presión reduci-
da para proporcionar 12,8 g de un jarabe de color ámbar
pálido. El jarabe se disuelve en 10 ml de ácido clorhídri-
co etanólico 6,5N y se agrega éter. La filtración propor-
ciona 4,44 g de cristales color canela, p.f. 161-165°C.
25 Cristalización en 50 ml de etanol proporciona 3,72 g de

clorhidrato de o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamonitrilo como cristales granulares incoloros, p. f. 165,5-166,5°C.

EJEMPLO 55

5 Preparación de o-acetoxihidrocinamamida

o-hidroxihidrocinamamida, a partir de 60,0 g de hidrocumarina, se disuelve en una mezcla de 50 ml de anhídrido acético y 25 ml de piridina, proporcionando una reacción exotérmica. Luego de dejar reposar durante 18 hr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora hasta un jarabe. El jarabe se mezcla con cantidades iguales de cloroformo y agua y se agita durante 2 hr. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con un volumen igual de cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados se secan sobre sulfato de magnesio y la solución filtrada se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe que se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo para proporcionar 68,3 g de o-acetoxi-hidrocinamamida como cristales granulares incoloros, p.f. 68-70°C.

20 EJEMPLO 56

Preparación de o-acetoxihidrocinamonitrilo

A una solución de 31,6 g de o-acetoxihidrocinamamida en 250 ml de benceno se agrega 25 ml de oxiclóruo de fósforo. La solución resultante se calienta a reflu-

jo durante 2,5 hr y luego se evapora bajo presión reducida hasta un jarabe de color amarillo pálido, que se agita vigorosamente con una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de benceno. La fase acuosa se extrae con 100 ml de benceno y los extractos de benceno combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se tratan con carbón vegetal activo. La solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 28,4 g de un residuo cristalino incoloro, que se recristaliza en etanol-éter para proporcionar 16,0 g de o-acetoxihidrocinamonitrilo como agujas incoloras, p.f. 57,5-59°C.

EJEMPLO 57

Preparación de o-hidroxihidrocinamonitrilo

Amoníaco anhidro se burbujea durante 10 min a través de una solución de 14,0 g de o-acetoxihidrocinamonitrilo en 200 ml de metanol. Luego de 18 hr a 5°C la solución se evapora bajo presión reducida para proporcionar 11,2 g de un aceite amarillo pálido. El aceite se mezcla con 50 ml de cloroformo, 50 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 10N, y la fase acuosa se lava con 25 ml de cloroformo. La fase acuosa se acidifica agregando 25 ml de ácido clorhídrico 5N y luego se extrae con dos porciones de 25 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, y la solución filtrada se evapora bajo presión reducida para

proporcionar 11,2 g de un aceite amarillo pálido. Una destilación proporciona 8,53 g de o-hidroxihidrocina-
monitrilo como un líquido incoloro, p.e. 124-126°C (0,2 mm),

EJEMPLO 58

5 Preparación de o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocina-
monitrilo

A una solución de 6,00 g de o-hidroxihidrocina-
monitrilo y 5 ml de hidróxido de sodio 10N en 50 ml de etanol
se agrega una solución de 23,1 g de epiclorhidrina en 50
ml de etanol. Luego de dejar reposar durante 18 hr a tem-
peratura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el
precipitado se lava con etanol. El filtrado y lavado com-
binado se evaporan bajo presión reducida para proporci-
onar 9,38 g de un líquido color rosado. Esto se suspende
en 100 ml de agua y se extrae con dos porciones de 100
ml de éter. Los extractos combinados se secan sobre sul-
fato de magnesio, y el extracto filtrado se evapora bajo
presión reducida para proporcionar 8,83 g de un líquido
inoloro. Una destilación proporciona 6,34 g de o-(2,3-
epoxipropoxi)hidrocina-
monitrilo como un líquido incolo-
ro, p.e. 137-139°C (0,5 mm). Igualmente, p-hidroxihidro-
cinamonitrilo proporciona p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocina-
monitrilo, y 2-(m-hidroxifenil)acetoneitrilo proporciona
2-(m-(2,3-epoxipropoxi)fenil)acetoneitrilo.

