

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	458-957	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	19-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

F.C. 20.11.78

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 23 314.7	25-5-76	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D / A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-AMINOPROPANOS"

(71) SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 115)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Werner Fritsch, Dr. Ulrich Stache y Prof. Dr. Ernst Lindner

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.809)

Concedido el Ministerio de acuerdo con los datos que constan en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

TGG.

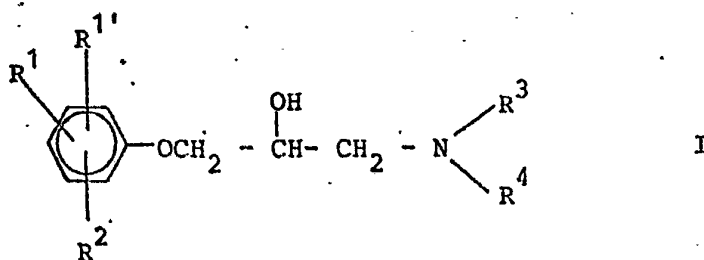
20. JUN 1978

P.- 65.809

1

La presente invención se refiere a nuevos fenol
éteres sustituidos con radicales básicos, de la fórmula I

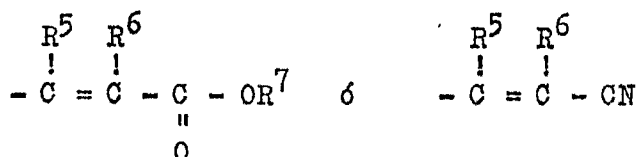
5



10

en la que R^1 y $R^{1'}$ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono, el grupo alilo, un átomo de halógeno, o el grupo nitro, R^2 significa un radical de ácido acrílico o de nitrilo de ácido acrílico de las fórmulas

15

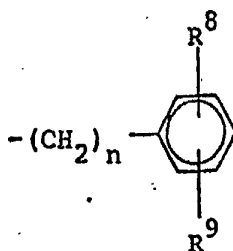


20

en las que R^5 significa hidrógeno, un radical alcohilo con 1-5 átomos de carbono, un radical arilo o aril-(alcohilo inferior) no sustituido o sustituido con un grupo alcohilo o alcoxi inferior, R^6 significa hidrógeno o un radical alcohilo con 1-8 átomos de carbono, R^7 significa hidrógeno, un radical alcohilo inferior o un radical aril-(alcohilo inferior),

25

1 R^3 y R^4 representan conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico con 5-7 miembros, eventualmente
5 sustituido con alcoholo con 1-4 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, u otro átomo de nitrógeno, pudiendo estar el último sustituido con un radical alcoholo, alcoxi, oxalcoholo, acilo o carbalcoxi, en cada caso con 1-5 átomos de carbono, un radical piridilo o un radical fenilo, que a su vez puede estar sustituido una o
10 varias veces con el grupo hidroxilo, con halógeno, o con un radical alcoholo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono, o R^3 representa hidrógeno y R^4 un radical alcoholo u oxalcoholo de cadena recta o ramificada, con 1-8 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alifático, insaturado, de cadena recta o ramificada, con 2-6 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado cicloalifático con 3-6 átomos de carbono, o un radical fenilalcoholeno o fenilalcoholideno de
15 la fórmula

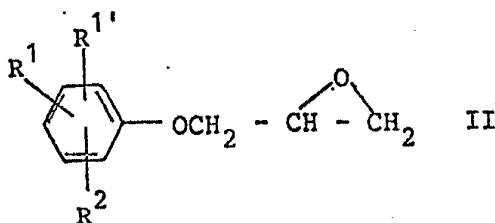


1 en la que n es un número de 1-3, y R⁸ y R⁹ son iguales o
diferentes y significan hidrógeno, un radical alcoxi con
2-3 átomos de carbono o el radical benciloxi, o R⁸ y R⁹
representan conjuntamente el radical bismetilendioxi,
5 así como las sales por adición de ácido, fisiológicamente
compatibles.

La invención abarca tanto las mezclas racémicas
como también los isómeros ópticamente activos individuales,
de la fórmula I.

10 La presente invención se refiere además a un pro-
cedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula
I, que está caracterizado porque
a) un compuesto de la fórmula II

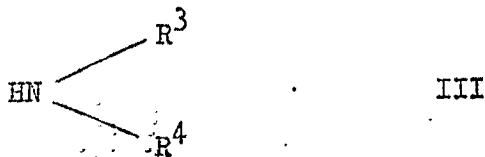
15



20

en la que R¹, R^{1'} y R² tienen los significados mencionados
para la fórmula I, se hace reaccionar con una amina de la
fórmula III

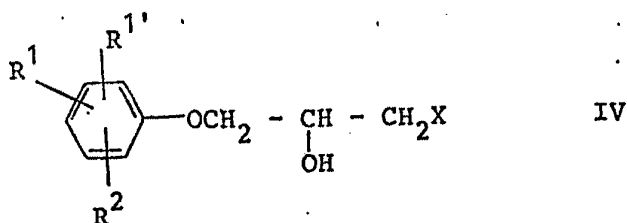
25



1 en la que R^3 y R^4 tienen los significados mencionados para la fórmula I, o

b) un compuesto de la fórmula IV

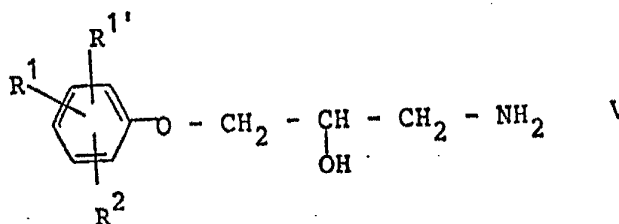
5



10

en la que R^1 , $R^{1'}$ y R^2 tienen los significados mencionados para la fórmula I, y X significa un átomo de halógeno, el radical de ácido sulfúrico o de un ácido sulfónico, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III, o

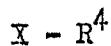
15 c) un compuesto de la fórmula V



20

en la que R^1 , $R^{1'}$ y R^2 tienen los significados mencionados para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VI

25

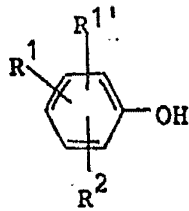


VI

1 en la que R^4 tiene el significado mencionado para la fórmula I, y X tiene el significado mencionado para la fórmula IV, o

d) un fenol de la fórmula VII

5

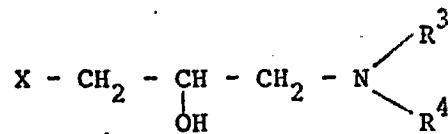


VII

10

en la que R^1 , $R^{1'}$ y R^2 tienen los significados mencionados para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII

15



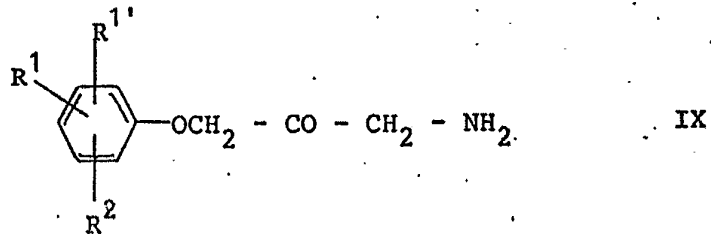
VIII

20

en la que R^3 y R^4 tienen los significados mencionados para la fórmula I, y X tiene el significado mencionado para la fórmula IV, en presencia de un agente fijador de ácidos, o e) un compuesto de las fórmulas V ó IX

25

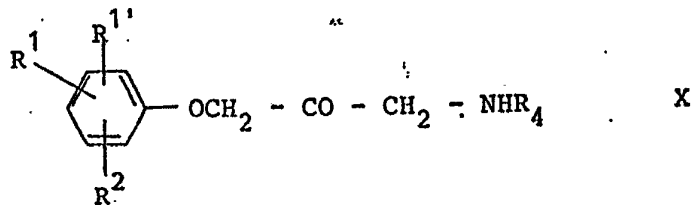
1



5

en la que R^1 , $R^{1'}$ y R^2 tienen los significados mencionados para la fórmula I, se hace reaccionar con una cetona adecuada, y se reduce el producto de condensación, o
f) un compuesto de la fórmula X

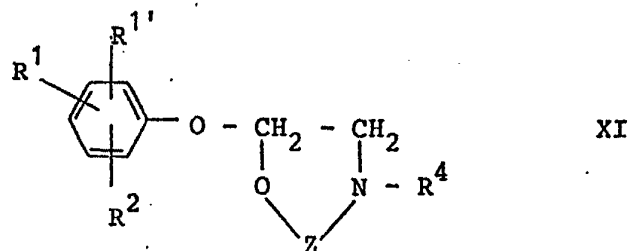
10



15

en la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 y R^4 tienen los significados mencionados para la fórmula I, se reduce, o
g) un compuesto de la fórmula XI

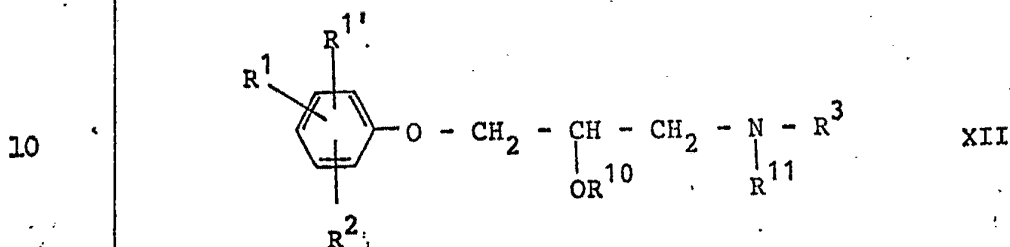
20



25

1 en la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 y R^4 tienen los significados mencio-
 nados para la fórmula I, y Z representa un grupo carbonilo
 o un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo
 fenilo o con uno o dos radicales alcohol inferior, se hi-
 5 droliza, o

h) en un compuesto de la fórmula XII



15 en la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 y R^3 tienen los significados mencio-
 nados para la fórmula I, R^{10} significa hidrógeno, un radi-
 cal acilo inferior, o el radical bencilo, y R^{11} significa
 hidrógeno o el radical bencilo, pero R^{10} y R^{11} no pueden
 significar ambos simultáneamente hidrógeno, se separan los
 20 grupos bencilo por hidrogenación catalítica en presencia
 de metales nobles, y/o se hidroliza el grupo acilo, y los
 compuestos obtenidos según los modos de procedimiento a)
 hasta h) eventualmente se transforman en las sales por adi-
 ción de ácido, fisiológicamente compatibles.

25 De los sustituyentes mencionados son preferidos
 los siguientes: Para R^4 (en el caso de que $R^3 = H$): radi-

1 cales alcoholo, alcoxi u oxalcoholo con 1-5 átomos de car-
bono, en especial radicales ramificados, tales como los ra-
dicales isopropilo o butilo terciario, y además hidrocarbu-
5 ros alifáticos no ramificados, insaturados con 2-4 átomos
de carbono, en especial el radical alilo, hidrocarburos
cicloalifáticos con 4 ó 5 átomos de carbono, en especial el
radical ciclopentilo, así como radicales dialcoxifeniletili-
deno, en especial el radical 5',4'-dimetoxifeniletilideno
y el radical 1-metil-2-3',4'-dimetoxifeniletilideno.

10 En el caso de que R^3 y R^4 formen conjuntamente
con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, son pre-
feridos como sistemas de anillo los de 5 ó 6 miembros, por
ejemplo pirrolidina, piperidina y morfolina, que pueden es-
tar sustituidos una a dos veces con un radical alcoholo in-
15 ferior, o con el radical piridilo. Especialmente preferido
es el anillo de piperazina, que puede estar sustituido jun-
to al segundo átomo de nitrógeno con un grupo alcoholo, al-
coxi, oxalcoholo o acilo con 1-4 átomos de carbono, con un
grupo carbaloxi con 1-5 átomos de carbono, con un radical
20 piridilo, o con un radical fenilo eventualmente sustituido.

