

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 AI
	21	<b>485273</b>	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		23 OCT. 1979	

(RAN 4028/1-002)

**PATENTE DE INVENCION**

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

**CADUCADO**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
875.966	8 Febrero 1978	U.S.A.

34 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL	36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	07D295/68, 295/12; A61K31/425	nº 477.509 de fecha 7 de Febrero de 1979

37 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FENILPIPERACINA"

38 SOLICITANTE (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

39 INVENTOR (ES)

Kenneth E. Fahrenholtz - Robert W. Guthrie  
Richard W. Kiestead - Jefferson W. Tilley

40 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

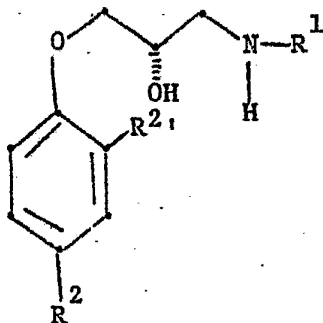
41 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

**POOR QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de fenilpiperatina de la fórmula general



En donde

$R^1$  representa alquilo inferior,  
uno de  $R^2$  y  $R^{2'}$  representa hidrógeno y el otro re-  
presenta el grupo



en donde

$R^8$  representa uno de los grupos  $-O-(CH_2)_n-$ ,  
 $-NHC-(CH_2)_n-$  y  $CH_2CNH(CH_2)_n-$ ,

$R^6$  representa hidrógeno o alcoxilo inferior y

$n$  representa un número entero de 2 a 20,

25 sus racematos y las sales de adición de ácido aceptables

en farmacia de estos compuestos.

Tal como aquí se utiliza el término "alquilo inferior" se refiere a grupos hidrocarbónicos de cadena lineal y ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, prefiriéndose grupos hidrocarbónicos de cadena ramificada con 3 o 4 átomos de carbono, tal como isopropilo o butilo terciario.

El término "alcoxilo inferior" se refiere a grupos hidrocarbónoxílicos de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares.

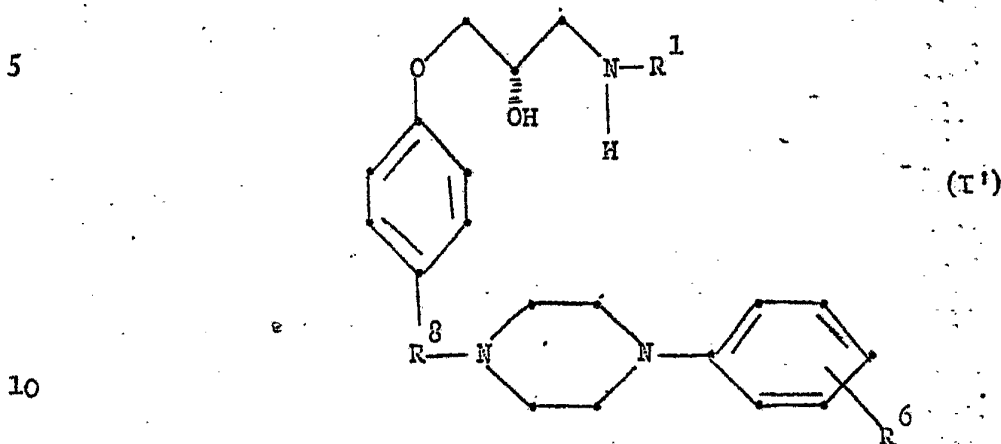
El término "halo" o "halógeno" se refiere a las cuatro formas bromo, cloro, flúor o yodo, prefiriéndose se el bromo y el cloro.

El término "grupo protector" utilizado en adelante significa grupos conocidos, tal como arilsulfonilo, por ejemplo brosililo, tosilo, bencensulfonilo, alquilsulfonilo, por ejemplo mesilo, o bencilo y similares.

El término "grupo partiente" utilizado a continuación significa grupos conocidos tal como halógeno, de preferencia cloro o bromo, alquilsulfoniloxilo, por ejemplo mesiloxilo, o arilsulfoniloxilo, por ejemplo toxilo y similares.

Entre los compuestos de la fórmula I anterior

y sus racematos se prefieren aquellos de la fórmula I en donde  $R^{21}$  representa hidrógeno, o sea compuestos de la fórmula



en donde

$R^1$ ,  $R^6$  y  $R^8$  tienen el significado antes indicado, sus racematos y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

15 Otra clase preferida de compuestos de la fórmula I y sus racematos son aquellos en donde  $R^1$  es un grupo de alquilo inferior de cadena ramificada, de preferencia con 3 o 4 átomos de carbono, mas preferentemente isopropilo o butil terciario.  $R^8$  representa, de preferen-

20 cia, el grupo  $-O(\text{CH}_2)_n-$  o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n-$ , en donde n

0

representa un número entero de 2 a 10, de preferencia el número entero 2.  $R^6$  representa, de preferencia hidrógeno.

25

De lo anterior se desprende que entre los compuestos de la fórmula I anterior y sus racematos los especialmente preferidos son aquellos en donde  $R^{2'}$  representa hidrógeno,  $R^1$  representa un grupo alquílico de cadena ramificada con 3 o 4 átomos de carbono, de preferencia isopropilo o butilo terciario,  $R^8$  representa el grupo  $-O(CH_2)_n-$  o  $-\underset{\text{O}}{\text{CH}_2}\text{CNH}(\text{CH}_2)_n-$ , n representa un número entero de 2 a 10, de preferencia 2, y  $R^6$  representa hidrógeno. Entre estos compuestos especialmente preferidos se prefieren, en particular, los (S)-isómeros.

Los compuestos mas preferidos de la fórmula I son:

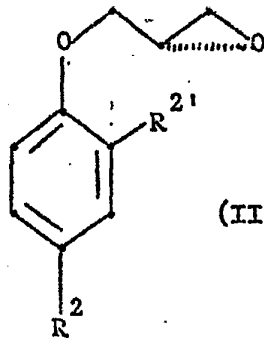
- (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina,
- (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-tercibutilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina,
- (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-(2-metoxifenil)piperacina,
- (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina,
- (S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)hexil]-4-fenilpiperacina,
- (S)-1-[11-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)undecanil]-4-fenilpiperacina,

- (S) -1-[3-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenoxi) propil-  
-4-fenilpiperacina,
- (S) -1-[3-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenoxi) hexil-  
-4-fenilpiperacina,
- 5 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil]-N-[2-(4-fe-  
nil-1-piperacinil) etil] acetamida,
- 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil]-N-[6-(4-fenil  
-1-piperacinil) hexil] acetamida,
- 4-[2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil]-N-[11-(4-fe-  
10 nil-1-piperacinil) undecil] acetamida,
- (S) -4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil-N-[2-(4-  
fenil-1-piperacinil) etil] acetamida,
- (S) -4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil-N-[6-(4-  
-fenil-1-piperacinil) hexil] acetamida,
- 15 (R,S) -N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil]-4-  
fenil-1-piperacin-propanamida,
- (R,S) -N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) -fenil]-4-  
-fenil-1-piperacin-hexanamida,
- (R,S) -N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) -fenil]-4-  
20 -fenil-1-piperacin-undecanamida.

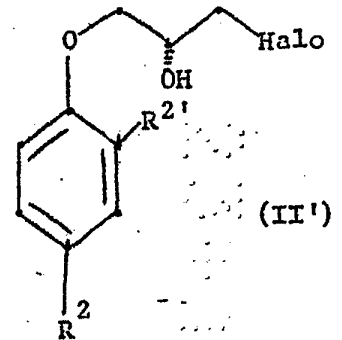
Los compuestos de la fórmula I anterior,  
sus racematos y sus sales de adición de ácido aceptables en  
farmacia pueden prepararse, de conformidad con el invento, -  
mediante un procedimiento que comprende:

- 25 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



o



en donde

10

$R^2$  y  $R^{2'}$  tienen el significado antes indicado, o un racemato correspondiente, con una amina de la fórmula general



en donde

15

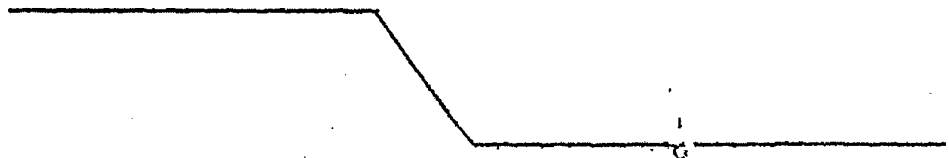
$R^1$  tiene el significado antes indicado,

o bien

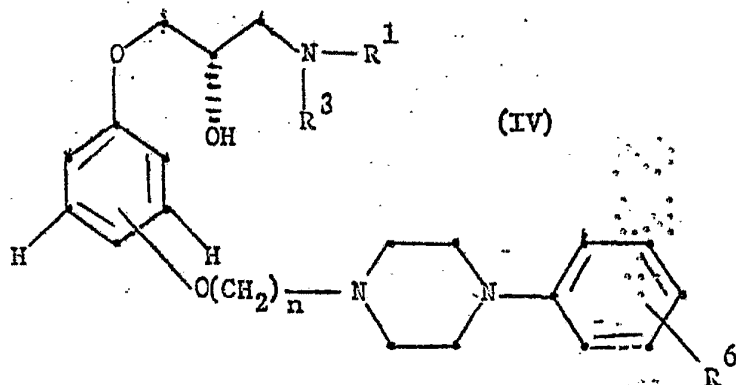
20

b) para la preparacion de un compuesto de la fórmula I anterior o un racemato correspondiente en donde  $R^8$  representa el grupo  $-O(CH_2)_n-$  y los símbolos restantes tienen el significado antes indicado, disociar reductivamente el grupo protector en un compuesto de la fórmula general

25



5



en donde

$R^{3a}$  representa el grupo protector y

10

$R^1$ ,  $R^6$  y  $n$  tienen el significado antes indicado,

o un racemato correspondiente,

o bien

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I

anterior o un racemato correspondiente en donde  $R^8$  representa el grupo  $-(CH_2)_n-$  y los símbolos restantes tienen

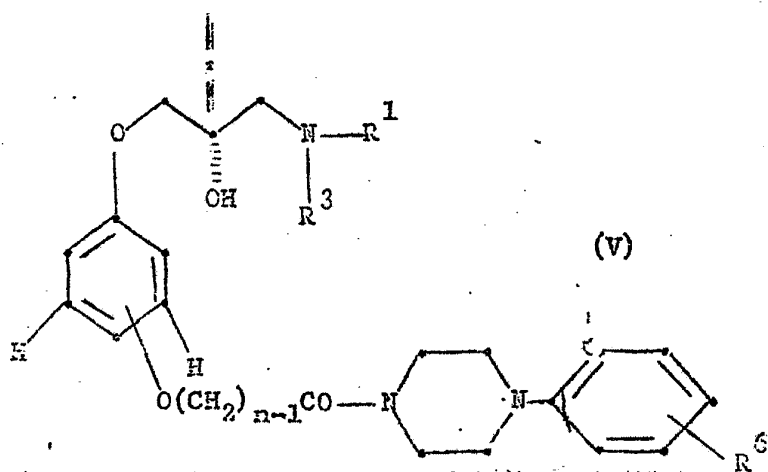
15

el significado antes indicado, tratar un compuesto de la

fórmula general

1  
2  
1

20



25

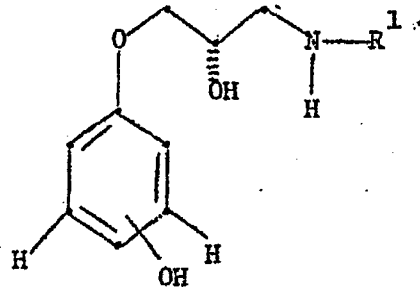
en donde

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  y n tienen el significado antes indicado  
o un racemato correspondiente, con un agente reductor  
apropiado,

o bien

5 d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I anterior o un racemato correspondiente en donde  $R^8$  representa el grupo  $-(CH_2)_n-$  y los símbolos restantes tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

10

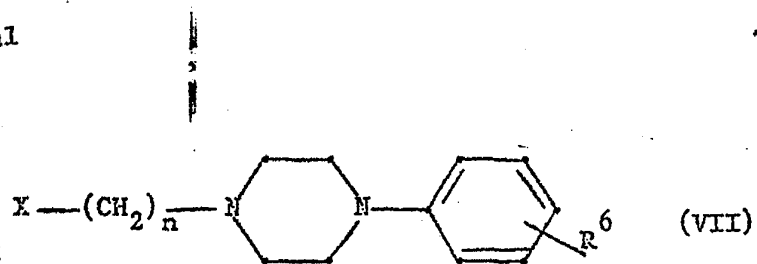


15

en donde

$R^1$  tiene el significado antes indicado, o un racemato correspondiente, con un compuesto de la fórmula general

20



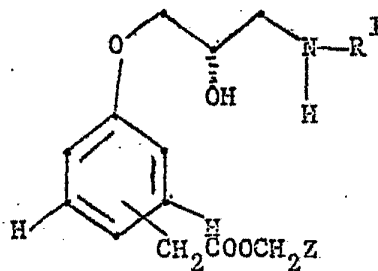
en donde

X representa un grupo partiente y

25

$R^6$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, o bien  
e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I anterior o un racemato correspondiente, en donde  $R^8$  representa el grupo  $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$  y los símbolos restantes  
5 tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

10



(VIII)

en donde

Z representa hidrógeno o ciano y

$R^1$  tiene el significado antes indicado,

15

o un racemato correspondiente, con un compuesto de la fórmula general

20



(IX)

en donde

$R^6$  y  $n$  tienen el significado antes indicado

o bien

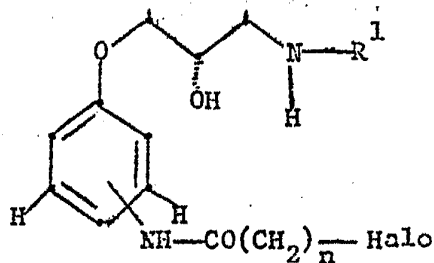
f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I

25

anterior o un racemato correspondiente en donde  $R^8$  repre

senta el grupo  $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n-$  y los símbolos restantes tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

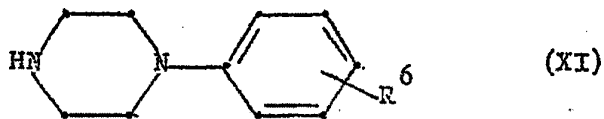
5



10

en donde  $R^1$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, o un racemato correspondiente, con un compuesto de la fórmula general

15



en donde

$R^6$  tiene el significado antes indicado,

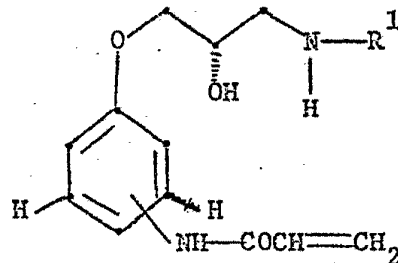
o bien

20

g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I anterior o un racemato correspondiente en donde  $R^8$  representa el grupo  $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-$  y los símbolos restantes tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

25

5



en donde

$R^1$  tiene el significado antes indicado,

10

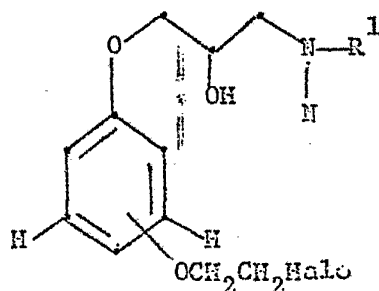
o un racemato correspondiente, con un compuesto de la fórmula XI anterior,

o bien

15

h) para la preparación del racemato de un compuesto de la fórmula I anterior en donde  $R^8$  representa el grupo  $-O(CH_2)_2-$  y los símbolos restantes tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

20



en donde

$R^1$  tiene el significado antes indicado,

25

con un compuesto de la fórmula XI anterior,

y

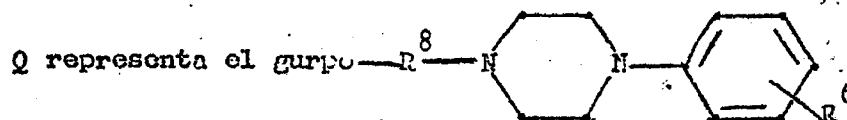
i) si se desea, resolver una mezcla racémica obtenida en los antípodas ópticos y

j) si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia.

5

Los esquemas reaccionales que siguen ilustran los métodos de producir los nuevos productos finales del presente invento. En estos esquemas reaccionales los símbolos  $R^1$ ,  $R^6$  y  $n$  tienen el significado antes indicado,

10



$R^{3'}$  representa hidrógeno o un grupo partiente,  $R^4$  representa halógeno o un grupo de alquil o aril-sulfonilo

15

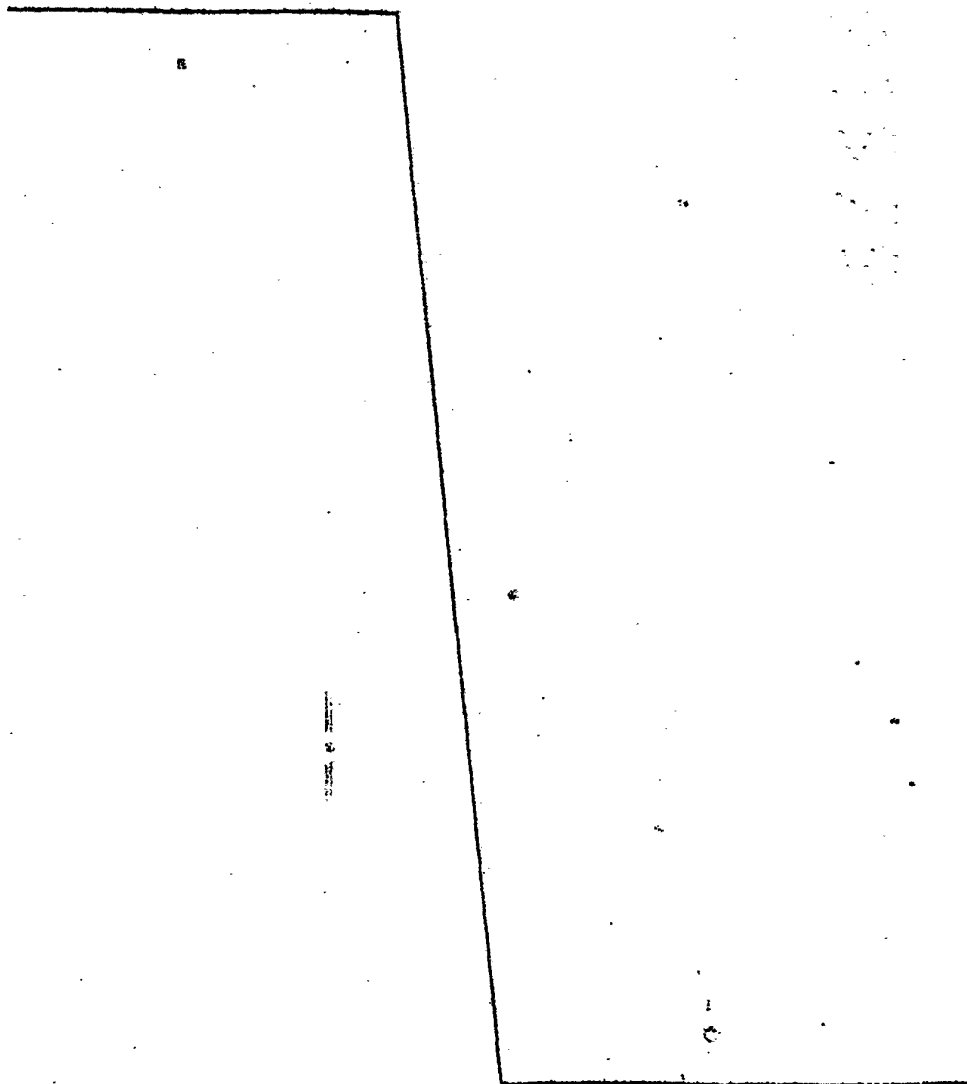
loxi y  $R^5$  representa hidrógeno o un grupo de alquil o aril-sulfonilo. Se apreciará que las reacciones ilustradas en los esquemas 1 a 5 pueden llevarse a cabo también evidentemente, con los compuestos racémicos correspondientes.

20

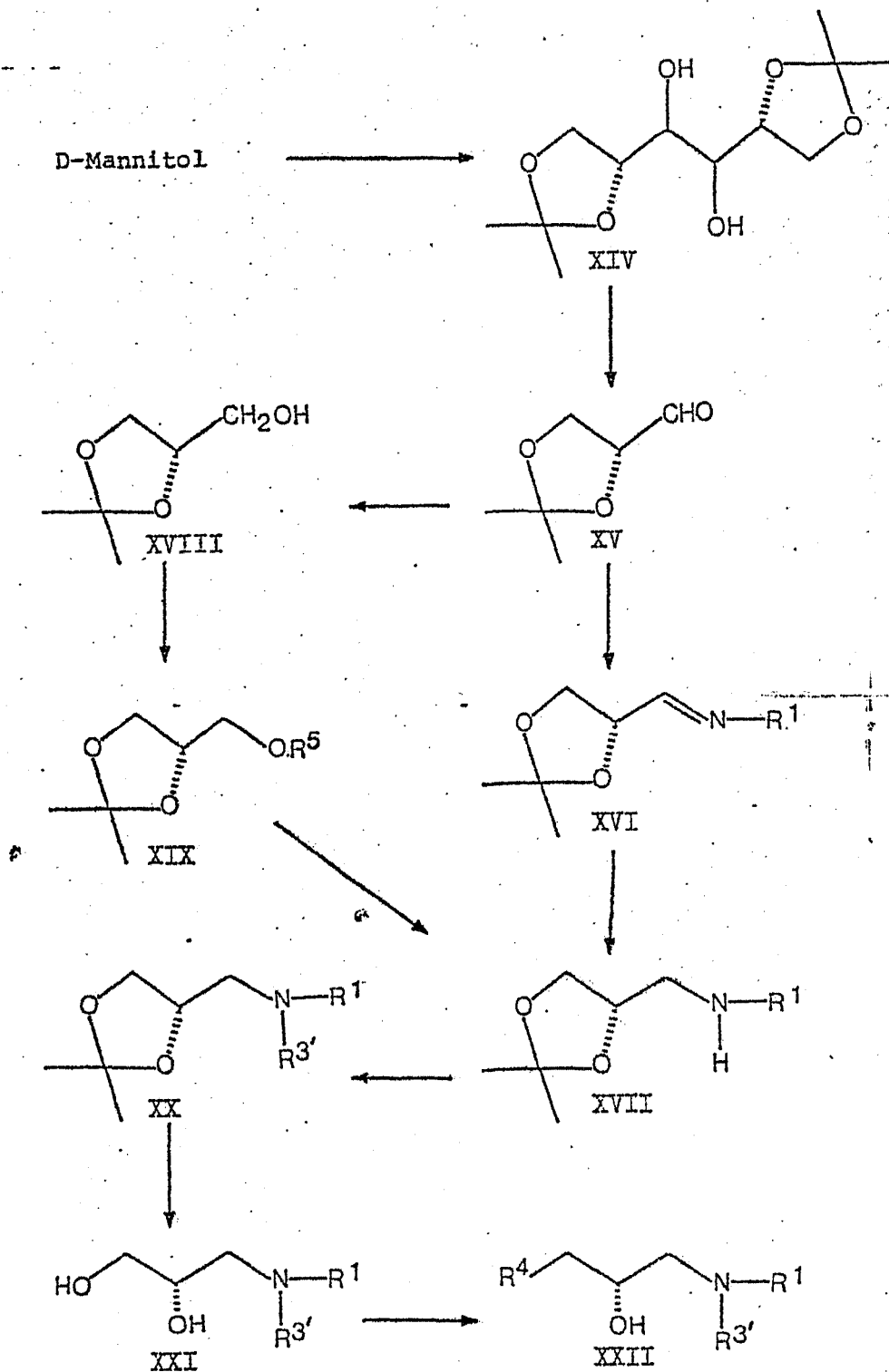
De modo similar las reacciones ilustradas en los esquemas 6 a 9 pueden llevarse a cabo también con los compuestos activos ópticos. Además se apreciará que los esquemas siguientes únicamente ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior en donde  $R^{2'}$  representa hidrógeno, pero sus isómeros, o sea los compuestos de la fórmula I anterior en donde  $R^4$  representa hi-

25

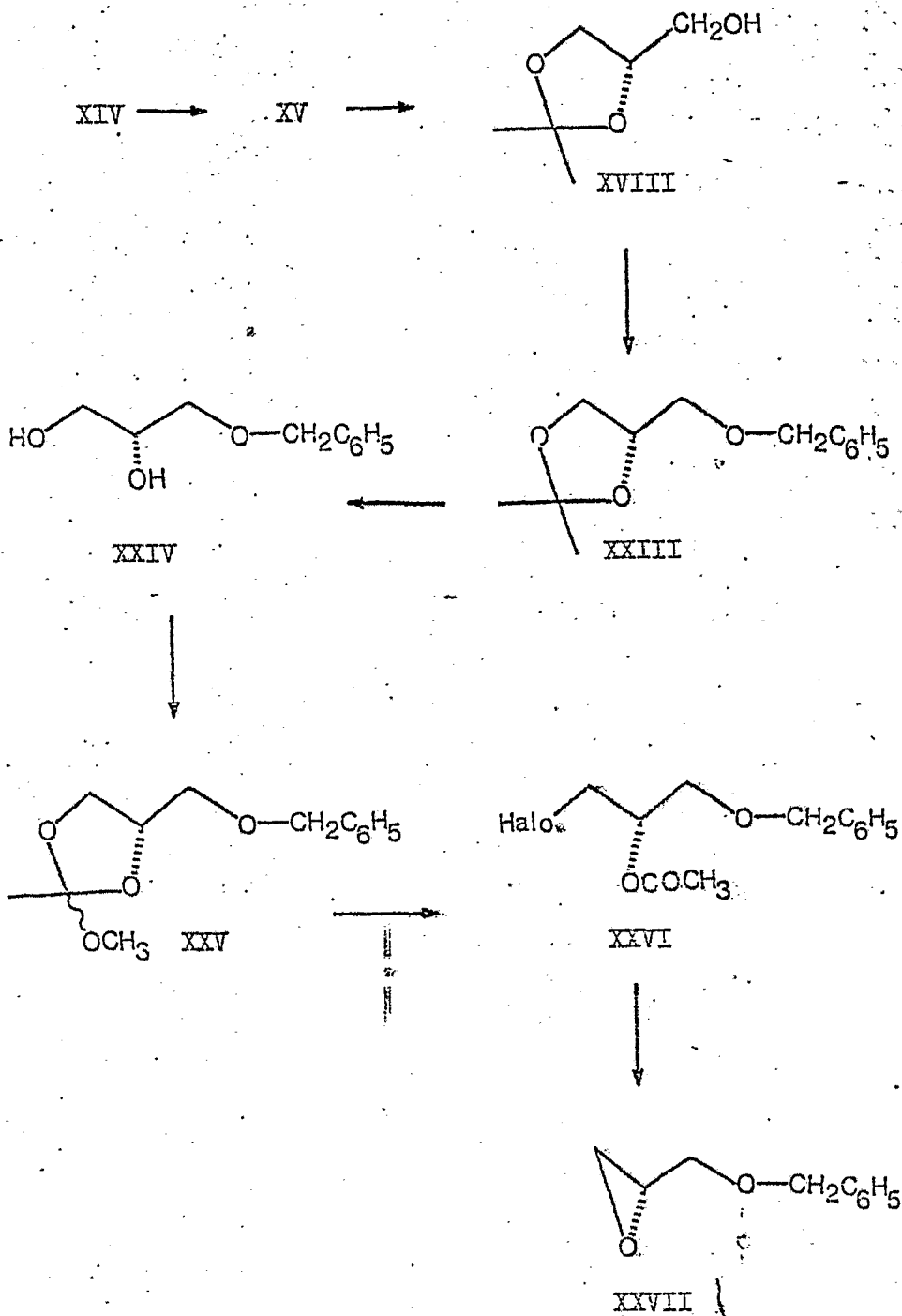
drógeno, pueden prepararse de modo análogo, pero pueden surgir algunos problemas con respecto a los esquemas 4, 7, 8 y 9 debido a la estrecha proximidad de las cadenas laterales. Por último se apreciará que las halohidrinás pueden obtenerse por la reacción de los epóxidos con un ácido halohídrico; las halohidrinás pueden convertirse en los epóxidos mediante tratamiento con una base.



