

Int. Cl.: C07D/A61K

~~438.86~~
438.236

- 4 FEB 1977

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: N° 3,4-chome Doshomachi, Higashi-ku,
OSAKA, Japón.

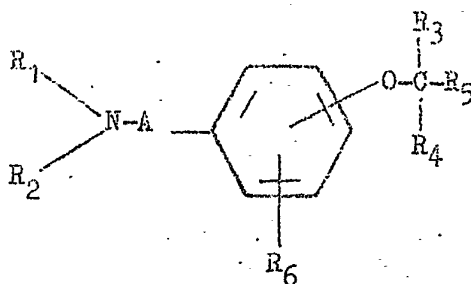
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
ETERES FENIL (SUSTITUIDO)-ALQUILICOS
(SUSTITUIDOS)

| | | | | |
|--------------------|-------------|---------------|-----|---------|
| Prioridad: Patente | japonesa n° | 63658/1974 | del | 4.6.74 |
| | " | n° 66274/1974 | del | 10.6.74 |
| | " | n° 66275/1974 | del | 10.6.74 |
| | " | n° 15775/1975 | del | 5.2.75 |
| | " | n° 15972/1975 | del | 6.2.75 |
| | " | n° 26327/1975 | del | 3.3.75 |
| | " | n° 26796/1975 | del | 4.3.75 |
| | " | n° 27869/1975 | del | 6.3.75 |
| | " | n° 27870/1975 | del | 6.3.75 |
| | " | n° 28376/1975 | del | 8.3.75 |

BAD ORIGINAL

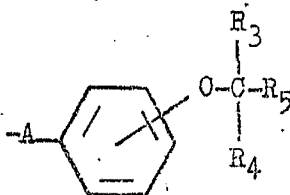
Esta invención se refiere a nuevos éteres fenil(sustituido)-alquílicos (sustituidos) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad hipolipidémica y a procedimientos para su preparación.

Los nuevos éteres fenil(sustituido)-alquílicos (sustituidos) de esta invención están representados por la fórmula:



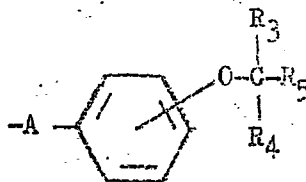
(I)

donde R₁ es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



donde R₃ y R₄ son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior, R₅ es carboxi, carboxi esterificado o hidroximetilo y A es alquileo inferior;

R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



donde R₃, R₄, R₅, y A son los definidos anteriormente;

1 R_3, R_4, R_5 son los definidos anteriormente; y
 R_6 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior; donde el
 grupo arilo o aralquilo(inferior) representado por R_1 y R_2
5 puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi infe-
 rior y cuando R_1 y R_2 son ambos alquilo inferior, R_1 y R_2
 pueden estar unidos entre sí.

10 En esta memoria, se sobreentiende que el término "in-
 ferior" utilizado en relación con los radicales derivados de
 alcanos, tales como alquilo o alquilenos, significa un grupo
 conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, salvo indicación en
 contrario.

15 Como ejemplos adecuados de grupos alquilo inferiores
 podemos citar los de 1 a 6 átomos de carbono como metilo,
 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo,
 pentilo, hexilo o similares y preferiblemente los de 1 a 4
 átomos de carbono.

20 Como ejemplos adecuados de grupos cicloalquilo podemos
 citar los de 3 a 7 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclo-
 butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares
 y preferiblemente los de 4 a 6 átomos de carbono.

25 Como ejemplos adecuados de grupos arilo podemos citar
 los de 6 a 10 átomos de carbono como fenilo, toliilo, xililo,
 mesitilo, cumenilo, naftilo o similares y preferiblemente los
 de 6 a 8 átomos de carbono.

30 Como ejemplos adecuados de grupos aralquilo(inferior)
 podemos citar los de 7 a 10 átomos de carbono como bencilo,
 fenetilo, tolimetilo, xilimetilo, mesitilmetilo, cumenil-
 metilo o similares y preferiblemente los de 7 a 8 átomos de
 carbono.

1 Los grupos arilo o aralquilo (inferior) antes mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor e yodo), hidróxi o alcoxi inferior, donde estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en número superior a 2.

5 Como ejemplos adecuados de grupos alcoxi inferiores podemos citar los de 1 a 6 átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi o similares y preferiblemente los de 1 a 4 átomos de carbono y todavía mejor los de 1 ó 2 átomos de carbono.

15 El grupo heterocíclico comprende los grupos heterocíclicos, monocíclicos o policíclicos que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre, nitrógeno y similares. Como ejemplos adecuados de grupos heterocíclicos podemos citar los heteromonociclos de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de azufre (v.g. tienilo, etc.), un heterociclo condensado conteniendo un átomo de azufre (v.g. benzotienilo, etc.), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. furilo, piranilo, etc.), un heterociclo condensado conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, etc.), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, etc.), un heterociclo condensado conteniendo 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoleilo, isoquinoleilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, etc.), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo

1 mo de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. oxazolilo,
isoxazolilo, oxadiazolilo, etc.), un heterociclo condensado
conteniendo un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno
5 (v.g. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.), un heterociclo
ciclo de 3 a 8 miembros conteniendo un átomo de azufre y 1 a
3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo, isotiazolilo, triadiazolilo,
etc.), un heterociclo condensado conteniendo un átomo
de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. benzotiazolilo,
benzotriazolilo, etc.) y similares.

10 Los ejemplos adecuados de grupos carboxi esterificados
pueden ser, por ejemplo, alcoxi(inferior)carbonilo de 2 a 7
átomos de carbono como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, pro-
poxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-
butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo o similares y preferible-
15 mente los de 2 a 4 átomos de carbono; cicloalcoxicarbonilo de
6 a 8 átomos de carbono como ciclopentiloxicarbonilo, ciclo-
hexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo o similares; al-
quenil(inferior)oxicarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono como
viniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo,
20 1,1-dimetil-2-propeniloxicarbonilo, 3-buteniloxicarbonilo o
similares; alquinil(inferior)oxicarbonilo de 4 a 6 átomos de
carbono como 2-propiniloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propinil-
oxicarbonilo o similares; ariloxicarbonilo de 7 a 11 átomos
de carbono como fenoxicarbonilo, toliiloxicarbonilo, xilil-
25 oxicarbonilo, naftiloxicarbonilo o similares; aralcoxi(infe-
rior)carbonilo de 8 a 10 átomos de carbono como benciloxicar-
bonilo, fenetiloxicarbonilo, tolimetoxicarbonilo, xililme-
toxicarbonilo o similares; alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)-
carbonilo de 3 a 5 átomos de carbono como metoximetoxicarbo-
30 nilo, etoximetoxicarbonilo, etoxietoxicarbonilo o similares;

1 alquil(inferior)tialcoxi(inferior)carbonilo de 3 a 5 átomos
de carbono como metiltiometoxicarbonilo, metiltioetoxicarbonilo,
etiltioetoxicarbonilo o similares; dialquil(inferior)-
aminoalcoxi(inferior)carbonilo de 4 a 7 átomos de carbono
5 como dimetilaminometoxicarbonilo, dimetilaminoetoxicarbonilo,
diethylaminoetoxicarbonilo o similares; ariloxialcoxi(infe-
rior)carbonilo de 8 a 9 átomos de carbono como fenoximetoxi-
carbonilo, fenoxietoxicarbonilo o similares; ariltioalcoxi-
(inferior)carbonilo de 8 a 9 átomos de carbono como feniltio-
10 metoxicarbonilo, feniltioetoxicarbonilo o similares; aroil-
alcoxi(inferior)carbonilo de 9 a 10 átomos de carbono como
benzoilmetoxicarbonilo, toluoilmetoxicarbonilo o similares;
alcano(inferior)amidoalcoxi(inferior)carbonilo de 4 ó 5 áto-
mos de carbono como acetamidometoxicarbonilo, acetamidoetoxi-
15 carbonilo o similares; o ésteres formados por reacción del
grupo carboxi con 3-hidroxi piridina, 3-hidroxi metilpiridina,
2-hidroxi metilpiridina-1-óxido, 1-metil-4-hidroxi piperidina,
1,3-propanodiol o similares.

20 Como ejemplos adecuados de alquileo inferior podemos
citar los de 1 a 4 átomos de carbono como metileno, etileno,
metiletileno, propileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno o
similares y preferiblemente los de 1 ó 2 átomos de carbono.

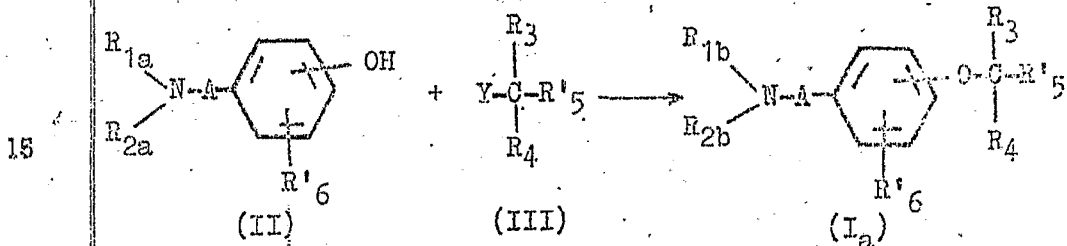
25 En la definición anterior, cuando R_1 y R_2 son ambos
alquilo inferior, R_1 y R_2 pueden estar unidos entre sí para
formar un anillo que contiene un átomo de nitrógeno, tal como
pirrolidinilo, piperidino, homopiperidino o similares.

30 Como ejemplos adecuados de sales farmacéuticamente acep-
tables podemos citar las sales con un ácido tal como un ácido
inorgánico (v.g. clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, etc.),

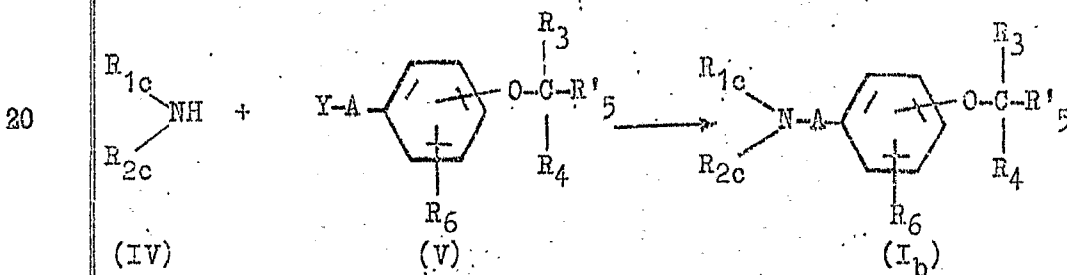
1 un ácido orgánico (v.g. acético, maléico, fumárico, tartárico,
co, benzenosulfónico, toluenosulfónico, etc.) o similares; y
las sales con una base, v.g. una base inorgánica, por ejemplo
5 una sal de un metal alcalino (v.g. sodio, potasio, etc.), una
sal de un metal alcalino-térreo (v.g. calcio, magnesio, etc.),
una sal con una base orgánica (v.g. trietilamina, piridina,
N,N-dimetilaminilina, etc.) o similares.

Los compuestos (I) de esta invención pueden ser prepara-
dos por diversos métodos y estos métodos están ilustrados
10 a continuación:

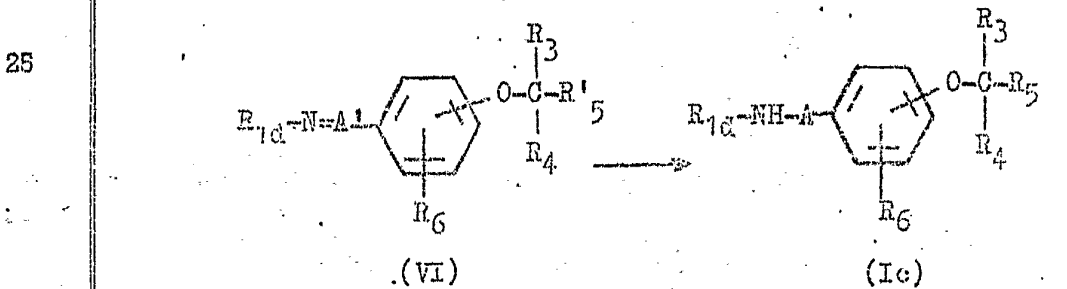
(1) Procedimiento A:



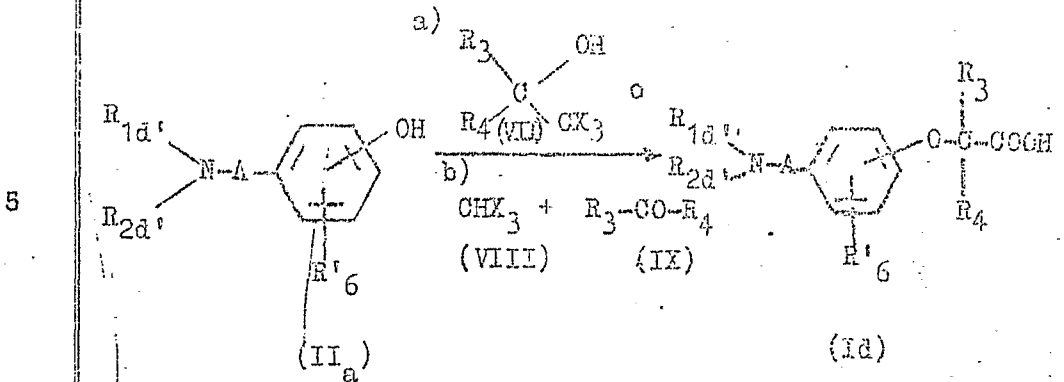
(2) Procedimiento B:



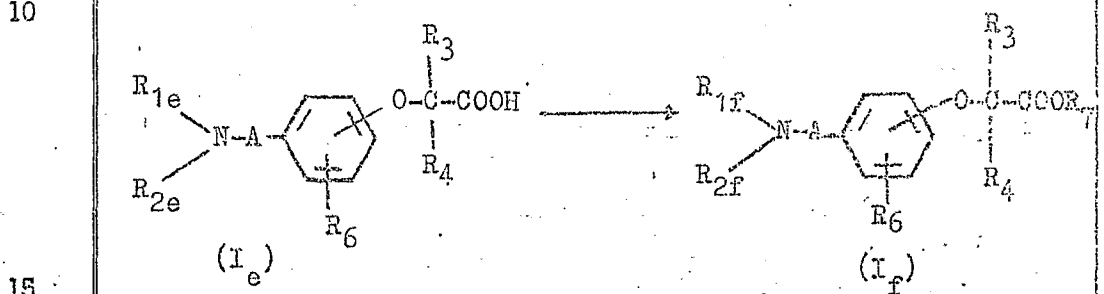
(3) Procedimiento C:



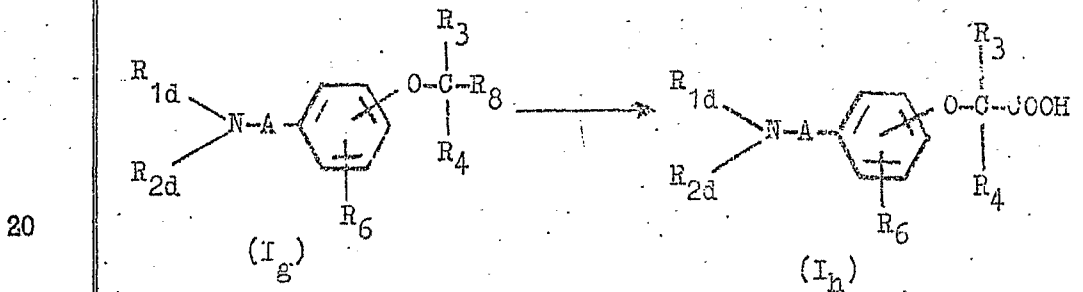
1 (4) Procedimiento D:



