

4-3-75

P.- 45.912

384 182

Case 5/432+
5/479 + 5/480

384 182

SECCION TECNICA		
GRADUACIONES		
CLASE	007	007 A61
CLASE	e	D K

Memoria descriptiva

12 N



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE, GESELLSCHAFT MIR BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

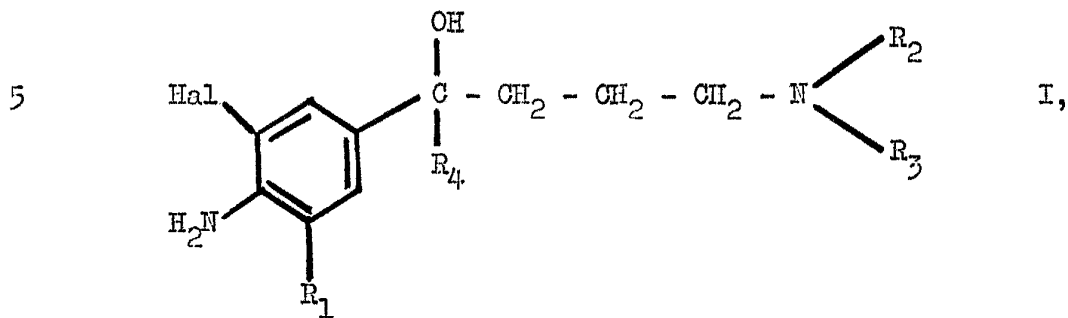
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS BUTANO-
LES TERCIARIOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional 007c)

14.10.70.



El invento concierne a nuevos butanoles terciarios básicamente sustituidos de la fórmula general



10 en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo;

R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo;

15 R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcoholo de cadena recta o ramificada, alquenoilo, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, fenilo, aralcoholo o adamantilo, pudiendo representar uno de los radicales R_2 o R_3 también un átomo de hidrógeno, o juntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo de piperidina, piperidina, piperazina, morfolina, hexametilén-
 20 imina o camfidina eventualmente sustituido por radicales hidroxilo, alcoxi, fenilo o alcoholo inferior; y

25 R_4 significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo, cicloalquenoilo, norbornilo, fenilo, aralcoholo, naftilo, piridilo o tienilo, un radical cicloalcoholo sustituido por grupos hidroxilo o alcoholo inferior, o un radical fenilo sustituido por grupos hidroxilo, alcoholo, alcoxi, alcoholitio, trifluorometilo, fenilo, fenoxi, por átomos de fluor, cloro o bromo; así como a sus sales por adición de ácido y a procedimientos para su preparación.

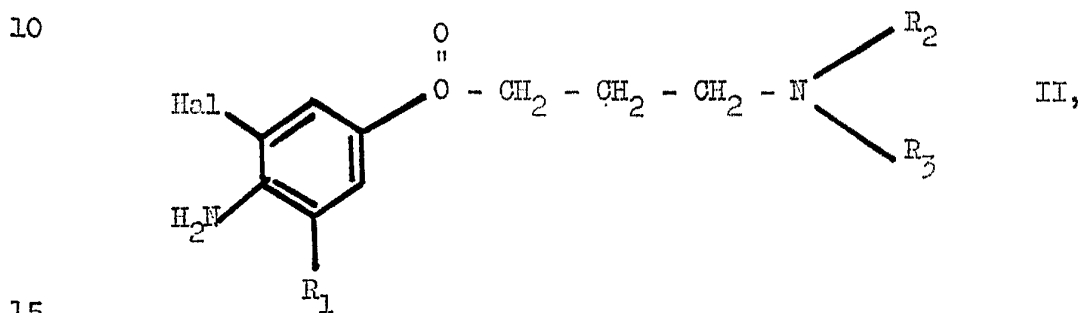
30
14.10.70.