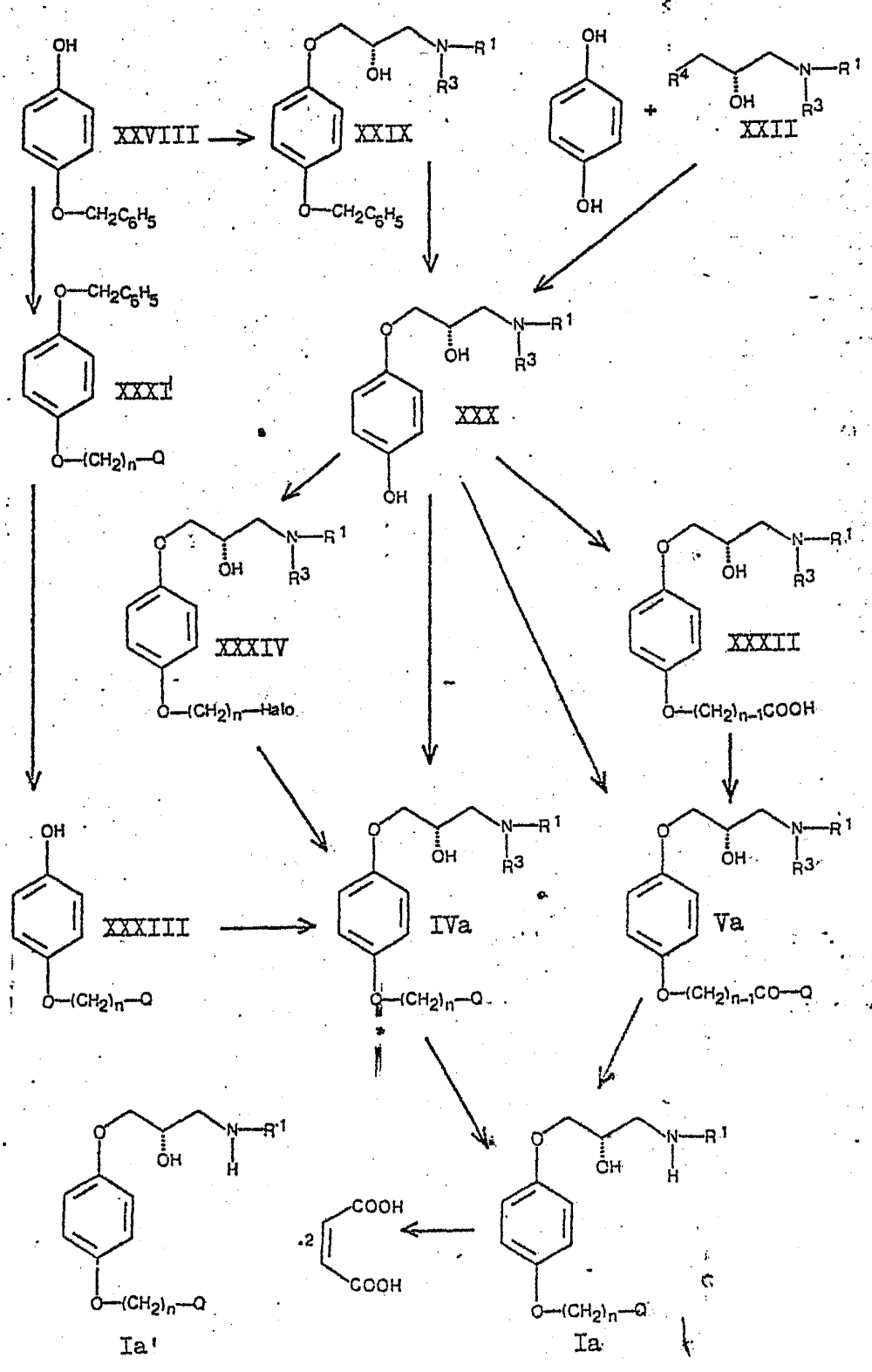
Esquema I



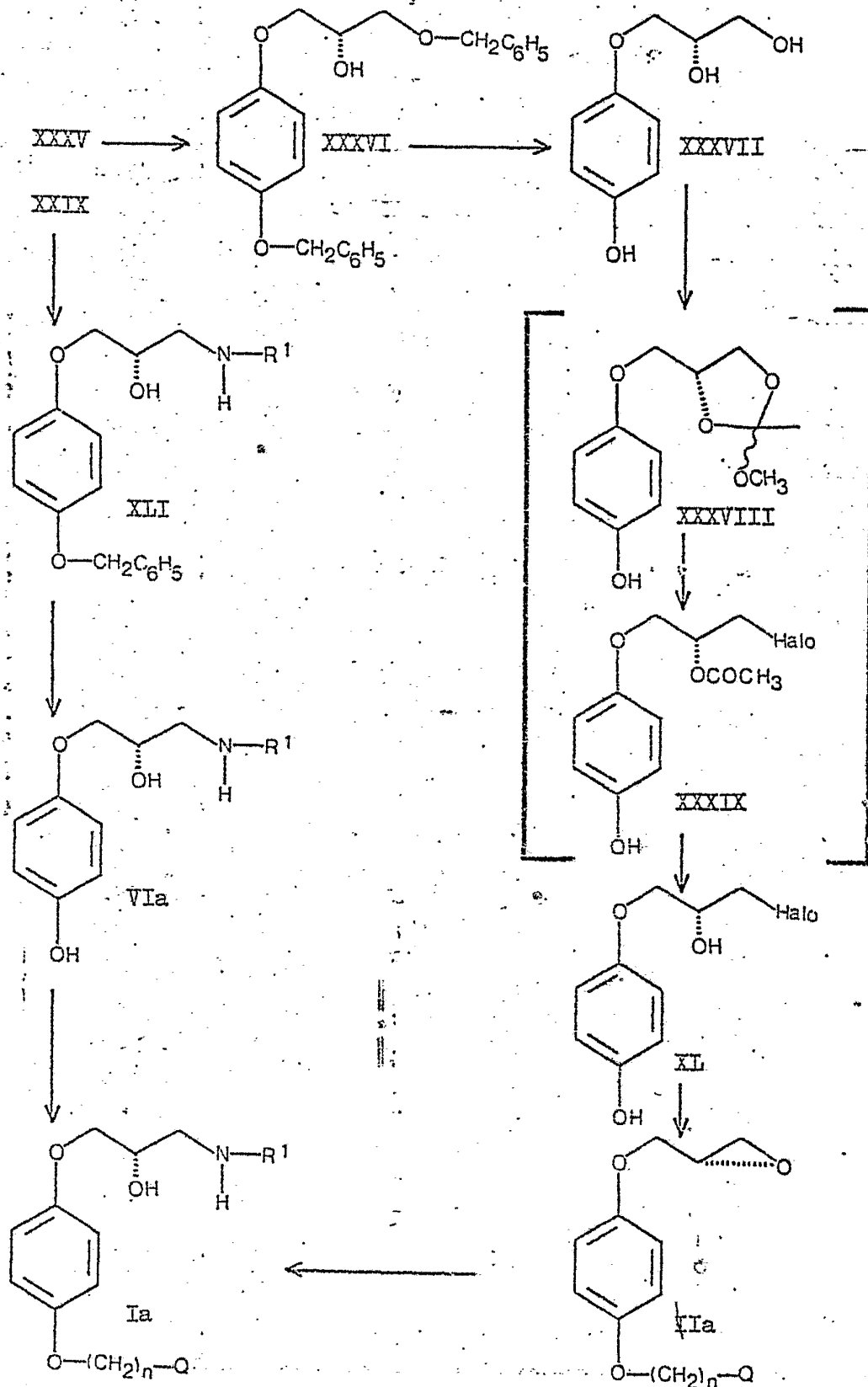
Esquema II



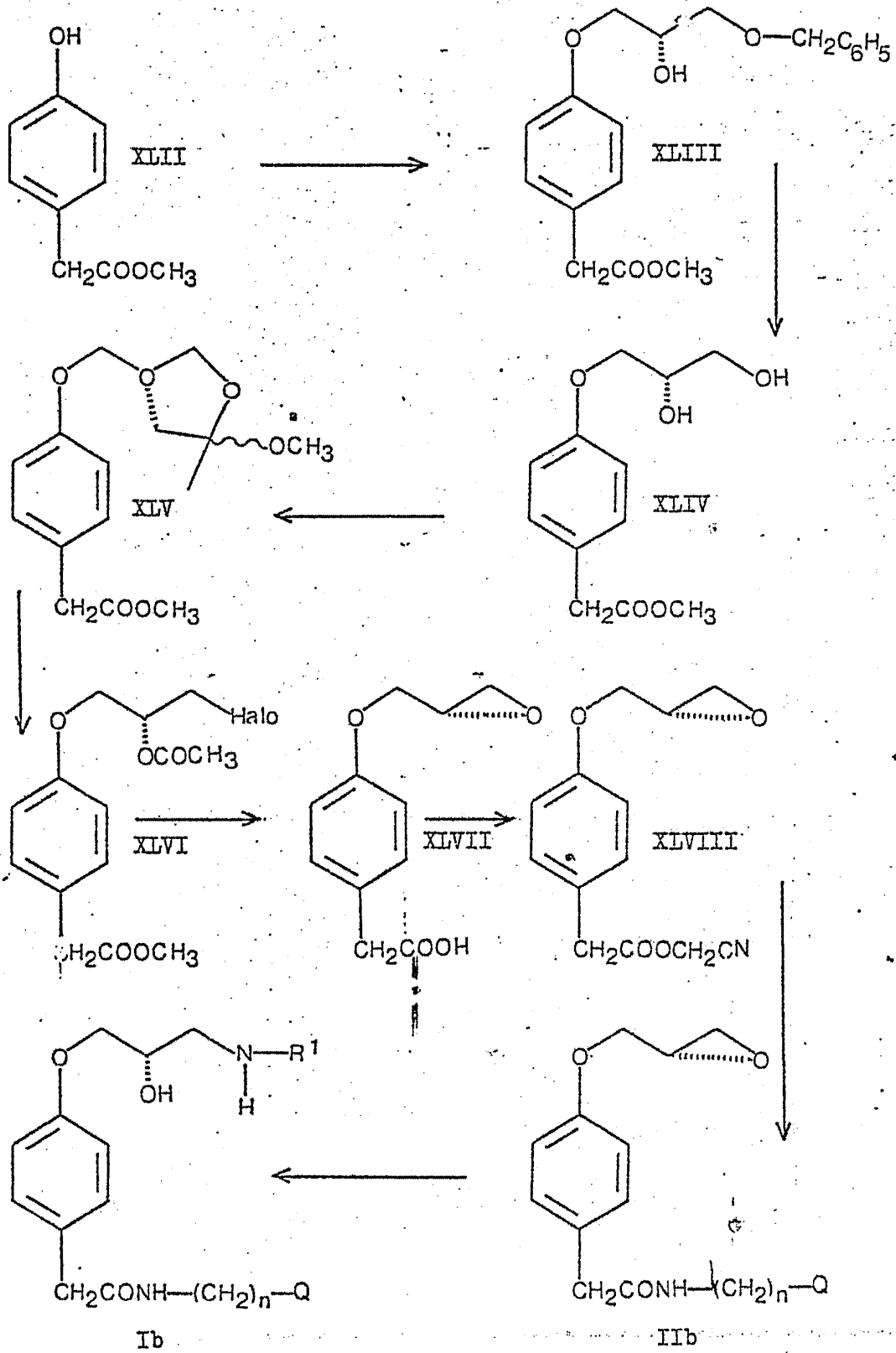
Esquema I FI



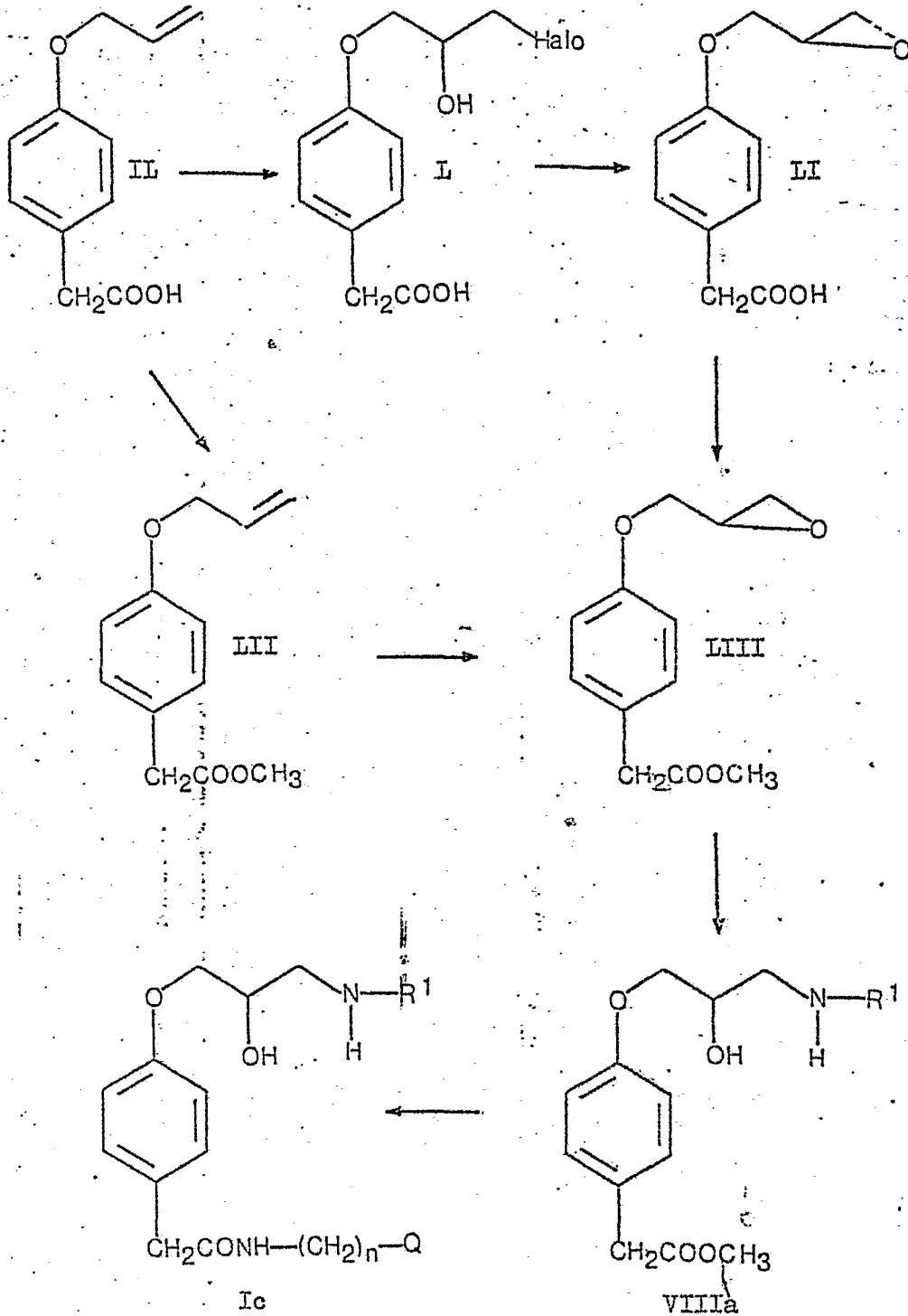
Esquema IV



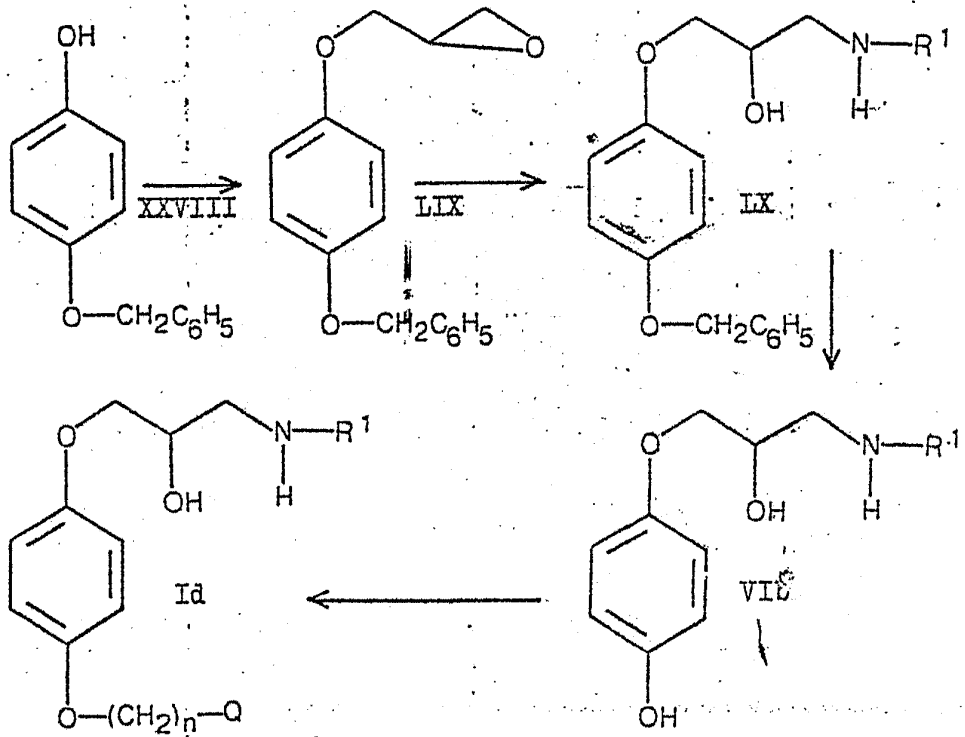
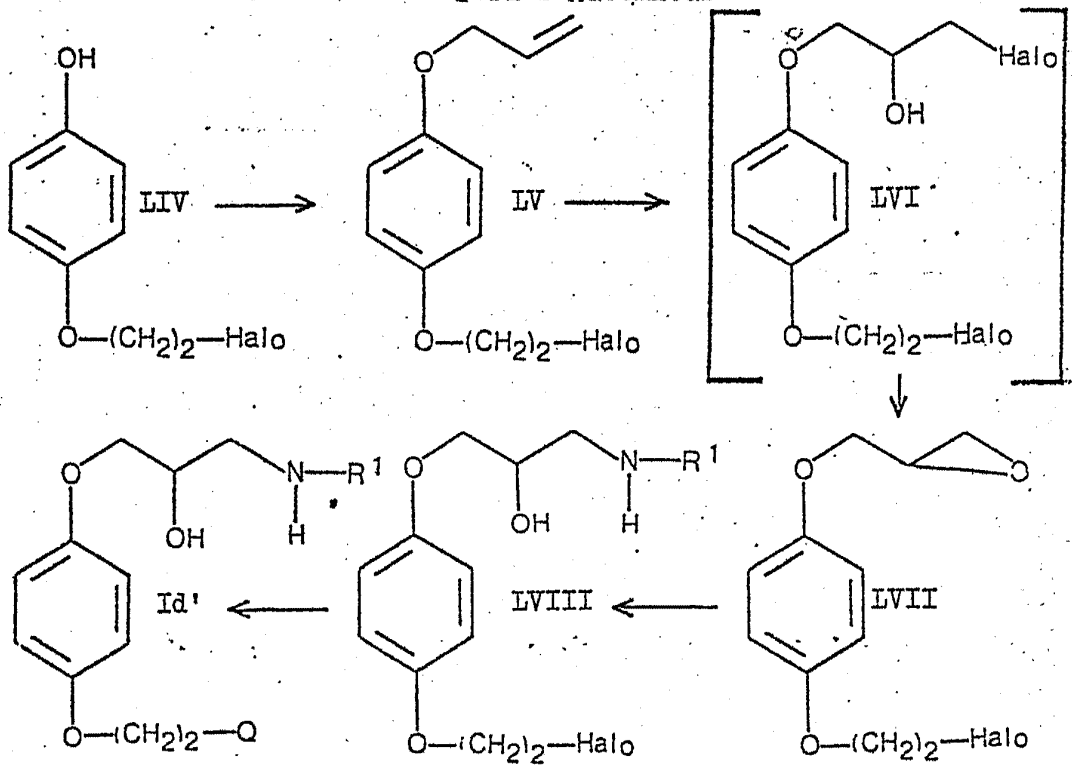
Esquema V