Para R^5 : hidrógeno, un radical alcoholo no rami-
ficado con 1-4 átomos de carbono, en es-
pecial los radicales metilo y etilo, y
el radical fenilo,

25 Para R^6 : hidrógeno, un radical alcoholo con 1-4

1

átomos de carbono,

5

Para R^7 : un radical alcoholo con 1-4 átomos de carbono, en especial los radicales metilo, etilo y butilo terciario, así como el radical bencilo.

10

Para R^1 y $R^{1'}$: hidrógeno, radicales alcoholo y alcoxi con 1-3 átomos de carbono, flúor, cloro, así como el grupo nitro.

Como aminas de la fórmula III, entran en consideración para las reacciones según los modos de procedimiento a) y b):

15

1. Aminas primarias, tales como por ejemplo: metilamina, etilamina, isopropilamina, isobutilamina, (butil secundario)-amina, (butil terciario)-amina, 1-metil-propilamina, 2-aminoetanol, 2-metoxi-etilamina, 1-metil-3-hidroxi-propilamina, alilamina, 3-dimetilamino-propilamina, feniletilamina, 3-fenil-propilamina, 1-fenil-etilamina, 1-metil-2-fenil-etilamina, 1-metil-2-(4-metoxi)-feniletilamina, 1-metil-2-(3,4-dimetoxi)-feniletilamina, 3,4-dimetoxi-fenil-etilamina, 3-metoxi-4-etoxi-feniletilamina, 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilamina, 3-metoxi-4-benciloxi-feniletilamina, 3-benciloxi-4-metoxi-feniletilamina, 3,4-metilendioxi-feniletilamina, 2,5-dimetoxi-feniletilamina, 2,4-dimetoxi-feniletilamina, 2,3-dimetoxi-feniletilamina, 3,4,5-trimetoxi-feniletilamina,

25

1 2-metoxi-feniletilamina, 3-metoxi-feniletilamina, 4-meto-
xi-feniletilamina, 3,4-dimetoxi-fenilmetilamina, 2-hidro-
xi-2-fenil-etilamina, 1-metil-2-hidroxi-2-feniletilamina,
3,4-dimetil-feniletilamina, 4-clorofeniletilamina, 3,4-
5 -diclorofeniletilamina, 4-hidroxifeniletilamina, hepta-
minol, ciclopropilamina, ciclopentilamina, ciclohexilami-
na, 2-adamantilamina. Especialmente ventajoso ha resulta-
do ser el empleo de isopropilamina y de (butil terciario)
amina, además de homoveratrilamina.

10 2. Aminas secundarias cíclicas de 5-6 miembros, tales como
por ejemplo: N-fenilpiperazina, N-2'-metilfenilpiperazi-
na, N-3'-metilfenilpiperazina, N-4'-metilfenilpiperazina,
N-2'-metoxifenilpiperazina, N-3'-metoxifenilpiperazina,
N-4'-metoxifenilpiperazina, N-2'-clorofenilpiperazina,
15 N-3'-clorofenilpiperazina, N-4'-clorofenilpiperazina,
N-2'-piridilpiperazina, N-3'-piridilpiperazina, N-4'-pi-
ridilpiperazina, N-2'-hidroxifenilpiperazina, N-3'-hidro-
xifenilpiperazina, N-4'-hidroxifenilpiperazina, N-oxie-
tilpiperazina, N-metilpiperazina, N-etilpiperazina, N-car-
20 bometoxipiperazina, N-carboetoxipiperazina, N-carbo-(2-
-hidroxi-2-metil)-propoxipiperazina, 2-metilpiperazina,
2,6-dimetilpiperazina, 2,6-dimetilpiperidina, 3- β -piri-
dilpiperidina, piperidina, morfolina, así como pirrolidi-
na.

25 La introducción del radical amino según el modo

1 de procedimiento a), se realiza por reacción de ambos com-
ponentes, eventualmente en presencia de disolventes orgáni-
cos, tales como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, iso-
5 propanol, disolventes aromáticos, tales como benceno, to-
lueno, o éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, o
amidas de ácidos carboxílicos, en especial dimetilformami-
da. Según una forma preferida de realización se hacen reac-
cionar entre sí ambos componentes disueltos en alcohol, a
temperatura elevada. Como temperaturas de reacción entran
10 en consideración temperaturas desde la temperatura ambien-
te hasta del punto de ebullición del disolvente.

Los glicidiléteres de la fórmula II utilizados
como sustancias de partida en el modo de procedimiento a)
pueden ser obtenidos según la memoria de la solicitud de
15 patente española Nº 458.958.

Según el modo de procedimiento designado por b),
se utilizan como sustancias de partida los α -halógeno- β -
-hidroxi-propiléteres de la fórmula IV. En lugar del átomo
de halógeno, de preferencia cloro o bromo, en posición α
20 pueden utilizarse también los correspondientes ésteres de
ácido sulfúrico o ésteres de ácidos sulfónicos.

Las sustancias de partida pueden ser obtenidas
también por separación del compuesto epoxídico de la fórmu-
la II con un hidrácido halogenado, o con ácido sulfúrico
25 o un ácido sulfónico. Para la reacción con una amina de la

1 fórmula III se trabaja en presencia o en ausencia de disol-
ventes orgánicos adecuados, tales como alcoholes, por ejem-
plo metanol, etanol, isopropanol, disolventes aromáticos,
tales como benceno, tolueno, o éteres tales como dioxano,
5 tetrahidrofurano, o amidas de ácidos carboxílicos, en espe-
cial dimetilformamida. La reacción puede realizarse a tempe-
raturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebulli-
ción del disolvente; de preferencia, se trabaja a tempera-
tura elevada. Para la fijación del ácido que queda libre,
10 por ejemplo del hidrácido halogenado, se puede trabajar en
presencia de agentes fijadores de ácidos, por ejemplo ami-
nas terciarias, tales como trietilamina, piridina, o de hi-
dróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o
alcalinotérreos. También se puede emplear ventajosamente pa-
15 ra la reacción la amina utilizada en exceso, por ejemplo en
una cantidad doble de la equimolar.

Para el modo de procedimiento designado por c)
se utiliza el derivado de fenoxi-2-hidroxi-1-aminopropano
de la fórmula V.

20 Este puede presentarse también como sal. La reac-
ción con un éster reactivo de la fórmula VI se realiza en
las condiciones de reacción mencionadas en el caso del modo
de procedimiento b). La amina de la fórmula V utilizada como
sustancia de partida es obtenible por ejemplo, por reacción
25 del compuesto epoxídico de la fórmula II con amoníaco. Pue-

1 de ser obtenida también a partir del compuesto halogenado
IV con amoníaco.

5 La preparación de los productos del procedimiento
se hace posible también por el modo del procedimiento desig-
nado por d), en cuyo caso se utiliza el fenol de la fórmula
VII antes mencionado. El fenol puede ser utilizado también
en forma de su sal de un metal alcalino, tal como la sal de
sodio o de potasio. Como componentes de la reacción de la
fórmula VIII se utilizan 1-halógeno-2-hidroxi-3-alcoholami-
10 nopropanos. Se puede también partir de ésteres de ácido sul-
fúrico o de ácidos sulfónicos de 1,2-dihidroxi-3-alcoholami-
nopropanos. La reacción se realiza ventajosamente en presen-
cia de un agente fijador de ácidos, tal como un hidróxido
de un metal alcalino. En medio alcalino, el 1-halógeno-2-
15 -hidroxi-3-alcoholaminopropano utilizado puede transformar-
se de modo intermedio en el correspondiente 1,2-epoxi-propa-
no, que reacciona con el fenol. La reacción puede ser rea-
lizada en presencia o en ausencia de disolventes, tales co-
mo por ejemplo alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, iso-
20 propanol, disolventes aromáticos, tales como benceno, to-
lueno, o éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, o
amidas de ácidos carboxílicos, en especial dimetilformamida,
a temperatura normal o a temperatura elevada hasta del pun-
to de ebullición del disolvente utilizado. Los compuestos
25 de la fórmula VIII utilizados como sustancias de partida son

1 obtenibles, por ejemplo, por reacción de una amina de la fórmula III con epíclorhidrina, a temperaturas bajas.

Según el modo del procedimiento designado por e), la amina de la fórmula V, se hidrogena con una cetona correspondiente al significado de R_4 , en presencia de hidrógeno activado catalíticamente. Como cetonas se pueden mencionar, por ejemplo acetona, metiletílcetona, ciclopropa-
5 nona y ciclohexanona. Como catalizadores se utilizan, por ejemplo, níquel Raney, platino o paladio. Por lo general se trabaja en presencia de un disolvente indiferente, tal
10 como metanol, etanol o isopropanol. Se puede también condensar primero la amina de la fórmula III con la cetona antes mencionada, y reducir a continuación, como se ha indicado anteriormente, la base de Schiff obtenida, eventual-
15 mente sin aislarla. La reducción de la azometina puede realizarse también con boranato de sodio, alanato de litio u otros hidruros metálicos complejos, así como con amalgama de aluminio, de modo habitual.

En el caso del modo de procedimiento e) se obtie-
20 nen sólo los compuestos de la fórmula I, en los que el radical R_4 está unido al átomo de nitrógeno por un átomo de carbono secundario.

El modo de procedimiento, designado por e) puede ser también realizado empleando la aminocetona de la fórmula IX. La realización de la reacción se efectúa de igual mo-
25

1 do que con el aminopropanol de la fórmula V, pero en la re-
ducción, tanto si se hace en una etapa de reacción o des-
pués de la preparación y el eventual aislamiento de la azo-
metina, el grupo cetónico se reduce simultáneamente con el
5 doble enlace de azometina. La preparación de la aminocetona
utilizada como sustancia de partida puede realizarse, por
ejemplo, por oxidación suave del aminopropanol de la fór-
mula V.

10 En el caso del modo de procedimiento designado
por f), la reducción de aminocetonas de la fórmula X puede
ser realizada de nuevo del modo ya descrito en el caso del
modo de procedimiento e), por hidrogenación catalítica. La
reducción del grupo cetónico puede llevarse a cabo también
15 con alanato de litio u otros hidruros metálicos complejos,
o según Meerwein-Ponndorf, con isopropilato de aluminio. La
preparación de las cetonas de la fórmula X puede realizar-
se, por ejemplo, por reacción de correspondientes l-halóge-
no-2-oxo-3-(fenoxi)-propanos con una amina de la fórmula
III.

