



| | | | |
|----|----------------------------|---------|---------|
| ES | (11) NÚMERO | 448932 | (10) A1 |
| | (21) | | |
| | (22) FECHA DE PRESENTACION | 16-6-76 | |

PATENTE DE INVENCION

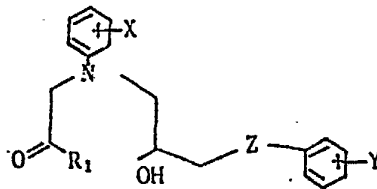
P.- 63.105

| | | |
|---|----------------------------------|--|
| (30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO | (32) FECHA | (33) PAIS |
| 74014/75 | 17-6-75 | Japón |
| (4) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C; C07D // A61M | |
| (6) TITULO DE LA INVENCION | | |
| "METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS CARBOXILICOS" | | |
| (71) SOLICITANTE (ES) | | |
| NIPPON SHINYAKU CO., LTD. 28 MAR. 1977 | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku Kyoto, Japón. | | |
| (72) INVENTOR (ES) | | |
| Hiromu Murai, Katsuya Ohata, Hiroshi Enomoto, Shoichi Chokai, Mitsuhiro Maehara, Katsuhide Saito y Takayuki Otsaki. | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| | | |
| (74) REPRESENTANTE | | |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

LFG

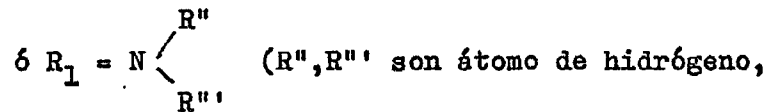
P- 63.105

Esta invención se refiere a un método de preparación de nuevos derivados de ácidos carboxílicos expresados mediante la siguiente fórmula general (II)



[II]

en la que $R_1 = OR'$ (R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o un grupo alcohilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi inferior),



o un grupo alcohilo inferior, arilo, aralcohilo o hidroxialcohilo inferior; puede formarse un radical heterocíclico tal como morfolino o piperidino, por la unión de R'' y R'''),

Z es oxígeno o azufre,

X es hidrógeno, halógeno, alcohilo inferior, carboxilo, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo inferior o carbamóilo;

en el caso en que Z significa un átomo de azufre, entonces

Y es hidrógeno, halógeno o alcohilo inferior;

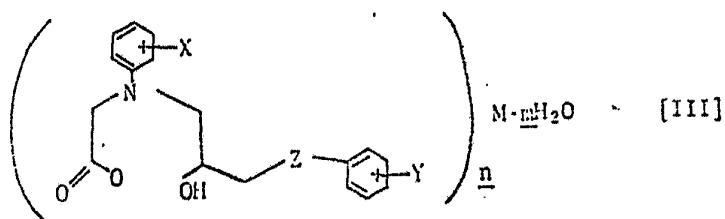
en el caso en que Z significa un átomo de oxígeno, entonces

Y es hidrógeno, halógeno, alcohilo inferior, al-

1 coxi inferior, hidroxilo, aralcoxi, carboxilo, alcocicar-
bonilo inferior o ciano.

Esta invención se refiere también al método de
preparación de los derivados expresados por la fórmula ge-
5 neral (III), que son sales de metal alcalino, sales de me-
tal alcalino térreo o sales de aluminio de los compuestos
que tienen la fórmula general (II).

10

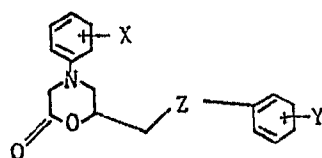


15 (en la que X, Y y Z son iguales a lo descrito anteriormen-
te; M es un metal alcalino, un metal alcalino térreo o
aluminio;

n y m son números enteros, 1, 2, ó 3).

Los compuestos obtenidos de este modo son todos
20 sustancias nuevas que no han sido descritas en las refe-
rencias bibliográficas anteriores y tienen una actividad
excelente de disminución de lípidos en suero, por lo que
son útiles para prevenir o para el tratamiento medicinal
de la arterioesclerosis. Según esta invención, los deriva-
25 dos expresados por la fórmula general (II), en la que R₁
significa -OR' (R' es hidrógeno), se obtienen hidrolizan-
do los compuestos de fórmula (I) con hidróxidos de metal
alcalino tales como el hidróxido sódico y el hidróxido po-
tásico.