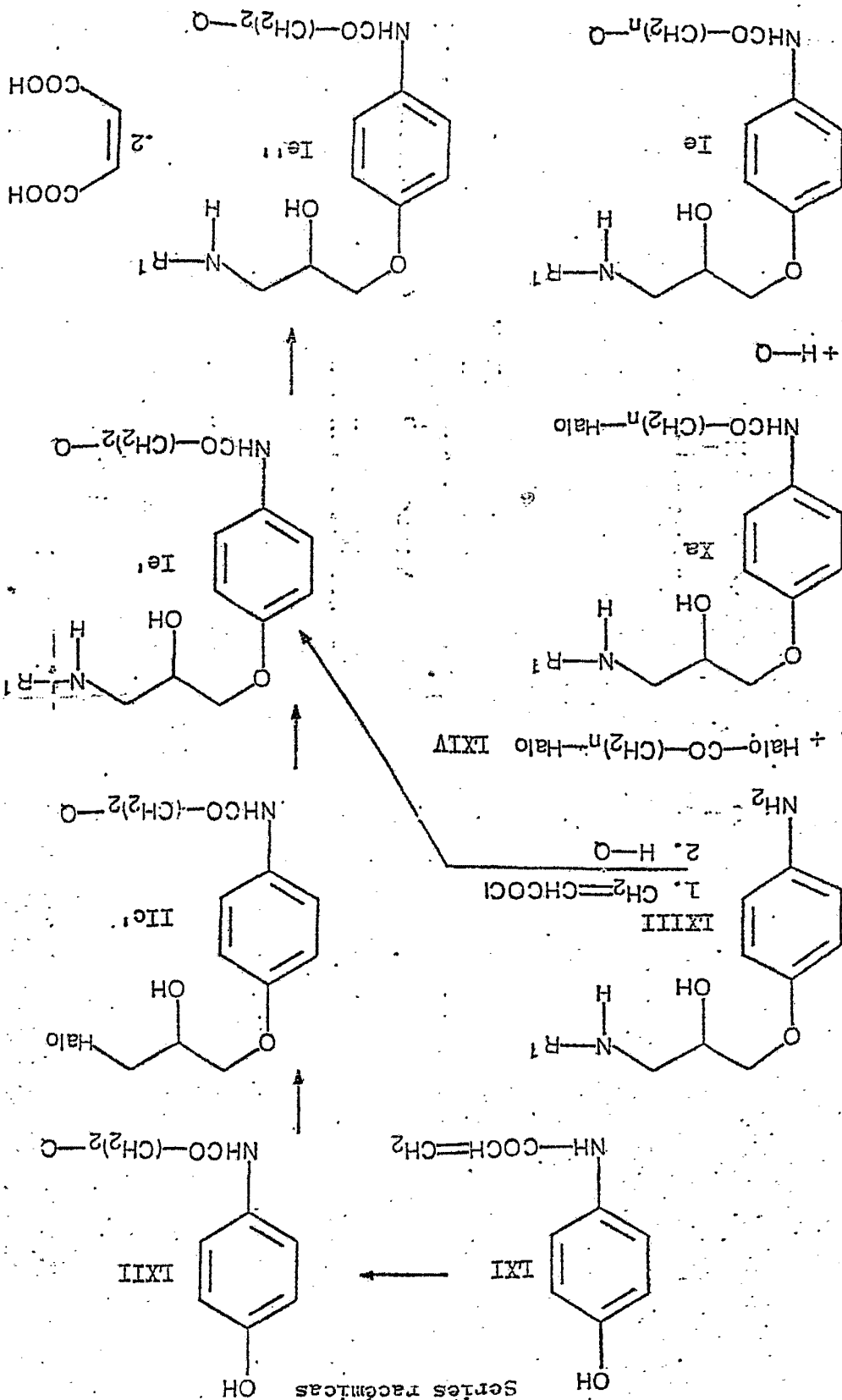


Esquema VI  
Series racémicas

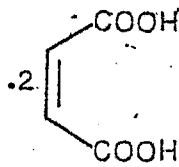
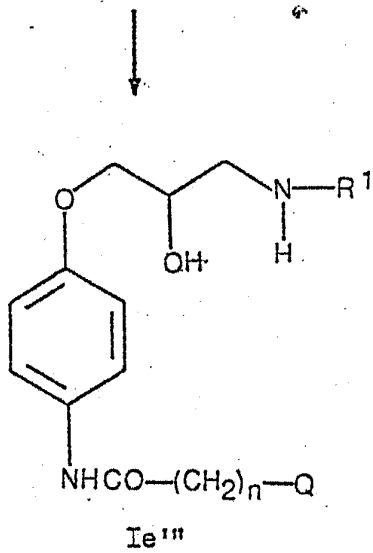
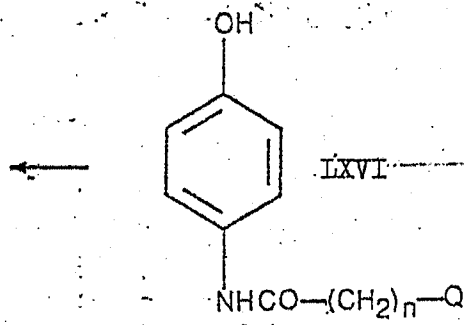
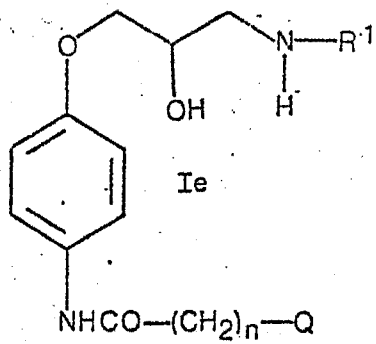
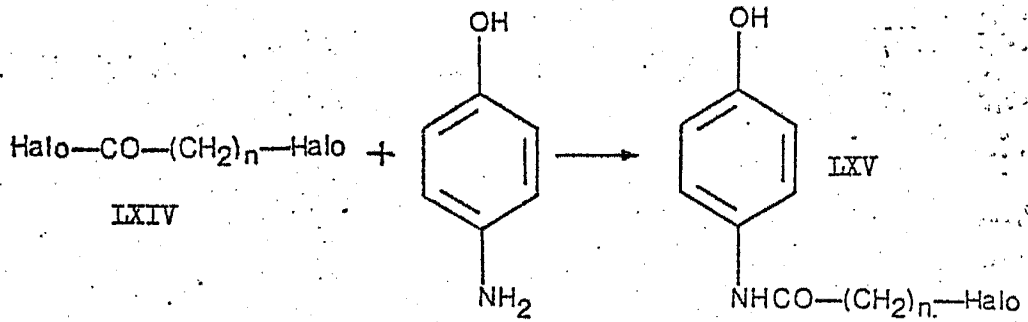


Esquema VII  
Series Racémicas





Esquema IX  
Series racémicas



D-Manitol → XIV

El compuesto de la fórmula I, que es un compuesto conocido, puede producirse utilizando una reacción de intercambio cetálica catalizada por ácido. La reacción puede llevarse a cabo utilizando un ácido mineral fuerte, tal como ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, o una resina de intercambio catiónico. La reacción puede llevarse a cabo a una gama de temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente. El tiempo de la reacción hasta el completado variará de 1 a 16 horas dependiendo de la temperatura de reacción seleccionada.

XIV → XV → XVIII

La reacción de dos etapas para producir el compuesto de la fórmula XVIII es una reacción conocida, véase, por ejemplo, J. Lecocq and C.E. Ballou, Biochemistry, 3, 976, (1964)

XVIII → XIX

El compuesto de la fórmula XIX puede producirse por reacción del alcohol primario XVIII con un haluro de alquilo inferior o de aril-sulfonilo en presencia de una base de amina terciaria. Ejemplos de haluros de alquilo inferior o de aril-sulfonilo que pueden utilizarse son cloruros o bromuros de metilo, tosilato, bencilsulfonilo o bencilsulfonilo. Ejemplos de bases de amina terciaria

ria incluyen piridina o trialkilaminas, por ejemplo tri-  
n-butilo o trietilamina. Para facilitar la reacción puede  
utilizarse un disolvente inerte tal como cloruro de metilo-  
no o tetrahidrofurano o piridina. Esta última funciona tan-  
5 to de reactivo como de solvente. La temperatura de la reac-  
ción puede variar entre alrededor de -25°C y 15°C, siendo  
-10°C a -15°C la temperatura preferible y 0°C a 15°C la óp-  
tima. El tiempo de reacción puede oscilar entre 30 minutos  
y 1 hora, dependiendo de la temperatura de reacción elegida.

10

XIX → XVII

El compuesto de la fórmula XVII puede  
producirse a continuación por desplazamiento del grupo  
partiente (el grupo de alquilo o arilsulfoniloxilo) uti-  
lizando una amina primaria tal como metil, etil, isopro-  
15 pil o terciobutil-amina. La reacción puede llevarse a cabo  
con o sin un disolvente inerte (puede utilizarse benceno,  
alcoholes inferiores o éteres). En el caso de aminas de  
punto de ebullición inferior, por ejemplo isopropilamina,  
la reacción deberá descurrir en un recipiente a presión.  
20 La temperatura de la reacción puede variar desde la tempera-  
tura del ambiente hasta alrededor de 150°C, siendo aproxima-  
damente 100°C la temperatura preferida.

XIV → XV → XVI → XVII

25

Puede utilizarse también una secuencia  
de etapas múltiples para producir un compuesto de la fór-

mula XVII en donde no se aíslan los intermediarios XV y XVI. El compuesto de la fórmula XIV se oxida a XV utilizando, por ejemplo, tetraacetato de plomo en un disolvente hidrocarbúrico aromático inerte, tal como, benceno, tolueno o xileno. La temperatura de la reacción debe mantenerse a la temperatura del ambiente o inferior, por ejemplo 0°C. Después de separarse por filtración un producto secundario, por ejemplo diacetato de plomo, se neutraliza el ácido acético que se ha generado en la reacción con la adición de un carbonato u óxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato sódico o potásico u óxido de bario.

A continuación se hace reaccionar el aldehído XV con un gran exceso de una amina primaria, por ejemplo metil, etil, isopropil amina y similares para formar la imina XVI. La temperatura de reacción debe ser de alrededor de 25°C o inferior y debe utilizarse un desecante, por ejemplo carbonato potásico, para separar cualquier agua formada y conducir la reacción hasta el completado.

A continuación se hidrogena la imina XVI para formar la amina secundaria XVII mediante el empleo de un catalizador tal como metales nobles, por ejemplo platino, paladio, rutenio y similares sobre carbón o Niquel Raney bajo presión. Esta reacción puede llevarse a cabo a 20°C-50°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente. La reacción puede discurrir a 1-10 atmósferas dependiendo del

catalizador elegido.

XVII → XX

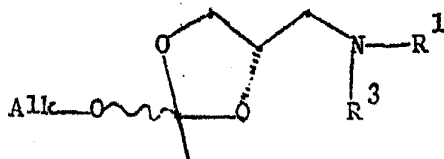
A continuación se hace reaccionar la amina XVII con un haluro de alquil o aril-sulfonilo tal como cloruro o bromuro de mesil, tosil, brosil o bencilsulfonilo en un disolvente aprótico inerte, tal como éteres de elevado punto de ebullición, por ejemplo dioxano, tetrahydrofurano o cloruro de metileno en presencia de una base amínica terciaria, por ejemplo trietil o trimetilamina. La reacción puede llevarse a cabo a una gama de temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y 25°C, prefiriéndose una temperatura comprendida entre alrededor de -10°C y 5°C.

XX → XXI El compuesto de la fórmula XX que sigue sufre una hidrólisis catalizada por ácido del grupo protector cetálico. Para efectuar esta catálisis se utilizan ácidos minerales fuertes, por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico o una resina de intercambio iónico fuertemente ácida (forma H<sup>+</sup>). El disolvente de la reacción puede ser agua y un co-disolvente miscible, tal como, un alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol, propanol y similares y éteres tal como tetrahydrofurano o dioxano. La gama de la temperatura de la reacción está comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y 80°C, prefiriéndose una temperatura comprendida entre alrededor de 60°C y 80°C. El tiempo de la reacción puede oscilar

entre 1 hora y 2 días dependiendo de la temperatura elegida:

XXI → XXII

A continuación se hace reaccionar el diol de la fórmula XXI con un haluro de alquil o aril-sulfonilo (tal como se ha descrito anteriormente en la etapa XVIII → XIX) en presencia de una base amínica terciaria (también descrita en XVIII → XIX) en donde el grupo hidroxílico primario se convierte, selectivamente, en un grupo de alquil o aril-sulfoniloxilo. Tal como se ha descrito previamente en la etapa XVIII → XIX, la piridina puede servir como la base y disolvente o pueden utilizarse otros disolventes previamente descritos. Las gamas de la temperatura de reacción, dependiendo del grupo sulfoniloxílico que se desee, puede variar desde alrededor de -45°C y -50°C (para el grupo mesiloxilo) hasta -5°C y 5°C (para el grupo tosiloxílico). Cuando R<sup>4</sup> en la fórmula XXII ha de ser halógeno la reacción diferirá de la antes expuesta. Luego el compuesto de la fórmula XXI sufre una reacción de intercambio catalizada por ácido con un trialquilortoacetato, por ejemplo, trinetil, trietilortoacetato y similares para proporcionar el ortoacetato cíclico de la fórmula



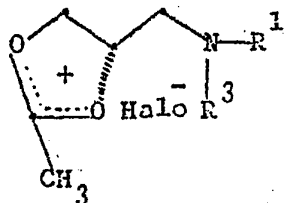
5

en donde

$R^1$  y  $R^3$  tienen el significado antes indicado, y alcohol. El alcohol se destila de la mezcla reaccional a medida que se forma para facilitar el completado de la reacción. Para la reacción no son necesarios disolventes. La temperatura de la reacción oscila entre alrededor de 60°C y 100°C, prefiriéndose la temperatura de alrededor de 80°C. El tiempo de la reacción varía de 30 minutos a 1 hora, dependiendo de la temperatura de la reacción.

15 A continuación se hace reaccionar el ortoacetato cíclico con trimetilhalosilano en un disolvente inerte aprótico, tal como cloruro de metileno, lo que da lugar al intermedio de la fórmula

20



en donde.

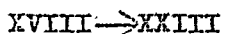
25  $R^1$  y  $R^3$  tienen el significado antes indicado, que

con el ataque por el ión de haluro dá el haloacetato.

Los mejores disolventes para esta etapa son los disolventes apróticos inertes tal como éteres de elevado punto de ebullición e hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno. La reacción puede discurrir desde alrededor de la temperatura del ambiente hasta la temperatura de reflujo durante alrededor de 30 minutos. Se prefiere una temperatura de reacción de alrededor de 40°C. A continuación se hace reaccionar el haloacetato en una hidrólisis catalizada por ácido. Para llevar a cabo la reacción se utiliza una solución del substrato en un disolvente hidrolítico tal como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol y similares o mezclas de alcohol acuosas conteniendo una cantidad catalítica de un ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico o una resina de intercambio iónico acídica. La temperatura de la reacción puede variar entre 0°C y la temperatura de reflujo (dependiendo del disolvente) durante 30 minutos a 16 horas, prefiriéndose la temperatura del ambiente.

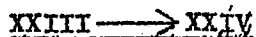


Este procedimiento se lleva a cabo tal como se ha descrito anteriormente con un método del arte anterior.

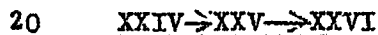


25 El grupo hidroxílico del compuesto

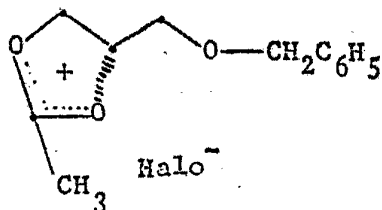
de la fórmula XVIII está protegido, por ejemplo, como su éter  
bencílico produciendo el compuesto de la fórmula XXIII. La  
reacción es la del alcohol XVIII con un hidruro de metal al  
calino, por ejemplo hidruro de sodio, litio, potasio para  
5 formar el alcóxido que luego se hace reaccionar con un agen-  
te alquilante, por ejemplo un haluro de bencilo (cloruro o  
bromuro de bencilo) para obtener el éter bencílico XXIII.  
Los disolventes apropiados para una reacción de esta índole  
incluyen dimetilformamida anhidra, sulfóxido de dimetilo y  
10 éteres de elevado punto de ebullición tal como tetrahidro-  
furano o dioxano. La temperatura de la reacción puede os-  
cilar entre alrededor de la temperatura del ambiente y 100°C,  
prefiriéndose una temperatura próxima a la del ambiente.



15 A continuación el compuesto de la fórmula  
XXIV puede producirse mediante una hidfolisis catalizada  
por ácido del grupo protector cetálico. Los reactivos y  
los parámetros de la reacción son los mismos que en la eta-  
pa XX → XXI anteriormente descrita.



El diol de la fórmula XXIV puede conver-  
tirse en el haloacetato de la fórmula XXVI a través del  
compuesto de la fórmula XXV y el intermediario de la fór-  
mula



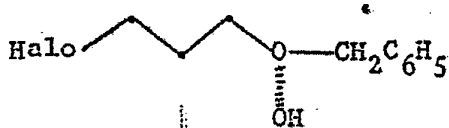
5 por medio de las etapas siguientes y utilizando los reactivos y parámetros de reacción descritos previamente en la etapa XXI  $\rightarrow$  XXII. Esta serie de reacciones se llevan a cabo por ser difícil la alquil o aril-sulfoniloxilación selectiva del grupo hidroxílico primario en XXIV debido a la similar reactividad de ambos grupos hidroxílicos en XXIV.

10

XXVI  $\rightarrow$  XXVII

15

A continuación el compuesto de la fórmula XXVI sufre una reacción de dos etapas en donde el acetato XXVI se saponifica para proporcionar la halohidrina intermedia de la fórmula



20

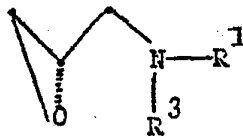
que luego se convierte bajo condiciones básicas en el epóxido de la fórmula XXVII. La reacción se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, en una mezcla disolvente constituida por agua y un co-disolvente fuerte miscible en agua, tal como un alcohol inferior, por ejemplo met-

25

nol, etano, propanol, y similares. La temperatura de la  
reacción puede variar entre alrededor de -10°C y 25°C,  
prefiriéndose una gama de temperatura comprendida entre  
alrededor de 0°C y 10°C. Se apreciará que las reaccio-  
nes anteriores conservan en todo momento la estereoquí-  
mica del átomo de carbono asimétrico.

XXVIII → XXIX

Esta reacción es una secuencia de dos  
etapas en donde un compuesto de la fórmula XXII, bajo  
condiciones de reacción básicas, se convierte en el epoxi-  
do de la fórmula



en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado antes indicado.

Este compuesto actúa como el agente de alquilación en  
la reacción subsiguiente con el fenol XXVIII bajo condi-  
ciones de catálisis básica para formar un éter XXIX. La  
base utilizada en la reacción es un hidróxido de metal al-  
calino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, y la  
temperatura de la reacción oscila entre alrededor de la  
temperatura del ambiente y 100°C. El tiempo de la reacción  
puede variar entre alrededor de 2 horas y varios días,  
dependiendo de la temperatura reaccional elegida. Los

disolventes utilizados pueden ser sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano y mezclas de alcohol inferior/agua.

HIDROXIFENOL → XXX

Esta reacción es similar a la XXVIII → XXIX a excepción de que se utiliza un gran exceso de hidroxifenol para minimizar cualquier dialquilación que pudiera ocurrir. Como en XXVIII → XXIX el agente de alquilación efectivo es el epóxido (véase antes). Los reactivos y los parámetros de la reacción son tal como se ha expuesto antes (XXVIII → XXIX).

XXIX → XXX

El compuesto de la fórmula XXIX sufre a continuación hidrogenólisis para formar un compuesto de la fórmula XXX. Los catalizadores para la reacción pueden ser metales nobles tal como platino, paladio, rodio o rutenio sobre carbón. Los disolventes apropiados incluyen alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol y similares, ésteres por ejemplo etil o butil-acetato y éteres, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano y similares. La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente.

XXVIII → XXXI

Esta reacción consiste en la O-alquilación del fenol de la fórmula XXVIII con un compuesto de la fórmula VII utilizando un hidróxido de metal alcalino (hidróxi-

do sódico o potásico) en un disolvente inerte miscible en  
agua, por ejemplo una mezcla de sulfóxido de dimetilo/agua.  
La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor  
de la temperatura del ambiente y alrededor de 60°C, prefirién  
5 dose una temperatura de alrededor de 60°C, con un tiempo  
de reacción de 1-2 horas a varios días, dependiendo de la  
temperatura de la reacción. Sistemas alternativos de O-al-  
quilación que pueden utilizarse en conexión con la fenil-  
piperacina incluyen alcoxidos de metal alcalino en alcoho-  
10 les inferiores, por ejemplo metóxido sódico en metanol, o  
carbonato potásico en acetona.

XXX → XXXIV

El compuesto de la fórmula XXX se hace  
reaccionar con un compuesto de la fórmula

15



20

en donde X e Y son iguales o distintos grupos partientes,  
teniéndolo X el significado antes indicado e Y se elige de  
los mismos grupos partientes que X, y n tienen el signifi-  
cado antes expuesto.

25

La reacción, que es una O-alquilación de un  
fenol de la fórmula XXX con, por ejemplo, un alfa, omega  
-dihaloalcano, se lleva a cabo utilizando un carbonato de  
metal alcalino, tal como, carbonato potásico o sódico en,

de preferencia, acetona en reflujo. La temperatura de la reacción puede variar entre la temperatura del ambiente y la temperatura del reflujo, prefiriéndose la temperatura de reflujo.

5

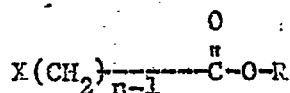
XXX → Iva

Esta reacción sigue los mismos parámetros de reacción y utiliza los mismo reactivos que se han descrito anteriormente en la etapa XXVIII → XXXI.

XXX → XXXII

10

El compuesto de la fórmula XXX se hace reaccionar a continuación con un compuesto de la fórmula



en donde

15

R es alquilo inferior y

X y n tienen el significado antes indicado.

20

Esta O-alkilación del fenol XXX con por ejemplo el omega-haloalcanoato de alquilo, como 6-bromo-hexanoato de etilo o bromoacetato de etilo, se lleva a cabo utilizando como base un alcóxido de metal alcalino, tal como, tercibutóxido potásico, metóxido o etóxido en un alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol y similares a una gama de temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose una temperatura entre 60°C y 80°C. El producto se saponifica subsiguientemente

25

en forma conocida para proporcionar el ácido XXXII. La saponificación se lleva a cabo, usualmente, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 65°C, durante un periodo de 3 a 40 horas.



5

El compuesto de la fórmula XXX se hace reaccionar con un agente aquilante de la fórmula

10

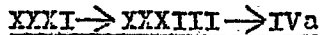


en donde

15

X, n y R<sup>6</sup> tienen el significado antes indicado, tal como 1-(omega-haloalcanoil)-4-fenilpiperacina, en una mezcla de alcohol/agua o tetrahydrofurano o mezcla de sulfóxido de dimetilo/agua conteniendo un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y 100°C, prefiriéndose 75°C-80°C.

20



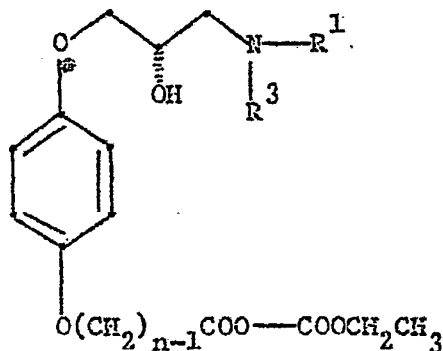
25

El compuesto de la fórmula XXXI sufre hidrogenólisis de la porción de éster benílico utilizando un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio, platino, rodio y similares sobre carbón. El disolvente para una reacción de esta índole puede ser un alcohol, por ejem

pló metanol, etanol y similares o ácido acético conteniendo una pequeña cantidad de ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico. La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente. El compuesto de la fórmula XXXIII que sigue sufre una O-alkilación utilizando como agente alquilante un compuesto de la fórmula XVI en presencia de un hidróxido de metal alcalino en calidad de base. Los reactivos y parámetros de la reacción para esta reacción son tal como se ha descrito previamente para la etapa XXVIII→XXIX.

XXXII→Va

El ácido de la fórmula XXXII se convierte en el intermediario activado



en donde

$R^1$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen el significado antes indicado,

mediante el tratamiento con clorofornato de etilo bajo

condiciones anhidras en un disolvente aprótico, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a baja temperatura, por ejemplo entre alrededor de 0°C y 5°C, en presencia de una base amínica terciaria, por ejemplo triálquilamina. Este anhídrido mixto se trata in situ con una fenilpiperacina de la fórmula general XI para proporcionar la amida terciaria. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 10°C y 25°C.

IVa → Ia

10 El compuesto de la fórmula IVa sufre una disociación reductiva del grupo R<sup>3</sup> protector utilizando en calidad de agente reductor una solución al 60-70% de hidruro de bis-netoxietoxi-aluminio sódico en un disolvente hidrocabónico aromático inerte tal como benceno o tolueno. Pueden utilizarse también disolventes apróticos inertes tal como tetrahidrofurano o dioxano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la ambiente y 100°C, prefiriéndose una gama de temperatura comprendida entre 80°C y 100°C.

20 Va → Ia

El compuesto de la fórmula Va sufre una disociación reductiva del grupo R<sup>3</sup> protector con una reducción concomitante de la función amídica a un grupo amínico. Los reactivos y parámetros de reacción para esta reacción son tal como se ha descrito anteriormente en la

etapa IVa  $\rightarrow$  Ia, con la excepción de que se utiliza una cantidad proporcionalmente mayor del agente reductor de hidru-  
ro.

XXXV  $\rightarrow$  XXXVI

5

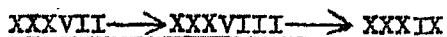
A continuación se hace reaccionar el  
2,3-epoxipropanol XXXV ópticamente activo y apropiadamente  
protegido con un fenol sustituido de la fórmula XXVIII en una  
O-alkilación utilizando un alcóxido de metal alcalino, por  
ejemplo metóxido o etóxido sódico o potásico, en calidad  
10 de la base en un disolvente de alcohol inferior, por ejemplo  
metanol, etanol, y similares. También sería útil en la  
reacción anterior y en calidad de base un hidróxido de me-  
tal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico  
en un disolvente acuoso de alcohol, tetrahidrofuranó,  
15 dioxano o sulfóxido de dimetilo. La temperatura de la  
reacción puede oscilar entre la temperatura del ambiente  
y la temperatura de reflujo para el disolvente elegido, pre-  
firiéndose una temperatura de 60°C-80°C.

XXXVI  $\rightarrow$  XXXVII

20

Los éteres benzílicos de la fórmula XXXVI  
sufren a continuación una hidrogenólisis utilizando un cata-  
lizador de un metal notable tal como paladio, platino, rute-  
nio y similares sobre carbón. Los disolventes apropiados  
incluyen alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol y  
25 similares o ácido acético conteniendo una pequeña canti-  
dad de un ácido mineral tal como ácido sul-

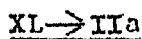
fórico o cloruro de hidrógeno. La temperatura de la reacción puede oscilar entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente. La hidrogenólisis puede ocurrir también bajo presión hasta 10 atmósferas cuando se elige un catalizador tal como Niquel Raney.



Los reactivos y parámetros de reacción para esta etapa se han descrito previamente en la etapa XXIV → XXV → XXVI.



El acetato XXXIX sufre a continuación una hidrólisis catalizada por ácido en donde el acetato reacciona en un disolvente hidrolítico, tal como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, etc. o mezclas de alcohol/agua que contienen una cantidad catalítica de un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno o una resina de intercambio iónico acidica. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente elegido, prefiriéndose una gama comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y 60°C.



A continuación se hace reaccionar la halohidrina XL con un compuesto de la fórmula VII.