20 Otra forma de realización del procedimiento según
la invención consiste en la hidrólisis de una oxazolidona
u oxazolidina de la fórmula XI según el modo de procedimien-
to g). Se pueden obtener tales oxazolidonas, por ejemplo,
si correspondientes l-amino-2-hidroxi-3-(fenoxi)-propanos
25 se hacen reaccionar con un derivado reactivo del ácido car-

1 bónico, tal como carbonato de dietilo, éster metílico de
ácido clorocarbónico, o fosgeno, o si una 5-hidroxi-
-oxazolidona-(2), eventualmente sustituida de modo corres-
pondiente en la posición 3, en forma de un éster con un
5 hidrácido halogenado, con ácido sulfúrico o con un ácido
sulfónico, se hace reaccionar con un correspondiente fenolato
de un metal alcalino. Oxazolidinas adecuadas pueden
prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar correspondien-
tes 1-amino-2-hidroxi-3-fenoxi-propanos de la fórmula V con
10 aldehidos o cetonas. Las oxazolidonas u oxazolidinas no sus-
tituidas junto al átomo de nitrógeno pueden ser alcoholadas
con compuestos de la fórmula VI, como se ha descrito en el
modo de procedimiento c). La hidrólisis de estos derivados
de oxazolidona u oxazolidina puede ser realizada en medio
15 ácido o alcalino, por ejemplo por medio de ácido clorhídri-
co diluido, ácido sulfúrico diluido, lejía de sosa diluida
o lejía de potasa diluida. Ventajosamente, para acelerar
la hidrólisis se calienta. La hidrólisis puede ser también
llevada a cabo en presencia de disolventes solubles en agua,
20 por ejemplo de alcoholes inferiores. Los productos del pro-
cedimiento pueden ser también obtenidos a partir de compues-
tos de la fórmula XII, en los que el grupo hidroxilo y/o
el grupo amino secundario están protegidos por los radica-
les R¹⁰ o R¹¹ respectivamente, separando estos grupos pro-
25 tectores. Como grupos protectores entran en consideración

1 radicales acilo o el radical bencilo. La separación del ra-
dical bencilo se lleva a cabo por hidrogenación catalíti-
ca en presencia de metales nobles, tales como paladio o
platino. Si se utilizan compuestos acilados, siendo el ra-
5 dical acilo de preferencia un radical acilo alifático in-
ferior, tal como los radicales acetilo o propionilo, la
separación se realiza hidrolíticamente en medio acuoso,
ácido o alcalino. La preparación de los correspondientes
compuestos bencilados o acilados de la fórmula XII puede
10 ser llevada a cabo según uno de los métodos antes descri-
tos, utilizándose las sustancias de partida correspondien-
tamente aciladas o benciladas. Si hay que preparar sustan-
cias de partida de la fórmula XII, en las que R^2 significa
un radical acilo, se puede acilar por ejemplo el compues-
15 to de la fórmula III, después de lo cual se hacen reaccio-
nar a continuación los correspondientes compuestos acilados,
por el método b), para formar compuestos de la fórmula XII.
Lo mismo es válido para compuestos en los que R^{10} significa
el radical bencilo, realizándose, en lugar de la acilación,
20 la bencilación de los correspondientes compuestos hidroxila-
dos. Si se quiere partir de compuestos de la fórmula XII,
en los que R^{11} significa el radical bencilo, se pueden uti-
lizar según los modos de procedimiento a), b), c), f), ó d),
en lugar de las aminas primarias, los correspondientes com-
25 puestos N-bencílicos. Si se tienen radicales acilo y benci-

1 lo uno junto a otro como R¹⁰ y R¹¹, se pueden separar estos grupos, uno después de otro, en el modo descrito.

En el caso de los modos de procedimiento a), b), d) ó h) puede ser ventajoso a veces combinar directamente la preparación de los compuestos de partida con la reacción posterior, es decir, no aislar de un modo especial las sustancias de partida.

Los productos del procedimiento pueden presentarse como bases libres o en forma de sus sales, y en el caso de que sea necesario, pueden ser purificados por los métodos habituales de tratamiento, por ejemplo por recristalización, o eventualmente por transformación en la base libre y a continuación tratamiento con un ácido adecuado. Los productos del procedimiento pueden ser eventualmente transformados en las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles.

Como ácidos orgánicos se pueden mencionar, por ejemplo:

los ácidos acético, malónico, propiónico, láctico, succínico, tartárico, maleico, fumárico, cítrico, málico, benzoico, salicílico, oxietansulfónico, acetúrico, etilendiaminotetraacético, embónico, así como resinas sintéticas que contienen grupos ácidos.

Como ácidos inorgánicos entran en consideración, por ejemplo:

1 hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

5 Se pueden obtener también los isómeros ópticamente activos de los fenoléteres de la fórmula I racémicos, sustituidos con radicales básicos, si el último se descompone en sus componentes con ácidos ópticamente activos.

10 Como ácidos, que entran en consideración para la preparación de sales ópticamente activas según la invención, se pueden mencionar, por ejemplo: ácido (+) - y (-) tartárico, ácido (+)- y (-)-dibenzoiltartárico, ácido (+)- y (-)-ditoluiltartárico, ácido (+)- y (-)-mandélico, ácido (+)- y (-)-canfórico, ácido (+)-canfo- β -sulfónico, ácido (+)- α -bromocanfo- α -sulfónico y ácido N-(para-nitrobenzoil)-(+)-glutámico. La preparación de las sales ópticamente activas puede realizarse en agua, o en disolventes orgánicos que contienen agua o anhídros. Ha manifestado ser ventajoso el empleo de alcoholes o de ésteres de ácidos orgánicos carboxílicos.

20 Para la preparación de compuestos ópticamente activos, se hace reaccionar el racemato de la base en un disolvente, preferentemente en proporciones cuantitativas molares, con un ácido ópticamente activo, y se aísla la sal ópticamente activa de los compuestos de la fórmula I. En
25 casos determinados se puede utilizar también sólo un semi-

1 equivalente del ácido ópticamente activo, para separar del racemato uno de los antípodos ópticamente activos, así como también se pueden utilizar asimismo también cantidades en exceso de ácido ópticamente activo.

5 Según el tipo de ácido ópticamente activo, el antípoda deseado se puede obtener directamente o a partir de las aguas madres del primer producto cristalizado. A continuación se puede poner en libertad la base ópticamente activa, de modo habitual, a partir de la sal, y esta base
10 ópticamente activa se puede transformar en una sal de uno de los ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles mencionados.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han mostrado
15 en la experimentación con animales, en perros, valiosas propiedades terapéuticas, en especial propiedades β -adrenolíticas, β_1 -adrenolíticas, y/o propiedades hipotensoras y/o propiedades antiarrítmicas, y por consiguiente pueden ser utilizados en la medicina humana, por ejemplo para
20 el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de los vasos coronarios cardíacos, para el tratamiento de arritmias cardíacas y para el tratamiento de la hipertensión.

En especial es de destacar además lo siguiente:
en especial los compuestos de la fórmula I en los que R^4 ,
25 si $R^3 = H$, significa un radical fenilalcoholo, muestran un

1 desdoblamiento terapéuticamente favorable entre el efecto
 bloqueante de los receptores β_1 y β_2 , no siendo bloquea-
 dos los receptores β_2 . Por ejemplo, el producto según el
 ejemplo 15 presenta un efecto simpaticolítico β_1 (con au-
5 sencia de efecto simpaticolítico β_2) esencialmente más fuer-
 te que los ya conocidos 1- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (3,4\text{-dimetoxifeniletíl})\text{-amino} \left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{-} \\ \text{-3-ariloxi-2-propanoles, tales como por ejemplo el clorhi-} \\ \text{-drato de 1-} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (3,4\text{-dimetoxifeniletíl})\text{-amino} \left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right] \text{-3-(meta-tolui-} \\ \text{-loxi)-2-propanol (M.L. Hoefle y otros, J. Med. Chem. 18} \\ 10 (1975), 148).$

 Los productos del procedimiento pueden ser admi-
 nistrados en forma de las bases libres o de sus sales, por
 vía oral en forma de tabletas o grageas, eventualmente mez-
 clados con excipientes y/o estabilizadores farmacéuticos
15 habituales, o por vía parenteral en forma de soluciones,
 en ampollas. Como excipientes para tabletas entran en con-
 sideración, por ejemplo, lactosa, almidón, goma de tragacan-
 to y/o estearato de magnesio.

 Para fines de inyección entra en consideración
20 una dosis aproximada de 2-20 mg, mientras que la dosifica-
 ción por vía oral está entre aproximadamente 6 y 150 mg:
 una tableta individual o una gragea puede contener aproxi-
 madamente 5 a 50 mg de sustancia activa.

 Los compuestos de la fórmula I, en los que R^3 con-
25 juntamente con R^4 y con el átomo de nitrógeno representan

1 un heterociclo, tal como el radical piperazino, piperidino
o morfolino, no sustituidos o sustituidos junto al segundo
átomo de nitrógeno, muestran una reducción significativa
de la presión sanguínea, largamente duradera, también tera-
5 péuticamente deseada, con sólo ligero o incluso ningún blo-
queo de los receptores β .

Compuestos de la fórmula I, en los que R^3 es hi-
drógeno y R^4 un radical hidrocarbonado alifático, ramifica-
do o cicloalifático, se distinguen por un bloqueo general-
10 mente muy fuerte de los receptores β .

Ejemplo 1:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D, L \rangle$ -3- \langle 2-(3-ter-butylami-
no-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

15 7,0 g de nitrilo de ácido $\langle D, L \rangle$ -3- \langle 2-(2,3-oxi-
do-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se calientan a ebullición
bajo reflujo durante 1 1/4 horas en una mezcla de 80 ml de
etanol (al 98 por ciento) y 15 ml de ter-butylamina. A con-
tinuación se concentra hasta sequedad en vacío, y se evapo-
20 ra varias veces con tolueno en vacío. El residuo oleoso de
la destilación (base libre) se disuelve en 50 ml de etanol,
y por adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado,
se ajusta a pH 4, y a continuación se concentra hasta seque-
dad por evaporación en vacío. Por varias operaciones de eva-
25 poración en vacío con tolueno se seca el residuo de la des-

1 tilación, y a continuación se recristaliza en un poco de etanol y éter, y después una vez más en etanol.

Se obtuvieron 7,1 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico, de punto de fusión 155 - 156°C.

Ejemplo 1a:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-ter-butil-}$

 $\text{amino-2-hidroxi-propoxi})\text{-4-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico

10 14,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxi-}$
 $\text{do-propoxi})\text{-4-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico se calientan durante 2 horas sobre baño de vapor, enfriando a reflujo, en 50 ml de etanol y 100 ml de ter-butilamina. Después del trata-
miento realizado como se ha descrito en el ejemplo 1, se
15 obtuvieron 8,6 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$
 $\text{-3-} \langle 2-(3\text{-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi})\text{-4-flúor-fenil} \rangle$
-crotónico de punto de fusión 158 - 159°C.

Ejemplo 1 b:

20 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-}^{\text{X}}\text{,}4\text{-dime-}$

 $\text{toxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi})\text{-4-flúor-fenil} \rangle$ -cro-

tónico

25 14,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxi-}$
 $\text{do-propoxi})\text{-4-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico se calientan durante

1 2 horas sobre baño de vapor, enfriando a reflujo, en 15 ml de etanol con 20,0 g de homoveratrilamina, se tratan como se ha descrito en el ejemplo 6, y se recristaliza el clorhidrato en isopropanol/éter.

5 Rendimiento: 11,4 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}},4^{\text{x}}\text{-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi})-4\text{-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico de punto de fusión 153 - 155°.

Ejemplo 1 c:

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}},4^{\text{x}}\text{-dime-
toxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi})-5\text{-flúor-fenil} \rangle$ -cro-
tónico

12,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-
-propoxi})-5\text{-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico se hacen reaccionar en
15 ml de etanol con 12,0 g de homoveratrilamina, como se describe en el ejemplo 16 e. Los 10,6 g de base libre primeramente obtenidos, de punto de fusión 105 - 107°, se trans-
forman de modo habitual (de modo análogo al ejemplo 1) en
8,8 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}},
20 4^{\text{x}}\text{-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi})-5\text{-flúor-fe-
nil} \rangle$ -crotónico de punto de fusión 145 - 147°.

Ejemplo 1 d:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-ter-butíl-
amino-2-hidroxi-propoxi})-5\text{-flúor-fenil} \rangle$ -crotónico

25 12,0 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -

1 -3- <2-(2,3-óxido-propoxi)-5-flúor-fenil> -crotónico en 50
 ml de etanol se calientan a ebullición bajo reflujo duran-
 te 2 horas con 100 ml de ter-butilamina. Se tratan de mo-
 do habitual (ejemplo 1). El clorhidrato bruto se recrista-
 5 liza en isopropanol/éter y de nuevo en isopropanol.
 Rendimiento: 9,7 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>
 -3- <2-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-5-flúor-fenil>
 -crotónico de punto de fusión 134 - 135°.

Ejemplo 2:

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-morfolino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico.

15 15 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-
 -propoxi)-fenil> -crotónico se calientan a ebullición bajo
 reflujo durante 2 1/4 horas en una mezcla de 90 ml de eta-
 nol y 6,1 g de morfolina. A continuación se trata como se
 ha descrito en el ejemplo 1 y se transforma en el clorhi-
 drato.