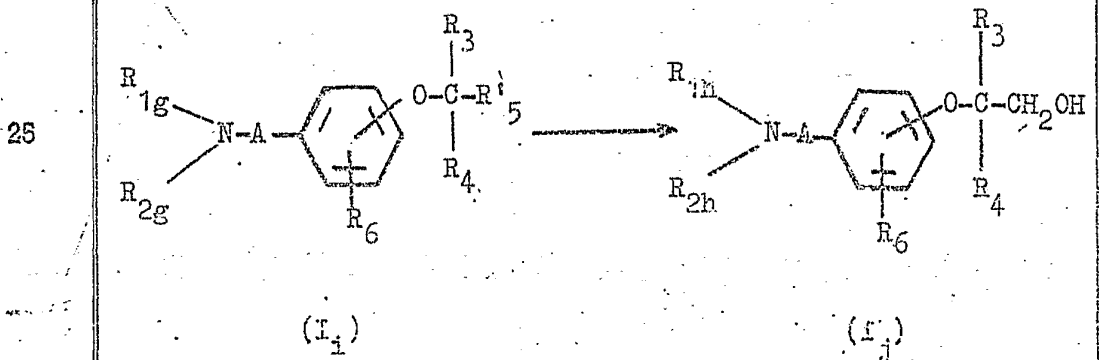
10 (5) Procedimiento E:



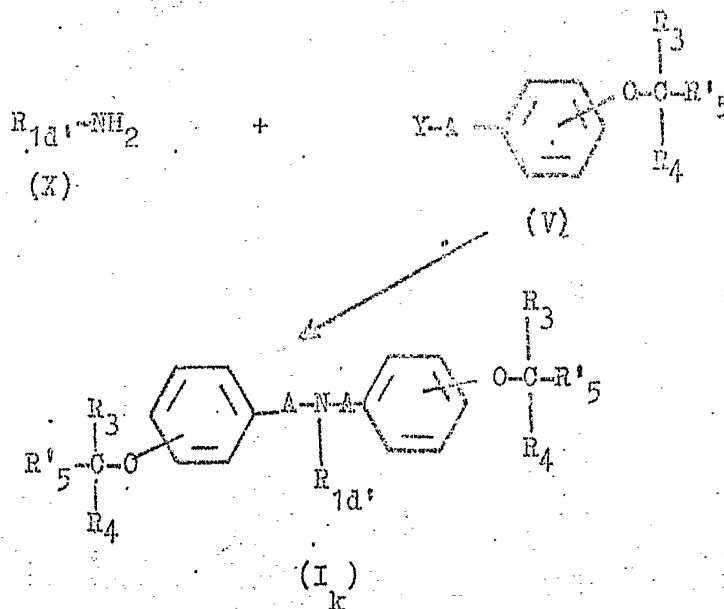
20 (6) Procedimiento F:



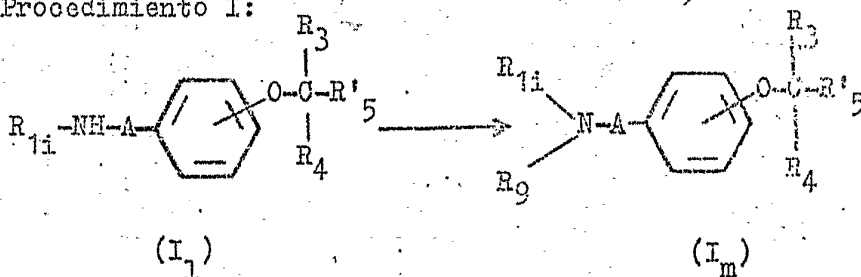
30 (7) Procedimiento G:



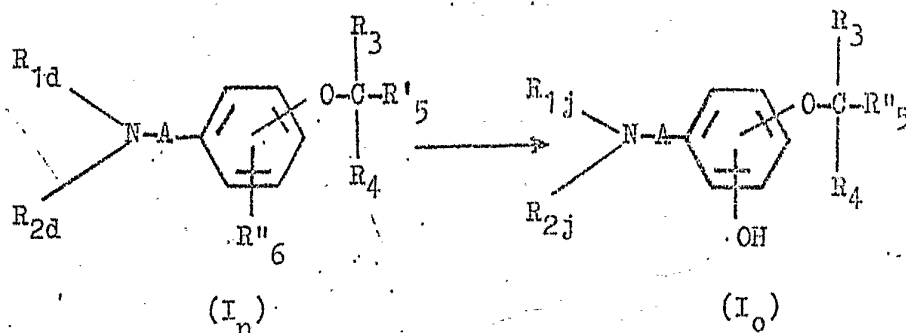
1 (8) Procedimiento H:



15 (9) Procedimiento I:



20 (10) Procedimiento J:



30 donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y A son los definidos anteriormente; R_{1a} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



donde A es el definido anteriormente;

5 R_{2a} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



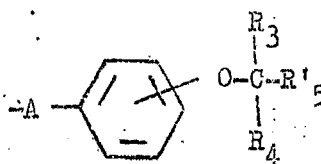
donde A es el definido anteriormente y donde el grupo arilo o el grupo aralquilo (inferior) de los símbolos R_{1a} y R_{2a} puede estar sustituido con halógeno o alcoxi inferior y cuando R_{1a} y R_{2a} son ambos alquilo inferior, R_{1a} y R_{2a} pueden estar unidos entre sí;

R_6 es hidrógeno o alcoxi inferior;

Y es un resto ácido;

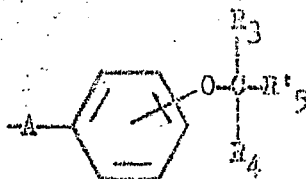
R_5^i es carboxi o carboxi esterificado;

20 R_{1b} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



donde R_3 , R_4 , R_5^i y A son los definidos anteriormente;

30 R_{2b} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



1
5
donde R_3 , R_4 , R_5 y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1b} y R_{2b} puede estar sustituido con halógeno o alcoxi inferior y cuando R_{1b} y R_{2b} son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí;

10
 R_{1c} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior) o un grupo heterocíclico;

15
 R_{2c} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior) o un grupo heterocíclico, donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1c} y R_{2c} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior y cuando R_{1c} y R_{2c} son ambos un grupo alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí;

20
A' es un resto trivalente de un grupo hidrocarbonado alifático saturado;

R_{1d} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo (inferior), donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1d} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior;

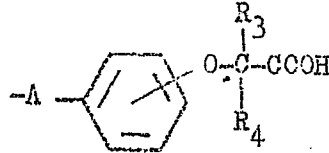
25
 R_{1d}' es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo (inferior);

30
 R_{2d}' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo (inferior), donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1d}' y R_{2d}' puede estar sustituido con halógeno o alcoxi inferior y cuando R_{1d}' y R_{2d}' son ambos

1 alquilo inferior, R_{1d} y R_{2d} pueden estar unidos entre sí;
X es halógeno;

R_{1e} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior) o un grupo representado por la fórmula:

5

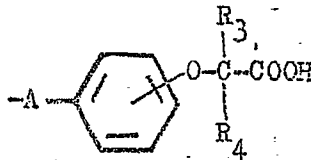


donde R_3 , R_4 y A son los definidos anteriormente;

10

R_{2e} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior) o un grupo representado por la fórmula:

15

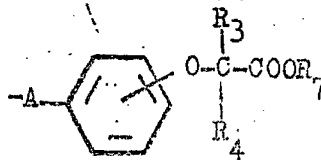


donde R_3 , R_4 y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1e} y R_{2e} puede estar sustituido con halógeno, hidróxi o alcoxi inferior y cuando R_{1e} y R_{2e} son ambos alquilo inferior, R_{1e} y R_{2e} pueden estar unidos entre sí;

20

R_{1f} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior) o un grupo representado por la fórmula:

25

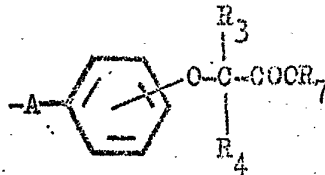


donde R_3 , R_4 y A son los definidos anteriormente y R_7 es alquilo inferior;

30

R_{2f} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo,

1 lo, aralquilo(inferior) o un grupo representado por la fórmula:
la:



5

10

donde R_3 , R_4 , R_7 y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o aralquilo(inferior) representado por R_{1f} y R_{2f} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior y cuando R_{1f} y R_{2f} son ambos alquilo inferior, R_{1f} y R_{2f} pueden estar unidos entre sí;

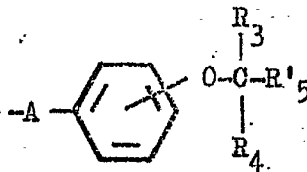
15

R_{2d} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo(inferior); donde el grupo arilo o aralquilo(inferior) representado por R_{2d} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior y cuando R_{1d} y R_{2d} son ambos alquilo inferior, R_{1d} y R_{2d} pueden estar unidos entre sí;

20

R_8 es un grupo convertible en un grupo carboxi;

R_{1g} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



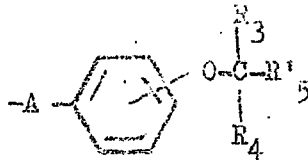
25

donde R_3 , R_4 , R'_5 y A son los definidos anteriormente;

R_{2g} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:

30

1



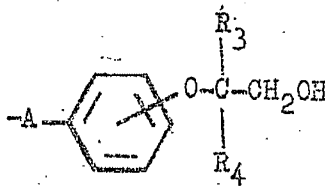
5

donde R₃, R₄, R₅ y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1g} y R_{2g} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior y cuando R_{1g} y R_{2g} son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí;

10

R_{1h} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:

15

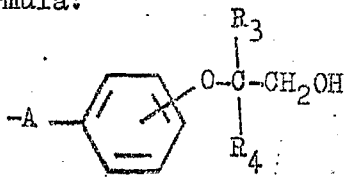


donde R₃, R₄ y A son los definidos anteriormente;

20

R_{2h} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (inferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:

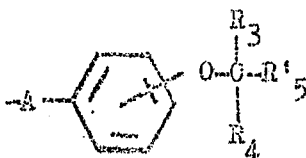
25



donde R₃, R₄ y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o (aralquilo) inferior representado por R_{1h} y R_{2h} puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo o alcoxi (inferior) y cuando R_{1h} y R_{2h} son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí;

30

1 R_{1j} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo inferior o un grupo representado por la fórmula:



donde R_3 , R_4 , R'_5 y A son los definidos anteriormente, donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1j} puede estar sustituido con halógeno o alcoxi inferior;

10 R_9 es alquilo inferior o aralquilo inferior;

R''_6 es alcoxi inferior;

R_{1j} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo (inferior);

15 R_{2j} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aralquilo (inferior), donde el grupo arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1j} y R_{2j} puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo y cuando R_{1j} y R_{2j} son ambos alquilo inferior, R_{1j} y R_{2j} pueden estar unidos entre sí; y

R''_5 es carboxi o carboxi esterificado.

20 (1) Procedimiento A:

Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto (II) o sales del mismo con un compuesto (III) o sales del mismo.

25 Las sales adecuadas del compuesto (II) pueden ser las sales metálicas alcalinas (v.g. sal sódica, sal potásica, etc.), sales metálicas alcalino-térreas (v.g. sal cálcica, sal magnésica, etc.); una sal con un ácido inorgánico (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc.); una sal con un ácido orgánico (v.g. ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido bencenosulfónico)

30

1 co, ácido toluensulfónico, etc.) o similares.

Las sales adecuadas del compuesto (III) pueden ser las sales antes mencionadas de metales alcalinos, metales alcali-
5 no-térreos, sales con bases orgánicas (v.g. trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, picolina, N,N-dibenciletilendiamina, etc.) o similares.

El resto ácido adecuado para Y puede ser halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor o yodo), alcanosulfoniloxi (v.g. mesiloxi, etanosulfoniloxi, etc.), arensulfoniloxi (v.g. bencenosulfoniloxi, tosiloxi, 4-bromobencenosulfoniloxi, 4-clorobencenosulfoniloxi, etc.), o similares.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, etanol, acetona, metil-isobutil-cetona, dimetilformamida, éter, benceno o cualquier otro disolvente
15 que no influya adversamente sobre la reacción.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como una base inorgánica, por ejemplo un hidróxido metálico alcalino (v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), un hidróxido metálico alcalino-térreo (v.g. hidróxido cálcico, hidróxido magnésico, etc.), un carbonato metálico alcalino (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), un carbonato metálico alcalino-térreo (v.g. carbonato cálcico, carbonato magnésico, etc.), un bicarbonato metálico alcalino (v.g. bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc.)
20 o un hidruro metálico alcalino (v.g. hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) o similares; o una base orgánica, por ejemplo un alcóxido metálico alcalino (v.g. metóxido sódico, etóxido sódico, etc.), trialquilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc.), trietanolamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina,
25 30

1 piridina, quinoleína o similares. Estas bases pueden ser ali-
lizadas solas o en combinación y las bases líquidas pueden
servir también como disolvente.

5 La temperatura de reacción no es limitativa y la reac-
ción puede llevarse a cabo tanto a la temperatura ambiente
como calentando.

(2) Procedimiento B:

Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un com-
puesto (IV) con un compuesto (V) o sales del mismo.

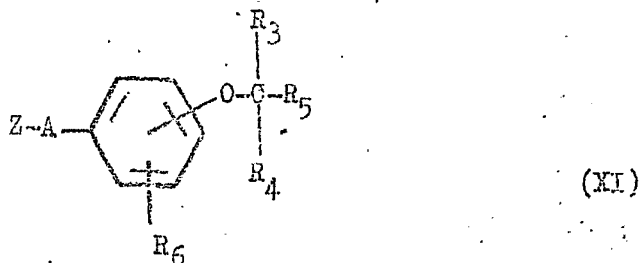
10 Las sales adecuadas del compuesto (V) pueden ser tam-
bién las ilustradas para el compuesto (III).

15 Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en un di-
solvente como agua, etanol, acetona, éter, dimetilformamida
o cualquier otro disolvente que no ejerza una influencia ad-
versa sobre la reacción.

20 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presen-
cia de una base tal como una base inorgánica, por ejemplo un
hidruro metálico alcalino (v.g. hidruro sódico, hidruro po-
tásico, etc.), un hidróxido metálico alcalino (v.g. hidró-
xido sódico, hidróxido potásico, etc.), un carbonato metáli-
co alcalino (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico, etc.),
un bicarbonato metálico alcalino (v.g. bicarbonato sódico,
bicarbonato potásico, etc.) o una base orgánica, por ejemplo
25 trialquilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc.) o si-
milares. El compuesto (IV) también puede servir como base y
una base líquida puede servir también como disolvente.

30 La temperatura de reacción no es limitativa y preferi-
blemente se lleva a cabo enfriando o a la temperatura ambien-
te.

1 El compuesto de partida (V) de esta invención es un
compuesto nuevo y puede ser preparado haciendo reaccionar un
compuesto de fórmula:



10 donde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y A son los definidos anteriormente y
Z es hidrógeno o hidroxilo, o sales del mismo con un reactivo
que pueda transformar Z en el resto ácido.