Los compuestos de la fórmula general I anterior y sus sales por adición de ácido poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto sedante, antiemético e inhibidor de las úlceras, y además algunos compuestos tienen también propiedades excitantes.

Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por reacción de un compuesto de la fórmula



en la que R_1 hasta R_3 y Hal son como se han definido inicialmente, con un compuesto organometálico de la fórmula



20 en la que R_4 es como se ha definido inicialmente y X representa un átomo de metal de los grupos 1 ó 2 del sistema periódico o un halogenuro de estos últimos, preferiblemente litio o un radical de halogenuro de magnesio.

25 La reacción tiene lugar eventualmente bajo gas protector en un disolvente inerte, por ejemplo en éter, tetrahidrofurano o en una mezcla de ambos, convenientemente a temperaturas entre -70 y 65°C . En la reacción se utiliza ventajosamente un exceso de un compuesto organometálico de la fórmula III, por ejemplo un exceso 2 hasta 10 veces mayor.

30
14.10.70.

384 182



1970

Para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que el radical R_4 contiene uno o varios grupos hidroxilo, se utiliza un compuesto de la fórmula III, en el cual estos están protegidos mediante radicales protectores fácilmente separables, por ejemplo mediante grupos trimetilsililo, trifenilmetilo o tetrahidropirani-
5 los. Estos son separados después de la reacción por medio de métodos usuales, por ejemplo por hidrólisis.

En la reacción puede ser ventajoso en compuestos de la fórmula II proteger grupos con átomos de hidrógeno activos, por ejemplo grupos hidroxilo o amino, mediante un radical fácilmente separable, por ejemplo mediante el grupo trimetilsililo, trifenilmetilo o tetrahidropirani-
10 lo. El grupo protector es eliminado a continuación en caso de ser necesario, mediante métodos usuales, por ejemplo por hidrólisis. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo también sin previa introducción de un grupo protector.

Los compuestos de la fórmula I obtenidos pueden ser transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Como ácidos, se han mostrado apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluénsulfónico, ácido fosfónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido oxálico.
15

Los compuestos de la fórmula II utilizados como sustancias de partida se obtienen, de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos en la bibliografía, por ejemplo por reacción con aminas de las correspondientes haloalcoholes sustituidas. Estos son objeto parcial-
20

30
14.10.70.



mente de la patente belga 729.473.

5 Tal como ya se ha citado inicialmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles tienen valiosas propiedades farmacológicas. Poseen especialmente un efecto sedante, antiemético e inhibidor de las úlceras, y además algunos compuestos poseen también propiedades ex-

10 El efecto sedante y excitante fue investigado por ejemplo por medición de la motilidad espontánea en ratones de acuerdo con el método de H. Friebel, S. Sommer y K. S. Varadan (Arzneimittelforschung 9, 126 (1959)), el efecto inhibidor de las úlceras fue ensayado de acuerdo con el método de K. Tagaki y S. Okabe (Jap. J. Pharmac. 18, 9-18 (1968)) y el efecto antiemético fue ensayado en
15 perros de acuerdo con el método de H. L. Borison y S. C. Wang (Pharmacol. Rev. 5, 195 (1953)). Actúan excitando especialmente los compuestos de la fórmula general I que tienen un grupo N-metilpiperazino. Actúan especialmente bien sedando e inhibiendo las úlceras los compuestos de
20 la fórmula general I con grupos pirrolidino, piperidino y hexametilénimino, en los cuales R₄ significa un radical fenilo o cicloalcohilo eventualmente sustituido.

25 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-fenil-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

30 A 32,7 g de magnesio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota lentamente, bajo agitación, una solución de 211 g de bromobenceno (reciente-
14.10.70.



mente destilado) en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto, a medida que reacciona el bromobenceno. Después de terminada la adición se pone en ebullición bajo reflujo durante 1/2 hora y luego se enfría a la temperatura ambiente.