30



(en la que X, Y y Z son como se ha descrito anteriormente).

Los compuestos (II) en que R_1 significa $-OR'$ (R' es un grupo alcoholo inferior sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, o no sustituido con ellos) se obtienen tratando los derivados de morfolinona que tienen la fórmula general (I) con los alcoholes correspondientes

($R'OH$). En este caso es eficaz usar o bien catalizadores ácidos tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido p-toluensulfónico, o catalizadores

básicos tales como sodio metálico o potasio metálico, para acelerar la reacción. Los derivados expresados mediante la fórmula general (II) en la que R_1 significa $-N \begin{matrix} R'' \\ R''' \end{matrix}$

(R'', R''' son iguales a lo anteriormente descrito), se obtienen tratando los derivados de morfolinona de fórmula (I) con las aminas $HN \begin{matrix} R'' \\ R''' \end{matrix}$ correspondientes (R'', R''' son como se ha descrito anteriormente).

La reacción se lleva a cabo en ausencia o presencia de un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida o un disolvente hidrocarbonado.

Los compuestos preparados de este modo tienen un grupo hidroxilo libre o, en el caso de que se use para la hidrólisis un hidróxido de metal alcalino, se encuentran al estado de las sales de metal alcalino correspondientes. Si es necesario esta sal de metal alcalino puede

1 convertirse en la sal de metal alcalino térreo o de alu-
minio correspondiente, mediante tratamiento con una sal
de un metal alcalino térreo o un compuesto de aluminio
(por ejemplo cloruro cálcico o cloruro de aluminio). Los
5 nuevos derivados de ácidos carboxílicos así obtenidos po-
seen una actividad excelente de disminución de lípidos en
suero. Los detalles se indican seguidamente.

10 1.- Actividad de disminución de lípidos en sangre en ra-
tas macho de 8 semanas que poseen un contenido normal de
lípidos en suero.

Los valores mostrados en la Tabla 1 indican los
cambios de concentración de colesterol en suero y de tri-
glicéridos en suero después del tratamiento con las diver-
15 sas dosis/día mostradas, durante 3,5 días. Los compuestos
mencionados fueron administrados por vía oral a grupos de
ratas constituidos por 10 animales, mediante un tubo esto-
macal dos veces por día. La sangre se sacó habitualmente
4 horas después de la última administración. La concentra-
20 ción de colesterol en suero se determinó mediante el mé-
todo de Levine y Zak, y los triglicéridos mediante el mé-
todo de Kassler y Laderer por medio de un autoanalizador.
En todos los ejemplos mostrados en la Tabla 1, los % de
disminución de los grupos tratados lo son con referencia
25 al grupo de referencia sin tratar (grupo testigo), en don-
de el valor del grupo testigo se representa como 100%.
Estos compuestos poseen una acción de disminución de lí-
pidos en suero más potente que el clofibrato a la dosis
de 20 mg/kg/día y de 10 mg/kg/día.

Tabla 1

% de disminución del contenido de lípidos en suero después de la administración oral a ratas macho de 8 semanas que poseen el contenido normal de lípidos en sangre, durante 3,5 días.

| Compuesto | 100 mg/kg/día | | 20 mg/kg/día | | 10 mg/kg/día | |
|------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
| | colesterol en suero | triglicéridos en suero | colesterol en suero | triglicéridos en suero | colesterol en suero | triglicéridos en suero |
| 2 | 33,5 | 72,0 | 28,8 | 73,2 | 15,5 | 53,6 |
| 4 | 39,1 | 59,0 | 23,4 | 54,4 | 22,9 | 36,5 |
| 60 | 28,8 | 51,3 | 27,5 | 47,2 | 20,9 | 39,4 |
| 6 | 41,2 | 72,4 | 34,7 | 49,6 | | |
| 11 | 30,3 | 66,0 | 21,5 | 65,4 | | |
| 18 | 14,9 | 59,3 | 12,4 | 54,5 | | |
| 32 | 29,6 | 56,6 | | | | |
| 35 | 19,8 | 52,7 | | | | |
| 41 | 12,3 | 53,2 | | | | |
| clofibrato | 37,0 | 51,7 | 12,6 | 36,3 | 5,8 | 6,2 |

Nota: Los números de los compuestos corresponden a los ilustrados en la Tabla 4.