(3) Procedimiento C:

Este procedimiento consiste en reducir un compuesto
(VI) o sales del mismo.

15 Las sales adecuadas del compuesto (VI) pueden ser tam-
bién las citadas para el compuesto (III).

20 El ejemplo adecuado de resto trivalente de un grupo
hidrocarbonado alifático saturado representado por A' puede
ser alquilidino inferior (v.g. metilidino, etilidino, etc.),
alcanilidino inferior (v.g. 1-etanil-2-ilideno, 1-propanil-
2-ilideno, 1-propanil-3-ilideno, 2-metil-1-propanil-3-ilide-
no, etc.) o similares.

25 Un ejemplo adecuado de la reducción utilizada en esta
reacción es la reducción con un agente reductor tal como un
borohidruro de metal alcalino (v.g. borohidruro de litio,
borohidruro sódico, borohidruro potásico, etc.), un hidruro
de aluminio y metal alcalino (v.g. hidruro de litio y alumi-
nio, etc.), un hidruro de dialcoxialuminio-litio (v.g. hidru-
ro de di-terc-butoxialuminio-litio, hidruro de dipentiloxi-
aluminio-litio, etc.), una reducción catalítica o similares.

30

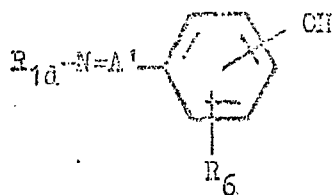
1 Los catalizadores adecuados empleados en la reducción
catalítica pueden ser catalizadores de platino (v.g. hilo
de platino, chapa de platino, platino esponjoso, negro de
platino, óxido de platino, platino coloidal, etc.), un cata-
5 lizador de paladio (v.g. paladio esponjoso, negro de pala-
dio, óxido de paladio, paladio sobre sulfato bórico, paladio
sobre carbonato bórico, paladio sobre carbón activo, paladio
sobre gel de sílice, paladio coloidal, etc.), un catalizador
de un metal del grupo del platino (v.g. rodio sobre amianto,
10 iridio, rodio coloidal, óxido de rutenio, iridio coloidal,
etc.), un catalizador de níquel (v.g. níquel reducido, óxi-
do de níquel, níquel Raney, níquel Urushibara, un cataliza-
dor de níquel formado por descomposición de formiato de ní-
quel, borato de níquel, etc.), un catalizador de cobalto
15 (v.g. cobalto reducido, cobalto Raney, cobalto Urushibara,
etc.), un catalizador de hierro (v.g. hierro reducido, hie-
rro Raney, etc.), un catalizador de cobre (v.g. cobre redu-
cido, cobre Raney, cobre Ullmann, etc.), un catalizador de
cinc o similares.

20 Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier di-
solvente que no ejerza una influencia adversa sobre la reac-
ción y, por ejemplo, cuando se emplea la reducción catalíti-
ca en esta reacción, preferiblemente se lleva a cabo en un
disolvente como metanol, etanol o similares.

25 La temperatura de reacción no es limitativa y prefe-
riblemente la reacción se efectúa enfriando o a la temperatu-
ra ambiente.

30 El compuesto de partida (VI) de esta reacción es un
compuesto nuevo y puede ser preparado por (a) reacción de un
compuesto de fórmula:

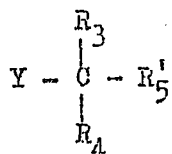
1



(XII)

5

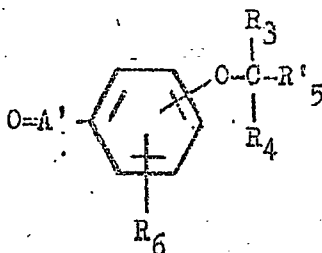
donde R_{1d} , R_6 y A' son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula:



(XIII)

10

donde R_3 , R_4 , R_5' e Y son los definidos anteriormente o sales del mismo; o (b) reacción de un compuesto de fórmula:



(XIII)

15

donde R_3 , R_4 , R_5' , R_6 y A' son los definidos anteriormente o sales del mismo, con un compuesto de fórmula:

20



(X)

donde R_{1d} es el definido anteriormente.

25

En esta reacción, cuando se utiliza un hidruro de aluminio y metal alcalino como agente reductor, el grupo carboxi o carboxi esterificado representado por R_5' se transforma en un grupo hidroximetilo en el transcurso de la reacción y esta transformación también está incluida dentro de la presente reacción.

(4) Procedimiento D:

30

Este procedimiento consiste en: a) hacer reaccionar un compuesto (II_a) o sales del mismo con un compuesto (VII)

1 en presencia de una base fuerte o b) hacer reaccionar un compuesto (II_a) o sales del mismo con un compuesto (VIII) y un compuesto (IX) en presencia de una base fuerte.

5 Como ejemplos adecuados de halógenos representados por X podemos citar el cloro, bromo, flúor o yodo.

Las sales adecuadas del compuesto (II_a) pueden ser las sales de metales alcalinos (v.g. sal sódica, sal potásica, etc.), sales de ácidos (v.g. hidrocloruro, hidrobromuro, etc.) o similares.

10 La reacción del procedimiento D-a) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II_a) o sales del mismo, con el compuesto (VII) en presencia de una base fuerte.

15 Esta reacción [procedimiento D-a] se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, tal como un hidróxido metálico alcalino (v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), un alcóxido metálico alcalino, por ejemplo alcóxido sódico (v.g. metóxido sódico, etóxido sódico, etc.), alcóxido potásico (v.g. metóxido potásico, etóxido potásico, etc.) o similares.

20 Habitualmente esta reacción se efectúa en un disolvente como agua, metanol, etanol, acetona, dioxano, éter, benceno, o cualquier otro disolvente que no ejerza una influencia perjudicial sobre la reacción.

25 La temperatura de reacción no es limitativa y preferiblemente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o calentando suave o intensamente. El producto de reacción se aísla por métodos convencionales.

30 La reacción del procedimiento D-b) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto (II_a) o sales del mismo con un compuesto (VIII) y un compuesto (IX) en presencia de una

1 base fuerte.

Como ejemplos adecuados de bases fuertes podemos citar las ilustradas en el procedimiento D-a)

5 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, metanol, etanol, dioxano, éter, benceno o cualquier otro disolvente que no ejerza una influencia perjudicial sobre la reacción. Y cuando el compuesto de partida (IX) es un líquido, puede servir también como disolvente.

10 La temperatura de reacción no es restrictiva y preferiblemente la reacción se efectúa a la temperatura ambiente, calentando suave o intensamente. El producto de reacción se aísla por métodos convencionales.

15 En esta reacción, el compuesto (VIII) se hace reaccionar primero con el compuesto (IX) para dar el compuesto (VII) y después dicho compuesto (VII) se hace reaccionar con el compuesto (II_a) para dar el compuesto deseado (I_d).

(5) Procedimiento E:

Este procedimiento consiste en someter un compuesto (I_e) o equivalente reactivo del mismo a esterificación.

20 Los equivalentes reactivos adecuados del compuesto (I_e) pueden ser sales como sales de ácidos (v.g. hidrocloreuro, hidrobromuro, sal de ácido sulfúrico, etc.), sales con bases, por ejemplo sales con una base orgánica (v.g. sales de trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, picolina, N,N'-dibenciletildiamina, etc.), sales con bases inorgánicas (v.g. sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal magnésica, etc.), nitrilos, azidas de ácido, haluros de ácido, anhídridos, amidas activadas, ésteres activados o similares
25 y puede seleccionarse opcionalmente un equivalente reactivo adecuado de acuerdo con el tipo de compuesto (I_e) a utilizar
30

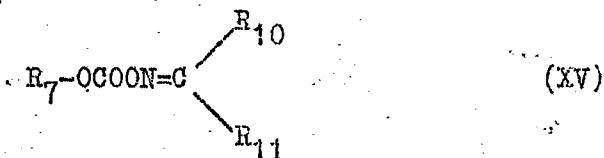
1 en la práctica.

Como ejemplos adecuados de grupos alquilo inferior representados por R_7 podemos citar también los ilustrados para el compuesto (I).

5 Los agentes esterificantes adecuados utilizados en esta reacción pueden ser alcoholes de fórmula:



10 donde R_7 es el definido anteriormente, o un compuesto de fórmula:



15 donde R_7 es el definido anteriormente, R_{10} y R_{11} son cada uno de ellos un grupo aceptor de electrones.

El grupo aceptor de electrones adecuado puede ser ciano, carbamilo, alcoxi(inferior)carbonilo (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc. o similares.

20 Además, pueden utilizarse como agentes esterificantes en esta reacción los haluros de alquilo inferior, sulfatos de dialquilo inferior, diazoalcanos inferiores, p-toluensulfonatos de alquilo inferior o similares, cuyo radical alquilo inferior es igual al grupo alquilo inferior de R_7 .

25 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente que no ejerza una influencia perjudicial sobre la reacción. Cuando se utiliza el alcohol (XIV) como agente esterificante, es conveniente utilizarlo de manera que sirva también de disolvente.

30 La temperatura de reacción no es limitativa y preferi-

1 El presente se lleva a cabo la reacción a una temperatura com-
prendida entre la ambiente y el punto de ebullición del di-
solvente.

5 En esta reacción, cuando se utiliza el compuesto (I_e)
en forma de ácido libre, es preferible llevar a cabo la reac-
ción en presencia de un catalizador ácido tal como ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico, trifluoruro de boro, ácido ben-
cenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bromhídrico,
10 cloruro férrico, cloruro de aluminio, cloruro de cinc o simi-
lares o en presencia de un agente condensante tal como N,N'-
diciclohexilcarbodiimida, pentametilenceten-N-ciclohexil-
imina, 1-alcoxi-1-cloroetileno, pirofosfito de tetraalquilo,
sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-
isoxazolio, sal de 2-etil-7-hidroxi-benzisoxazolio, polifos-
15 fato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fós-
foro, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de
oxalilo, 1-(4-clorobencenosulfoniloxi)-6-cloro-1H-benzotria-
zol, resinas cambiadoras de ión fuertemente ácidas, tánicos
moleculares o similares.

20 El producto de reacción se aísla por métodos con-
vencionales.

El compuesto de partida (I_g) es un compuesto nuevo y
puede ser preparado por algunos procedimientos mencionados en
esta memoria.

25 (6) Procedimiento F:

Este procedimiento consiste en tratar un compuesto
(I_g) por métodos convencionales.

30 El grupo adecuado convertible en el grupo carboxi re-
presentado por R₃ incluye todos los grupos que puedan ser con-
vertidos en un grupo carboxi, por ejemplo ésteres, amidas,

1 anhídridos, nitrilos, haluros de ácido, amidas de ácido o
un grupo formado por reacción de un grupo carboxi con un
compuesto silílico [v.g. dimetildiclorosilano, bis(trimetil-
3 silil)acetamida, etc.] o un compuesto de un no metal (v.g.
tetracloruro de titanio, etc.) o similares.

Los ésteres adecuados pueden ser ésteres alifáticos
y ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclicos.
Los ésteres alifáticos adecuados pueden ser ésteres alquílicos
saturados o insaturados, inferiores o superiores, que pueden
10 estar ramificados o pueden contener un anillo cíclico, tales
como ésteres alifáticos superiores o inferiores, por ejemplo,
ésteres alquílicos inferiores (v.g. metílico, etílico, pro-
pílico, isopropílico, 1-ciclopropiletílico, butílico, terc-
butílico, pentílico, terc-pentílico, hexílico, etc.); éste-
15 res alquénílicos inferiores (v.g. vinílico, 1-propenílico,
alílico, 1,1-dimetil-2-propenílico, 3-butenílico, etc.); éste-
teres alquínílicos inferiores (v.g. etinílico, 1,1-dimetil-
2-propinílico, 3-butinílico, 4-pentinílico, etc.); ésteres
cicloalquílicos (v.g. ciclopentílico, ciclohexílico, ciclo-
20 heptílico, etc.), etc. y ésteres alifáticos inferiores o su-
periores conteniendo un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno,
por ejemplo ésteres alcoxi(inferior)alquílicos(inferio-
res) (v.g. metoximetílico, etoxietílico, metoxietílico, etc.);
ésteres alquil(inferior)tioalquílicos(inferiores) (v.g. metil-
25 tiometílico, metiltioetílico, etiltioetílico, metiltiopropi-
lítico, etc.); ésteres dialquil(inferior)aminoalquílicos(infe-
riores) (v.g. dimetilaminoetílico, dietilaminoetílico, di-
propilaminometílico, etc.); ésteres alquil(inferior)sulfinil-
alquílicos(inferiores) (v.g. metilsulfinilmetílico, etilsul-
30 finilmetílico, etc.), ésteres alcano(inferior)amidoalquílicos

1 (inferiores) (v.g. acetamidometílico, acetamidoeutilico, etc.), etc.

5 Los ésteres adecuados que contienen un anillo aromá-
tico pueden ser, por ejemplo, ésteres arílicos (v.g. feníli-
co, xilílico, toílico, naftílico, etc.); ésteres aralquílicos
inferiores (v.g. bencílico, fenético, tritílico, difenil-
metílico, etc.); ésteres ariloxialquílicos inferiores (v.g.
fenoximetílico, fenoxietílico, fenoxipropílico, etc.); éste-
res ariltioalquílicos inferiores (v.g. feniltiometílico, fe-
10 niltioetílico, feniltiopropílico, etc.); ésteres arilsulfini-
alquílicos inferiores (v.g. fenilsulfinilmetílico, fenil-
sulfiniletílico, etc.); ésteres aroilalquílicos inferiores
(v.g. benzoilmetílico, toluoiletílico, etc.), etc.

15 Los ésteres alifáticos y los ésteres que contienen un
anillo aromático antes mencionados pueden contener de 1 a 5
sustituyentes apropiados tales como alcoxi inferior (v.g.
metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etc.),
alcano(inferior)sulfonilo (v.g. mesilo, etanosulfonilo, etc.),
fenilazo, halógeno (v.g. cloro, bromo, flúor, etc.), ciano,
20 nitro, hidroxilo, etc., de los cuales son ejemplos ilustrati-
vos los siguientes: ésteres mono(di o tri)haloalquílicos(in-
feriores) (v.g. clorometílico, bromoetílico, diclorometílico,
2,2,2-tricloroetílico, 2,2,2-tribromoetílico, etc.); ésteres
cianoalquílicos inferiores (v.g. cianometílico, cianoetílico,
25 2-ciano-1,1-dimetiletílico, etc.); ésteres mono(di, tri, tetra
o penta)halofenílicos (v.g. 4-clorofenílico, 3,5-dibromofení-
lico, 2,4,5-triclorofenílico, 2,4,6-triclorofenílico, penta-
clorofenílico, etc.); ésteres alcano(inferior)sulfonilfeníli-
co (v.g. 4-mesilfenílico, 2-etanosulfonilfenílico, etc.);
30 ésteres 2-(3 ó 4)fenilazofenílicos; ésteres mono(di o tri)-

1 nitrofenílicos (v.g. 4-nitrofenílico, 2,4-dinitrofenílico,
3,4,5-trinitrofenílico, etc.); ésteres mono(di, tri, tetra o
5 penta)halofenilalquílicos(inferiores) (v.g. 4-clorobencílico,
2,4-dibromobencílico, 3,4,5-triclorobencílico, pentacloro-
bencílico, etc.); ésteres mono(di o tri)nitrofenilalquílicos
(inferiores) (v.g. 2-nitrobencílico, 4-nitrobencílico, 3,4,5-
trinitrobencílico, etc.); ésteres mono(di o tri)alcoxi(infe-
rior)fenilalquílicos(inferiores) (v.g. 4-metoxibencílico,
3,4-dimetoxibencílico, 3,4,5-trimetoxibencílico, etc.); és-
10 teres hidroxí y dialquil(inferior)fenilalquílicos(inferio-
res) (v.g. 3,5-dimetil-4-hidroxibencílicos, 3,5-di-*tert*-butil-
4-hidroxibencílicos, etc.); ésteres mono(di o tri)nitrofenil-
tioalquílicos(inferiores) (v.g. 4-nitrofeniltiometílico, 2,4-
dinitrofeniltiometílico, etc.); ésteres mono(di o tri)halo-
15 feniltioalquílicos(inferiores) (v.g. 4-clorofeniltiometílico,
3,4,5-triclorofeniltiometílico, etc.); ésteres mono(di o
tri)nitroaroilalquílicos(inferiores) (v.g. 4-nitrobenzoilme-
tílico, 2,4-dinitrobenzoilmetílico, etc.); ésteres mono(di o
tri)haloaroilalquílicos(inferiores) (v.g. 4-clorobenzoilmetí-
20 lico, 3,4,5-triclorobenzoilmetílico, etc.), etc.