5 Bajo agitación, se añade gota a gota a esto una solución de 54 g de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de terminada la adición se calienta durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría y se vierte en una mezcla

10 de solución de cloruro de amonio y de hielo. La fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída dos veces más con éter. Las fases orgánicas reunidas son secadas con sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío. El residuo sólido de color pardo es cristalizado

15 en ciclohexano/etanol absoluto = 1/1 y a continuación en etanol absoluto. Punto de fusión 183-185°C.

Ejemplo 2. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-3-(4-hidroxi-piperidino)-propil-bencílico.

A 6,4 g de magnesio en 20 ml de tetrahidrofurano

20 absoluto se añade gota a gota lentamente, bajo agitación, una solución de 42,5 g de bromuro de ciclohexilo (recientemente destilado) en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, a medida que reacciona el bromuro de ciclohexilo. Después de terminada la adición, se pone en ebullición bajo reflujo

25 jo durante 1/2 hora y luego se enfría a la temperatura ambiente. Bajo agitación se añade gota a gota a esto una solución de 32 g de 4'-amino-3,5'-dibromo-4-(4-trimetilsililoxi)-piperidino)-butirofenona en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de terminada la adición, se calienta

30 ta durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría

14.10.70.

12 NOV



y se vierte en una mezcla de solución de cloruro de amonio y de hielo. La fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída dos veces más con éter. Las fases orgánicas reunidas son secadas con sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío. El residuo oleoso es purificado a través de una columna de cromatografía con gel de sílice. Como agente de elución sirve benceno, al que se añaden cantidades crecientes de acetona. A continuación se recristaliza 2 veces en isopropanol. Punto de fusión: 161,5-163°C.

Ejemplo 3. Alcohol 4-amino-3,4-dibromo-alfa-(4-hidroxi-ciclohexil)-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

A 20,8 g de magnesio en 70 ml de éter absoluto se añade gota a gota lentamente, bajo agitación, una solución de 159 g de 4-cloro-trimetilsililoxi-ciclohexano (recientemente destilado) y 5,7 ml de bromuro de etilo en 200 ml de éter absoluto a medida que el éter entra ligeramente en ebullición. Después de terminada la adición se pone en ebullición bajo reflujo durante 2 horas y luego se enfría a la temperatura ambiente. Bajo agitación, se añade gota a gota a esto una solución de 68,5 g de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butiropfenona en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de terminada la adición, se calienta durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría y se vierte en una mezcla de cloruro de amonio y de hielo. La fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída una vez más con éter. Las fases orgánicas reunidas son concentradas por evaporación en vacío. El residuo es triturado con ácido clorhídrico 2 N y los cuerpos sólidos insolubles son filtrados con succión. Las

14.10.70.

304182



12 N

aguas madres son lavadas con éter y a continuación son al
calinizadas con lejía de sosa y son extraídas dos veces
con éter. Las fases en éter reunidas son secadas sobre
sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en
5 vacío. El residuo es purificado a través de una columna
de cromatografía con gel de sílice. Como agente de elu-
ción sirve acetato de etilo, al que se añaden cantidades
crecientes de acetona. A continuación se calienta durante
corto tiempo con éter, y después de enfriamiento se fil-
10 tra con succión. Punto de fusión: 158-160°C.

Ejemplo 4. Alcohol 4-amino-3,5-dicloro-alfa-me-
til-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 140-142°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dicloro-4-piperidino-butirofenona y yo-
15 duro de metilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 5. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-me-
til-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 159-160°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y yo-
20 duro de metilo, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 6. Alcohol 4-amino-alfa-etil-3,5-dibro-
mo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 123-125°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y bro-
25 muro de etilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(3-
piperidino-propil)-alfa-propil-bencílico.

Punto de fusión: 129-131°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y bro-
30 muro de propilo análogamente al Ejemplo 1.

14.10.70.



Ejemplo 8. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 121-124°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 9.- Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-3-(3-hidroxi-piperidino)-propil7-bencílico.