20 Se obtuvieron 12,9 g de clorhidrato de nitrilo de
 ácido <D,L> -3- <2-(3-morfolino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -
 -crotónico de punto de fusión 184,5 - 185°.

Ejemplo 3:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-N-fenil-pi-
perazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico.

25 15 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-
 -propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo durante

1 1 1/2 horas en 90 ml de etanol y 11,4 g de N-fenil-piperazina. A continuación se trata como se ha descrito en el ejemplo 1 y se transforma en el clorhidrato.

5 Se obtuvieron 14,0 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N\text{-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico de punto de fusión 177 - 178°.

Ejemplo 4:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-isopropil-amino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico

10 27 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico se hierven a reflujo durante 1 hora en una mezcla de 270 ml de etanol y 60 ml de isopropilamina. A continuación se trata como se ha descrito en el ejemplo 1 y se transforma en el clorhidrato.

15 Se obtuvieron 21,5 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico de punto de fusión 145 - 146°.

Ejemplo 5:

20 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-}2^{\text{H}},\text{-}6^{\text{H}}\text{-dimetilpiperidino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico

25 15 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotónico se hierven a reflujo durante 13 horas en una mezcla de 90 ml de etanol y 8,0 g de 2,6-dimetilpiperidina. se tratan como se ha descrito en el ejemplo 1 y se transforman en el clorhidrato.

1 Se obtienen 12,4 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-2^{\text{x}}, 6^{\text{x}}$ -dimetilpiperidino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotonico de punto de fusión 157 - 158º.

Ejemplo 6:

5 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}}, 4^{\text{x}}$ -dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotonico

19 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3$ -óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotonico se hierven a reflujo durante 5 horas en una mezcla de 100 ml de etanol y 12,7 g de homoveratrilamina. A continuación se trata como se ha descrito en el ejemplo 1 y se transforma en el clorhidrato.

15 Se obtienen 10,8 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}}, 4^{\text{x}}$ -dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotonico de punto de fusión 164 - 165º.

20 De las aguas madres se aísla la base libre de modo habitual (ajustar a alcalinidad, extraer con tolueno, concentrar hasta sequedad en vacío), y por recristalización en tolueno/diisopropiléter se obtienen 1,2 g de la misma, de punto de fusión 88-89º.

Ejemplo 6a:

25 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^{\text{x}}, 4^{\text{x}}$ -dimetoxifeniletil-amino-2-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil \rangle -crotonico

7,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3$ -óxido-

1 -propoxi)-4-metoxi-fenil>-crotónico se calientan sobre ba-
 ño de vapor (bajo reflujo) durante 1 hora en una mezcla de
 7,0 g de homoveratrilamina y 7,0 ml de etanol. La mezcla
 de reacción se ajusta cuidadosamente a pH 3,5 con ácido
 5 clorhídrico concentrado, se introduce con agitación en 5
 litros de agua y se extrae 3 veces con tolueno/acetato de
 etilo. Después, la fase acuosa se ajusta a pH 8-8,5 con bi-
 carbonato de sodio y se extrae de nuevo con tolueno. Los
 extractos básicos se secan, se concentran en el evaporador
 10 rotatorio y la base bruta se transforma en el clorhidrato
 como se ha descrito en el ejemplo 1.

Se obtuvieron 9,4 g de clorhidrato de nitrilo de
 ácido <D,L> -3- <2-(3-3^º, 4^º-dimetoxi-feniletíl-amino-2-
 -hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil> -crotónico de punto de
 15 fusión 169 - 170º.

Ejemplo 7:

Triclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-N- <2^º>-
-piridino-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico
 7 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-
 20 -propoxi)-fenil>-crotónico se hierven a reflujo durante 3
 horas en una mezcla de 70 ml de etanol y 6 g de N-(2-piri-
 dino)-piperazina. A continuación se trata como se ha descri-
 to en el ejemplo 1 y se transforma en el triclorhidrato.

Se obtienen 5,1 g de triclorhidrato de nitrilo de
 25 ácido <D,L> -3- <2-(3-N- <2^º>-piridino-piperazino-2-hidro-

1 xi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 121º.

Ejemplo 8:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3- <2-(3-N- <4-ace-
tilfenil> -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

5 7 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-
-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo durante 3
horas en una solución de 6,8 g de N-(4-piperazino)-acetofe-
nona en 70 ml de etanol. Después se concentró hasta seque-
dad por evaporación en vacío. El residuo oleoso de la des-
10 tilación cristaliza a fondo después de algunas horas. Des-
pués se tritura con un poco de éter y se filtra con suc-
ción. El residuo de la filtración se disolvió en la canti-
dad justamente suficiente de cloroformo, y se mezcló, en
porciones y con agitación, con solución saturada de ácido
15 clorhídrico en cloroformo hasta reacción ácida.

Al cabo de un tiempo breve el diclorhidrato se se-
para de la solución transparente.

Después de la filtración con succión, del lavado
con un poco de cloroformo/acetona y del secado, se obtienen
20 9 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-N-
- <4-acetilfenil> -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -cro-
tónico de punto de fusión 151º.

Ejemplo 9:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-N- <2-meto-
25 xifenil> -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

1 6 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-}$
-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hierven a reflujo durante 3
horas en una solución de 5,5 g de N-(2-metoxi-fenil)-pipe-
5 razina en 60 ml de etanol. A continuación se concentra has-
ta sequedad en vacío, se disuelve en cloroformo y se acidi-
fica con ácido clorhídrico/cloroformo. A continuación se
concentra hasta sequedad en vacío en el evaporador rotato-
rio, y por trituration con un poco de éter se lleva a cris-
talización. Después de la filtración con succión y del se-
10 cado se obtienen 10,5 g de diclorhidrato de nitrilo de áci-
do $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N- \langle 2\text{-metoxifenil} \rangle$ -piperazino-2-hidro-
xi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 171°.

Ejemplo 10:

15 Diclorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N- \langle 2\text{-me-}$
tilfenil \rangle -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

7 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-}$
-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hacen reaccionar y se tra-
tan como se ha descrito en el ejemplo 9, en una mezcla de
6,5 g de N-(orto-toluil)-piperazina y 70 ml de etanol.

20 Se obtienen 10 g de diclorhidrato de nitrilo de
ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N- \langle 2\text{-metil-fenil} \rangle$ -piperazino-2-hi-
droxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 138°.

Ejemplo 11:

25 Diclorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N- \langle me-$
tilpiperazino \rangle -2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

1 7 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-}$
 propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hacen reaccionar y se tratan
 como se ha descrito en el ejemplo 9, con 3 g de N-metilpi-
 perazina en 60 ml de etanol absoluto. El diclorhidrato bru-
 5 to se disuelve en 50 ml de agua y se filtra sobre 3 g de
 carbón activo. El producto filtrado se concentra hasta se-
 quedad, al final en alto vacío. La espuma resultante se
 tritura con éter, se filtra con succión y se seca.

 Se obtienen así 4,9 g de diclorhidrato de nitrilo
 10 de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N-\langle \text{metilpiperazino} \rangle$ -2-hidroxi-
 -propoxi)-fenil \rangle -crotónico fuertemente higroscópico.

 El compuesto muestra en el espectro infrarrojo
 (= IR) bandas características a 2203, 1590, 1435, 1235 y
 745 cm^{-1} .

15 Ejemplo 12:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N-\langle 2\text{-hi-}$
droxi-etil \rangle -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico.

 7 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3\text{-óxido-}$
 -propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hacen reaccionar y se tratan
 20 como se ha descrito en el ejemplo 9, con 4,7 g de N-(2-hidro-
 xietil)-piperazina en 70 ml de etanol absoluto.

 Se obtienen 8,5 g de diclorhidrato de nitrilo de
 ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N-\langle 2\text{-hidroxietil} \rangle$ -piperazino-2-hi-
 droxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 146°.

25 Ejemplo 12 a:

1 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(3-ter-butil-
amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

6,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(2,3-óxido-
-propoxi)-fenil> -crotónico se hacen reaccionar y se tratan
5 como se ha descrito en el ejemplo 1, en 40 ml de etanol con
40 ml de ter-butilamina.

Rendimiento: 6,0 g de clorhidrato de nitrilo de
ácido <D,L> -3- <4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-
-fenil> -crotónico de punto de fusión 186 - 187°.

10 Ejemplo 12 b:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-metoxi-4-(3-
-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

3,4 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-metoxi-4-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo
15 durante 2 1/2 horas con 20 ml de etanol y 40 ml de ter-bu-
tilamina, y se tratan como se ha descrito en el ejemplo 1.

Rendimiento: 4,0 g de clorhidrato de nitrilo de
ácido <D,L> -3- <2-metoxi-4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-pro-
poxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 145 - 146°.

20 Ejemplo 12 c:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-ter-butil-
amino-2-hidroxi-propoxi)-4-metoxi-fenil> -crotónico

5,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-
-propoxi)-4-metoxi-fenil> -crotónico, disueltos en 20 ml
25 de etanol, se calientan a ebullición bajo reflujo durante

1 3 horas, después de adición de 50 ml de ter-butilamina, y a continuación se tratan como se ha descrito en el ejemplo 1.

5 Rendimiento: 4,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3\text{-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi})-4\text{-metoxi-fenil} \rangle$ -crotonico de punto de fusión 144 - 145°.

Ejemplo 13:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(3\text{-N-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotonico

10 10,75 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(2,3\text{-óxido-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -crotonico se hierven a reflujo durante 3 horas en una solución de 8,1 g de fenilpiperazina en 60 ml de etanol.

15 A continuación la mezcla de reacción se enfría con hielo, y después de algún reposo los cristales separados se filtran con succión y se recristalizan en un poco de etanol.

20 Se obtienen 12,9 g de base libre, de punto de fusión 133 - 134°. La base se disuelve a la temperatura ambiente en la cantidad justamente suficiente de acetona, y después se mezcla, con agitación y gota a gota, con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4,5. Después de un breve tiempo se separa el clorhidrato por precipitación. Se filtra con succión y se seca.

25 Se obtienen 13,9 g de clorhidrato bruto de punto

1 de fusión 158 - 160°C.

Por una recristalización en mucho etanol se obtienen 13,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-
- <4-(3-N-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -cro-
5 tónico de punto de fusión 160-161°C.

Ejemplo 14:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(3-morfolino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

10 15,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil> -crotónico se calientan a 80°C durante
4 1/2 horas en una solución de 6,1 g de morfolina en 100
ml de etanol. Después se deja en reposo durante otras 12
horas a la temperatura ambiente. A continuación se concen-
tra hasta sequedad en vacío, y después se evapora 3 veces
15 con tolueno. El residuo de la destilación se disuelve en
un poco de tolueno, y se hace cristalizar por adición de
diisopropiléter. Después de filtración con succión y de
secado, se obtienen 18,0 g de la base libre, de punto de
fusión 79 - 80°C.

20 Después se transforma en el clorhidrato como se
ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 16,4 g de clorhi-
drato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(3-morfolino-2-hi-
droxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 121 -
122°C.

25 Ejemplo 15:

1 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-2^x, 6^x-di-
metilpiperidino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

15 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
 5 -propoxi)-fenil>-crotónico se hierven a reflujo durante
 6 1/2 horas en una solución de 8,0 g de 2,6-dimetilpiperi-
 dina en 100 ml de etanol. A continuación se concentra hasta
 sequedad por evaporación en vacío, y el residuo de la des-
 10 tilación se disuelve en 80 ml de tolueno. Después de adi-
 ción de 300 ml de agua se ajusta a pH 4 con ácido clorhídri-
 co concentrado, con una buena agitación. La fase acuosa se
 mezcla con 80 ml de tolueno de nueva aportación, y con agi-
 tación, se ajusta a pH 10 con lejía de sosa.

15 Se extrae 2 veces con 50 ml de tolueno cada vez,
 y los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, se
 secan sobre sulfato sódico, y se concentran hasta sequedad
 en vacío. Por trituración con diisopropiléter, filtración
 con succión de los cristales resultantes y secado se ob-
 tienen 15,0 g de base libre, de punto de fusión 97 - 98°.