Y los ésteres adecuados pueden incluir además los és-
teres formados por reacción del grupo carboxi con tioalcoho-
les sustituidos o no sustituidos, N-hidroxisuccinimida, N-hi-
droxiftalinida, tetrahidropiranol, 1,3-propanódiol, 1-fenil-
25 3-metil-5-pirazolona, 3-hidroxipiridina, 3-hidroximetilpiridi-
na, 2-hidroximetilpiridin-1-óxido, 1-hidroxipiperidina, 1-me-
til-4-hidroxipiperidina, 1-hidroxi-2(1H)-piridona, dimetilhi-
droxilamina, dietilhidroxilamina, glicolamida, 8-hidroxiqui-
noleína, oxima, 2-hidroximetilquinolein-1-óxido, metoxiace-
30 tileno, etoxiacetileno, N,N-dimetil-3,3-dimetil-1-butinil-

1 amina, N,N-dietil-3,3-diacetil-1-bovinilamina, N,N-dietil-1-
butirilamina, sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-
(3-sulfofenil)isoxazolio, halo-9,10-dihidroantraceno (v.g.
1,5,9,9,10-pentacloro-9,10-dihidroantraceno, 9,9,10-tricloro-
5 9,10-dihidroantraceno, 1,8,9,10,10-pentacloro-9,10-dihidro-
antraceno, etc.) o similares.

Las amidas adecuadas pueden ser, por ejemplo, N-alquil-
amidas inferiores (v.g. N-metilamida, N-etilamida, etc.),
N,N-dialquil(inferior)amidas (v.g. N,N-dimetilamida, N,N-
10 dietilamida, N-metil-N-etilamida, etc.), N-fenilamida o una
amida de ácido con pirazol, imidazol, triazol, tetrazol,
4-alquil(inferior)imidazol (v.g. 4-metilimidazol, 4-etilimi-
dazol, etc.), etc.

Los anhídridos adecuados son, por ejemplo, los llama-
15 dos anhídridos mixtos con fosfato de alquilo(inferior) (v.g.
fosfato de metilo, fosfato de etilo, etc.), haluros de ácido
fosfórico (v.g. cloruro de ácido fosfórico, bromuro de ácido
fosfórico, etc.), fosfitos de dialquilo(inferior) (v.g. fosfi-
to de dimetilo, fosfito de dietilo, etc.), ácido sulfuroso,
20 ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, carbonatos de alquilo-
(inferior) (v.g. carbonato de metilo, carbonato de etilo,
etc.), ácido hidrazoico, ácidos carboxílicos alifáticos in-
feriores, saturados o insaturados (v.g. ácido piválico, ácido
pentanóico, ácido isopentanóico, ácido 2-etilbutanóico, ácido
25 crotónico, ácido valérico, ácido propiónico, etc.), ácidos
halocarboxílicos alifáticos inferiores, saturados o insatura-
dos (v.g. ácido cloroacético, ácido trifluoroacético, ácido
3-cloro-2-pentanóico, ácido 3-bromo-2-butenóico, etc.), áci-
dos carboxílicos alifáticos inferiores sustituidos (v.g. áci-
30 do fenilacético, ácido difenilacético, ácido fenoxiacético,

1 ácido furanoacético, ácido tioxenoacético, etc.), o un anhídrido simétrico, etc.

5 Como métodos convencionales que consisten en convertir el grupo R_g del compuesto (I_g) en un grupo carboxi para formar los compuestos (I_H) podemos citar, por ejemplo, la reducción, la hidrólisis, un método que utiliza un catalizador básico anhidro, etc.

La hidrólisis se lleva a cabo empleando un ácido o una base.

10 Los ácidos adecuados pueden ser ácidos inorgánicos, como clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, o ácidos orgánicos como ácido fórmico, un ácido trihaloacético, (v.g. ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, etc.), ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluormetanosulfónico, una
15 mezcla de ácido clorhídrico y ácido acético, una resina cambiadora de ión ácida o similar. En la hidrólisis ácida, cuando se emplea un disolvente, la reacción habitualmente se lleva a cabo en un disolvente orgánico hidrofílico, agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico hidrofílico.

20 Las bases adecuadas pueden ser bases inorgánicas, por ejemplo hidróxidos metálicos alcalinos (v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.), hidróxidos metálicos alcalino-térreos (v.g. hidróxido magnésico, hidróxido cálcico, etc.), carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalino-térreos, bicarbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos
25 de metales alcalino-térreos, etc., una base orgánica tal como trialkilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, etc., o una resina básica cambiadora de ión, etc. La reacción en la que
30 interviene una base se lleva a cabo habitualmente en agua,

1 un disolvente hidrofílico o una mezcla de ambos.

5 En el caso de que el grupo convertible en un grupo carboxi sea un éster activado, una amida activada, un anhídrido, un haluro de ácido, una azida de ácido o similar, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo no solamente bajo las condiciones habituales sino también bajo condiciones más suaves tales como simple contacto con agua.

10 En el caso de que el grupo convertible en un grupo carboxi sea el éster 2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico o el éster bencílico, puede emplearse adecuadamente en la reacción una reducción y en el caso de que el grupo convertible en un grupo carboxi sea el éster etinílico, el éster 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencílico o similar, la reducción puede efectuarse adecuadamente empleando un catalizador básico en condiciones anhidras.

15 La reducción se lleva a cabo empleando una combinación de metal (v.g. cinc, amalgama de cinc, estaño, etc.) o una sal de cromo de un ácido (v.g. cloruro de cromo, acetato de cromo, etc.) y un ácido (v.g. ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.) o empleando 20 reducción catalítica o similar.

25 Los catalizadores adecuados utilizados en la reducción catalítica pueden ser catalizadores de platino (v.g. hilo de platino, platino esponjoso, negro de platino, óxido de platino, platino coloidal, etc.), catalizadores de paladio (v.g. paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato bórico, paladio sobre carbón activo, paladio sobre gel de sílice, paladio coloidal, etc.), catalizadores de níquel (v.g. níquel 30 reducido, óxido de níquel, níquel Raney, níquel Urushibara,

1 etc.) o similares.

El catalizador básico adecuado utilizado en condiciones anhidras puede ser bencenotiolato sódico $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{LiCa}$ o similares.

5 La temperatura de reacción no es limitativa y puede seleccionarse opcionalmente de acuerdo con el tipo de compuesto de partida (I_g), reactivos, disolventes, etc. a utilizar.

10 Los compuestos de partida (I_g) son compuestos nuevos y pueden ser preparados por algunos procedimientos mencionados en esta memoria.

(7) Procedimiento G: Este procedimiento consiste en reducir un compuesto (I_i).

15 Esta reacción se lleva a cabo por reducción con un agente reductor tal como un hidruro de aluminio y metal alcalino (v.g. hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, etc.), un hidruro de aluminio y un metal alcalinotérreo (v.g. hidruro de calcio y aluminio, hidruro de magnesio y aluminio, etc.) o por reducción empleando una combinación de un alcohol (v.g. metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, alcohol isobutílico, etc.) y sodio o similares.

20 La reducción con un hidruro de aluminio y metal alcalino se lleva a cabo por métodos convencionales, en un disolvente como éter, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano o similares.

25 La reducción con un alcohol y sodio se lleva a cabo por métodos convencionales.

30 Los compuestos de partida (I_i) son compuestos nuevos y pueden ser preparados por algunos procedimientos menciona-

1 dos en esta memoria.

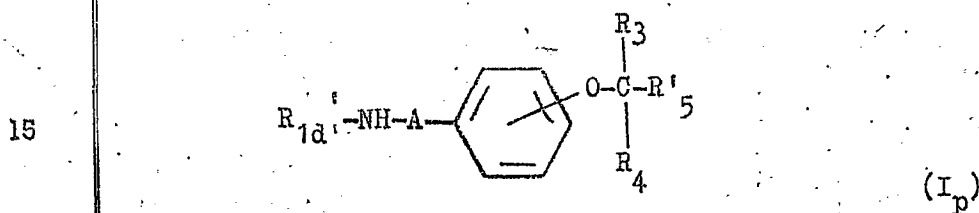
(8) Procedimiento H:

Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto (X) con un compuesto (V) o sales del mismo.

5 Las sales adecuadas de los compuestos (V) y las condiciones de reacción son similares a las mencionadas en el Procedimiento B.

10 En esta reacción, es preferible utilizar más de dos equivalentes molares del compuesto (V) o de sus sales por cada mol de compuesto (X).

En el transcurso de esta reacción, puede obtenerse el compuesto intermedio de fórmula:



20 donde R_{1d}' , R_3 , R_4 , R_5' y A son los definidos anteriormente y el compuesto (I_p) puede hacerse reaccionar después con el compuesto (V) o sus sales para producir el compuesto deseado (I_k).

(9) Procedimiento I:

25 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto (I₁) o sales del mismo con un reactivo capaz de introducir un sustituyente en el átomo de nitrógeno del compuesto (I₁).

Las sales adecuadas del compuesto (I₁) también pueden ser las ilustradas para el compuesto (II).

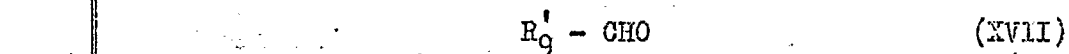
30 El grupo alquilo inferior o aralquilo(inferior) adecuado representado por R_9 también puede ser uno de los ilustra-

1 dos en el caso de R_1 y R_2 del compuesto (I).

El reactivo adecuado capaz de introducir un sustituyente en el átomo de nitrógeno que puede ser utilizado en esta reacción puede ser un compuesto de fórmula:



donde R_9 e Y son los definidos anteriormente; un compuesto de fórmula:



donde R_9' es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo (inferior); sulfato de dialquilo inferior cuyo radical alquilo inferior es el grupo alquilo inferior representado por R_9 o similares. Más especialmente, podemos explicar como sigue las reacciones anteriores. El compuesto (I_1) se hace reaccionar con el compuesto (XVI) de acuerdo con métodos convencionales de manera que se introduzca el sustituyente R_9 en el átomo de nitrógeno de aquél, para formar el compuesto (I_m) donde R_9 es el definido anteriormente. El compuesto (I_1) se hace reaccionar con el compuesto (XVII) en condiciones reductivas de acuerdo con un método convencional de manera que se introduzca el sustituyente $R_9' - CH_2 -$ en el átomo de nitrógeno para formar el compuesto (I_m) donde R_9' es el definido anteriormente.

15
20
25 Y el compuesto (I_1) se hace reaccionar con sulfato de dialquilo inferior por un método convencional de manera que se introduzca el sustituyente alquilo inferior en el átomo de nitrógeno de aquél para formar el compuesto (I_m) donde R_9 es alquilo inferior.

30 Los compuestos de partida (I_1) son compuestos nuevos y pueden ser preparados por algunos procedimientos mencionados en esta memoria.

1 (10) Procedimiento J:

Este procedimiento consiste en someter un compuesto (I_n) a desalquilación.

5 Como ejemplos adecuados de agentes desalquilantes utilizados en esta reacción podemos citar los alcanotioles inferiores (v.g. metanotiol, etanotiol, propanotiol, etc.) o sus sales de metales alcalinos (v.g. sal sódica, sal potásica, etc.), haluros metálicos (v.g. tribromuro de boro, triclorigenato de boro, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, yoduro de litio, etc.) o similares.

10 Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente que no ejerza una influencia perjudicial sobre la reacción.

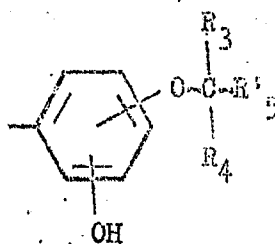
15 La temperatura de reacción no es limitativa y preferiblemente la reacción se lleva a cabo calentando suave o intensamente.

20 Los compuestos de partida (I_n) de esta reacción son compuestos nuevos y pueden ser preparados por algunos procedimientos mencionados en esta memoria.

25 En esta reacción, cuando R_5^1 en el compuesto (I_n) es carboxi esterificado, el grupo carboxi esterificado puede transformarse en un grupo carboxi en el transcurso de la reacción y éste también está incluido dentro de los límites de esta invención.

30 En el caso de que, en los procedimientos B, C, E, F o J antes mencionados, se obtengan los compuestos de la invención con un radical de fórmula:

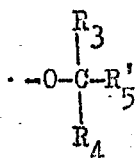
1



5

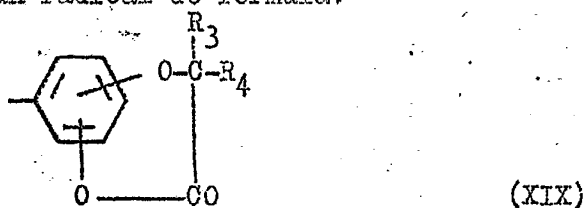
donde R_3 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente y el grupo hidroxil se encuentra en la posición orto del grupo

10



estos grupos pueden ser unidos entre sí, por ejemplo durante el post-tratamiento convencional de las mezclas de reacción para formar un radical de fórmula:

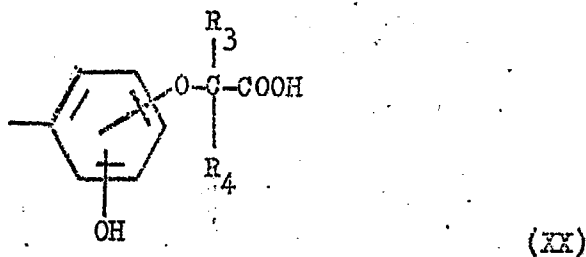
15



20

donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y esta conversión y el producto obtenido también están incluidos en los límites de esta invención. El producto así obtenido con un radical de fórmula (XIX) también presenta una actividad farmacológica similar a la del compuesto (I). Y en este caso, dicho producto puede ser tratado con una base para formar sales de un compuesto que contiene un radical de fórmula:

25



30

1 donde R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y este procedimiento también está incluido dentro de los límites de esta invención.

5 Los compuestos así obtenidos pueden ser convertidos en sus sales farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales, si se desea.

Los éteres fenil(sustituído)-alquílicos(sustituídos) (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de hiperlipemia.

