



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 445.075	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 10-2-76	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
5979 Provisional 50630 Provisional	12-2-75 10-12-75	INGLATERRA INGLATERRA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS FENOXI-ALQUILO-CARBOXILICOS. 10 MAYO 1977		
67 SOLICITANTE (S) ORCHIMED S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 8 Boulevard de Pérolles CH 1700 FRIGOURG (Suiza)		
68 INVENTOR (ES) ANDRE MIEVILLE, de nacionalidad suiza, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
69 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		



1 Esta invención se refiere a productos industriales
útiles principalmente en terapéutica como medicamentos acti-
vos en el campo cardiovascular como agentes hipolipidémicos,
hipocolesterolémicos y colagogos, principalmente. Se refiere
5 igualmente a los procedimientos de síntesis de estos produc-
tos así como a su aplicación en terapéutica.

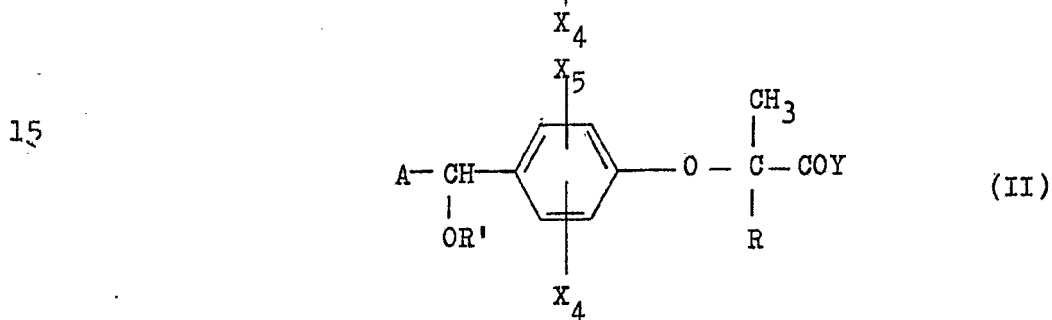
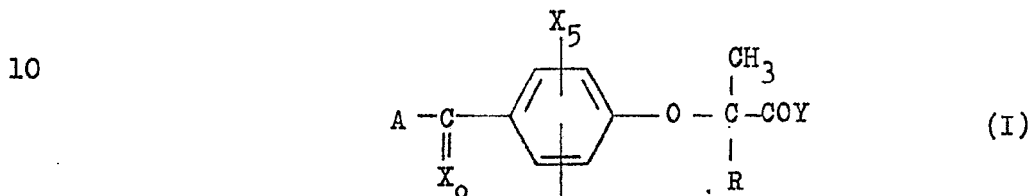
Más especialmente se dirige a:

- 1) los compuestos de fórmula II dada a continuación que son
productos industriales, útiles en terapéutica,
- 10 2) los compuestos de fórmula I dada a continuación que inter-
vienen principalmente como intermediarios en la síntesis
de los compuestos de fórmula II y que son igualmente úti-
les en terapéutica; los compuestos de fórmula I son produc-
tos nuevos, salvo algunos productos ya descritos en la pa-
15 tente británica nº 1.268.321 y en la patente francesa
nº 2.157.853;
- 3) los nuevos procedimientos de síntesis de los compuestos de
fórmulas I y II y
- 4) la aplicación terapéutica de los nuevos compuestos I y II,
20 principalmente como agentes hipolipidémicos, hipocolestero-
lémicos y colagogos.

Según la invención, se proponen los ácidos p-(alquil-
carbonil)-, p-(cicloalquil-carbonil)-, p-(aril-carbonil)-,
p-(heteroaril-carbonil)-, p-[α -alquil- α -hidroxi]metil]-,
25 p-[α -cicloalquil- α -hidroxi]-metil]-, p-[α -aril- α -hidroxi]me-



1 til] - y p- [(α-heteroaril-α-hidroxi)metil] fenoxi-alquil-car-
boxílicos y sus derivados (principalmente los derivados que
resultan (i) de la esterificación y de la amidificación de
la función ácido carboxílico y (ii) de la esterificación y
5 de la eterificación de la función α-hidroxi, por una parte
o de la transformación de la función p-carbonilo en función
acetal, por otra parte), que responden a las fórmulas si-
guientes:



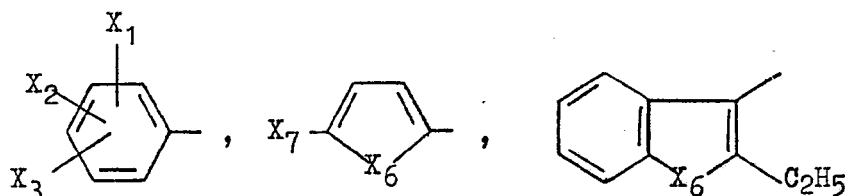
20 en las cuales:

A representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-
propilo, n-butilo, isobutilo o ciclohexilo; pudiendo A repre-
sentar igualmente un grupo:

25



1



5

(donde X_1 , X_2 y X_3 , iguales o diferentes, representan cada uno de ellos H, Cl, Br, F, CF_3 , NO_2 , NH_2 , OH, un grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , benciloxi, acetilamino, acetoxi,

10

CHO, COOH, un radical $-O-C(CH_3)_2-COY$ (donde $Y = H$ o alcoxi C_1-C_4 ,

de preferencia), X_6 representa oxígeno o azufre y X_7 representa H, Cl o Br;

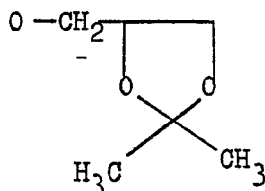
15

R, X_4 y X_5 , iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ; X_0 es O u OCH_2CH_2O .

20

Y representa H, OH, OM (donde M es un resto metálico), un grupo alcoxi C_1-C_{12} (cuyo resto hidrocarbonado es de cadena lineal o ramificada), un grupo cicloalquiloxi C_3-C_8 , un grupo alquiltio C_1-C_4 , un grupo 2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolanil)metilenoxi derivado del anterior y que responde a la fórmula:

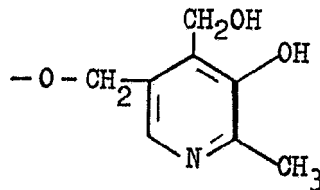
25





1 un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido (principalmente
un grupo p-clorofenoxi), un grupo 3-piridil-metilenoxi, un
grupo 5-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil)metilen-
oxi de fórmula:

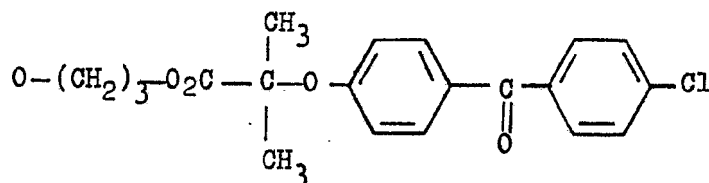
5



10

un grupo NZ_1Z_2 , $NHCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $OCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $O(CH_2)_mCONZ_1Z_2$,
(donde $m = 1$ a 4 y donde Z_1 y Z_2 son grupos alquilo C_1-C_4 , pu-
diendo formar Z_1 y Z_2 , considerados juntos, con el átomo de
nitrógeno al que están unidos un grupo N-heterocíclico de 5
a 7 miembros que puede contener un segundo heteroátomo como
15 O y N y que puede estar sustituido), o un grupo

15



20

R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqui-
lo C_1-C_4 o un grupo acetilo;
y sus sales de adición.

25

Por resto metálico representado por M se entienden
principalmente los grupos Na, K, $\frac{1}{2}Ca$, $\frac{1}{2}Mg$, $\frac{1}{2}Zn$ y $\frac{1}{3}Al$,
siendo los preferidos Na y K.



1 Los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio según la in-
vención presentan un resto hidrocarbonado de cadena lineal
o ramificada. Entre los grupos alquilo inferior C_1-C_4 , el
grupo preferido para $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, R$ y R' es el grupo
5 metilo; los grupos preferidos para Z_1 y Z_2 son hidrógeno y
los grupos metilo, etilo, isopropilo y n-butilo; los átomos
preferidos para X_6 son O y S.

Entre los grupos alcoxi C_1-C_2 están incluidos los gru-
pos preferidos siguientes: metoxi, etoxi, isopropiloxi, iso-
10 butiloxi, terc-butiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 1-octil-
oxi y 1-dodeciloxi.

Los grupos cicloalquiloxi C_3-C_8 preferidos son prin-
cipalmente los grupos ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y ciclo-
octiloxi.

15 Por grupos NZ_1Z_2 N-heterocíclicos de 5 a 7 miembros
y eventualmente sustituidos se entienden principalmente los
grupos pirrolidino, morfolino, piperidino, 4-metilpiperidino,
4-metilpiperazino, 4-fenilpiperazino, 4-p-clorofenilpiperazi-
no y hexametenimino.

20 Entre los grupos Y que contienen un átomo de nitróge-
no por lo menos los grupos preferidos para $Y = NZ_1Z_2$ son los
grupos $N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2, N(n-C_4H_9)_2$, piperidino y morfolino;
los grupos preferidos para $Y = NHCH_2CH_2NZ_1Z_2$ son los grupos
2-dimetilamino-etilamino y 2-dietilamino-etilamino; los gru-
25 pos preferidos para $Y = OCH_2CH_2NZ_1Z_2$ son los grupos hexameti-



1 leniminoetoxi, morfolinoetoxi, piperidinoetoxi y 2-dietilami-
noetoxi.

5 Por sales de adición se entienden las sales de amonio
y las sales de adición de ácido obtenidas con los compuestos
de fórmulas I y II que presentan por lo menos un grupo amino.
Las sales de adición de ácidos pueden ser preparadas por reac-
ción de la base con un ácido mineral u orgánico, principalmen-
te con los ácidos clorhídrico, fumárico, maleico y oxálico.

10 A continuación se dan los diversos métodos de sínte-
sis de los compuestos I y II y de sus intermediarios. Los mé-
todos que son relativos a los compuestos A = fenilo sustituí-
do son directamente trasponibles a los compuestos A = hetero-
arilo, como debe quedar claro.

15 Los productos preparados según estos métodos, han si-
do consignados en las Tablas I, II y III dadas más adelante.
Una parte de las hidroxicetonas intermedias que intervienen en
la síntesis de los compuestos de la invención ha sido consig-
nada en la Tabla IV.

20 Según la invención, se preconizan composiciones tera-
péuticas útiles principalmente para el tratamiento de la hi-
perlipemia y que contienen en asociación con un excipiente fi-
siológicamente aceptable una cantidad farmacéuticamente activa
de por lo menos un compuesto de fórmula I o II o de una de las
25 sales de adición no tóxicas de dichos compuestos, como ingre-
diente activo.



1

Los compuestos de fórmula II se obtienen:

1) a partir de los compuestos de estructura I

siguiendo el esquema de reacción I dado a continuación:

ESQUEMA I

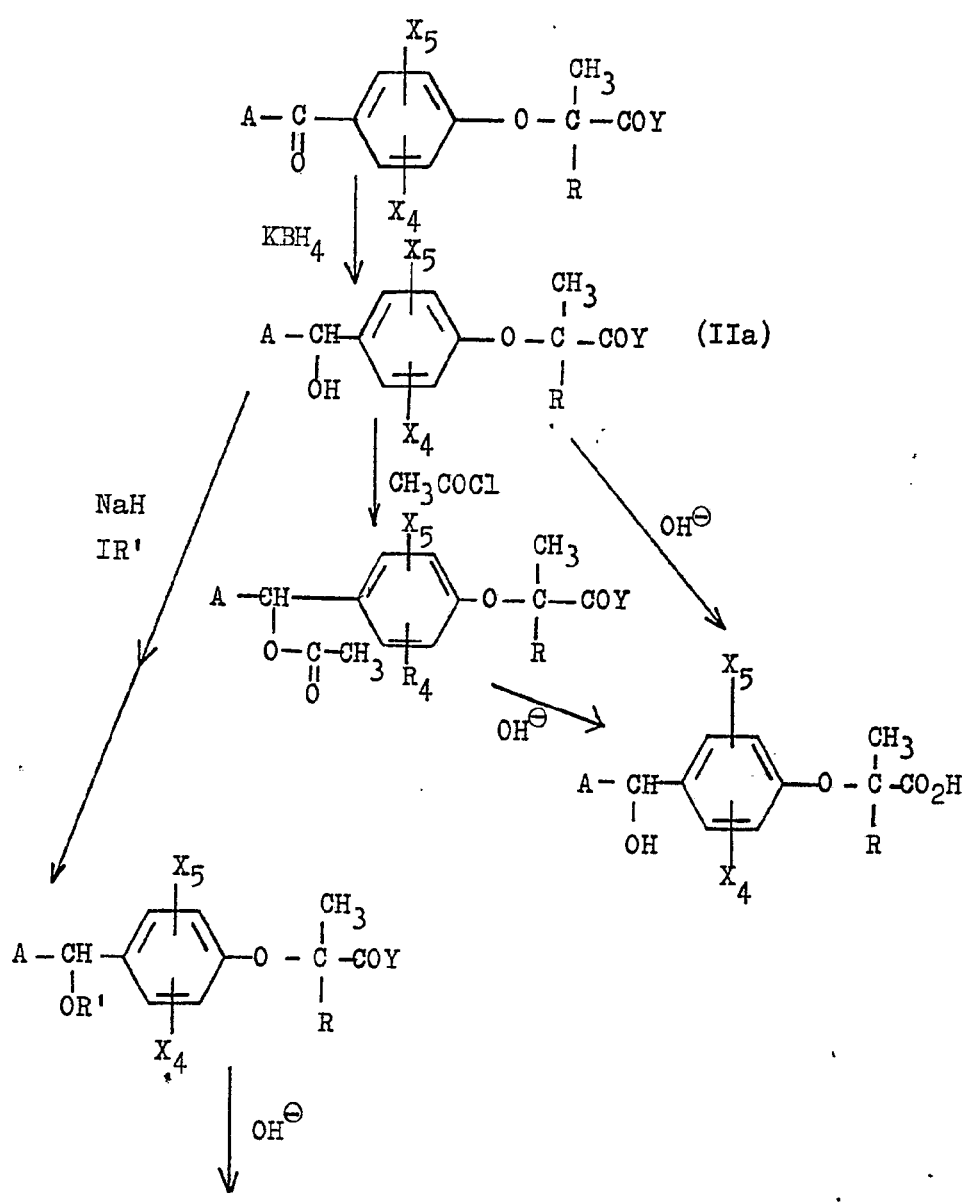
5

10

15

20

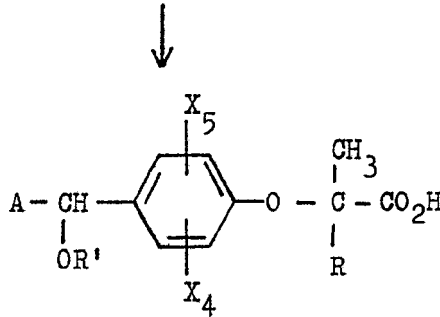
25





1

5



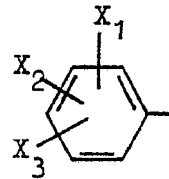
Este esquema de reacción requiere los siguientes comentarios:

10

a) el paso I \rightarrow IIa se realiza preferentemente utilizando borohidruro potásico pero es posible utilizar un isopropilato metálico;

15

b) en el caso donde A es



20

- si X_1, X_2 o $X_3 = NO_2$, el medio reductor (paso I \rightarrow IIa) afecta a esta función NO_2 ; este tipo de compuestos, por lo tanto, debe ser preparado por un método que genere la función alcohol en medio no reductor (véase el punto 2 dado más adelante);

25

- si X_1, X_2 o $X_3 = OH$, o NH_2 , los compuestos II para los cuales $R' =$ alquilo y acetilo se obtienen indirectamente; la función OH o NH_2 , en efecto, debe ser introducida en último lugar a partir de una función NO_2 : el paso $NO_2 \rightarrow OH$ se realiza por un procedimiento conocido (ver el ejemplo des-



1 crito más adelante).