20 A partir de ésta se obtienen, como se ha descri-
 to en el ejemplo 1, 14,5 g de clorhidrato de nitrilo de
 ácido <D,L>-3-<4-(3-2^x, 6^x-dimetilpiperidino-2-hidroxi-
 -propoxi)-fenil>-crotónico de punto de fusión 168 - 169°.

Ejemplo 16:

25 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-3^x, 4^x-dime-
toxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

1 17,5 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(2,3\text{-óxido-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ crotónico se calientan a ebullición bajo
2 reflujo durante 5 horas en una solución de 15,0 g de homo-
3 veratrilamina en 100 ml de etanol. Después del tratamiento
5 habitual (véase ejemplo 1) la base libre bruta se recrista-
liza en etanol/diisopropiléter, y de nuevo en etanol.

Se obtienen 16,1 g de la base libre, de punto de
fusión 141,5 - 142°. A partir de ésta se obtienen, de modo
análogo a como se ha descrito en el ejemplo 1, 13,6 g de
10 clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(3\text{-}3^{\text{X}}, 4^{\text{X}}\text{-dime-}$
toxifeniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico
de punto de fusión 148 - 149°.

Ejemplo 16a:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2\text{-metoxi-4-(3-}3^{\text{X}},$
15 4^X-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -cro-
tónico

6,7 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2\text{-metoxi-}$
-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico en 7 ml de etanol
se hierven a reflujo durante 1 hora con 7,0 g de homovera-
20 trilamina, y se hacen reaccionar como se ha descrito en el
ejemplo 16.

Rendimiento: 6,6 g de clorhidrato de nitrilo de
ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2\text{-metoxi-4-(3-}3^{\text{X}}, 4^{\text{X}}\text{-dimetoxi-feniletíl-ami-}$
no-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión
25 131 - 132°.

1 Ejemplo 16b:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-cloro-4-(3-3^x
4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -cro-
tónico

5 5,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-cloro-4-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo
durante 4 horas con 15 ml de etanol y 5 g de homoveratrila-
mina. A continuación se añaden 50 ml de etanol, se ajusta
a pH 3,5 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de
10 reacción se vierte en 5 litros de agua. Después de extrac-
ción de la fracción neutra con acetato de etilo/tolueno
(2:1), la fase acuosa se alcaliniza débilmente con bicar-
bonato de sodio. Se extrae con tolueno/acetato de etilo
(2 : 1) y la fase orgánica se seca y concentra en el
15 evaporador rotatorio. Por cristalización con tolueno/diiso-
propiléter se obtienen 5,1 g de base libre, de punto de fu-
sión 117 - 119°. Se transforman en el clorhidrato como se
ha descrito en el ejemplo 1.

20 Rendimiento: 4,7 g de clorhidrato de nitrilo de
ácido <D,L> -3- <3-cloro-4-(3-3^x,4^x-dimetoxi-feniletíl-ami-
no-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión
146 - 148°.

Ejemplo 16 c:

25 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-cloro-4-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

1 4,5 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -cloro-4-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hacen reaccionar
 durante 3 horas en 15 ml de etanol, como se ha descrito
 en el ejemplo 6 a, con 50 ml de ter-butilamina, y se tra-
 5 tan como se ha descrito en el ejemplo 1.

Rendimiento: 6,0 g de clorhidrato de nitrilo
 de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -cloro-4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-
 -propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 188 - 189°.

Ejemplo 16 d:

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -flúor-4-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

5,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -flúor-4-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico en 15 ml de etanol
 se hierven a reflujo durante 3 1/2 horas con 50 ml de ter-
 15 -butilamina, y se tratan como se ha descrito en el ejemplo
 1.

Rendimiento: 6,9 g de clorhidrato de nitrilo de
 ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -flúor-4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-pro-
 20 poxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 190 - 191°.

Ejemplo 16 e:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -flúor-4-(3-3^x-
4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -cro-
tónico

10 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3$ -flúor-4-(2,3-
 25 -óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico en 20 ml de etanol y 10,0

1 g de homoveratrilamina se calientan durante 3 1/2 horas sobre baño de vapor, con refrigerante de reflujo. A continuación se tratan como en el ejemplo 16 b. Los 7,9 g obtenidos de base libre, de punto de fusión 111-112°, se transforman, como en el ejemplo 1, en 7,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-flúor-4-(3-3^x,4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico de punto de fusión 163 - 164°.

Ejemplo 16 f:

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-metoxi-4-(3-3^x,4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

15 9,8 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-metoxi-4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-crotónico se calientan durante 2 horas sobre baño de vapor, enfriando a reflujo. A continuación se diluyen con aproximadamente 50 ml de etanol, se ajustan a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se vierte en 5 litros de agua. Los componentes neutros se extraen con tolueno/acetato de etilo.

20 Después, la fase acuosa se hace débilmente básica con bicarbonato de sodio, se extrae con tolueno, y los extractos básicos se concentran hasta sequedad en el evaporador rotatorio, se recristalizan en tolueno/éter y a continuación en etanol.

25 Rendimiento: 7,6 g de la base libre, de punto de

- 1 fusión 115-116°. Se transforma ésta en el clorhidrato de modo habitual (véase ejemplo 1) y éste se recristaliza en etanol/éter y en etanol. Rendimiento: 6,4 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 3-metoxi-4-(3-3^x,4^x-dimetoxi-
5 -feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 110 - 112°.

Ejemplo 16 g:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 3-metoxi-4-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

- 10 7,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 3-metoxi-4-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se calientan a ebullición bajo reflujo durante 1 hora, en una mezcla de 28 ml de etanol y 70 ml de ter-butilamina. Después se trata como se ha descrito en el ejemplo 1.

- 15 Rendimiento: 7,1 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 3-metoxi-4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico de punto de fusión 157 - 158°.

Ejemplo 17:

- 20 Diclorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 4-(3-N-2^x-piridil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico

- 10,75 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- \langle 4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil \rangle -crotónico se hierven a reflujo durante 3 horas en una solución de 8,2 g de piridilpiperazina en 60 ml de etanol. Después se enfría con hielo, los cristales precipitados se recogen y se secan. Los 17,1 g de base, li-
- 25

1 bre, de punto de fusión 131 - 132°, así obtenidos, se trans-
 forman de modo habitual en 15,1 g de diclorhidrato de ni-
 5 trilo de ácido <D,L> -3-<4-(3-N-2^x-piridil-piperazino-2-
 -hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión
 159 - 160°.

Ejemplo 18:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(3-N-4^x-ace-
til-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico
 10 10,75 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(2,3-
 -óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo du-
 rante 4 horas en una solución de 10,2 g de para-piperazina
 cetofenona. La base separada por cristalización después del
 enfriamiento, filtrada con succión y secada (20,1 g, punto
 de fusión 160 - 161°), se ajusta a pH 5 con ácido clorhí-
 15 drico concentrado en 100 ml de etanol absoluto y 30 ml de
 dimetilformamida. El clorhidrato separado por cristaliza-
 ción se recoge y se recrystaliza en caliente en etanol/agua.

Se obtienen 17,7 g de clorhidrato de nitrilo de
 20 ácido <D,L> -3-<4-(3-N-4^x-acetilfenil-piperazino-2-hidro-
 xi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 221 - 222°.

Ejemplo 19:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(3-N-2^x-metoxi-
-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico
 25 10,75 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(2,3-
 -óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo du-

1 rante 5 horas en una solución de 10,3 g de diclorhidrato de
N-(2-metoxifenil)-piperazina en una mezcla de 14,0 ml de
trietilamina y 60 ml de etanol. A continuación se concentra
5 hasta sequedad en vacío, y por adición de etanol se hace
cristalizar la base bruta. Por filtración con succión, y a
continuación lavado con etanol y agua se obtienen, después
del secado, 15,0 g de base libre, de punto de fusión 102 -
103°. Después se transforma de modo habitual (véase ejemplo
1) en el clorhidrato. Después de dos recrystalizaciones en
10 etanol se obtienen 13,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido
do <D,L> -3- <4-(3-N-2^o-metoxi-fenilpiperazino-2-hidroxi-
-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 198 - 199°.

Ejemplo 20:

15 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(3-N-2^o-metil-
-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

10,95 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo durante
3 horas en una solución de 8,8 g de orto-tolilpiperazina en
60 ml de etanol. Después del enfriamiento cristalizan 16,5
20 g de base libre de punto de fusión 104 - 105°. Se transfor-
man en el clorhidrato como se ha descrito en el ejemplo 1.
Después de dos recrystalizaciones subsiguientes en etanol
se obtienen 10,0 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>
-3- <4-(3-N-2^o-metil-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-
25 -fenil> -crotónico de punto de fusión 233 - 234°.

1 Ejemplo 21:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(3-N-3^{xx}-metil-
-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

5 10,75 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(2,3-
-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hacen reaccionar como
se ha descrito en el ejemplo 19, con 8,8 g de meta-tolilpi-
perazina.

10 Después de un tratamiento igual se obtienen a
partir de 16,4 g de la base libre, de punto de fusión 108 -
109°, 14,6 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-
15 <4-(3-N-3^{xx}-metil-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>
-crotónico de punto de fusión 151-152°.

Ejemplo 22:

15 Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(3-N-metil-
-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

20 10,75 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-<4-(2,3-
-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hacen reaccionar, co-
mo se ha descrito en el ejemplo 19, con 5,0 g de N-metil-
-piperazina en 60 ml de etanol, se tratan como se ha des-
crito en el ejemplo 1, y se transforman en el diclorhidra-
to.

25 Se obtienen 11,8 g de diclorhidrato de nitrilo
de ácido <D,L> -3- <4-(3-N-metil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 217 - 218°.

Ejemplo 23:

1 Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-2^o-oxi-
etil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

5 5,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil>-crotónico se hierven a reflujo duran-
te 2 horas en una solución de 3,5 g de hidroxietilpiperazi-
na en 50 ml de etanol. Después de la concentración por eva-
poración hasta sequedad en vacío, se cristaliza en tolueno.
Los 5,7 g de base libre, de punto de fusión 101 - 102° ob-
tenidos, se transforman, como se ha descrito en el ejemplo
10 1, en 6,7 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-
<4-(3-N-2^o-oxietil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
crotónico de punto de fusión 204 - 205°.

Ejemplo 24:

15 Oxalato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-7^o,5^o-dimetil-
-5^o-hidroxi-hexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotóni-
co.

20 8,5 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil>-crotónico se hierven a reflujo durante
2 horas en una solución de 1,6 g de hidróxido sódico y 7,2
g de clorhidrato de heptaminol en 50 ml de etanol. A con-
tinuación se concentra en vacío, el residuo de la destila-
ción se recoge con 85 ml de agua y se ajusta a pH 7 con áci-
do clorhídrico. Se lava dos veces con tolueno y otras dos
veces con acetato de etilo, y la fase acuosa se alcaliniza
25 a pH 10 con lejía de sosa. A continuación se extrae con

1 acetato de etilo/tolueno (1 : 1), los extractos orgánicos se secan y se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío.

5 La base bruta se recoge en etanol y se ajusta a pH 4 con una solución concentrada de ácido oxálico en etanol. Después de filtración con succión y de secado se obtienen 7,7 g de oxalato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <4-(3-7^x,5^x-dimetil-5^x-hidroxi-hexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fusión 155°.

10 Ejemplo 25:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-ter-butil-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico

15 7,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se hierven a reflujo durante 1 hora en una solución de 15 ml de ter-butilamina en 80 ml de etanol absoluto.

Se trata como se ha descrito en el ejemplo 1, y se transforma en el clorhidrato. Se obtienen 5,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <2-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico de punto de fusión 155°.