10 Los compuestos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados por métodos convencionales, con los tipos convencionales de dosis unitarias o con los vehículos farmacéuticos convencionales para producir una actividad hipolipidémica en los seres humanos. Así, pueden ser
15 utilizados en forma de preparado farmacéutico, que los contienen en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. La administración oral mediante el uso de tabletas, cápsulas o en forma líquida como suspensiones, soluciones o emulsiones o la aplicación por inyección son especialmente
20 ventajosas. Cuando se configuran en tabletas, pueden emplearse los agentes ligantes y desintegrantes convencionales utilizados en las dosis unitarias terapéuticas. Como ilustrativos de los agentes ligantes podemos mencionar la glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico y talco. Como ilustrativos de agentes desintegrantes podemos mencionar el almidón de maíz, la queratina, la sílice coloidal y el almidón de patata. Cuando se administran como líquidos, pueden utilizarse los vehículos líquidos convencionales.
25
30

1 La dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de los
compuestos (I) y sus sales para los seres humanos puede var-
2 riar entre amplios límites tales como de 10 a 1000 mg/día
aproximadamente para un adulto. El límite superior está de-
5 finido solamente por el grado de efecto deseado y por consi-
deraciones económicas. Para la administración oral, se em-
plean alrededor de 5 a 30 mg del agente terapéutico por do-
sis unitaria. Para inyecciones, puede emplearse de 1 a 10 mg
de ingrediente activo por dosis unitaria. Naturalmente, la
10 dosis del agente terapéutico particular utilizado puede va-
riar considerablemente, de acuerdo con la edad del paciente
y el grado de efecto terapéutico deseado. Por el término
vehículo farmacéutico se entienden los materiales no terapéu-
ticos que son convencionalmente utilizados con las dosis uni-
15 tarias y comprenden cargas, diluyentes, ligantes, lubricantes,
agentes desintegrantes y disolventes. Naturalmente, es
posible administrar las nuevas sustancias terapéuticas, es
decir los compuestos puros, sin utilizar un vehículo farma-
céutico.

20 Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de esta invención son mostradas ilustrativamente en los si-
guientes ejemplos.

EJEMPLO 1 (Procedimiento A)

25 (A) Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de
500 mg de 4-(4-cloroanilinometil)fenol, 632 mg de 2-bromo-2-
metilpropionato de etilo, 7,5 ml de metil-isobutil-cetona y
448 mg de carbonato potásico. La materia insoluble se separa
por filtración de la mezcla de reacción y el filtrado se la-
30 va con agua, se seca y concentra. El residuo (730 mg) se pu-
rifica por cromatografía en columna, empleando 22 g de gel

1 de sílice y cloroformo como desarrollador para dar 410 mg de
2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo,
p.f. 53-60°C.

5 (B) A una solución de 0,256 g de sodio en 30 ml de etanol se añaden 2 g de 4-(4-cloroanilinoetil)fenol y después se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, 2,02 g de 2-bromopropionato de etilo. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 5,5 horas. El etanol se separa por destilación de la mezcla de reacción, se añaden 20 ml de agua al
10 residuo y el residuo diluido se extrae con éter. El extracto se lava dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca. Después de separar el disolvente por destilación del extracto seco, el residuo (2,9 g) se purifica por cromatografía en columna empleando 60 g de gel
15 de sílice y cloroformo como desarrollador para dar 2,1 g de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propionato de etilo en forma de producto oleoso.

Espectro RMN (CDCl_3 , δ)

ppm 6,4-7,5 (8H, m)

20 4,77 (1H, q, J = 7 Hz)

4,23 (2H, q, J = 7 Hz)

4,20 (2H, s)

4,1 (1H, s ancho)

1,57 (3H, d, J = 7 Hz)

25 1,22 (3H, t, J = 7 Hz)

(C) Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 1,9 g de 4-(4-cloroanilinoetil)-2-metoxifenol, 2,11 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo, 1,5 g de carbonato potásico y 29 ml de metil-isobutil-cetona. A la mezcla se añaden
30 705 mg de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo y la mezcla re-

1 sultante se refluye de nuevo durante 3 horas. La materia in-
soluble se separa por filtración y el filtrado se lava con
agua, se seca y concentra a presión reducida. El aceite resi-
dual se purifica por cromatografía en columna, empleando
5 60 g de gel de sílice y benceno como desarrollador para dar
1,1 g de 2-[4-(4-cloroanilinetil)-2-metoxifenoxi]-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 73-74°C. Espectro de absorción
infrarrojo (Nujol): 3400, 1735 cm^{-1} . Espectro RMN (CDCl_3 , δ):
ppm 6,45-7,33 (7H, m), 4,25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,20 (2H, s),
10 3,79 (3H, s), 1,59 (6H, s), 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(D) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando pro-
cedimientos similares a los descritos en los ejemplos ante-
riores.

15 (1) Hidrocloruro de 2-(4-etilaminometilfenoxi)-2-metilpro-
pionato de etilo, p.f. 117-119°C.

(2) 2-[4-(1-pirrolidinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo, aceite incoloro. Espectro de absorción infrarro-
jo (película líquida): 1725, 1280, 1230, 1175, 1135,
20 1020 cm^{-1} .

(3) 2-(4-anilinetilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo,
p.f. 45-46°C.

(4) Hidrocloruro de 2-(4-anilinetilfenoxi)-2-metilpropi-
nato de etilo, p.f. 158-163°C.

25 (5) Hidrocloruro de 2-[4-(p-anisidinetil)fenoxi]-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 119-120°C.

(6) Hidrocloruro de 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-me-
tilpropionato de etilo, p.f. 143-145°C.

(7) Hidrocloruro de 2-(4-ciclohexilaminometilfenoxi)-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 140-142°C.

- 1
- (8) Hidrocloruro de 2-(4-isobutilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 118-119°C.
- (9) Hidrocloruro de 2-(4-bencilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 138-139°C.
- 5
- (10) Hidrocloruro de 2-[4-(p-toluidinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 133-135°C.
- (11) Hidrocloruro de 2-[4-(3-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 146-148°C.
- (12) 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, aceite.
- 10

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

1730, 1280, 1235, 1175, 1140, 1020 cm^{-1} .

- (13) Acido 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 155-158°C.
- 15
- (14) Hidrocloruro de N,N-bis[4-(1-metil-1-etoxicarboniletoxi)bencil]etilamina, p.f. 164-165°C.
- (15) Hidrocloruro de 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilbutirato de etilo, p.f. 135-137°C.
- (16) Hidrocloruro de 2-[4-[N-bencil-N-(4-clorofenil)aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 137-141°C.
- 20
- (17) Acido 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]propiónico, p.f. 148-149°C.
- (18) Acido 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilbutírico, p.f. 152-153°C.
- 25
- (19) Acido 2-[4-[N-metil-N-(4-clorofenil)aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 63-65°C.
- (20) Acido 2-[4-[N-bencil-N-(4-clorofenil)aminometil]fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 65-67°C.
- (21) Hidrocloruro de 2-[4-(2-benzotiazolilaminometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 219-220°C.
- 30

1 (22) 2-[4-(2-piridilaminometil)fenoxi]-2-metilpropionato
de etilo, p.f. 78-79°C.

EJEMPLO 2 (Procedimiento B)

5 (A) (a) Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 20 g de 2-(p-toliloxi)-2-metilpropionato de etilo, 17,7 g de N-bromosuccinimida, 0,2 g de peróxido de benzilo y 140 ml de tetracloruro de carbono anhidro. Una vez terminada la reacción, la mezcla se deja en reposo para que se enfríe y después se lava con agua. Se seca la capa de tetracloruro de carbono y luego se concentra. El producto oleoso resultante (28 g) se destila a presión reducida para dar 18,3 g de 2-(4-bromometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.e. 146-148°C/1-2 mm Hg.

10
15 (b) Se suspenden 50 ml de una solución etanólica al 40 % de etilamina y 4,58 g de carbonato potásico en 50 ml de etanol absoluto. A lo largo de un periodo de 1,25 horas, se añade gota a gota a la suspensión una solución de 10 g de 2-(4-bromometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo en 20 ml de etanol absoluto, enfriando con hielo y agitando y la mezcla se agita durante 1 día mientras se enfría con agua. Una vez terminada la reacción, se separa el etanol por destilación, se agrega agua al residuo y el residuo diluido se extrae tres veces con benceno. El extracto se lava dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico separando después el disolvente por destilación. Los 8,87 g resultantes de aceite amarillo pálido se someten a cromatografía en columna con 88 g de gel de sílice, empleando primero una solución de 2 % de metanol y benceno y después una solución de 5 % de metanol en benceno para la elución. El disolvente se separa por destilación del
20
25
30

1 eluato de butanol al 5 % en benceno para dar 3,93 g de un
producto oleoso que después se convierte en su hidrocioruro
utilizando una mezcla de ácido clorhídrico y etanol, es de-
cir se obtienen 4,14 g de hidrocioruro de 2-(4-etilamino-
5 metilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 117-119°C.

(B) A 15 ml de pirrolidina enfriada con hielo y agita-
da se añaden gota a gota 5,0 g de 2-(4-bromometilfenoxi)-2-
metilpropionato de etilo preparado de forma similar a la des-
crita en el Ejemplo 2 (A) (a) y después la mezcla se agita
10 a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de
reacción se añade una solución acuosa de bicarbonato sódico
y éter para realizar la extracción y el extracto se lava
bien con agua de siete a ocho veces y después se extrae dos
veces con ácido clorhídrico diluido. El extracto en ácido
15 clorhídrico diluido se lava tres veces con éter y luego se
alcaliniza con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El
extracto resultante se extrae de nuevo dos veces con éter y
el extracto se lava dos veces con agua y después se seca
sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por destila-
20 ción del extracto para dar 2,9 g de un producto oleoso que
después se adsorbe en 15 de alúmina y a continuación se elu-
ye con benceno. El disolvente se separa por destilación del
eluato a presión muy reducida para dar 2,63 g de 2-[4-(1-pi-
rrolidinilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en forma
25 de aceite incoloro. Espectro de absorción infrarrojo (pelí-
cula líquida): 1725, 1280, 1230, 1175, 1135, 1020 cm^{-1} .

(C) Se disuelven 4,98 g de 2-benzotiazolamina en 49 ml
de dimetilformamida y se añaden gradualmente a la solución
30 1,76 g de hidruo sódico al 50 %, enfriando con hielo y agi-
tando. La mezcla se agita a la misma temperatura durante ho-

1 ra y media. A la solución resultante se añade gota a gota,
enfriando con hielo y agitando, una solución de 10,0 g de
2-(4-bromometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo en 10 ml
de dimetilformamida. La mezcla se agita a la misma tempera-
5 tura durante hora y media. A la mezcla de reacción se añaden
30 ml de metanol y después agua y la mezcla se extrae
cuatro veces con éter. El extracto se lava con agua cuatro
veces y después se seca sobre sulfato magnésico. Se separa
el disolvente por destilación y el producto oleoso resultan-
10 te (10,84 g) se purifica por cromatografía en columna em-
pleando 100 g de gel de sílice y una solución de metanol al
2 % en benceno como desarrollador para dar 3,92 g de un pro-
ducto oleoso. De forma convencional se convierte el producto
oleoso, con una solución etanólica de ácido clorhídrico, en
15 su hidrocioruro. Es decir, se obtienen 2,04 g de hidrocioru-
ro de 2-[4-(2-benzotiazolilaminometil)fenoxi]-2-metilpropio-
nato de etilo, p.f. 193-198°C. Los cristales se recristali-
zan en 24 ml de etanol y se recogen por filtración para dar
1,3 g de un producto puro, p.f. 219-220°C. Por otra parte,
20 el disolvente se separa del filtrado por destilación. Por re-
cristalización del residuo en 5 ml de etanol, seguido de tra-
tamiento con carbón activo, se obtienen 0,2 g de un producto
puro que funde similarmente a 219-220°C.

(D) En 62 ml de dimetilformamida se suspenden 6,25 g
25 de 2-piridinamina y 9,18 g de carbonato potásico en polvo.
A lo largo de un periodo de 30 minutos se añade gota a gota
a la suspensión una solución de 20,0 g de 2-(4-bromometil-
fenoxi)-2-metilpropionato de etilo en 20 ml de dimetilforma-
mida, enfriando con hielo y agitando. La mezcla se agita a
30 la misma temperatura durante 2 horas. Se añade agua a la

1 mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae tres veces con éter. El extracto se lava con agua y se somete de nuevo a tres extracciones con ácido clorhídrico diluido. La capa de ácido clorhídrico diluido se lava con éter, después
5 se alcaliniza con carbonato sódico y se extrae tres veces con éter. El extracto se lava dos veces con agua, después se seca sobre sulfato magnésico y se destila el disolvente. El aceite naranja resultante (10 g) se purifica por cromatografía en columna con 100 de gel de sílice, empleando primero
10 cloroformo y después metanol al 3 % en cloroformo como desarrolladores para dar 2,3 g de un producto oleoso. Después de añadir 3 ml de éter y n-hexano al producto oleoso, el producto se pulveriza y después se recoge por filtración para dar 1,52 g de 2-[4-(2-piridilaminometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 78-79°C. Se obtienen 0,07 g adicionales de producto a partir de las aguas madres. Rendimiento total: 1,59 g.

(E) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 2 (A) a 2 (D).

- 20 (1) 2-(4-anilinometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 45-46°C.
- (2) Hidrocloruro de 2-(4-anilinometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 158-163°C.
- 25 (3) Hidrocloruro de 2-[4-(p-anisidinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 119-120°C.
- (4) Hidrocloruro de 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 143-145°C.
- 30 (5) 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, aceite.

- 1 (6) Hidrocloruro de 2-(4-ciclohexilaminometilfenoxi)-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 140-142°C.
- 5 (7) Hidrocloruro de 2-(4-isobutilaminometilfenoxi)-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 118-119°C.
- (8) Hidrocloruro de 2-(4-bencilaminometilfenoxi)-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 138-139°C.
- (9) Hidrocloruro de 2-[4-(p-toluidinometil)fenoxi]-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 133-135°C.
- 10 (10) Hidrocloruro de 2-[4-(3-cloroanilinometil)fenoxi]-2-me-
tilpropionato de etilo, p.f. 146-148°C.
- (11) 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]-fenoxi]-2-me-
tilpropionato de etilo, aceite. Espectro de absorción in-
frarrojo (película líquida): 1730, 1280, 1235, 1175,
15 1140, 1020 cm^{-1} .
- (12) Acido 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilpropió-
nico, p.f. 155-158°C.
- (13) Hidrocloruro de 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-
metilbutirato de etilo, p.f. 135-137°C.
- (14) Acido 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metilbutírico,
20 p.f. 152-153°C.
- (15) 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi] propionato de etilo,
aceite. Espectro de absorción infrarrojo (película lí-
quida): 3410, 1740, cm^{-1} .

Espectro RMN (CDCl_3 , δ)

25 ppm 6,3-7,3 (8H, m)

4,65 (1H, q, $J = 7$ Hz)

4,15 (2H, q, $J = 7$ Hz)

4,13 (2H, s)

3,6-4,0 (1H, s ancho)

30

i
5
10
15
20
25
30

1,55 (3H, d, J = 7 Hz)
1,20 (3H, t, J = 7 Hz).