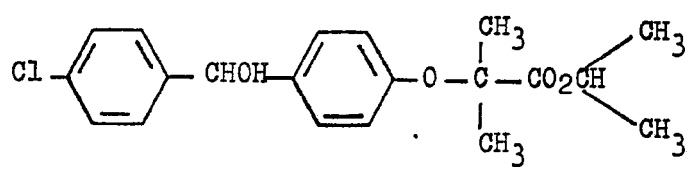
El paso $\text{NO}_2 \longrightarrow \text{NH}_2$ se realiza por reducción catalítica.

EJEMPLO

5 Preparación de (4'-clorofenil)-(2-fenoxi-2-metilpropionil-isopropiloxi)carbinol

otra nomenclatura: 2-[4-(α -p-Clorofenil- α -hidroxi)metil]-2-metilpropionato de isopropilo.

10



15

En un erlenmeyer se disuelven 350 g de 2-[4-(p-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropionato de isopropilo en 4200 cm³ de metanol; se añaden 60 g de KBH_4 y se deja con agitación durante 8 horas a la temperatura ambiente; a continuación se evapora el metanol y el residuo se recoge en agua y en cloruro de metileno; la fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, después se seca y el cloruro de metileno se evapora a vacío: el residuo oleoso que queda, muy claro, es casi siempre de una gran pureza y puede ser empleado para cualquier fin así; rendimiento cuantitativo (si queda un poco de la cetona de partida, esta última es fácilmente separada por simple tratamiento con el reactivo

25



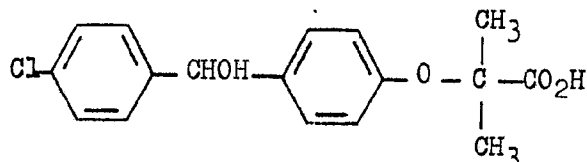
1 T de Girard).

$$n_D^{20} = 1,5428$$

EJEMPLO

Preparación del carbinol de fórmula:

5



10

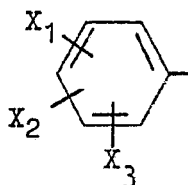
Se hidroliza el carbinol-éster anterior mediante NaOH 4N durante 6 horas a 80-85°C y se obtiene el carbinol ácido esperado, p.f. 132°C.

2) Directamente sin pasar por una cetona (medio no reductor)

15

En este procedimiento se utiliza una de las técnicas de obtención de los compuestos de estructura I, ver capítulo Ab3 más adelante; es este método el preferido en particular para obtener los compuestos II para los cuales A es

20



siendo uno de los radicales X₁, X₂ o X₃ igual a NO₂.

3) Según un procedimiento particular ilustrado por el esquema II siguiente:

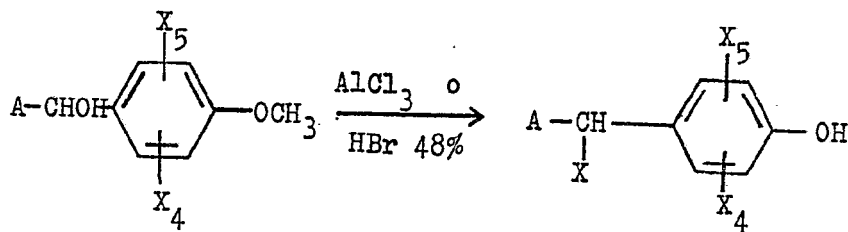
25



1

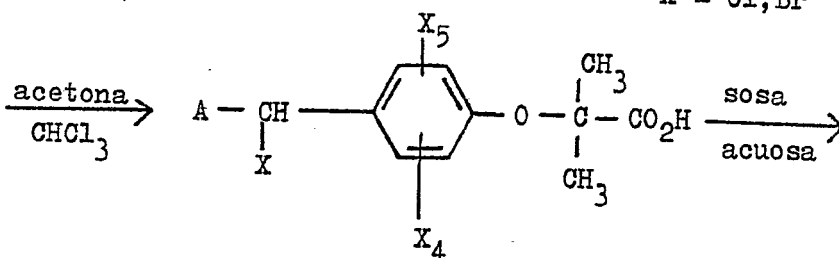
ESQUEMA II

5

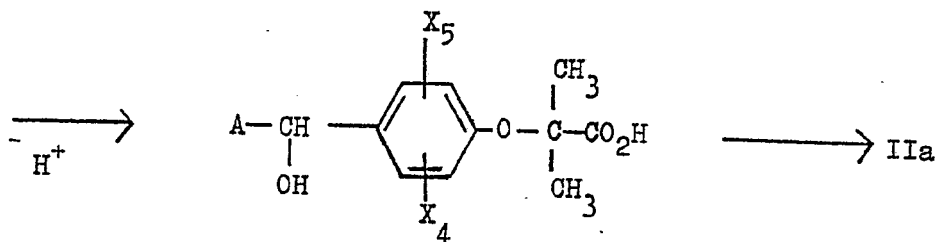


X = Cl, Br

10



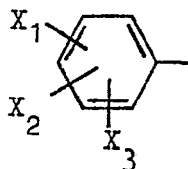
15



20

Todas las etapas del esquema II son clásicas. Sin embargo, este mecanismo de reacción particular no conviene para la síntesis de los alcoholes IIa para los cuales A es

25





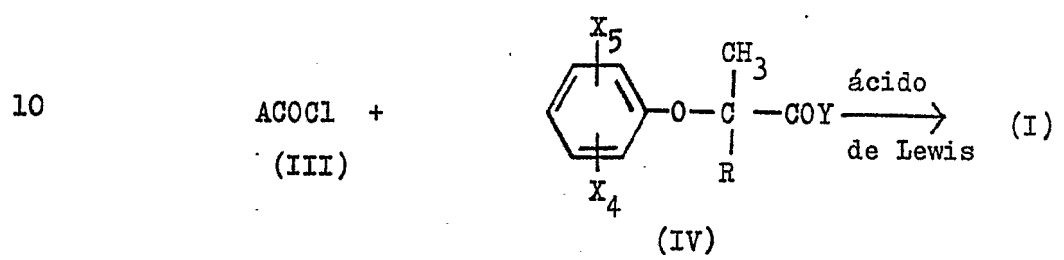
1 cuando uno de los radicales X_1 , X_2 o X_3 es NH_2 , OH , CF_3 o alcoxi.

En lo que sigue se han resumido los métodos destinados a la síntesis de los compuestos de fórmula I.

5 A - Acceso directo a los compuestos de fórmula I

a) Métodos que utilizan una reacción de Friedel-Crafts

Método Aa1:



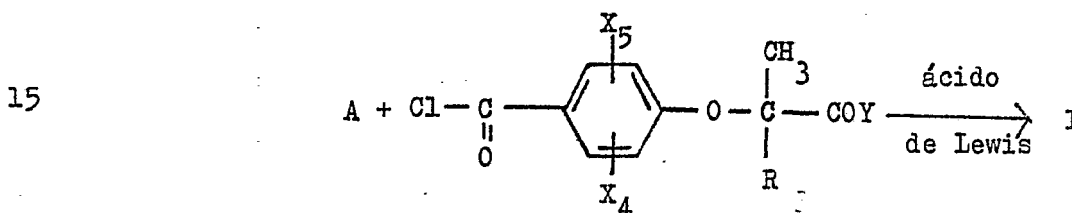
15 Los dos reactivos III y IV comerciales o conocidos se hacen reaccionar en un disolvente especialmente adecuado para realizar una reacción de Friedel-Crafts (sulfuro de carbono, dicloroetano, benceno, cloruro de metileno, nitroben-
ceno, nitrometano o el propio compuesto IV). El catalizador es un ácido de Lewis seleccionado entre cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y pentafluoruro de antimonio. Este último (SbF_5) debe ser imperativamente retenido para efectuar la reacción
20 cuando uno de los sustituyentes de A, a saber X_1 , X_2 o X_3 , es el radical CF_3 .

25 Si uno de los sustituyentes X_1 , X_2 o X_3 es NH_2 u OH , este método no puede ser aplicado directamente, es necesario:



- 1 - o bien proteger estas funciones con un grupo acetilo en forma de $\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ y $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
- 5 - o bien llevar a cabo la reacción de Friedel-Crafts con un compuesto III portador de un grupo que genere fácilmente NH_2 y OH : un grupo NO_2 por ejemplo (siendo el paso $\text{NO}_2 \longrightarrow \text{NH}_2$ una reducción clásica, pudiendo ser realizado directamente el paso $\text{NO}_2 \longrightarrow \text{OH}$ según un procedimiento conocido). En cuanto a los sustituyentes Y de IV que permiten
- 10 este tipo de reacción, los preferidos son OCH_3 y OC_2H_5 , debiendo ser excluido el grupo OH .

Método Aa2

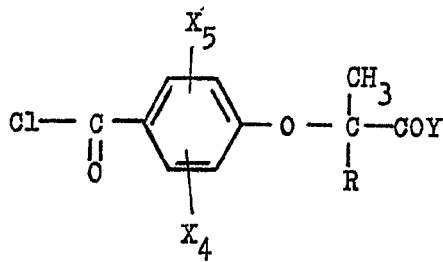


20 Todas las observaciones del párrafo precedente son aplicables igualmente aquí y deben ser respetadas de manera idéntica para llevar a cabo este esquema de reacción que es válido solamente para los compuestos donde A es arilo y heteroarilo. En cuanto al compuesto

25



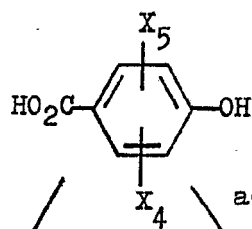
1



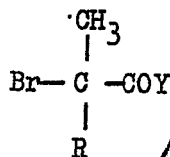
5

se obtiene clásicamente según una de las series de reacciones siguientes:

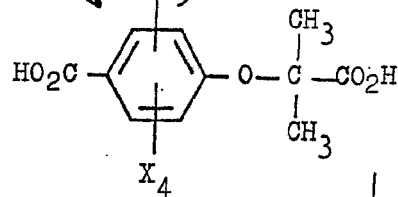
10



acetona
 CHCl_3

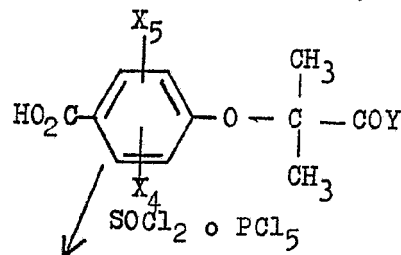
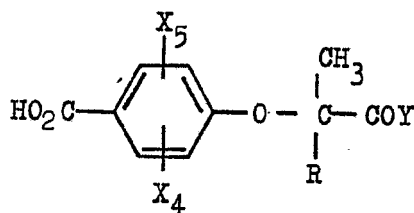


15



esterificación
dirigida

20



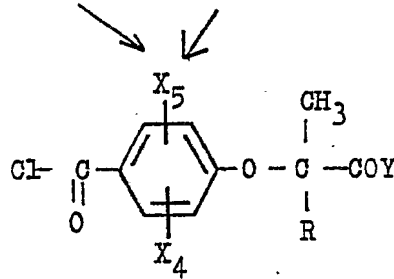
25

SOCl_2
o
 PCl_5

SOCl_2 o PCl_5



1



5

b) Procedimientos que utilizan un organomagnesiano

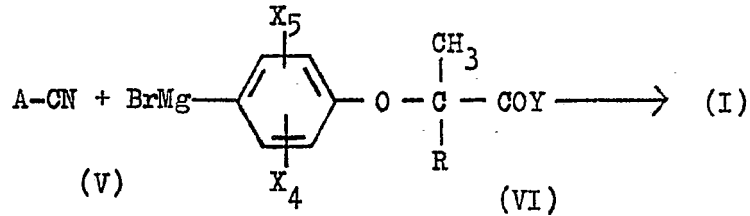
En este procedimiento se utiliza la propiedad que tienen los organomagnesianos de formar cetonas, cuando se les hace reaccionar con un nitrilo o un cloruro de ácido: por lo tanto se obtendrán las cetonas I; si se opone a este mismo organomagnesiano no un nitrilo o un cloruro de ácido sino un aldehído, se obtiene directamente un alcohol de fórmula II.

10

Método Ab1:

Empleo de un nitrilo

15



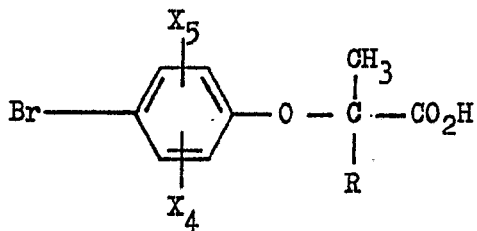
20

La condensación se efectúa a una temperatura comprendida entre -10°C y $+30^{\circ}\text{C}$ en el seno del disolvente que ha servido para preparar el organomagnesiano VI (éter o tetrahydrofurano). Este organomagnesiano VI puede en todos los casos ser preparado a partir de

25



1



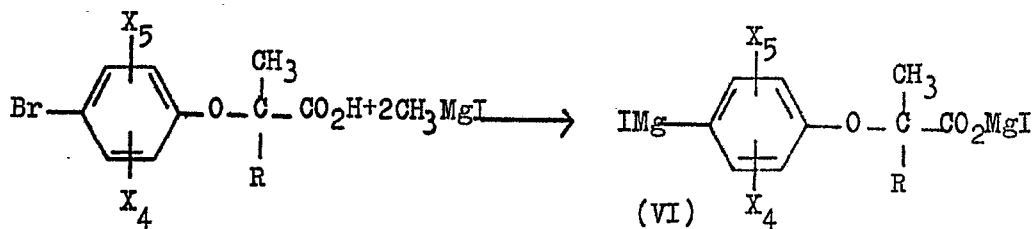
5

después de salificación de la función ácida por NaOH (Y = ONa) o mejor por CH₃MgI o C₂H₅MgBr (Y = OMgI, u OMgBr respectivamente).

10

La preparación del organomagnesiano propiamente dicha: Br → MgBr, se obtiene haciendo reaccionar el derivado bromado aquí protegido con magnesio en éter o tetrahidrofurano anhidro. Pero es preferible realizar las dos operaciones en una sola preparando el "dimagnesiano" por intercambio con CH₃MgI

15



20

Ejemplo no limitativo que ilustra este método

Preparación del ácido 2-[(p-benzoil)fenoxi]-2-metil-propiónico

25

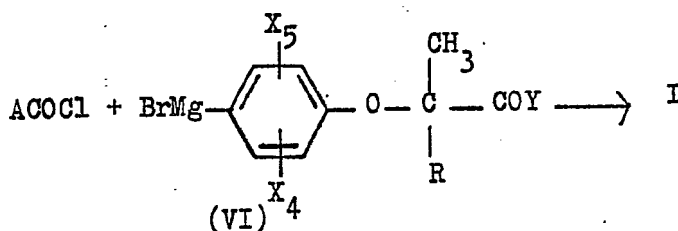
En un matraz de 500 cm³ se introducen 26 g (0,1 moles) de ácido 2-[(p-bromo)fenoxi]-2-metil-propiónico que se disuelven en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se enfría con un baño de hielo y se agregan lentamente 0,2 moles de yoduro de



1 metilmagnesio (preparado en tetrahydrofurano); una vez ter-
minada la adición, se deja que la temperatura ascienda y se
agita durante hora y media a la temperatura ambiente; a con-
tinuación se añade lentamente y gota a gota una solución de
5 4,1 g (0,1 moles) de benzonitrilo en 20 cm³ de tetrahydrofura-
no; se agita durante 2 horas y 30 minutos a la temperatura
ambiente y después se vierte el medio de reacción sobre 500
cm³ de HCl al 10 % enfriado con 500 g de hielo; se agita enér-
gicamente y se extrae con éter; después de lavar, secar y de-
10 colorar las fases etéreas, el disolvente se evapora a vacío
y el residuo oleoso se introduce en un desecador a vacío; len-
tamente cristaliza el ácido 2-[(p-benzoil)fenoxi]-2-metil-pro-
piónico esperado. P = 22 g; rendimiento = 77 %; p.f. 130°C.