1 2.- Actividad de disminución de triglicéridos en sangre
en la hipertrigliceridemia inducida por hidratos de carbo-
no, en ratas macho de 9 semanas alimentadas con fructosa.

5 Los compuestos mostrados en la Tabla 2 fueron
 administrados por vía oral a los grupos de ratas constitui-
 dos por 10 animales, durante 3 días. La bebida de una so-
 lución de fructosa al 10% continuó durante 48 horas antes
 del sacrificio.

10 Se sacó sangre de los animales en ayunas duran-
 te 18 horas después de la última administración. En todos
 los ejemplos mostrados en la Tabla 2, los % de inhibición
 de los grupos tratados se refieren al grupo testigo ali-
 mentado con fructosa. El valor del cambio del contenido de
 triglicéridos antes y después de la administración de fruc-
 15 tosa en el grupo testigo, está representado como 100%. Es-
 tos compuestos poseen una actividad de inhibición más po-
 tente que la del clofibrato.

20 Tabla 2

Efecto hipotrigliceridémico en ratas macho hipertrigliceridi-
 émicas inducidas por fructosa.

Grado de inhibición (%)

| Compuesto | 100 mg/kg/día | 30 mg/kg/día | 10 mg/kg/día |
|------------|---------------|--------------|--------------|
| 4 | 93,0 | 69,9 | 46,5 |
| 6 | 85,7 | 67,6 | 55,9 |
| 10 | 63,3 | 61,5 | 48,5 |
| clofibrato | 23,2 | -2,3 | -16,6 |

1 Nota: Los números de los compuestos corresponden a los
ilustrados en la Tabla 4.

5 3.- Actividad de disminución de colesterol en sangre en la
hipercolesterolemia inducida por tiouracilo, en ratas ma-
cho de 9 semanas alimentadas con tiouracilo.

Los compuestos ilustrados en la Tabla 3 fueron
administrados por vía oral durante 4 días a partir del 4º
día, a ratas a las que se había administrado una solución
10 de tiouracilo al 0,1% durante 3 días, como tratamiento
previo. Se sacó sangre de los animales en ayunas durante
18 horas después de la última administración. En todos los
ejemplos mostrados en la Tabla 3, los % de inhibición de
los grupos tratados se refieren al grupo testigo alimenta-
15 do con tiouracilo, en el que el valor del cambio de coles-
terol antes y después de la administración del tiouracilo
se representa como 100%.

Tabla 3

20 Efectos hipocolesterolémicos en ratas macho hipercoleste-
rolémicas inducidas por tiouracilo.

| Compuesto | Grado de inhibición (%) | | | |
|------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | 100 mg/kg/día | 30 mg/kg/día | 10 mg/kg/día | 3 mg/kg/día |
| 4 | 85,5 | 57,9 | 51,9 | |
| 5 | 100,7 | 69,2 | 49,9 | |
| 25 6 | 94,9 | 70,1 | 58,4 | |
| 10 | 94,9 | 87,4 | 52,6 | |
| L-tiroxina | | | | 54,8 |

30 Nota: Los números de los compuestos corresponden a los ilus-
trados en la Tabla 4.

1 Se proporcionan los ejemplos siguientes para
ilustrar la realización representativa de esta invención,
pero esta invención no se limita a estos ejemplos.

5 Ejemplo 1. Método de preparación de 1-(p-clorofenoxi)-3-
(N-fenil-N-carbometoximetilamino)-2-propanol
(compuesto 4)

Treinta gramos (0,095 moles) de 6-(p-clorofeno-
ximetil)-4-fenil-2-morfolinona se añadieron a 1,5 l de me-
10 tanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas,
se añadió una pequeña cantidad de carbón activo a la mez-
cla de reacción y se filtró. Se concentró el filtrado y
el residuo resultante se solidificó con éter. Se obtuvie-
ron por filtración y secado 29,2 g de los productos. Por
15 recristalización en benceno y n-hexano se obtuvieron
22,4 g de los cristales (67,5%) con un punto de fusión de
79 a 80,5°C.