- (15) Acido 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]propionico, p.f. 148-149°C.
- (17) Hidrocloruro de 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 137-141°C.
- (18) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionico, p.f. 65-67°C.
- (19) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionico, p.f. 63-65°C.
- (20) 2-[4-(4-cloroanilinetil)-2-metoxifenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 73-74°C.
- (21) 2-[4-(4-cloroanilinetil)-2-hidroxifenoxi]-2-metilpropionato sódico, p.f. 121-125°C.
- (22) 3,3-Dimetil-7-(4-cloroanilinetil)-1,4-benzodioxan-2-ona, p.f. 97-98°C.

EJEMPLO 3 (Procedimiento C)

(A) (a) A 170 ml de etanol absoluto se añaden 1.48 g de sodio y a la mezcla a la temperatura ambiente se añaden con agitación 8,4 g de 4-(N-fenilformimidoil)fenol para preparar una solución. A la solución se añaden 2,5 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de la reacción se destila el etanol. El residuo se disuelve en éter y después se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y luego con agua. Después de secar la mezcla resultante, el éter se separa por destilación para dar 9,2 g de 2-[4-(N-fenilformimidoil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo. Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1735, 1280, 1245, 1170, 1140, 1020 cm⁻¹.

1 (b) En 90 ml de metanol se disuelven 9,0 g de 2-[4-
2 (N-fenilformimidóil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo. A
lo largo de un periodo de hora y media se añaden a la solu-
ción, a 15-20°C, 1,1 g de borohidruro sódico, agitando y en-
5 friando y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 1 hora. Una vez terminada la reacción, se separa el
metanol por destilación a presión reducida, se disuelve el
residuo en éter y la solución etérea se lava con agua y se
seca. Separando el éter por destilación se obtienen 7,7 g
10 de un residuo oleoso que solidifica parcialmente cuando se
deja en reposo. El residuo se lava con una mezcla de benceno
y éter de petróleo y los cristales se recogen por fil-
tración para dar 1,2 g de 2-(4-anilinetilfenoxi)-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 45-46°C. Se concentra el filtrado
15 y el residuo se disuelve en éter. Por adición de una mezcla
de ácido clorhídrico y etanol a la solución se obtienen unos
cristales que se recogen por filtración y se lavan con éter
para dar 5,2 g de hidrocloreto de 2-(4-anilinetilfenoxi)-
2-metilpropionato de etilo, p.f. 158-163°C. El producto se
20 recristaliza dos veces en isopropanol para dar 3,9 g de un
producto puro, p.f. 167-168°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl$:

Calculado: C, 65,23; H, 6,91; N, 3,89

Encontrado: C, 65,05; H, 6,90; N, 3,90.

25 (B) (a) Se suspenden 2,38 g de hidruro sódico al 50 %
en 75 ml de dimetilformamida anhidra y a la suspensión se
añaden en cuatro porciones, a la temperatura ambiente y agi-
tando, 7,5 g de 4-[N-(4-metoxifenil)formimidóil]fenol. Pos-
teriormente se añaden gota a gota 9,65 g de 2-bromo-2-metil-
30 propionato de etilo a la mezcla resultante a 20-25°C, duran-

1 te un periodo de unos 40 minutos. La mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 1 hora y después a 50-55°C du-
rante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua fría,
se extrae con éter y el extracto se lava con una solución
5 acuosa al 5 % de hidróxido sódico hasta que desaparece el
color de la capa acuosa y luego se lava con agua y se seca.
Después de secar, se destila el éter para dar 7,5 g de 2-[4-
[N-(4-metoxifenil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo en forma de aceite.

10 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1735, 1285, 1245, 1170, 1140, 1020 cm^{-1} .

(b) En 75 ml de metanol se disuelven 7,5 g de 2-[4-
[N-(4-metoxifenil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo. A lo largo de un periodo de 1,5 horas se añaden
15 0,84 g de borohidruro sódico a la solución a 15-20°C, agitan-
do y enfriando. Después de agitar la mezcla a la temperatu-
ra ambiente durante 1 hora, el metanol se separa por destila-
ción y el residuo se disuelve en éter. La solución etérea
se lava con agua y se seca. El éter se separa por destilación
20 y el residuo oleoso resultante (6,3 g) se disuelve en 50 ml
de éter. Se añade a la solución un exceso de una mezcla de
ácido clorhídrico y etanol. Se separa el éter de la mezcla
resultante hasta que comienzan a precipitar unos cristales.
La mezcla se deja en reposo con refrigeración y el precipita-
do cristalino se recoge por filtración para dar 4,9 g de hi-
drocloruro de 2-[4-(p-anisidinometil)fenoxi]-2-metilpropio-
nato de etilo. El producto se recristaliza dos veces en una
mezcla de isopropanol y éter isopropílico para dar 3,6 g de
un producto puro, p.f. 119-120°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{25}NO_4$.KCl:

Calculado : C, 63,23; H, 6,90; N, 3,69.

Encontrado: C, 63,49; H, 7,10; N, 3,64.

(C) (a) Se suspenden 0,312 g de hidruro sódico al 50 %
en 10 ml de dimetilformamida anhidra y se añaden a la suspen-
sión, a 20-25°C, 1,16 g de 4-[N-(4-clorofenil)formimidoil]-
fenol, con agitación. Posteriormente, a lo largo de un perio-
do de 15 minutos, se añaden gota a gota 1,27 g de 2-bromo-
2-metilpropionato de etilo a la mezcla resultante, a la misma
temperatura y agitando. La mezcla se agita a la misma tempe-
ratura durante 30 minutos, y después a 50-55°C durante 2 ho-
ras y finalmente a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reac-
ción se vierte en agua fría, se extrae con éter y el extracto
se lava con solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y des-
pués con agua. Después de secar, el disolvente se separa por
destilación para dar 1,5 g de 2-[4-[N-(4-clorofenil)formini-
doil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1735, 1280, 1245, 1170, 1140, 1020 cm^{-1} .

(b) En 40 ml de metanol se disuelven 5,3 g de 2-[4-[N-(4-clorofenil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo. A lo largo de un periodo de 1 hora aproximadamente, se añaden a la solución, a 20-25°C, 0,58 g de borohidruro sódico, con agitación. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora, el metanol se separa por destilación y el aceite residual se disuelve en éter. La solución se lava con agua y se seca y el éter se destila después. El residuo oleoso resultante (4,2 g) se disuelve en 20 ml de éter. Se añade a la solución una mezcla de ácido clorhídrico y etanol. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava

1 con éter para dar 3,9 g de hidrocloreuro de 2-[4-(4-cloroanilino-
linometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 139-141°C.
Por recristalización de los cristales en una mezcla de metanol y éter, se obtienen 3,1 g de cristales, p.f. 143-145°C.
5 Los cristales se suspenden en una mezcla de éter y agua y la suspensión se ajusta a pH 8-9 por adición de amoníaco acuoso al 28 %. Después se separa la capa etérea, se lava con agua y se seca. Después de secar, separando el éter por destilación se obtienen 2,9 g de 2-[4-(4-cloroanilino-
metil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en forma de aceite.

10 (D) (a) A 70 ml de etanol absoluto se añaden 872 mg de sodio y a la solución se añaden 7 g de 4-(N-ciclohexilformimidil)fenol. Posteriormente se añaden 7,4 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo y
15 agitando durante 15 horas. Después de separar el etanol por destilación de la mezcla de reacción, se añade agua al residuo y la solución se extrae tres veces con benceno. El extracto se lava dos veces con agua, tres veces con una solución acuosa diluída y enfriada de hidróxido sódico y después
20 dos veces con agua. Después de secar la solución resultante sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente por destilación para dar 5,54 g de 2-[4-(N-ciclohexilformimidoil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en forma de aceite.

25 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1740, 1280, 1235, 1170, 1020 cm^{-1} .

30 (b) En 50 ml de metanol se disuelven 5,54 g de 2-[4-(N-ciclohexilformimidoil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo y a la solución se añaden gradualmente, agitando y enfriando con agua, 0,5 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la reacción,

1 se separa el metanol por destilación, se añade agua al re-
siduo y la solución se extrae dos veces con benceno. El ex-
tracto se lava con agua, después con solución acuosa diluida
y enfriada de hidróxido sódico y a continuación con agua,
5 dos veces respectivamente. Después de secar el extracto so-
bre sulfato magnésico, se destila el disolvente. El producto
oleoso resultante (6,0 g) se purifica por cromatografía en
columna con 60 g de gel de sílice, utilizando primero clo-
roformo y después una mezcla de 100 ml de cloroformo y 5 ml
10 de metanol como desarrolladores. Después se disuelven 4,67 g
del producto oleoso resultante en éter. Se añade a la solu-
ción una mezcla de ácido clorhídrico y etanol y el precipita-
do resultante se recoge por filtración para dar 4,6 g de hi-
drocloruro de 2-(4-ciclohexilaminometilfenoxi)-2-metilpro-
15 pionato de etilo, p.f. 140-142°C. Por recristalización de los
cristales en una mezcla de 5 ml de isopropanol y 80 ml de
éter se obtienen 4,0 g de agujas incoloras, p.f. 140-142°C.
(E) (a) A 100 ml de etanol absoluto se añaden 0,80 g de
20 sodio y a la solución se añaden 5,5 g de 4-(N-isobutilformimi-
doil)fenol. Posteriormente se añaden 6,78 g de 2-bromo-2-
metilpropionato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo y
se agita durante 10 horas. Después de separar el etanol por
destilación de la mezcla de reacción, se añade agua al resi-
duo y después se extrae tres veces con benceno. El extracto
25 se lava dos veces con agua y se seca y el disolvente se sepa-
ra del mismo para dar 5,61 g de 2-[4-(N-isobutilformimidol)-
fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en forma de un aceite na-
ranja pálido. Espectro de absorción infrarrojo (película
30 líquida): 1741, 1650 cm^{-1} .

1 (b) En 56 ml de metanol se disuelven 5,61 g de 2-[4-
(N-isobutilformimidoil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo y
a la solución se añaden gradualmente, agitando y enfriando
5 con agua, 0,6 g de borohidruro sódico. Después de la reac-
ción, el metanol se separa por destilación a presión reduci-
da, se añade agua al residuo y el residuo diluido se extrae
tres veces con benceno. El extracto se lava dos veces con
agua, después tres veces con una solución acuosa diluida y
fría de hidróxido sódico y a continuación dos veces con agua.
10 Después de secar la solución resultante sobre sulfato magné-
sico, se destila el disolvente. El producto oleoso resultan-
te (4,25 g) se disuelve en éter. Por adición de una mezcla de
ácido clorhídrico y etanol a la solución etérea se producen
unos cristales que se recogen por filtración y se lavan con
15 éter para dar 3,6 g de hidrocioruro de 2-(4-isobutilarilome-
tilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 115-117°C. El
producto se recristaliza en una mezcla de isopropanol y éter
para dar 2,3 g de un producto purificado, p.f. 118-119°C.

20 (F) (a) A 50 ml de etanol absoluto se añaden 0,573 g de
sodio y 5 g de 4-(N-bencilformimidoil)fenol y después se aña-
den a la solución, enfriando con agua, 5,54 g de 2-bromo-2-
metilpropionato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo y
se agita durante 22 horas. El etanol se separa por destilación
de la mezcla de reacción a presión reducida. Después de di-
25 solver el residuo en 30 ml de benceno, la materia insoluble
se filtra. El filtrado bencénico se lava dos veces con agua,
después se seca sobre sulfato magnésico y a continuación se
destila el disolvente. Se disuelven 6,12 g del producto oleo-
so resultante en éter. Después de separar la materia insolu-
30 ble de la solución etérea por filtración, el filtrado se con-

1 centra para dar 5,06 g de 2-[4-(N-bencilformimidoil)Fenoxi]-
2-metilpropionato de etilo en forma de aceite pardo pálido.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
1740, 1285, 1240, 1175, 1140 cm^{-1} .

5 (b) En 90 ml de metanol se disuelven 4,76 g de
2-[4-(N-bencilformimidoil)Fenoxi]-2-metilpropionato de etilo
y a la solución se añaden gradualmente, agitando y enfriando
con agua, 0,4 g de borohidruro sódico. Después de la
reacción, el metanol se separa por destilación a presión
10 reducida, se añade agua al residuo y el residuo diluido se
extrae tres veces con éter. El extracto se lava dos veces
con agua, después tres veces con una solución acuosa diluida
y enfriada con hielo de hidróxido sódico y a continuación
15 dos veces con agua. Después de secar la solución resultante
sobre sulfato magnésico, se destila el disolvente. El producto
oleoso amarillo pálido resultante (4,12 g) se disuelve en
éter. Por adición de una mezcla de ácido clorhídrico y etanol
a la solución etérea, con enfriamiento, se producen unos
cristales que se recogen por filtración y se lavan con éter
20 para dar 4,14 g de hidrocloruro de 2-(4-bencilaminometil-
fenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 136-138°C. Los cristales
se disuelven en 20 ml de isopropanol y la solución se
trata con carbón activo. Por adición de 50 ml de éter a la
solución resultante se obtienen 2,9 g de agujas incoloras,
25 p.f. 138-139°C.

(G) (a) A 50 ml de etanol absoluto se añaden 0,58 g de
sodio y 4,2 g de 4-[N-(p-tolil)formimidoil]fenol, y después
se añaden a la solución, a la temperatura ambiente y agitando,
7,84 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo. La mezcla se
30 calienta a reflujo con agitación durante 5 horas en un baño

1 de aceite. Después de separar el etanol por destilación de
la mezcla de reacción, el residuo se disuelve en éter. La
solución se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido
sódico y después con agua. Después de secar la solución, se
5 destila el éter y el residuo se concentra de nuevo a pre-
sión reducida sobre un baño de aceite a 100°C para dar
4,0 g de 2-[4-[N-(p-tolil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropio-
nato de etilo en forma de producto oleoso.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
10 1735, 1285, 1240, 1160, 1140, 1020 cm⁻¹.

(b) En 36 ml de metanol se disuelven 3,6 g de 2-[4-
[N-(p-tolil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo.
A lo largo de un periodo de 40 minutos se añaden 0,42 g de
borohidruro sódico a la solución a 15-20°C, agitando y enfriando,
15 y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 ho-
ra. Después de la reacción, el metanol se separa por desti-
lación y el residuo se disuelve en éter. La solución se lava
con agua y se seca. Después de secar, se destila el éter. El
residuo oleoso resultante (3,4 g) se disuelve en 30 ml de
20 éter. Se añade gota a gota a la solución, enfriando, una mez-
cla de ácido clorhídrico y etanol. Los cristales precipitados
se recogen por filtración y se lavan con éter para dar 2,6 g
de hidrocloreto de 2-[4-(p-toluidinometil)fenoxi]-2-metil-
propionato de etilo, p.f. 126-130°C. Por recristalización
25 de los cristales en una mezcla de etanol y éter isopropílico
se obtienen 1,7 g de cristales, p.f. 133-135°C.

(H) (a) A 60 ml de etanol absoluto se añaden 0,58 g de
sodio y 4,6 g de 4-[N-(3-clorofenil)formimidoil]fenol y des-
pués se añaden a la solución, a la temperatura ambiente y
30 agitando, 5,84 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo. La

1 mezcla se calienta a reflujo y agitando durante 5 horas. Des-
pues de separar el etanol por destilación de la mezcla de
reacción, el residuo se disuelve en éter. La solución se lava
5 con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico hasta
que desaparece el color de la capa acuosa, después se lava
con agua y se seca. Después de segar se destila el disolven-
te para dar 4,1 g de 2-[4-[N-(3-clorofenil)formimidoil]feno-
xi]-2-metilpropionato de etilo.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1730, 1300, 1280, 1240, 1160, 1140, 1020 cm^{-1} .