EJEMPLO 59

25 Preparación de o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-
propoxi)-
hidrocina-
monitrilo

o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamonitrilo se deja reaccionar con ciclohexilamina en alcohol isopropílico en reflujo para proporcionar o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamonitrilo. Igualmente ciclopropilamina proporciona o-(3-ciclopropilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamonitrilo, y ciclononilamina proporciona o-(3-ciclononilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamonitrilo.

Reacción de p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamonitrilo descrito en el Ejemplo 47 con ciclobutilamina proporciona p-(3-ciclobutilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamonitrilo y con 1-adamantilamino proporciona p-[3-(1-adamantilamino)-2-hidroxipropoxi]hidrocinamonitrilo. Reacción de 2-[m-(2,3-epoxipropoxi)fenil]acetoneitrilo con cicloheptilamina proporciona 2-[m-(3-cicloheptilamino-2-hidroxipropoxi)fenil]acetoneitrilo.

EJEMPLO 60

Preparación de etil o-hidroxihidrocinamato

A una solución de 14,8 g de hidrocumarina en 75 ml de etanol absoluto se agregan 15,5 ml de ácido clorhídrico etanólico 6,48N. Luego de 18 hr a temperatura ambiente, la solución incolora se evapora hasta un jarabe que se disuelve en 250 ml de éter y se extrae con dos porciones de 25 ml de agua. La capa de éter se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta un jarabe

cristalizante. Cristalización en éter-hexano proporciona 10,3 g de etil o-hidroxihidrocinamato como cristales granulares incoloros, p.f. 35-36°C. R. Pschorr y H. Einbeck, Ber., 38, 2067 (1905), indican un p.f. 34°C.

5

EJEMPLO 61

Preparación de etil o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamato

A una solución de 109,6 g de etil o-hidroxihidrocinamato en 1 lt de etanol absoluto se agregan 57 ml de hidróxido de sodio 10N. Esta solución se agrega, en porciones durante 30 min, a una solución de 250 ml de epiclorhidrina en 150 ml de etanol absoluto. Luego de dejar reposar durante 18 hr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta un aceite residual de color amarillo pálido. Una solución del aceite en 500 ml de éter se extrae con 100 ml de agua. La capa acuosa se lava con 200 ml de éter y las capas de éter combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se destila bajo presión reducida para proporcionar 92,9 g de etil o-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamato como un líquido incoloro, p.e. 143-146°C (0,2 mm).

10

15

20

EJEMPLO 62

Preparación de etil p-(2,3-epoxipropoxi)hidrocinamato

A una solución de 332 g de etil *p*-hidroxihidrocinamato [E. Fischer y O. Nouri, Ber., 50, 611 (1917)] y 220 ml de hidróxido de sodio 10N en 1 lit de etanol se agregan 800 ml de epíclorhidrina. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 18 hr, la mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con etanol. El filtrado y lavado combinado se evaporan bajo presión reducida hasta un residuo gelatinoso blanco. Esto se lava con 1 lit de agua y luego se disuelve en 1 lit de cloroformo. La solución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida hasta 379 g de aceite. Una destilación proporciona 272 g de un líquido incoloro, p. e. 162-165°C (0,05 mm). Una redestilación de esta fracción proporciona etil *p*-(2,3-epoxi-propoxi)hidrocinamato como un líquido incoloro, p.e. 152-154°C (0,04 mm). Igualmente, metil 2-(*m*-hidroxifenil)-acetato proporciona metil 2-(*m*-(2,3-epoxipropoxi)fenil)acetato.