20 Ejemplo 26:

Clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L> -3- <2-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico

25 30,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L> -3-

1 <2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a refluj
jo durante 3 horas en una mezcla de 30 ml de ter-butilamina
y 150 ml de etanol, Después del tratamiento habitual (véa-
se ejemplo 1) el clorhidrato bruto se disuelve en agua, la
5 solución acuosa se extrae dos veces con tolueno, y la fase
acuosa se mezcla a continuación con solución acuosa concen-
trada de sal común. Con ello cristaliza el clorhidrato de
éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-ter-butilamino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico. Se filtra con succión,
10 se seca en vacío y se recristaliza 2 veces en isopropanol.
Se obtienen 13,8 g de clorhidrato de éster ter-butílico de
ácido <D,L>-3-<2-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
nil>-acrílico de punto de fusión 186 - 187°.

Ejemplo 27:

15 Clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-
3^m,4^m-dimetoxi-fenil-etilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
-acrílico
30,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
20 <2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se calientan a
ebullición bajo reflujo durante 2 horas en una solución de
20,0 g de homoveratrilamina en 60 ml de etanol. Después del
tratamiento habitual (véase ejemplo 1) se obtienen 15,9 g
de clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
25 <2-(3-3^m,4^m-dimetoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
nil>-acrílico de punto de fusión 167 - 168°.

1 Ejemplo 28:

Diclorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<2-
-(3-N-2^x-oxietil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -
-acrílico

5 11,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
<2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a refluj
jo durante 2 horas en una mezcla de 55 g de N-hidroxietil-
piperazina y 60 ml de etanol. A continuación se trata como
se ha descrito en el ejemplo 14, pero aquí a pH = 3 en lu-
10 gar de a pH = 4.

Se obtienen 6,4 g de diclorhidrato de éster ter-
-butílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-N-2^x-oxietil-piperazino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fusión
168º (con descomposición).

15 Ejemplo 29:

Clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-
-N-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico

20 11,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
<2-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a refluj
jo durante 1 hora en una mezcla de 6,5 g de fenilpiperazina
y 50 ml de etanol, y se trata como se ha descrito en el
ejemplo 1. El clorhidrato se recristaliza aquí al final 2
veces en etanol. Se obtienen 6,2 g de clorhidrato de éster
ter-butílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-N-fenilpiperazino-2-
-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fusión 200 -
25

1 201º (con descomposición).

Ejemplo 30:

Clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<4-(3-
-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico

5 15,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
<4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a refluj
jo durante 2 horas en una mezcla de 25 ml de ter-butilamina
y 100 ml de etanol (al 98 por ciento). A continuación se
10 concentra hasta sequedad en vacío, el residuo de la desti-
lación se evapora (en vacío) dos veces con tolueno, y final-
mente se hace cristalizar con diisopropiléter. Se obtienen
16,7 g de base libre, de punto de fusión 107 - 108º. De és-
ta se obtienen, como se ha descrito en el ejemplo 28, 12,3
15 g de clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
<4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de
punto de fusión 192-193º (con descomposición).

Ejemplo 31:

Clorhidrato de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-<4-(3-
3^x,4^x-dimetoxifenil-etilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
20 -acrílico

15,0 g de éster ter-butílico de ácido <D,L>-3-
<4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a refluj
jo durante 8 horas en una solución de 10,5 g de homovera-
trilamina en 80 ml de etanol. Después se trata de modo ha-
25 bitual, y el clorhidrato bruto se disuelve en agua (6 li-

1 tros), se extrae varias veces con tolueno, y la fase acuosa se ajusta a pH 9 con lejía de sosa. A continuación se
5 extrae con tolueno y con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se concentran por evaporación hasta sequedad en vacío, y se hacen cristalizar con diisopropiléter.
10 Se obtienen 6,95 g de base libre, de punto de fusión 100 - 101°. De ella se obtienen, como se ha descrito en el ejemplo 1, 7,4 g de clorhidrato de éster ter-butílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(3-3^x, 4^x$ -dimetoxifeniletilamino-2-
-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -acrílico de punto de fusión 176-177°, que al final había sido recristalizado otras dos veces en etanol.

Ejemplo 32:

15 Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3-fenil-3- $\langle 2-(3-$ -ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -acrílico
5,4 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3-fenil-3- $\langle 2-$
20 $-(2,3$ -óxido-propoxi)-fenil \rangle -acrílico se hierven a reflujo durante 2 horas en una mezcla de 15 ml de ter-butilamina. A continuación se concentra hasta sequedad en vacío, y se evapora dos veces en vacío con tolueno. El residuo de la
25 destilación se hace cristalizar por digestión con tolueno/éter de petróleo. Se obtienen 6,4 g de base libre, de punto de fusión 92 - 93°. De ella se obtienen, como se ha descrito en el ejemplo 1, 5,5 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3-fenil-3- $\langle 2-(3$ -ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi-

1 xi)-fenil > -acrílico de punto de fusión 171 - 172°.

Ejemplo 33:

5 Semioxalato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3- <2-(3-3^x-
4^x-dimetoxifeniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -acrí-
lico

10 5,4 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3- <2-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil > acrílico se hierven a reflujo
 durante 3 horas en una solución de 3,7 g de homoveratril-
 amina en 50 ml de etanol. Después se trata como se ha des-
 crito en el ejemplo 30. La base libre oleosa se transforma
 después, como se ha descrito en el ejemplo 23, en el oxala-
 to. No obstante, en este caso hay que ajustar por adición
 de ácido oxálico a un pH de 6,5. El semioxalato bruto se re-
 cristaliza aún 2 veces en etanol, y se obtienen 4,1 g de
 15 semioxalato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3- <2-(3-3^x,
 4^x- dimetoxifeniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -acrí-
 lico de punto de fusión 172 - 173°.

Ejemplo 34:

20 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3- <2-(3-N-
-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -acrílico

25 6,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3 <2-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil > -acrílico se hierven a reflujo
 durante 2 horas en una solución de 3,5 g de fenilpiperazina
 en 50 ml de etanol. Después se trata como se ha descrito en
 el ejemplo 1, y se transforma en el clorhidrato. Para una

1 purificación adicional se procede como en el ejemplo 30.
La base libre se purificó por cristalización mediante to-
lueno/diisopropiléter. Se obtienen 4,1 g de punto de fu-
sión 102 - 103°. La base libre se transforma de nuevo en
5 el clorhidrato, como se ha descrito en el ejemplo 1. Se
obtienen 4,4 g de doble punto de fusión 85° /184°.

Ejemplo 35:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-fenil-3 <4-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico

10 10,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-fenil-3- <4-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se calientan a ebu-
llición bajo reflujo durante 2 horas en una mezcla de 20
ml de ter-butilamina y 50 ml de etanol. Después se trata
como se ha descrito en el ejemplo 1 y se transforma en el
15 clorhidrato. El clorhidrato bruto se recristalizó finalmen-
te otras 2 veces en etanol. Se obtienen 4,6 g de clorhidra-
to de nitrilo de ácido <D,L>-3-fenil-2 <4-(3-ter-butilami-
no-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico de punto de fusión
233-234°. Las aguas madres etanólicas de la segunda recrís-
talización se concentran hasta sequedad en vacío, y análo-
gamente al ejemplo 30 se transforma en la base libre. Des-
pués de cristalización de la base libre mediante trituración
20 con diisopropiléter, se obtienen aún 1,1 g de base
libre, de punto de fusión 112 - 114°.

25 Ejemplo 36:

1 Oxalato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3-<4-(3-3^x,4^x-
-dimetoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico
co

5 10,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3-<4-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a reflujo
 durante 2 horas en una mezcla de 6,5 ml de homoveratrilami-
 na y 50 ml de etanol. Después se trata como se ha descrito
 en el ejemplo 30. La base libre oleosa se transforma después
 en el oxalato, como se ha descrito en el ejemplo 23. Se ob-
 10 tienen 4,9 g de oxalato de nitrilo de ácido <D,L>-3-fenil-
 -3-<4-(3-3^x,4^x-dimetoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-
 -fenil>-acrílico de punto de fusión 124 - 125°.

Ejemplo 37:

15 Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3-<4-(3-
-N-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico

10,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-fenil-3-<4-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven a reflujo
 durante 2 horas en una solución de 5,9 g de fenilpiperazina
 en 50 ml de etanol. Después del tratamiento de modo análogo
 20 al ejemplo 1, se obtienen 6,8 g de diclorhidrato de nitrilo
 de ácido <D,L>-3-fenil-3-<4-(3-N-fenilpiperazino-2-hidro-
 xi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fusión 189 - 190°.

Ejemplo 38:

25 Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3-<4-(3-
-N-<2-hidroxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
acrílico

1 10,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-fenil-3-<4-
 --(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se hacen reaccionar
 y se trata de modo análogo al del ejemplo 36, con 4,7 g
 de N-hidroxietil-piperazina en 50 ml de etanol. Se obtie-
 5 nen 9,8 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-
 -fenil-3 <4-(3-N- <2-hidroxietil> -piperazino-2-hidroxi-
 -propoxi)-fenil> -acrílico de punto de fusión 164 - 165º.

Ejemplo 39:

10 Clorhidrato de éster metílico de ácido <D,L> -3- <4-(3-3^º,
 4^º-dimetoxifeniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrí-
lico

15 6 g de éster metílico de ácido <D,L> -3- <4-(2,3-
 -óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se hierven a reflujo du-
 rante 2 1/2 horas en una solución de 4,7 g de homoveratril-
 amina en 60 ml de etanol absoluto, y después se trata como
 se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 6,2 g de clor-
 hidrato de éster metílico de ácido <D,L> -3- <4-(3-3^º,4^º-
 -dimetoxifeniletílamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acríli-
 co de punto de fusión 162º.

20 Ejemplo 40:

Clorhidrato de éster metílico de ácido <D,L> -3- <4-(3-(1,5-
-dimetil-5-hidroxi)-hexilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -
-acrílico

25 5,5 g de éster metílico de ácido <D,L> -3- <4-(2,3-
 -óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se hierven a reflujo du-

1 rante 4 horas en una solución de 4,6 g de clorhidrato de
 6-amino-2-metil-2-heptanol (clorhidrato de heptaminol) y
 1,02 g de hidróxido sódico en 70 ml de etanol absoluto.
 Después se trata como se ha descrito en el ejemplo 1. Para
 5 la recristalización de la base libre y para la cristaliza-
 ción del clorhidrato se utiliza éter.

Se obtienen 1,2 g de clorhidrato de éster metíli-
 co de ácido <D,L>-3-<4-(3-<1,5-dimetil-5-hidroxi>-hexil-
 -amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fu-
 10 sión 110°.

Ejemplo 40 a:

Ester metílico de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-2^x-metoxifenil-pi-
 perazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

15 15,0 g de éster metílico de ácido <D,L>-3-<4(2,3-
 óxido-propoxi)-fenil>-crotónico se calientan durante 1 ho-
 ra sobre el baño de vapor, en 50 ml de etanol y 10 g de 2-
 -metoxi-fenil-piperazina. Después se trata como se ha des-
 crito en el ejemplo 1; se obtienen 6,2 g de éster metílico
 de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-2^x-metoxifenilpiperazino-2-hi-
 20 droxi-propoxi)-fenil>-crotónico de punto de fusión 183 -
 184°.

Ejemplo 41:

25 Diclorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-
 -2^x-metoxifenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acríli-
 co

1 4,5 g de éster metílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(2,3-$
 -óxido-propoxi)-fenil \rangle -acrílico se hierven a reflujo duran-
 te 3 horas en una solución de 4,0 g de N-(2-metoxi-fenil)-
 piperazina en 60 ml de etanol absoluto. Después del trata-
 5 miento habitual (véase ejemplo 39) se obtienen 6,05 g de di-
 clorhidrato de éster metílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 4-(3-N-$
 -2^x-metoxifenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle acrí-
 lico de punto de fusión 204°.