10 (b) En 40 ml de metanol se disuelven 4,0 g de 2-
[4-[N-(3-clorofenil)formimidoil]fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo. A lo largo de un periodo de 1 hora se añaden 0,44 g
de borohidruro sódico a la solución a 15-20°C, agitando y
15 enfriando, y la mezcla se agita a la misma temperatura du-
rante 1 hora. Después de la reacción, se destila el metanol
y el residuo se disuelve en éter. La solución se lava con
agua y se seca. Después de secar, se destila el éter y el
residuo oleoso resultante (3,8 g) se disuelve en 30 ml de
20 éter. Se añade a la solución una mezcla de ácido clorhídri-
co y etanol y la mezcla resultante se deja en reposo. Los
cristales precipitados se separan por filtración y se lavan
con éter para dar 3,0 g de hidrocloreuro de 2-[4-(3-cloroani-
linometil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 138-
25 142°C. Por recristalización de los cristales en una mezcla
de etanol y éter se obtienen 1,6 g de cristales, p.f. 146-
148°C.

(I) En 50 ml de etanol se disuelven 33,15 g de 2-[4-
[N-(4-clorofenil)formimidoil]fenoxi]propionato de etilo pre-
30 parado a partir de 4-[N-(4-clorofenil)formimidoil]fenol y

1 2-bromopropionato de etilo, utilizando un método similar al
del Ejemplo 3 (C) (a). Enfriando con hielo y agitando, la
solución etanólica se agrega gota a gota a una solución pre-
parada por adición de 3,79 g de borohidruro sódico a 150 ml
5 de etanol, con agitación. Después la mezcla se agita a la
temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción
se vierte en 1,5 l de agua y después se extrae con éter. El
extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
Después de secar, el disolvente se separa por destilación y
10 el residuo oleoso resultante (32,50 g) se somete a cromato-
grafía en columna de gel de sílice para su purificación, em-
pleando benceno como desarrollador. Así se obtienen 13,5 g
de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propionato de etilo.

15 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
3410, 1740 cm^{-1} .

Espectro RMN (CDCl_3 , δ)

ppm 6,3-7,3 (8H, m)

4,65 (1H, q, $J = 7$ Hz)

4,15 (2H, q, $J = 7$ Hz)

20 4,13 (2H, s)

3,6-4,0 (1H, s ancho)

1,55 (3H, d, $J = 7$ Hz)

1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz).

25 (J) En 600 ml de metanol se disuelven 20 g de 2-(4-formilfenoxi-2-metilpropionato de etilo y a la solución se añaden 10,8 g de 4-cloroanilina. La mezcla se agita a 50°C durante 5 horas. Posteriormente se añaden 3,2 g de borohidruro sódico a la temperatura ambiente a la solución resultante que contiene el 2-[4-[N-(4-clorofenil)formimidol]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo. La mezcla se agita durante hora y media.

30

1 Se concentra la mezcla de reacción y se añade agua al resi-
duo. El residuo diluido se extrae con acetato de etilo y el
extracto se lava con agua y se seca. Por destilación del ex-
tracto seco para separar el disolvente se obtienen 22 g de
5 un producto oleoso, de los que 2 g se someten a cromatogra-
fía en columna con 60 g de gel de sílice, empleando cloro-
formo como desarrollador, para dar 1,12 g de 2-[4-(4-cloro-
anilinoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 58-
60°C. Se disuelven 1,12 g de los cristales en 20 ml de agua
10 y a la solución se añade una mezcla de ácido clorhídrico y
etanol. El precipitado resultante se recoge por filtración y
se lava con éter para dar 1,05 g de hidrocloreuro de 2-[4-(4-
cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f.
139-141°C. Los cristales se recrystalizan en una mezcla de
15 metanol-éter para obtener un producto purificado, p.f. 143-
145°C.

(K) (a) En 100 ml de benceno seco se disuelven 17,0 g
de 2-(4-formilfenoxi)propionato de etilo y 9,73 g de 4-cloro-
anilina y la mezcla se calienta a reflujo con agitación duran-
20 te 6 horas. Por concentración de la mezcla de reacción se
obtienen 24,0 g de 2-[4-[N-(4-clorofenil)formimidóil]fenoxi]-
propionato de etilo en forma de producto oleoso.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 1750, 1630, 1605 cm^{-1} .

25 Espectro RMN (CDCl_3, δ)

| | |
|----------|-------------------|
| ppm 8,32 | (1H, s) |
| 6,7-8,0 | (8H, m) |
| 4,82 | (1H, q, J = 7 Hz) |
| 4,22 | (2H, q, J = 7 Hz) |
| 30 1,65 | (3H, d, J = 7 Hz) |

1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

1
5
10
15
20
25
30

(b). Se añaden 1,9 g de borohidruro sódico a 75 ml de etanol, con agitación y a la solución se añade gota a gota, enfriando con agua, una solución de 16,58 g de 2-[4-[N-(4-clorofenil)formimidoil]fenoxi]propionato de etilo en 25 ml de etanol. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en 0,75 l de agua y se extrae con éter. El extracto se lava con agua y después se seca sobre sulfato magnésico. Separando el disolvente por destilación se obtienen 16,25 g de un aceite residual amarillo pálido que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando benceno como desarrollador, para dar 6,75 g de 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]propionato de etilo como producto oleoso.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida): 3410, 1740 cm^{-1} .

Espectro RMN (CDCl_3 , δ)

ppm 6,3-7,3 (8H, m)

4,65 (1H, q, J = 7 Hz)

4,15 (2H, q, J = 7 Hz)

4,13 (2H, s)

3,6-4,0 (1H, s ancho)

1,55 (3H, d, J = 7 Hz)

1,20 (3H, t, J = 7 Hz).

(L) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 3 (A) a 3 (K).

(1) Hidrocloruro de 2-(4-etilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 117-118°C.

(2) Acido 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 155-158°C.

- 1 (3) Hidrocloruro de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilbutirato de etilo, p.f. 135-137°C.
- (4) Acido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilbutírico, p.f. 152-153°C.
- 5 (5) Acido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-propiónico, p.f. 148-149°C.
- (6) 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propanol, p.f. 81-83°C.
- (7) 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilpropanol, p.f. 92-93°C.
- 10 (8) 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-2-metoxifenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 73-74°C.
- (9) 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-2-hidroxifenoxi]-2-metilpropionato sódico, p.f. 121-125°C.
- 15 (10) 3,3-Dimetil-7-(4-cloroanilinoetil)-1,4-benzodioxan-2-ona, p.f. 97-98°C.

EJEMPLO 4 (Procedimiento D)

(A) Se suspenden 11,7 g de 4-(4-cloroanilinoetil)fenol y 16,8 g de hidróxido potásico en polvo en 176 ml de acetona. A la solución se añade gota a gota una solución de 20 10,7 g de 1-triclorometil-1-metiletanol en 8 ml de acetona y la mezcla se calienta a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se filtra y se lava con acetona. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y se destilan a presión reducida para separar la acetona. Se añaden 100 ml de agua 25 al residuo y la solución acuosa se lava dos veces con 50 ml de éter di-isopropílico. Sobre la solución acuosa se colocan 150 ml de acetato de etilo y la mezcla se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separa la capa de acetato de etilo y luego se extrae la capa acuosa con 50 ml de acetato 30 de etilo. El extracto se combina con la solución de acetato

1 de etilo previamente separada y la mezcla se lava con una
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre
sulfato magnésico y se destila a presión reducida para sepa-
5 rar el disolvente. Al residuo resultante (15,6 g) se añaden
130 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico.
La mezcla se calienta a 50-55°C para disolver el residuo.
La solución obtenida se deja en reposo para que se enfríe
y después se lava tres veces con 50 ml de acetato de etilo.
10 Sobre la solución acuosa se colocan 100 ml de acetato de
etilo, se ajusta la mezcla a pH 4 y se separa la capa de
acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con 50 ml de ace-
tato de etilo y el extracto y la capa de acetato de etilo
separadas se combinan y se lavan con una solución acuosa sa-
15 turada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico
y después se destila a presión reducida para separar el di-
solvente y dar 12,6 g de ácido 2-[4-(4-cloroanilinometil)-
fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 160-162°C.

(B) En 10 ml de acetona se suspende 1 g de 4-(4-cloro-
20 anilinometil)fenol y 1,44 g de hidróxido potásico en polvo
y a la suspensión se añaden gota a gota, a la temperatura
ambiente, 0,54 ml de cloroformo. La mezcla se agita a 55°C
durante 5,5 horas. Se destila la acetona para separarla de la
mezcla de reacción, se añade agua al residuo y la solución
acuosa obtenida se lava con éter, se ajusta a pH 4 con áci-
25 do clorhídrico al 10 % y después se extrae con acetato de
etilo. El extracto se retroextrae con una solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico y el extracto se ajusta a pH 4
con ácido clorhídrico al 10 % y después se extrae de nuevo
con acetato de etilo. El extracto resultante se lava con
30 agua, se seca y se destila a presión reducida para separar

1 el disolvente. El residuo se recristaliza en etanol para dar
0,8 g de ácido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilpro-
piónico, p.f. 161-162°C.

(C) En 80 ml de dioxano se disuelven 2 g de 4-(4-clo-
5 roanilinoetil)fenol y a la solución se añaden 4,8 g de hi-
dróxido potásico en polvo, con agitación. A la solución re-
sultante se añaden gradualmente 3,04 g de 1-triclorometil-
1-metiletanol. La mezcla se agita a 55°C durante 3 horas. La
mezcla de reacción se destila a presión reducida para separar
10 el dioxano y al residuo resultante se añade agua. La solu-
ción acuosa se lava con éter, después se ajusta a pH 4 con
ácido clorhídrico al 10 % y se extrae con acetato de etilo.
El extracto se retroextrae con una solución acuosa al 5 % de
carbonato sódico. El extracto resultante se ajusta a pH 4
15 con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae de nuevo con ace-
tato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con
agua, se seca y se destila a presión reducida para separar
el disolvente. El residuo se lava con etanol para dar
0,74 g de ácido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metil-
20 propiónico, p.f. 158-161°C.

(D) A la temperatura ambiente, se añaden gota a gota
18,6 g de tribromometano a una solución de 10 g de 4-(4-clo-
roanilinoetil)fenol, 50 ml de metil-etil-cetona y 13,8 g de
hidróxido potásico en polvo en 100 ml de dioxano. La mez-
25 cla se calienta a reflujo durante 5 horas y después se des-
tila a presión reducida para separar el disolvente y se aña-
de agua al residuo. La solución se lava con éter, después se
ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae con
acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca. El
30 disolvente se separa por destilación del extracto seco a pre-

1 sion reducida y el residuo resultante se disuelve en una so-
lucion acuosa de 2,83 g de bicarbonato sódico en 100 ml de
agua a 50°C. La solución se lava dos veces con acetato de
5 etilo. Se separa la capa acuosa y se ajusta a pH 4 con ácido
clorhídrico al 10 % y luego se extrae dos veces con acetato
de etilo. El extracto se lava con agua y se seca. Después
de separar el disolvente por destilación del extracto seco,
el residuo se lava con éter di-isopropílico. Los cristales
precipitados se recogen por filtración para dar 4,2 g de
10 ácido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilbutírico,
p.f. 152-153°C.

(E) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando pro-
cedimientos similares a los de los Ejemplos 4 (A) a 4 (D).

15 (1) Acido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propiónico, p.f.
148-149°C.

(2) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-
2-metilpropiónico, p.f. 63-65°C.

(3) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilaminometil]fenoxi]-
2-metilpropiónico, p.f. 65-67°C.

20

EJEMPLO 5 (Procedimiento E)

(A) Se calienta a reflujo durante 3 horas y 40 minutos
una mezcla de 6,27 g de ácido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fe-
noxi]-2-metilpropiónico, 120 ml de etanol absoluto y 2,2 g
de ácido sulfúrico concentrado. El etanol se separa por des-
25 tilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El re-
siduo se alcaliniza con una solución acuosa diluida de bi-
carbonato sódico y la solución resultante se extrae tres ve-
ces con éter. El extracto se lava una vez con agua, después
dos veces con una solución acuosa diluida de bicarbonato só-
30 dico y a continuación dos veces con agua y posteriormente

1 se seca sobre sulfato magnésico. El extracto seco se concentra a presión reducida y el concentrado oleoso resultante se disuelve en éter. Se añaden etanol y ácido clorhídrico a la solución y los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con éter y se recristalizan en alcohol isopropílico para dar 4,8 g de hidrocloreuro de 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en forma de copos incoloros, p.f. 143-146°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}NO_3Cl_2$:

10 Calculado : C, 59,38; H, 6,03; N, 3,68; Cl, 18,45

Encontrado: C, 59,29; H, 6,00; N, 3,80; Cl, 18,57.

(B) En 100 ml de etanol se disuelven 5,6 g de ácido 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilbutírico y se añaden a la solución 5,6 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de separar el etanol por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, se añade éter di-isopropílico al residuo y después se añaden, enfriando con hielo, 20 ml de agua y 22 ml de una solución acuosa al 20 % de carbonato sódico. Se separan la capa de éter di-isopropílico de la mezcla y la capa acuosa se extrae con éter di-isopropílico. El extracto se combina con la solución en éter di-isopropílico previamente separada y la solución se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y el disolvente se destila a presión reducida. El residuo oleoso se somete a cromatografía en columna de gel de sílice empleando benceno como desarrollador. Por concentración del eluato a presión reducida se obtienen 2,3 g de 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilbutirato de etilo como residuo. El producto se disuelve en éter y a la solución se añade una solución etanó-

1 lica al 15 % de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recogen por filtración para dar 2 g de hidrocioruro de 2-[4-(4-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilbutirato de etilo, p.f. 135-137°C.

5 (C) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 5 (A) a 5 (B).

(1) 2-(4-Anilinetilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 45-46°C.

10 (2) Hidrocioruro de 2-(4-anilinetilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 158-163°C.

(3) Hidrocioruro de 2-[4-(p-anisidinetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 119-120°C.

(4) Hidrocioruro de 2-(4-ciclohexilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 140-142°C.

15 (5) Hidrocioruro de 2-(4-isobutilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 118-119°C.

(6) Hidrocioruro de 2-(4-bencilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 138-139°C.

20 (7) Hidrocioruro de 2-[4-(p-toluidinetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 133-135°C.

(8) Hidrocioruro de 2-[4-(3-cloroanilinetil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 146-148°C.

(9) 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, aceite.

25 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
1730, 1280, 1235, 1175, 1140, 1020 cm⁻¹.

(10) Hidrocioruro de 2-(4-etilaminometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo, p.f. 117-118°C.

30 (11) Hidrocioruro de 2-[4-[N-bencil-N-(4-clorofenil)aminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f. 137-141°C.

1 (12) 2-[4-(4-Cloroanilinoetil)fenoxi]propionato de etilo,
aceite.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
3410, 1740 cm^{-1} .

5 (13) Hidrocloruro de N,N-bis[4-(1-metil-1-etoxicarbonileto-
xi)bencil]etilamina, p.f. 164-165°C.

(14) 2-[4-(1-Pirrolidinilmetil)fenoxi]-2-metilpropionato
de etilo, aceite incoloro.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
1725, 1280, 1230, 1175, 1135, 1020 cm^{-1} .