EJEMPLO 63

Preparación de etil *p*-(3-ciclohexilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamato

A una solución de 116 g de etil *p*-(2,3-epoxi-propoxi)hidrocinamato en 250 ml de alcohol isopropílico se agrega una solución de 50,0 g de ciclohexilamina en 150 ml de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 hr y luego se evapora bajo presión redu-

cida hasta un jarabe cristalizantes. El producto cuando se
cristaliza en acetato de etilo para proporcionar 82,7 g
de etil p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinama-
to como agujas incoloras, p.f. 65-68°C. Recristalización
5 de 5,00 g en acetato de etilo proporciona 4,50 g de agu-
jas incoloras, p.f. 69-70°C. Igualmente, ciclopropilami-
na proporciona etil p-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi-propo-
xi)hidrocinamato, y ciclononilamina proporciona etil p-
(3-ciclononilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinamato.

10 Reacción de metil 2-m-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil/ace-
tato con ciclopentil amina proporciona metil 2-m-(3-ciclo-
pentilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil/acetato.

EJEMPLO 5A

15 Preparación de etil o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-pro-
poxi)hidrocinamato

20 Una solución de 203,5 g de etil o-(2,3-epoxi-propo-
xi)hidrocinamato y 89,10 g de ciclohexilamina en 1000 ml
de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 2
hr y luego se evapora bajo presión reducida hasta un re-
siduo cristalino. Recristalización en éter-hexano propor-
ciona 177,0 g de cristales incoloros. Una porción de
10,0 g se recristaliza en éter para proporcionar 8,60 g
de etil o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinama-
to como cristales incoloros, p.f. 82-83°C.

EJEMPLO 65

Preparación de hemifumarato de 1-ciclohexilamino-3- \sqrt{o} (3-hidroxi-propoxi)-fenoxi-2-propanol

5 Una solución de 6,00 g de etil o-(3-ciclohexil-amino-2-hidroxi-propoxi)hidrocinaurato en 50 ml de tetrahydrofurano seco se se agrega en un periodo de 30 min a tetrahydrofurano seco en reflujo que contiene 1,30 g de hidru-
10 ro de aluminio litio. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 hr y luego se enfría y se agregan 2 ml de etanol absoluto, seguido por la adición sucesiva, du-
15 rante 1 hr, de 10 ml de tetrahydrofurano acuoso al 20% y 100 ml de hidróxido de sodio 2,5N. La mezcla se agita durante 18 hr a temperatura ambiente y se filtra, y la torta de filtro se lava con tetrahydrofurano. El filtrado
20 y lavado combinado se evaporan bajo presión reducida para proporcionar un residuo oleoso. El aceite se disuelve en 10 ml de etanol absoluto y se agrega una solución de 1,00 g de ácido fumárico en 15 ml de etanol absoluto. Luego de 3 hr, una filtración proporciona 5,24 g de hemifumarato
de 1-ciclohexilamino-3- \sqrt{o} -(3-hidroxi-propil)fenoxi-2-propa-
nol como cristales incoloros, p.f. 168-169°C.

EJEMPLO 66

Preparación de hemifumarato de 1-ciclohexilamino-3- \sqrt{p} (3-hidroxi-propil)-fenoxi-2-propanol

25 A una solución de 6,00 g de etil p-(3-ciclohexil-2-

hidroxipropoxi)hidrocinamato en 100 ml de tetrahidrofurano seco se agrega 1,3 g de hidruro de aluminio litio en un periodo de 30 min y luego se calienta bajo reflujo durante 2 1/2 hr. La mezcla se enfría y se agregan 2 ml de etanol absoluto, con agitación, seguido por la adición sucesiva de 10 ml de tetrahidrofurano acuoso al 20% y 6 ml de hidróxido de sodio 2,5N. Luego de agitar durante 18 hr a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se evaporan bajo presión reducida hasta un residuo oleoso. Cristalización en acetato de etilo-hexano y luego en éter proporciona 4,56 g de cristales incoloros, p.f. 41-45°C. La adición de 0,870 g de ácido fumárico y 10 ml de etanol absoluto a una solución de estos cristales en 10 ml de etanol absoluto y filtración proporciona 2,00 g de cristales incoloros, p.f. 161-168°C. Dos recrystalizaciones en etanol proporcionan 1,13 g de henifumarato de 1-ciclohexilamino-3- \sqrt{p} -(3-hidroxipropil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -2-propanol como cristales incoloros, p.f. 166-196°C. Igualmente, etil p -(3-ciclopropilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamato descrito en el Ejemplo 52, proporciona 1-ciclopropilamino-3- \sqrt{p} -(3-hidroxipropil)fenoxi $\sqrt{7}$ -2-propanol, y etil p -(3-ciclononilamino-2-hidroxipropoxi)hidrocinamato, como se describió en el Ejemplo 52, proporciona 1-ciclononilamino-3- \sqrt{p} -(3-hidroxipropil)