25 Esta reacción implica dos transformaciones

separadas y no relacionadas inducidas por base, por ejemplo, (1) conversión de la halohidrina en un epóxido y (2) la O-alkilación del fenol con la fenilpiperacina elegida. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas utilizando un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxi  
5 do sódico o potásico en un disolvente acuoso de sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano o alcohol, por ejemplo metanol, etanol y similares. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 40°C, prefiriéndose temperaturas superiores, por  
10 ejemplo de alrededor de 40°C.

IIa → Ia

Se hace reaccionar el epóxido de la fórmula IIa con una monoalkilamina tal como isopropil, ~~tabu-~~  
15 tilamina y similares para producir el amino-alcohol. Los disolventes para una reacción de esta índole son alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, prefiriéndose el metanol, o éteres, tal como, tetrahidrofurano o dioxano. La reacción puede desarro  
llarse a una temperatura comprendida entre alrededor de  
20 0°C y 100°C, prefiriéndose una temperatura de alrededor de 65°C.

XXIX → XLI

El compuesto de la fórmula XXIX sufre una disociación reductiva de la amina N-protégida para  
25 proporcionar la amina secundaria. Los reactivos y pará-

metros de reacción para esta reacción se han descrito anteriormente para la etapa IVa  $\rightarrow$  Ia.

XLII  $\rightarrow$  VIA

5 A continuación el éter bencílico de la fórmula XLII sufre hidrogenólisis en una reacción catalizada. Los catalizadores apropiados incluyen metales nobles (tal como se ha descrito anteriormente) sobre carbón en un disolvente tal como alcoholes inferiores ( $C_1$  a  $C_4$ ) por ejemplo metanol o etanol, a una gama de temperatura  
10 comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C. Cuando se elige Niquel Raney en calidad de catalizador la reacción debe desarrollarse bajo presión, por ejemplo de hasta 10 atmósferas.

VIA  $\rightarrow$  Ia

15 El fenol VIA sufre una O-alkilación inducida por base con un compuesto de la fórmula VII en un disolvente acuoso de sulfóxido de dimetilo, tetra-  
hidrofurano o dioxano. Las bases apropiadas incluyen hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico  
20 o potásico. La temperatura de la reacción oscila entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose una temperatura de alrededor de 60°C.

XLII  $\rightarrow$  XLIII

25 El compuesto de la fórmula XLII se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XXVII para pro

ducir el compuesto de la fórmula XLIII. Los reactivos y parámetros de la reacción se han descrito anteriormente en la etapa XXXV→XXXVI.

XLIII→XLIV

6 El compuesto de la fórmula XLIII sufre a continuación una hidrogenólisis tal como se ha descrito anteriormente y con los mismos reactivos y parámetros de reacción que en la etapa XXXVI→XXXVII.

XLIV→XLV→XLVI

10 El compuesto de la fórmula XLIV se convierte en un compuesto de la fórmula XLVI utilizando los mismos reactivos y parámetros de reacción que se han descrito previamente en la etapa XLIV→XLV→XLVI.

XLVI→XLVII

15 El compuesto de la fórmula XLVI sufre una reacción de tres etapas bajo condiciones básicas, en la forma siguiente:

- (A) saponificación del éster metílico
- (B) saponificación del acetato para obtener la halohidrina, y
- 20 (C) conversión de la halohidrina intermedia en el epóxido XLVII.

Las bases apropiadas incluyen un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sodico o potásico en un disolvente de agua mas un co-disolvente iner

25

te miscible en agua tal como un alcohol inferior ( $C_1$  a  $C_4$ ), por ejemplo metanol, o en éter, por ejemplo tetra-  
hidrofurano o dioxano y similares. La reacción se lle-  
va a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor  
5 de  $0^{\circ}C$  y  $30^{\circ}C$ , prefiriéndose una gama de temperatura  
comprendida entre alrededor de  $10^{\circ}C$  y  $25^{\circ}C$ .

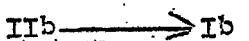
XLVII  $\rightarrow$  XLVIII

El éster activado de la fórmula XLVIII  
puede producirse por tratamiento de un compuesto de la  
10 fórmula XLVII con un exceso de haloacetonitrilo en  
presencia de una base amínica terciaria, tal como, tria-  
quilamina, por ejemplo trietil- o trimetilamina. La  
temperatura de la reacción puede oscilar entre alrededor  
de  $0^{\circ}C$  y  $70^{\circ}C$  prefiriéndose una gama de temperatura  
15 comprendida entre alrededor de  $25^{\circ}C$  y  $70^{\circ}C$ . El éster  
activado puede utilizarse para que sufra reacciones de  
condensación, tal como reacciones con aminas para formar  
amidas a una velocidad mucho mas rápida que los ésteres  
de metilo o etilo ordinarios.

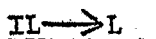
20 XLVIII  $\rightarrow$  IIb

El éster de la fórmula XLVIII se condensa  
a continuación con una amina primaria de la fórmula IX  
para formar la amida IIb. Puede utilizarse un disolven-  
te inerte tal como tetrahidrofurano o dioxano a una ga-  
25 na de temperatura comprendida entre alrededor de  $0^{\circ}C$  y

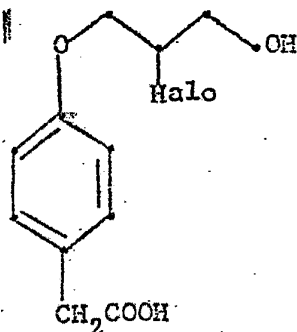
100°C, prefiriéndose la temperatura del ambiente.



A continuación se hace reaccionar el epóxido de la fórmula IIb con una amina primaria, por ejemplo una amina de la fórmula III en un disolvente tal como un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o éteres, por ejemplo tetra-  
hidrofurano o dioxano, para formar el alcohol amínico Ib. La reacción puede discurrir a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo, prefiriéndose una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 65°C.

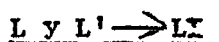


La porción de alqueno del compuesto de la fórmula II<sup>+</sup> se hace reaccionar con un ácido hipohaloso (generado in situ a partir de una N-halosuccinimida en acetona acuosa conteniendo una cantidad catalítica de perclorato de hidrógeno para proporcionar una mezcla de halohidrinas, por ejemplo L y el compuesto isomérico de la fórmula

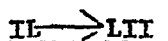


(L')

<sup>+</sup> J.M. van der Zanden & G. de Vriër, Rec. Trav. Chin.,  
71, pág. 879 (1952).



A continuación se convierten las halohi-  
5 drinas, bajo condiciones básicas, en el epóxido LI. En  
calidad de base puede utilizarse un hidróxido de metal  
alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico. Los  
disolventes apropiados para la reacción incluyen éteres  
tal como, dioxano o tetrahidrofurano y alcoholes (C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>),  
10 por ejemplo metanol, etanol y similares. La reacción pue  
de desarrollarse a una temperatura comprendida entre al-  
rededor de 0°C y 40°C, prefiriéndose la temperatura del  
ambiente.



15 La porción ácida del compuesto de la fórmu  
la II se esterifica mediante tratamiento con un exceso de  
un agente alquilante tal como un haluro de metilo, por ejem  
plo yoduro de metilo o bromuro de metilo, en presencia de  
un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato só-  
20 dico o potásico en un disolvente, tal como acetona, dime-  
tilformamida, sulfóxido de dimetilo o hexametilfosfora-  
mida y similares para proporcionar el éster de la fórmu-  
la LII. La temperatura de la reacción no es crítica pero  
por comodidad se prefiere una temperatura próxima a la del  
25 ambiente.

LI → LIII

La porción ácida del epóxido LI puede esterificarse también utilizando diazometano en presencia de un disolvente tal como éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Al igual que antes esta reacción se desarrolla, de preferencia, a la temperatura del ambiente.

LII → LIII

La porción de alqueno del compuesto de la fórmula LII se hace reaccionar a continuación con un perácido aromático o alifático, tal como, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, ácido performico, ácido trifluoroperacético, ácido permaléico, ácido perbenzoico, ácido monoperftálico, ácido o-sulfoperbenzoico o ácido p-nitroperbenzoico. La reacción utiliza, en calidad de disolvente cualquier hidrocarburo alifático halogenado inerte tal como cloruro de metileno o cloroformo. La temperatura de la reacción puede oscilar entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo, prefiriéndose la temperatura del ambiente.

LIII → VIIIa

La porción epoxídica del compuesto de la fórmula LIII se hace reaccionar a continuación con una amina primaria de la fórmula III en un disolvente apropiado tal como alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o éteres; tal como, diox

no o tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor de 0°C y la temperatura del ambiente prefiriéndose la temperatura del ambiente.

VIIIA → IC

5 A continuación se condensa la porción estérica de VIIIA con una amina primaria de la fórmula IX para formar la amida. Para esta etapa no es necesario ningún disolvente. La temperatura de la reacción puede estar comprendida entre alrededor de 100°C y 150°C, prefiriéndose una gama de temperatura entre alrededor de 140°C y 145°C.

XVIII → LIX

15 La porción fenólica de XVIII sufre una O-alquilación con una epihalohidrina, por ejemplo epiclorohidrina, utilizando en calidad de base un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico o sódico, en una mezcla de agua y dioxano, tetrahidrofurano o sulfóxido de dimetiló. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0° y 20 100°C, prefiriéndose la temperatura próxima a la del ambiente.

LIX → LX

25 La porción epoxídica de LIX se hace reaccionar a continuación con una amina de la fórmula III en un disolvente tal como un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o un

éter, tal como, tetrahidrofurano o dióxano. La temperatura de la reacción puede oscilar entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo, prefiriéndose una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y 65°C.

5

LX → Vib

La porción benciloxílica del compuesto de la fórmula LX se convierte a la función fenólica utilizando los reactivos y los parámetros de reacción previamente descritos para el isómero, véase la etapa

10

XLI → VIA

Vib → Id

Se hace reaccionar la porción fenólica de Vib con una fenilpiperacina tal como se ha descrito anteriormente en la etapa VIA → Ia junto con los reactivos y parámetros de reacción.

15

LIV<sup>+</sup> → LV

La porción fenólica del compuesto LIV sufre una O-alquilación con un agente alquilante tal como haluro de alilo, por ejemplo cloruro o bromuro, en presencia de un carbonato de metal alcalino (carbonato sódico o potásico) en disolvente en reflujo, tal como acetona. La temperatura de la reacción debe ser de alrededor de la temperatura de reflujo del disolvente o dicha temperatura de reflujo.

25

LV → LVI → LVI'

La porción de alqueno del compuesto de la fórmula LV se convierte a continuación en las halohidrinas de las fórmulas LVI LVI' utilizando los reactivos y los parámetros de reacción expuestos en la etapa IL → L.

<sup>+</sup>F.S.H. Head, J. Chem. Soc (C), 871 (1971)

LVI y LVI' → LVII

A continuación se convierten las halohidrinas en el epóxido de la fórmula LVIII utilizando los reactivos y parámetros de reacción expuestos en la etapa L → LI.

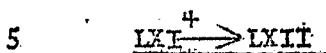
LVII → LVIII

A continuación se hace reaccionar el epóxido LVII con una amina primaria de la fórmula III para obtener el aminoalcohol LVIII. Los disolventes apropiados incluyen alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, éteres tal como tetrahydrofurano o sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la del ambiente y 60°C, prefiriéndose una gama de temperatura comprendida entre alrededor de la del ambiente y 55°C.

LVIII → Id'

A continuación la porción de halógeno LVIII se desplaza con una fenilpiperacina de la fórmula XI para producir un compuesto de la fórmula Id'. Los disolventes apropiados para esta reacción incluyen alcoholes de C<sub>1</sub> a

C<sub>4</sub> y éteres tal como dioxano y tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, prefiriéndose entre 80°C y 100°C.



Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula LXI con una fenilpiperacina de la fórmula XI en un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor de la temperatura del ambiente y el punto de ebullición del alcohol seleccionado. Un alcohol preferido es etanol y la temperatura de reacción preferida es su punto de ebullición.



A continuación se convierte el compuesto de la fórmula LXII en un compuesto de la fórmula IIC' mediante tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo (hidróxido sódico, potásico o de bario) en un disolvente tal como agua, alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o dimetilformamida, o una sal de metal alcalino de alcoholes inferiores en disolventes tales como dimetilformamida o alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. A esta mezcla reaccional conteniendo la sal de LXII se adiciona epihalohidrina para generar el epóxido correspondiente al compuesto de la fórmula IIC' que, mediante tratamiento

25 <sup>+</sup> F. Kunitake & S. Shinkai. J. Amer. Chem. Soc., 93,

4247 (1971)

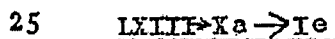
con un ácido halohídrico de  $\text{IIC}'$ .



5 Se trata el compuesto de la fórmula  $\text{IIC}'$  con una amina de la fórmula  $\text{III}$  en un disolvente apropiado, por ejemplo alcoholes de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$ . La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo, prefiriéndose la temperatura entorno a la de reflujo. Un disolvente preferido es el metanol. Cuando se  
10 desea reacciones más rápidas puede calentarse la mezcla reaccional por encima de su punto de ebullición en un recipiente sometido a presión.



15 El compuesto de la fórmula  $\text{Ie}'$  puede prepararse, alternativamente, a partir de  $\text{LXIII}$  mediante tratamiento con un haluro de propenoilo en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano, sulfóxido de dimetilo, etc., a una temperatura comprendida entre alrededor de  $0^\circ\text{C}$  y alrededor de  
20  $50^\circ\text{C}$ . Se trata el intermediario in situ con fenilpiracina de la fórmula  $\text{XI}$ . Las condiciones de la reacción son tal como se expone en la etapa  $\text{LXI} \rightarrow \text{LXII}$  anterior. El compuesto de la fórmula  $\text{Ie}''$  se genera mezclando ácido maleico con  $\text{Ie}'$  en un disolvente inerte.



El haluro de haloalcanoilo de la fórmula LXIV se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula LXIII bajo presión de una amina terciaria tal como piridina, trietilanina y similares en un disolvente inerte tal como éteres por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano; hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 100°C, de preferencia 50°C.

LXV → LXVI

10 El haluro de haloalcanoilo de la fórmula LXIV se hace reaccionar con 4-aminofenol en presencia de 4-aminofenol en exceso o un equivalente de una amina terciaria, tal como piridina, trietilanina o similares, en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo tetra-  
15 hidrofurano o dioxano o un hidrocarburo polihalogenado, por ejemplo cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 100°C. Un sistema de reacción preferido para esta conversión es dioxano en presencia de 4-aminofenol en exceso a la temperatura  
20 del ambiente.

LXV → LXVI

El compuesto de la fórmula LXV se hace reaccionar con una fenilpiperacina de la fórmula XI en presencia de un barredor de haluro de hidrógeno, tal como reactivo en exceso o una amina menos reactiva tal como trie-  
25

tilamina o piridina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. La temperatura de la reacción puede variar entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de 100°C.



La conversión del compuesto de la fórmula LXVI en el de la fórmula Ie<sup>II</sup> es similar para reactivos y parámetros de reacción a lo descrito previamente en las etapas LXII → IIIc' → Ie' → Ie<sup>II</sup>. Sin embargo, el epóxido formado en la primera etapa no se trata con ácido halohídrico (para proporcionar la halohidrina correspondiente), sino que se convierte directamente en Ie mediante reacción con la amina.

10

15

Los compuestos finales del objeto del invento pueden convertirse en sus sales aceptables en farmacia que exhiban actividad farmacológicamente comparables.

20

Los productos finales tienen tres funciones amínicas, pero solo dos de estos grupos son suficientemente básicos para formar sales estables. Por consiguiente forman sales difíciles con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos de los ácidos orgánicos o inorgánicos útiles incluyen ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico. Una preparación típica de una de estas sales implica

25

la mezcla de una solución del producto final de base, por ejem

plo, Ia en un alcohol de  $C_1$  a  $C_4$  con una solución de un ácido aceptable en farmacia, tal como se ha indicado anteriormente, también en un alcohol de  $C_1$  a  $C_4$ . La sal así formada cristaliza espontáneamente de la solución o tiene lugar con la adición de un co-disolvente apropiado, por ejemplo acetato de etilo, éter, acetona, o hidrocarburos halogenados tal como, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.

Un método alternativo que puede ser útil en el caso de compuestos tal como el producto final Ib, comprende el tratamiento de dos partes de la base con un exceso de ácido clorhídrico en metanol. Luego se separa el disolvente en vacío para separar el exceso de ácido, lo que proporciona la sal triclorhidrato inestable. Luego se redisuelve la sal en metanol y se adiciona a la solución una parte de la base libre. La sal diclorhidrato se precipita luego de la solución con la adición de un co-disolvente, tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos del presente invento y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en calidad de un agente de bloqueo alfa y beta adrenérgico cuando se utilizan particularmente en preparados orales. Según contempla este invento los nuevos productos finales del presente invento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden adoptar forma de formulaciones de dosificación farmacéuticas conteniendo de alrededor de 0,1 a alrededor de

50 mg, mas preferentemente 1-50 mg con dosis ajustadas a las especies animales y exigencias individuales. El nuevo producto final y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía interna, por ejemplo parenteral o enteralmente, en formas de dosificación farmacéuticas convencionales. Por ejemplo pueden incorporarse en formas de dosificación farmacéuticas convencionales. Por ejemplo pueden incorporarse en vehiculos líquidos o sólidos convencionales tal como agua, gelatina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales y similares, para proporcionar pastillas, elixires, cápsulas, soluciones, emulsiones y similares de conformidad con prácticas farmacéuticas aceptables. Aunque menos preferidos pueden utilizarse sistemas de suministro intravenosos e intramusculares para proporcionar los nuevos compuestos anteriores.

Tal como se ha indicado anteriormente los compuestos actualmente descritos y reivindicados exhiben actividades de bloqueo alfa y beta adrenérgico que son esenciales para su empleo como agentes antihipertensivos. Estos proporcionan bloqueo competitivo y reversible de alfa y beta adrenerreceptores y tienen la propiedad inesperada de ser cardiosselectivos, con baja actividad en un punto ( $\beta_2$ ) y buena actividad en el punto  $\beta_1$ . Esta selectividad tiene importantes consecuencias cuando se selecciona un agente antihipertensivo. Además, los compuestos

han exhibido actividad anti-secretoria, por ejemplo espasmolítica.

Las actividades de bloqueo alfa y beta adrenérgico pueden determinarse según los métodos siguientes:

5 A) Conductos deferentes de cobayos (alfa-bloqueadores)

Se extirparon los conductos deferentes de cobayos anestesiados con un peso de alrededor de 500 g y se suspendieron segmentos en un baño de tejido de 10 cc conteniendo solución de Tyrodes mantenido a 34°C y se aireó con oxígeno al 95% y dióxido de carbono al 5%. La tensión de reposo se mantuvo a 0,6 g. La motilidad del músculo se controló isométricamente utilizando un transductor de desplazamiento por fuerza y se registró en una gráfica de cinta.

15 Los conductos deferentes se equilibraron durante 2 horas, luego se obtuvo una curva de respuesta de dosis de contracción para epinefrina. Se lavaron los tejidos se incubaron durante 10 minutos con diferentes concentraciones de agentes de bloqueo alfa adrenérgico antes de  
20 la re-introducción de epinefrina. Se obtuvieron las constantes de afinidad ( $PA_2$ ) para los antagonistas, según lo descrito por H.O. Schild, Brit. J. Pharmacol.

2, 189-206 (1947)

B) Tráqueas aisladas de cobayo (beta<sub>2</sub>-bloqueadores)

25 Se extirparon las tráqueas de cobayos

anestesiados con un peso de alrededor de 500 g y se cor-  
taron transversalmente entre los segmentos de los carti-  
lagos. Se ataron entre sí los segmentos con hilo para for-  
mar una cadena tal como describe Castillo and DeBeer. J.  
5 Pharmacol. Exp. Ther. 90, 104-109 (1947), se suspendie-  
ron en un baño de tejido de 10 cc conteniendo solución de  
Tyrodes mantenido a 37°C y se aireó con oxígeno al 95%  
y dióxido de carbono al 5%. La tensión de reposo se man-  
tuvo a 0,5 g. La motilidad del músculo traqueal se contro-  
10 ló isométricamente utilizando un transductor de despla-  
zamiento por fuerza y se registró en una gráfica de cinta.

La cadena traqueal se equilibrio durante 2 ho-  
ras; la relajación producida por el isoproterenol se es-  
tudio después de desarrollarse el tono con la adición de  
15  $3 \cdot 10^{-7}$  mol de carbacol. Se adicionó isoproterenol a in-  
tervalos de 5 minutos a partir de lo cual se construye-  
ron las curvas de respuesta de dosis acumulativa del anta-  
gonista según el método de Van Rossum, Arch. Int. Pharma-  
col. Therapy 143, 299-330 (1963). Las respuestas se ex-  
20 presaron como un porcentaje de la respuesta máxima de iso-  
proterenol de cada tejido.

Se estudio el bloqueo beta adrenérgico permi-  
tiendo que distintas concentraciones del antagonista para  
que interactúen con el tejido durante 10 minutos antes de re-  
25 petir las curvas de respuesta a dosis acumulativa agonista

tal como se ha descrito anteriormente. La  $DE_{50}$  log en presencia del beta-bloqueador se substrajo de la  $DE_{50}$  log sin beta-bloqueador y estos valores log transformados se trazaron como una función de la concentración bloqueadora. La afinidad del antagonista ( $PA_2$ ) es el log negativo de la concentración molar del antagonista que produce un desplazamiento según un factor de 2.

C) Atrios de cobayo (beta<sub>1</sub>-bloqueadores)

Se apartaron corazones de cobayos anestesiados con un peso aproximado de 500 g y se dispusieron inmediatamente en solución Ringer-locke. Los atrios derechos, de latido espontáneo, se liberaron cuidadosamente por disección para mantener la integridad del nudo atrioventricular. Se ataron hilos a la punta de cada atrio y se suspendió la preparación en un baño de tejido de 10 cc conteniendo solución Ringer-Locke, mantenido a 30°C, y se aireó con oxígeno al 95% y dióxido de carbono al 5%. Se controló el ritmo de contracción del corazón utilizando un transductor de desplazamiento por fuerza y se registró en una gráfica de cinta.

Los atrios se dejaron equilibrar durante 1 hora antes de registrarse el ritmo cardíaco en reposo. Se determinó una curva de respuesta a dosis acumulativa de diez puntos para isoproterenol ( $1 \cdot 10^{-9}$  mol a  $3 \cdot 10^{-5}$  mol) seguido de un lavado y periodo de recuperación de 90 minu-

tos. Se incubaron los atrios durante 30 minutos en presencia de los farmacos de bloqueo antes de repetir la curva de respuesta a dosis acumulativa para isoproterenol.

5 Las constantes de afinidad bloqueadora (PA<sub>2</sub>) se obtuvieron gráficamente tal como se ha descrito anteriormente.

Los datos farmacológicos para los compuestos de la fórmula I y sus racematos se recogen en la Tabla siguiente

10

T A B L A

Compuestos	Constantes de afinidad pA <sub>2</sub> (molar)		
	A)	B)	C)
Phentolamina	6,7	-	-
Propranolol	-	6,2	6,7
15 Practolol	-	<5,0	4,9
(R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina	5,2	<5,0	4,1
(S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)hexil]-4-fenilpiperacina	5,2	<5,0	4,3
20 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-N-[2-(4-fenil-1-piperacini)etil]-acetamida	5,6	<5,0	4,3
25 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-N-[6-(4-fenil-1-piperacini)hexil]-acetamida	6,0	<5,0	4,7

Los compuestos descritos se encuentran en la clase general de los 1-ariloxi-3-alkilaminopropan-2-oles, muchos ejemplos de los cuales han demostrado poseer actividad de bloqueo beta-adrenérgica. Debido a que la clase de compuestos tiene un centro asimétrico existen dos formas enantioméricas. Se ha descubierto que la actividad beta-bloqueadora de estos compuestos se encuentra en gran extensión en el isómero que tiene la configuración S-absoluta o sea el isómero que es estereoquímicamente equivalente a la (R)-(-) epinefrina beta-agonista que se encuentra en estado natural, mientras que la forma racémica exhibe aproximadamente la mitad de esta actividad, véase, por ejemplo,

- (1) R. Howe & B.S. Rao, J. Med. Chem. 11, 1118, (1968)
- (2) B. Ablad et al, Acta. Pharmacol Toxicol. 25, 85 (1967)
- (3) L. Almirante & W. Murrmann, J. Med. Chem. 9 650 (1967)
- (4) M. Dukes & L.H. Smith, J. Med. Chem. 14 326 (1971)
- (5) J.C. Danilewicz & J.E.G. Kemp, J. Med. Chem. 16  
168 (1973)

El S-isómero deseado de los compuestos descritos se puede obtener de dos modos:

- (a) por resolución del material racémico a través de una cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas formadas con un ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico.

(b) por síntesis asimétrica utilizando un sintón ópticamente activo de la configuración absoluta apropiada. Dos de estos sintones, XXII y XXVII, que se obtienen fácilmente de D-manitol, un azúcar que se encuentra en estado natural, se han utilizado para construir la cadena lateral oxipropanolamínica en los compuestos descritos. El sintón XXII se limita a la síntesis de alfa, beta-bloqueadores, en donde la funcionalidad del compuesto final es compatible con las condiciones requeridas para separar el grupo protector amínico, R<sup>3</sup> o sea disociación reductiva utilizando un hidruro de metal mixto. Cuando la funcionalidad del compuesto final no es compatible con estas condiciones, por ejemplo el grupo amido en el compuesto Ib, el sintón XXVII se utiliza para incorporar la cadena lateral oxipropanolamínica.

La peticionaria, en la exposición de la descripción anterior ha citado la ilustración de diversos artículos y patentes estadounidenses. Estas citaciones tienen por objeto incorporar las ilustraciones de estas referencias para completar la descripción.