Ejemplo 42:

10 Clorhidrato de éster etílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^x,4^x-$
-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -acrí-
lico

15 10,0 g de éster etílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(2,3-$
 -óxido-propoxi)-fenil \rangle -acrílico se hierven a reflujo duran-
 te 4 horas en una solución de 7,3 g de homoveratrilamina en
 60 ml de etanol. A continuación se concentra hasta sequedad
 en vacío. Por digestión con hexano, el residuo oleoso de la
 destilación se hace cristalizar. Después de la separación
 por filtración y del secado se obtienen 9,8 g de base libre.
 20 de punto de fusión 80 - 82°. A partir de ella se prepara
 el clorhidrato como se ha descrito en el ejemplo 1, que por
 último se recristaliza una vez más en etanol/agua y final-
 mente en isopropanol. Se obtienen 8,1 g de clorhidrato de
 éster etílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-3^x,4^x-dimetoxi-fenil
 25 etilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -acrílico de punto de$

1 fusión 161 - 162°.

Ejemplo 43:

Clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-N-
-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico

5 10,0 g de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-
(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven durante
4 1/2 horas en una solución de 6,54 g de N-fenil-piperazi-
na en 60 ml de etanol. Después se trata como se ha descri-
to en el ejemplo 1, y se transforma en el clorhidrato. El
10 clorhidrato obtenido se recristaliza finalmente una vez más
en isopropanol y después en etanol/agua. Se obtienen 10,2
g de clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-
-(3-N-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico
de punto de fusión 186 - 187°.

15 Ejemplo 44:

Clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico

20 10,0 g de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hierven durante
5 1/2 horas en una mezcla de 4,25 ml de ter-butylamina y 60
ml de etanol. Después se trata como se ha descrito en el
ejemplo 1, y el clorhidrato bruto obtenido, que se preci-
pita de modo habitual en etanol/ácido clorhídrico y a con-
tinuación se evapora con tolueno, se recristaliza en eta-
25 nol/diisopropiléter. Después se purifica el clorhidrato co-

1 mo se ha descrito en el ejemplo 30, de nuevo a través de
 la base libre. Aquí basta la suspensión del clorhidrato en
 aproximadamente 100 ml de agua antes de la adición de la
 lejía de sosa. Después de la recristalización en isopropa-
 5 nol se obtienen 5,8 g de clorhidrato de éster etílico de
 ácido <D,L>- 3-<2-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-
 fenil >-acrílico de punto de fusión 133 - 134°.

Ejemplo 45:

10 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-ter-butil-
amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil >-3- etil-acrílico

10,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
 do-propoxi)-fenil >-3-etil-acrílico se hierven a reflujo
 durante 2 horas en una mezcla de 15 ml de ter-butilamina y
 50 ml de etanol. Después se trata como se ha descrito en
 15 el ejemplo 1. La base bruta libre obtenida primeramente, se
 recristaliza en tolueno/hexano.

Los 7,0 g obtenidos de punto de fusión 73 - 75°
 se transforman igualmente como se ha descrito en el ejemplo
 1 en el clorhidrato. Se obtienen 3,4 g de clorhidrato de ni-
 20 trilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-pro-
 poxi)-fenil >-3-etil-acrílico de punto de fusión 170 - 171°.

Ejemplo 46:

25 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3,3^x,4^x-dime-
toxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil >-3-etil-acrí-
lico

1 15,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico se hierven durante 2
horas en una solución de 12,0 g de homoveratrilamina en 100
ml de etanol, y se tratan como se ha descrito en el ejemplo
5 30. Se obtienen primeramente 10,3 g de base libre, de punto
de fusión 103 - 104°. A partir de ella se obtienen, como
se ha descrito en el ejemplo 1, 7,5 g de clorhidrato de ni-
trilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-3^{*},4^{*}-dimetoxi-feniletilami-
no-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico de punto de
10 fusión 120 - 121°.

Ejemplo 47:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-fenil-pipe-
razino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico

15 10,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico se hierven a reflujo du-
rante 2 horas en una solución de 11,0 g de fenil-piperazina
en 50 ml de etanol. Después, la mezcla de reacción se en-
fría a 5°, separándose por cristalización la base libre. Se
obtienen 8,2 g de base libre, de punto de fusión 110 - 115°,
20 a partir de la cual se obtienen, como se ha descrito en el
ejemplo 1, por medio de 4,19 ml de ácido clorhídrico 10 n,
8,1 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-
-N-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-etil-acrí-
lico de punto de fusión 202 - 204°.

25

Ejemplo 48:

1 Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-N-<2-hi-
droxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-etil-
-acrílico

5 10,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico se hacen reaccionar y
se tratan como se ha descrito en el ejemplo 45 ó 30, en una
solución de 6,0 g de N-hidroxi-etilpiperazina en 50 ml de
etanol (en 2,0 litros de agua). Se obtienen primero 6,4 g
de base libre, de punto de fusión 80 - 81°, y a partir de
10 ella con 3,57 ml de ácido clorhídrico 10 n, se obtienen
7,2 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<4-(3-
-N-<2-hidroxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
3-etil-acrílico de punto de fusión 181 - 182°.

Ejemplo 49:

15 Clorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-3^x,
4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-
-etil-acrílico

20 8,0 g de clorhidrato de éster metílico de ácido
<D,L>-3-<2-(2,3-óxi-propoxi)-fenil>-3-etil-acrílico se
hierven a reflujo durante 3 horas en una solución de 5,7 g
de homoveratrilamina en 80 ml de etanol absoluto. Después
se trata como se ha descrito en el ejemplo 45. Se obtienen
4,3 g de clorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-
<2-(3-3^x,4^x-dimetoxi-feniletíl-amino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
25 nil>-3-etil-acrílico. La base libre muestra bandas de IR

1 características a 2920, 1710, 1630, 1585, 1505, 1437, 1225,
1145, 1015, 798 y 748 cm^{-1} .

Ejemplo 50:

5 Diclorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-
-N-2^x-metoxi-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-3-
-etil-acrílico

8 g de éster metílico de ácido <D,L> -3-<2-(2,3-
-óxido-propoxi)-fenil> -3-etil-acrílico se hacen reaccionar
y se tratan como se ha descrito en el ejemplo 41, con una
10 solución de 6,8 g de N-(2-metoxi-fenil)-piperazina en 80 ml
de etanol absoluto. Se obtienen 4,4 g de diclorhidrato de
éster metílico de ácido <D,L> -3-<2-(3-N-2^x-metoxi-fenil-
-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -3-etil-acrílico de
punto de fusión 120 - 122°.

15 Ejemplo 51:

Clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-ter-
-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

10,5 g de éster etílico de ácido <D,L> -3- <2-
-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se agitan durante
20 16 horas a 20 - 25° en una mezcla de 20 ml de ter-butilami-
na y 50 ml de etanol. Después se trata como se ha descrito
en el ejemplo 1. En este caso el clorhidrato se recristali-
za 2 veces en isopropanol/éter. Se obtienen 5,4 g de clor-
hidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3- <2-(3-ter-butil
25 amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de punto de fu-

1 sión 118 - 119°.

Ejemplo 52:

Oxalato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-3^x,4^x-di-
metoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

5 12,0 g de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-
--(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-crotónico se agitan durante
16 horas a 20 - 25° en una solución de 7,2 g de homovera-
trilamina en 100 ml de etanol, y a continuación se tratan
como se ha descrito en el ejemplo 24. Se obtienen 4,5 g de
10 oxalato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-3^x,4^x-di-
metoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico
de punto de fusión 115 - 117° (con descomposición).

Ejemplo 53:

Diclorhidrato de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(3-N-
15 -2^x-metoxi-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-cro-
tónico

7,9 g de éster etílico de ácido <D,L>-3-<2-(2,3-
-óxido-propoxi)-fenil>-crotónico se agitan durante 48 horas
a la temperatura ambiente en una solución de 5,8 g de N-2-
20 -metoxi-fenil-piperazina en 100 ml de etanol. Después se
trata como se ha descrito en el ejemplo 1 hasta llegar a
la base bruta. Esta se disuelve en un poco de acetato de
etilo y se cromatografía en una columna con 240 g de gel
de sílice (gel de sílice 60; Merck). La elución subsiguien-
25 te con acetato de etilo dió 4,4 g de base purificada, como

1 aceite. Se transforma de modo habitual (véase ejemplo 1) en 2,9 g de diclorhidrato de éster etílico de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 2-(3-N-2^{\text{H}}\text{-metoxi-fenilpiperazino-2-hidroxi-propoxi})$ -fenil \rangle -crotonico de punto de fusión 134 - 136°.

5 Ejemplo 54:

Clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3-(3\text{-ter-butil-amino-2-hidroxi-propoxi})$ -fenil \rangle -acrílico

15 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3-(3-(2,3\text{-óxido-propoxi})$ -fenil \rangle -acrílico se hierven a reflujo durante 10 1 hora en una mezcla de 40 ml de ter-butilamina y 200 ml de etanol. Después del tratamiento habitual se obtienen 8,3 g de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3-(3\text{-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi})$ -fenil \rangle -acrílico fuertemente higroscópico. La base libre presenta bandas de IR caracte-
15 rísticas a 3300, 2950, 2208, 1608 (hombro o meseta), 1590 (hombro), 1570, 1473, 1435, 1372 y 743 cm^{-1} .

Ejemplo 55:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3-(3-N-2^{\text{H}}\text{-metoxi-fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi})$ -fenil \rangle -acrílico

20 12,0 g de nitrilo de ácido $\langle D,L \rangle$ -3- $\langle 3-(2,3\text{-óxido-propoxi})$ -fenil \rangle -acrílico se hierven a reflujo durante 1 hora en una solución de 11,5 g de N-2-metoxi-fenil-piperazina en 50 ml de etanol. Después se trata análogamente a como se ha descrito en el ejemplo 31 (pero aquí con 4 litros de agua,
25 y con solución de carbonato sódico en lugar de NaCl). La ba-

1 se libre bruta es oleosa y se transforma como se ha descri-
to en el ejemplo 1, en 15,7 g de diclorhidrato de nitrilo
de ácido <D,L>-3-<3-(3-N-2^º-metoxi-fenil-piperazino-2-hi-
droxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fusión 210º (con
5 descomposición).

Ejemplo 56:

Diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(3-N-<2-hi-
droxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico
12,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(2,3-óxi-
10 do-propoxi)-fenil>-acrílico se hacen reaccionar y se tra-
tan como se ha descrito en el ejemplo 55, con 20,0 g de
N-2-hidroxi-etilpiperazina en 50 ml de etanol. Se obtienen
13,5 g de diclorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(3-
-N-<2-hidroxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-
15 -acrílico de punto de fusión 180 - 182º.

Ejemplo 57:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(3-3^º,4^º-dime-
toxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico
12,0 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(2,3-óxi-
20 do-propoxi)-fenil>-acrílico se hacen reaccionar como en el
ejemplo 55 con 20,0 g de N-2-hidroxi-etil-piperazina en 50
ml de etanol y se tratan para formar 13,5 g de clorhidrato
de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(3-3^º,4^º-dimetoxifeniletil
amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de fusión
25 180 - 182º.

1 Ejemplo 58:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(3-ter-butil-
amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

5 15,0 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(2,3-óxi-
do-propoxi)-fenil> -crotónico se hacen reaccionar y se tra-
tan como se ha descrito en el ejemplo 55, con 40 ml de ter-
-butilamina en 200 ml de etanol. Se obtienen 13,8 g de clor-
hidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(3-ter-butilamino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico con bandas de IR ca-
10 racterísticas a 3320, 2960, 2205, 1668, 1570, 1473, 1430,
1370, y 772 cm^{-1} .

Ejemplo 59:

15 Clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(3-3^º-
4^º-dimetoxi-feniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrí-
lico

6,0 g de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(2,3-
-óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se agitan durante 16 horas
a la temperatura ambiente en una solución de 3,6 g de homo-
veratrilamina en 30 ml de etanol, y a continuación se tra-
20 tan como se ha descrito en el ejemplo 24 hasta llegar a la
base bruta. Esta se hace reaccionar como se ha descrito en
el ejemplo 1 para formar 3,6 g de clorhidrato de éster etí-
lico de ácido <D,L> -3- <3-(3-3^º,4^º-dimetoxi-feniletilamino-
-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico, punto de fusión 128 -
25 129º.