10 (15) 2-[4-(4-Cloroanilinoetil)-2-metoxifenoxi]-2-metilpro-
pionato de etilo, p.f. 73-74°C.

EJEMPLO 6 (Procedimiento F)

15 (A) Una mezcla de 6,14 g de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-
fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, 130 ml de etanol al 95 %
y 52 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se agita
a 70°C durante 50 minutos. Después de concentrar la mezcla
de reacción a presión reducida, el residuo se disuelve en agua
y la solución se lava con éter cinco veces. A la solución
20 acuosa se añaden 55 ml de ácido clorhídrico 1 N, con enfria-
miento y los cristales precipitados se extraen dos veces con
éter. El extracto se lava dos veces con agua, después se se-
ca sobre sulfato magnésico y a continuación el disolvente se
separa por destilación para dar 5,6 g de ácido 2-[4-(4-cloro-
25 anilinoetil)fenoxi]-2-metilpropiónico en forma de cristales
incolores, p.f. 155-158°C.

(B) En 50 ml de metanol seco se disuelven 10,0 g de
2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propionato de etilo y 1,68 g
de hidróxido potásico. La mezcla se agita a la temperatura
30 ambiente durante 5 horas. Después de concentrar la mezcla de

1 reacción, se añade agua al residuo y la solución resultante
se lava con éter. La capa acuosa se acidula con ácido clor-
hídrico y se extrae con éter. El extracto se lava con agua,
5 después se seca sobre sulfato magnésico y a continuación se
destila el disolvente. El residuo cristalino resultante se
recristaliza en benceno para dar 8,0 g de ácido 2-[4-(4-clo-
roanilinoetil)fenoxi]propiónico, p.f. 148-149°C.

(C) En 20 ml de etanol se disuelven 1,2 g de 2-[4-[N-(4-
10 clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo. Posteriormente se añaden a la solución 15 ml de una
solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de
separar el etanol por destilación de la mezcla de reacción
a presión reducida, el residuo se disuelve en agua. La so-
15 lución se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 % y los
cristales precipitados se recogen por filtración y se secan
para dar 0,94 g de ácido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilamino-
metil]fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 63-65°C.

(D) En 40 ml de etanol se disuelven 2,3 g de 2-[4-[N-(4-
20 clorofenil)-N-bencilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de
etilo y a la solución se añaden 25 ml de una solución acuo-
sa 1 N de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a reflujo
durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción
a presión reducida, el residuo se disuelve en agua. La solu-
25 ción se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico al 10 %. Los
cristales resultantes se recogen por filtración y se secan
para dar 1,9 g de ácido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilamino-
metil]fenoxi]-2-metilpropiónico, p.f. 65-67°C.

(E) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
30 procedimientos similares a los de los Ejemplos 6 (A) a 6 (D).

- 1 (1) Acido 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]-2-metilbutírico,
p.f. 152-153°C.
- (2) 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-2-hidroxifenoxi]-2-metil-
propionato sódico, p.f. 121-125°C.
- 5 (3) 3,3-Dimetil-7-(4-cloroanilinoetil)-1,4-benzodioxan-2-
ona, p.f. 97-98°C.

EJEMPLO 7 (Procedimiento G)

(4) Una solución de 2,0 g de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-
fenoxi]propionato de etilo en 20 ml de éter se añade gota a
10 gota a una suspensión de 324 mg de hidruro de litio y alumi-
nio en 20 ml de éter anhidro, durante un periodo de 10 mi-
nutos, por debajo de 10°C. La mezcla se agita durante 20 mi-
nutos a la temperatura ambiente y se enfría por debajo de
10°C y a la mezcla se añaden gota a gota 25 ml de una solu-
15 ción acuosa de cloruro amónico al 10 %. Se filtra la materia
insoluble y se separa la capa etérea. La capa acuosa se ex-
trae con éter y las dos capas etéreas se combinan. El ex-
tracto se lava con una solución acuosa saturada de cloruro
sódico y se seca, después de lo cual se destila el disolven-
20 te. El residuo se recoge por filtración, se lava con una mez-
cla de n-hexano y éter di-isopropílico y se seca para dar
1,42 g de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)fenoxi]propanol, p.f.
81-83°C.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3250 cm⁻¹.

25 (B) Una solución de 5 g de 2-[4-(4-cloroanilinoetil)-
fenoxi]-2-metilpropionato de etilo en 50 ml de éter se añade
gota a gota a una suspensión de 775 mg de hidruro de litio
y aluminio en 50 ml de éter anhidro por debajo de 10°C, con
agitación y la mezcla se agita durante 2 horas a la misma
30 temperatura. A la mezcla resultante se añaden gota a gota 60 ml

1 de una solución acuosa al 10 % de cloruro amónico, a 5-10°C.
Se filtra la materia insoluble y se separa la capa etérea.
La capa acuosa se extrae de nuevo con éter y ambas capas
5 etéreas se combinan. La solución etérea combinada se lava
con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se se-
ca. Se destila el disolvente y el residuo se lava con éter
di-isopropílico y se seca para dar 3,5 g de 2-[4-(4-cloro-
anilinetil)fenoxi]-2-metilpropanol, p.f. 84-91°C. Este ma-
terial se recristaliza en éter di-isopropílico para dar el
10 compuesto puro, p.f. 92-93°C.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3250 cm⁻¹.

Espectro RMN (CDCl₃, δ)

ppm 6,40-7,33 (8H, m)

4,22 (2H, s)

3,56 (2H, s)

2,33 (1H, s ancho)

1,24 (6H, s)

EJEMPLO 8 (Procedimiento H)

20 Una mezcla de 1,25 g de una solución etanólica al
40 % de etilamina, 3,06 g de carbonato potásico en polvo y
20 ml de etanol absoluto se enfría con agitación a 5-10°C y
se añade gota a gota a la solución resultante, durante un
periodo de unos 30 minutos, una solución de 6,68 g de 2-(4-
25 bromometilfenoxi)-2-metilpropionato de etilo en 7 ml de eta-
nol absoluto. La mezcla se agita a la temperatura ambiente
durante 2 horas y a la mezcla se añaden 0,3 ml de una solu-
ción etanólica al 40 % de etilamina. Después de agitar la me-
30 cla durante 1 hora, se separan las materias insolubles por
filtración y se concentra el filtrado. El residuo oleoso se
disuelve en éter y la solución etérea se lava con agua, se

1 seca y se destila para separar el éter. El aceite residual
(5,4 g) se disuelve en 30 ml de éter y a la solución se aña-
de una mezcla de ácido clorhídrico y etanol. Después de des-
tillar el disolvente, se añade una pequeña cantidad de éter
5 al residuo oleoso que se solidifica triturándolo y enfrián-
dolo. El sólido se lava con éter y después se recoge por fil-
tración para dar 3,0 g de hidrocloruro de N,N-bis[4-(1-metil-
1-etoxicarboniletoksi)bencil] etilamina, p.f. 163-165°C. Por
recristalización del producto en una mezcla de etanol y éter
10 se obtienen 2,0 g de un producto puro, p.f. 164-165°C. Por
otra parte, se separa el éter por destilación del filtrado
previamente preparado, para obtener un producto oleoso que
se solidifica en una mezcla de éter/éter isopropílico y se
filtra para dar 2,5 g del compuesto deseado, p.f. 153-157°C.
15 Los cristales se recristalizan en una mezcla de etanol o
éter para dar 1,9 g de cristales que se recristalizan de
nuevo para dar 1,5 g del compuesto deseado, p.f. 161-163°C.

Análisis elemental para $C_{28}H_{39}NO_6 \cdot HCl$:

Calculado: C, 64,42; H, 7,72; N, 2,68; Cl, 6,79

Encontrado: C, 64,37; H, 7,69; N, 2,85; Cl, 6,89.

EJEMPLO 9 (Procedimiento I)

(A) A 2,9 g de 2-[4-(4-cloroanilinometil)fenoxi]-2-metil-
propionato de etilo se añaden 10 ml de formaldehído y 20 ml
de ácido fórmico para preparar una solución que se agita a
25 la temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 50°C
durante 1 hora. El formaldehído y el ácido fórmico se separan
por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida
y se añade etanol al residuo. Después de filtrar la materia
insoluble para separarla de la solución resultante, el etanol
30 se separa por destilación del filtrado. El residuo oleoso re-

1 sultante se disuelve en éter, se lava con agua y se seca. Se
destila el éter de la solución seca para dar 2,8 g de un
residuo oleoso que se purifica por cromatografía en columna
de gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente, para
5 dar 2,3 g de 2-[4-[4-N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fe-
noxi]-2-metilpropionato de etilo, un producto oleoso.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):
1730, 1280, 1235, 1175, 1140, 1020 cm^{-1} .

Espectro RMN (CDCl_3 , δ)

10 ppm 6,5-7,3 (8H, m)

4,40 (2H, s)

4,21 (2H, q, $J = 7$ Hz)

2,93 (3H, s)

1,56 (6H, s)

15 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz)

(B). Se añaden gota a gota 3,47 g de bromuro de bencilo
a una mezcla de 6 g de hidrocloreuro de 2-[4-(4-cloroanilino-
metil)fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, 3,24 g de carbona-
to potásico y 90 ml de dimetilformamida y la mezcla resultan-
te se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción
se vierte en 300 ml de agua de hielo y se extrae tres veces
con 100 ml de acetato de etilo y dos veces con 50 ml del
mismo disolvente. El extracto se lava con una solución acuo-
sa saturada de cloruro sódico y después se seca. El disolven-
te se separa por destilación del extracto seco y el residuo
25 (7,5 g) se purifica por cromatografía en columna con 150 g
de gel de sílice, utilizando cloroformo como desarrollador,
para dar 5,7 g de 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilaminometil]-
fenoxi]-2-metilpropionato de etilo. El producto se disuelve
30 en 100 ml de éter y se introduce en la solución cloruro de

1 hidrógeno gaseoso seco. Los cristales resultantes se recogen
por filtración y se recrystalizan en alcohol isopropílico pa-
ra dar 4,3 g de hidrocioruro de 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-
5 bencilaminometil]fenoxi]-2-metilpropionato de etilo, p.f.
137-141°C.

(C) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
procedimientos similares a los de los Ejemplos 9 (A) a 9 (B).

- (1) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-bencilaminometil]fenoxi]-
2-metilpropiónico, p.f. 65-67°C.
- 10 (2) Acido 2-[4-[N-(4-clorofenil)-N-metilaminometil]fenoxi]-
2-metilpropiónico, p.f. 63-65°C.
- (3) Hidrocioruro de N,N-bis[4-(1-metil-1-etoxicarboniletoksi)-
bencil]-etilamina, p.f. 164-165°C.

EJEMPLO 10 (Procedimiento J)

15 Una mezcla de 500 mg de 2-[4-(4-cloroanilinometil)-
2-metoxifenoxi]-2-metilpropionato de etilo, 206 mg de etano-
tiol, 159 mg de hidruro sódico al 50 % y 10 ml de dimetil-
formamida se calienta a 100°C durante 3 horas. La mezcla de
reacción se vierte en agua de hielo y se lava con éter. La
20 capa acuosa se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 %
y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca
y concentra. El residuo se pulveriza con una mezcla de éter
di-isopropílico y n-hexano y los cristales se recogen por
filtración para dar 250 mg de 3,3-dimetil-7-(4-cloroanilino-
25 metil)-1,4-benzodioxan-2-ona, p.f. 97-98°C. De las aguas
madres se obtienen otros 60 mg del mismo compuesto.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3400,
1760 cm⁻¹.

Espectro RMN (CDCl₃, δ)

30

ppm 6,40-7,17 (7H, m)

4.23 (2H, s)

1,53 (6H, s).

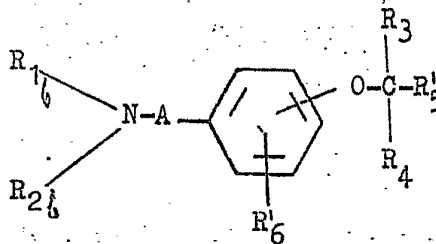
A una solución de 158,7 mg de 3,3-dimetil -7-(4-cloroanilino-
metil).1,4-benzodioxan-2-ona en 10 ml de etanol se añaden 5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1/10 N y la mezcla se calienta para dar una solución transparente. Se concentra la solución y los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y éter y se secan para dar 140 mg de 2-[4-(4-cloroanilino-
metil)-2-hidroxifenoxi]-2-metilpropionato sódico, p.f. 121-125°C.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 3500, 3400, 2650-2400, 1560 cm^{-1} .

En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

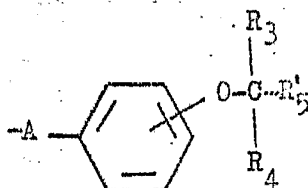
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de éteres fenil(sustituído)-alquílicos(sustituídos) de fórmula:



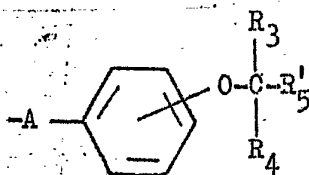
donde R_{1b} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo inferior, un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:

30



1 5 donde R_3 y R_4 son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior, R_5' es carboxi, carboxi esterificado o hidroximetilo y A es alquileo inferior:

10 R_{2b} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo inferior, un grupo heterocíclico o un grupo representado por la fórmula:



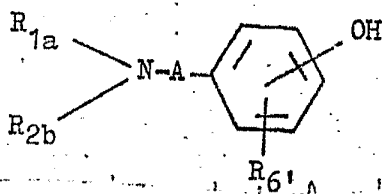
15 donde R_3 , R_4 , R_5' y A son cada uno de ellos los definidos anteriormente:

R_3 , R_4 , R_5' y A son los definidos anteriormente y R_6' es hidrógeno o alcoxi inferior;

20 donde el grupo arilo o aralquilo(inferior) representado por R_{1b} y R_{2b} puede estar sustituido con halógeno, o alcoxi inferior o cuando R_{1b} y R_{2b} son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí;

o sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en:

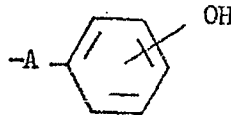
25 hacer reaccionar un compuesto de fórmula+



30

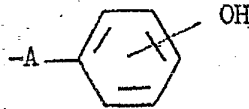
1 donde R¹₅ y A son cada uno de ellos los definidos anterior-
mente;

R_{1a} es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aralquilo (in-
ferior), un grupo heterocíclico o un grupo representado por
5 la fórmula:

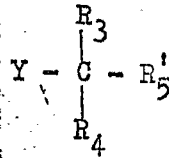


10 donde A es el definido anteriormente;

R_{2a} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo,
arilo, aralquilo(inferior), un grupo heterocíclico o un gru-
po representado por la fórmula:



15 donde A es el definido anteriormente; en el que el grupo
arilo o aralquilo (inferior) representado por R_{1a} y R_{2a} puede
estar sustituido con halógeno o alcoxi inferior y cuando R_{1a}
20 y R_{2a} son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos entre
sí, o sales del mismo, con un compuesto de fórmula:



25 donde R₃, R₄ y R₅ son cada uno de ellos como se definen an-
teriormente, e

Y es un resto ácido;

o sales del mismo..

1

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETHERES PENIL(SUSTITUIDO)-ALQUILICOS(SUSTITUIDOS).

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de setenta y cinco páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 4 de Junio de 1975

BERNARDO UGHA

P.P.



15

20

25

30