Punto de fusión: 157-161°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 10. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-3-(2-metil-piperidino)-propil7-bencílico.

Sustancia amorfa, demostración de la estructura por espectros de IR, UV y RMN. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-(2-metil-piperidino)-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-3-(3-metil-piperidino)-propil7-bencílico.

Punto de fusión: 120°C transición vitrea; 137 - 139°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-(3-metil-piperidino)-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexil-3,5-dibromo-alfa-3-(4-metil-piperidino)-propil7-bencílico.

Punto de fusión: 155-156°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-(4-metil-piperidino)-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 1.

30
14.10.70.



124

Ejemplo 13. Alcohol 4-amino-alfa-ciclopentil-
-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 141-142°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-buti-rofenona y bro-
muro de ciclopentilo análogamente al Ejemplo 1. Punto de
5 fusión del clorhidrato: 139-141°C. (Con descomposición).

Ejemplo 14. Alcohol 4-amino-alfa-cicloheptil-
3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 138-140°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-buti-rofenona y bro-
muro de cicloheptilo análogamente al Ejemplo 1.
10

Ejemplo 15. Alcohol 4-amino-alfa-ciclohexilme-
til-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 150-153°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-buti-rofenona y bro-
muro de ciclohexilmetilo análogamente al Ejemplo 1.
15

Ejemplo 16. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-
(3-dimetilamino-propil)-alfa-fenil-bencílico.

Punto de fusión: 169-170°C. Preparado a partir
de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-dimetilamino-buti-rofenona y
bromobenceno análogamente al Ejemplo 1.
20

Ejemplo 17. Alcohol 4-amino-alfa-(4-cloro-fenil)-
3,5-dibromo-alfa-(3-dimetilamino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 126°C. Preparado a partir de
4'-amino-3',5'-dibromo-4-dimetilaminobuti-rofenona y para-
-bromo-cloro-benceno análogamente al Ejemplo 1.
25

Ejemplo 18. Alcohol 4-amino-alfa-(4-cloro-fenil)
-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

Punto de fusión: 150,5-151,5°C. Preparado a par-
tir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-buti-rofenona y
30
14.10.70.

12 NO 1970

4-bromo-tolueno análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 24. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-alfa-(4-alfa,alfa,alfa-trifluorotolil)-bencílico.

5 Punto de fusión: 118-119°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y 4-bromo-alfa,alfa,alfa-trifluorotolueno análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 25. Alcohol 4-amino-alfa-bencil-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

10 Punto de fusión: 145,5-147,5°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y cloruro de bencilo análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 26. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-alfa-(2-piridil)-bencílico.

15 Punto de fusión: 190-192°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butirofenona y 2-bromo-piridina análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 27. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-fenil-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

20 A 0,6 g de litio en 30 cm³ de éter absoluto se añade gota a gota, bajo agitación y protección con nitrógeno, una solución de 6,28 g de bromobenceno en 40 cm³ de éter absoluto. Después de terminada la adición se pone en
25 ebullición durante 3 horas más bajo reflujo y se filtra luego sobre una compresa de guata. A esta solución de litio-fenilo se añaden gota a gota, bajo las mismas condiciones que anteriormente, 4,04 g de 4'-amino-3',5'-dibromo-4'-piperidino-butirofenona en 120 cm³ de éter absoluto
30 en el transcurso de 20 minutos, luego se pone en ebulli-

14.10.70.



ción durante 1/2 hora más. Se mezcla con agua/hielo, se separan las fases y se extrae la capa acuosa nuevamente con éter. Los extractos en éter son lavados con agua, son secados con sulfato de magnesio y son concentrados por evaporación en vacío. El residuo es cristalizado por adición de isopropanol y los cristales obtenidos son recristalizados en etanol. Punto de fusión: 183-185°C.

5

Ejemplo 28. Alcohol 4-amino-3,5-dicloro-alfa-(3-dimetilamino-propil)-alfa-fenil-bencílico.