Análisis elemental: $C_{18}H_{20}ClNO_4$

| | C | H | N | Cl |
|--------------|-------|------|------|-------|
| 20 Calculado | 61,80 | 5,76 | 4,00 | 10,13 |
| Encontrado | 62,00 | 6,09 | 3,98 | 10,26 |

25 Ejemplo 2. Método de preparación de 1-(p-clorofenoxi)-3-
(N-isopropilamino carbonilmetil-N-fenilamino)
-2-propanol (compuesto 36)

7,0 g (0,22 moles) de 6-(p-clorofenoximetil)-4-
-fenil-2-morfolinona y 20 g de isopropilamina se disolvie-
ron en 50 ml de dioxano y la solución resultante se dejó
30 en reposo durante la noche a temperatura ambiente; la mez-

1 cla de reacción se concentró en vacío. El residuo se solidificó por adición de una pequeña cantidad de éter. Se filtró el sólido, se lavó con éter y se secó obteniéndose 8,7 del producto. Por recristalización en etanol se obtu-
 5 vieron 5,5 g (66,3%) de cristales con un punto de fusión de 140,5 a 142,5°C.

Análisis elemental: $C_{20}H_{25}ClN_2O_3$

| | C | H | N | Cl |
|--------------|-------|------|------|------|
| 10 Calculado | 63,73 | 6,68 | 7,43 | 9,40 |
| Encontrado | 63,48 | 6,78 | 7,43 | 9,42 |

Ejemplo 3. Método de preparación de [N-(3-p-clorofenoxi-2-hidroxipropil)-N-fenilamino] acetato de calcio, monohidrato (compuesto 45).
 15

Veinte gramos (0,063 moles) de 6-(p-clorofenoximetil)-4-fenil-2-morfolinona y 2,52 g (0,063 moles) de hidróxido sódico se suspendieron en 200 ml de agua y se calentó a 90 - 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción
 20 se hidrolizó y disolvió. Se filtró una pequeña cantidad de materia insoluble. Por otra parte se disolvieron 3,50 g (0,0315 moles) de cloruro de calcio en 50 ml de agua. La adición rápida de esta solución al filtrado anterior proporcionó un precipitado. Después de agitar durante 1
 25 hora se recogió por filtración el precipitado y se lavó con agua y secó (23,2 g). La recristalización en acetona proporcionó 16,9 g de cristales con un punto de fusión de 182 a 184°C.

30

1

Análisis elemental: $C_{34}H_{36}Cl_2N_2O_9Ca$

| | C | H | N | Cl |
|------------|-------|------|------|------|
| Calculado | 56,12 | 4,98 | 3,85 | 9,74 |
| Encontrado | 56,21 | 4,92 | 3,62 | 9,78 |

5

Se preparó una serie de compuestos (II) con el mismo procedimiento. Estos compuestos están descritos en la Tabla 4.