Método Ab2:

15 Empleo de un cloruro de ácido



25 La condensación se lleva a cabo esta vez a temperatu-
ra más baja (entre -30°C y +10°C) teniendo cuidado de que el
cloruro de ácido no se encuentre nunca en exceso (por lo tan-
to, es éste el que será vertido sobre el organomagnesiano).

Por otra parte, la utilización de un haluro cuproso



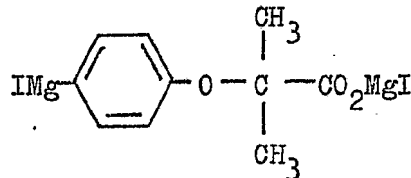
1 (CuBr, CuCl, o CuI), que se hace reaccionar mol a mol con
VI, antes de añadir el cloruro de ácido, conduce con mucha
frecuencia a mejores rendimientos. La preparación de VI se
realiza como se indica a continuación.

5 Ejemplo no limitativo

Preparación del ácido 2- [(p-4'-fluorbenzoil)fenoxi]-2-metil-
propiónico

En un matraz de 500 cm³ se preparan 0,1 moles del
"dimagnesiano" de fórmula:

10



15

como se ha descrito anteriormente; a continuación se enfría
el medio de reacción a -25°C y se añaden 19 g (0,1 moles) de
yoduro cuproso; mediante un embudo de decantación se añade
gota a gota, a lo largo de media hora, una solución de 10,7 g
(0,1 moles) de cloruro de p-fluorbenzoílo en 50 cm³ de tetra-
hidrofurano; a continuación se deja subir la temperatura del
medio hasta 15-20°C y se vierte sobre 500 cm³ de HCl al 10 %
más 500 g de hielo. Después de extraer con éter, lavar, se-
car y decolorar las fases etéreas reunidas, se evapora el
disolvente a vacío; el residuo sólido es el ácido esperado.
P.f. 160°C; P = 20 g; rendimiento = 68 %.

25

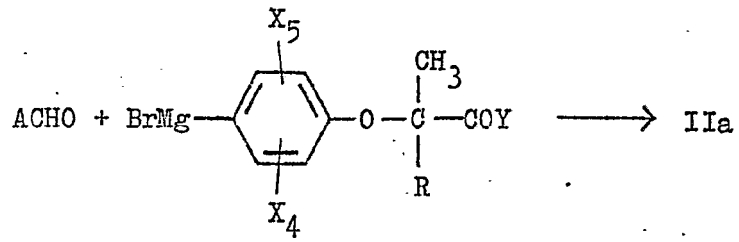
170 FEB. 1978

1

Método Ab3

Empleo de un aldehido

5.



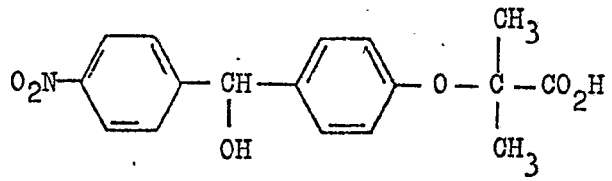
10

La condensación se efectúa a una temperatura comprendida entre -10°C y $+30^{\circ}\text{C}$, en el disolvente que ha servido para la preparación del organomagnesiano VI (éter o tetrahidrofurano). En cuanto a VI, se ha obtenido en la forma descrita más arriba.

Ejemplo no limitativo

15

Preparación del ácido 2-[p-(α -p-nitrobenzil- α -hidroxi)metil]-fenoxi-2-metil-propiónico de fórmula:



20

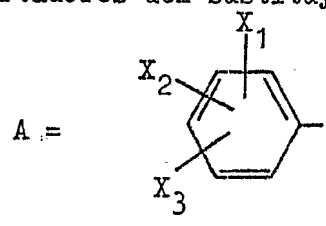
En un matraz de 500 cm^3 se preparan 0,1 moles de "dimagnesiano" como se ha descrito; el medio de reacción se enfría a continuación con un baño de hielo y se agrega lentamente, a esta temperatura, una solución de 15 g (0,1 moles) de p-nitrobenzaldehido en 30 cm^3 de tetrahidrofurano; a continuación se deja agitar durante 2 horas a la temperatura

25



1 ambiente, se hidroliza y se trata como se ha descrito más
 arriba; el alcohol ácido esperado es un sólido que funde
 a 148°C. P = 21 g; rendimiento = 64 %.

5 Es evidente que mediante estos métodos Ab1, Ab2 o
 Ab3 no se puede tener acceso directamente a los compuestos
 I o II portadores del sustituyente



10

donde X_1 , X_2 o X_3 serían incompatibles con una reacción orga-
 nomagnesiana. Esto ocurre también en el caso de X_1 , X_2 o
 $X_3 = NH_2$ y OH ; en este caso, los compuestos de fórmulas I y
 II se obtienen entonces a través del intermediario donde X_1 ,
 X_2 y $X_3 = NO_2$, como se ha descrito en Aa1.

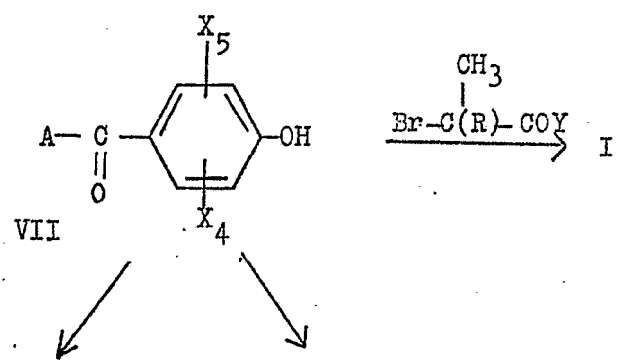
15

c) Procedimientos que utilizan un fenol

Acceso directo a la función ácido isobutírico

En el esquema de reacción siguiente se han resumido
 tres posibilidades:

20



25



1

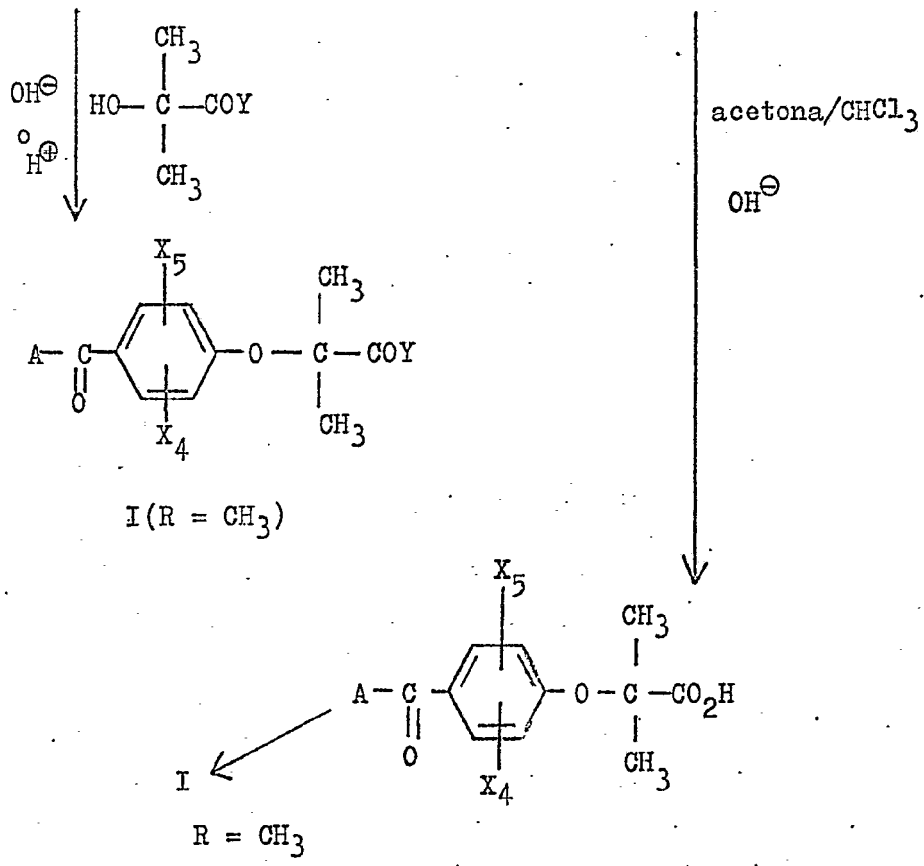
5

10

15

20

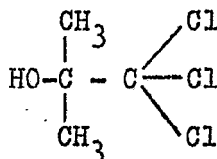
25



El método Ac1, que utiliza "la acetona-cloroformo" es el preferido cada vez que R = CH₃ porque conduce a buenos rendimientos; puede ser sometido a una ligera variante aislando intermediariamente el producto de reacción acetona + cloroformo =



1



5

y haciendo reaccionar este compuesto con la hidroxiacetona VII en un medio alcalino.

Ejemplo no limitativo

Preparación del ácido 2-[4-(p-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propiónico

10

En un matraz de 20 litros se introducen 12 litros de acetona anhidra, 1,395 kg de 4'-cloro-4-hidroxibenzofenona y 1,44 kg (36 moles) de sosa; se lleva durante 2 horas a reflujo para formar el fenato e inmediatamente, una vez retirada la fuente de calor, se agrega la mezcla de 2,16 kg de cloroformo (18 moles) diluido en 3,5 litros de acetona.

15

20

25

La adición es suficiente para mantener el reflujo que así se conserva durante 6 horas como mínimo; a continuación (queda una cuarta parte de la mezcla por agregar), al disminuir la exotermicidad, se aplica otra vez el calor para mantener el reflujo durante 6 a 8 horas después de terminar la adición; se deja enfriar, se filtra el cloruro sódico que ha precipitado (encontrándose disuelta en la acetona la sal sódica del ácido esperado); la acetona se evapora a vacío y el residuo se disuelve en un mínimo de agua tibia (35°C aproximadamente); esta fase acuosa se lava muy cuidadosamente (3 a 4 veces) con dicloroetano para a continuación ser acidulada a



1 pH 1 con HCl, mientras se enfría; precipita el ácido; se agita fuertemente y al cabo de 30 minutos este ácido se escurre, se lava abundantemente con agua y después se seca. P = 1,61 kg; p.f. 182°C; rendimiento = 85 %.

5 Este ácido contiene trazas (3 a 4 %) de fenol que no ha reaccionado pero, habiendo podido ser eliminadas todas las demás impurezas gracias a este sencillo tratamiento, una purificación de este ácido con bicarbonato sódico resulta totalmente inútil (lo que es industrialmente muy beneficioso).
10 Para obtenerlo puro como ácido, se recristaliza en tolueno, p.f. 185°C.

El método Ac2 que utiliza $\text{Br}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}-\text{COY}$ (donde el bromo

15 puede ser sustituido por Cl o I, por otra parte) es especialmente preferido cuando R = H o cuando uno de los sustituyentes X_1 , X_2 o X_3 del grupo A es un radical NO_2 o CF_3 .

Esta condensación se efectúa en alcohol etílico o en isobutilmetilcetona en presencia de K_2CO_3 .

20 Ejemplo no limitativo

Preparación de 2-[4-(p-clorobenzoil)fenoxi]propionato de etilo

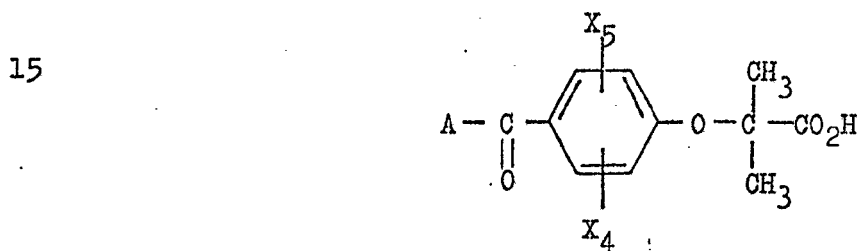
25 En un matraz de 2 litros se introducen 0,75 moles (175 g) de 4'-cloro-4-hidroxi-benzofenona, 1,5 l de metilisobutilcetona, 0,975 moles (134 g) de K_2CO_3 y 0,8 moles (145 g) de 2-bromopropionato de etilo; se calienta durante 8 horas a



1 reflujo con agitación muy intensa; el medio de reacción se
 enfria después y se filtra sobre un embudo Büchner. El di-
 solvente se evapora a continuación a vacío y el residuo se
 destila; se recoge el éster esperado a 198-201°C bajo 0,01
5 mm de mercurio. P = 190 g; rendimiento = 76 %.

 En cuanto a la reacción (método Ac3) que utiliza el
 ácido 2-hidroxi-isobutírico, se trata de una deshidratación
 que puede ser efectuada en dimetilformamida o en tolueno (i)
 en medio ácido (H₂SO₄, APTS) o (ii) en medio alcalino, sien-
10 do el mecanismo (i) el preferido; el método se deduce de las
 enseñanzas de la patente alemana DOS nº P 2112 272 5.

 En el método preferido que utiliza la mezcla de ace-
 tona-cloroformo, se obtiene un ácido de fórmula:



 que se transforma en amida o en éster según el caso.

20 De forma general, se da a continuación la transfor-
 mación de los ácidos de fórmula I en amidas y ésteres.

Transformación en amida o en éster (caso de un
 alcohol terciario, de una alcohol-amida o del 3-piridil-
 metanol).

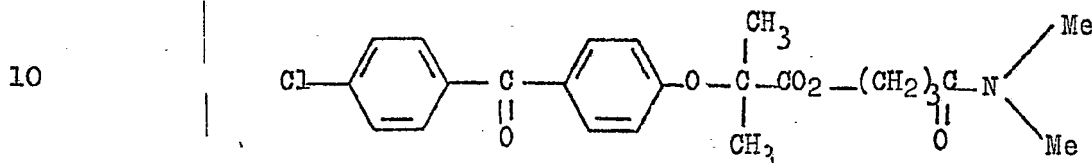
25 En primer lugar se sintetiza el cloruro de ácido a



1 partir del ácido precedente y pentacloruro de fósforo en frío
(0° a +5°C). Este cloruro de ácido se hace reaccionar con la
amina o el alcohol deseado, en presencia de una amina ter-
5 ciaria (triethylamina o piridina), destinada a combinarse con
el ácido clorhídrico formado.