Los ejemplos que siguen <sup>son</sup> ilustrativos pero no limitativos del presente invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

Se agitó a la temperatura del ambiente, bajo condiciones anhidras, una mezcla de 546 g (3,0 mol) de D-manitol en polvo, 3,0 g de ácido p-toluensulfónico y 780 g (7,5 mol) de dimetoxipropano en 900 cc de sulfóxido de dimetilo seco. Durante un periodo de 30 min.-1 h se disolvió todo el manitol. Después de 16 horas se vertió la mezcla reaccional en 900 cc de una solución saturada de bicarbonato sódico y luego se diluyó ulteriormente con 2 litros de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (1 x 4,5 l; 3 x 3 l), y se lavaron los extractos a su vez con agua (3 x 1,5 l). Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre carbonato sódico y se concentraron en vacío a una temperatura del baño de alrededor de 45° hasta que solidificó el residuo. Luego se calentó el residuo en reflujo para redissolver los sólidos y se diluyó la solución con 8 litros de hexano caliente. Se dejó enfriar la mezcla lentamente durante una noche y el material cristalino resultante se separó por filtración y se lavó con una mezcla de éter/hexano (1:3; 4 x 500 cc) para proporcionar (2R,3R,4R,5R)-manitol-1,2,5,6-diacetonida, punto de fusión 115-119°.

Se concentraron las aguas madres hasta sequedad. Se diluyó una solución del residuo resultante en éter (300 cc) con alrededor de 1,6 litros de hexano. Esto

dió diacetona adicional, punto de fusión 119-120g.

EJEMPLO 2

Se dispersaron 263 g (0,59 mol) de tetraacetato de plomo en 1500 cc de benceno seco bajo argón. A la mezcla rápidamente agitada se adicionaron 140 g de (2R,3R,4R,5R)-manitol-1,2,5,6-diacetonida en porciones de 5-10 g durante 15 minutos y luego se adicionaron 10 porciones adicionales de 1 g de (2R,3R,4R,5R)-manitol-1,2,5,6-diacetonida, hasta que la reacción dió una prueba negativa para oxidante (papel de almidón-KI). Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó la torta de filtración con 2 porciones de 100 cc de benceno seco. Se agitó el filtrado con 300 g de carbonato potásico anhidro durante 30 minutos para neutralizar el ácido acético que se había producido en la reacción de oxidación. Después de una segunda filtración a través de Celite se trató la solución con 450 cc de isopropilamina y 300 g de carbonato potásico. Después de agitarse durante 30 minutos se filtró la mezcla y se hidrogenó el filtrado sobre 15 g de carbón paladiado al 10% a la presión atmosférica y 23g. La reacción se interrumpió esencialmente después de la absorción de 26,4 litros de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y la concentración del filtrado dió (2S)-3-isopropilamino-1,2-propandiol-acetonida.

25 EJEMPLO 3.

Se adicionó, con agitación 90 cc (1,2 mol) de cloruro de mesiloa una solución previamente enfriada (-10º) de 188 g (1,087 mol) de (2S) -3-isopropilamino-1,2-propandiol-acetonida y 288 cc (1,63 mol) de trietilamina en tetrahidrofurano seco a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera de 5º, luego se agitó la mezcla a 10-15º durante 30 min. después de lo cual se diluyó con 1,5 l de salmuera. Se separaron las fases y se extrajeron las fases acuosas con éter (3 x 500 cc). Se lavaron las fases orgánicas a su vez con salmuera (2 x 500 cc) y luego se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió (2S) -3-N-mesilisopropilamino-1,2-propandiol-acetonida en forma de un aceite.

Una pequeña porción se recristalizó (3 x) en hexano, lo que dió material analíticamente puro, punto de fusión 33-34º;  $[\alpha]_D^{25} = 14,76^\circ$  (c, 1,0%, cloroformo).

EJEMPLO 4

Se adicionaron 200 cc de resina de intercambio iónico Dowex 50W-3X (forma H<sup>+</sup>), que se habían lavado previamente con agua y metanol, a una solución de 264 g de (2S) -3-N-mesilisopropilamino-1,2-propandiol-acetonida bruta en 1 l. de metanol y 325 cc de agua. Se agitó la mezcla bajo reflujo durante 90 min. Se filtró la mezcla enfriada y se concentró el filtrado en vacío. Se evaporó

el residuo varias veces en mezclas de benceno/etanol para separar los últimos vestigios de agua. Se trituro el sólido resultante con 2,5 l. de éter, lo que dió (2S)-3-N-mesilisopropilamino-1,2-propandiol, punto de fusión 67-70°. La concentración del éter dió producto adicional, punto de fusión 64-66°. La cristalización en acetato de etilo/hexano dió el producto analíticamente puro, punto de fusión 73-74°;  $[\alpha]_D^{25} = 15,94^\circ$  (c, 1,0% agua).

10 EJEMPLO 5

Se disolvieron 19,1 g (90,5  $\mu$ mol) de (2S)-3-N-mesilisopropilamino-1,2-propandiol en 150 cc de piridina anhidra bajo argón y se enfrió hasta -45°. Se ins-tilaron, durante 5 minutos, 7,0 cc (40  $\mu$ mol) de cloruro de mesilo y se agitó la mezcla a -45° durante 15 5 horas. Luego se diluyó la mezcla fría con 100 cc de agua seguido de 200 cc de ácido clorhídrico 6N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases de acetato de etilo a su vez con 250 cc de ácido 20 clorhídrico 3N, sañuera y solución de bicarbonato sódico. Se evaporaron los extractos combinados para obtener (S)-1-mesiloxi-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano en forma de un aceite que solidificó con el reposo.

Este material se contaminó con alrededor de 25 2% de (S)-1,2-dimesiloxi-3-N-mesilisopropilaminopropano.

Se purificó una pequeña muestra en la forma siguiente:  
se disolvieron 500 mg en 10 cc de agua y se liberaron por  
filtración de cualquier material sin disolver. Se extrajo  
el filtrado dos veces con éter y luego dos veces con ace-  
tato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de eti-  
lo, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La  
cristalización del residuo en éter proporcionó la muestra  
analítica, punto de fusión 51-52°,  $[\alpha]_D^{25} -1,21^\circ$   
(c, 1,0%, agua).

10 EJEMPLO 6

Se enfrió hasta -20° una solución agitada de  
63,3 g (0,3 mol) de (2S)-3-N-mesilisopropilamino-1,2-  
-propandiol en 450 cc de piridina y se adicionaron 85,5 g  
(0,45 mol) de cloruro de tosilo. Se agitó la mezcla reac-  
cional en un baño de hielo-agua durante 2 horas, después de  
lo cual se adicionó a la mezcla 5-10 g de hielo y se pro-  
siguió la agitación durante 15 minutos mas antes de ver-  
terse en una mezcla de 1 kg de hielo y 500 cc de ácido  
clorhídrico concentrado y se extrajo con cloruro de meti-  
leno (1 x 1 l; 2x 500 cc). Se combinaron los extractos  
y se lavaron a su vez con 500 cc de salmuera y solución  
de bicarbonato sódico al 5%. Se secaron los extractos  
combinados sobre sulfato sódico y se concentraron en va-  
cío, lo que dió (S)-1-tosiloxi-2-hidroxi-3-N-mesilisopro-  
pilaminopropano en forma de un aceite. Una pequeña por-

ción se purificó para el análisis mediante cromatografía;  
[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 5,65° (c, 1,0%, cloroformo).

EJEMPLO 7

Se calentó con agitación a 80° y durante 45  
5 minutos una mezcla de 10,55 g (50 mmol) de (2S)-3-N-mesi-  
lisopropilamino-1,2-propandiol, 9,0 g (75 mmol) de trimetil  
ortoacetato y 0,4 g (3,27 mmol) de ácido bencico. La mez  
cla reaccional viscosa se enfrió y se repartió entre cloru  
ro de metileno y solución saturada de bicarbonato sódico.  
10 Se secó la fase de cloruro de metileno sobre sulfato sódico  
y se evaporó para obtener el ortoacetato ciclico  
bruto que luego se disolvió en 75 cc de cloruro de metile-  
no y se trató con 12 cc (95 mmol) de trimetilclorosilano y se  
15 calentó en reflujo durante 60 minutos. Se separó el di-  
solvente en vacío y se disolvió el residuo en 100 cc de  
ácido clorhídrico metanólico 0,3 N y se dejó la mezcla a  
la temperatura del ambiente durante unas 65 horas. Luego  
se separó el disolvente bajo presión reducida y el aceite  
residual se cromatografió sobre 50 g de gel de sílice lo  
20 que dió (2S)-1-cloro-2-hidroxi-3-N-metilisopropilamino-  
propano puro en forma de un aceite, [alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> -12,7°  
(c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 8

25 Se dispusieron en un matraz 44 g de una dis-

persión al 50% de hidruro sódico en aceite y se lavó con hexano seco. Luego se cargó en el matraz una solución de 120 g de cloruro de bencilo en 1500 cc de dimetilformamida seca. A esta mezcla agitada se adicionó durante 45 minutos a la temperatura del ambiente una solución de (2S)-glicerol-2,3-acetonida (120 g) en dimetilformamida seca (500 cc) (la temperatura inicial de la reacción fue de 17° y se elevó hasta un máximo de 27° durante la adición). Se prosiguió la agitación durante 1 hora después de completada la adición y luego se instiló metanol (unos 30 cc) para destruir el hidruro en exceso. Luego se equipó el sistema para destilación y se separó por destilación la dimetilformamida en vacío (55-60°; aspirador de agua). Se diluyó el residuo con salmuera (2 litros) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 1 litro). Se lavaron las fases orgánicas a su vez con salmuera y luego se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener un aceite.

El aceite se destiló en vacío para obtener (2S)-3-benciloxipropandiol-1,2-acetonida, punto de ebullición 78-80°/0,05 mm de Hg.

EJEMPLO 9

Se calentó en reflujo, durante 1 hora, una suspensión de 75 cc de Dowex 50W-3K (forma H<sup>+</sup>) en una solución agitada de 254,6 g (1,15 mol) de (2S)-3-benciloxi-

propanoldiol-1,2-acetonida en 800 cc de metanol y 200 cc de agua. Se separó por filtración la resina y se concentró el filtrado en vacío. El (2R)-3-benciloxi-1,2-propan-  
diol se liberó del agua residual mediante varias evaporaciones en mezclas de etanol/benceno para obtenerlo en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 10.

En un matraz equipado para destilación descendente se calentó en un baño de aceite a 75<sup>o</sup>, una solución  
agitada de 207 g (1,13 mol) de (2R)-3-benciloxi-1,2-propan-  
diol en 200 g (1,166 mol) de trimetilortoacetato conteniendo 3 g (0,024 mol) de ácido benzoico. De este modo se separó metanol de la mezcla a medida que se formaba. Después de 40 minutos se enfrió la mezcla reaccional y se repartió entre cloruro de metileno (800 cc) y solución de hidróxido sódico 1N (200 cc). Se extrajo la fase acuosa posteriormente con cloruro de metileno (2 x 250 cc) y luego se lavaron las fases orgánicas a su vez con 200 cc de solución de hidróxido sódico 0,5 N. Las fases de cloruro de metileno combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta sequedad para obtener el ortoacetato cíclico 2(R,S),4(S)-2-metoxi-2-metil-4-[(benciloxi)metil]-1,3-dioxolano en forma de un aceite incoloro.

El análisis de su espectro de rnm demostró

ser una mezcla 4:3 de diastereoisómeros. Se destiló una pequeña muestra ( $\sim 165^\circ/0,1$  mm) para obtener la muestra analítica  $[\alpha]_D^{25} + 7,4^\circ$  (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 11

5 Se adicionaron 155 cc (1,21 mol) de trimetilclorosilano a una solución de 270 g (1,13 mol) de 2(R,S),4(S)-2-metoxi-2-metil-4-[(benciloxi-metil)]-1,3-dioxolano bruto en 600 cc de cloruro de metileno y se calentó la mezcla en reflujo en una atmósfera inerte durante 30 minutos. Se separó bajo presión reducida el disolvente y el reactivo en exceso para proporcionar (2S)-3-benciloxi-2-acetoxi-1-cloropropano en forma de un aceite móvil. Este material se utilizó sin ulterior purificación.

15 Se destiló una pequeña porción ( $\sim 165^\circ/0,1$  mm) para obtener la muestra analítica  $[\alpha]_D^{25} + 10,8$  (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 12

20 Se instiló, durante 20 minutos, una solución enfriada de 115 g de hidróxido sódico (2,875 mol) en 600 cc de agua a una solución enfriada de (2S)-3-benciloxi-2-acetoxi-1-cloropropano (teoría 1,13 mol) en metanol (800 cc) con agitación. La temperatura de la reacción se mantuvo inferior a  $12^\circ$  durante la adición.

25 Después de agitarse 1 hora mas a alrededor de  $12^\circ$  se en

frió la mezcla hasta 5° y luego se neutralizó hasta pH 7,0  
utilizando ácido sulfúrico diluido. Luego se concentró en  
vacío la mezcla reaccional (temperatura del baño  $\Lambda/25^{\circ}$ )  
para separar el metanol y luego se diluyó con 250 cc  
5 de salmuera y se extrajo con cloruro de metileno (1 x 750  
cc; 1 x 400 cc). Se combinaron los extractos de cloruro  
de metileno, se secaron sobre sulfato sódico y se evapo-  
raron hasta sequedad. El aceite resultante se destiló en  
vacío para obtener (2S)-1,2-epoxi-3-benciloxipropano, punto  
10 de ebullición 84-86°/0,45 mm de Hg;  
[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 10,64° (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 13

Se trató una solución de (S)-1-tosi-  
loxi-2-hidroxi-3-N-nosilisopropilaminopropano (103 g, 0,282  
15 mol) y p-benciloxifenol (79 g, 0,395 mol) en 500 cc de sulfóni-  
do de dimetilo con 93,7 cc de solución de hidróxido sódico  
4N (0,375 mol) y se agitó a 100° bajo argón durante 2-2 1/2  
horas. Se enfrió la solución y se adicionó lentamente, a  
la solución agitada vigorosamente, 300 cc de solución de  
20 hidróxido sódico 1N seguido de 600 cc de agua. Se separó  
el sólido resultante mediante filtración y se lavó con  
agua. Después de secado al aire parcial se disolvió el  
sólido en cloruro de metileno y se secó la solución sobre  
sulfato de magnesio. La solución decolorada (carbón) se  
25 evaporó hasta sequedad y se trituró el residuo sólido re-

sultante con éter caliente (1,5 litros). La filtración del sólido incoloro dió (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano, punto de fusión 91-93º.

La recristalización en cloruro de meti

5 lero/éter dió la muestra pura, punto de fusión 94-95º;

$[\alpha]_D^{25} -0,93^\circ$  (c, 1,0%, cloroformo).

EJEMPLO 14

Se trató una solución de 8,3 g (26,1

mmol) de (2S)-1-cloro-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano

10 y 8,69 g (43,4 mmol) de p-benciloxifenol en 75 cc de sul-

fóxido de dimetilo con 10,86 cc de solución de hidróxido

sódico 4N (43,4 mmol) y se calentó la mezcla a 100º durante

5 horas. A la mezcla reaccional enfriada se adicionaron,

con agitación, 40 cc de hidróxido sódico 1N y 60 cc de agua y

15 se recogió el sólido resultante por filtración y se lavó

bien con agua. El producto bruto seco se recristalizó en

acetato de etilo/hexano, lo que dió (S)-1-(4-benciloxi-

fenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano en forma

de agujas blancas, punto de fusión 93-94º.

20 EJEMPLO 15.

Se adicionó una suspensión de carbón

paladiado al 10% en 30 cc de acetato de etilo a una solu-

ción de 38,4 g de (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-

-N-mesilisopropilaminopropano en 850 cc de metanol y se hi

25 drogó la mezcla (760 mm de Hg; 20º). Dentro de 1 hora se

interrumpio la absorción de hidrógeno (2,6 litros en total) y se separó el catalizador por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter, lo que dió (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano, punto de fusión 91-93°. La recristalización de una muestra en acetato de etilo/hexano dió el material analíticamente puro, punto de fusión 92-94°;  $[\alpha]_D^{25}$  - 1,93° (c, 1,0%, cloroformo).

10 EJEMPLO 16

A una solución agitada de 24 g (0,08 mol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano en 240 cc de etanol absoluto (atmósfera de argón) se adicionó a la temperatura del ambiente 9,04 g (0,08 mol) de tercibutoxido potásico. Después de agitarse durante 15 minutos se adicionaron 13,36 g (0,08 mol) de bromoacetato de etilo y se calentó la mezcla reaccional bajo reflujo durante una noche. Luego se enfrió y se concentró en vacío. Se acidificó el residuo hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1N y luego se disolvió en acetato de etilo. A continuación se lavó la fase orgánica dos veces con solución de hidroxido sódico 1N, una vez con agua y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente dió el éster bruto en forma de un aceite que solidificó con el reposo.

A una solución de 29 g (0,75 mol) de éster bru  
to en 290 cc de metanol se adicionaron 40 cc de solución de  
hidroxido sódico 4N. Se sometió a reflujo la mezcla reac-  
cional durante diez minutos y luego se dejó enfriar hasta  
5 la temperatura del ambiente durante una hora. Se evaporó  
la mayor parte del disolvente en vacío y se trató el resi-  
duo con 50 cc de solución de ácido clorhídrico 6N. Se  
recogió el sólido resultante por filtración y se cristali-  
zó dos veces en acetona/hexano para obtener ácido (S) -4-  
10 -2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi) fenoxi-acético,  
punto de fusión 128-129°. La cristalización en acetona/hexa  
no dió la muestra analítica, punto de fusión 129-130°;  
[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 1,5° (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 17

15 A una solución agitada de N-fenilpiperacina (pu  
reza del 95%; 300 g; 1,85 mol) en 1 l. de metanol previa-  
mente enfriado a -20° se adicionó de una vez una solución  
enfriada de óxido<sup>6</sup> de etileno (150 cc) en metanol (250 cc).  
Se agitó la mezcla en un baño de hielo-agua durante una  
20 noche. Después de separar en vacío el disolvente y el reac  
tivo en exceso se recogió el residuo en tolueno y se ree-  
vaporó para separar el metanol residual.

La 1-(2-hidroxi-etil)-4-fenilpiperacina bruta  
(~400g) así obtenida se disolvió en cloruro de metileno  
25 seco (3,5 l) conteniendo trietilamina (400 cc; 2,9 mol)

y se enfrió la solución a  $-10^{\circ}$ . Durante 30 minutos se adicio-  
cionó a la mezcla agitada una solución de 250 g (2,18 mol)  
de cloruro de mesilo en 300 cc de cloruro de metileno y  
luego se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura del  
5 ambiente. Luego se agitó a la temperatura del ambiente hasta  
que se completo in situ la conversión del mesilato inter-  
mediario en el compuesto de cloro (16-40 horas). Se adicio-  
cionó agua (1 l.) y se separaron las fases. Se lavó la fa-  
se acuosa con cloruro de metileno (1 x 300 cc) y luego se  
10 secaron las fases de cloruro de metileno combinadas sobre  
carbonato potásico y se evaporaron. Se trituroó el residuo  
con hexano caliente (1 x 1 l; 4 x 200 cc) y se decoloraron  
los extractos combinados (carbón) y luego se enfriaron has-  
ta  $0,5^{\circ}$ . La filtración de los cristales incoloros resul-  
15 tantes dió 1-(2-cloroetil)-4-fenilpiperacina, punto de fu-  
sión  $56-58^{\circ}$ . La concentración de las aguas madres hasta  
alrededor de 400 cc dió producto adicional, punto de fu-  
sión  $55-57^{\circ}$ .

La recrystalización de una pequeña nues-  
20 tra en hexano dió el material analíticamente puro, punto de  
fusión  $59-60^{\circ}$ ,

EJEMPLO 18

En un procedimiento, análogo al descrito  
en el ejemplo 17, se convirtieron 50 mmole de N-(2-metoxi-  
25 fenil)piperacina en 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-

piperacina, punto de fusión 36,5-37°.

EJEMPLO 19

Se adicionaron 26,25 cc de solución de hidroxido sódico 4N (0,105 mol) a una mezcla agitada de 21,0 g (0,105 mol) de 4-benciloxifenol y 22,5 g (0,1 mol) de 1-(2-cloroetil)-4-fenilpiperacina en 250 cc de sulfóxido de dimetilo y se calentó la mezcla reaccional a 60° durante 60 minutos. Después de enfriamiento se diluyó la mezcla agitada con 50 cc de solución de hidroxido sódico 1N y el precipitado cristalino resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, lo que dió, después de secado en vacío, 1-[2-(4-benciloxifenoxi)-etil]-4-fenilpiperacina esencialmente pura, punto de fusión 116-119°.

Para análisis se recristalizó una pequeña muestra en acetato de etilo, punto de fusión 120-121°.

EJEMPLO 20

Se adicionaron rápidamente, con agitación, 35,75 g de 1-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]-4-fenilpiperacina a 75 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 15 minutos. Durante este tiempo se disolvió el material de partida y luego empezó a formarse un sólido cristalino blanco y eventualmente casi solidificó la mezcla reaccional. Se enfrió la mezcla hasta alrededor de 5° y luego se diluyó con 100 cc de etanol. Se separaron por filtración los sólidos y se

lavaron con etanol y éter, lo que dió 1-[2-(4-hidroxifenoxi)-  
etil]-4-fenilpiperacina en forma de su monoclóhidrato. Se  
disolvió la sal en 150 cc de metanol caliente y 50 cc de a-  
gua y luego se trató con 25 cc de trietilamina. Luego se  
5 adicionó agua a la mezcla en reflujo justo hasta el punto de  
enturbiamiento, después de lo cual empezó a cristalizar el  
producto de la solución. Se enfrió la mezcla y se recogie-  
ron por filtración los sólidos hasta obtener la base libre,  
punto de fusión 142.143°.

10 El material analíticamente puro, punto de fu-  
sión 143-144° se obtuvo por recristalización en acetato  
de etilo.

EJEMPLO 21

Se hidrogenolizó 1-[2-(4-benciloxifenoxi)-  
15 etil]-4-fenilpiperacina (211,2 g; 0,544 mol) en 1 l. de áci-  
do acético sobre 20 g de carbón paladiado al 10% (21g;  
1 atm.). La absorción de hidrógeno se interrumpió esencial-  
mente después de 3 horas (absorción total 15,1 l.).  
Se separó por filtración el catalizador a través de Celite  
20 y se concentró el filtrado hasta sequedad en vacío.  
Se disolvió el material bruto en 750 cc de metanol caliente  
y se adicionaron 250 cc de agua caliente (~70°) seguido  
de 120 cc de trietilamina. Luego se adicionó agua hasta  
el punto de enturbiamiento después de lo cual se inició la  
25 rápida cristalización del producto a partir de la solución

se enfrió la mezcla a alrededor de 5º y el material cristalino se separó por filtración y se lavó con metanol/agua (1:1) para obtener 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 143-144º.

5 EJEMPLO 22

Se adicionaron 11,0 cc de solución de hidróxido  
sódico 4N (44 mmol) a una solución agitada de 13,3 g  
(43,9 mmol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3N-mesil-  
isopropilaminopropano y 10,0 g (44,4 mmol) de 1-(2-cloroce-  
10 til)-4-fenilpiperacina en 100 cc de sulfoxido de dimetilo.  
Se calentó la mezcla a 60º bajo argón y luego se enfrió  
y diluyó con 200 cc de agua. Se recogió por filtración  
el sólido resultante, se lavó con agua y luego se disol-  
vio con cloruro de metileno. Se lavó la solución de clo-  
15 ruro de metileno con solución de carbonato sódico al 5%  
y luego se secó sobre carbonato potásico antes de la eva-  
poración en vacío hasta un sólido blanco. La cristaliza-  
ción del producto en acetato de etilo dió (S)-1-[2-(4-(2-hi-  
droxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenil-  
20 piperacina en dos cosechas: punto de fusión 104--106º; pun-  
to de fusión 103-105º.

Se recristalizó una pequeña muestra de la segun-  
da cosecha en acetato de etilo, lo que dió el material a-  
nalíticamente puro, punto de fusión 104-106º;  $[\alpha]_D^{25}$   
25 - 0,5º (c, 1%, cloroformo).

EJEMPLO 23

Se adicionaron 300 cc de solución de hidróxido sódico 4N (1,2 mol) a una mezcla agitada de 362 g (0,99 mol) de (S)-1-tosiloxi-2-hidroxi-3-H-mesilisopropilaminopropano y 298,4 g (1 mol) de 1-[2(4-hidroxifenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en 2,4 l de sulfóxido de dimetilo y se calentó la mezcla reaccional a 95-100° durante 12 horas. Se diluyó la mezcla enfriada con 1 l. de solución de hidróxido sódico 1N y 7 l de agua y se extrajo utilizando benceno (1 x 12 l; 1x 2 l). Se lavaron los extractos orgánicos a su vez con agua (2 x 2 l) y luego se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron hasta sequedad. Se trató con carbón una solución del residuo en acetato de etilo caliente y, después de concentración hasta alrededor de 2,5 l se almacenó a 0-5° durante una noche para obtener (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiracina. Se concentraron las aguas <sup>madres</sup> hasta al rededor de 500 cc y se diluyeron con 500 cc de hexano, lo que dió producto adicional. Se combinaron las dos cosechas y se recrystalizaron en acetona/hexano, lo que dió material esencialmente puro, punto de fusión 95-100°.

EJEMPLO 24.

