

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

| | | |
|-------------------------|------------------------------------|---------|
| (12) ES (14) (15) | (11) NÚMERO 408.969 | (13) AI |
| | FECHA DE PRESENTACION 19-4-1973 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------------|------------|-----------|
| (16) PRIORIDADES | (17) FECHA | (18) PAIS |
| (19) NÚMERO 77/11707 | 19-4-1977 | Francia |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (20) FECHA DE PUBLICIDAD | (21) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K | (22) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|--|--|

(23) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS CENAMONIL-PIPERAZINAS Y HOMOLOGAS"

(24) SOLICITANTE (S)

DELALANDE S.A. (E. 1605-20/1A/PL)

DIRECCION DEL SOLICITANTE

32, rue Henri Regnault, 92400 COURBEVOIE, Francia

(25) INVENTOR (ES)

Guy BOUAGERY, Alain LACOUR, Gérard ROCHET, Bernard FOURRIAS y Anne-Marie RUCH

(26) TITULAR (ES)

(27) REPRESENTANTE

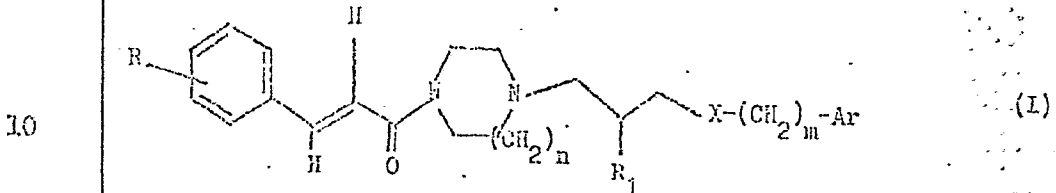
IGN BRUNARD DE MICHARDI MARJOUX (E. 1605-20/1A/PL)

30A

BAD ORIGINAL

1. La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas cinamoil-piperazinas y homopiperazinas.

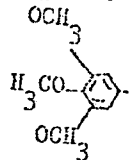
5 Los compuestos de acuerdo con la invención responden más exactamente a la fórmula general (I):



en la cual:

15

representa el grupo 3,4,5-trimetoxifenilo



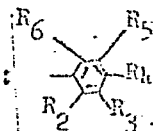
20

en cuyo caso el conjunto de los parámetros (n, R₁, X, m) toma:

± o bien el valor (1, OH, oxígeno, 0), representando entonces el radical Ar:

25

- un núcleo fenilo mono o polisustituído:



en el cual R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan simultáneamente los valores siguientes:

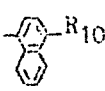
30

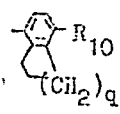
• R₃=R₄=R₅=R₆=H; R₂ representa entonces o bien el átomo de cloro o de flúor,



- 1 o bien los grupos acetamido, -
acetilo, ciano, metoxi, metilo,
alilo o aliloxi;
- 5 • $R_2=R_4=R_5=R_6=H$; R_3 representa los grupos aceta-
mido, metilo, acetilo, ciano,
metoxi, o el átomo de cloro;
- 10 • $R_2=R_3=R_5=R_6=H$; R_4 representa entonces el áto-
mo de cloro o los grupos ciano,
nitro, metiltio, benzóilo, car-
boxilato de etilo, metilo, al-
cohilos lineales o ramificados
que poseen de 3 a 5 átomos de
carbono, ciclohexilo, alcanoi-
los cuyo resto alcoholo contie-
ne de 1 a 3 átomos de carbono,
alcanoilamino cuyo resto alcohilo
contiene de 1 a 3 átomos de
carbono, carboxamido ó N-metil-
carboxamido, o bien los esla-
bones cianometilo, carboxamido-
metilo ó N-metilcarbamoilamino;
- 15 • $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el átomo de flúor
y R_4 representa el grupo aceti-
lo;
- 20 • $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el átomo de clo-
ro y R_4 representa o bien los
grupos nitro o acetilo, o bien
el eslabón N-metil-carbamoilami-
no;
- 25
- 30

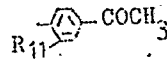
- 1
- $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el grupo metilo y R_4 representa, o bien el átomo de cloro, o bien los grupos acetilo o acetamido; o bien el eslabón N-metil-carbamoilamino;
- 5
- $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el grupo metoxi y R_4 representa los grupos acetilo, propionilo, formilo, ciano, acetamido, ó N-metil-carboxamido;
- 10
- $R_4=R_5=R_6=H$; R_2 y R_3 representan el grupo metoxi;
 - $R_3=R_4=R_5=H$; R_2 y R_6 representan el grupo metoxi;
- 15
- $R_2=R_4=R_6=H$; R_3 y R_5 representan el grupo metoxi;
 - $R_2=R_5=R_6=H$; R_3 y R_4 representan juntamente el resto metilen-dioxi;
 - $R_2=R_5=R_6=H$; R_3 representa el grupo metilo y R_4 representa los grupos nitro, o acetamido o el eslabón N-metil-carbamoilamino;
- 20
- $R_2=R_6=H$; R_3 , R_4 y R_5 representan el grupo metoxi;
- 25
- $R_2=R_6=H$; R_3 y R_5 representan el grupo metilo y R_4 representa el átomo de cloro;
 - $R_5=R_6=H$; R_2 y R_3 representan el grupo metoxi y R_4 el grupo N-metil-carbamoilamino;
- 30

1 -carbamoilamino, morfolinocarbonilamino, N-N'-dimetil-
 -carbamoilamino o etoxi-carbonilamino, o bien los es-
 labones. hidroximetilo, cianometilo, acetato de etilo,
 carboxamido-metilo ó N-metil-carboxamido-metilo;
 5 . p=2; R₇=R₉=H ; R₈ representa el grupo acetilo;
 . p=2; R₈=R₉=H ; R₇ representa el grupo acetamido;
 . p=1 ó 3; R₇=R₈=H ; R₉ representa, o bien el átomo de
 hidrógeno, o bien los grupos aceti-
 lo, acetamido o N-metilcarbamoilami-
 no;


10 - un núcleo de naftaleno del tipo  en el cual R₁₀
 representa los grupos acetilo, acetamido o N-metil-car-
 bamoil-amino;

15 - un heterociclo del tipo  en el cual q toma los
 valores 1 ó 2 y R₁₀ tiene los mismos significados que -
 anteriormente;

20 - los restos (oxo-1, tetrahidro-1,2,3,4-naftil)-5 de fór-
 mula  y (oxo-1, tetrahidro-1,2,3,4-naftil)-6 -
 de fórmula 

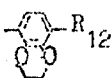
25 † o bien el valor (2, OH, oxígeno, 0), representando en-
 tonces el radical Ar:
 - o bien el grupo fenilo;
 30 - o bien un resto aromático del tipo  en el --

1 que R_{11} representa el átomo de hidrógeno o el grupo -
metoxi;

- o bien un heterociclo del tipo  R_{10} en el que R_{10}

5 tiene el mismo significado que anteriormente;

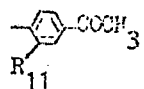
± o bien el valor (1, H, oxígeno, O), representando enton-

ces el radical Ar un heterociclo del tipo:  R_{12}


10 en el que R_{12} representa los grupos acetilo, acetamido,
N-metil-carboxamido o N-metilcarbamoilamino;

± o bien el valor (1, OH, S, O), representando entonces el
radical Ar:

15 - o bien los grupos fenilo, meta-metoxifenilo o parato-
lilo,

- o bien un resto aromático del tipo  en el

que R_{11} representa el átomo de hidrógeno o el grupo -
metoxi,

20 - o bien un heterociclo del tipo  R_{13} en el que -

R_{13} representa el átomo de hidrógeno o el grupo aceti-
lo;

25 ± o bien el valor (1, OH, -N- , O), representando entonces
 CH_3


el radical Ar el grupo fenilo,

± o bien el valor (1, OH, oxígeno, 1), representando enton-
ces el radical Ar el grupo fenilo,

30

12058

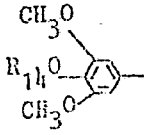
1

==  representa:

5

+ o bien los grupos 4-fluorofenilo; 3,5-dimetoxifenilo,
ó 3,4-metilen-dioxifenilo,

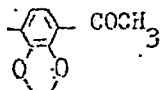
10


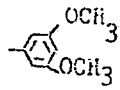
+ o bien un resto aromático del tipo  en el

cual R_{14} representa el átomo de hidrógeno o un resto
alcohilo lineal o ramificado que posee 2 a 3 átomos
de carbono,

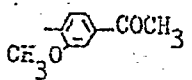
en cuyo caso el conjunto de parámetros (n, R_1 , X, m)
toma el valor (1, OH, oxígeno, 0) y el radical Ar -

15

representa el resto 

==  representa el resto , en cuyo -


20

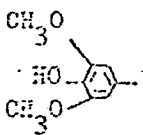
caso el conjunto de los parámetros (n, R_1 , X, m) to-
ma el valor (1, OH, oxígeno, 0) y el radical Ar re-
presenta el resto 

25

El procedimiento de acuerdo con la invención pa-
ra la preparación de los compuestos de fórmula I, con
la excepción de los 7 compuestos de fórmula I siguien-
tes, a saber:

30

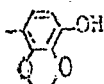
+ el compuesto de fórmula I en la cual  repre-

senta el resto 

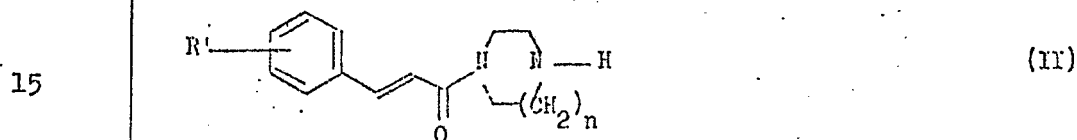
12058



1 + el compuesto de fórmula I en la cual X representa
 el grupo metilamino: $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ CH_3 \end{array}$,

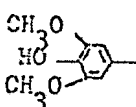
5 + el compuesto de fórmula I en la cual Ar representa

el resto  y,

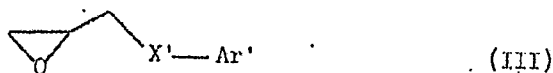
10 + los cuatro compuestos de fórmula I en la cual R₁
 representa el átomo de hidrógeno,
 consiste en condensar una piperazina o una homopiperazina
 de fórmula (II):



20 en la cual n toma los valores 1 y 2, y R'  tiene
 los mismos significados que R  en la fórmula I --

con la excepción del valor 

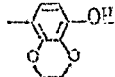
25 con un epóxido de fórmula (III):



30

12058

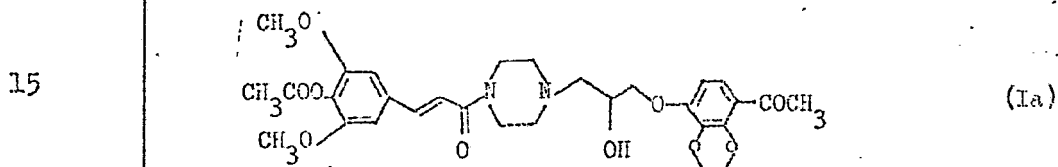
1 en el cual Ar' tiene los mismos significados que Ar en la

fórmula I con la excepción del valor  y X' re-

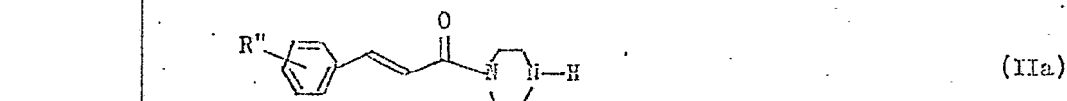
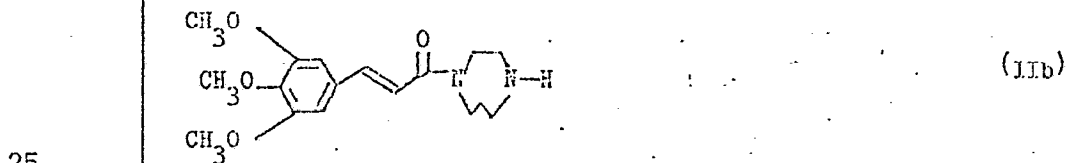
5 presenta el átomo de oxígeno o de azufre, o con el epoxi-
-2,3-benciloxi-1-propano para obtener el compuesto de fór-
mula I en el que m = 1.

Esta condensación se efectúa con preferencia en etan-
ol a reflujo.

10 Según el mismo procedimiento arriba indicado, pero a
partir de reactivos adecuados, se preparará igualmente el
compuesto que responde a la fórmula (Ia):




20 Los compuestos de fórmula II nuevos, particularmente
los que corresponden a las fórmulas (IIb) y (IIa):

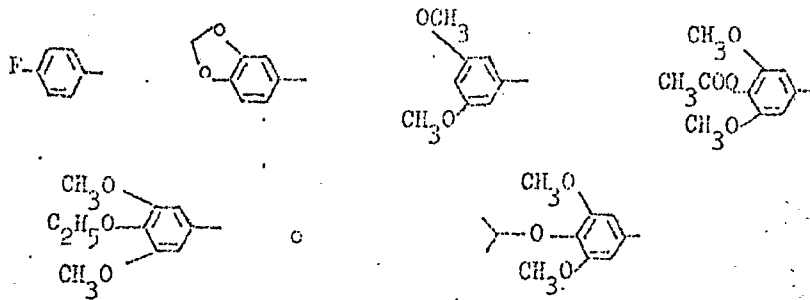


30

12058

1 en la cual R''  representa los grupos aromáticos siguientes:

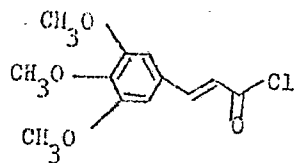
5



10

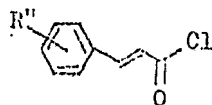
15 se obtienen por condensación de los compuestos de fórmula (IV) y (IVa)

20



(IV)

25




(IVa)

30

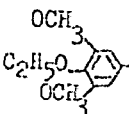
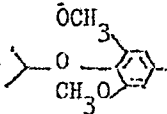
en la cual R'' tiene los mismos significados que en IIa -- respectivamente con la homopiperazina y la piperazina. Esta condensación se efectúa con preferencia en solución en ácido acético.

1

Los compuestos de fórmula (IVa) nuevos, particular-

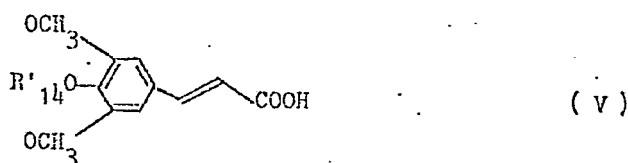
mente aquéllos para los cuales R''  representa los

5

restos  y  se obtienen por acción

del cloruro de tionilo en solución toluénica sobre los --
ácidos cinámicos correspondientes de fórmula (V):

10

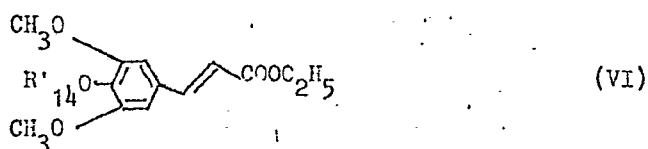


15

en la cual R'_{14} representa los grupos etilo e isopropilo.

Los compuestos V se obtienen por saponificación de -
los ésteres etílicos de los ácidos cinámicos correspondien-
tes de fórmula (VI):

20



25

en la cual R'_{14} tiene los mismos significados que en (V).