Ejemplo no limitativo

Preparación del amido-éster de fórmula:



15 Se suspenden 32 g (0,1 moles) de ácido 2-[4-(p-cloro-
benzoil)fenoxi]-2-metilpropiónico en 250 cm³ de tolueno seco,
se enfría con un baño de hielo y se agregan poco a poco 20 g
de PCl₅. Se agita durante 2 horas a esta temperatura y, cuan-
do se ha disuelto todo, se evapora a vacío el tolueno y el
POCl₃ formado. El residuo sólido, p.f. 80°C, se recristaliza
20 en hexano: se trata del cloruro de ácido. Así purificado, se
le disuelve de nuevo en una cantidad mínima de tolueno, se
agregan 0,1 moles de piridina (8 g) y lentamente 0,1 moles
(13 g) de 4-hidroxi-N,N-dimetil-butiramida; se completa la
reacción calentando durante una hora al baño maría a 50°C
25 y después se deja enfriar, se filtra el clorhidrato de piridi-
nio, se lava la fase orgánica filtrada con agua, se seca, se



1 decolora y se evapora el disolvente a vacío. Cristaliza el
éster esperado. P = 35 g; rendimiento = 22 %; p.f. 92°C.

Transformación en éster (a partir de un alcohol secundario o
primario)

5 Se procede a una esterificación directa que ha sido
especialmente estudiada y adaptada al empleo de un alcohol
secundario y, como consecuencia, al de un alcohol primario
con una cinética evidentemente más rápida; este método con-
siste en esterificar con una cantidad de alcohol selecciona-
10 da relativamente baja: 1 a 1,5 l de alcohol por cada kg de
ácido de fórmula I y 0,6 kg de ácido sulfúrico por cada kg
de dicho ácido de fórmula I.

Ejemplo no limitativo

Preparación de 2-[4-(p-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropionato
15 de isopropilo

Se suspenden 1000 g del ácido anterior en 1,5 l de
isopropanol; se añaden 600 g de ácido sulfúrico lentamente y
se lleva a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar; crista-
liza el éter que se filtra cuidadosamente y después se lava
20 con sosa al 1 % con agitación eficaz; se filtra de nuevo y
se recristaliza en 1,5 l de isopropanol en presencia de negro
animal; el producto que recristaliza es puro. P = 1,020 kg;
p.f. 80°C; rendimiento = 85 %.

Transformación en éster (con un aminalcohol o una "alcohol-
25 amida").

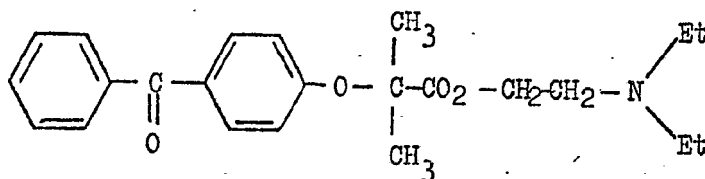


1 Evidentemente se puede pasar por el cloruro de ácido
pero el método preferido es una transesterificación que se rea-
liza a partir de un éster sencillo (éster metílico por ejem-
plo) y el aminoalcohol o la "alcohol-amida" seleccionada. El
5 catalizador puede ser el sodio, un isopropilato metálico (sien-
do preferido el titanio) o el ATPS.

Ejemplo no limitativo

Preparación de 2-(p-benzoilfenoxi)-2-metilpropionato de dietil-
aminoetilo

10



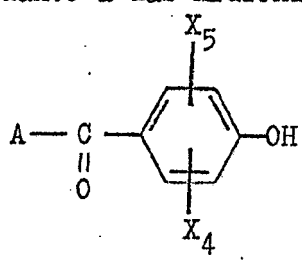
15

En un matraz de 500 cm³ se introducen 299 g (1 mol)
de 2-(p-benzoilfenoxi)-2-metilpropionato de metilo, 30 g de
isopropilato de titanio y 117 g (1 mol) de dietilaminoetanol;
se calienta durante 45 minutos a 120°C (temperatura interna)
destilando al mismo tiempo el alcohol formado. Después se
20 deja enfriar y se vierte sobre HCl al 10 % en presencia de
éter. La fase acuosa se alcaliniza y después se extrae con
cloruro de metileno. Esta fase orgánica se lava cuidadosamen-
te con agua y después se seca, se decolora y se concentra a
vacío; el aceite residual es el éster esperado. P = 264 g;
25 rendimiento = 69 %; transformado en maleato, funde a 62°C.



1

En cuanto a las hidroxicetonas II



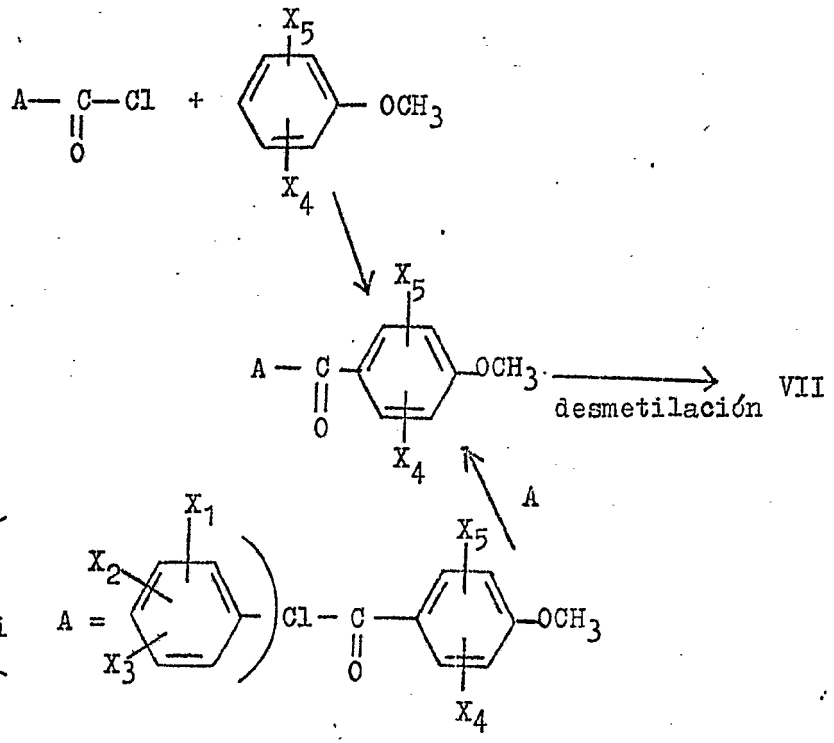
5

punto de partida común a todos los productos preparados por los métodos Ac considerados, son obtenidas a su vez por uno de los métodos siguientes:

a - Método de Friedel-Crafts:

10

Se trata de utilizar uno de estos dos métodos:



15

20

25



1 Esta técnica ya ha sido considerada en lo que se refiere a la primera etapa, en el párrafo Aa.

 La segunda etapa (desmetilación) se realiza con HBr al 48 % o AlCl_3 o clorhidrato de piridinio.

5 El ejemplo no limitativo siguiente se describe con fines ilustrativos.

Preparación de 4'-cloro-4-hidroxibenzofenona

 En un matraz de 5 litros se introducen 510 g de cloruro de aluminio (3,82 moles) y después 3,5 l de cloruro de metileno seco y lentamente 430 g (4 moles) de anisol; se enfría para mantener la temperatura alrededor de 25°C y después se añaden gota a gota 600 g (3,44 moles) de cloruro de 4-clorobenzóilo; se lleva durante 6 horas a reflujo, se deja enfriar a unos 25°C y el medio de reacción se vierte sobre 5 kg de hielo y 0,5 l de HCl concentrado; se agita bien durante esta hidrólisis; se decanta la fase de cloruro de metileno, se lava una vez con agua y se transvasa a otro recipiente de 5000 cm^3 . El cloruro de metileno se evapora y se sustituye en el matraz por 2 litros de clorobenceno; se coloca un aparato Dean-Stark que se lleva a reflujo para deshidratar el medio. Una vez terminada esta operación, se enfría a unos 50°C y se añaden 800 g (6 moles) de cloruro de aluminio; se calienta durante hora y media a reflujo (reflujo muy ligero): la desmetilación evoluciona rápidamente; se enfría y se vierte el medio de reacción sobre 6 kg de hielo y 0,5 l de HCl

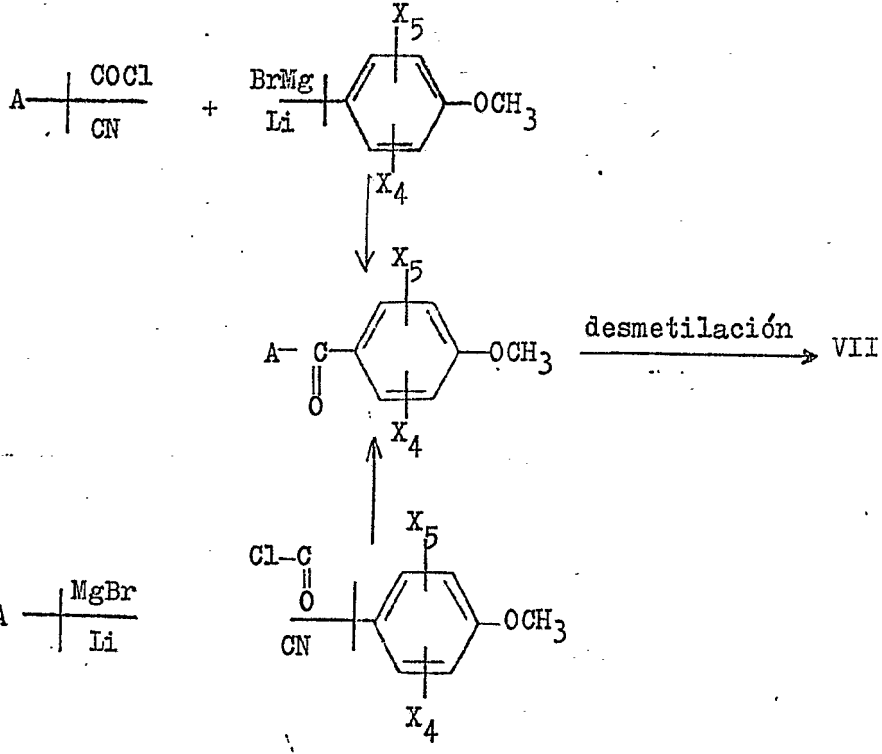


1 concentrado. Se agita durante hora y media y se filtra el precipitado. Este último se lava con agua y con cloruro de metileno y después se seca. P = 720 g; p.f. 178°C; rendimiento = 90 %.

5 β - Métodos que utilizan un organometálico

Se trata de utilizar los métodos descritos anteriormente en el párrafo Ab o más adelante en el párrafo Ba1 (organolitianos). Daremos un esquema de reacción que los resume y evidentemente un ejemplo no limitativo, a título ilustrativo.

10





1 Ejemplo no limitativo

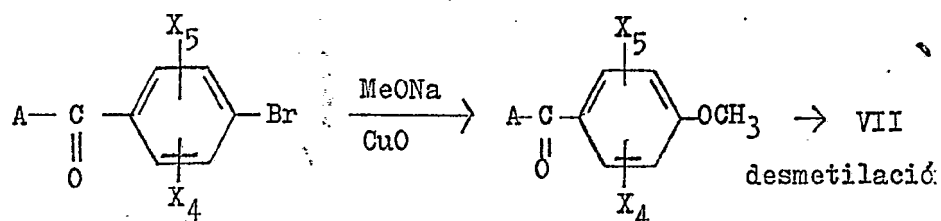
Preparación de 3'-trifluormetil-4-hidroxibenzofenona

5 Se enfrían a -70°C 0,15 moles (90 cm^3) de n-butil-litio en éter y se añaden gota a gota 34 g (0,15 moles) de 3-trifluormetilbromobenceno; se agita durante 5 minutos a -70°C después de la adición y, siempre a esta temperatura, se añaden 23 g (0,15 moles) de 4-metoxifenilcarboxilato sódico; se deja ascender la temperatura y se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se hidroliza, se extrae con éter, se lava la fase etérea con agua, se seca, se decolora y concentra. Queda un aceite que cristaliza en hexano. P = 32 g; rendimiento = 76 %; p.f. 65°C .

15 Para la desmetilación, se llevan a reflujo durante 30 minutos los 32 g precedentes más 170 g de clorhidrato de piridinio. Se deja enfriar, se recoge en HCl diluido (10 %) y se extrae con éter; la fase etérea se extrae con sosa 2N y se acidula. Precipita el producto. P.f. 129°C ; P = 28 g.

Y - Método utilizando un derivado bromado

20 Se trata de:



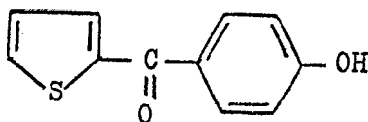


1

Ejemplo no limitativo

Preparación de 4-(α -tenoil)fenol

5



10

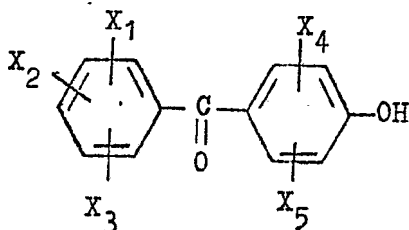
En un matraz de 250 cm³ se calienta durante 20 horas a reflujo una mezcla de 20 g de 4-(α -tenoil)bromobenceno, 4 g de CuO anhidro y 10 g de metilato sódico, todos ellos en 130 cm³ de metanol anhidro. A la mañana siguiente se filtra y se evapora el metanol. Se obtienen 15,3 g de 4-(α -tenoil)anisol (p.f. 73°C) que se desmetilan con cloruro de aluminio en clorobenceno como se ha descrito anteriormente; se obtienen 13 g del fenol deseado. Rendimiento = 85 %; p.f. 86°C.

15

δ - Caso particular

Obtención de:

20



25

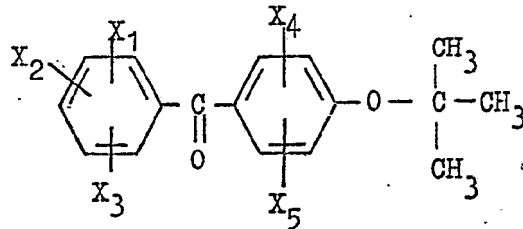
donde por lo menos dos de los sustituyentes son grupos metoxi.

En la primera etapa, el éter seleccionado no puede ser un éter metílico y por lo tanto se sintetiza por uno de los tres métodos precedentes (α , β o γ) un éter terc-butíli-



1 co:

5



a partir del cual se regenera fácilmente (con APTS, por ejemplo) la hidroxicetona VII (metoxilada en X₁, X₂ o X₃)

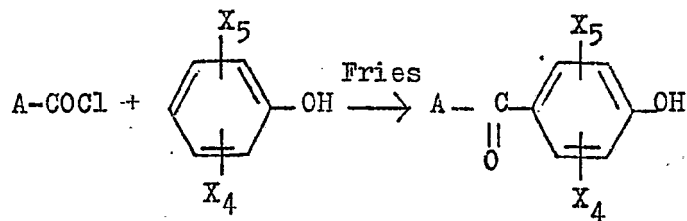
ε- Métodos que no pasan por el éter

10

Se aporta la función OH de VII.

ε₁: directamente según

15

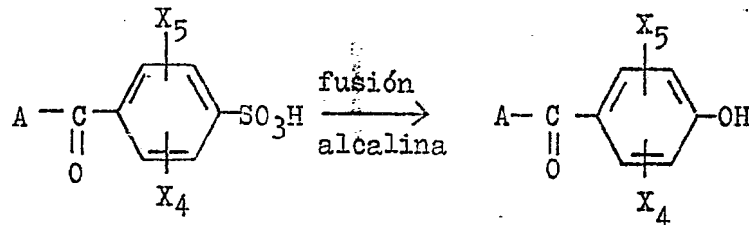


Este método conduce a excelentes rendimientos cuando A = alquilo.