10

Punto de fusión: 151-151,5°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dicloro-4-dimetilamino-butiropfenona y fenil-litio análogamente al ejemplo 27.

Ejemplo 29. Alcohol 4-amino-3-bromo-5-cloro-alfa-fenil-alfa-(3-pirrolidino-propil)-bencílico.

15

Punto de fusión: 187-189°C. Preparado a partir de 4'-amino-3'-bromo-5'-cloro-4-pirrolidino-butiropfenona y fenil-litio análogamente al Ejemplo 27.

Ejemplo 30. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-alfa-4-tolil-bencílico.

20

Punto de fusión: 143-144°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butiropfenona y para-tolil-litio análogamente al Ejemplo 27.

Ejemplo 31. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(3-piperidino-propil)-alfa-(2-tienil)-bencílico.

25

Punto de fusión: 176-178°C. Preparado a partir de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butiropfenona y alfa-tienil-litio análogamente al Ejemplo 27.

Ejemplo 32. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(2-metoxi-fenil)-alfa-(3-piperidino-propil)-bencílico.

30

Punto de fusión: 139-141°C. Preparado a partir

14.10.70.

384 182



12 N

de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-piperidino-butiropfenona y 2-metoxi-fenil-litio análogamente al Ejemplo 27.

Ejemplo 33. Alcohol 4-amino-3-bromo-alfa-ciclohexil-alfa-3-(4-hidroxi-piperidino)-propil-7-bencílico.

5 Punto de fusión: 111-113°C. Preparado a partir de 4'-amino-3'-bromo-4-(4-trimetilsililoxi-piperidino)-butiropfenona y bromuro de ciclohexilo análogamente al Ejemplo 2.

10 Ejemplo 34. Alcohol 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(4-hidroxi-ciclohexil)-alfa-3-(4-hidroxi-piperidino)-propil-7-bencílico.

15 A 32 g de virutas de magnesio en 100 ml de éter absoluto se añade gota a gota, lentamente, bajo agitación, una solución de 270 g de cloruro de 4-trimetilsililoxi-ciclohexilo en 250 ml de éter absoluto, a medida que hierve ligeramente el éter. Después de terminada la adición se agita durante 1 1/2 horas a la temperatura de reflujo y luego se enfría a la temperatura ambiente. Bajo agitación se añade a esto una solución de 128,8 g de 4'-amino-3',5'-dibromo-4-(4-trimetilsililoxi-piperidino)-butiropfenona en 20 300 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de terminada la adición se calienta durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría y se vierte en una mezcla de hielo y cloruro de amonio. La fase orgánica es separada y es 25 extraída 2 veces más con éter. Las fases orgánicas reunidas son agitadas con ácido clorhídrico 2 N y a continuación la fase acuosa es alcalinizada con amoníaco concentrado y es extraída con cloroformo. La solución en cloroformo es secada con Na₂SO₄ y es llevada hasta sequedad en vacío. El residuo sólido es extraído por ebullición una 30

14.10.70.



vez con etanol y el producto no disuelto es separado por filtración en estado todavía caliente y es lavado con etanol. Punto de fusión: 227-229°C.

5 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de preparados farmacéuticos usuales, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual es de 10 a 40 mg, preferiblemente de 15 a 20 mg, y la dosis diaria es de 10 a 120 mg, preferiblemente de 20 a 80 mg.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Octubre de 1.969, bajo los números P 19 51 614.4, y 28 de Agosto de 1.970 N° P 20 42 749.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos butanoles terciarios básicamente sustituidos de la fórmula