Los compuestos de fórmula VI se han utilizado en bru-
to y se preparan por acción del yoduro de etilo, o del yo-
dure de isopropilo sobre el éster etílico del ácido sinápi-

30

12058

1 co, en solución en acetonitrilo y en presencia de carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula (III)

5



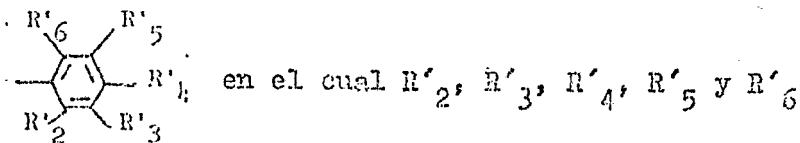
10

son en parte nuevos y en particular aquéllos para los cuales:

- X' representa un átomo de oxígeno y el radical Ar' representa:

a) un núcleo fenilo mono ó polisustituido:

15



representan simultáneamente los valores siguientes:

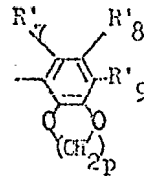
20

- R'₃=R'₅=R'₆=H ; R'₂=F ; R'₄=COCH₃
- R'₃=R'₅=R'₆=H ; R'₂=OCH₃ ; R'₄=COCH₃, COEt
- R'₃=R'₅=R'₆=H ; R'₂=Cl ; R'₄=COCH₃, NO₂
- R'₂=R'₅=R'₆=H ; R'₃=CH₃ ; R'₄=NO₂, NHCONH-CH₃
- R'₅=R'₆=H ; R'₂=R'₃=OCH₃ ; R'₄=NHCONH-CH₃
- R'₃=R'₅=H ; R'₂=R'₆=Cl ; R'₄=COCH₃, NHCONHCH₃
- R'₃=R'₅=H ; R'₂=R'₆=OCH₃ ; R'₄=COCH₃, COEt, ó NHCONHCH₃
- R'₅=H ; R'₃=R'₄=R'₆=OCH₃ ; R'₂=COCH₃
- R'₂=R'₃=R'₅=R'₆=H ; R'₄=CH₂-CN

30

1

b) un heterociclo de fórmula



en la cual -

p , R'_7 , R'_8 y R'_9 toman simultáneamente los valores siguientes:

5

• $p=2$; $R'_7=R'_8=H$; R'_9 representa los grupos metoxi, acetoxi, metilo, ciano, acetilo, n-butiroilo, alcoxicarbonilo en el cual el resto alcoholo es lineal o ramificado y contiene de 2 a 5 átomos de carbono, ciclohexiloxi-carbonilo, carboxamido, N-metil-carboxamido, N-ciclohexilcarboxamido, N-fenil-carboxamido, alcanoil-amino cuyo resto alcoholo lineal o ramificado posee de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilcarbonilamino, benzoilamino, N-alcoholcarbamoilamino cuyo resto alcoholo lineal o ramificado posee de 1 a 5 átomos de carbono, N-ciclohexilcarbamoilamino, N-fenilcarbamoilamino, N-(parametoxifenil)-carbamoilamino, N,N-dimetilcarbamoilamino, morfolino-carbonilamino, N,N'-dimetil-carbamoilamino, o etoxicarbonilamino, o bien los eslabones hidroximetilo, cianometilo, acetato de etilo, carboxamidometilo ó N-metilcarboxamido-metilo.

10

15

20

25

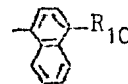
• $p=2$; $R'_7=R'_9=H$; R'_8 representa el grupo acetilo.

• $p=2$; $R'_8=R'_9=H$; R'_7 representa el grupo acetamido.

• $p=1$ ó 3 ; $R'_7=R'_8=H$; R'_9 representa los grupos acetilo, acetamido ó N-metilcarbamoilamino.

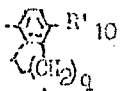
30

c) un núcleo de naftaleno del tipo



12058


1 en el cual R_{10} representa los grupos acetilo, --
acetamido o N-metilcarbamoilamino;

5 d) un heterociclo del tipo  en el cual --

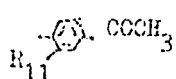
q y R'_{10} toman simultáneamente los valores si---
guientes:

$q=1$, en cuyo caso R'_{10} representa los grupos ace-
tamido y N-metilcarbamoilamino,

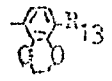
10 $q=2$, en cuyo caso R'_{10} represente los grupos ace-
tilo, acetamido y N-metilcarbamoilamino;

e) el resto  ; y

15 - X' representa un átomo de azufre y el radical Ar'
representa:

f) un resto aromático del tipo  en el --

20 cual R_{11} representa el átomo de hidrógeno o el -
grupo metoxi;

g) un heterociclo del tipo  en el cual -

25 R_{13} representa el átomo de hidrógeno o el grupo
acetilo.

Los compuestos de fórmula (III) resultan de la conden-
sación de los fenoles de fórmula (VII):

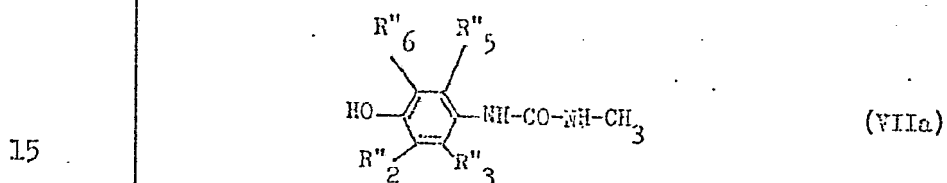
30 $H - X' - Ar'$ (VII)

1 en la cual X' y Ar' tienen el mismo significado que en la
fórmula (III), con epiclorhidrina o epibromhidrina. Esta
condensación se efectúa con preferencia a reflujo en ace-
tona o acetonitrilo, en presencia de carbonato de potasio.

5 Los compuestos de fórmula VII antes indicados son en
parte nuevos y se preparan en tal caso por diversos méto-
dos según la naturaleza de X' y Ar'.

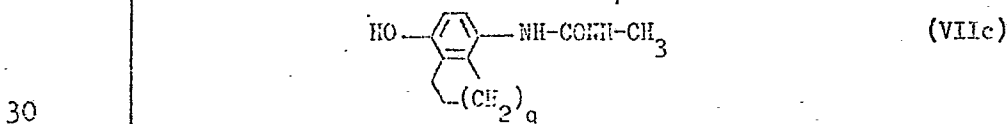
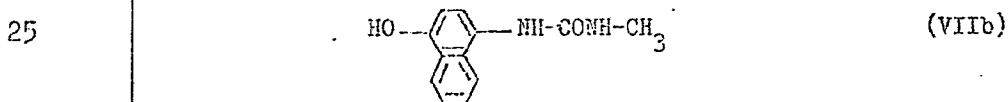
De un modo más preciso:

10 1) los compuestos de fórmula VII que corresponden a
las fórmulas (VIIa), (VIIb) y (VIIc):



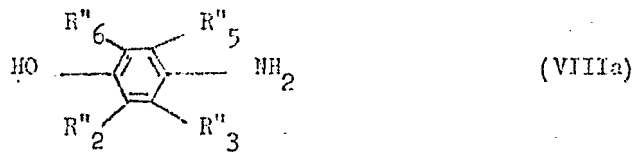
en la cual R''₂, R''₃, R''₅ y R''₆ toman simultáneamente los
valores siguientes:

- 20
- R''₃=R''₅=R''₆=H ; R''₂=CH₃
 - R''₅=R''₆=H ; R''₂=R''₃=OCH₃
 - R''₃=R''₅=H ; R''₂=R''₆=Cl
 - R''₃=R''₅=H ; R''₂=R''₆=OCH₃



1 en la cual q toma los valores 1 ó 2,
 se obtienen por acción del isocianato de metilo, en solu-
 ción clorofórmica, respectivamente sobre los aminofenoles
 de fórmulas

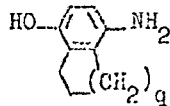
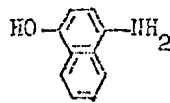
5



10

en la cual R''_2 , R''_3 , R''_5 y R''_6 tienen los mismos signifi-
 cados que en (VIIIa),

15



20

en la cual q toma los valores 1 ó 2;

25

2) los compuestos (VII) que corresponden a la fórmula
 la (VIId):

30

1



(VIIId)

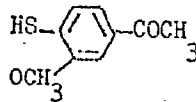
5

en la cual q toma los valores 1 ó 2, se obtienen por condensación del anhídrido acético sobre los compuestos (VIIIC) en solución acuosa;

10

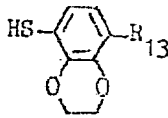
3) Los compuestos (VII) que corresponden a las fórmulas (VIIe) y (VIIf):

15



(VIIe)

20



(VIIIf)

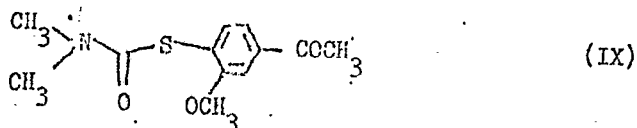
25

en la que R_{13} representa el átomo de hidrógeno o el grupo acetilo, se obtienen por tratamiento con una solución de sosa en metanol de los compuestos de fórmula (IX) y (IXa),

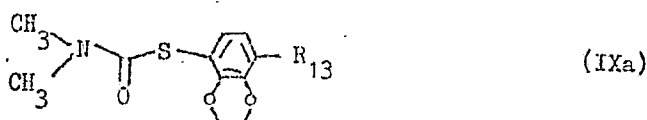
30

12058

1



5

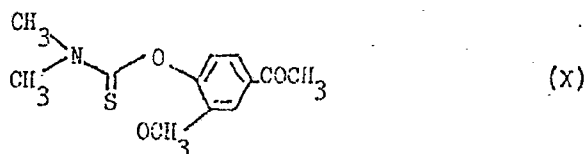


10

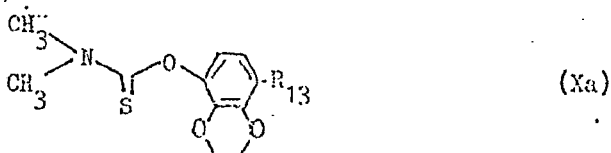
en la cual R_{13} representa el átomo de hidrógeno o el grupo acetilo.

Los compuestos (IX) y (IXa) se obtienen por transposición térmica de los compuestos (X) y (Xa)

15



20



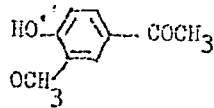
25

en la cual R_{13} tiene los mismos significados que en (IXa).

Los compuestos (X) y (Xa) se obtienen, a su vez, por condensación del cloruro de N,N-dimetil-tiocarbamoilo con los fenoles de fórmulas

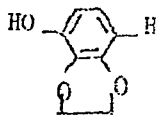
30

1



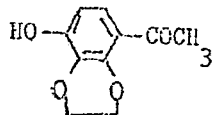
(VII g)

5



(VII h)

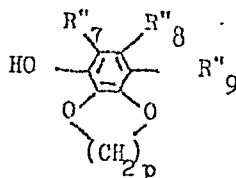
10



(VII i)

15

4) Los compuestos de fórmula (VII) que corresponden a la fórmula (VIIk):



(VII.k)

20

en la cual p , R''_7 , R''_8 y R''_9 toman simultáneamente los valores siguientes:

25

- $p=2$; $R''_7=R''_8=H$; R''_9 representa, o bien los grupos acetoxi, ciano, alcoxi-carbonilo en el que el resto alcohilo es lineal o ramificado y contiene de 2 a 5 átomos de carbono, ciclohexiloxi-carboni

30

12058

1

lo, carboxamido, N-metil-carboxamido, N-ciclohexil-carboxamido, N-fenil-carboxamido, alcanoilamino cuyo resto alcoholo es lineal o ramificado y contiene de 2 a 5 átomos de carbono, ciclohexilcarbamilamino, benzoilamino, N-alcoholcarbamoilamino cuyo resto alcoholo es lineal o ramificado y contiene de 1 a 5 átomos de carbono, N-ciclohexilcarbamoilamino, N-fenilcarbamoilamino, N-parametoxifenil-carbamoilamino, N,N-dimetil-carbamoilamino, morfolinocarbamilamino, N,N'-dimetil-carbamoilamino, o etoxicarbamilamino; o bien los eslabones hidroximetilo, cianometilo, acetato de etilo, carboxamidometilo y N-metilcarboxamido-metilo.

5

10

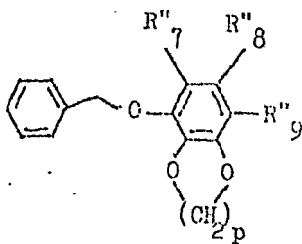
15

20

. $p=1$ ó 3 ; $R''_7=R''_8=H$; R''_9 representa entonces los grupos acetilo, acetamido ó N-metilcarbamoilamino,

se obtienen por hidrogenolisis en presencia de paladio sobre carbono de los compuestos de fórmula (XI)

25



(XI)

30

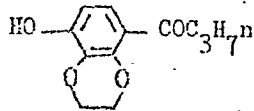
12058

1

en la cual p, Rⁿ₇, Rⁿ₈ y Rⁿ₉ tienen los mismos --
significados que en (VIIk).

- 5) El compuesto (VII) que corresponde a la fórmula --
(VII l)

5

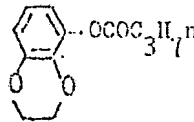


(VII l)

10

se obtiene por una transposición de Fries del com-
puesto de fórmula (XII)

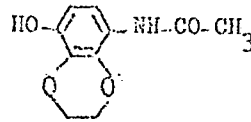
15



(XII)

20

- 6) El compuesto (VII) que corresponde la fórmula --
VII m:



(VII m)

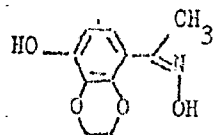
25

se obtiene por una transposición de Beckmann, en
medio de ácido acético, en presencia de ácido --
clorhídrico, de los compuestos de fórmula XIII

30

12058

1

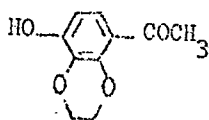


(XIII)

5

El compuesto (XIII) se obtiene a su vez por acción de hidroxilamina sobre el compuesto de fórmula - - (VII i)

10

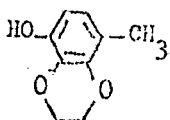


(VII i)

15

7) EL compuesto de fórmula (VII) que corresponde a la fórmula (VIIn)

20



(VII n)

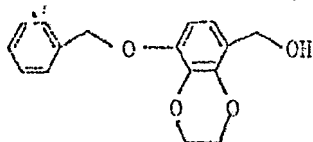
25

se obtiene por hidrogenolisis, en presencia de paladio sobre carbono al 5%, del compuesto de fórmula (XIp) empleado bruto.

30

12558

1



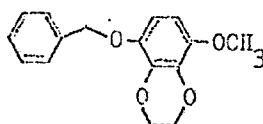
(XI p)

5

Los compuestos de fórmula (XI) arriba indicados que son necesarios para la preparación de los compuestos de fórmula (VII k) son en parte nuevos y se obtienen por diferentes procedimientos según la naturaleza de p, Rⁿ₇, Rⁿ₈ y Rⁿ₉.