20

ε₂: por intermedio de una función ácido sulfónico

25

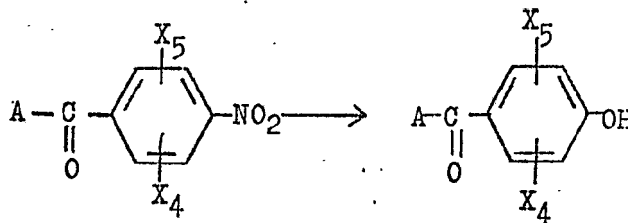




1

ϵ_3 : por intermedio de una función NO_2

5



10

Este último método es interesante como tal, por una parte y para preparar igualmente un producto acabado (de estructura I) con un grupo OH como sustituyente (X_1 , X_2 o X_3 de A por ejemplo), por otra parte. Ha sido recordado varias veces e ilustrado más adelante mediante dos ejemplos.

Ejemplo no limitativo

Preparación de 4'-cloro-4-hidroxibenzofenona

15

En un matraz de 500 cm^3 se introducen 250 cm^3 de DMSO, 4,8 g (0,2 moles) de NaH; se lleva a 70°C durante una hora (hasta que la solución es transparente). Entonces se añade gota a gota una solución de 24,2 g (0,2 moles) de benzaloxima en 100 cm^3 de dimetilsulfóxido. Se mantiene a 70°C durante una hora y después se deja enfriar a 15°C ; entonces se añade una solución de 26 g (0,1 moles) de 4'-cloro-4-nitrobenzofenona en 150 cm^3 de DMSO. Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente y después se vierte sobre agua acidulada. Se extrae con éter y después el éter se extrae con sosa 2N. Se acidula y precipita el producto. P = 15 g; rendimiento = 65 %; p.f. 178°C .

25



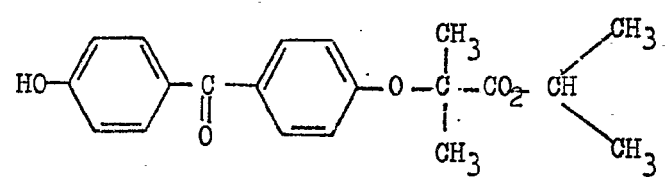
190

1

Otro ejemplo no limitativo

Preparación de 2-[4-(4-hidroxibenzoil)fenoxi]-2-metilpropionato de isopropilo

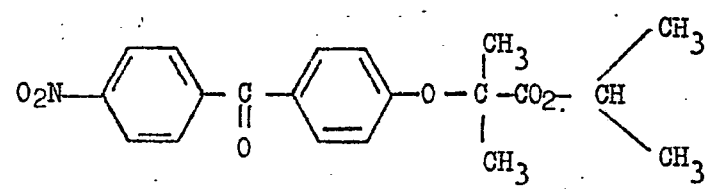
5



10

El método operatorio es idéntico al anterior; sin embargo, para evitar la saponificación de la función éster sobre el compuesto de partida de fórmula:

15



20

éste se disuelve en dimetilsulfóxido a +8°C y la sal de sodio de la benzaldoxima en suspensión en dimetilsulfóxido (primera etapa de la preparación) se agrega poco a poco con una espátula. El tratamiento es idéntico al indicado en el ejemplo precedente y el producto esperado se obtiene con un rendimiento del 76 %; p.f. 124°C.

25

En la Tabla IV dada a continuación se han resumido todas las hidroxicetonas utilizadas, su forma de obtención y se han precisado cuales son originales.



1 B - Acceso a los compuestos de fórmula I por intermedio de productos de función carboxílica potencial

La función carboxílica potencial seleccionada es un aldehído "isobutírico" que se protege en forma de acetal:

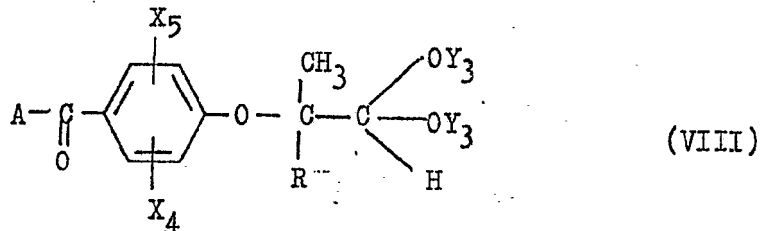


(donde Y₃ es un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente C₂H₅.) para hacer aplicables los procedimientos a) y b) siguientes:

10 Ba1 - Procedimientos que utilizan un compuesto organometálico

Se utiliza la propiedad que tienen los organometálicos, según su naturaleza, de dar cetonas cuando se les hace reaccionar con un nitrilo, un cloruro de ácido o una sal de ácido carboxílico: así se obtienen cetonas intermedias de fórmula:

15



20

Por hidrólisis del acetal VIII se regenera el aldehído que se oxida al ácido, siendo a continuación sometido el ácido a reacciones de esterificación o de amidificación.

Método Ba1

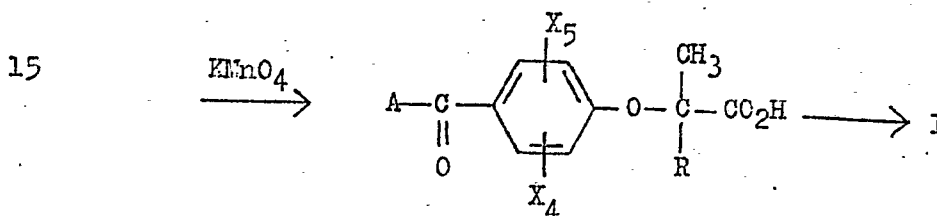
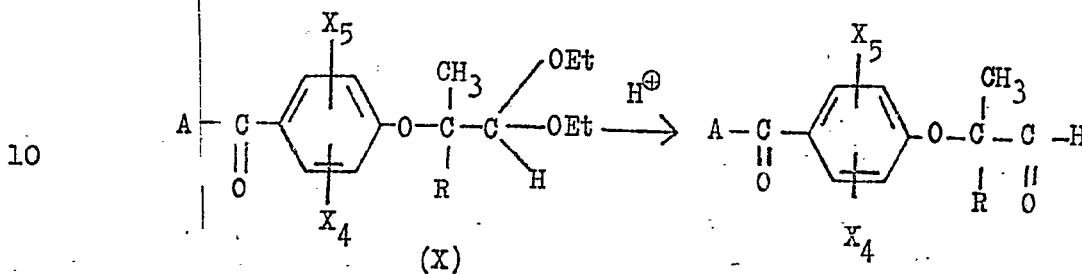
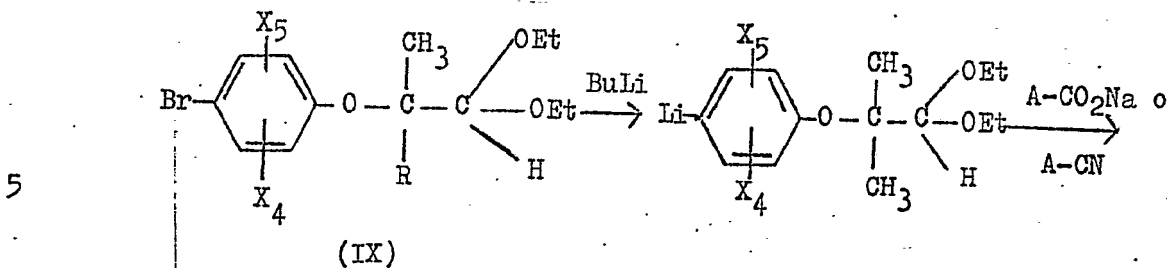
25

Empleo de un organolitiano.

Los mecanismos de reacción están resumidos a continua-



1 ción (con $Y_3 = C_2H_5$).



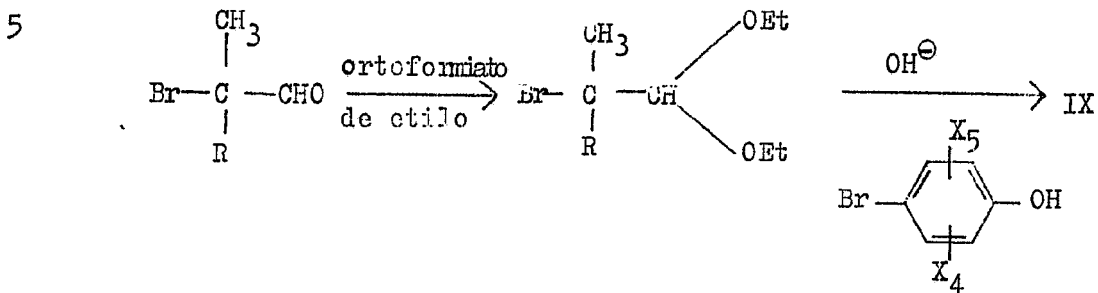
20 El compuesto IX es litiado por butil-litio en éter a una temperatura comprendida entre $-70^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$ y el producto así obtenido se hace reaccionar con la sal sódica del ácido ACO_2H (o el nitrilo correspondiente) a la temperatura ambien-

25 te; así se obtiene la cetona X que se trata en medio ácido, y libera una cetona-aldehído que se oxida con permanganato potásico; el ácido obtenido es esterificado o amidificado



1 según los procedimientos descritos anteriormente.

Los compuestos IX son originales y se obtienen clásicamente según el esquema de reacción siguiente:



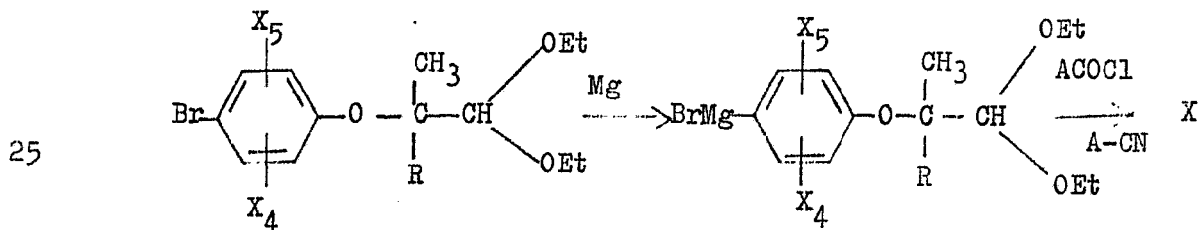
10 Como ya se ha señalado anteriormente (en el punto Ab), por este método se pueden obtener directamente compuestos X para los cuales



20 donde X_1, X_2 o $X_3 = \text{NH}_2$ u OH ; estos últimos se obtienen a partir del derivado nitrado correspondiente (X_1, X_2 o $X_3 = \text{NO}_2$).

20 Método Ba2

Empleo de un organomagnésiano





1 donde $X_0 = O$ e Y / OH ; se obtienen los derivados de 1,3-dio-
xolanilo y no se puede volver a los ácidos correspondientes
($Y = OH$) por saponificación del "éster-dioxolano" (por ejem-
5 plo). En efecto, hay que detenerse en la sal alcalina
($X_0 = -O(CH_2)_2O-$, $Y = OK, ONa$) porque la acidulación de es-
ta última abre el ciclo de dioxolano anteriormente formado
para regenerar el ácido-cetona.

10

15

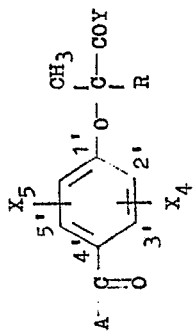
20

25



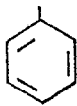
100

TABLA I



P.f. (°C) u otra
característica
física si está in-
dicada

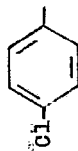
Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
----------	-----------------	---	----------------	----------------	---	---	---



88

A-1

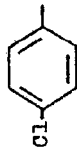
10



153

A-2

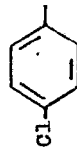
15



162

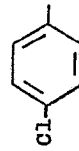
A-3

20



163

A-4



170

A-5

25

OH

CH₃

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

OH

CH₃

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

OCH₃

CH₃

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

OC₂H₅

CH₃

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H



-N

CH₃

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

H

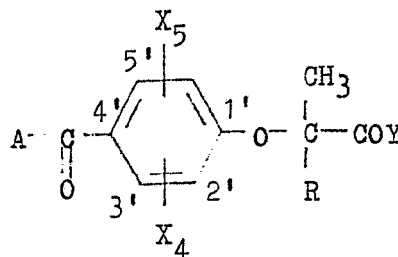
H

H

H

160

1
5
TABLA I



<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>
10 A-1	88		H	H	CH ₃	OH
15 A-2	153		H	H	CH ₃	OH
A-3	162		H	H	CH ₃	OC ^H ₃
20 A-4	163		H	H	CH ₃	OC ^H ₂ H ₅
25 A-5	170		H	H	CH ₃	



0Y

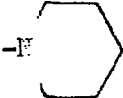
	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. (°C) u otra característica física si está indicada.</u>
	H	CH ₃	OH	130
	H	CH ₃	OH	135
I	H	CH ₃	OCH ₃	89
I	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	79
I	H	CH ₃	- 	160

TABLA I (continuación)

P.f. (°C) u otra característica física si está indicada.

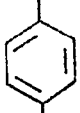
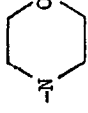

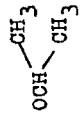
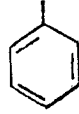

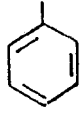
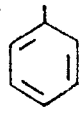

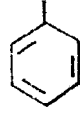
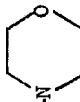

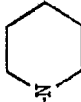
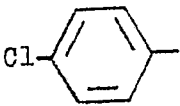
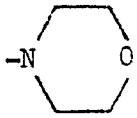
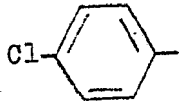
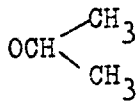
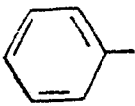
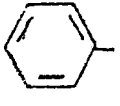
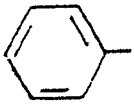
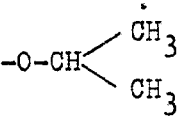
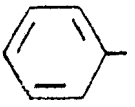
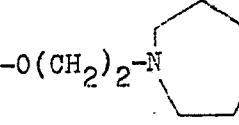
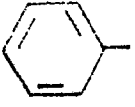
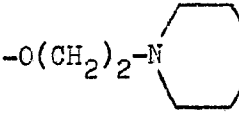
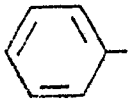
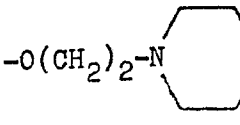
Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada.
5	A-6		H	H	CH ₃		148
10	A-7		H	H	CH ₃		80
15	A-8		H	H	CH ₃	OCH ₃	58
20	A-9		H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	87
20	A-10		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	84
25	A-11		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 100
25	A-12		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 118
25	A-13		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 115

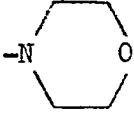
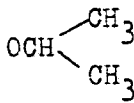
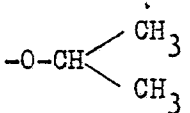
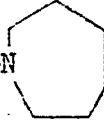
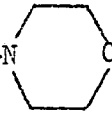
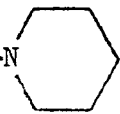
TABLA I (continuación)

1

	Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
5	A-6	171		H	H	CH ₃	
10	A-7	178		H	H	CH ₃	
	A-8	180		H	H	CH ₃	OCH ₃
15	A-9	186		H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅
20	A-10	190		H	H	CH ₃	
	A-11	208		H	H	CH ₃	
	A-12	209		H	H	CH ₃	
25	A-13	211		H	H	CH ₃	

I (continuación)

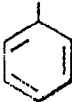
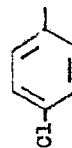