1 Ejemplo 60:

Diclorhidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(3-N-
-2^x-metoxifenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -acrí-
lico

5 6,0 g de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(2,3-
 -óxido-propoxi)-fenil > -acrílico se agitan durante 48 horas
 a la temperatura ambiente en una solución de 3,9 g de N-2-
 -metoxi-fenilpiperazina en 30 ml de etanol. Después del tra-
 tamiento de manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen
 10 3,4 g de diclorhidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3-
 <3-(3-N-2^x-metoxifenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil
 -acrílico de punto de fusión 164 - 165°.

Ejemplo 61:

15 Diclorhidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(3-N-
- <2-hidroxietil > -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -
-acrílico

20 12,0 g de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-
 -(2,3-óxido-propoxi)-fenil > -acrílico se agitan durante 24
 horas a 20 -24° en una solución de 7 g de N-2-hidroxietil-
 piperazina en 60 ml de etanol. Después del tratamiento de
 manera análoga a la del ejemplo 59 se obtienen 9,3 g de di-
 clorhidrato de éster etílico de ácido <D,L> -3- <3-(3-N-
 <2-hidroxietil > -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil > -acrí-
 lico de punto de fusión 189 - 190°.

25 Ejemplo 62:

1 Diclorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-<fenil-
-3-<4-(3-N-2^o-metoxifenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-
-fenil>-acrílico

5 15,0 g de éster metílico de ácido <D,L>-2-fenil-
 -3-<4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se agitan du-
 rante 16 horas a 20 - 24° en una solución de 9,3 g de N-2-
 -metoxi-fenilpiperazina en 150 ml de metanol. Se trata como
 se ha descrito en el ejemplo 31 para formar la base libre.
 La base purificada resultante como un aceite, se transfor-
 ma en el clorhidrato como se ha descrito en el ejemplo 1.
 10 Después de la recristalización en metanol/éter y finalmen-
 te en metanol, se obtienen 13,8 g de diclorhidrato de éster
 metílico de ácido <D,L>-2-fenil-3-<4-(3-N-2^o-metoxifenil-
 -piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-acrílico de punto de
 15 fusión 168 - 170° (con descomposición).

Ejemplo 63:

Diclorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-fenil-3-
<4-(3-N-<2-hidroxi-etil>-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
nil>-acrílico

20 15,0 g de éster metílico de ácido <D,L>-2-fenil-
 -3-<4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil>-acrílico se hacen reac-
 cionar y se tratan como se ha descrito en el ejemplo 62,
 con 6,3 g de N-2-hidroxi-etil-piperazina en 150 ml de meta-
 nol. Se obtienen 16,4 g de diclorhidrato de éster metílico
 25 de ácido <D,L>-2-fenil-3-<4-(3-N-<2-hidroxi-etil>-piper-

1 razino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico de punto de fusión 218 - 220°.

Ejemplo 64:

5 Clorhidrato de éster metílico de ácido <D,L>-3-fenil-3-<4-(3-3^x,4^x-dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil-3-
-acrílico

10 15 g de éster metílico de ácido <D,L>-2-fenil-3-<4-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -acrílico se agitan durante 24 horas a la temperatura ambiente en una solución de 8,22 g de homoveratrilamina en 60 ml de etanol. El clorhidrato bruto obtenido, de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 1, pero esta vez por ajuste a pH 6, se recristaliza primero en isopropanol/diisopropiléter y finalmente en tolueno/cloruro de metileno. Se obtienen 4,1 g de clorhidrato
15 de éster metílico de ácido <D,L>-2-fenil-3-<4-(3-3^x,4^x-dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -acrílico de punto de fusión 145 - 147°C.

Ejemplo 65:

20 Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(3-3^x,4^x-dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

25 15 g de nitrilo de ácido <D,L>-3-<3-(2,3-óxido-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo durante 2 1/2 horas en una solución de 12,62 g de homoveratrilamina en 150 ml de etanol, y se tratan como se ha descrito en el ejemplo 31. La base libre oleosa así purificada previamente

1 se transforma finalmente, como se ha descrito en el ejemplo
1, en 6,5 g de clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3-
<3-(3-3^º,4^º-dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
nil> -crotónico puro de punto de fusión 135 - 138°C.

5 Ejemplo 66:

Clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(3-N-2^º-metoxi-

fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico

10 15 g de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(2,3-óxido-
-propoxi)-fenil> -crotónico se hierven a reflujo durante
1 1/2 horas en una solución de 3,9 g de N-2-metoxi-fenilpi-
perazina en 150 ml de etanol. Después del tratamiento de
manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen 17,1 g de
clorhidrato de nitrilo de ácido <D,L> -3- <3-(3-N-2^º-metoxi-
15 fenil-piperazino-2-hidroxi-propoxi)-fenil> -crotónico de
punto de fusión 160 - 162°C.

Ejemplo 67:

Clorhidrato de nitrilo de ácidos <->- y <+>-3- <4-(3-3^º,4^º-

-dimetoxifenil-etilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico

20 Una solución de 50 g de nitrilo de ácido <D,L> -3-
-<4-(3-3^º,4^º-dimetoxifeniletilamino-2-hidroxi-propoxi)-fe-
nil>-crotónico en 200 ml de etanol se mezcla con una solu-
ción de 19,2 g de ácido D-(-)-mandélico en 150 ml de etanol.

1 Después de algún reposo los cristales separados se filtran
con succión. Después del lavado con un poco de etanol y del
secado en vacío se aíslan 32,8 g de D-(-)-mandelato de ni-
trilo de ácido <->-3-<4-(3-3^x,4^x-dimetoxifeniletilamino-
5 -2-hidroxi-propoxi)-fenil>-crotónico, difícilmente soluble
en etanol, de punto de fusión 114 - 116° $[\alpha]_D = -35,4^\circ$
(c = 0,6 , metanol). Después de la recristalización en 200
ml de etanol caliente se obtienen 28,9 g de mandelato puro
con un punto de fusión de 118 - 119°C y un poder rotatorio
10 de $[\alpha]_D = -38,2^\circ$ (c = 0,6, metanol), rendimiento 83.5%.

A una mezcla rápidamente agitada y enfriada con
hielo, de 23 g del mandelato levógiro anterior, 230 ml de
agua y 100 ml de cloroformo se le añade gota a gota una
mezcla de 3,15 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco
15 y 30 ml de agua. La fase orgánica se separa, se lava con
un poco de agua, y después del secado sobre sulfato sódico
se concentra hasta sequedad en vacío. A partir del nitrilo
de ácido (-)-3-<4-(3-3^x,4^x-dimetoxifeniletil-amino-2-hi-
droxi-propoxi)-fenil>-crotónico así obtenido se obtiene,
20 como se ha descrito en el ejemplo 1, el clorhidrato que
después de la recristalización en etanol/éter funde a 166-
167°C y tiene un poder rotatorio de $[\alpha]_D = -12,8^\circ$ (c =
0,5 , metanol), rendimiento final 17,5 g (96%).

25 Por concentración por evaporación de las aguas
madres etanólicas de la separación del racemato anterior

1 se obtiene el D-(-)-mandelato de nitrilo de ácido $\langle + \rangle$ -3-
5 $\langle 4-(3-3^{\text{a}}, 4^{\text{a}}\text{-dimetoxifeniletetilamino-2-hidroxi-propoxi})\text{-fenil} \rangle$ -
crotónico, muy fácilmente soluble en etanol. A par-
tir de éste se prepara, como se ha descrito anteriormente,
el nitrilo de ácido $\langle + \rangle$ -3- $\langle 4-(3-3^{\text{a}}, 4^{\text{a}}\text{-dimetoxifeniletetil}$
amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico. Después de la
recristalización en tolueno/éter de petróleo se obtienen
25,4 g del nitrilo de punto de fusión 132 - 135°C. Este
se transforma en el clorhidrato dextrógiro como se ha des-
10 crito ya en el caso del antípoda levógiro. Después de la
recristalización en etanol/éter se obtienen 25,5 g (93%)
de clorhidrato de nitrilo de ácido $\langle + \rangle$ -3- $\langle 4-(3-3^{\text{a}}, 4^{\text{a}}\text{-di}$
metoxifeniletetilamino-2-hidroxi-propoxi)-fenil \rangle -crotónico,
no del todo ópticamente puro, de punto de fusión 162-164°C
15 con un poder rotatorio de $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{D}} = + 9.7^{\circ}$ (c = 0,6, meta-
nol).

20

25

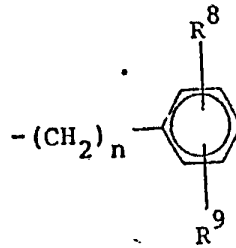
1 en las que R^5 significa hidrógeno, un radical alcoholo con
2 1-5 átomos de carbono, un radical arilo o arilo-(alcoholo
3 inferior) no sustituido o sustituido con un grupo alcoholo
4 o alcoxi inferior, R^6 significa hidrógeno o un radical al-
5 cohilo con 1-8 átomos de carbono, R^7 significa hidrógeno,
6 un radical alcoholo inferior o un radical arilo-(alcoholo
7 inferior), R^3 y R^4 representan conjuntamente con el átomo
8 de nitrógeno un anillo heterocíclico con 5-7 miembros,
9 eventualmente sustituido con alcoholo con 1-4 átomos de
10 carbono, en el que un átomo de carbono puede estar reempla-
11 zado por un átomo de oxígeno, por un átomo de azufre o por
12 otro átomo de nitrógeno, pudiendo estar este último susti-
13 tuído con un radical alcoholo, alcoxi, oxalcoholo, acilo
14 o carbalcoxi, en cada caso con 1-5 átomos de carbono, un
15 radical piridilo o un radical fenilo, que a su vez puede
16 estar sustituido una o varias veces con el grupo hidroxilo
17 con halógeno o con un radical alcoholo o alcoxi con 1-4
18 átomos de carbono, o R^3 representa hidrógeno y R^4 represen-
19 ta un radical alcoholo u oxalcoholo de cadena recta o ra-
20 mificada, con 1-8 átomos de carbono, un radical hidrocar-
21 bonado alifático, insaturado, de cadena recta o ramifica-
22 da, con 2-6 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado
23 cicloalifático con 3-6 átomos de carbono, o un radical
24 fenilalcoholeno o fenilalcoholideno de la fórmula

25

30038

mCe

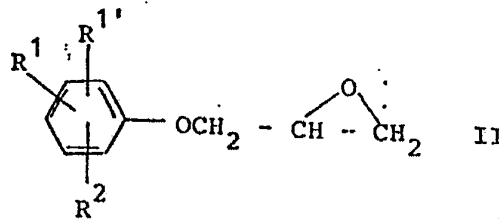
1



5

en la que n es un número de 1-3, y R^8 y R^9 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un radical alcoxi con 1-3 átomos de carbono o el radical benciloxi, o R^8 y R^9 representan conjuntamente el radical bismetilendioxi, así como de las sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

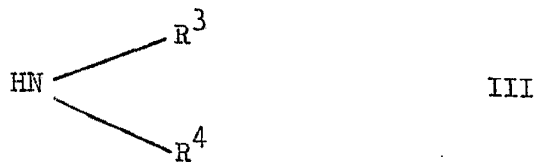
15



20

en la que R^1 , $\text{R}^{1'}$ y R^2 tienen los significados mencionados para la fórmula I, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III

25



30038

mGe

1 en la que R³ y R⁴ tienen los significados mencionados para la fórmula I, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en las sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles.

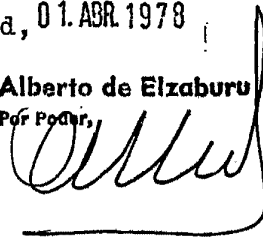
5 2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-aminopropanos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de setenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01. ABR. 1978

P.A. Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25

30038

JL/