10

Asimismo, es nuevo el compuesto de fórmula (XIa):

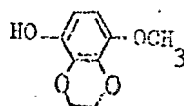


(XIa)

15

que se puede utilizar para la síntesis de un compuesto de fórmula (VII k') conocido

20



(VII k')

25

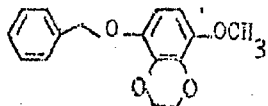
De un modo más preciso:

1.) El compuesto que responde a la fórmula (XIa):

30

12058

1

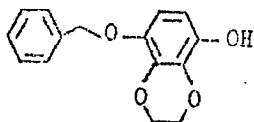


(XIa)

5

se obtiene por acción del sulfato de metilo sobre el compuesto de fórmula (XIV)

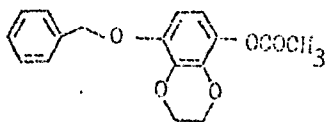
10



(XIV)

15

El compuesto (XIV) se obtiene por acción del carbonato de potasio sobre el compuesto (XIb) siguiente:

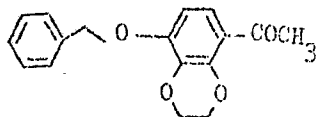


(XI b)

20

el cual se obtiene a su vez por reacción de Baeyer Williger sobre el compuesto de fórmula (XV):

25



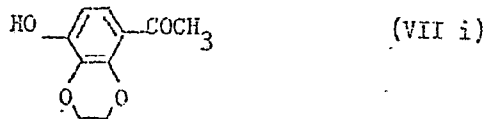
(XV)

30

12058

1 El compuesto XV nuevo se obtiene por acción del cloruro de bencilo, en solución en acetonitrilo o acetona, - en presencia de carbonato de potasio, sobre el compuesto (VII i):

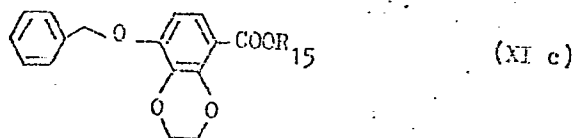
5



10

2) Los compuestos (XI) corresponden a la fórmula (XI c):

15

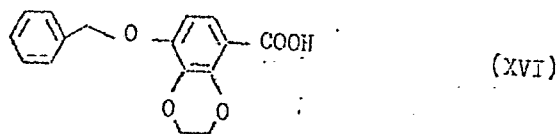


20

en la cual R₁₅ representa los grupos etilo, isopropilo, - terc.butilo, n-pentilo o ciclohexilo, se obtienen:

- cuando en (XI c) R₁₅ representa los grupos isopropilo, terc.butilo, n-pentilo y ciclohexilo, por una síntesis en dos etapas que consiste en tratar el compuesto de fórmula (XVI):

25



30

12058

1 por el cloruro de tionilo, y hacer reaccionar luego sobre
 el producto bruto así obtenido los alcoholes de fórmula -
 (XVII)

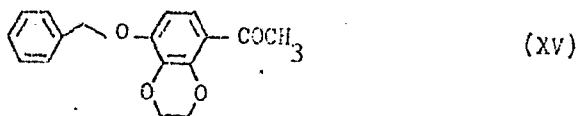


en la cual R_{15} tiene el mismo significado que en la fórmula
 la (XI c) con la excepción del grupo etilo, y

10 - cuando en (XI c), R_{15} representa el grupo etilo, -
 por acción del etanol en presencia de ácido clorhídrico -
 sobre el compuesto de fórmula (XVI).

El compuesto de fórmula XVI, igualmente nuevo, se ob-
 tiene por oxidación por el complejo yodo-piridina, en pre-
 sencia de sosa, del compuesto de fórmula (XV):

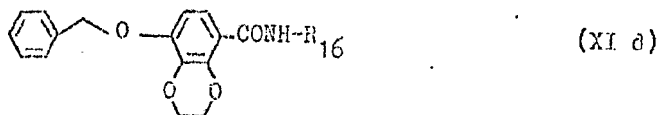
15



20

3) Los compuestos (XI) correspondientes a la fórmula
 (XI d)

25



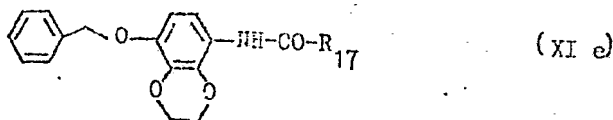
30

en la cual R_{16} representa, o bien el átomo de hidrógeno, ..
 o bien los grupos metilo, ciclohexilo o fenilo, se obtienen:

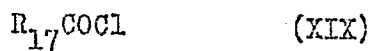
- 1 - cuando R_{16} toma los significados arriba indicados
 con excepción del grupo metilo, por una síntesis -
 en dos etapas que consiste en tratar el compuesto
 de fórmula (XVI) por el cloruro de tionilo, y ha-
 5 cer reaccionar después sobre el producto bruto así
 obtenido las aminas de fórmula (XVIII)



- 10 en la cual R_{16} representa un átomo de hidrógeno o
 un grupo ciclohexilo o fenilo, y
 - cuando R_{16} representa el grupo metilo, a partir del
 compuesto de fórmula (XVI) según el procedimiento
 de los anhídridos mixtos (con metilamina).
 15 4) Los compuestos (XI) correspondientes a la fórmu-
 la (XI e)



- 20 en la cual R_{17} representa, o bien un grupo alcohilo lineal
 o ramificado que posee de 2 a 5 átomos de carbono, o bien
 25 el grupo ciclohexilo, o bien el grupo fenilo, se obtienen
 por acción de los cloruros de ácido de fórmula (XIX)

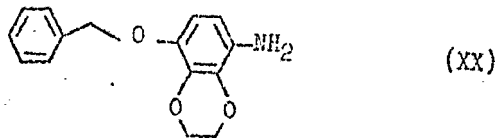


30

12058

1 en la cual R_{17} tiene los mismos significados que en XIc,
sobre los compuestos de fórmula (XX):

5

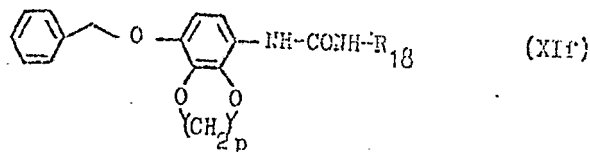


10

en medio de tetrahidrofurano.

5) Los compuestos de fórmula (XI) que corresponden a la fórmula (XI f),

15



20

en la cual p y R_{18} toman simultáneamente los valores siguientes:

25

- $p=2$; R_{18} representa, o bien un grupo alcoholo lineal o ramificado que posee de 1 a 5 átomos de carbono, o bien los grupos ciclohexilo, fenilo o parametoxifenilo,

• $p=1$ ó 3 ; R_{18} representa el grupo metilo,
se obtienen por acción de los isocianatos de fórmula (XXI)

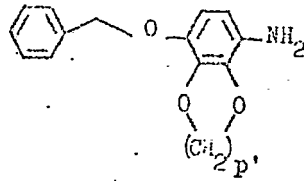
30



12058

1 sobre los compuestos de fórmula (XX) arriba indicada y --
 (XXa)

5



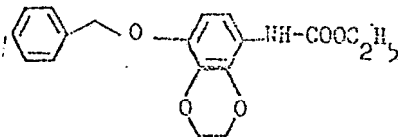
(XXa)

10

en la cual p' toma los valores 1 ó 3.

6) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula --
 (XI g)

15



(XI g)

20

se obtiene por acción del cloroformiato de etilo sobre el
 compuesto de fórmula (XX) arriba indicado.

25

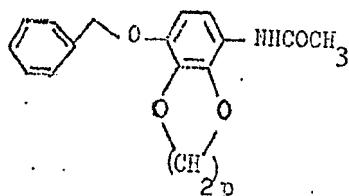
Los compuestos de fórmula (XX) y (XXa) utilizados en
 las síntesis dadas en los puntos 4), 5) y 6) anteriores,
 son compuestos nuevos y se obtienen por hidrólisis con --
 potasa etanólica de los compuestos de fórmula (XIh)

30

12058

1

5



(XI h)

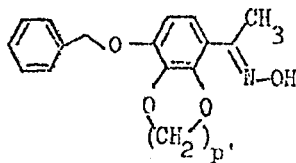
en la cual p toma los valores 1, 2 ó 3.

10

Los compuestos de fórmula (XI h), a su vez, se obtienen:

- sea por una transposición de Beckmann, en medio ácido, de los compuestos de fórmula (XXII)

15



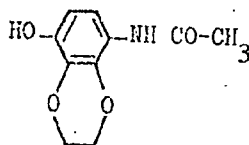
(XXII)

20

en la cual p' toma los valores 1 ó 3;

- sea por acción del cloruro de bencilo sobre el compuesto de fórmula (VII m):

25



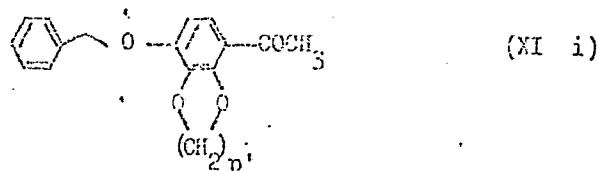
(VII m)

30

12058

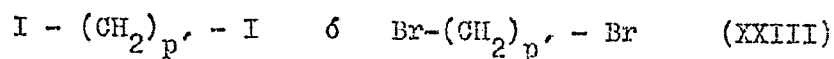
1 en solución acetónica, en presencia de carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula (XXII) arriba indicados, se obtienen por acción de la hidroxilamina sobre los compuestos de fórmula (XIi):

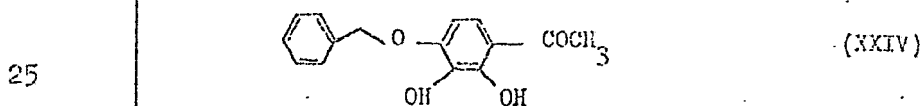


en la cual p' toma los valores 1 ó 3.

15 Los compuestos de fórmula (XI i), a su vez, se obtienen por acción de un derivado diyodado o dibromado de fórmulas (XXIII):



20 en las cuales p' toma los valores 1 ó 3, sobre el compuesto de fórmula (XXIV):



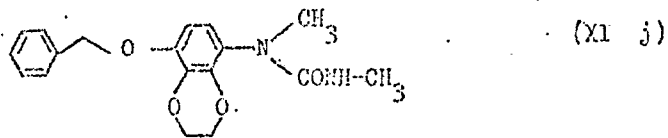
30 en solución en sulfóxido de dimetilo, ó N,N-dimetil-formamida, en presencia de potasa.

12058

1 El compuesto (XXIV) se obtiene por acción del cloruro de bencilo sobre la galacetofenona.

7) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula --
(XI j):

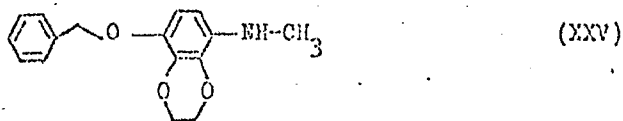
5



10

se obtiene por acción de isocianato de metilo sobre el --
compuesto (XXV)

15



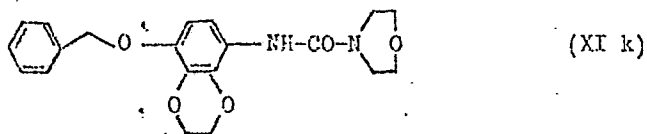
20

25 El compuesto (XXV) se obtiene por una síntesis en dos etapas que consiste en tratar el compuesto de fórmula (XX) -- por una mezcla de aldehído fórmico y de dimetil-5,5-hidantoina en solución etanólica, y hacer reaccionar luego sobre el compuesto bruto de reacción el borohidruro de sodio en solución en sulfóxido de dimetilo, a una temperatura -- de 100°C.

8) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula --
(XI k)

30

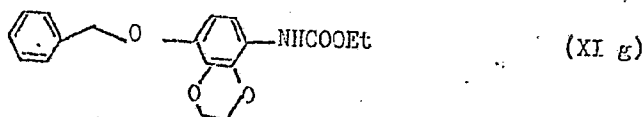
1



5

se obtiene por acción de la morfolina a reflujo sobre el compuesto de fórmula (XIg)

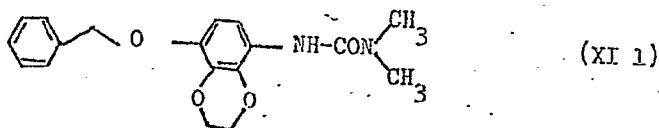
10



15

9) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula --
(XI l)

20



25

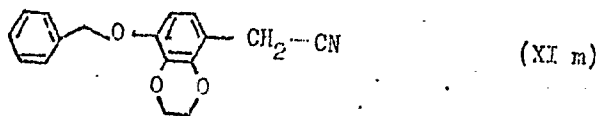
se obtiene por acción del cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo sobre el compuesto de fórmula (XX)

10) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula --
(XI m)

30

12058

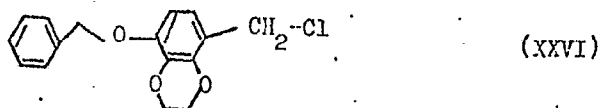
1



5

se obtiene por acción del cianuro de sodio sobre el compuesto de fórmula (XXVI)

10

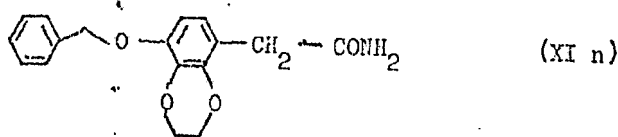


15

El compuesto (XXVI) se obtiene por acción del cloruro de tionilo sobre el compuesto (XI p) descrito a continuación.

11) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula -
(XI n)

20



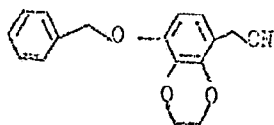
25

se obtiene tratando el compuesto (XI m) por potasa en solución en terc.butanol

30

12058

1

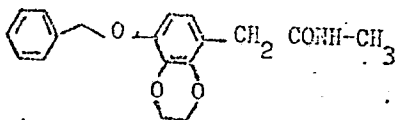


(XI m)

5

12) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula -
(XI o)

10

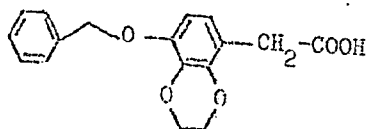


(XI o)

15

se obtiene por acción de la metilamina según el procedi-
miento de los anhídridos mixtos sobre el compuesto de fór-
mula (XXVII):

20



(XXVII)

25

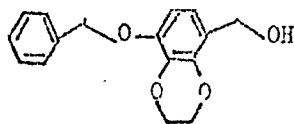
El compuesto (XXVII) se obtiene por saponificación por me-
dio de una solución acuosa de sosa del compuesto (XI m).

13) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula
(XI p)

30

12058

1



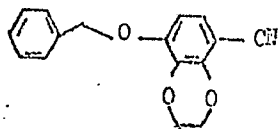
(XI p)

5

se obtiene por reducción con hidruro doble de litio y aluminio del compuesto de fórmula (XI c) para el cual R_{15} representa el grupo etilo.

10

14) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula -
(XI q)



(XI q)

15

se obtiene por acción del pentacloruro de fósforo sobre -
el compuesto (XI d) para el cual R_{16} representa el átomo
de hidrógeno.