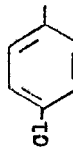

P.f. (°C) u otra característica física si está indicada

X_4	X_5	R	Y	
H	H	CH ₃		148
H	H	CH ₃		80
H	H	CH ₃	OCH ₃	58
H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	87
H	H	CH ₃		84
H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 100
H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 118
H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 115



10 FEB 1978

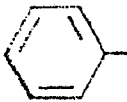
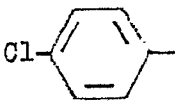
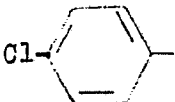
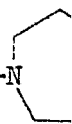
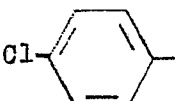
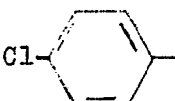
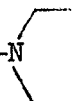
TAB. A I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
10	A-14		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{matrix}$	maleato 62
	A-15		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{matrix}$	135
5	A-16		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{matrix}$	fumarato 122
20	A-17		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{matrix}$	HCl 104
25	A-18		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{matrix}$	fumarato 116

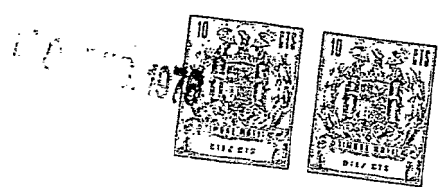
1

5

TAB. A I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	
10	A-14	212		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N<
	A-15	217		H	H	CH ₃	-OCl
5	A-16	229		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N< 
20	A-17	230		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N<
	A-18	231		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N< 

25



P.f. (°C) u otra
característica
física si está
indicada

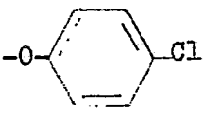

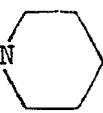
R	Y		
CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	maleato	62
CH ₃			135
CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato	122
CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	HCl	104
CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N 	fumarato	116



TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-19	238		H	H	CH ₃	-O-CH ₂ -	144 HCl
A-20	239		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N	145 HCl
A-21	253		3'-CH ₃	H	CH ₃	-O-CH	p.e. 220°C/0,01 mm Hg
A-22	259		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₃ -O-C	Claceite
A-23	328		H	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -N	fumarato 176

1

5

10

15;

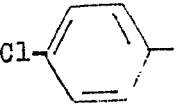
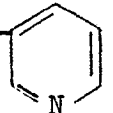

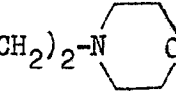
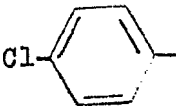
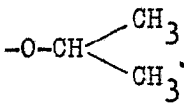

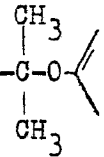
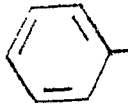

20

25

1

5

TAB. A I (continuación)

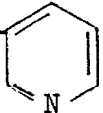

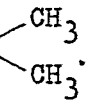
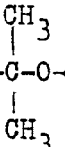
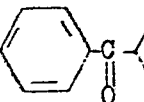
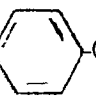

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
A-19	238		H	H	CH ₃	-O-CH ₂ -  , HCl
A-20	239		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -N  , HCl
15; A-21	253		3'-CH ₃	H	CH ₃	-O-CH 
A-22	259		H	H	CH ₃	-O(CH ₂) ₃ -O ₂ C 
20 A-23	328		H	H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -N 

25



uación)

P.f. (°C) u otra
característica
física si está
indicada









X_5	R	Y	
H	CH ₃	-O-CH ₂ -  ,	HCl 144
H	CH ₃	-O(CH ₂) ₂ -  ,	HCl 145
$\frac{1}{3}$ H	CH ₃	-O-CH 	p.e. 220°C/0,01 mm Hg
H	CH ₃	-O(CH ₂) ₃ -O ₂ C-C  -O  -C(=O)-  -Cl	aceite
H	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 176



1

5

TABLA I (continuación)

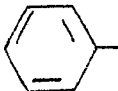

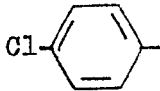
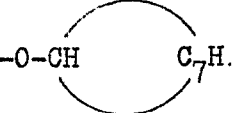
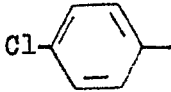
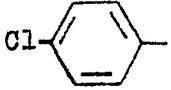
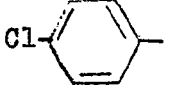
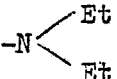
Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
10	A-24		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	oxalato 125
	A-25		H	H	CH ₃	-O-CH 	C ₇ H ₁₄ 90
15	A-26		H	H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅	47
	A-27		H	H	CH ₃	-SEt	49
20	A-28		H	H	CH ₃	-N 	117

25

1

5


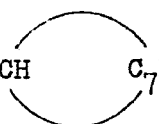
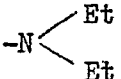
TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10 A-24	340		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 
A-25	384		H	H	CH ₃	-O-CH  C ₇ H.
15 A-26	385		H	H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅
A-27	386		H	H	CH ₃	-SEt
20 A-28	387		H	H	CH ₃	-N 

25



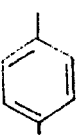
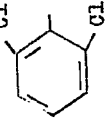
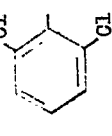
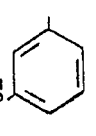
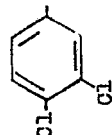
ación)

<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. (°C) u otra característica física si está indicada</u>
H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	oxalato 125
H	CH ₃	-O-CH 	90
H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅	47
H	CH ₃	-SEt	49
H	CH ₃	-N 	117



10 FEB. 1976

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-29	388		H	H	CH ₃	-OC ₈ H ₁₇	n _D ²⁰ = 1,535
A-30	401		H	H	CH ₃	OH	196
A-31	402		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	115
A-32	403		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	79
A-33	404		H	H	CH ₃	OH	155

1

5

10

15

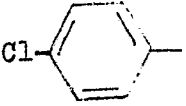
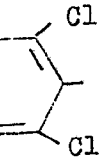
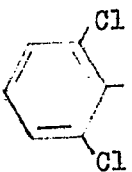
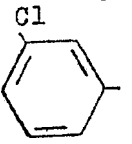
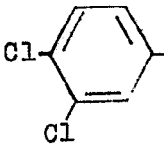
20

25

1

5

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10 A-29	388		H	H	CH ₃	-OC ₈ H ₁₇
A-30	401		H	H	CH ₃	OH
15 A-31	402		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
A-32	403		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
20 A-33	404		H	H	CH ₃	OH

25



10 FEB. 1976

nuación)

P.f. (°C) u otra
característica
física si está
indicada

X_4	X_5	R	Y	
H	H	CH ₃	-OC ₈ H ₁₇	$n_D^{20} = 1,535$
H	H	CH ₃	OH	196
H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	115
H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	79
H	H	CH ₃	OH	155



1

5

TABLE I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-34	405		H	H	CH ₃	-O-CH<CH ₃ CH ₃	69
A-35	406		H	H	CH ₃	OH	121
A-36	507		H	H	CH ₃	OH	182
A-37	512		3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	-O-CH<CH ₃ CH ₃	67
A-38	517		3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	OH	92

10

15

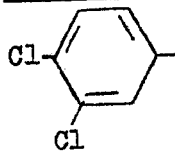
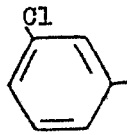
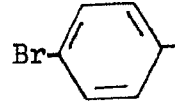
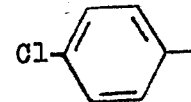
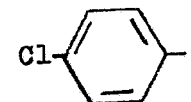
20

25

1

5

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10 A-34	405		H	H	CH ₃	-O-CH<
A-35	406		H	H	CH ₃	OH
15 A-36	507		H	H	CH ₃	OH
A-37	512		3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	-O-CH<
20 A-38	517		3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	OH

25

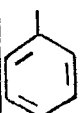
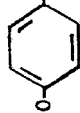
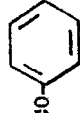
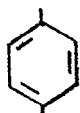
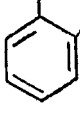


TABLA I (continuación)

X_4	X_5	R	Y	P.f. ($^{\circ}$ C) u otra característica física si está indicada
H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	69
H	H	CH ₃	OH	121
H	H	CH ₃	OH	182
3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	67
3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	OH	92

170 FEB 1976

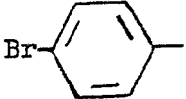
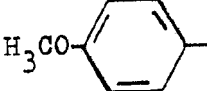
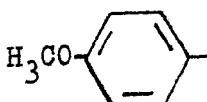
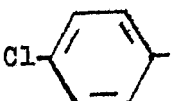
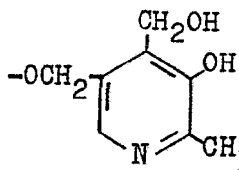
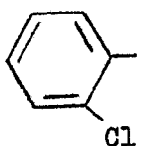
TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada.
10	A-39		H	H	CH ₃	-O-CH<CH ₃ >CH ₃	98
15	A-40		H	H	CH ₃	OH	144
15	A-41		H	H	CH ₃	-O-CH<CH ₃ >CH ₃	95
20	A-42		H	H	CH ₃	-OCH ₂ -<CH<CH ₃ >CH ₂ OH</>	130
25	A-43		H	H	CH ₃	OH	114

1

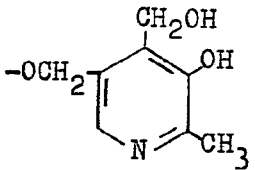
5

TABLA I (continuación)

	Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10	A-39	518		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
	A-40	573		H	H	CH ₃	OH
15	A-41	573A		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
20	A-42	575		H	H	CH ₃	-OCH ₂ 
25	A-43	590		H	H	CH ₃	OH



continuación)

X_4	X_5	R	Y	P.f. ($^{\circ}$ C) u otra característica física si está indicada
H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	98
H	H	CH ₃	OH	144
H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	95
H	H	CH ₃	-OCH ₂ 	130
H	H	CH ₃	OH	114



1

5

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-44	602		H	H	CH ₃	OH	129
A-45	606		H	H	CH ₃	OH	182
A-46	606A		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	120
A-47	607		H	H	CH ₃	OH	126
A-48	611		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	120

15

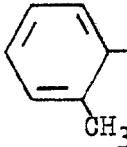
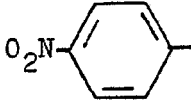
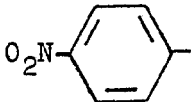
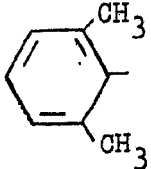
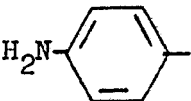
20

25

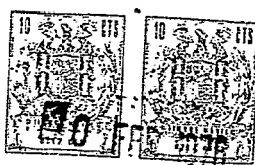
1

5

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10 A-44	602		H	H	CH ₃	OH
A-45	606		H	H	CH ₃	OH
15 A-46	606A		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \cdot \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
A-47	607		H	H	CH ₃	OH
20 A-48	611		H	H	CH ₃	-OCH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \cdot \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$

25

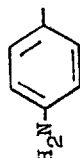


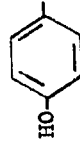
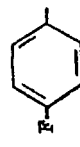


n)

i	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
	CH ₃	OH	129
	CH ₃	OH	182
	CH ₃	$\text{-O-CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	120
	CH ₃	OH	126
	CH ₃	$\text{-OCH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	120



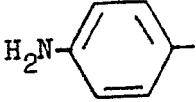
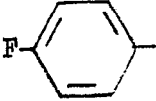
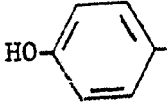
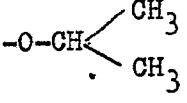
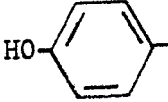
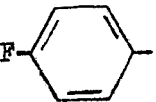
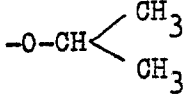
5: TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
10 A-49	618		H	H	CH ₃	OH	158
A-50	619		H	H	CH ₃	OH	160
15: A-51	627		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	124
A-52	634		H	H	CH ₃	OH	192
20 A-53	-		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃) ₂	68

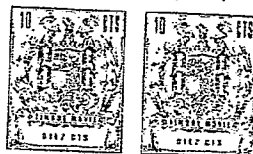
1

5:

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10 A-49	618		H	H	CH ₃	OH
A-50	619		H	H	CH ₃	OH
15: A-51	627		H	H	CH ₃	
A-52	634		H	H	CH ₃	OH
20 A-53	-		H	H	CH ₃	

25



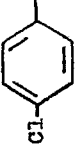
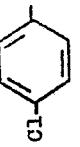


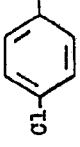
ación)

<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. (°C) u otra característica física si está indicada</u>
H	CH ₃	OH	158
H	CH ₃	OH	160
H	CH ₃	$\text{-O-CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	124
H	CH ₃	OH	192
H	CH ₃	$\text{-O-CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	68



1

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-54	398		H	H	H	OH	146
A-55	399		H	H	H	-O-CH(CH ₃) ₂	97
A-55 bis	624		2'-CH ₃	6'-CH ₃	CH ₃	OH	120
A-56	632		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	70
A-57	643		H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	77

10

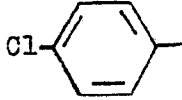
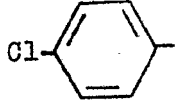
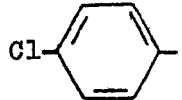
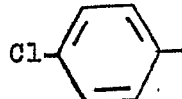
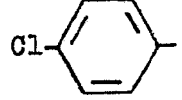
20

25

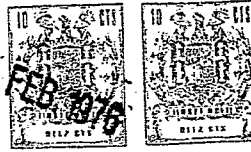
1

TABLA I (continuación)

5

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
A-54	398		H	H	H	OH
A-55	399		H	H	H	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
A-55 bis	624		2'-CH ₃	6'-CH ₃	CH ₃	OH
A-56	632		H	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
A-57	643		H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃

25

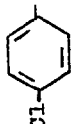
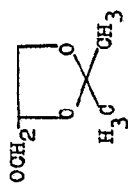

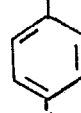
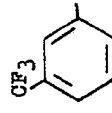


tinuación)

<u>4</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
	H	H	OH	146
	H	H	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	97
CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	OH	120
	H	CH ₃	-O-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	70
H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	77

10 FEB 1954

TABLA I (continuación)

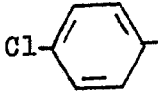
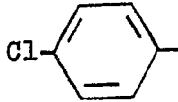
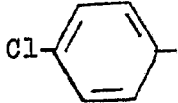
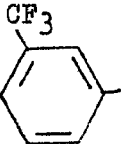
Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica si ca si está indicada cada
10 A-58	644		H	H	CH ₃	OCH ₂ 	176
15 A-59	-		H	H	CH ₃	OH OCH ₂ CHCH ₂ OH	n _D ²⁰ = 1,5535
A-60	645		H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	90
20 A-61	642		H	H	CH ₃	OH	108

25

1

5

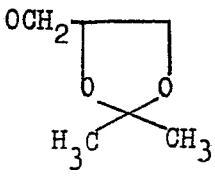
TABLA I (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>—</u>
10	A-58	644		H	H	Cl
15	A-59	-		H	H	Cl
	A-60	645		H	H	Cl
20	A-61	642		H	H	Cl

25



TABLA I (continuación)

A	X_4	X_5	R	Y	P.f. ($^{\circ}$ C) u otra característica física si está indicada
	H	H	CH_3		176
	H	H	CH_3	OH OCH_2CHCH_2OH	$n_D^{20} = 1,5535$
	H	H	CH_3	$O(CH_2)_2CON(CH_3)_2$	90
	H	H	CH_3	OH	108