10

15

20

25

30

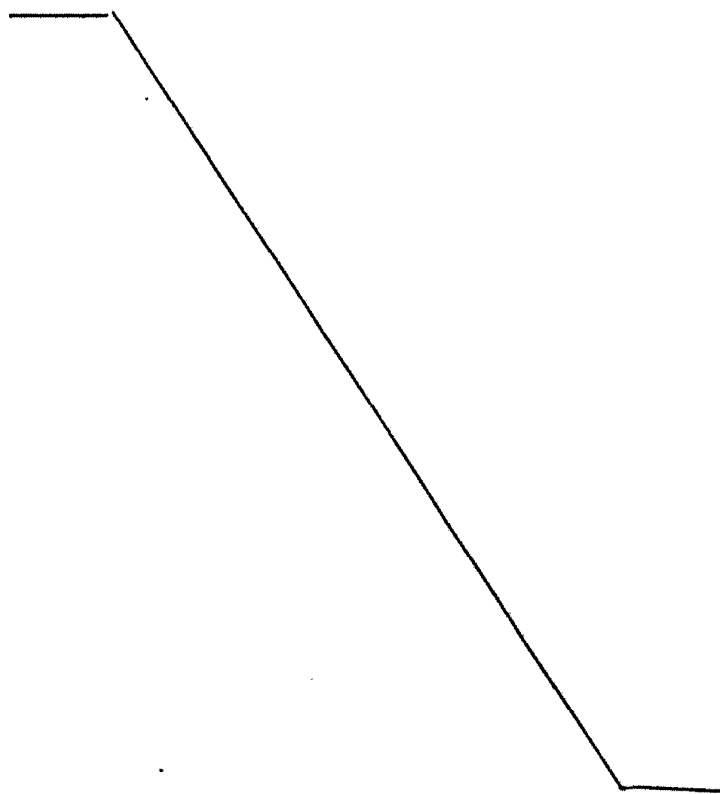




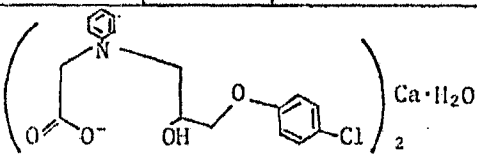
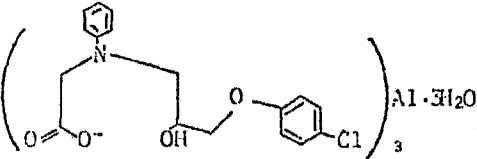


Tabla 4

(1) Z = 0

| Número del compuesto | X | Y | R ₁ | Fórmula | P.M. | Punto de fusión (°C) |
|----------------------|--------------------|----------------------|---|--|--------|----------------------|
| 1 | H | H | -ONa | C ₁₇ H ₁₈ NO ₄ Na | 323,33 | 90 - 93 |
| 2 | H | p-Cl | -OH | C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₄ | 335,79 | 114 - 115 |
| 3 | H | p-Cl | -ONa | C ₁₇ H ₁₇ ClNO ₄ Na | 357,79 | 45 - 47 |
| 4 | H | p-Cl | -OCH | C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₄ | 349,82 | 79 - 80 |
| 5 | H | p-Cl | -OCH ₂ CH ₃ | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₄ | 363,85 | 54.5- 56.5 |
| 6 | H | p-Cl | -OCH ₂ CH ₂ CH ₃ | C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₄ | 377,85 | 63.5- 64.5 |
| 7 | H | p-Cl | -OCH $\begin{matrix} \diagup \text{Cl}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ | C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₄ | 377,85 | 82.5- 85 |
| 8 | H | p-Cl | -OCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₅ | 379,85 | 88 - 89 |
| 9 | H | p-Cl | -OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₅ | 393,88 | 68 - 69 |
| 10 | H | p-Cl | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl ₃ | C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₄ | 391,90 | 54.5- 56 |
| 11 | H | o-Cl | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₄ | 349,82 | 82 - 83 |
| 12 | H | p-CH | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ | 329,38 | 62 - 64 |
| 13 | H | p-OCH ₃ | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ | 345,38 | 64.5- 66 |
| 14 | H | p-COOCH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₀ H ₂₃ NO ₆ | 373,37 | 107,5-108,5 |
| 15 | H | p-Br | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₂₀ BrNO ₄ | 394,27 | 85 - 86 |
| 16 | H | p-F | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₂₀ FNO ₄ | 333,37 | 63,5- 65 |
| 17 | H | p-t-Bu | -ONa | C ₂₁ H ₂₆ NO ₄ Na | 379,45 | 110 - 112 |
| 18 | H | p-t-Bu | -OCH ₃ | C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ | 371,48 | aceite |
| 19 | p-Cl | p-Cl | -ONa | C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ NO ₄ Na | 392,22 | 56 - 59 |
| 20 | p-Cl | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ | 384,26 | 90 - 91 |
| 21 | p-Cl | p-t-Bu | -OCH ₃ | C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₄ | 405,92 | aceite |
| 22 | p-Cl | p-t-Bu | -ONa | C ₂₁ H ₂₅ ClNO ₄ Na | 413,89 | 150 - 132 |
| 23 | m-Cl | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ | 384,26 | 90,5- 91,5 |
| 24 | m-Cl | m-CH ₃ | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₄ | 363,83 | aceite |
| 25 | m-Cl | p-COOCH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₆ | 407,86 | 96,5- 97 |
| 26 | p-CH ₃ | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₄ | 363,84 | 77 - 79 |
| 27 | m-OCH ₃ | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₅ | 379,85 | 75 - 76 |