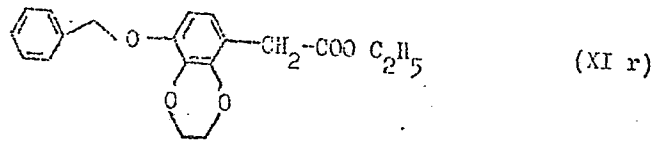
20

15) El compuesto (XI) que corresponde a la fórmula -
(XI r)

25

30

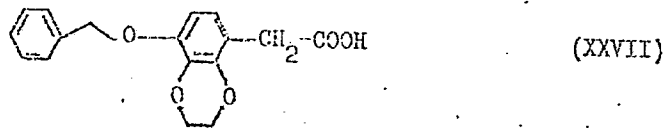
1



5

se obtiene por acción del etanol en presencia de ácido clorhídrico sobre el compuesto de fórmula XXVII

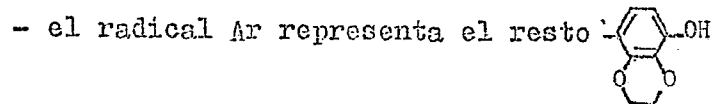
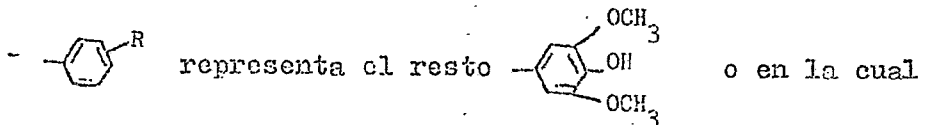
10



15

El procedimiento según la invención para la preparación de los compuestos de fórmula I en la cual:

20



consiste en hidrolizar el grupo acetoxi de los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib)

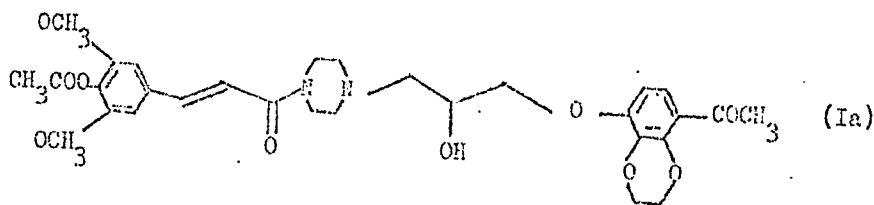
25

30

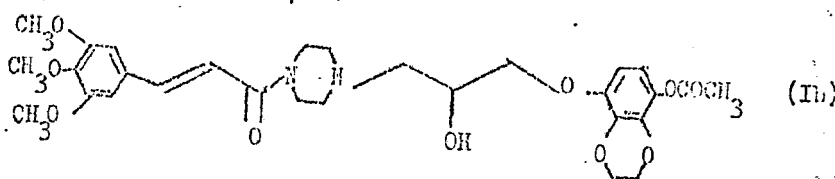
12058

1

5



10



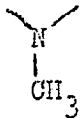
por una solución alcohólica de bicarbonato de sodio.

15

Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) se obtienen por un procedimiento idéntico al utilizado para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) descrita anteriormente.

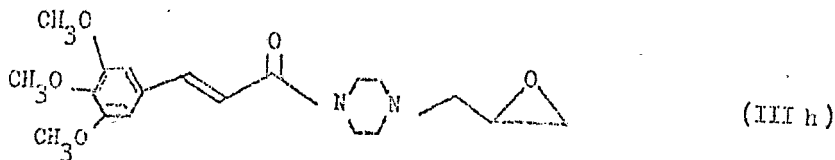
20

El procedimiento según la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la cual X representa el grupo metilamino:



consiste en condensar un epóxido de fórmula (III h)

25



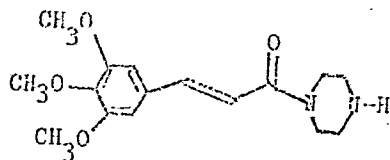
30

12058

1 con la N-metilanilina en medio alcohólico.

El compuesto de la fórmula (IIIh) se obtiene condensando la epibromhidrina sobre la trimetoxi-3,4,5 cinamoil-piperazina de fórmula (IIc):

5



(II c)

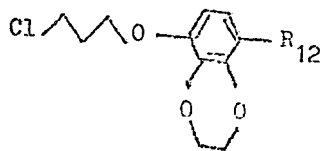
10

en solución en acetonitrilo, en presencia de carbonato de potasio.

15

El procedimiento según la presente invención para la preparación de los compuestos de fórmula I, en la cual R_1 representa el átomo de hidrógeno, consiste en condensar la piperazina de fórmula (IIc) arriba indicada con un derivado clorado de fórmula (XXVIII)

20



(XXVIII)

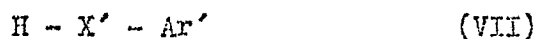
25

en la cual R_{12} representa los grupos acetilo, acetamido, N-metil-carboxamido ó N-metilcarbamcil-amino, en solución en acetonitrilo, en presencia de carbonato de potasio.

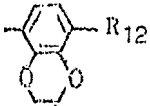
30

Los compuestos de fórmula (XXVIII) nuevos se obtienen por condensación del bromo-1-cloro-3-propano con los fenc-

1 les de la fórmula (VII):



5 en la cual X' representa el átomo de oxígeno y Ar' repre-

senta el resto  en el cual R₁₂ tiene los mismos

significados que en la fórmula (XXVIII).

10 Las preparaciones siguientes se dan a título de ejemplo para ilustrar la invención.

Ejemplo 1: Clorhidrato de [(metil-2-acetil-4)-fenil-3-hidroxi-2-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina (I)

15 Número de código: 770.993

Se lleva a reflujo durante 4 horas una mezcla de 9,2 g de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina y de 6,2 g de (metil-2-acetil-4-fenil)-1-epoxi-2,3-propano en 65 ml de etanol. Después de ello se evapora el disolvente, y se somete el residuo a cromatografía en una columna de sílice, que se eluye con la mezcla cloroformo-metanol: 98,5/2,5; se obtienen 12 g de un aceite que se disuelve en acetona. Se hace pasar luego una corriente gaseosa de ácido clorhídrico seco hasta pH ácido, y se filtra luego el precipitado obtenido.

20

25

Rendimiento: 45%

Punto de fusión: 140°C

Fórmula bruta: C₂₈H₃₇ClN₂O₇

Peso molecular: 549,05

30

12058

1

Análisis elemental:

| | C | H | N |
|---------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 61,25 | 6,79 | 5,10 |
| Encontrado, % | 61,12 | 6,62 | 5,04 |

5

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula I que se indican en el repertorio de la tabla I siguiente, con la excepción de los compuestos de fórmula I para los cuales $R_1 = H$, que se obtienen según el procedimiento del ejemplo 3, de los compuestos de número de código 770274, 780120 (obtenidos en el ejemplo 2) y 770495 (obtenido en el ejemplo 4).

10

15

20

25

30

12058

TABLA I



| Número de Código | R | n R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|------------------|---------|---|------|---------|--|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 770993 | | 1 | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₂ O ₇ | 549,05 | 140 | 45 | Calcul. % 61,25 | 6,79 | 5,10 |
| 770194 | | 1 | " | " | | oxalato | C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₁₂ + 3/2 H ₂ O | 627,59 | 118 | 71 | Calcul. % 55,50 | 5,62 | 4,46 |
| | | | | | | | | | | | Encontr. % 61,12 | 6,62 | 5,04 |
| | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,85 | 5,48 | 4,71 |

TABLA I (continuación)



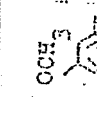
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - A ₁ F | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|--|---|----------------|---------|---|--------------------|---------|--|----------------|--------------------|---------------|---|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770199 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 | " | oxalato | C ₂₈ H ₃₁ N ₂ O ₁₀ + 4/5 H ₂ O | 588,96 | 136 | 79 | Calcul. 57,10 % Encontr. 56,97 % | 5,58 | 4,76 |
| 770504 |  | " | " | " | " | " | " | C ₃₂ H ₄₀ N ₂ O ₁₃ | 660,56 | 191 | 58 | Calcul. 58,17 % Encontr. 57,87 % | 6,10 | 4,24 |
| 770538 |  | " | " | " | " | " | Base | C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₈ | 526,57 | 168 | 63 | Calcul. 63,86 % Encontr. 63,56 % | 6,51 | 5,32 |

TABLA I (continuación)


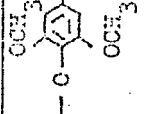
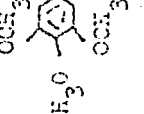

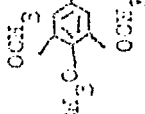
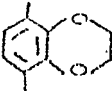
| Número de Cédulo |  | n _D ²⁰ | n _D ²⁵ | X | m | - [α] _D ²⁰ | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión | Rendimiento | Análisis elemental | | |
|------------------|--|------------------------------|------------------------------|---|---|--|-------|---|----------------|-----------------|-------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 770727 |  | " | " | " | " | " | HCl | C ₃₁ H ₄₁ ClN ₂ O ₃ ÷ 5/3 H ₂ O | 651,14 | 145 | 27 | Calcul. % 57,18 | 6,86 | 4,30 |
| 770276 |  | " | " | " | 1 |  | HCl | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ + 2/3 H ₂ O | 519,02 | 170 | 90 | Calcul. % 60,16 | 7,06 | 5,40 |
| 770307 |  | " | " | " | 0 |  | HCl | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₄ O ₃ ÷ H ₂ O | 655,133 | 172 | 65 | Calcul. % 55,00 | 6,62 | 6,55 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,45 | 6,42 | 4,39 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 60,04 | 6,75 | 5,55 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % 55,00 | 6,62 | 6,55 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 54,80 | 6,57 | 8,49 |

TABLA I (continuación)

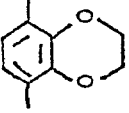
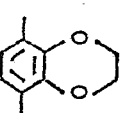
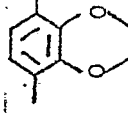
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión | Índice de refracción | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|--|-------|---|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 770312 | " | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₁ H ₄₁ ClN ₂ O ₁₀ + 2/3 H ₂ O | 649,111 | 156 | 94 | Calcul. % 57,36 | 6,57 | 4,32 |
| 770382 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₃₀ H ₄₀ ClN ₃ O ₉ + 1 1/6 H ₂ O | 643,120 | 180 | 87 | Calcul. % 56,02 | 6,64 | 5,53 |
| 770386 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₉ H ₃₈ ClN ₃ O ₉ + 1,5 H ₂ O | 635,099 | 180 | 65 | Calcul. % 54,84 | 6,51 | 6,62 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,45 | 6,60 | 4,11 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,99 | 6,54 | 6,45 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,00 | 6,27 | 6,61 |

TABLA I (continuación)


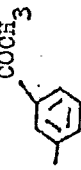

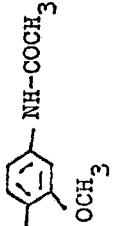
| Número de Código |  | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | | |
|------------------|---|---|----------------|---|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|---------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | Calcul. % | Encontr. % | Calcul. % |
| 770458 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₂ O ₇ | 535,02 | 132 | 59 | Calcul. 60,61 Encontr. 60,67 | 6,59 | 6,53 | 5,24 | 5,18 |
| 770483 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₁₃ | 704,714 | 200 | 95 | Calcul. 56,24 Encontr. 55,96 | 6,29 | 6,29 | 7,95 | 7,86 |
| 770487 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₁₂ + 1/2 H ₂ O | 642,64 | 170 | 36 | Calcul. 56,07 Encontr. 55,94 | 6,28 | 6,03 | 6,54 | 6,52 |

TABLA I (continuación)

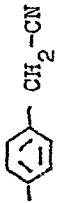
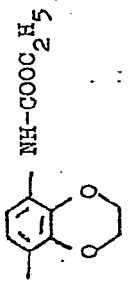
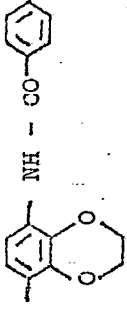
| Número de Código | R ₁ | n | R ₂ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|----------------|---|----------------|---|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770488 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₉ H ₃₆ N ₃ O ₁₀ + 3/5 H ₂ O | 596,40 | 115 | 36 | Calcul. 58,40 | 6,12 | 7,05 |
| 770525 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₂ H ₄₁ N ₃ O ₁₄ + 1/2 H ₂ O | 700,68 | 162 | 96 | Calcul. 54,85 | 6,04 | 6,00 |
| 770529 | " | " | " | " | " |  | " | C ₃₆ H ₄₁ N ₃ O ₁₃ + 3/5 H ₂ O | 734,521 | 177 | 93 | Calcul. 58,86 | 5,79 | 5,72 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 59,05 | 5,40 | 5,96 |

TABLA I (continuación)



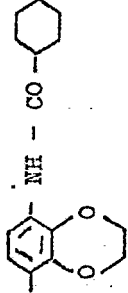
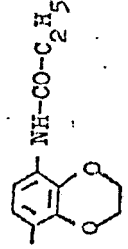
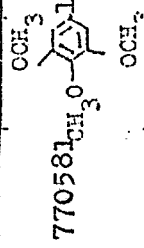
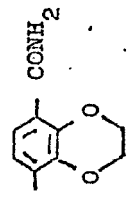
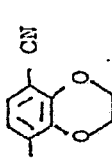
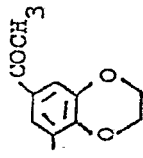
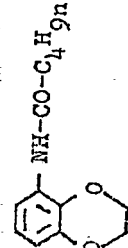
| Número de Código |  | R ₁ | X | m |  A | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|--|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|-----------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770533 | " | " | " | " |  | " | $C_{36}H_{47}N_3O_{13}$ + 3/4 H ₂ O | 743,372 | 195 | 98 | Calcul. % 58,17 | 6,58 | 5,65 |
| 770545 | " | " | " | " |  | " | $C_{32}H_{41}N_3O_{13}$ + 2/5 H ₂ O | 682,878 | 165 | 100 | Calcul. % 56,28 | 6,17 | 6,15 |
| 770581 |  | OH | Oxígeno | " |  | Oxalato | $C_{29}H_{36}N_3O_{11}$ + 1/5 H ₂ O | 629,626 | 178 | 52,5 | Calcul. % 52,32 | 6,24 | 6,67 |
| | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,98 | 6,00 | 6,18 |
| | | | | | | | | | | | Calcul. % 52,32 | 6,24 | 6,67 |
| | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,14 | 6,31 | 6,66 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770585 | " | " | " | " | " |  | Base | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₈ | 539,568 | 154 | 82,5 | Calcul. % 62,32 | 6,16 | 7,79 |
| 770590 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₁₃ + 3/5 H ₂ O | 657,44 | 172 | 18 | Calcul. % 56,63 | 6,01 | 4,26 |
| 770601 | " | " | " | " | " |  | " | C ₃₄ H ₄₅ N ₃ O ₁₃ + 4/5 H ₂ O | 718,136 | 177 | 97,5 | Calcul. % 56,86 | 6,54 | 5,85 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,06 | 6,32 | 5,72 |

SECRET

TABLA I (Continuación)

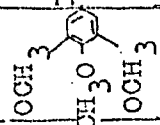
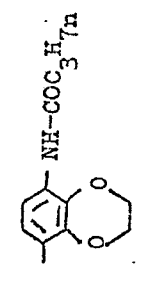
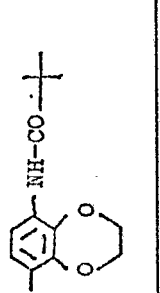
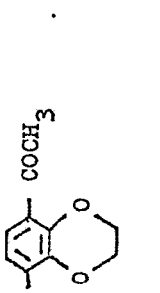

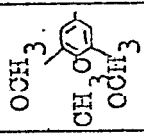
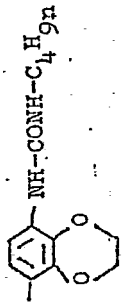
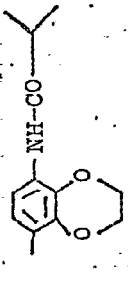
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | -A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 770610 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Oxalato | C ₃₃ H ₄₃ N ₃ O ₁₃ + 1/5 H ₂ O | 693,301 | 190 | 100 | Calcul. | 57,17 | 6,31 | 6,06 |
| 770614 | " | " | " | " | " |  | " | C ₃₄ H ₄₅ N ₃ O ₁₃ | 707,724 | 203 | 100 | Calcul. | 58,03 | 6,45 | 5,97 |
| 770622 | " | 2 | " | " | " |  | HCl | C ₃₀ H ₃₉ ClN ₃ O ₉ + 1/5 H ₂ O | 639,51 | 85 | 17 | Calcul. | 56,34 | 6,71 | 4,38 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. | 57,74 | 6,25 | 5,91 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. | 56,10 | 6,78 | 4,14 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso Mole- cular | Punto de Fusión en grados | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------------|---|---|--------------|--|---------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|---------------|-------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C H N |
| 770630 | " | 1 | " | " | " |  | Oxala- to | C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₁₃ | 704,714 | 198 | 90 | Calcul. 56,24 | 6,29 | 7,95 |
| 770634 |  | 1 | OH | Oxal- geno | " |  | Oxala- to | C ₃₄ H ₄₆ N ₄ O ₁₃ + 3/5 H ₂ O | 729,549 | 175 | 90 | Calcul. 55,97 | 6,52 | 7,68 |
| 770692 | " | " | " | " | " |  | " | C ₃₃ H ₄₃ N ₃ O ₁₃ + 2/3 H ₂ O | 701,709 | 192 | 99 | Calcul. 56,48 | 6,37 | 5,99 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. 56,48 | 6,34 | 5,90 |