120 FEB 1977

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
10	A-62		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	n _D ²⁰ = 1,516
	A-63		H	H	CH ₃	OH	129
15	A-64		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	38
	A-65		H	H	CH ₃	OH	-
20	A-66		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-

1

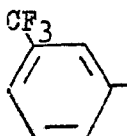
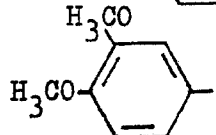
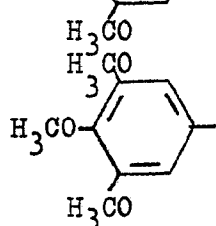
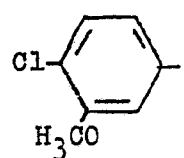
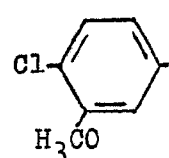
5

25

1

5

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	
10	A-62	641		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
	A-63	-		H	H	CH ₃	OH
15	A-64	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
	A-65	-		H	H	CH ₃	OH
20	A-66	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂

25

170 FEB 1976



(continuación)

X_4	X_5	R	Y	P.f. ($^{\circ}\text{C}$) u otra característica física si está indicada
H	H	CH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$n_D^{20} = 1,516$
H	H	CH_3	OH	129
H	H	CH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	38
H	H	CH_3	OH	-
H	H	CH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	-

120 FEB 1970

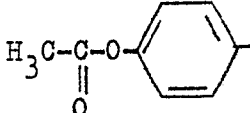
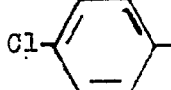

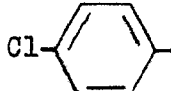
TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si esta indicada
10	A-67	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCC(=O)O</chem>	H	H	CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	85
	A-68	 <chem>CC(C)(O)O</chem>	H	H	CH ₃	OH	-
	A-69	 <chem>CC(C)(O)O</chem>	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
15	A-70	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)</chem>	H	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ -N ⁺ (Et) ₂	64
	A-71	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)</chem>	H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₃ -CON ⁺ (Me) ₂	92
20	A-72	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)</chem>	H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	55

1

5

TABLA I (continuación)

	Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y
10	A-67	635		H	H	CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂
	A-68	559	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	CH ₃	OH
	A-69	538	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
15	A-70	637		H	H	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \swarrow E \\ \searrow E \end{matrix}$
	A-71	639		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₃ -CON \leftarrow
20	A-72	-		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃

25



a)

Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
3 -OCH(CH ₃) ₂	85
3 OH	-
3 OCH(CH ₃) ₂	-
3 -NH(CH ₂) ₂ -N $\begin{matrix} \swarrow \text{Et} \\ \searrow \text{Et} \end{matrix}$	64
3 -O-(CH ₂) ₃ -CON $\begin{matrix} \swarrow \text{Me} \\ \searrow \text{Me} \end{matrix}$	92
3 -O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	55



10 FEB. 1976

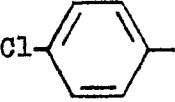
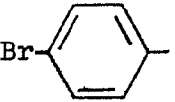
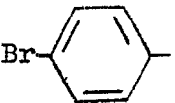
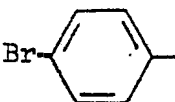
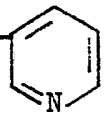
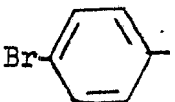

TABLA I (continuación)

Producto	Número de Clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-73	-		H	H	CH ₃	-O-CH(C ₂ H ₅) ₂	67
A-74	-		H	H	CH ₃	-O-CH(OH)(CH ₂) ₂ CH ₃	82
A-75	-		H	H	CH ₃	-O-C ₈ H ₁₇	38
A-76	-		H	H	CH ₃	-O-CH ₂ -	114 HCL
A-77	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N-	138 HCL

I

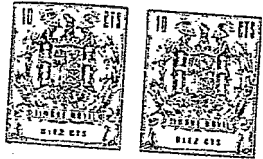
5

TABLA I (continuación)

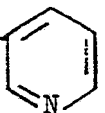

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	
10	A-73	-		H	H	CH ₃	-O-CH(C ₂ H ₅) ₂
	A-74	-		H	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
15	A-75	-		H	H	CH ₃	-O-C ₈ H ₁₇
	A-76	-		H	H	CH ₃	-O-CH ₂ - 
20	A-77	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 

25

30 FEB. 1976


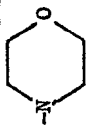
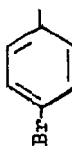
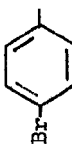



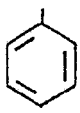
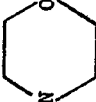


ción)

R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
CH ₃	-O-CH(C ₂ H ₅) ₂	67
CH ₃	-O-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	82
CH ₃	-O-C ₈ H ₁₇	38
CH ₃	-O-CH ₂ - 	HCl 114
CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	HCl 138

130 FEB 1976

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P. f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-78	-		H	H	CH ₃		160
A-79	-		H	H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅	37
A-80	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	HCl higroscópico
A-81	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	HCl 125
A-82	272		H	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N 	fumarato 110

1

5

10

15

20

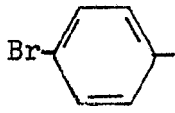
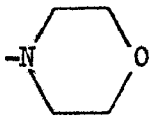
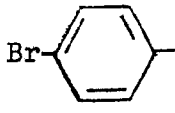
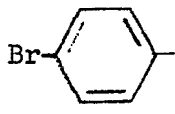

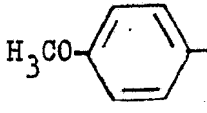
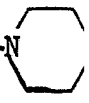

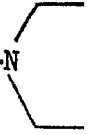
;

25

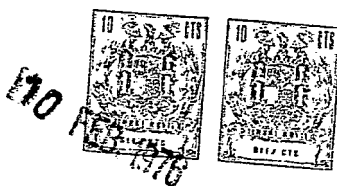
1

5

TABLA I (continuación)

<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>
A-78	-		H	H	CH ₃	
A-79	-		H	H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅
A-80	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 
A-81	-		H	H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 
A-82	272		H	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N 

25



continuación)

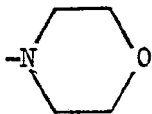
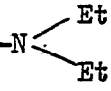
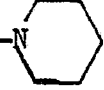
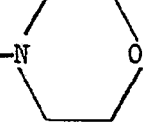
ζ_5	R	Y	P. f. ($^{\circ}$ C) u otra característica física si está indicada	
H	CH ₃			160
H	CH ₃	-O-C ₁₂ H ₂₅		37
H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	HCl	higroscópico
H	CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -N 	HCl	125
H	H	-O-(CH ₂) ₂ -N 	fumarato	110



TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C) u otra característica física si está indicada
A-83	391	ciclohexilo	H	H	CH ₃	OH	148
A-84	390	ciclohexilo	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	67
A-85	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-C ₁₂ H ₂₅	38
A-86	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	74
A-87	-	4-ClC ₆ H ₄	2 ¹ -CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂	70

1

5:

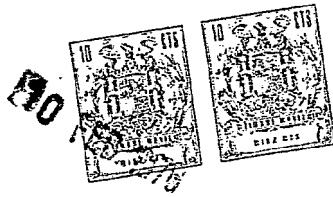
TABLA I (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>
10	A-83	391	ciclohexilo	H	H	CH ₃	OH
	A-84	390	ciclohexilo	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂
	A-85	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-C ₁₂ H ₂₅
	A-86	-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	CH ₃	O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅
	A-87	-	4-ClC ₆ H ₄	2'-CH ₃	6'-CH ₃	CH ₃	O-CH(CH ₃) ₂

15

20

25



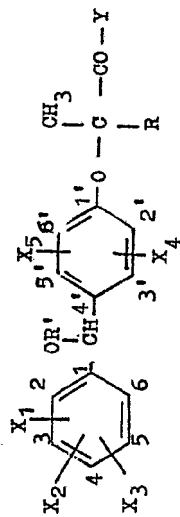
nuación)


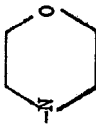
P.f. (°C) u otra
característica
física si está
indicada

<u>i</u>	<u>Y</u>	
I ₃	OH	148
I ₃	O-CH(CH ₃) ₂	67
I ₃	O-C ₁₂ H ₂₅	38
I ₃	O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	74
I ₃	O-CH(CH ₃) ₂	70



TABLA II

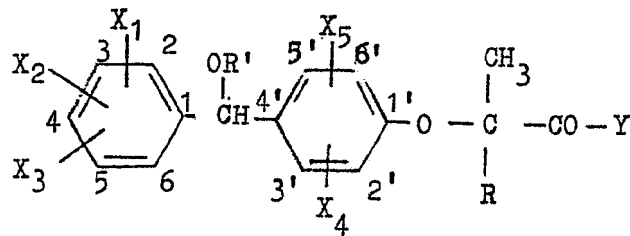


Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-1 (a)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-2 (b)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-3 (c)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-4 (d)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-5	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	COCH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-6	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃
B-7	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
B-8	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-9	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	

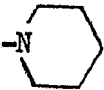
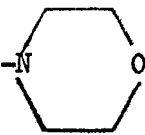
1

5

TABLA II

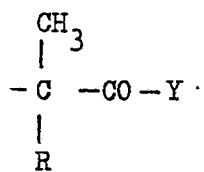


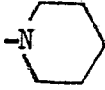

10

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-1 (a)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-2 (b)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-3 (c)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-4 (d)	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-5	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	COCH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-6	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃
B-7	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
B-8	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-9	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	

20

25



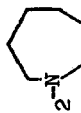
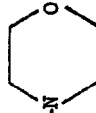
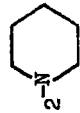
R'	Y
H	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
H	OH
CH_3	OH
CH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
COCH_3	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
H	OCH_3
H	OC_2H_5
H	
H	



1

5

TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
10	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-11	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃
B-12	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
B-13	H	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
15	H	H	H	H	H	CH ₃	H	 O(CH ₂) ₂ -N fumarato
B-15	H	H	H	H	H	CH ₃	H	 O(CH ₂) ₂ -N fumarato
20	H	H	H	H	H	CH ₃	H	 O(CH ₂) ₂ -N fumarato
B-17	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ maleato

25

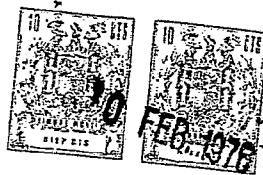
1

5

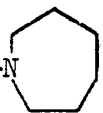
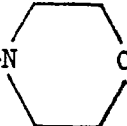

TABLA II (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>X₃</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>
10	B-10	H	H	H	H	H	CH ₃	H
	B-11	H	H	H	H	H	CH ₃	H
	B-12	H	H	H	H	H	CH ₃	H
	B-13	H	H	H	H	H	CH ₃	H
15	B-14	H	H	H	H	H	CH ₃	H
	B-15	H	H	H	H	H	CH ₃	H
20	B-16	H	H	H	H	H	CH ₃	H
	B-17	H	H	H	H	H	CH ₃	H

25



(continuación)

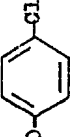

X_5	R	R'	Y
H	CH ₃	H	OH
H	CH ₃	H	OCH ₃
H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅
H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  fumarato
H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  O fumarato
H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  fumarato
H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ maleato



1

5

TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-18	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-19	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	 O(CH ₂) ₂ -N(CH ₂) ₂ fumarato
B-20	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ , HCl
B-21	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-22	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	ciclooctiloxi
B-23	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₁₁ CH ₃
B-24	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
B-25	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-26	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-27	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-28	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-29	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-30	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH

10

15


20

25

1

5

TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	
B-18	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	
B-19	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂)
B-20	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂)
B-21	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃)
B-22	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	cicloc
B-23	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂)
B-24	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂)
B-25	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-26	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-27	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃)
B-28	2-Cl	6-Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃)
B-29	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-30	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH

25



uación)

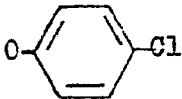

R	R'	Y
CH ₃	H	
CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ -N  fumarato
CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ , HCl
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	ciclooctiloxi
CH ₃	H	O(CH ₂) ₁₁ CH ₃
CH ₃	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃
CH ₃	H	OH
CH ₃	CH ₃	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	CH ₃	OH



TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-31	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-32	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-33	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-34 (e)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-35	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-36 (f)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-37	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OH
B-38	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-39 (g)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-40 (h)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-41	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-42	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-43	2-OH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-44	2-OH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-45	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-46	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-47	2-OH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	OH

1

5

10

15

20

25

1

5

TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	
B-31	3-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-32	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
10 B-33	3-Cl	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-34 (e)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-35	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH
B-36 (f)	4-Br	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-37	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OH
15 B-38	4-Cl	H	H	3'-CH ₃	5'-CH ₃	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-39 (g)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-40 (h)	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-41	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-42	2-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
20 B-43	2-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-44	2-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-45	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-46	4-NO ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
25 B-47	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	OH



tinuación)

R	R'	Y
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	CH ₃	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
¹ / ₃ CH ₃	H	OH
₃ CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH
CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
CH ₃	H	OH

30 FEB 1978

Tabla II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	R'	Y
B-48	4-NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-49	4-NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-50	4-F	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-51	4-F	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-52	4-OH	H	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-53	4-OH	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-54	4-Cl	H	H	H	H	H	H	OH
B-55	4-Cl	H	H	H	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂
B-56	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-57	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂
B-58	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃
B-59	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH
B-60	4-Cl	H	H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂
B-61	3-CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OH

1

5

15

20

25

1

5

TABLA II (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>X₃</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>
	B-48	4-NH ₂	H	H	H	H
10	B-49	4-NH ₂	H	H	H	H
;	B-50	4-F	H	H	H	H
	B-51	4-F	H	H	H	H
	B-52	4-OH	H	H	H	H
	B-53	4-OH	H	H	H	H
15	B-54	4-Cl	H	H	H	H
	B-55	4-Cl	H	H	H	H
	B-56	4-Cl	H	H	H	H
20	B-57	4-Cl	H	H	H	H
	B-58	4-Cl	H	H	H	H
	B-59	4-Cl	H	H	H	H
	B-60	4-Cl	H	H	H	H
25	B-61	3-CF ₃	H	H	H	H

20 FEB 1976

TABLA II (continuación)

X_3	X_4	X_5	R	R'	Y
H	H	H	CH ₃	H	OH
H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
H	H	H	CH ₃	H	OH
H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
H	H	H	CH ₃	H	OH
H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂
H	H	H	CH ₃	H	OCH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
H	H	H	CH ₃	H	OC(CH ₃) ₃
H	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH
H	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂
H	H	H	CH ₃	H	OH



TABLA II (continuación)

Producto	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R	H'	Y
B-62	3-CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-63	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	OH
B-64	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂
B-65	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OH
B-66	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂

Notas: (a): n_D²⁰ = 1,5428; (b): p.f. 132°C; (c): p.f. 99°C; (d): n_D²⁰ = 1,5532; (e): p.f. 122°C; (f): n_D²⁰ = 1,550; (g): p.f. 120°C; (h): n_D²⁰ = 1,543.

1

5

TABLA II (continuación)

	<u>Producto</u>	<u>X₁</u>	<u>X₂</u>	<u>X₃</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>
10	B-62	3-CF ₃	H	H	H	H	CH ₃	H OCH(
	B-63	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H OH
	B-64	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	H OCH(
	B-65	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H OH
	B-66	3-OCH ₃	4-Cl	H	H	H	CH ₃	H OCH(

15 Notas: (a): $n_D^{20} = 1,5428$; (b): p.f. 132°C; (c): p.f. 99°C; (d): $n_D^{20} = 1,553$
 (f): $n_D^{20} = 1,550$; (g): p.f. 120°C; (h): $n_D^{20} = 1,543$.