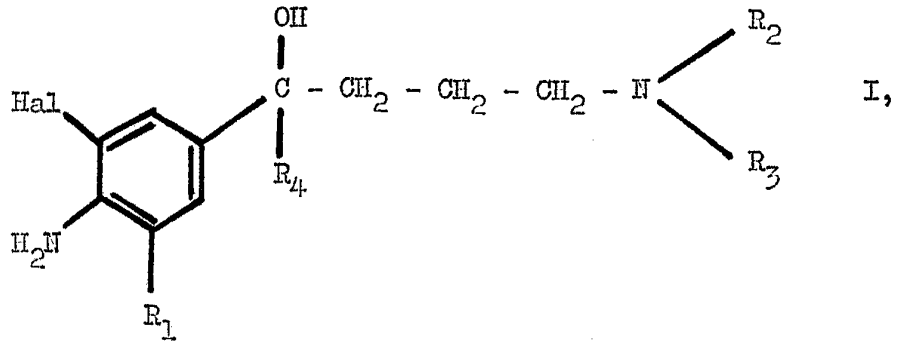
12.11.70

- 15 -

384 182



12



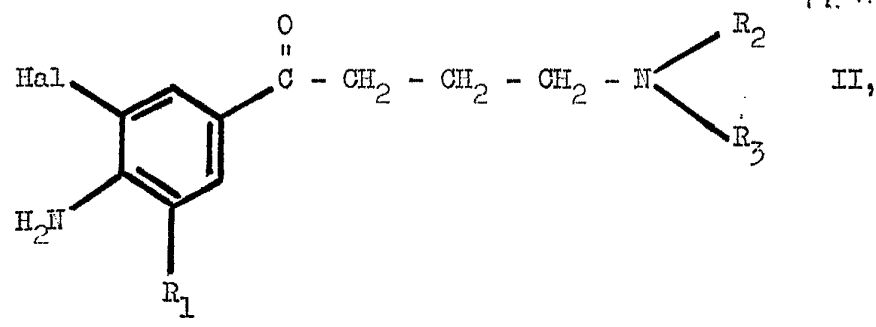
en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo; R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcoholo de cadena recta o ramificada, alqueno, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, fenilo, aralcoholo o adamantilo, pudiendo representar uno de los radicales R₂ o R₃ también un átomo de hidrógeno, o juntamente con el átomo de nitrógeno significan un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, hexametilenoimina o camfidina eventualmente sustituido por grupos hidroxilo, alcoxi, fenilo o alcoholo inferior; y R₄ significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, cicloalcoholo, cicloalqueno, norbornilo, fenilo, aralcoholo, naftilo, piridilo o tienilo, un radical ciclohexilo sustituido por grupos hidroxilo o alcoholo inferior o un radical fenilo sustituido por grupos hidroxilo, alcoholo, alcoxi, alcoholitio, trifluorometilo, fenilo, fenoxi, por átomos de flúor, cloro o bromo, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

20

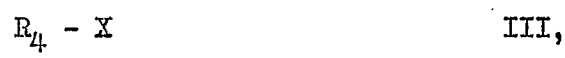
 14.10.70.



12 NOV



en la que R_1 , hasta R_3 y Hal son como se han definido inicialmente, con un compuesto organometálico de la fórmula



en la que R_4 es como se ha definido inicialmente y X representa un átomo de metal del grupo 1º ó 2º del sistema periódico o un halogenuro de estos últimos, en un disolvente.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto organometálico de la fórmula III, X representa litio o un radical de halogenuro de magnesio.

10

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo gas protector.

15

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -70 y +65°C.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se reemplazan átomos de hidrógeno activos en compuestos de las fórmulas II a III durante la reacción, mediante radicales protectores fácilmente sepa

20
14.10.70.

384 192

12



rables, por ejemplo por grupos trimetilsililo, trifenilmetilo o tetrahidropiraniilo, y estos grupos protectores se separan por medio de métodos usuales después de la reacción.

5

6.- Procedimiento para la preparación de nuevos butanoles terciarios básicamente sustituidos.

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

10

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

Madrid,

12 NOV. 1970

P. A.

ALBA DE TALARDO
Per P...
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
G.D.S.
14.10.70.

384182