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 LABORATORIO DE QUÍMICA ORGANICA

TABLA I (continuación)

| Número de código | R | n | R ₁ | X | m | - A _T | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---|---|------------------|-------|---|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770711 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₄ H ₄₆ N ₄ O ₁₃ | 718,740 | 168 | 65 | Calcul. % 56,81 | 6,45 | 7,80 |
| 770738 | " | " | " | " | " | | " | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ + 1,78(COOH) ₂ + 1,75 H ₂ O | 699,96 | 119 | 23 | Calcul. % 52,23 | 6,04 | 6,00 |
| 770831 | | " | " | " | " | | " | C ₃₆ H ₄₇ N ₃ O ₁₃ | 729,760 | 207 | 54 | Calcul. % 59,25 | 6,49 | 5,76 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 56,86 | 6,56 | 7,96 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 52,11 | 5,69 | 5,84 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 59,08 | 6,38 | 6,08 |

TABLA I (continuación)

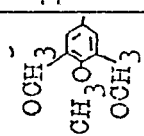
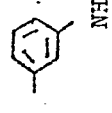
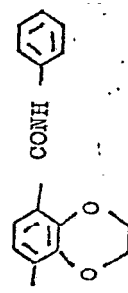
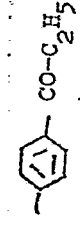
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Moleculer | Punto de Fusión | % Rendimiento | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|-----------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770844 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Base | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ + 1 H ₂ O | 531,59 | 103 | 46 | Calcul. % | 61,00 | 7,02 | 7,91 |
| 770848 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₆ H ₄₁ N ₃ O ₁₃ + 1/3 H ₂ O | 729,717 | 173 | 100 | Calcul. % | 59,25 | 5,76 | 5,76 |
| 770854 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₂ O ₇ + 9/4 H ₂ O | 589,58 | 114 | 45 | Calcul. % | 57,04 | 7,10 | 4,75 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 60,81 | 7,25 | 8,08 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 58,97 | 5,69 | 5,48 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 57,12 | 6,81 | 4,77 |

TABLA I (continuación)


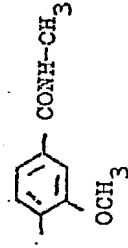




| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770855 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₈ H ₃₈ ClN ₃ O ₈ + 2 H ₂ O | 616,10 | 173 | 73 | Calcul. % | 54,58 | 6,60 | 7,24 |
| 770858 |  | " | " | " | " |  | " | C ₂₈ H ₃₉ ClN ₂ O ₆ | 535,06 | 204 | 68 | Calcul. % | 62,85 | 7,35 | 5,24 |
| 770859 |  | " | " | " | " |  | " | C ₂₉ H ₄₁ ClN ₂ O ₆ + 1/6 H ₂ O | 552,09 | 210 | 94 | Calcul. % | 63,09 | 7,55 | 5,02 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 54,56 | 6,49 | 6,92 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 63,09 | 7,54 | 5,20 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 63,13 | 7,47 | 5,29 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión en °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----------------|-------|--|----------------|-----------------------|---------------|--------------------|-------|------|-------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770898 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | Base | C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₇ + 3/5 H ₂ O | 553,42 | 136 | 41 | Calcul. % | 60,76 | 7,14 | 10,12 |
| 770963 | | " | " | " | " | | HCl | C ₂₆ H ₃₃ N ₂ O ₈ + 6/5 HCl + 3/5 H ₂ O | 570,11 | 155 | 53 | Calcul. % | 54,77 | 6,26 | 7,37 |
| 770966 | | " | " | " | " | | " | C ₂₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ | 541,46 | 122 | 52 | Calcul. % | 57,67 | 6,33 | 5,17 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. | 60,40 | 7,38 | 9,21 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. | 54,76 | 5,93 | 7,22 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. | 57,63 | 6,26 | 4,90 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|------------------|---------|---|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 770992 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | Base | C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₉ | 588,64 | 172 | 44 | Calcul. % 59,17 | 6,85 | 9,52 |
| 771014 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₂₇ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₆ | 552,46 | 191 | 70 | Calcul. % 58,38 | 6,53 | 5,04 |
| 771031 | " | " | " | " | " | | Oxalato | C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₁₁ + 1/6 H ₂ O | 671,685 | 204 | 67 | Calcul. % 59,01 | 6,05 | 8,34 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,91 | 6,55 | 9,35 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,06 | 6,39 | 5,03 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,71 | 5,96 | 8,40 |

TABLA I (continuación)

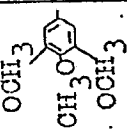
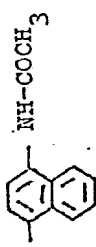
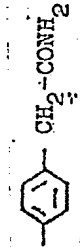
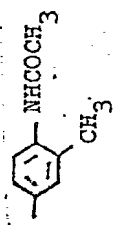
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Mo- lecular | Punto de Fusión °C | % Rendim- iento | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|--------------|---|---|-------|---|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------------|-------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C H N |
| 771036 |  | 1 | OH | Oxi- geno | 0 |  | CHL | C ₃₁ H ₃₈ ClN ₃ O ₇ | 600,095 | 225 | 84 | Calcul. 62,04 | 6,38 | 7,00 |
| 771076 | " | " | " | " | " |  | Base | C ₂₇ H ₃₆ N ₃ O ₇ + 2/3 H ₂ O | 525,58 | 80 | 29 | Calcul. 61,70 | 6,96 | 7,80 |
| 771077 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₇ | 545,61 | 92 | 83 | Calcul. 61,63 | 7,21 | 7,70 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 61,93 | 6,09 | 7,11 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 62,25 | 7,05 | 7,87 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 61,94 | 7,01 | 7,70 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|-------|---|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 771124 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | Base | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₃ O ₈ | 535,97 | 152 | 82 | Calcul. % 56,02 | 5,64 | 7,84 |
| 771149 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₃₂ H ₄₃ ClN ₄ O ₁₀ + 2 H ₂ O | 715,185 | 182 | 98 | Calcul. % 53,74 | 6,02 | 7,83 |
| 771153 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₄ O ₇ + 4/5 H ₂ O | 619,529 | 200 | 85 | Calcul. % 58,16 | 6,93 | 9,04 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,71 | 5,71 | 7,53 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 54,11 | 6,48 | 7,52 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,95 | 6,86 | 9,33 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | A _T | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------------|---|----------------|---------|---|----------------|-----------------|---------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 771157 | | 1 | OH | Oxif- geno | 0 | | Oxalato | C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₁₁ + 2/5 H ₂ O | 679,920 | 200 | 76 | Calcul. % | 58,29 | 6,64 | 8,24 |
| 771233 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₂ H ₄₂ N ₄ O ₁₃ + 5/6 H ₂ O | 705,701 | 168 | 45 | Calcul. % | 54,46 | 6,24 | 7,94 |
| 771238 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₄ O ₉ + 7/6 H ₂ O | 658,136 | 188 | 36 | Calcul. % | 54,75 | 6,64 | 8,51 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 58,32 | 6,49 | 8,14 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 54,55 | 5,93 | 7,72 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 54,74 | 6,55 | 8,21 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R _L | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|---------|---|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 771281 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₂₇ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ + H ₂ O | 566,04 | 186 | 78 | Calcul. % Encontr. % | 57,29 57,24 | 5,41 6,10 | 7,42 7,34 |
| 771306 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₀ H ₄₀ ClN ₃ O ₇ + 5/3 H ₂ O | 620,128 | 185 | 78 | Calcul. % Encontr. % | 58,10 57,81 | 7,04 6,72 | 6,78 6,63 |
| 771309 | " | " | " | " | " | | Oxalato | C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₁₁ + 0,95 H ₂ O | 649,77 | 184 | 48 | Calcul. % Encontr. % | 55,45 55,80 | 6,50 6,35 | 8,62 8,56 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión | n _D ²⁰ | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|---------|---|----------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 771315 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₃₁ H ₃₇ N ₂ O ₇ Cl + H ₂ O | 603,095 | 210 | 30 | Calcul. % Encontr. % | 61,73 61,86 | 6,52 6,20 | 4,65 4,64 |
| 771318 | " | " | " | " | " | | Oxalato | C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₇ + 1,17(COOH) ₂ | 665,97 | 170 | 23 | Calcul. % Encontr. % | 61,93 61,91 | 6,11 5,84 | 4,21 4,12 |
| 771348 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₁₁ + 3/5 H ₂ O | 628,45 | 180 | 51 | Calcul. % Encontr. % | 57,33 57,06 | 6,45 6,14 | 6,69 6,70 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|------|-------|--|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780004 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₂₉ H ₃₇ ClN ₂ O ₁₀ + 1 1/6 H ₂ O | 630,078 | 205 | 28 | Calcul. % Encontr. % | 55,28 55,35 | 6,13 5,95 | 4,45 4,44 |
| 780009 | " | " | " | " | " | | " | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₂ O ₉ + 4/5 H ₂ O | 595,461 | 178 | 38 | Calcul. % Encontr. % | 56,47 56,51 | 6,53 6,58 | 4,70 4,43 |
| 780044 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₁ H ₄₂ ClN ₃ O ₇ + 3/2 H ₂ O | 631,151 | 185 | 56 | Calcul. % Encontr. % | 58,99 59,19 | 7,19 6,81 | 6,66 6,66 |

TABLA I (continuación)


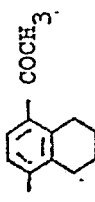
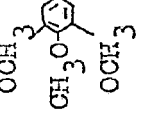
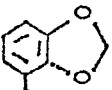
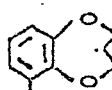
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión en °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|-----------------------|---------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780128 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₁ H ₄₁ ClN ₂ O ₇ + 4/5 H ₂ O | 603,523 | 150 | 60 | Calcul. % | 61,69 | 7,12 | 4,64 |
| 780138 |  | " | " | " | " |  | " | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₂ O ₈ | 536,998 | 199 | 30 | Calcul. % | 58,15 | 6,19 | 5,22 |
| 780150 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₁₂ | 618,62 | 212 | 71 | Calcul. % | 58,24 | 6,19 | 4,53 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 61,79 | 6,79 | 4,68 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 58,03 | 6,39 | 5,47 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 58,43 | 6,46 | 4,69 |

TABLA I (continuación)


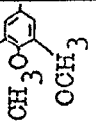
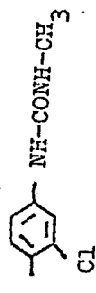
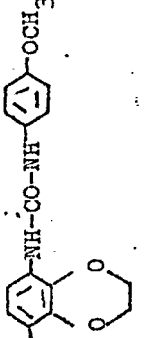
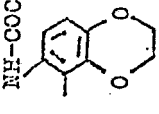
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|--|---|----------------|---------|---|--|---------|--|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780189 |  OCH ₃  OCH ₃ | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  Cl NH-CO-NH-CH ₃ | Oxalato | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₇ + 6/5 (COOH) ₂ + 1/2 H ₂ O | 680,09 | 120 | 37 | Calcul. % Encontr. % | 51,92 51,34 | 5,64 5,58 | 8,23 8,08 |
| 780223 | " | " | " | " | " |  NH-CO-NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃ | HCl | C ₃₅ H ₄₃ ClN ₄ O ₁₀ + 0,6 H ₂ O | 725,992 | 155 | 30 | Calcul. % Encontr. % | 57,90 57,96 | 6,14 6,19 | 7,72 7,60 |
| 780225 | " | " | " | " | " |  NH-CO-CH ₃ | Oxalato | C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O ₉ + 0,5 (COOH) ₂ + H ₂ O | 634,654 | 154 | 40 | Calcul. % Encontr. % | 56,77 56,87 | 6,35 6,38 | 6,62 6,86 |

TABLA I (continuación)

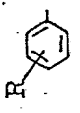
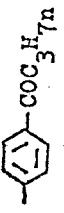
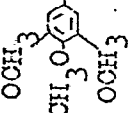
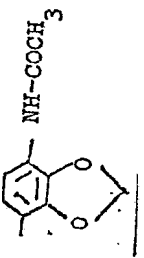
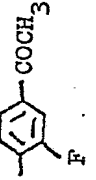
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|-------|---|----------------|-----------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 780241 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₃₀ H ₃₉ ClN ₂ O ₉ + H ₂ O | 625,101 | 183 | 81 | Calcul. % 57,64 | 6,61 | 4,48 |
| 780267 | " | " | " | " | " | | Base | C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₆ | 498,600 | 110 | 59 | Calcul. % 67,44 | 7,68 | 5,62 |
| 780269 | " | 2 | " | " | " | | HCl | C ₂₉ H ₃₉ ClN ₂ O ₈ + 3/4 H ₂ O | 592,59 | 106 | 46 | Calcul. % 58,77 | 6,89 | 4,73 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,90 | 6,50 | 4,35 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 67,17 | 7,77 | 5,78 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,55 | 6,43 | 4,53 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | % de Hierro | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|---------|--|----------------|--------------------|-------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 780272 | | 2 | OH | Oxígeno | 0 | | Oxalato | C ₃₂ H ₄₁ N ₃ O ₁₃ + 5/6 H ₂ O | 690,686 | 130 | 30 | Calcul. % 55,64 | 6,23 | 6,08 |
| 780292 | " | 1 | " | " | " | | " | C ₂₉ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ | 687,52 | 200 | 30 | Calcul. % 50,66 | 5,28 | 8,15 |
| 780301 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₅ H ₄₆ N ₂ O ₁₄ | 718,734 | 146 | 93 | Calcul. % 58,48 | 6,45 | 3,90 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,75 | 6,33 | 5,90 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 50,38 | 5,49 | 8,18 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,58 | 6,48 | 3,92 |

780272
 780292
 780301

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Índice de refracción D _D ²⁰ % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---|--------------------|------------|------|---|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780302 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₉ H ₃₉ ClN ₂ O ₇ | 563,17 | 158 | 1,9 | 61,84 | 6,98 | 4,97 | |
| 780346 |  | " | " | " | " |  | " | C ₂₈ H ₃₆ ClN ₃ O ₉ + 3/5 H ₂ O | 604,858 | 168 | 43 | 55,60 | 6,20 | 6,95 | |
| 780353 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₂₉ H ₃₅ FN ₂ O ₁₁ + 3/5 H ₂ O | 617,39 | 125 | 33 | 56,41 | 5,91 | 4,54 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|------|---------|--|----------------|-----------------|---------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 780357 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | Oxalato | C ₃₁ H ₄₂ N ₂ O ₄ 13 | 678,68 | 125 | 12 | Calcul. % 54,85 | 6,24 | 8,26 |
| 780359 | " | " | " | " | " | | " | C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₂ 13 + 1/5 H ₂ O | 652,25 | 188 | 34 | Calcul. % 57,08 | 6,24 | 4,29 |
| 780308 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₂₈ H ₃₅ ClN ₂ O ₉ + 0,33 H ₂ O | 585,038 | 192 | 70 | Calcul. % 57,48 | 6,15 | 4,79 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 55,06 | 6,55 | 8,25 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 56,94 | 6,13 | 4,21 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,53 | 6,32 | 4,64 |

TABLA I (continuación)