fenoxi-2-propanol, y metil 2-(3-ciclopentilamino-2-hidroxi-2-propoxi)-fenilacetato, descrito en el Ejemplo 52, proporciona 1-ciclopentilamino-3-(2-hidroxi-2-propoxi)-fenol.

EJEMPLO 67

Preparación de clorhidrato de ácido o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-2-propoxi)hidrocínámico

5
10
15
20
25

3 Una solución de 5,00 g de etil o-(2-hidroxi-3-ciclohexilaminopropoxi)hidrocínámico y 15 ml de hidróxido de sodio 10N en 100 ml de etanol absoluto se somete a reflujo durante 20 hr y luego se evapora bajo presión reducida hasta un residuo pastoso. Una solución acuosa del residuo se extrae con dos porciones de 100 ml de benceno y con tres porciones de 75 ml de cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinan, se secan (3A tamices moleculares), y se evaporan bajo presión reducida para proporcionar 5,50 g de una espuma. La espuma se tritura con 20 ml de ácido clorhídrico 5N y la suspensión resultante se evapora bajo presión reducida hasta una mezcla residual de aceite y cristales. Esto se extrae con 50 ml de acetona, y se agregan 25 ml de éter al extracto de acetona filtrado. Una filtración proporciona 3,33 g de o-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-2-propoxi)hidrocínámico clorhidrato de ácido, como cristales de color rosado pálido, p.f. 127-128°C.

EJEMPLO 68

Preparación de hidrato de ácido p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocinámico (4:1)

5 Una solución de 4,00 g de etil p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)hidrocinamato y 15 ml de hidróxido de sodio 10N en 100 ml de etanol se somete a reflujo durante 8 hr. Luego de reposar a temperatura ambiente durante 18 hr, la solución se evapora bajo presión reducida hasta una espuma blanca. La espuma se disuelve en agua y cuando el pH se regula a 6-7 con ácido clorhídrico, se precipita un sólido rosado. Luego de filtración el producto se cristaliza en N,N-dimetilformamida para proporcionar 2,62 g de hidrato de ácido p-(3-ciclohexilamino-2-hidroxiopropoxi)-hidrocinámico (4:1) como cristales incoloros, p.f. 118-120°C.

10

15

EJEMPLO 69

Preparación de 2-(o-hidroxifenil)-N,N-dimetilacetamida

A una solución de 25,0 g de 2-cumarona en 100 ml de etanol se agregan 21,0 g de clorhidrato de dimetilamina y 30 ml de hidróxido de sodio 10N. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 1 hr la solución se evapora bajo presión reducida hasta un residuo color canela. Una suspensión de residuo en 100 ml de ácido clorhídrico 5N se extrae tres veces con cloroformo y los extractos combinados se secan sobre sulfato

20

25

de magnesio. La solución filtrada se evapora bajo presión reducida para proporcionar 23,5 g de cristales rosados, p.f. 80-84°C. Recristalización de una porción de 8,5 g en etanol-éter proporciona 4,3 g de 2-(o-hidroxifenil)-N,N-dimetilacetamida como cristales granulares incoloros, p.f. 91-92,5°C.