Se adicionaron, 4,5 g (0,04 mol) de tercibutoxi de potásico a una solución de 66,3 g (0,404 mol) de (2S)-1,2-epoxi-3-benciloxipropano y 97,0 g (0,484 mol) de p-

-benciloxifenol en 240 cc de metanol y se calentó la mezcla durante una noche en reflujo. Se enfrió la mezcla y luego se diluyó con la lenta adición de 1 l. de solución de hidróxido sódico 1N. Se recuperaron los sólidos resultantes mediante filtración y se lavaron con solución de hidróxido sódico 0,5N y con agua y se secaron al aire. Se disolvió el material en 800 cc de cloruro de metileno y se lavó la solución con agua (3 x 150 cc). Se volvieron a lavar las fases acuosas a su vez con 200 cc de cloruro de metileno y la concentración de las fases de cloruro de metileno combinadas y secas (sulfato sódico) dió (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-3-benciloxi-2-propanol esencialmente puro.

Una pequeña muestra se cristalizó en cloruro de metileno/hexano (2x) para obtener el material analíticamente puro, punto de fusión 62-63,5°;  $[\alpha]_D^{25} + 4,4^\circ$  (c, 1,0%, metanol).

#### EJEMPLO 25

Se hidrogenó una solución de 138 g (0,378 mol) de (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-3-benciloxi-2-propanol en 1,7 l de ácido acético conteniendo 36 cc de ácido clorhídrico concentrado sobre 14 g de carbón paladiado al 10% a temperatura y presión normales. La absorción de hidrógeno se interrumpió esencialmente después de 70 minutos ( $\sim 17,7$  l de hidrógeno utilizado). El catalizador se separó por filtración a través de Celite y la con

centración del filtrado hasta sequedad dió un aceite que se disolvió luego en 800 cc de ácido clorhídrico metanólico 0,5N y se dejó a la temperatura del ambiente durante una noche para hidrolizar los acetatos que se habían formado durante la hidrogenación. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se evaporó el residuo varias veces en cloruro de metileno para eliminar el ácido clorhídrico residual. La trituración del sólido resultante con éter dió (S)-3-(4-hidroxifenoxi)-1,2-propandiol esencialmente puro.

10 Se cristalizó 0,5 g en metanol/cloroformo, lo que dió el material analíticamente puro, punto de fusión 149,5-151<sup>o</sup>;  $[\alpha]_D^{25} + 8,01^{\circ}$  (c, 1,0%, metanol).

D

EJEMPLO 26

15 Se calentó en un baño de aceite, a 80<sup>o</sup>, una mezcla agitada de 62,15 g (0,337 mol) de (S)-3-(4-hidroxifenoxi)-1,2-propandiol y 0,025 mol de ácido benzoico en 60 g de trimetilortoacetato. Se destiló el metanol del sistema a medida que se formaba. Después de 30 minutos se enfrió la mezcla reaccional y se repartió entre 750 cc de benceno y 250 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase bencénica con otra porción de 250 cc de bicarbonato sódico y luego se volvieron a lavar las fases acuosas con 250 cc de benceno. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío para obtener el ortoacetato cí

20

25

clico en forma de un aceite. Luego se disolvió el material  
bruto total en 400 cc de cloruro de metileno seco y se tra-  
tó con 65 cc de trimetilclorosilano. La solución, después  
de calentarse en reflujo durante 30 minutos, se concentró  
5 hasta sequedad bajo presión reducida. Se evaporó el re-  
siduo en tolueno para separar el reactivo en exceso con  
el fin de obtener (R)-3-(4-hidroxifenoxi)-2-acetoxi-1-  
-cloropropano bruto en forma de un aceite. Se hidrolizó  
el acetato calentando una solución del producto bruto en  
10 250 cc de ácido clorhídrico metanólico 0,5 N a 55° duran-  
te 30 min. Se concentró el disolvente en vacío y se dilu-  
yó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo,  
lo que dió (R)-1-(4-hidroxifenoxi)-3-cloro-2-propanol bru-  
to. El material bruto se disolvió en 120 cc de cloruro de  
15 metileno y se dispuso sobre una columna de gel de sílice  
(880 g integrados en cloruro de metileno). Se recogieron  
tres litros del eluente de cloruro de metileno y se descar-  
taron y se eluyó el producto utilizando 3 litros de cloru-  
ro de metileno/acetato de etilo (1:1) para obtener, des-  
20 pués de la evaporación del disolvente, el producto final  
en forma de un aceite.

EJEMPLO 27

Se instiló de forma rápida 29,5 cc de solu-  
ción de hidróxido sódico 4N (0,118 mol) a una solución agi-  
25 tada de 12 g (59 mmol) de (R)-1-(4-hidroxifenoxi)-3-

-cloro-2-propanol en 210 cc de sulfóxido de dimetilo.

Durante la adición la temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de 25° por medio de un baño de refrigeración.

Después de agitarse la mezcla a alrededor de 20° durante

5 10 minutos se adicionó de una vez 12,6 g (56,3  $\mu$ mol) de 1-(2-cloroetil)-4-fenilpiperacina y se calentó la mezcla a 40° durante 2-2 1/2 horas (después de 20 minutos empezó a cristalizar de la solución un material sólido). Se en-

frió la mezcla y se diluyó con 30 cc de agua. Se recogió

10 el precipitado cristalino mediante filtración y se lavó con 100 cc de sulfóxido de dimetilo/agua (3:1) y con agua.

Después de secado al aire se disolvieron los sólidos en benceno (600 cc) y se lavaron con agua (3 x 150 cc). Se

volvieron a lavar las fases acuosas con benceno (1 x 200 cc).

15 Se secaron los extractos bencénicos combinados sobre carbonato potásico y se evaporaron, lo que dió (S)-1-[2-(4-(2,3-epoxipropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en forma de un sólido blanco.

Se filtró una pequeña muestra de una

20 prueba previa a través de una corta columna de gel de sílice y se cristalizó en acetona, lo que dió el material analíticamente puro, punto de fusión 118-119,5°;  $[\alpha]_D^{25}$  -10,1° (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 28

25

Se adicionó, bajo flujo de argón y duran

te 15 minutos, 318 cc de una solución al 70% de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico a una solución agitada de 36,5 g de (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-metilisopropilaminopropano en 800 cc de benceno seco.

5 Después de completada la adición se sometió a reflujo la mezcla con agitación durante 3 horas. Se enfrió la mezcla utilizando un baño de hielo-agua y se instilaron 30 cc de solución de hidróxido sódico 1N para destruir el hidruro en exceso, seguido de 800 cc de solución de hidróxi  
10 do sódico. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con solución de hidróxido sódico 1N y con agua. Se re-extrajeron la fase acuosa y las lavazas con benceno (1 x 500 cc). Se secaron los extractos bencénicos combinados sobre carbonato potásico y se evaporaron, lo que dió  
15 un sólido. El material bruto se disolvió en 1500 cc de éter y se concentró la solución hasta alrededor de 750 cc. Se separó por filtración el producto cristalino resultante, lo que dió (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, punto de fusión 93-95°;  $[\alpha]_D^{25} -6,26^\circ$   
20 (c, 1,0%, cloroform).

La concentración de las aguas madres dió dos cosechas adicionales de producto: primera cosecha punto de fusión 91-93° y segunda cosecha, punto de fusión 89-93°.

25 EJEMPLO 29

Se adicionó una suspensión de 5,4 g de carbón paladiado en 50 cc de benceno a una solución de 54,1 g de (S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano en 600 cc de metanol. El intento de hidrogenólisis de esta mezcla resultó en una absorción muy lenta de hidrógeno debido al envenenamiento del catalizador por impurezas menores conteniendo azufre en el material de partida. El catalizador envenenado se sustituyó por 5,4 g de catalizador fresco y luego se recogieron 4,2 l de hidrógeno durante 40 minutos. El catalizador se separó por filtración y se concentró el filtrado en vacío. La cristalización del residuo en acetona dió (S)-1-(4-hidroxi fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, punto de fusión 125-127°,  $[\alpha]_D^{25} -22,12$  (c, 1,0%, ácido clorhídrico 0,1N). La muestra analíticamente pura punto de fusión 125-127° se cristalizó en acetona.

EJEMPLO 30

Se sometió a reflujo, durante una noche una solución de 50 g (0,247 mol) de (R)-1-(4-hidroxi fenoxi)-3-cloro-2-propanol en 300 cc de metanol conteniendo 100 cc de isopropilamina. Se separó el disolvente en vacío y se evaporó el residuo dos veces en metanol para eliminar la isopropilamina restante. Se disolvió el producto bruto en 250 cc de ácido clorhídrico 1N y se extrajo la solución con éter (2 x) para separar las impurezas no básicas.

Se enfrió la fase acuosa en un baño de hielo-agua y se trató con 13,5 g de carbonato sódico (0,255 equivalentes) Después de 5 minutos empezó a cristalizar de la solución la fenolamina. Se agitó la mezcla en el baño de hielo-agua durante 30 minutos y luego se almacenó a 0° durante 1 hora. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó con agua para obtener (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, punto de fusión 124-126°. Se adicionaron 60 g de cloruro sódico al filtrado y lavas combinados y se extrajo la solución resultante con 6 porciones de 200 cc de acetato de etilo. Se secaron los extractos sobre carbonato potásico y se evaporaron, lo que dió una cantidad adicional de producto.

La cristalización del producto total en acetona (carbón) dió producto puro, punto de fusión 124-126°;  $[\alpha]_D^{25} = 22,0^\circ$  (c, 1,0%, ácido clorhídrico 0,1N).

EJEMPLO 31

Método A

Se enfrió a 0° una solución de 15,35 g (42,5 mmol) de ácido (S)-4-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi-acético en 170 cc de tetrahidrofurano seco. A esta solución (atmósfera de argón) se adicionaron 5,16 g (51 mmol) de trietilamina seguido de la ins-

tilación de 4,61 g (42,5 mmol) de cloroformato etílico. Se dejó en agitación la mezcla reaccional a 0° durante una hora y luego se filtró del precipitado resultante. Luego se trató el filtrado con 10,35 g (63,8 mmol) de N-fenil-piperacina y se dejó en agitación la mezcla reaccional bajo argón durante 90 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se trató con 100 cc de ácido clorhídrico 5N. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno. Luego se lavaron las fases orgánicas dos veces con ácido clorhídrico 5N y una vez con solución de bicarbonato sódico al 5%. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dio un aceite que se disolvió en benceno y se cromatografió sobre gel de sílice (400 g). Se eluyó la columna con mezclas de benceno/acetato de etilo, eluyéndose el producto con benceno/acetato de etilo (3:1) y acetato de etilo puro. La evaporación de estas fracciones de disolvente dio la amida intermediaria 1-[[(S)]-4-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fonoxiacetil]-4-fenilpiperacina en forma de un aceite.

A una porción de este material (18 g; 35,7 mmol) en 600 cc de benceno seco se instiló (durante 25 min.) 113 cc de una solución al 70% de hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico en benceno. Se calentó la mezcla reaccional bajo reflujo durante 30 minutos y luego se en

frió y trató a gotas con 120 cc de solución de hidróxido  
sódico 1N seguido de 1 l. de agua. Se extrajo la mezcla  
resultante dos veces con 1500 cc de benceno y se lavaron  
las fases orgánicas dos veces con agua. Se concentraron  
5 las fases orgánicas (sulfato sódico) secas en vacío para  
obtener un sólido incoloro, punto de fusión 88-95°.

La cristalización en cloruro de metileno/éter dió (S)-1-  
[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenoxi)-etil]-  
-4-fenilpiperacina, punto de fusión 99-102°.

10 La cristalización ulterior en el mismo sistema disolven-  
te dió la muestra analítica, punto de fusión 102-104°;  
[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0,3° (c, 1,0%, metanol).

METODO B

Se adicionaron 18,75 cc (75 mmol) de solu-  
15 ción de hidróxido sódico 4N a una solución de 16,0 g (71,4  
mmol) de 1-(2-cloroetil)-4-fenilpiperacina y 16,8 g (75  
mmol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila-  
minopropano en 150 cc de sulfóxido de dimetilo y se agi-  
1 tó la mezcla a 60° durante 3 horas. Se adicionaron lea-  
20 tamente 100 cc de solución de hidróxido sódico 1N a la  
solución enfriada seguido de 100 cc de agua y se recupe-  
ro el sólido resultante mediante filtración y se lavó  
bien con agua. Se disolvió el sólido bruto en cloruro  
de metileno (600 cc) y se secó la solución sobre carbona-  
25 to potásico y se evaporó, lo que dió el producto bruto.

Este material se disolvió en 400 cc de acetato de etilo caliente y se diluyó con 400 cc de hexano y se almacenó durante una noche a 0-5º. Se recogió el sólido resultante por filtración y se lavó con 200 cc de acetato de etilo/hexano (1:1) lo que dió (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 102-104º.

Se adicionaron 23,3 g (56,4 mmol) de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina a una solución caliente de ácido maleico (13,34 g; 115 mmol) en 300 cc de metanol. Se adicionó en porciones acetato de etilo caliente a la solución en reflujo de modo que el volumen permaneciera a alrededor de 500 cc hasta que la sal empezara a cristalizar de la solución. Se enfrió la mezcla y se recuperó, por filtración, bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 151-153º.

La recristalización en el mismo disolvente elevó el punto de fusión a 153-154º;  $[\alpha]_D^{25} -10,8^\circ$  (c, 1,0% metanol).

#### Método C

Se calentó a 75º durante 2 horas una solución de 7,8 g (22 mmol) de (S)-1-[2-(4-(2,3-epoxipropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en 80 cc de metanol conteniendo

do 20 cc de isopropilamina. Se separó el disolvente en vacío y se disolvió el residuo en 100 cc de metanol conteniendo 5,1 g (44 mmol) de ácido maleico. La solución, ligeramente turbia, se filtró a través de Celite y luego se concentró hasta alrededor de 60 cc, después de lo cual se adicionó acetato de etilo hasta que empezó la cristalización, la sal resultante se recuperó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo, lo que dió bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 150-151,5º.

Método D.

En atmósfera inerte se instilaron 82 cc de una solución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico al 70% en benceno a una solución agitada de 19,2 g (39 mmol) de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en 100 cc de benceno. Después de calentamiento en reflujo durante 3-3 1/2 horas se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua y se destruyó el reactivo en exceso mediante la cuidadosa instalación de agua. Luego se diluyó la mezcla con solución de hidróxido sódico 2N y cloruro de metileno, lo que resultó en la precipitación de algunos sólidos inorgánicos insolubles. Se separaron los sólidos por filtración a través de Celite y se extrajo el filtrado con cloruro de metileno (3x). Se lavaron las fases orgánicas a su vez

con solución de hidróxido sódico (2x) y salmuera (1x) y luego se combinaron, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron, lo que dió (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en forma de un sólido cristalino. Se diluyó una solución del sólido en 125 cc de acetato de etilo caliente con hexano caliente (125 cc) y se dejó cristalizar lentamente el producto de la solución. La filtración dió (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 100-104º.

Se adicionaron 13,9 g (33,6 mmol) de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina a una solución caliente de 7,96 g (68,6 mmol) de ácido maleico en 100 cc de metanol. Se adicionó en porciones acetato de etilo caliente a la solución en reflujo hasta que empezó la cristalización de la sal. Después de enfriamiento se filtró la mezcla, lo que dió bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 152-154º.

#### EJEMPLO 32

Se sometió a reflujo, durante 2 horas, una solución de 7,8 g (22 mmol) de (S)-1-[2-(4-(2,3-epoxipropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en 80 cc de metanol conteniendo 25 cc de tercibutilamina. Se separo

el disolvente bajo presión reducida, lo que dió un residuo oleoso que cristalizó con el reposo. El producto bruto se disolvió en 60 cc de metanol caliente conteniendo 5,1 g (44 mmol) de ácido maleico. Casi inmediatamente empezó a formarse un sólido cristalino. La mezcla enfriada y filtrada dió bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-tercibutilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 180-182°. Una segunda cosecha, punto de fusión 172-175° recuperada de las aguas madres, se recristalizó en metanol, punto de fusión 179-181°.

La primera cosecha se recristalizó en metanol, lo que dió la sal analíticamente pura, punto de fusión 182-184°;  $[\alpha]_D^{25} = 6,03^\circ$  (c, 0,58%, agua).

Se disolvieron 1,3 g de la segunda cosecha en 60 cc de agua caliente y se basificó con 5 cc de solución de hidróxido sódico 2N. Se recuperó el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y se disolvió en cloruro de metileno. Se secó la solución de cloruro de metileno sobre carbonato potásico y se evaporó, lo que dió la base libre en forma de un sólido blanco. La cristalización en acetato de etilo dió la base pura en forma de un monohidrato, punto de fusión 82-84°.

EJEMPLO 33.

Se adicionaron 9,33 g de solución de hidróxido sódico 4N (37,3 mmol) a una solución de 8,4 g

(37,3 mmol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano y 9,0 g (35,4 mmol) de 1-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)piperacina en 75 cc de sulfóxido de dimetilo y se calentó la mezcla a 60° durante 90 minutos.

5 Después de enfriamiento se diluyó la mezcla con 200 cc de solución de hidróxido sódico 0,5N y se extrajo utilizando benceno (3 x 200 cc). Se lavaron los extractos orgánicos a su vez con agua (2 x 100 cc) y luego se combinaron, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron.

10 Se adicionaron 8,6 g (74 mmol) de ácido maleico a una solución del residuo en 40 cc de metanol y se adicionó acetato de etilo hasta el punto de enturbiamiento. El compuesto no cristalizó y por tanto los disolventes se separaron en vacío. Se redisolvió la sal bruta  
15 en etanol (40 cc) y se adicionó de nuevo acetato de etilo justo hasta el punto de oscuridad. El sólido bruto resultante se recrystalizó en etanol/acetato de etilo, lo que dió bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-(2-metoxifenil)piperacina esencialmente pura, punto de fusión 105-110°. La sal analíticamente pura [punto de fusión 115-117°;  $[\alpha]_D^{25}$  -10,4° (c, 1,0%, metanol)] se obtuvo de los mismos disolventes.

20 Se disolvió 0,7 g de la sal bis-maleato en 5 cc de agua y se basificó con 3 cc de solución de hidróxido sódico 1N. Se separó por filtración la base libre  
25

bruta resultante y se secó. La cristalización en éter dió el material analíticamente puro, punto de fusión 89-90,5º.

EJEMPLO 34.

5           A una solución de 45,0 g de 4-(2-bromoetoxi)fenol (0,207 mol) en 310 cc de acetona se adicionaron 54 cc de bromuro de alilo (0,619 mol) y 45,0 g de carbonato potásico anhidro (0,326 mol). Se agitó la mezcla reaccional bajo reflujo durante 11 horas y se enfrió y vertió en 2500 cc de agua. Se extrajo la mezcla dos veces con éter/cloruro de metileno (3:1), y se lavaron las fases orgánicas dos veces con solución de hidróxido sódico 1N, una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió 15   1-(2-bromoetoxi)-4-(2-propeniloxi) benceno en forma de un aceite incoloro. La muestra analítica se preparó mediante cristalización en hexano, lo que dió cristales incoloros, punto de fusión 27-28º.

EJEMPLO 35

20           A una solución de 48,0 g de 1-(2-bromoetoxi)-4-(2-propeniloxi) benceno (0,186 mol) en 960 cc de acetona y 125 cc de agua se adicionó 2,0 cc de ácido perclórico al 70%. A esta mezcla reaccional agitada se adicionó, en porciones durante un periodo de 12 minutos, 38,4 g (0,278 25   mol) de N-bromoacetamida. La mezcla reaccional agitada se man

tuvo a 22º durante 2-2 1/2 horas y luego se trató con bisulfito sódico sólido hasta que se obtuvo una reacción de almidón-KI negativa. A continuación se separó la acetona en vacío, y se diluyó el residuo con 1 litro de agua. Se extrajo la mezcla dos veces con cloruro de metileno y se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió el intermediario de bromohidrina en forma de un aceite rojo.

10 El aceite bruto se redisolvió en 1300 cc de metanol y se trató con 375,0 cc de solución de hidróxido sódico 1N. Se dejó reposar la mezcla reaccional durante dos horas a la temperatura del ambiente bajo argón, en cuyo momento se separó el metanol en vacío y se diluyó el  
15 residuo con 1 litro de agua. El precipitado resultante se filtró y lavó bien con agua. Luego se redisolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió un sólido amarillo pálido. El sólido bruto se cromatografió sobre una columna de Florisil utilizando benceno/cloruro de metileno (1:1) como eluente. Se combinaron las fracciones eluidas y se concentraron hasta sequedad, lo que dió un sólido amarillo, punto de fusión 50-61,5º. El sólido se recromatografió a través de una columna de Florisil  
20 en benceno y se eluyó de nuevo con benceno/cloruro de me-

25

tileno (1:1), lo que dió (R,S)-1-(2-bromooctoxi)-4-(2,3-  
-epoxipropoxi) benceno en forma de un sólido incoloro, pun-  
to de fusión 56-62°. La cristalización en éter/hexano  
dió el producto final en forma de cristales incoloros,  
5 punto de fusión 59-62°. Una segunda cosecha puede obte-  
nerse de las aguas madres, punto de fusión 58,5-61,5°. La cristalización en éter/hexano dió la muestra analítica,  
punto de fusión 62-64°.

EJEMPLO 36

10 A una suspensión agitada de 15,0 g de (R,S)-1-(2-bromooctoxi)-4-(2,3-epoxipropoxi) benceno (0,055 mol) en 150 cc de metanol se adicionaron 10,2 cc de isopropilamina (0,122 mol). Se agitó la mezcla reaccional y se calentó en una atmósfera de argón a 55° durante 3 horas y luego se  
15 frió hasta la temperatura del ambiente. Se separó el disolvente en vacío, lo que dió un aceite amarillo claro que cristalizó con el reposo. El producto se cristalizó dos veces en cloruro de metileno/hexano, lo que dió (R,S)-1-(2-bromooctoxi)-4-[2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi]-  
20 benceno, en forma de cristales incoloros, punto de fusión 83-87,5°.

La cristalización en cloruro de metileno/hexano dió la muestra analítica, punto de fusión 87-89,5°.

EJEMPLO 37

25 A una solución de 200 g (1 mol) de p-

-benciloxifenol en 2,5 l de sulfóxido de dimetilo se adic-  
cionaron 375 cc de solución de hidroxido sódico 4N segui-  
do de 216 cc de epiclorhidrina y se agitó la mezcla resul-  
tante a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Se  
5 virtió la mezcla en 6 litros de una mezcla de hielo-agua  
y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 1 litro). Se la  
varon los extractos orgánicos a su vez con agua (3 x 500  
cc), y luego se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico  
co y se evaporaron hasta sequedad. El sólido bruto resultan-  
10 te se cristalizó en éter lo que dió (R,S)-1-(4-benciloxi-  
fenoxi)-2,3-epoxipropano en dos cosechas. Se sometió a  
reflujo, durante 90 minutos, una solución de 135 g (0,527  
mol) del epóxido anterior en 1 litro de metanol conteniendo  
do 135 cc de isopropilamina. Luego se separaron los disol-  
15 vientes bajo presión reducida y se trituró el sólido resi-  
dual con éter, lo que dió (R,S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-isopropilaminopropano, punto de fusión 99-100°. Se  
obtuvo una segunda cosecha, punto de fusión 98-100°,  
mediante concentración de los extractos etéreos.

20 Una pequeña muestra (1 g) de la segunda  
cosecha se recrystalizó en éter, lo que dió la muestra  
analítica, punto de fusión 100-101°.

EJEMPLO 38

Se hidrogenó (21°; presión atmosférica)  
25 (R,S)-1-(4-benciloxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-

propano (124 g) en metanol (1 litro) conteniendo 5 g de carbón paladiado al 10%. La absorción de hidrógeno (9,6 litros en total) se interrumpió esencialmente después de 1 hora. Se separó el catalizador mediante filtración (Celite) y se concentró el filtrado hasta sequedad en vacío. Se cristalizó el residuo sólido resultante en etanol, lo que dió (R,S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, punto de fusión 158-159°. Con la concentración de las aguas madres se obtuvo una segunda cosecha del producto.

EJEMPLO 39

Se sometió a reflujo, bajo argón y durante 7 horas, una mezcla agitada 9,0 g de (R,S)-1-(2-bromocetoxi)-4-[2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi]benceno (0,027 mol) y 9,0 g (0,055 mol) de N-fenilpiperacina en 135 cc de etanol. Luego se enfrió la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y se separó el disolvente en vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se lavó dos veces con solución de hidróxido sódico 1N y una vez con agua. Se concentró la fase orgánica (sulfato sódico) seca hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió un sólido bruto que se cristalizó dos veces en éter/hexano para obtener (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)-etil)-4-fenilpiperacina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 182,5-186,5°. La cristalización en clo-

ruro de metileno/éter dió la muestra analítica, punto de fusión 87-89,5º.

Se trató una solución de 7,70 g (18,6 mmol) de (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)-etil]-4-fenilpiperacina en 150 cc de etanol absoluto con una solución de 5,10 g (43,9 mmol) de ácido maleico en 80 cc de etanol absoluto. Se calentó la mezcla reaccional en un baño de vapor durante dos minutos y luego se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura del ambiente. Se separó el disolvente en vacío para obtener un sólido amarillo pálido que se cristalizó dos veces en metanol/acetato de etilo, lo que dió bis-maleato de (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)etil]-4-fenilpiperacina en forma de cristales de color amarillo claro, punto de fusión 141,5-144º. La cristalización en metanol/acetato de etilo dió la muestra analítica en forma de cristales incoloros, punto de fusión 142-144º.

EJEMPLO 40.