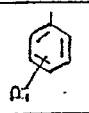
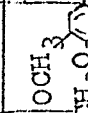
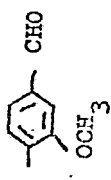
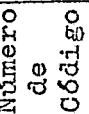
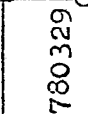
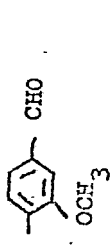
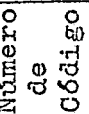
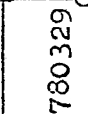
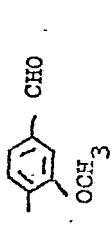
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - A _r | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780329 |  |  | OH | Oxígeno | O |  | Base | C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₈ | 514,55 | 135 | 21 | Calcul. % | 63,02 | 6,66 | 5,44 |
| 780333 |  |  | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₆ H ₄₆ N ₂ O ₁₄ + 1/2 H ₂ O | 739,752 | 172 | 97 | Calcul. % | 58,45 | 6,40 | 3,79 |
| 780339 |  |  | " | " | " |  | " | C ₂₉ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₁₁ | 657,49 | 175 | 39 | Calcul. % | 52,97 | 4,91 | 4,26 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 53,06 | 4,85 | 4,12 |

TABLA I (continuación)


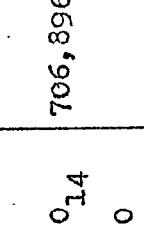
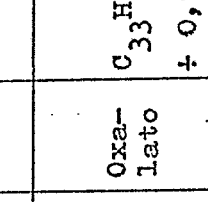
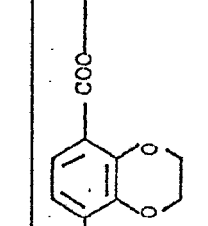
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|--------------|---|--|--------------|--|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 780361 |  | 1 | OH | Oxi- geno | 0 |  | Oxa- lato | C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₁₄ + H ₂ O | 696,69 | 200 | 40 | Calcul. 55,16 | 6,37 | 4,02 |
| 780369 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₃₂ H ₄₃ ClN ₂ O ₁₄ + H ₂ O | 675,158 | 195 | 90 | Calcul. 56,92 | 6,82 | 4,15 |
| 780373 | " | " | " | " | " |  | Oxa- lato | C ₃₃ H ₄₂ N ₂ O ₁₄ + 0,9 H ₂ O | 706,896 | 130 | 80 | Calcul. 56,07 | 6,24 | 3,96 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 55,45 | 6,15 | 3,71 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 56,64 | 6,50 | 3,84 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 56,35 | 5,91 | 3,95 |

TABLA I (continuación)

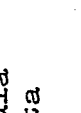
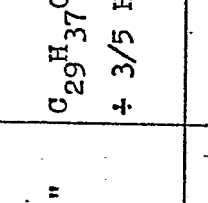
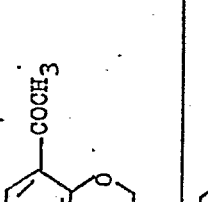
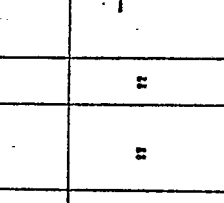
| Número de Código | R ₁ | n | R ₂ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión | Índice de Refracción | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|--|-------|---|----------------|-----------------|----------------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780374 |  | 2 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₄ O ₉ + 1,9 H ₂ O | 671,347 | 185 | 65 | Calcul. % | 53,67 | 6,73 | 8,35 |
| 780384 | " | 1 | " | Azufre | 0 |  | " | C ₂₉ H ₃₇ ClN ₂ O ₈ S + 3/5 H ₂ O | 619,934 | 192 | 73 | Calcul. % | 56,18 | 6,21 | 4,52 |
| 780389 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₂ O ₇ S | 567,089 | 171 | 50 | Calcul. % | 57,18 | 6,22 | 4,94 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 53,43 | 6,52 | 8,30 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 56,45 | 6,10 | 4,52 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 56,96 | 6,55 | 4,90 |

TABLA I (continuación)

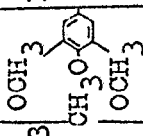
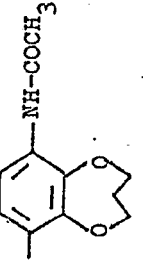
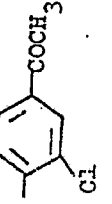
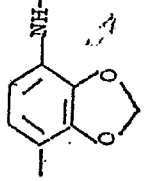
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 780393 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₀ H ₄₀ ClN ₃ O ₉ + 2/5 H ₂ O | 629,307 | 180 | 94 | Calcul. % | 57,25 | 6,53 | 6,68 |
| 780401 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₂₉ H ₃₅ ClN ₂ O ₁₁ | 623,04 | 135 | 42 | Calcul. % | 55,90 | 5,66 | 4,50 |
| 780409 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₄ O ₉ + H ₂ O | 627,081 | 156 | 62 | Calcul. % | 53,62 | 6,11 | 8,94 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 56,96 | 6,23 | 6,41 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 55,77 | 5,69 | 4,53 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 53,67 | 6,19 | 9,04 |

TABLA I (continuación)


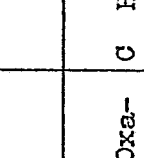

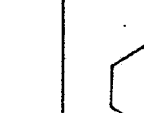

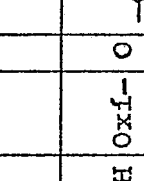
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 780411 |  | 1 | OH | Oxígeno | O |  | Oxalato | C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₁₀ | 628,698 | 194 | 43 | Calcul. % 63,04 | 7,05 | 4,46 |
| 780415 |  | 2 | " | " | " |  | HCl | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₄ O ₇ | 549,05 | 232 | 52 | Calcul. % 61,25 | 6,79 | 5,10 |
| 780448 |  | 1 | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₁₂ | 632,65 | 165 | 64 | Calcul. % 58,85 | 6,37 | 4,43 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 62,78 | 7,09 | 4,76 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 61,28 | 6,58 | 4,83 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,63 | 6,29 | 4,32 |

TABLA I (continuación)


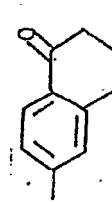
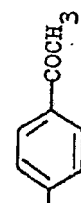
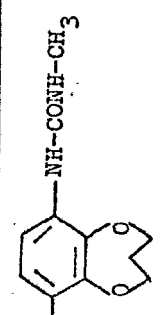
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 780452 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Oxalato | C ₃₀ H ₃₇ N ₂ O ₉ | 569,61 | 185 | 56 | Calcul. % Encontr. % | 63,25 63,10 | 6,54 6,76 | 4,92 5,01 |
| 780455 | " | " | " | S | " |  | " | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₁₀ S + H ₂ O | 622,68 | 152 | 56 | Calcul. % Encontr. % | 55,93 56,08 | 6,15 5,98 | 4,50 4,71 |
| 780456 | " | " | " | Oxígeno | " |  | HCl | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₄ O ₉ + 2 H ₂ O | 673,149 | 177 | 85 | Calcul. % Encontr. % | 53,52 53,57 | 6,74 6,28 | 8,32 8,11 |

TABLA I (continuación)


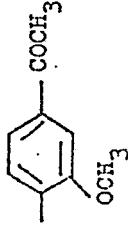
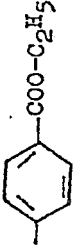

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|-------------------------------------|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 780474 |  | 1 | OH | S | O |  | Oxalato | $C_{30}H_{38}N_2O_{11}S + 3/5 H_2O$ | 645,49 | 157 | 22 | Calcul. % Encontr. % | 55,82 56,10 | 6,12 6,36 | 4,34 4,66 |
| 760382 | " | " | " | Oxígeno | " |  | HCl | $C_{28}H_{37}ClN_2O_8$ | 565,05 | 170 | 63 | Calcul. % Encontr. % | 59,51 59,77 | 6,60 6,66 | 4,96 5,09 |
| 760385 | " | " | " | " | " |  | " | $C_{27}H_{35}ClN_2O_7 + 2 H_2O$ | 571,05 | 130 | 59 | Calcul. % Encontr. % | 56,78 56,76 | 6,88 6,68 | 4,91 4,96 |

TABLA I (continuación)

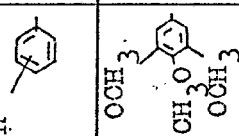
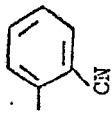
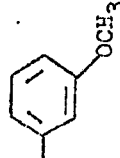
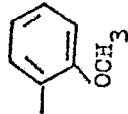
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 760389 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₃ O ₆ + 1/2 H ₂ O | 528,01 | 130 | 64 | Calcul. % Encontr. % | 59,14 59,29 | 6,49 6,49 | 7,96 8,18 |
| 760390 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₇ + 3/4 H ₂ O | 536,55 | 163 | 70 | Calcul. % Encontr. % | 58,25 58,15 | 6,73 6,60 | 5,22 5,03 |
| 760392 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₇ + H ₂ O | 541,03 | 197 | 45 | Calcul. % Encontr. % | 57,72 57,79 | 6,89 6,68 | 5,18 4,92 |

TABLA I (continuación)


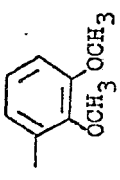
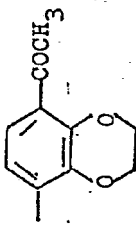
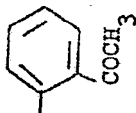
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 760393 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₇ H ₃₇ ClN ₂ O ₈ + H ₂ O | 571,05 | 120 | 77 | Calcul. % 56,78 | 6,88 | 4,90 |
| 760394 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₁₃ + 1/3 H ₂ O | 652,63 | 195 | 47 | Calcul. % 57,05 | 5,97 | 4,29 |
| 760455 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₂ O ₇ + H ₂ O | 554,03 | 117 | 74 | Calcul. % 58,53 | 6,91 | 5,06 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 56,80 | 6,93 | 4,86 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,13 | 5,85 | 4,24 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % 58,53 | 6,30 | 5,23 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,33 | 6,30 | 5,23 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión eq | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|--------------|---|----|-------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 760476 | | 1 | OH | Oxi- geno | 0 | | HCl | C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ | 527,44 | 158 | 77 | Calcul. % 56,93 | 6,12 | 5,31 |
| 760501 | " | " | " | " | " | | Base | C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₆ | 481,53 | 137 | 50 | Calcul. % 64,85 | 6,49 | 8,73 |
| 760506 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₂₈ H ₃₉ ClN ₂ O ₉ + 1/2 H ₂ O | 592,07 | 215 | 55 | Calcul. % 56,80 | 6,81 | 4,73 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % 56,71 | 6,53 | 4,97 |

TABLA I (Continuación)


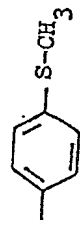
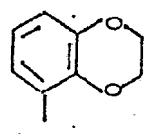
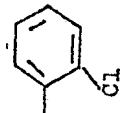
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de fusión en °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|-----------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 760507 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ S + 1/4 H ₂ O | 543,58 | 195 | 51 | Calcul. % Encontr. % | 57,44 57,44 | 6,58 6,52 | 5,15 5,44 |
| 760519 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₂ O ₈ + H ₂ O | 569,04 | 190 | 80 | Calcul. % Encontr. % | 56,89 57,34 | 6,55 6,62 | 4,92 4,80 |
| 760520 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₂ O ₆ + H ₂ O | 545,45 | 152 | 48 | Calcul. % Encontr. % | 55,05 54,90 | 6,28 6,29 | 5,14 4,95 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|-------|---|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 760529 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | HCl | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₂ O ₈ + 1/3 H ₂ O | 536,99 | 178 | 25 | Calcul. % 57,51 | 6,25 | 5,16 |
| 760538 | " | " | " | " | " | | HCl | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₈ + 2/5 H ₂ O | 545,19 | 195 | 40 | Calcul. % 55,07 | 6,06 | 7,71 |
| 760542 | " | " | " | " | " | | Base | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ + 2 H ₂ O | 549,61 | 115 | 31 | Calcul. % 59,00 | 7,15 | 7,65 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,53 | 6,51 | 5,15 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 54,72 | 5,95 | 7,59 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % 59,00 | 7,15 | 7,65 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 59,03 | 6,64 | 7,68 |

TABLA I (continuación)


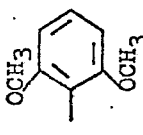
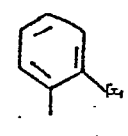
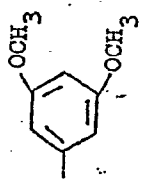
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|--|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N |
| 760580 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₇ H ₃₇ ClN ₂ O ₈ + 1/2 H ₂ O | 562,05 | 190 | 76 | Calcul. % 57,69 | 6,82 | 4,97 |
| 760619 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₄ H ₃₂ ClFN ₂ O ₆ + 1/2 H ₂ O | 519,99 | 197 | 67 | Calcul. % 57,74 | 6,40 | 5,39 |
| 760620 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₇ H ₃₇ ClN ₂ O ₈ + 4/5 H ₂ O | 567,45 | 184 | 85 | Calcul. % 57,15 | 6,86 | 4,94 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,74 | 6,69 | 4,96 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 58,00 | 6,38 | 5,09 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 57,37 | 6,75 | 5,03 |

TABLA I (continuación)


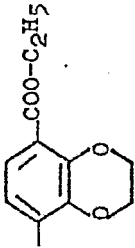
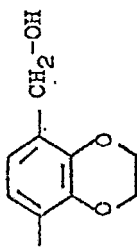
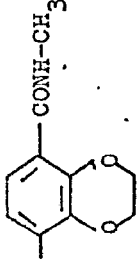
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|------------------------------------|----------------|--------------------|---------------|---------------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 760700 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | $C_{30}H_{39}ClN_2O_{10} + H_2O$ | 641,10 | 175 | 62,5 | Calcul. % 56,20 | 6,45 | 4,37 |
| 760705 | " | " | " | " | " |  | Base | $C_{28}H_{36}N_2O_9$ | 544,58 | 100 | 12 | Calcul. % 61,75 | 6,66 | 5,14 |
| 760710 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | $C_{31}H_{39}N_3O_{13} + 5/4 H_2O$ | 684,17 | 160 | 37 | Calcul. % 54,42 | 6,11 | 6,14 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 56,26 | 6,37 | 4,29 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 61,44 | 6,57 | 4,84 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % 54,65 | 6,00 | 6,10 |

TABLA I (continuación)


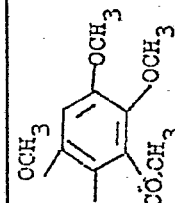
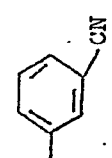
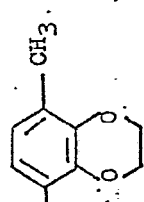
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|--|----------------|--------------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 760781 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₀ H ₄₁ ClN ₂ O ₁₀ + 4/3 H ₂ O | 649,12 | 138 | 62 | Calcul. % | 55,91 | 6,78 | 4,32 |
| 760784 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₃ O ₆ + 1/2 H ₂ O | 528,01 | 130 | 64 | Calcul. % | 59,14 | 6,49 | 7,96 |
| 760847 | " | " | " | " | " |  | Oxalato | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₁₂ + 2/5 H ₂ O | 625,83 | 148 | 72 | Calcul. % | 57,57 | 6,25 | 4,48 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 55,10 | 6,45 | 4,40 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 59,29 | 6,49 | 8,18 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 57,55 | 6,04 | 4,46 |

TABLA I (continuación)