20

25



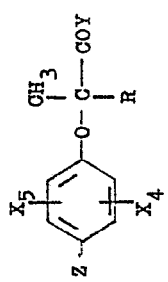
n)

R'	Y
H	OCH(CH ₃) ₂
H	OH
H	OCH(CH ₃) ₂
H	OH
H	OCH(CH ₃) ₂

(d): $n_D^{20} = 1,5532$; (e): p.f. 122°C;

10 FEB 1970
10 FEB 1970

TABLA III

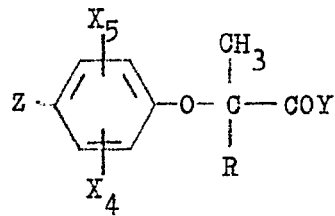


Produccio	Número de clave	Z	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (oc)
15	G-1		H	H	CH ₃	OK	-
20	G-2		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
25	G-3		H	H	CH ₃	OH	162

1

5

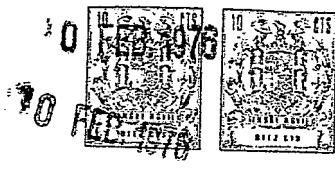
TABLA III



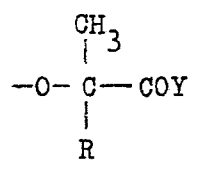
10

<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>Z</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	
15 C-1	-		H	H	CH ₃	OK
20 C-2	-		H	H	CH ₃	OCF
C-3	574		H	H	CH ₃	OH

25



II



<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. (°C)</u>
H	H	CH ₃	OK	-
H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
H	H	CH ₃	OH	162



1

5 TABLA III (continuación)

Producto	Número de clave	Z	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C)
C-4	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	67
C-5	-		H	H	CH ₃	OH	-
C-6	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
C-16	640		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
C-7	491		H	H	CH ₃	OH	156

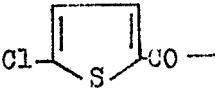


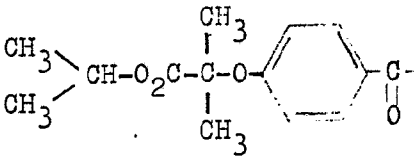
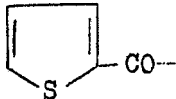
20

25

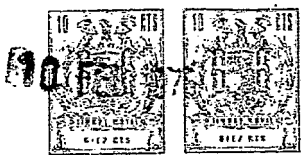
1

5

TABLA III (continuación)

<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>Z</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>—</u>
10 C-4	-		H	H	CH ₃	OCH
C-5	-		H	H	CH ₃	OH
15 C-6	-		H	H	CH ₃	OC
C-16	640		H	H	CH ₃	OC
20 C-7	491		H	H	CH ₃	OH

25



.6n)

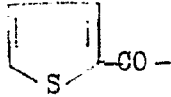
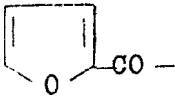
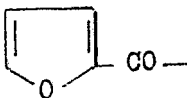
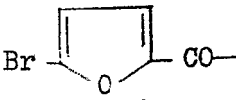
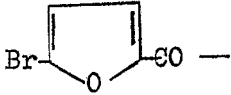
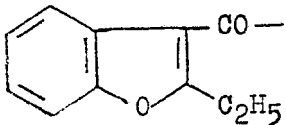
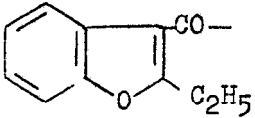
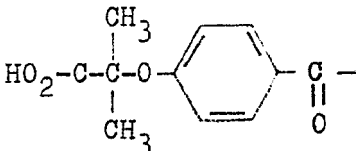
<u>X₅</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>P.f. (°C)</u>
H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	67
H	CH ₃	OH	-
H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
H	CH ₃	OH	156



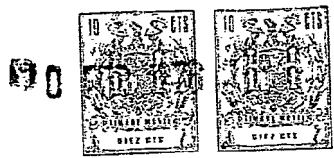
TABLA III (continuación)

Producto	Número de clave	Z	X ₄	X ₅	R	Y	P.f. (°C)
C-8	493		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	63
C-9	515		H	H	CH ₃	OH	131
C-10	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
C-11	-		H	H	CH ₃	OH	-
C-12	541		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
C-13	612		H	H	CH ₃	OH	132
C-14	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	n _D ²⁰ = 1,5455
C-15	-		H	H	CH ₃	OH	185

TABLE III (continuación)

1	Producto	Número de clave	Z	X ₄	X ₅	R	
	C-8	493		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)
5	C-9	515		H	H	CH ₃	OH
10	C-10	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)
	C-11	-		H	H	CH ₃	OH
15	C-12	541		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)
	C-13	612		H	H	CH ₃	OH
20	C-14	-		H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)
25	C-15	-		H	H	CH ₃	OH

suación)



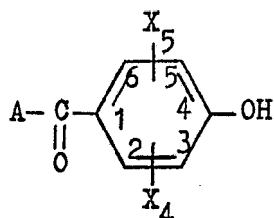
X_4	X_5	R	Y	P.f. (°C)
H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	63
H	H	CH ₃	OH	131
H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	-
H	H	CH ₃	OH	-
H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	72
H	H	CH ₃	OH	132
H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	$n_D^{20} = 1,5455$
H	H	CH ₃	OH	185



1

TABLA IV

5



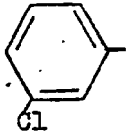
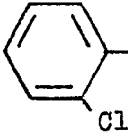
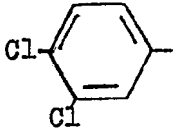
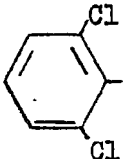
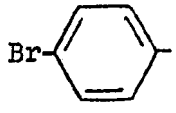
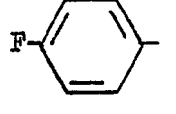
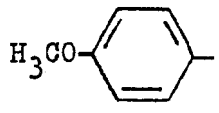
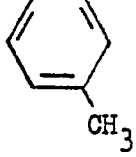
10

A	X ₄	X ₅	P.f. (°C)	Modo de pre- paración elegido
	H	H	51	ε ₁
	H	H	98	α
15				
	H	H	133	α
20				
	H	H	178	α
25				
	2-CH ₃	6-CH ₃	140	α
	2-CH ₃	H	114	ε ₁



1

TABLA IV (continuación)

	A	X ₄	X ₅	P.f. (°C)	Modo de prepara ción elegido
5		H	H	120	α
		H	H	164	α
10		H	H	178	α
		H	H	208	α
15		H	H	192	α
20		H	H	168	α
		H	H	165	ε ₃
25		H	H	104	α

10 FEB. 1976

1	A	X ₄	X ₅	P.f. (°C)	Modo de prepara- ción elegido
5		H	H	155	α
		H	H	190	α
10		H	H	139	β
15		H	H	98	β
		H	H	164	β
20		H	H	190	β
		H	H	139	α, γ
25		H	H	124	α



1

TABLA IV (continuación)

<u>A</u>	<u>X₄</u>	<u>X₅</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>Modo de preparación elegido</u>
	H	H	88	α, γ
* 4-clorofenilo	3-CH ₃	5-CH ₃	98	α

5

Nota: 

* Compuestos nuevos.

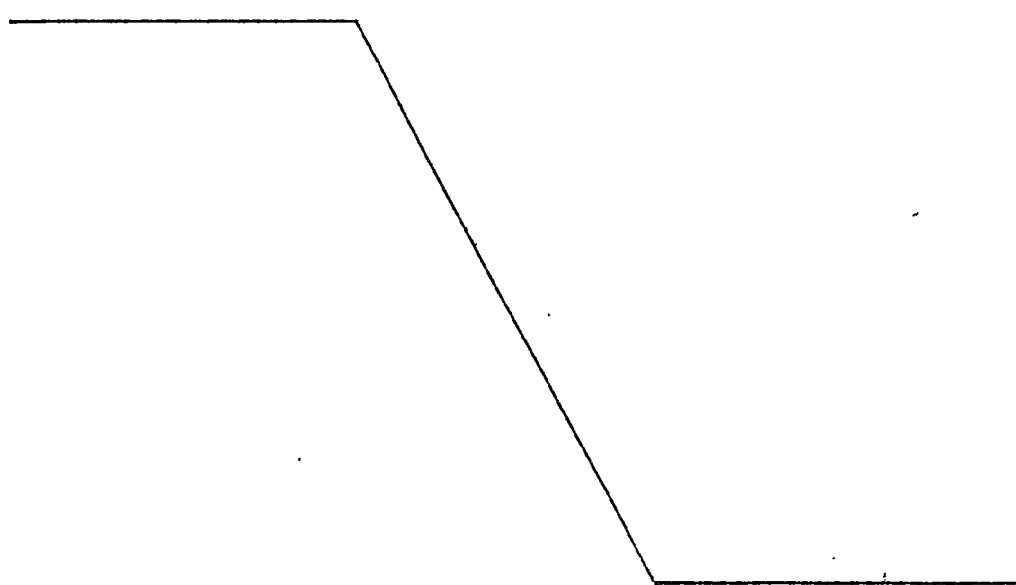
10

En resumen: La Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las Reivindicaciones siguientes:

15

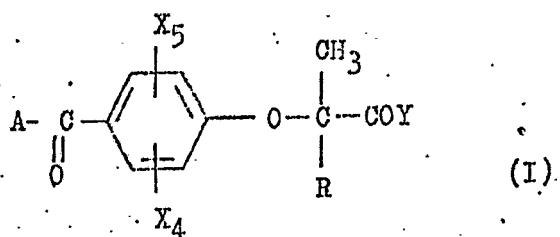
20

25

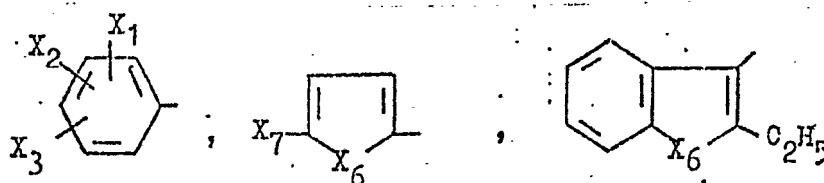


REIVINDICACIONES

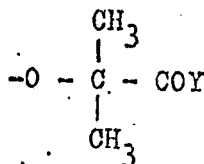
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenoxi-alkil-carboxilicos de fórmula general:



donde A representa un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ciclohexilo, pudiendo A representar igualmente un grupo:



[donde X₁, X₂ y X₃, iguales o diferentes, representan cada uno de ellos H, Cl, Br, F, CF₃, NO₂, NH₂, OH, un grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, benciloxi, acetilamino, acetoxi, CHO, COOH, un radical

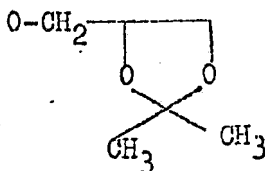


(donde Y = OH o alcoxi C₁-C₄, de preferencia); X₆ repre-

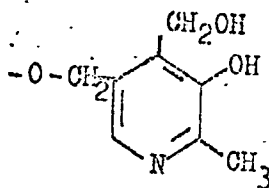
1 senta O o S y X_7 representa H, Cl o Br];

 R, X_4 y X_5 , iguales o diferentes, representan
cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alqui
lo C_1-C_4 ;

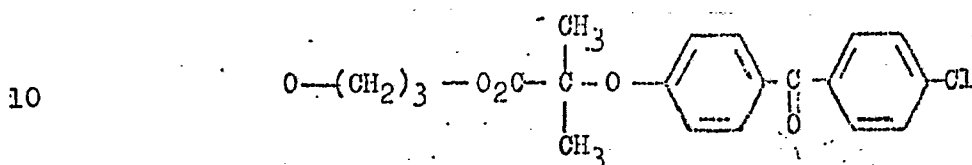
5 Y representa H, OH, OM (donde M es un resto -
metálico), un grupo alcoxi C_1-C_{12} (cuyo resto hidrocarbo
nado es de cadena lineal o ramificada), un grupo cicloal
quiloxi C_3-C_8 , un grupo alquiltio C_1-C_4 , un grupo
2,3-dihidroxiopropiloxi, un grupo 4-(2,2-dimetil-1,3-
10 dioxolanil)metilenoxi que deriva del anterior y respon
de a la fórmula:



 un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido (principal-
mente un grupo p-clorofenoxi), un grupo 3-piridilmetile
noxi, un grupo 5-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiri-
20 dil)metilenoxi de fórmula:



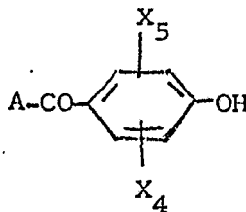
1 un grupo NZ_1Z_2 , $NHCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $OCH_2CH_2NZ_1Z_2$, $O(CH_2)_m-$
 5 $CONZ_1Z_2$ (donde $m = 1$ a 4 y Z_1 y Z_2 son grupos alquilo C_1-C_4 , pudiendo formar Z_1 y Z_2 unidos junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede contener un segundo heteroátomo como O y N y que puede estar sustituido), un grupo



y sus sales de adición de ácido, cuyo procedimiento consiste en:

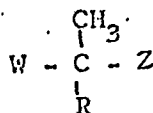
I) hacer reaccionar un hidroxiketona de fórmula VII:

15



20

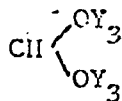
donde A, X_4 y X_5 son los anteriormente definidos, con un compuesto de fórmula:



25

1 donde W representa OH o Hal₂, siendo Hal₂ bromo, cloro,
o iodo y con la condición de que cuanto W sea OH, R sólo
pueder ser CH₃, y donde Z representa un grupo COY o un
grupo

5

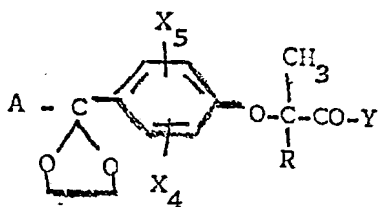


donde R₃ representa un grupo alquilo C₁-C₄, efectuándose
la reacción opcionalmente un un alcohol o una cetona en
presencia de K₂CO₃ o Na₂CO₃ y opcionalmente, tratar el
10 compuesto obtenido con KMnO₄, para obtener el ácido de
fórmula (I) (Y=OH),

10

(II) Opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto obteni
do en la etapa anterior con etilenglicol en presencia de
ATPS, para obtener el correspondiente derivado de fórmula:

15



20

donde los diferentes símbolos tienen los significados
anteriormente mencionados, y si es necesario, transfor-
mar el ácido y, respectivamente, el éster obtenido en -
la etapa anterior en sales metálicas y ésteres y, res-
pectivamente, en ácidos y otros ésteres.

25

1

2.- Un procedimiento según la Reivindicación
1, caracterizado porque R' es H, CH₃, o COCH₃ y porque
Y es OH, alcoxi C₁-C₁₂, cicloalquiloxi C₃-C₈, pirrolidino,
morfolino, piperidino, hexametenimino, dimetilamino,
5 dietilamino, dibutilamino, dietilaminoetilamino,
dimetilaminoetilamino, hexameteniminoetoxi, morfolinoetoxi,
piperidinoetoxi o dietilaminoetoxi.

10

3.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
FENOXI-ALQUIL-CARBOXILICOS".

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

15

Madrid 10 de febrero de 1976
BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25