A una mezcla agitada de (R,S)-1-(4-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (4,5 g; 20 mmol) y 1-(2-cloroetil)-4-fenilpiperacina (4,6 g; 20,5 mmol) en 35 cc de sulfóxido de dimetilo se adicionó 5,0 cc de solución de hidróxido sódico 4N (20 mmol). Después de agitar-se 3 horas a 60º se enfrió la mezcla reaccional y se repartió entre cloruro de metileno y solución diluida de hi-

dróxido sódico. Se separaron las fases y se reextrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2x). Luego se lavaron las fases orgánicas a su vez con agua (2x) y se combinaron, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron en vacío.

5

La (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)etil)-4-fenilpiperacina bruta así obtenida se disolvió en 75 cc de metanol conteniendo 4,6 g (40 mmol) de ácido málico y se adicionó en porciones acetato de etilo a la solución en ebullición hasta el punto de enturbiamiento. Después de enfriada la solución se recuperó el sólido resultante mediante filtración, lo que dió bis-maleato de (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)etil)-4-fenilpiperacina. La recristalización en metanol/acetato de etilo dió la sal pura, punto de fusión 143,5-144°.

10

15

#### EJEMPLO 41

Se enfrió a 0° una solución de 25 g (0,128 mol) de ácido 6-bromohexanoico y 12,7 g (0,125 mol) de trietilamina en 150 cc de éter y se trató a gotas con 28,5 g (0,263 mol) de clorofornato de etilo. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora y luego se filtró.

20

Al filtrado enfriado (0°) se adicionó una solución de 21 g (0,129 mol) de N-fenilpiperacina en 50 cc de éter. Luego se dejó calentar la mezcla reaccional hasta la temperatura

25

POOR  
QUALITY

del ambiente durante 30 minutos y luego se lavó una vez con solución de hidróxido sódico 1N y una vez con agua. Se concentraron en vacío las fases orgánicas secas (sulfato sódico) para obtener un aceite amarillo que se disolvió en benceno y se cromatografió sobre gel de sílice (500 g). La columna se eluyó con mezclas de benceno/acetato de etilo, apareciendo el producto en las mezclas de benceno/acetato de etilo (8,5:1,5). La evaporación de las mezclas combinadas dió 1-(6-bromohexanoil)-4-fenilpiperacina.

Este material (4,55 g, 13,2 mmol) se adicionó a una solución de 4,0 g (13,2 mmol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano en 30 cc de sulfóxido de dimetilo. A esta solución agitada se adicionaron 3,33 cc de solución de hidróxido sódico 4N y se calentó la mezcla reaccional a 70°C durante 30 minutos. Luego se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas una vez con solución de hidróxido sódico 1N, dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió la amida intermedia 1-[(S)-4-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxihexanoil]-4-fenilpiperacina en forma de un aceite.

A este material (7,4 g, 13,2 mmol) en 62 cc de benceno seco se instilaron 42 cc de hidruro de bis(2-

-metoxietoxi) aluminio sódico al 70% en benceno. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 80 minutos y luego se enfrió y trató con 40 cc de solución de hidróxido sódico 2N seguido de 100 cc de agua. Se extrajo la mezcla tres veces con benceno y se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter, lo que dió (S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)hexil)]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 75-76°. La cristalización en acetona/hexano dio la muestra analítica, punto de fusión 78-79°;  $[\alpha]_D^{25} -3,52^\circ$  (c, 1,0%, cloroformo).

EJEMPLO 42

Se trató una solución de 4,265 g (9 mmol) de (S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)hexil)]-4-fenilpiperacina en 60 cc de etanol con 3,5 cc de cloruro de hidrógeno etanólico 5,13N. Se recogió el sólido resultante por filtración y se lavó con etanol, lo que dió diclorhidrato de (S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)hexil)]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 183-185°. La cristalización en etanol dió la muestra analítica, punto de fusión 183-184°;  $[\alpha]_D^{25} -11,4^\circ$  (c, 0,5%, metanol).

EJEMPLO 43.

A una solución agitada de 13,26 g de ácido 11-bromoundecanoico (50 mmol) en 75 cc de éter se a-

dicionó 6,95 cc (50 mmol) de trietilamina. Se enfrió la solución agitada hasta 0° y se instilaron 4,80 cc de clorofornato de etilo (50 mmol). Se agitó la mezcla durante una hora a 0° y se filtró el precipitado resultante y se lavó con éter.

5

Se volvió a enfriar el filtrado hasta 0° y se adicionó, con agitación, una solución de 8,10 g (50 mmol) de N-fenilpiperacina en 25,0 cc de éter.

Se formó un precipitado y se separó el baño de hielo. Se prosiguió la agitación durante 25 minutos mas a la temperatura del ambiente y luego se recogió el material por filtración y se lavó bien con éter, lo que dió cristales incoloros, punto de fusión 70-74°. La cristalización en cloruro de metileno/éter dió 1-(11-bromoundecanoil)-4-fenilpiperacina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 73-75,5°. La cristalización en cloruro de metileno/éter dió la muestra analítica, punto de fusión 73,5-75,5°.

10

15

20

25

A una solución agitada de 3,03 g (10 mmol) de (S)-1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-metilisopropilaminopropano y 4,09 g de 1-(11-bromoundecanoil)-4-fenilpiperacina (10 mmol) en 20 cc de sulfóxido de dimetilo se adicionaron 3,0 cc (12 mmol) de solución de hidróxido sódico 4N. Se agitó la mezcla reaccional y se calentó a 75-78°, bajo argón, durante 35 minutos y luego se enfrió

a la temperatura del ambiente y se diluyó con 100 cc de agua. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas una vez con solución de hidroxido sódico 1N, dos veces con agua, y se secaron sobre sulfato sódico. Se evaporó el disolvente hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió un aceite incoloro constituido por 1-[(S)-4-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilamino-propoxifenoxi)undecanoil]-4-fenilpiperacina.

A una solución agitada de 6,50 g de este aceite (10,4 mmol) en 55,0 cc de benceno se adicionaron 36,6 cc de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico al 70% en benceno. Se agitó la mezcla reaccional bajo reflujo (atmósfera de argón) durante 2-2 1/4 horas, luego se enfrió a la temperatura del ambiente y se trató con 35 cc de solución de hidroxido sódico 2N y 100 cc de agua. Se extrajo la mezcla dos veces con benceno y se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua, se secaron sobre carbonato potásico y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida, lo que dió un sólido incoloro. El material se cristalizó en acetona, lo que dió (S)-1-[11-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)undecanil)-4-fenilpiperacina en forma de cristales incoloros, punto de fusión 99-103°. La cristalización en acetona dió la muestra analítica, punto de fusión 101,5-104°;  $[\alpha]_D^{25} -2,82^\circ$  (c, 1,13%, cloroformo).

25 EJEMPLO 44

A una solución caliente (40º) de 2,83 g (5,2 mmol) de (S)-1-[11-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)undecanil ]-4-fenilpiperacina en 95 cc de etanol absoluto se adicionó con rápida instilación y con arremolinamiento 2,03 cc (10,4 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno etanólica 5,13 N. Luego se enfrió la mezcla hasta 0º y se recogieron los cristales incoloros resultantes por filtración, lo que dió diclorhidrato de (S)-1-[11-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)-undecanil ]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 193-196º. La cristalización en etanol dió la muestra analítica, - punto de fusión 193,5-196º;  $[\alpha]_D^{25} -7,52^\circ$  (c, 0,5%, en etanol).

EJEMPLO 45.

Se adicionaron 39,9 g (0,362 mol) de catecol a una solución de 14,5 g de hidroxido sódico (362 mmol) en 45 cc de agua y se agitó la mezcla bajo argón. Se diluyó la mezcla pastosa con 100 cc de sulfoxido de dimetilo y después de 10 minutos se adicionó una solución de 52,3 g (0,181 mol) de (S)-1-mesiloxi-2-hidroxi-3-N-mesil-isopropilaminopropano en 100 cc de sulfóxido de dimetilo.

Se agitó la solución a 80º bajo argón durante 2-2 1/2 horas y luego se enfrió y diluyó con 400 cc de solución de hidroxido sódico 1N. Se extrajo la solución con cloruro de metileno (3 x 250 cc) y se volvieron a lavar

Los extractos orgánicos (1x) con solución diluida de hidróxido sódico. Se acidificaron los extractos acuosos básicos combinados utilizando 70 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con cloruro de metileno (2 x 500 cc).

5 Luego se lavaron los extractos orgánicos a su vez con agua (5 x 500 cc) y a continuación se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió (S)-1-(2-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano esencialmente puro en forma de un aceite.

10 EJEMPLO 46

Se agitó bajo reflujo, durante una noche una mezcla de 15 g (49,5 mmol) de (S)-1-(2-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano, 30,6 g (150 mmol) de 1,3-dibromopropano y 10,6 g de carbonato potásico en 15 60 cc de acetona. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con cloruro de metileno (4x). Se lavaron los extractos de cloruro de metileno a su vez con solución de hidróxido sódico 1N y luego se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta sequedad en 20 vacío para obtener 8,5 g de un aceite. Se cromatografió el aceite sobre 200 g de gel de sílice integrados en hexano. Se eluyó la columna sucesivamente con hexano, benceno, benceno/éter (19:1), benceno/éter (9:1) y benceno/éter (3:1). Las fracciones eluidas con benceno/éter (9:1) y (3:1) se combinaron y se evaporaron hasta sequedad 25 lo que dió (S)-1-[2-(3-bromopropoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-

-N-mesilisopropilaminopropano cromatográficamente puro, punto de fusión 95-96°. La cristalización en acetato de etilo/hexano dió el compuesto puro, punto de fusión 98-99°.

La muestra analíticamente pura, punto de fusión 98-100°;  $[\alpha]_D^{25} = 4,99^\circ$  (c, 1,0%, cloroformo) se obtuvo de un menor experimento utilizando el mismo sistema disolvente.

EJEMPLO 47

Se dejó a la temperatura del ambiente, durante unos 3 días, una mezcla de 10,5 g (24,7 mmol) de (S)-1-[2-(3-bromopropoxi)fenoxi]-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano y N-fenilpiperacina (4,42 g; 27,3 mmol) en 50 cc de etanol. La cromatografía de capa delgada demostró que la reacción se había completado en alrededor del 50%, pero la relación de los materiales de partida y producto no se modificó después de 4 horas en reflujo. Se adicionaron 4,0 cc de solución de hidróxido sódico 4N y se calentó la mezcla durante 2 horas y luego se adicionó 1,5 cc mas de solución de hidróxido sódico 4N [total utilizado = 22 equivalentes (95% de la teoría)]. Después de otros 60 minutos en reflujo se enfrió la mezcla y se evaporó. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto de acetato de etilo sobre carbonato potásico y se evaporó, lo que dió un aceite. El aceite se cromatografía sobre 200 g de gel de síli-

ce. Se eluyó la columna con benceno y mezclas de benceno/acetato de etilo (19:1; 9:1; 3:1 y 1:1) y luego se eluyó el producto de la columna utilizando acetato de etilo para proporcionar (S)-1-[3-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxifenoxi)propil]-4-fenilpiperacina. La cristalización en éter dió producto en dos cosechas, punto de fusión 84-85º, y 82-84º, respectivamente.

La recrystalización de una pequeña cantidad en éter (2x) dió el material analíticamente puro, punto de fusión 85-86º;  $[\alpha]_D^{25}$  -1,0º (c, 1,0%, cloroformo),

EJEMPLO 48

22 cc de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico al 60% en benceno se adicionaron primero a gotas y luego, una vez cesado el burbujeo, con mayor rapidez, a una solución agitada de 6,2 g (12,25 mmol) de (S)-1-[3-(2-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxifenoxi)propil)-4-fenilpiperacina en 100 cc de benceno seco. Se sometió a reflujo la mezcla durante 5 horas bajo argón y luego se dejó durante una noche a la temperatura del ambiente. Se descompuso el reactivo en exceso mediante la instilación de 25 cc de solución de hidróxido sódico 2N y luego se diluyó con agua (25 cc). Se separó la fase bencénica y se extrajo la fase acuosa con benceno (2x). Se lavaron las fases bencénicas a su vez con solución de hidróxido sódico 2N (1x) y salmuera (2x). Se secaron los

extractos combinados sobre carbonato potásico y se evaporaron bajo presión reducida para obtener el producto bruto.

La cristalización en acetona/hexano dió sólidos en dos cosechas que, una vez recristalizados en el mismo sistema disolvente, dió (S)-1-[3-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi

5 fenoxi)propil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 87-88º.

Se trataron 3,5 g de (S)-1-[3-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)propil]-4-fenilpiperacina en 150 cc de etanol absoluto con 2,2 equivalentes molares de ácido clorhídrico etéreo y luego se diluyó la solución hasta 400 cc con éter. Se recogió el sólido cristalino resultante por filtración, lo que dió diclorhidrato de (S)-1-[3-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenoxi)propil]-4-fenilpiperacina, punto de fusión 192-193º.

10

Mediante recristalización en etanol se obtuvo el material analíticamente puro, punto de fusión 192-193º;  $[\alpha]_{D}^{25} = 5,39^\circ$  (c, 1,0%, agua).

15

EJEMPLO 49

Se adicionaron 8,0 cc de solución de hidróxido sódico 4N (32 mmol) a una solución de 9,5 g (31,35 mmol) de (S)-1-(2-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropano y 10,9 g (32 mmol) de 1-(6-bromohexanoil)-4-fenilpiperacina en 70 cc de sulfóxido de dimetilo y se calentó la mezcla a 80º bajo argón durante 50 minutos. Se enfrió la mezcla y se vertió en 500 cc de

20

25

agua y se extrajo con benceno (2 x 250 cc). Los extractos bencénicos se lavaron a su vez con solución de hidróxido sódico 1N (2x) y agua (1x) y luego se combinaron, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron para proporcionar un aceite. El aceite se cromatografió sobre 200 g de gel de sílice integrados en benceno. Las fracciones eluidas con acetato de etilo/benceno (1:1 y 3:2) se combinaron y se evaporaron, lo que dió (S)-1-[6-(2-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi)hexanoil]-4-fenilpiperacina esencialmente pura en forma de un aceite.

Una pequeña muestra se purificó para el análisis mediante cromatografía de capa delgada preparativa.

EJEMPLO 50

En atmósfera inerte se adicionó primeramente cuidadosamente y luego con mayor rapidez 70 cc de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico al 70% en benceno a una solución agitada de 11,4 g (20,28 mmol) de (S)-1-[6-(2-(2-hidroxi-3-N-mesilisopropilaminopropoxi)fenoxi)hexanoil]-4-fenilpiperacina en 100 cc de benceno seco. Luego se calentó la mezcla y se agitó bajo reflujo durante 90 minutos. Se adicionó luego, cuidadosamente, a la mezcla reaccional enfriada 50 cc de solución de hidróxido sódico 2N seguido de 100 cc de agua y 300 cc de benceno. Se separó la fase acuosa y se extrajo con benceno.

no (2 x 300 cc). Luego se volvieron a lavar las fases ben-  
cénicas a su vez con agua (2 x 100 cc). Se secaron los  
extractos orgánicos empapados sobre carbonato potásico y  
se concentraron para obtener un aceite que solidificó cuan-  
do se evaporó en vacío de acetona. Se cristalizó el resi-  
duo en acetona/hexano, lo que dió (S)-1-[6-(2-hidroxi-3-  
-isopropilaminopropoxi)fenoxi]hexil]-4-fenilpiperacina pura,  
punto de fusión 69-71°. La recristalización en acetona/hexa-  
no dió la muestra analítica; punto de fusión 69-71°; [al-  
fa]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 3,5° (c, 1,0%, cloroformo).

Se disolvieron 4,0 g (8,55 mmol) de (S)-1-[6-  
-(2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)hexil]-  
-4-fenilpiperacina y 0,99 g (8,55 mmol) de ácido fórmico  
en 25 cc de metanol a la temperatura del ambiente y luego  
se diluyó la solución con 50 cc de acetato de etilo. El  
precipitado resultante que cristalizó lentamente de la so-  
lución se recogió por filtración y se lavó con acetato  
de etilo, lo que dió fumarato de (S)-1-[6-(2-(2-hidroxi-  
-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)hexil]-4-fenilpiperacina,  
punto de fusión 163-165°.

Mediante recristalización en metanol/acetato de e-  
tilo se obtuvo la sal analíticamente pura, punto de fusión  
164-165°.

#### EJEMPLO 51

Se enfrió en un baño de hielo una solución

de 5,00 g (0,0260 mol) de ácido 4-aliloxifenilacético en 25 cc de acetona y 8 cc de agua y se trató con 5,00 g (0,0362 mol) de N-bromosuccinimida. Se dejó calentar la mezcla resultante a la temperatura del ambiente de forma lenta y después de 2,5 horas se adicionó 0,5 g mas de N-bromosuccinimida. Después de un total de 3 horas y media se diluyó la mezcla reaccional con 150 cc de agua y una pequeña cantidad de ácido cítrico. Se extrajo el producto con cloruro de metileno y después de evaporación del disolvente dió un sólido bruto. La recristalización en acetato de etilo/hexano dió una mezcla de bromohidrinas a partir de ácido 4-aliloxifenilacético, punto de fusión 85-99g. Varias cristalizaciones en acetato de etilo/hexano dieron una muestra analíticamente pura de uno de los isómeros, punto de fusión 128-133g.

EJEMPLO 52

Método A

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 2 horas, una solución de 1,66 g (5,74 mmol) de la mezcla de bromohidrinas a partir de ácido 4-aliloxifenilacético obtenida en el ejemplo 51 en 100 cc de metanol y 5 cc de solución de hidroxido sódico 4N. Se diluyó la mezcla resultante con ácido cítrico 1M hasta pH 3 y se extrajo con cloruro de metileno. La cristalización del producto bruto en metanol/agua dió ácido (R,S)-4-(2,3-epoxi-

propoxi)-fenil-acético. La recristalización en metanol/  
éter dió la muestra analítica, punto de fusión 73-77º.

Método B

Se agitó 30 minutos, a 0º, una solu-  
5 ción de 2,00 g (10,4 mmol) de ácido 4-aliloxifenilacéti-  
co y 1,6 g de N-bromosuccinimida en 10 cc de acetona y 4 cc  
de agua y se dejó calentar hasta la temperatura del ambien-  
te. Después de una hora se adicionaron 0,2 g de N-bromo-  
succinimida y después de un total de 2 horas y media se en-  
10 frió la mezcla en un baño de hielo y se adicionaron 5,5 cc  
de solución de hidróxido sódico 4N. Se calentó la mezcla has-  
ta la temperatura del ambiente, se agitó una hora, y se dilu-  
yó con agua, hielo y solución de ácido cítrico al 10%. Se  
extrajo la solución con cloruro de metileno y las fases de  
15 cloruro de metileno dieron ácido (R,S)-4-(2,3-epoxipropoxi)-  
fenilacético en forma de un sólido destañado, punto de fu-  
sión 72-76º.

EJEMPLO 53

Se dejó a la temperatura del ambiente  
20 durante una noche, una suspensión mecánicamente agitada  
de 101,54 g (0,528 mol) de ácido 4-aliloxifenilacético,  
70 cc (1,12 mol) de yodometano y 100 g (0,756 mol) de car-  
bonato potásico en 210 cc de hexametilfosforamida.  
Se diluyó la mezcla resultante con 1 litro de éter y se  
25 lavó la fase etérea con 3 x 300 cc de agua y 1 x 300 cc

de salmuera saturada. Se concentró la solución etérea y se destiló el residuo, lo que dió 4-aliloxifenil-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, punto de ebullición 120-135<sup>a</sup>/0,05 mm de Hg.

5 EJEMPLO 54

Método A

A una solución enfriada por hielo de 4,50 g (0,0216 mol) de ácido (R,S)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenilacético en 20 cc de metanol seco se adicionó un exceso de diazometano etéreo. La evaporación de la solución resultante hasta sequedad dió (R,S)-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-acetato.

Método B

Se agitó a la temperatura del ambiente una solución de 25,25 g (0,122 mol) de 4-aliloxifenil-acetato de metilo y 62 g (0,359 mol) de ácido m-cloroperbenzoico en 200 cc de cloruro de metileno. Después de 24 horas se virtió la mezcla reaccional en 200 cc de agua y se basificó con solución de hidróxido sódico al 45%. Se extrajo la fase acuosa con 2 x 300 cc de cloruro de metileno y se lavaron las fases orgánicas combinadas con 2 x 200 cc de agua y 1 x 200 cc de salmuera. El producto bruto se destiló evaporativamente para obtener (R,S)-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-acetato, punto de ebullición 180-185<sup>a</sup>/0,1 mm de Hg. Una porción se purificó mediante cromatografía

fa de capa preparativa y se destiló.

EJEMPLO 55

Se agitó durante una noche a la temperatura del ambiente una solución de 55,29 g (0,249 mol) de (R,S)-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-acetato y 27,0 cc (0,334 mol) de isopropilamina en 200 cc de metanol. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en ácido cítrico 1M en exceso. Se lavó la solución acuosa con 3 x 100 cc de cloruro de metileno y se vasificó con la adición de solución de hidróxido sódico al 45% seguido de la extracción con 4 x 100 cc de cloruro de metileno. Se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada y se secaron sobre carbonato potásico. La evaporación dió 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-acetato de metilo, punto de fusión 72-74°. La recristalización en éter/hexano dió la muestra analítica, punto de fusión 72-74°.

EJEMPLO 56.

Se calentó en reflujo, durante una noche una suspensión de 1,85 g (0,060 mol) de fenilpiperacina, 11,6 g (0,060 mol) de 6-bromohexanamida, y 6,35 g (0,060 mol) de carbonato sódico en 90 cc de tolueno. Después del enfriamiento se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con agua. La evaporación y cristalización del producto en cloruro de metileno/hexano dió 6-(4-fenil-1-piperaci

nil)-hexanamida analíticamente pura, punto de fusión 129-130°.

EJEMPLO 57

5 Se calentó en reflujo, durante una noche, una suspensión de 13,1 g (0,0795 mol) de fenilpiperacina, 20,86 g (0,0795 mol) de 11-bromoundecanamida y 8,45 g (0,0795 mol de carbonato sódico en 120 cc de tolueno. Después del enfriamiento se recogió el sólido segregado y se trituró con agua, lo que dió 11-(4-fenil-1-piperacinil)-  
10 undecanamida, punto de fusión 128-129°. Dos recristalizaciones en etanol/acetato de etilo/hexano dieron la muestra analítica, punto de fusión 129-130°.

EJEMPLO 58

15 se trató una solución de 38,3 g (0,139 mol) de 6-(4-fenil-1-piperacinil)hexanamida en 400 cc de tetrahidrofurano con 500 cc de borano BM en tetrahidrofurano. Se sometió a reflujo la solución durante 8 horas y se enfrió en un baño de hielo y se adicionaron cuidadosamente 42 cc de ácido clorhídrico 12N. Se evaporó el tetrahidrofurano en exceso, se basificó la solución acuosa con carbonato potásico y se extrajo con cloruro de metileno. La  
20 evaporación de las fases orgánicas dió un aceite constituido por 1-(6-aminohexil)-4-fenilpiperacina que dió una sola mancha sobre cromatografía de capa delgada de gel de sílice y se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior  
25



EJEMPLO 61

Se calentó a una temperatura del baño de 140º, durante una noche, una mezcla íntima de 10,0 g (0,0384 mol) de 1-(6-aminohekil)-4-fenilpiperacina y

5 10,0 g (0,0355 mol) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-acetato de metilo. Se disolvió el producto sólido de color pardo bruto en cloruro de metileno y se adicionó éter para precipitar un sólido céreo. Este material pasó a través de 50 g de alumina básica grado III eluyéndose

10 con metanol/acetato de etilo al 1% para obtener una cera incolora que exhibió una sola mancha sobre cromatografía de capa delgada. Para la conversión en la sal clorhidrato un total de 9,1 g de 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenil]-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)hexil]acetamida,

15 obtenida tal como se ha indicado anteriormente, se dividió en porciones de 6 g y 3,1 g y la porción de 6 g se trató con ácido clorhídrico en exceso y se evaporó hasta sequedad bajo alto vacío. Este aceite se recogió en alcohol y se adicionó la porción de 3,1 g. Se concentró la solución

20 resultante y se cristalizó el residuo en etanol/éter, lo que dió diclorhidrato de 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)hexil]acetamida, punto de fusión 124-126º (descomposición). La muestra analítica se obtuvo en etanol/éter, punto de fusión

25 123-126º (descomposición).

EJEMPLO 62

Se calentó durante una noche, a una temperatura del baño de 140°, una mezcla íntima de 9,4 g (0,030 mol) de 1-(11-anino undecil)-4-fenilpiperacina y 8,45 g (0,030 mol) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-acetato de metilo. El sólido pardo resultante se cristalizó en cloruro de metileno/éter, lo que dió 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-N-[11-(4-fenil-1-piperacínil)-undecil]acetamida, punto de fusión 107-109°. Del filtrado se obtuvo una segunda cosecha, punto de fusión 101-105°. Se combinaron las dos cosechas y se acidificaron con ácido clorhídrico para obtener un sólido que se recrystalizó en isopropanol, lo que dió clorhidrato de 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-N-[11(4-fenil-1-piperacínil)-undecil]acetamida, punto de fusión 146-150°.

EJEMPLO 63

Se disolvió sodio (2,3 g; 0,1 mol) en 500 cc de metanol anhidro y se le adicionó una solución de 194,3 g (1,17 mol) de 4-hidroxifenil-acetato de metilo en 250 cc de metanol seguido de una solución de 167,3 g (1,018 mol) de (S)-1,2-epoxi-3-benciloxipropano en 250 cc de metanol. Se agitó la solución bajo reflujo durante 12 horas. Se trató la solución enfriada con 8,3 cc (0,1 mol) de ácido clorhídrico concentrado y se separó el metanol en vacío. Se disolvió el producto bruto en benceno

y se lavó con 2 porciones de 200 cc de solución de hidróxi-  
do sódico 1N frío y con agua (1 x 300 cc). Se volvieron  
a lavar las fases acuosas con benceno (2 x 500 cc). Se  
secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato só-  
5 dico y se evaporaron en vacío, lo que dió (S)-metil-4-(3-  
benciloxi-2-hidroxipropoxi)fenil-acetato bruto.