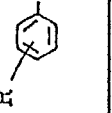
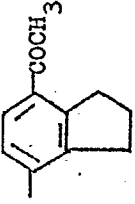
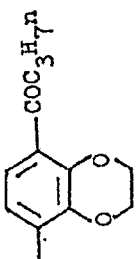
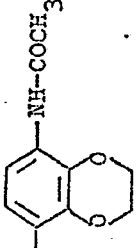
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Mo- lecular | Punto de Fusión en °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | |
|------------------|---|---|----------------|--------------|---|---|--------------|---|---------------------|-----------------------------|---------------|--------------------|---------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C |
| 760852 |  | 1 | OH | Oxí- geno | 0 |  | HCl | $C_{30}H_{39}ClN_2O_7$ + $3/4 H_2O$ | 588,59 | 130 | 43 | Calcul. 61,12 | 6,72 | 4,72 |
| 760866 | " | " | " | " | " |  | " | $C_{31}H_{41}ClN_2O_9$ + H_2O | 640,93 | 142 | 49 | Calcul. 58,09 | 6,78 | 4,37 |
| 760868 | " | " | " | " | " |  | Oxa- lato | $C_{31}H_{39}N_3O_{13}$ + $3/2 H_2O$ | 724,28 | 136 | 70 | Calcul. 53,03 | 5,84 | 5,80 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 61,21 | 6,94 | 4,76 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 57,91 | 6,72 | 4,17 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. 53,10 | 5,75 | 5,94 |

TABLA I (continuación)

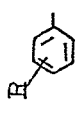

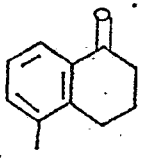

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|-----------------------------------|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------|-------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | C | H |
| 760892 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Base | $C_{29}H_{37}N_3O_7 + 2/3 H_2O$ | 553,64 | 108 | 40 | Calcul. % | 62,91 | 7,34 | 7,59 |
| 760986 | " | " | " | " | " |  | HCl | $C_{29}H_{37}ClN_3O_7 + 4/5 H_2O$ | 575,47 | 168 | 11 | Calcul. % | 60,52 | 6,76 | 4,87 |
| 770056 | " | " | " | " | " |  | Base | $C_{27}H_{36}N_4O_7$ | 528,59 | 200 | 12 | Calcul. % | 61,35 | 6,86 | 10,60 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 61,06 | 7,00 | 10,25 |

TABLA I (continuación)


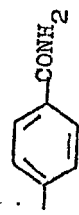
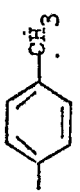

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|--|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770058 |  CCH ₃ CH ₃ O CCH ₃ | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ + 1/2 H ₂ O | 545,02 | 143 | 48 | Calcul. % Encontr. % | 57,29 57,23 | 6,47 6,36 | 7,71 7,49 |
| 770059 | " | " | " | S | " |  | " | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₅ S | 523,08 | 200 | 55 | Calcul. % Encontr. % | 59,70 59,61 | 6,74 6,82 | 5,36 5,34 |
| 770060 | " | " | " | " | " |  | " | C ₂₅ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S | 509,05 | 154 | 56 | Calcul. % Encontr. % | 58,98 58,68 | 6,53 6,55 | 5,50 5,59 |

TABLA I (continuación)


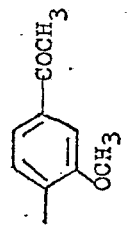
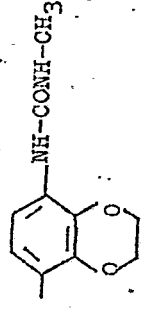
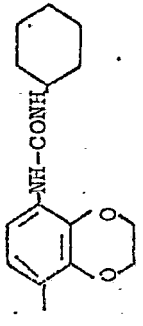
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | Calcul. % | Encontr. % |
| 770073 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Oxalato | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₁₂ + 1/3 H ₂ O | 625,83 | 155 | 65 | Calcul. % Encontr. % | 57,68 57,60 | 6,24 6,17 | 4,49 4,30 |
| 770077 | " | " | " | " | " |  | Base | C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₉ + 1/2 H ₂ O | 595,63 | 155 | 50 | Calcul. % Encontr. % | 58,47 58,45 | 6,60 6,48 | 9,41 9,27 |
| 770081 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₃₄ H ₄₇ ClN ₄ O ₉ + 3/4 H ₂ O | 704,72 | 168 | 42 | Calcul. % Encontr. % | 57,94 57,90 | 6,94 6,85 | 7,95 7,91 |

TABLA I (continuación)

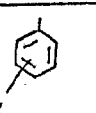
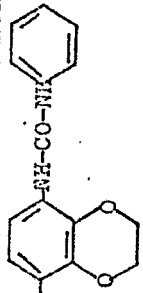
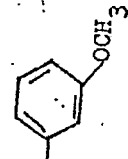
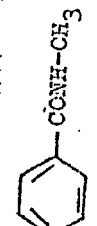
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770085 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | C ₃₄ H ₄₁ ClN ₄ O ₉ + 4/5 H ₂ O | 699,57 | 168 | 32 | Calcul. % | 58,37 | 6,14 | 8,01 |
| 770112 | " | " | " | S | " |  | " | C ₂₅ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ S | 539,08 | 152 | 83 | Calcul. % | 57,92 | 6,54 | 5,20 |
| 770135 | " | " | " | Oxígeno | " |  | Base | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₇ + 4/5 H ₂ O | 527,99 | 130 | 56 | Calcul. % | 61,42 | 6,99 | 7,96 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 58,54 | 5,89 | 8,13 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 57,68 | 6,38 | 5,08 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 61,39 | 6,91 | 8,02 |

TABLA I (continuación)


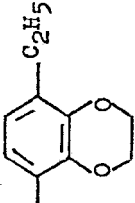
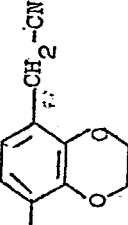
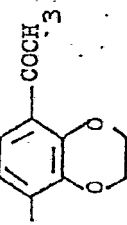
| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Mol | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|---------|---|----------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 770142 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | Oxalato | C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₁₂ | 632,65 | 200 | 47 | Calcul. % Encontr. % | 58,85 58,94 | 6,37 6,35 | 4,43 4,55 |
| 770188 | " | " | " | " | " |  | HCl | C ₂₉ H ₃₆ ClN ₃ O ₈ | 590,05 | 140 | 52 | Calcul. % Encontr. % | 59,03 59,12 | 6,15 5,83 | 7,12 6,99 |
| 760939 | " | " | H | " | " |  | Base | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₈ | 540,59 | 134 | 18,5 | Calcul. % Encontr. % | 64,43 64,10 | 6,71 6,77 | 5,18 5,00 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de fusión eq | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|---------|------------------------------------|----------------|--------------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 771163 | | 1 | H | Oxígeno | 0 | | Oxalato | $C_{31}H_{39}N_3O_{12} + 1/2 H_2O$ | 654,654 | 211 | 50 | Calcul. % | 56,87 | 6,16 | 6,42 |
| 771172 | " | " | " | " | " | | " | $C_{31}H_{39}N_3O_{12}$ | 645,646 | 195 | 83 | Calcul. % | 57,66 | 6,09 | 6,51 |
| 780040 | " | " | " | " | " | | HCl | $C_{29}H_{39}ClN_4O_8 + 7/4 H_2O$ | 638,619 | 145 | 60 | Calcul. % | 54,53 | 6,70 | 8,77 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 57,07 | 6,13 | 6,34 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 57,35 | 6,12 | 6,64 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 54,24 | 6,36 | 8,66 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|----|-------|-----------------------------------|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 780404 | | 1 | OH | Oxígeno | 0 | | Base | $C_{27}H_{34}N_2O_7 + 3/5 H_2O$ | 509,37 | 60 | 71 | Calcul. % Encontr. % | 63,66 63,70 | 6,97 6,96 | 5,50 5,83 |
| 760388 | | 2 | " | " | " | | HCl | $C_{26}H_{35}ClN_2O_6$ | 507,01 | 175 | 20 | Calcul. % Encontr. % | 61,59 61,09 | 6,95 7,07 | 5,53 5,74 |
| 760502 | " | 1 | " | " | " | | " | $C_{26}H_{35}ClN_2O_6 + 3/4 H_2O$ | 520,52 | 150 | 78 | Calcul. % Encontr. % | 59,99 60,32 | 6,87 7,12 | 5,38 5,50 |

TABLA I (continuación)


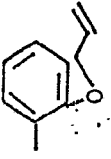
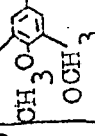
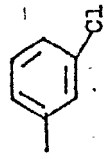
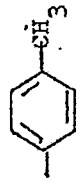
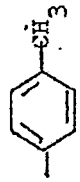

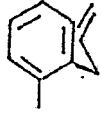
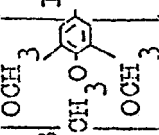

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | - Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|-------------------------------------|----------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|------------|------|
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | Encontr. % | Encontr. % | C |
| 760503 |  | 1 | OH | Oxígeno | 0 |  | HCl | $C_{28}H_{37}ClN_2O_7 + 1/2 H_2O$ | 588,06 | 138 | 65 | Calcul. % | 60,26 | 6,88 | 5,02 |
| 760504 |  | " | " | " | " |  | " | $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_6 + 2/3 H_2O$ | 539,45 | 160 | 67 | Calcul. % | 55,66 | 6,23 | 5,19 |
| 760505 |  | " | " | " | " |  | " | $C_{26}H_{35}ClN_2O_6 + H_2O$ | 525,03 | 180 | 81 | Calcul. % | 59,47 | 7,10 | 5,34 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 60,56 | 6,86 | 5,00 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 55,40 | 6,33 | 5,25 |
| | | | | | | | | | | | | Calcul. % | 59,70 | 7,00 | 5,24 |

TABLA I (continuación)

| Número de Código | R | n | R ₁ | X | m | Ar | Forma | Fórmula Bruta | Peso Molecular | Punto de Fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|---|----------------|---------|---|---|-------|---|----------------|--------------------|---------------|--------------------|-------|------|------|
| | | | | | | | | | | | | C | H | N | |
| 760518 |  | 1 | OH | oxígeno | 0 |  | HCl | C ₂₈ H ₃₇ ClN ₂ O ₆ + 1/2 H ₂ O | 542,06 | 163 | 85 | Calcul. % | 62,04 | 7,07 | 5,17 |
| 760521 |  | " | " | " | " |  | " | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ + H ₂ O | 525,03 | 184 | 78 | Calcul. % | 59,47 | 7,10 | 5,34 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 62,13 | 7,35 | 5,02 |
| | | | | | | | | | | | | Encontr. % | 59,55 | 6,74 | 5,08 |

1 - Ejemplo 2: Oxalato de [(acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-
-3-hidroxi-2-propil]-1-(dimetoxi-3,5-hidroxi-
-4-cinamoil)-4-piperazina (I)

Número de código: 770.274

5 Se lleva 5 horas a reflujo una mezcla de 9,6 g - -
(0,0155 moles) de [(acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-hi-
droxi-2-propil]-1-(dimetoxi-3,5-acetoxi-4-cinamoil)-4-pi-
perazina (Ib) (utilizada bruta) y de 3,9 g (0,0465 moles)
de bicarbonato de sodio en 60 cm³ de etanol. Después de
10 ello se evapora el disolvente, se recoge el residuo en -
acetona y se añade una solución de 1,4 g (0,0155 moles) -
de ácido oxálico en acetona. Se filtra, y se obtienen así
6,3 g de producto.

Rendimiento: 65%

15 Punto de fusión: 170°C

Fórmula bruta: C₃₀H₃₆N₂O₁₃ + 3/4 H₂O

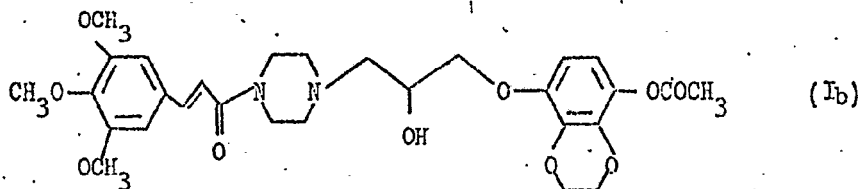
Peso molecular: 646,12

Análisis elemental:

| | C | H | N |
|--------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 55,76 | 5,85 | 4,34 |

20 Encontrado, % 55,81 5,74 4,07

Por el mismo procedimiento, pero a partir del com-
puesto de fórmula (Ib)



30

12058

1 de número de código 780.004, se obtiene el clorhidrato hidratado de: [(hidroxi-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-hidroxi-2-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina.

Número de código: 780.120

5 Rendimiento: 22%

Punto de fusión: 174°C

Fórmula bruta: $C_{27}H_{37}ClN_2O_{10}$

Peso molecular: 585,04

| 10 | Análisis elemental: | C | H | N |
|----|---------------------|-------|------|------|
| | Calculado, % | 55,43 | 6,37 | 4,79 |
| | Encontrado, % | 55,25 | 6,22 | 5,00 |

Ejemplo 3: [(Acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina (I)

15 Número de código: 760.939

• Primera etapa: (Acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-cloro-1-propano (XXVIII)

Este compuesto se obtiene según el mismo modo operativo que el (acetamido-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-cloro-1-propano de número de código 771171 para el cual:

20 Se lleva a reflujo durante tres horas una mezcla de 25 g de acetamido-5-hidroxi-8-benzodioxano, de 50 g de carbonato de potasio y de 35,5 ml de bromo-1-cloro-1-propano en 500 ml de acetonitrilo. Después de ello se filtra, se evapora y se recristaliza en etanol. Se obtienen 30 g de producto.

Rendimiento: 88%

Punto de fusión: 163°C

Espectro RMN (SODM), \int partes por millón (ppm):

30

12058


1

6, 51, d ; 7, 22, d; 4, 20, s : 6 protones
de benzodioxano

9, 31, s y 2, 00, s : NH-COCH₃

4, 00, t (J=6Hz) -O-CH₂--Cl

5

3, 74, t (J=6Hz) -O--CH₂-Cl

2, 07, t (J=6Hz) -O--CH₂--Cl

10

Espectro IR: bandas de NHCOCH₃ a 1660-1555 y 3380 cm⁻¹

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (XXVIII) que figuran en la lista de la tabla II siguiente.

15


20

25

30

12058



| Número de código | -R ₁₂ | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN o análisis elemental | | | | | | | | | | | | |
|------------------|------------------------|--------------------|---------------|--|--|----|---|---|-------------|-------|------|------|--------------|-------|------|------|
| 771162 | -CONH-OH ₃ | 103 | 100 | RMN (SODM) Sppm: 7,4 d (J=10Hz) ; 6,5 d (J=10Hz) y 4,3 s (6 protones de benzodioxano) 7,8 (m) y 2,88 d (J=5 Hz) CONHCH ₃ ; 4, 1, t (J=6Hz); 3,75, t; (J=6Hz) y 2,1 q (J=6Hz)  | | | | | | | | | | | | |
| 780039 | -NHCONHCH ₃ | 216 | 70 | <table border="0"> <tr> <td></td> <td>°C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>Calculado %</td> <td>51,92</td> <td>5,70</td> <td>9,32</td> </tr> <tr> <td>Encontrado %</td> <td>51,68</td> <td>5,57</td> <td>9,38</td> </tr> </table> | | °C | H | N | Calculado % | 51,92 | 5,70 | 9,32 | Encontrado % | 51,68 | 5,57 | 9,38 |
| | °C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| Calculado % | 51,92 | 5,70 | 9,32 | | | | | | | | | | | | | |
| Encontrado % | 51,68 | 5,57 | 9,38 | | | | | | | | | | | | | |

1

• Segunda etapa: [(Acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina (I)

5

Se lleva a reflujo 12 horas una mezcla de 15,3 g (0,05 moles) de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina, 13,6 g de (acetil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-3-cloro-1-propano, empleado bruto, y 20,7 g de carbonato de potasio en 100 ml de acetoneitrilo. Después de ello, se filtra, se evapora el disolvente, se filtra el residuo sobre una columna de sílice, se eluye con ayuda de cloroformo, y se cristaliza el producto obtenido en éter. Se obtienen 5 g de producto.

10

Rendimiento: 21%

Punto de fusión: 134°C

Fórmula bruta: $C_{29}H_{36}N_2O_8$

15

Peso molecular: 540,59

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 64,43 | 6,71 | 5,18 |
| Encontrado, % | 64,10 | 6,77 | 5,00 |

20

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (I) que figuran en la lista de la tabla I y que llevan los números de código: 771163, 771172 y 780040.