EJEMPLO 70

Preparación de 2-(o-(2,3-epoxipropoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida hidrato (4:1)

10 A una solución de 100 g de epiclorhidrina en 250 ml de etanol se agrega, con agitación, una solución de 40,0 g de 2-(o-hidroxifenil)-N,N-dimetilacetamida y 25,6 ml de hidróxido de sodio 10N. Luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 18 hr la suspensión resultante se

15 evapora bajo presión reducida hasta una pasta de color amarillo pálido que se mezcla con 100 ml de bicarbonato de sodio al 5% y luego se extrae con tres porciones de 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y la solución filtrada se eva-

20 pora bajo presión reducida hasta un aceite de amarillo pálido. Trituración con acetato de etilo y filtración proporciona 39,5 g de cristales rosados, p.f. 85-87°C. Recristalización de una porción de 10,0 g en acetato de

25 etilo proporciona 6,30 g de hidrato de 2-(o-(2,3-epoxipropoxi)fenil)-N,N-dimetilacetamida (4:1) como cristales de

color rosado pálido, p.f. 87-88,5°C.

EJEMPLO 71

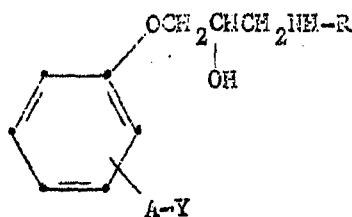
Preparación de clorhidrato de 2-[o-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi)propoxi]-fenil]-N,N-dimetilacetamida

5 Una solución de 15,0 g de hidrato de 2-[o-(2,3-epoxi)propoxi]-fenil]-N,N-dimetilacetamida (4:1) y 5,474 g de ciclopropilamina en 250 ml de alcohol isopropílico se calienta a reflujo durante 3 hr y luego se evapora bajo presión reducida hasta un aceite color rosado que se extrae con 1 lt de éter caliente. La solución filtrada se trata 10 con 2 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 5,3N y, luego de dejar reposar a temperatura ambiente durante 1 hr, se separa por decantación un residuo gomoso incoloro. Cristalización en etanol proporciona 6,12 g de clorhidrato de 15 2-[o-(3-ciclopropilamino-2-hidroxi)propoxi]fenil]-N,N-dimetilacetamida como cristales granulares incoloros, p.f. 164,5-166°C.

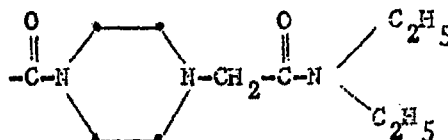
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

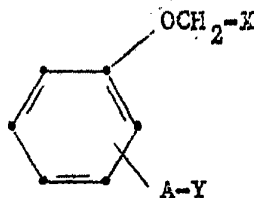
1.- Procedimiento para preparar derivados cicloalquili-
cos de 1-arioxi-3-amino-2-propanoles, de fórmula:



5 en donde R es cicloalquilo de 3 a 11 átomos de carbono, ci-
clohexilmetilo, exo-2-norbornilo, 1-adamantilo, o 1-inda-
nilo; A es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono o vinilén-
no; Y es carbamoilo, ciclohexilcarbamoilo, N,N-dimetilcar-
bamoilo, ciclohexilmetilcarbamoilo, hidroxilamino, ciano,
10 carboxi, alcoxicarbonilo, morfolino, o una porción molecu-
lar de la fórmula:

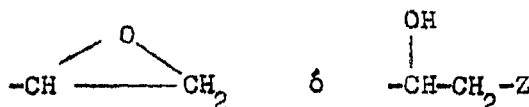


caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fór-
mula:



15

5 en donde A e Y son como se han definido anteriormente aquí con la condición de que el grupo amino está protegido por un radical hidrogenolizable y que el grupo carboxilo está presente como un grupo carboalcoxi inferior y X es una porción molecular de la fórmula:



10 en donde Z es halógeno, alquilsulfonato o arilsulfonato; con una amina de fórmula R-NH₂ en donde R es como se ha definido anteriormente; y, si es necesario, hidrogenolizar el grupo amino protegido o hidrolizar el grupo carboalcoxi inferior.

2.- Procedimiento para preparar derivados cicloalquílicos de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 89 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 JUN. 1976

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

ROMEZ ACEBO Y NOBET
por Firmador L. García Fernández