Luego se disolvió el éster bruto en 1  
litro de ácido acético conteniendo 20 cc de ácido clorhí-  
drico concentrado y se hidrogenó la mezcla sobre 10 g  
10 de carbón paladiado al 10% a temperatura y presión norma-  
les. Después de unos 100 minutos cesó bruscamente la ab-  
sorción de hidrógeno (absorción total de unos 23,3 litros).  
Se separó el catalizador por filtración a través de celi-  
te y se evaporó el filtrado hasta sequedad bajo presión re-  
ducida. Debido a que el producto había sufrido una ace-  
15 tilación parcial durante la hidrogenolisis, éste se disol-  
vió en 1 litro de ácido clorhídrico metanólico 1N y se de-  
jó a la temperatura del ambiente durante 1 hora. La eva-  
poración del disolvente dió (S)-metil-4-(2-dihidroxipro-  
20 poxi)fenil-acetato en forma de un sólido blanco.

La cristalización de una pequeña muestra  
en éter/hexano dió el material analíticamente puro, punto  
de fusión 64-66º;  $[\alpha]_D^{25} +6,55^\circ$  (c, etanol al 1,0%).

EJEMPLO 64

25 Se calentó en un baño de aceite, a 80º,

una mezcla agitada de 223,3 g (0,916 mol) de (S)-metil-4-(2-dihidroxiopropoxi fenil-acetato, 3,0 g de ácido benzoico (0,024 mol) y 165 g (1,375 mol) de trimetilortoacetato. Se destiló el metanol de la mezcla a medida que se formaba. Después de 30 minutos se enfrió la mezcla y se repartió el producto entre 1 litro de cloruro de metileno y 300 cc de solución saturada de bicarbonato sódico fría. Se lavó el extracto orgánico con una solución adicional de 200 cc de bicarbonato sódico y luego se volvieron a lavar las fases acuosas con cloruro de metileno (1 x 200 cc). Se secaron los extractos de cloruro de metileno combinados y se evaporaron, lo que dió el ortoacetato cíclico.

5  
10  
15  
20 Sin ulterior purificación este material (0,895 mol) se disolvió en 750 cc de cloruro de metileno se co seguido de la adición de 151 cc (1,16 mol) de trimetil-clorosilano. Se calentó la solución resultante en reflujo durante unos 45 minutos, después de lo cual se separó en vacío el disolvente y el reactivo en exceso, lo que dió (R)-metil-4-(2-acetoxi-3-cloropropoxi)fenil-acetato en forma de un aceite.

25 para el análisis se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice una pequeña porción del producto (1 g), lo que dió 950 mg de material puro,  $[\alpha]_D^{25} -23,862$  (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 65

Se adicionó con agitación y durante unos 15 minutos una solución fría de 63 g (1,575 mol) de hidróxi- do sódico en 200 cc de agua a una solución previamente en- friada (0º) de 135 g (0,45 mol) de (R)-metil-4-(2-acetoxi-  
5 -3-cloropropoxi)fenil-acetato bruto en 500 cc de metanol.

La temperatura reaccional no excedió de 10º durante la adi- ción y luego se mantuvo a 0-5º durante 50 minutos y 10-15º durante 20 minutos mas. Luego se volvió a enfriar la mez-  
10 cula y se acidificó utilizando una solución de 32 cc de áci- do sulfúrico concentrado (1,15 equivalente) en 200 cc de

agua. Cierta cantidad de metanol (alrededor de 250 cc) se separó por concentración de la mezcla reaccional en vacío (temperatura del baño alrededor de 25º) y luego se extrajo  
15 la solución con benceno (4 x 1 litro). Las fases bencéni- cas se lavaron a su vez con salmuera (1 x 250 cc) y se com- binaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron

hasta 500 cc en vacío. La solución bencénica se calentó hasta alrededor de 40º y se diluyó hasta el punto de entur-  
20 biamiento con hexano caliente y luego se almacenó a 0º du- rante varias horas. Se recogió el material cristalino re- sultante mediante filtración, lo que dió ácido (R)-4-(2,3-

-epoxipropoxi)-fenilacético, punto de fusión 70-72º;

[alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 10,6º (c, 1,0%, metanol). La concentración de las aguas madres dió producto adicional.

25

EJEMPLO 66.

Se suspendieron 20,8 g (0,1 mol) de ácido (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenilacético en 30 cc de cloroacetoneitrilo y se enfrió hasta alrededor de 10° en un baño de hielo-agua. Se adicionó trietilamina (16 cc) a la mezcla agitada con rápida instalación. Se separó el baño refrigerante y después de 30 minutos se elevó la temperatura hasta 30°. Se mantuvo la temperatura a 25-30° mediante el empleo intermitente del baño de refrigeración. Después de 90 minutos se repartió la mezcla entre tolueno y agua. Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico saturado y con agua y luego se volvieron a lavar las fases acuosas con tolueno. Se combinaron los extractos toluénicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, lo que dió éster cianometílico de ácido (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenilacético en forma de un aceite. Este material se utilizó sin ulterior purificación.

EJEMPLO 67

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 40 horas, una mezcla de 10,7 g (52,1 mmol) de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperacina y 13,5 g (54,6 mmol) de éster cianometílico de ácido (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenilacético en 125 cc de tetrahidrofurano seco. Se separó el disolvente en vacío y se trituró el residuo con éter, lo que dió la amida bruta en forma de un sólido blanco. Se disolvió el sólido en 35 cc de cloruro de metileno y

se dispuso sobre una columna de 170 g de alúmina básica Woelm (grado 3) integrada en cloruro de metileno. La elución con 1 litro de cloruro de metileno dió material esencialmente puro. La cristalización en acetona dió

5 (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]acetamida, punto de fusión 124-125°. De las agua madres se obtuvo una segunda cosecha, punto de fusión 121-123°.

La muestra analítica se obtuvo de una partida anterior mediante recristalización en metanol/agua, lo que dió material puro, punto de fusión 123-124°;

10  $[\alpha]_D^{25} + 5,64^\circ$  (c, 1,0%, metanol).

EJEMPLO 68

Se agitó durante 60 horas, a la temperatura del ambiente una mezcla de 9,4 g (38 mmol) de éster cianometílico de ácido (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenilacético y 9,4 g (36 mmol) de 1-(6-aminohexil)-4-fenilpiperacina en 75 cc de tetrahidrofurano. Se separó el disolvente en vacío y se trituró el residuo con éter caliente, lo que dió la amida bruta. Se dispusieron 12,4 g de la amida bruta en 25 cc de cloruro de metileno sobre una columna de 125 g de alúmina básica Woelm (grado 3). La elución con 750 cc de cloruro de metileno dió material homogéneo (cromatografía de capa delgada) que se cristalizó en acetona, lo que dió (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-N-

15

20

25

[6-(4-fenil-1-piperacínil)-hexil]acetamida pura, punto de fusión 108-110°.

La muestra analítica, punto de fusión 108-110°, se preparó en una prueba previa mediante cristalización en metanol/agua.

EJEMPLO 69

Se sometió a reflujo, durante 90 minutos, una solución de 10,86 g (27,5 mmol) de (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]-acetamida en 200 cc de metanol conteniendo 100 cc de isopropilamina. Se evaporó la solución hasta sequedad y se trituró con éter caliente, lo que dió (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]acetamida, punto de fusión 121-123°.

La cristalización de una pequeña porción en etanol/acetato de etilo dió el material analíticamente puro, punto de fusión 123°-124°;  $[\alpha]_D^{25} -0,82$  (c, 1,0% metanol).

Se disolvió una porción de (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]acetamida (8 g) en 50 cc de etanol y se trató con 35 cc de ácido clorhídrico metanólico 1,73N (60 mmol) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se arremolinó dos veces en solución etanólica lo que separó el exceso de ácido clorhídrico. Luego se redisolvió el residuo en 50

cc de etanol y se adicionó la porción restante de (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]acetamida. Con la adición de 50 cc de acetato de etilo empezaron a formarse cristales, lo que dió, después de enfriamiento, diclorhidrato de (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacínil)etil]acetamida pura, punto de fusión 160-162º;  $[\alpha]_D^{25} - 12,75^\circ$ . De las aguas madres se obtuvo una segunda cosecha, punto de fusión 159-161º.

10 EJEMPLO 70

Se calentó bajo reflujo, durante 75 minutos, una solución de 7,8 g de (R)-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)hexil]acetamida en 175 cc de metanol conteniendo 75 cc de isopropilamina. Se evaporó la solución hasta sequedad y se trituró el residuo con éter, lo que dió (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenil-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)hexil]acetamida. La cristalización del producto en metanol/acetato de etilo dió el material puro, punto de fusión 103-104º.

20 La muestra analítica, punto de fusión 103-104º;  $[\alpha]_D^{25} - 0,68^\circ$  (c. 1,0%, metanol) se obtuvo a partir de la misma mezcla disolvente.

Se disolvieron 4,4 g (8,615 mmol) de (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)hexil]acetamida en acetona (100 cc) conteniendo

do 1,0 g (8,615 mmol) de ácido maleico. Se concentró la solución hasta alrededor de 75 cc y luego se enfrió hasta 0°. Se recuperó por filtración la sal cristalina resultante, lo que dió (S)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil-N-[6-(4-fenil-1-piperacínil)-hexil]acetamida maleato, punto de fusión 107-108°. La cristalización en acetona dió la sal pura, punto de fusión 107-108°;  $[\alpha]_D^{25} -10,19^\circ$  (c, metanol al 1%).

EJEMPLO 71.

10 Se calentó bajo reflujo, durante una noche, una solución de 42,0 g (0,259 mol) de 1-fenilpiperacina y 40,0 g (0,245 mol) de N-(4-hidroxifenil)-2-propenamida en 600 cc de etanol y luego se enfrió. Se recogió el precipitado resultante y se recristalizó en metanol, lo que  
15 dió N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacín-propanamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 172-174°. La muestra analítica se obtuvo mediante recristalización en etanol y mostró un punto de fusión de 174-176°.

EJEMPLO 72

20 A una solución de 33,0 g (0,102 mol) de N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacín-propanamida en 120 cc de solución de hidróxido sódico 1N se adicionó 50 cc de epíclorhidrina. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche y luego se extrajo  
25 tres veces con cloroformo. Se separó el disolvente bajo

vacio y se disolvió el residuo cristalino en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 15 minutos se concentró la solución hasta sequedad bajo vacío. La recristalización del residuo en metanol, utilizando un decal Soxhlet, dió clorhidrato de (R,S)-N-[4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacín-propanamida, en forma de cristales incoloros, punto de fusión 242-244°. La recristalización ulterior dió la muestra analítica, punto de fusión 243-245°.

10 EJEMPLO 73

Se calentó bajo reflujo, durante 3 días, una solución de 2,00 g (0,0044 mol) de clorhidrato de (R,S)-N-[4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacín-propanamida y 20 cc de isopropilamina en 20 cc de metanol. Se mezcló el residuo con ácido clorhídrico diluido y se lavó la solución resultante varias veces con cloroformo y luego se basificó con bicarbonato sódico. Se extrajo la mezcla varias veces con cloroformo y luego se basificó con bicarbonato sódico. Se extrajo la mezcla varias veces con cloroformo y se secaron los extractos y se concentraron, lo que dió (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacín-propanamida en forma de un sólido amorfo. A una solución de metanol de 0,80 g (0,0018 mol) de este sólido se adicionó 0,42 g (0,0036 mol) de ácido maleico. Se separó el metanol bajo vacío y se recristalizó

el residuo varias veces en acetonitrilo, lo que dió bis-ma  
leato de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fo-  
nil]-4-fenil-1-piperacín-propanamida en forma de cristales  
incoloros, punto de fusión 159,5-161,5º.

5 EJEMPLO 74

Una mezcla de 39,0 g (0,20 mol) de áci-  
do 6--bromohexanoico y 39,0 cc de cloruro de tionilo se  
calentó con un baño de aceite de 90º hasta que la tempera-  
tura de la mezcla alcanzó los 80º y se interrumpió esencial-  
mente la evolución de gas inicial. El exceso de cloruro  
10 de tionilo se destiló de la mezcla reaccional bajo vacío  
aspirador. Se adicionó tolueno (25 cc) y éste se destiló  
también bajo vacío aspirador. Luego se adicionó la mezcla  
reaccional enfriada a una suspensión de 43,6 g (0,40 mol)  
15 de 4-aminofenol en 500 cc de dioxano. Después de agitarse  
durante 30 minutos se filtró la mezcla y se concentró el  
filtrado bajo vacío. El residuo se recrystalizó en cloro-  
forno utilizando un dedal Soxhlet, lo que dió 6-bromo-N-  
(4-hidroxifenil)-hexanamida en forma de cristales color  
20 tostado, punto de fusión 127-129º. La muestra analítica  
se obtuvo de cloruro de metileno con carbón en forma de cris-  
tales incoloros, punto de fusión 126-128º.

EJEMPLO 75

Se calentó bajo reflujo durante una no-  
25 che, una solución de 45,7 g (0,16 mol) de 6-bromo-N-(4-hi-

droxifenil)hexanamida, 26,0 g (0,16 mol) de 1-fenilpiperacina y 22,4 cc (16,3 g, 0,16 mol) de trietilamina en 400 cc de etanol y luego se concentró bajo vacío. Se mezcló el residuo con solución de bicarbonato sódico y cloroformo. Se filtró la suspensión resultante. El sólido se recristalizó en etanol/agua y luego en acetonitrilo, lo que dió N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacina-hexanamida en forma de cristales color tostado, punto de fusión 157-159°.

EJEMPLO 76

10 Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 45 minutos, una mezcla de 38,1 g (0,104 mol) de N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacina-hexanamida y 500 cc de solución de hidróxido sódico 3N. A la solución resultante se adicionaron 76 cc de epíclorhidrina y se prosiguió la agitación durante una noche. Se extrajo la mezcla reaccional heterogénea con cloruro de metileno y se secaron los extractos y se concentraron, lo que dió 45,0 g de un aceite. Este se absorbió en una columna de 500 g de gel de sílice. La elución con acetato de etilo 20 al 7% y 10% en cloruro de metileno dió un sólido incoloro. Se calentó bajo reflujo, durante 4 horas, una solución de 8,8 g de este sólido incoloro y 50 cc de isopropilamina en 50 cc de metanol y se concentró bajo vacío. Se mezcló el residuo con cloruro de metileno y solución de 25 bicarbonato sódico y se secó la fase orgánica y se concen

tró. Se precipitó el residuo varias veces en cloruro de metileno/éter, lo que dió (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-l-piperacin-hexanamida en forma de un sólido amorfo incoloro, punto de fusión 125-130º.

5 EJEMPLO 77

Se concentró una solución de metanol de 4,10 g (0,0085 mol) de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacin-hexanamida y 0,986 g (0,0085 mol) de ácido maleico y se recristalizó el residuo en acetonitrilo/acetato de etilo, lo que dió maleato de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacin-hexanamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 144,5-146,5º.

10 EJEMPLO 78

15 Una mezcla de 94,7 g (0,357 mol) de ácido 11-bromoundecanoico y 70 cc de cloruro de tionilo se calentó con un baño de aceite de 90º hasta que se interrumpió esencialmente la evolución de gas. Se destiló el cloruro de tionilo en exceso de la mezcla reaccional  
20 bajo vacío aspirador. Se adicionó tolueno (50 cc) y éste se destiló también bajo vacío aspirador.  
Luego se adicionó la mezcla reaccional enfriada a una suspensión de 78,0 g (0,715 mol) de 4-aminofenol en 500 cc de dioxano. La mezcla, después de agitarse durante 30  
25 minutos, se filtró y se lavó el sólido con dioxano calien

te. Se concentraron los filtrados combinados y se recristalizó el residuo en cloroformo, lo que dió 11-bromo-N-(4-hidroxifenil)undecanamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 116-117º.

5 EJEMPLO 79

Se calentó bajo reflujo, durante una noche una solución de 66,8 g (0,187 mol) de 11-bromo-N-(4-hidroxifenil)undecanamida, 30,3 g (0,187 mol) de 1-fenilpiperacina y 27,0 cc (19,6 g, 0,194 mol) de trietilamina en 600 cc de etanol y luego se enfrió. Se sacudió el sólido resultante con solución de bicarbonato sódico y cloruro de metileno y se filtró la suspensión. El sólido se recristalizó en etanol al 95%, lo que dió N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacin-undecanamida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 160,5-162,5º.

10  
15

EJEMPLO 80

A una solución agitada de 14,0 g (0,20 mol) de metóxido potásico en 400 cc de metanol se adicionaron 44,8 g (0,10 mol) de N-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1-piperacin-undecanamida. Quince minutos después se adicionaron 90 cc de epíclorhidrina y se prosiguió la agitación durante una noche. Se concentró la mezcla bajo vacío y se mezcló el residuo con solución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Se secaron los extractos y se concentraron y el residuo sólido se recristalizó en cloro

20

25

formo y en acetato de etilo para obtener 34 g de sólido  
incolore. Este sólido se disolvió en 200 cc de metanol,  
se adicionaron 200 cc de isopropilamina y se calentó la  
solución bajo reflujo durante una noche y luego se concen-  
5 tró bajo vacío. Se mezcló el residuo con solución de bi-  
carbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Se secaron  
los extractos y se concentraron lo que dió un sólido in-  
colore. Este se disolvió en cloroformo y se absorbió so-  
bre 500 g de gel de sílice. La elución con metanol/cloro-  
10 formo (1:1) dió material que con la recristalización en  
metanol dió (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-  
fenil]-4-fenil-1-piperacin-undecanamida en forma de cris-  
tales incoloros, punto de fusión 141,5-142,5°.

EJEMPLO 81

15 Una mezcla de 0,200 g (0,36 mmol) de (R,S)-  
-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-fenil-  
-1-piperacin-undecanamida y 42 mg (0,36 mmol) de ácido  
maleico se recristalizó en metanol/acetato de etilo, lo  
que dió maleato de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilami-  
20 nopropoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacin-undecanamida en for-  
ma de cristales incoloros, punto de fusión 141-142°.

EJEMPLO 82

Se insufló cloruro de hidrógeno en una so-  
lución de 5,53 g (0,010 mol) de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-  
25 -isopropilaminopropoxi)fenil]-4-fenil-1-piperacin-undeca

namida en una mezcla de cloruro de metileno y cloroformo. Se concentró la mezcla bajo vacío y el residuo se recristalizó en metanol/acetato de etilo, lo que dió clorhidrato de (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-  
5 -4-fenil-1-piperacin-undecaramida, punto de fusión 210-212°.

EJEMPLO 83

A una solución agitada con rapidez de 2,243 g (0,01 mol) de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)anilina en 100 cc de cloruro de metileno se instiló una solución de 0,80 cc (0,91 g, 0,01 mol) de cloruro de 2-propenoilo. Se agitó la mezcla hasta que sedimentó el intermedio dejando un sobrenadante límpido que se decantó. Se disolvió el residuo en 25 cc de etanol, se adicionaron  
10 5,0 cc (5,3 g, 0,033 mol) de 1-fenilpiperacina y se calentó la solución bajo reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla reaccional y se filtró. Se disolvió el sólido en agua, y se basificó la solución con bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extra  
15 tos y se concentraron y el residuo amorfo se reprecipitó varias veces en éter, lo que dió (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenil]-4-fenil-1-piperacin-propa  
20 namida en forma de un sólido amorfo incoloro, punto de fusión 151-157°. Se llevaron a cabo análisis sobre este  
25 sólido amorfo y a continuación se obtuvo el material cris-

talino y se recristalizó en éter, lo que dió (R,S)-N-[4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-1-piperacín-propa namida en forma de cristales incoloros, punto de fusión 250-252º.

5

EJEMPLO A

Formulación para pastillas conteniendo:

	<u>mg/pastilla</u>	<u>mg/pastilla</u>
Bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-		
10 -3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-		
-4-fenilpiperacina	25	50
Almidón pregelatinizado	12,5	15
Lactosa	155	162
Celulosa microcristalina	30	40
15 Almidón modificado	25	30
Estearato de magnesio	2,5	3
	<hr/>	<hr/>
	250 mg	300 mg

puede prepararse como sigue:

20 Se mezclan primero los cinco ingredientes en una mezcladora apropiada. Se granula con agua, se seca en un horno y se moltura. Se adiciona el estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos y se comprime en una prensa para pastillas apropiada.

EJEMPLO B

25

Formulaciones para pastillas conteniendo

do

	<u>Mg/pastilla</u>	<u>Mg/pastilla</u>
5	Bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hidrox	
	-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi) e-	
	til]-4-fenilpiperacina	25      50
	Lactosa	147,5      157
	Almidón modificado	25      30
	Celulosa microcristalina	50      60
	Estearato de magnesio	2,5      3
10		<hr/> 250 mg      300 mg <hr/>

pueden prepararse como sigue:

Se mezclan los primeros cuatro ingredientes en una mezcladora apropiada. A continuación se adiciona el estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos.

15 Se comprime la mezcla en una prensa para pastillas apropiada.

EJEMPLO C

Formulación para cápsulas conteniendo:

	<u>mg/cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
20	Bis-maleato de (S)-1-[2-(4-(2-hi-	
	drox-3-isopropilaminopropoxi)fe-	
	noxi)etil]-4-fenilpiperacina	25      50
	Lactosa	125      170
	Almidón de maíz	40      60
25	Talco	15      20
		<hr/> 250 mg      300 mg <hr/>

pueden prepararse como sigue:

Se mezclan los primeros tres ingredientes en una mezcladora apropiada y a continuación se adiciona el talco. Se combina la mezcla durante cinco minutos y se envasa con una máquina para cápsulas apropiada.

EJEMPLO D

Seguendo los procedimientos indicados en los ejemplos A-C pueden formularse en pastillas o cápsulas los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables preferidos siguientes:

(S) -4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenil)-N-[2-(4-fenil-1-piperacil)etil]acetamida.

(S) -4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxifenil)-N-[6-(4-fenil-1-piperacil)hexil]acetamida.

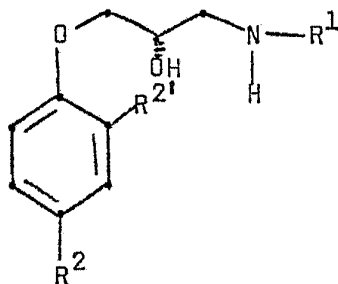
(S) -1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenoxi)hexil]-4-fenilpiperacina.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de fenilpiperacina de la fórmula general



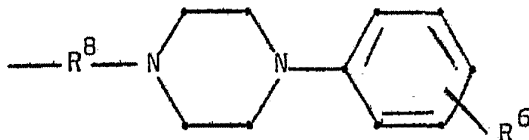
(I)

5.

en donde

$R_1$  representa alquilo inferior,  
 uno de  $R^2$  y  $R^{2'}$  representa hidrógeno y  
 el otro representa el grupo

10.

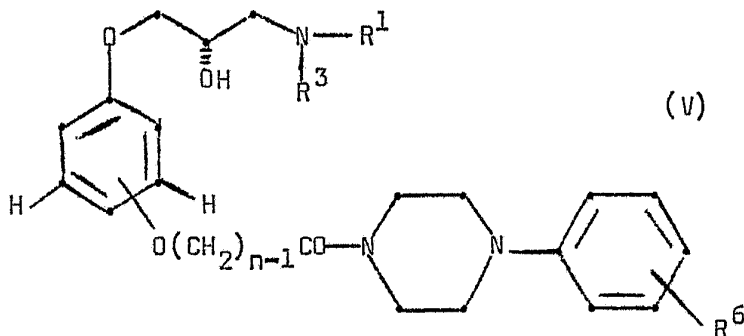


15.

$R^B$  representa el grupo  $-O-(CH_2)_n-$ ,  
 $R^6$  representa hidrógeno o alcoxilo inferior y  
 n representa un número entero de 2 a 20,

sus racematos y las sales de adición de ácido aceptables en  
 farmacia de estos compuestos caracterizado porque comprende  
 tratar un compuesto de la fórmula general

20.



(V)

25.

en donde

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  y n tienen el significado antes indica-  
 do,

- o un racemato correspondiente con un agente reductor apropiado, aislar un racemato obtenido de la fórmula I, en esta forma o en forma de un antípoda óptico y aislar un compuesto de la fórmula I en esta forma o en forma de una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia.
5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^{2'}$  representa hidrógeno.
10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque  $R^1$  representa un grupo alquílico de cadena ramificada con 3 o 4 átomos de carbono, n representa un número entero de 2 a 10 y  $R^6$  representa hidrógeno.
15. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque  $R^1$  representa isopropilo o butilo terciario y n representa el número entero 2.
5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque los compuestos tienen la configuración S absoluta.
20. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara (S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina.
25. 7. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se prepara (R,S)-1-[2-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenoxi)etil]-4-fenilpiperacina.
8. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se

prepara (S)-1-[6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenoxi) hexil]-4-fenilpiperacina.

5. 9. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se prepara 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenil]-N-[2-(4-fenil-1-piperacinil)etil]acetamida.

10. 10. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se prepara 4-[(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-fenil]-N-[6-(4-fenil-1-piperacinil)hexil]acetamida.

11. Un procedimiento para la preparación de derivados de fenilpiperacina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 142 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

23 OCT. 1979

p.a.

JAIME ISERN

p.p.



Firmado: JESUS PICAZO