| | | | | | | | |
|----|---|-------------------|--|---|---|-------------|--------------------------|
| 28 | m-OCH ₃ | p-Cl ₃ | -OCH ₃ | C ₂₀ H ₂₅ ClNO ₅ | 359,41 | 79 - 80 | |
| 29 | p-COOCH ₃ | H | -OCH ₃ | C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ | 373,37 | 102 -104 | |
| 30 | p-COOCH ₃ | p-Cl | -OCH ₃ | C ₂₅ H ₂₂ ClNO ₅ | 407,84 | 118 -120 | |
| 31 | p-COOC ₂ H ₅ | o-CH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₆ | 421,88 | 103 -105 | |
| 32 | H | p-Cl | -NH ₂ | C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ | 354,80 | 146 -147 | |
| 33 | H | p-Cl | -NHCH ₃ | C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ | 348,82 | 152 -153 | |
| 34 | H | p-Cl | -N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ | 362,84 | 136,5-138 | |
| 35 | H | p-Cl | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$ | C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ | 390,89 | 140 -141.5 | |
| 36 | H | p-Cl | -N(CH ₃) ₂ | C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ | 376,88 | 140-5-142.5 | |
| 37 | H | p-Cl | -N $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$ | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ | 404,90 | 153,5-154,5 | |
| 38 | H | p-Cl | -N $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$ | C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ | 402,92 | 107 -109 | |
| 39 | H | p-Cl | -NHCH ₂ CH ₂ OH | C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ | 378,87 | 135 -136 | |
| 40 | H | p-Cl | -NHCH ₂ COOC ₂ H ₅ | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ | 420,89 | 93 - 99 | |
| 41 | H | p-Cl | -NHCH ₂  | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₃ | 424,94 | aceite | |
| 42 | H | p-Cl | -NH-CH  CH ₃ | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ | 438,96 | aceite | |
| 43 | H | p-Cl | -NH  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ | 438,96 | 149,5-151 | |
| 44 | H | p-t-Bu | -NH  | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₃ | 461,61 | 119,5-121 | |
| 45 |  | | | Ca·H ₂ O | C ₃₄ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ O ₉ Ca | 727,65 | 182 -184 |
| 46 |  | | | Al·3H ₂ O | C ₅₁ H ₅₃ Cl ₃ N ₃ O ₁₃ Al | 1085,41 | Punto de fusión no claro |

1

(2) Z = S

5

| Número del compuesto | X | Y | R ₁ | Fórmula | P.M. | Punto de fusión (°C) |
|----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---|--------|----------------------|
| 47 | H | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₃ S | 365,88 | 76 - 78,5 |
| 48 | m-OCH ₃ | p-Cl | -OCH ₃ | C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₄ S | 395,89 | 84,5 - 86 |
| 49 | p-CH ₃ | p-CH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ S | 359,47 | aceite |

10

15

20

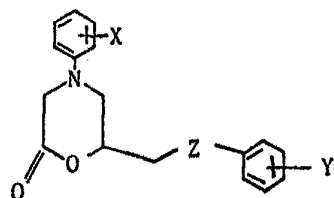
25

30

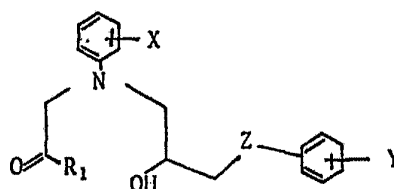
REIVINDICACIONES

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

1a.- Método para preparar nuevos derivados de ácidos carboxílicos expresados por la siguiente fórmula general (II), que se caracteriza por hidrólisis, alcoholisis, amonolisis o aminolisis de los derivados de morfolina que tienen la fórmula general (I) (si es necesario pueden formarse a partir de los productos sales de metal alcalino, sales de metal alcalino térreo o sales de aluminio).



[I]



[II]

donde $R_1 = OR'$ (R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo alcoholo inferior sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi inferior), o $R_1 = N \begin{matrix} R'' \\ R''' \end{matrix}$ (R'' , R''' son átomo de hidrógeno, o un grupo alcoholo inferior, arilo, aralcoholo o hidroxialcoholo inferior; puede formarse un radical heterocíclico tal como morfolino o piperidino, por la unión de R'' y R'''), Z es oxígeno o azufre, X es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, carbo -

1 xilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o carba-
moilo, y en el caso en que Z significa un átomo de azufre,
Y es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, y en el caso
5 en que Z significa un átomo de oxígeno, Y es hidrógeno,
halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo,
aralcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior o ciano.

2ª.- Método para preparar nuevos derivados de
ácidos carboxílicos.

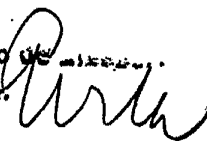
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
10 tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 16 JUN 1976

P.A.

Alberio de alberio de
Por Poder.



20

25

GM.

30