25

Ejemplo 4: Oxalato hidratado de [(N-metilanilino-3-hidroxi-2)-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina (I)

Número de código: 770495

• Primera etapa: (Epoxi-2,3-propil)-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina.

Número de código: 770319

30

Se lleva a reflujo durante 8 horas una solución de

1 -61,2 g de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-piperazina, 137 g de epibromhidrina y 138 g de carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo. Después de ello, se evapora el disolvente y se somete el residuo a cromatografía en una columna de sílice. Eluyendo con cloroformo, se obtiene el producto, que se cristaliza en éter etílico.

Peso obtenido: 26,4 g

Rendimiento: 36%

Punto de fusión: 126°C

10 Fórmula bruta: $C_{19}H_{36}N_2O_5$

Peso molecular: 362,41

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 62,96 | 7,23 | 7,73 |
| Encontrado, % | 62,48 | 7,33 | 7,47 |

15 • Segunda etapa: Oxalato hidratado de [(N-metilanilino-3-hidroxi-2)-propil]-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina

20 Se lleva 93 horas a reflujo, una solución de 3,62 g (0,01 mol) de (epoxi-2,3-propil)-1-(trimetoxi-3,4,5-cinamoil)-4-piperazina (IIIh) y 1,07 g (0,01 mol) de N-metilanilina en 20 ml de etanol. Después de ello, se evapora el disolvente, se recoge el residuo en cloroformo, se extrae con una solución acuosa de ácido metanosulfónico, se alcaliniza la fase acuosa con ayuda de bicarbonato de sodio, se extrae con cloroformo, se evapora el disolvente, se recoge el residuo en 40 ml de acetona y se añaden 0,75 g de ácido oxálico en solución en 10 ml de acetona. Se filtra finalmente. Se obtienen 1,9 g de producto.

Rendimiento: 34%

30 Punto de fusión: 154°C

| | | | |
|---|--|-------|------|
| 1 | Fórmula bruta: $C_{29}H_{38}N_3O_{11}$ | | |
| | Peso molecular: 615,427 | | |
| | Análisis elemental: | C | H |
| | Calculado, % | 56,54 | 6,42 |
| 5 | Encontrado, % | 56,80 | 6,28 |

Ejemplo 5: Parafluoro-cinamoil-piperazina IIa

Número de código: 770125

10 A una solución toluénica de 20 g de ácido parafluoro-cinámico, se añaden 20 cm³ de cloruro de tionilo, y se lleva la mezcla a 70-80°C durante 1 hora.

15 Se evaporan luego los disolventes, y se añade lentamente el residuo (14 g) a una solución de 13,2 g de piperazina en 150 ml de ácido acético. Se deja en contacto 3 días a la temperatura ambiente y se evapora luego el disolvente, se recoge el residuo en una mezcla de cloroformo y ácido clorhídrico diluido, se decanta y se alcaliniza la fase acuosa con una solución de sosa concentrada, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se evapora el disolvente y se filtra el residuo sobre sílice. Se obtienen 20 14,5 g de producto.

Rendimiento: 81%

Punto de fusión: 90°C

Espectro RMN:

25 δ ppm = 6,82, d, y 7,68 d, (J=16 Hz) -CH=CH-
= 7,52, m, y 7,08, m, protones aromáticos
= 3,62, m, 2,91, m; y 1,92, s, protones piperazínicos.

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen:

30 - el clorhidrato de trimetoxi-3,4,5-cinamoil-homopipera-

1 zina (IIb) de número de código 760360:

Rendimiento: 73%

Punto de fusión: 164°C

Fórmula bruta: $C_{17}H_{25}ClN_2O_4 + H_2O$

5 Peso molecular: 374,859

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 54,47 | 7,26 | 7,47 |
| Encontrado, % | 54,52 | 7,26 | 7,34 |

- 10 - los compuestos de fórmula (IIa) que figuran en la tabla III siguiente, y
- la acetoxi-4-dimetoxi-3,5-cinamoil-piperazina IIa que se emplea bruta para la síntesis del compuesto Ia utilizado en el ejemplo 2.

15


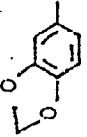
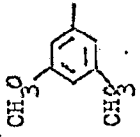
20

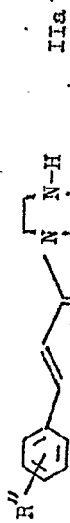
25

30

12058

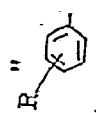
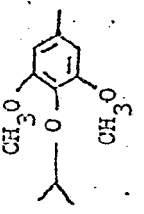
TABLA III

| Número de Código | R' | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|---|-------|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|----------------|--------------|----------------|
| | | | | | | | % | C | H | N |
| 770125 |  | Base | $C_{13}H_{15}FN_2O$ | 234,27 | 90 | 81 | Calculado Encontrado | 66,65 66,45 | 6,45 6,36 | 11,96 11,79 |
| 770137 |  | Base | $C_{14}H_{16}N_2O_3$ | 260,284 | 124 | 58 | Calculado Encontrado | 64,60 64,20 | 6,20 6,32 | 10,76 10,62 |
| 770537 |  | Base | $C_{15}H_{20}N_2O_3$ | 276,326 | Líquido | 31 | δ ppm : 2,35,s,(N-H)/;2,9 m y 3,7m : (N-CH ₂) ; 6,8,d y 7,6,d. (J = 14Hz) : (CH=OH) ; 6,4 a 6,7,m (aromáticos) | | | |



IIa

TABLA III (continuación)

| Número de Código | R'' | Forma | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental | | | |
|------------------|--|-------|---------------------------------|----------------|--------------------|---------------|-------------------------|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | % | C | H | N |
| 770339 |  | Base | $C_{17}H_{24}N_2O_4$ | 320,378 | 117 | 78 | Calculado Encontrado | 63,73 63,42 | 7,55 7,64 | 8,74 8,77 |
| 770623 |  | Base | $C_{18}H_{26}N_2O_4 + 1/6 H_2O$ | 337,41 | 98 | 27 | Calculado Encontrado | 64,07 64,18 | 7,87 7,78 | 8,30 8,30 |

1 - Ejemplo 6: Acido etoxi-4-dimetoxi-3,5-cinámico (V)

Número de código: 770431

5 Se lleva 6 horas a reflujo una solución de 100 g de éster etílico del ácido sinápico, 208 g de yoduro de etilo y 184 g de carbonato de potasio en 1500 ml de acetonitrilo. Después de ello, se filtra, se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo, que se disuelve en una solución de 36 g de sosa en 360 ml de agua. Se lleva 2 horas a reflujo, se lava luego con cloroformo, se acidifica con ayuda de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloroformo. Se evapora el disolvente y se cristaliza el aceite obtenido en éter isopropílico: se obtienen 18,5 g de producto.

10

Rendimiento: 20%

15 Punto de fusión: 120°C

Espectro de RMN: \int ppm: 6,71, d ; y 7,62, d, (J=16 Hz):

-CHOCH

7,08, s, protones aromáticos,

3,82, s, : 2 CH₃O-

20 Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtiene el ácido isopropoxi-4-dimetoxi-3,5-cinámico (V) que se utiliza bruto en la síntesis del compuesto de fórmula IIa de número de código 770623 y que figura en la tabla III.

25 Ejemplo 7: (Ciano-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano (III)

Número de código: 770584

30 Se lleva a reflujo durante 12 horas una mezcla de 31 g de ciano-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 (VII) (número de código: 770583), 38,35 g de epibromhidrina y 133 g de

1 carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo. Se filtra, con lo que el producto cristaliza entonces en el filtrado. Se filtra de nuevo y se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtienen 31,6 g de producto.

5

Rendimiento: 79%

Punto de fusión: 167°C

Fórmula bruta: $C_{12}H_{11}NO_4$

Peso molecular: 233,116

10

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 61,82 | 4,76 | 6,01 |
| Encontrado, % | 61,92 | 4,76 | 5,95 |

15

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula III que figuran en la tabla IV siguiente, así como los compuestos de fórmula III siguientes:

20

- (acetil-2-trimetoxi-3,4,6-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano

- (cianometil-4-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano

- (n-propilcarbonil-4-etilendioxi-2,3-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano

25

- (acetil-5-etilendioxi-2,3-fenoxi)-1-epoxi-2,3-propano

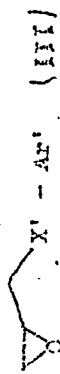
- epoxi-2,3-propoxi-7-acetamido-4-indano,

que se emplean brutos en la síntesis de los compuestos de fórmula I correspondientes, que figuran en la tabla I, según el procedimiento utilizado en el ejemplo 1.

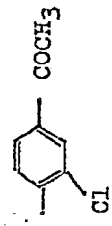
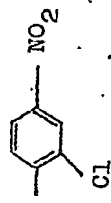
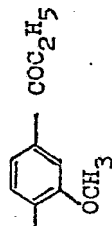
30

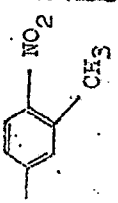
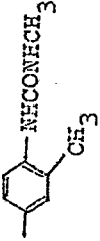
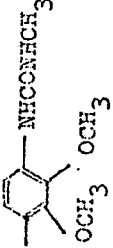
12085

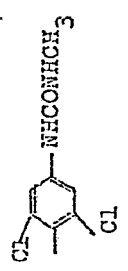
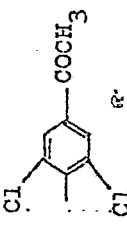
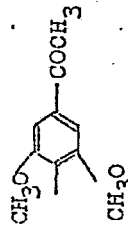
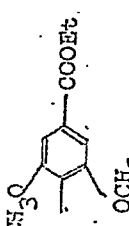
TABLA IV

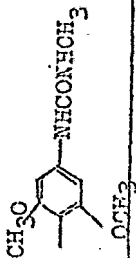
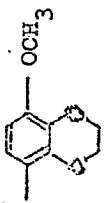
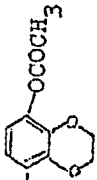
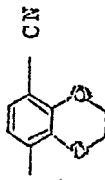


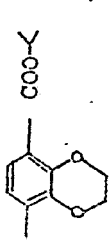
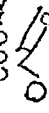
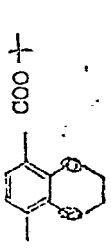
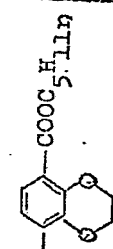
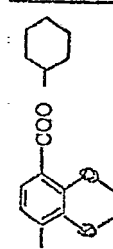
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|--------------|-------|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780 352 | Oxi- geno | | C ₁₁ H ₁₁ FO ₃ | 210,19 | Eb = 155/0,3 | 53 | RMN (C D Cl ₃) ppm(δ): 2,5,s,(CH ₃ -CO) 2,9,m,3,4 m, 4,2,m: (O/N) 2 7,t (J=8Hz) y 7,7, d (J=8Hz): (aromá- ticos) |
| 770996 | " | | C ₁₂ H ₁₄ O ₄ | 222,23 | 63 | 50 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,6,s, (CH ₃ -CO) 3,9,s, (OCH ₃) 2,8,m; 3,4,m; 4,2,m : (O/N) 2 7,δ(10Hz) y 7,55,m: (aromáti- cos) |

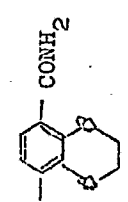

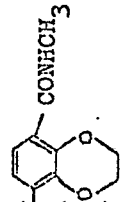

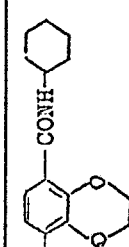


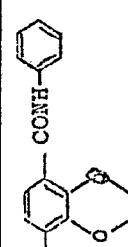


| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780400 | Oxígeno |  | C ₁₁ H ₁₁ ClO ₃ | 226,65 | 78 | 100 | RMN (C-D Cl ₃) ppm (δ) 2,5, s, (CH ₃ CO) 2,9, m; 3,4, m y 4,2, m (O-CH ₂) 6,95, d (J=9Hz) y 7,8, m (aromáticos) |
| 771 060 | " |  | C ₉ H ₈ Cl NO ₄ | 229,62 | Eb= 170/0,1 | 83 | Calculado (%) C 47,07 H 3,51 N 6,10 Encontrado (%) C 46,90 H 3,46 N 6,07 |
| 780447 | " |  | C ₁₃ H ₁₆ O ₃ | 220,26 | < 50 | 61 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 1,1, t, (J=6Hz): (CH ₃ -CH ₂ -) 2,9, (J=8Hz): (CH ₃ -CH ₂ -CO-); 2,9, m y 3,4, m y 4,2, m: (O-CH ₂ -); 3,95, s, (OCH ₃); 6,95, d (J=10Hz) y 7,5, m: (aromáticos) |

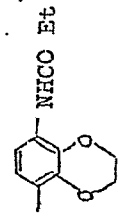
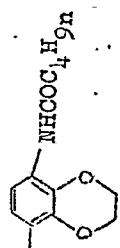
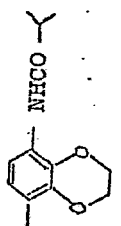
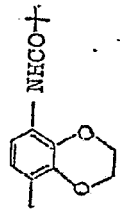
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770856 | Oxígeno |  | C ₁₀ H ₁₁ N O ₄ | 209,20 | 70 | 45 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ) 2,6,s : (CH ₃ - Ar) 2,8,m y 3,4,m y 4,2,m: (O/N) (aromáticos) 6,8,m y 8,d, (J=10Hz): (aromáticos) |
| 770741 | " |  | C ₁₂ H ₁₅ N O ₃ | 236,26 | 174 | 50 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,1,s(CH ₃ -Ar); 2,6,d(CH ₃ -N); 2,6,m y 3,15,m y 4,m: (O/N); 3,15,s:(Ar-NH); 6,1,q (J=4Hz) : (NH-CH ₃); 6,7,m y 7,4,m:(aromáticos) |
| 770934 | " |  | C ₁₃ H ₁₈ N O ₅ | 282,29 | 144 | 63 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,9,d(J=5Hz): (CH ₃ -N); 2,85,m y 3,4,m y 4,1,m: (O/N); 3,87 y 3,90,s(2-OCH ₃); 5,6,q(J=5Hz): (NH-CH ₃); 6,7,d y 7,7d (J=9Hz): (aromáticos); 7,2,s, (NH-Ar) |

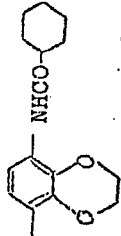


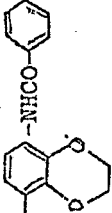


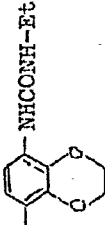

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780291 | Oxígeno |  | C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ | 291,14 | 198 | 21 | RMN (C D Cl ₃), ppm (δ): 2,5,d:(CH ₃ -NH); 2,6,m y 3,2,m y 4,0,m:(O-N); 6,1,q:(NH-CH ₃); 7,4,s:(aromáticos); 8,7,s:(Ar-NH) |
| 780338 | " |  | C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ O ₃ | 261,10 | 68 | 100 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,5,s,:(CH ₃ CO-); 2,8,m y 3,4,m y 4,2,m:(O-N); 7,85,s:(aromáticos) |
| 780358 | " |  | C ₁₃ H ₁₆ O ₅ | 252,26 | 70 | 100 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,5,s,(CH ₃ CO); 2,7,m y 3,3,m y 4,2,m:(O-N); 3,85,s,(OCH ₃), 7,2,s (aromáticos) |
| 780360 | " |  | C ₁₄ H ₁₈ O ₆ | 282,28 | 65 | 100 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 1,4,t,(J=7Hz): CH ₃ -CH ₂ : 4,4,q (J=7Hz): (CH ₂ -CH ₃) 3,9,s,:(OCH ₃); 2,7,m y 3,35,m y 4,2,m(O-N); 7,3,s:(aromáticos) |

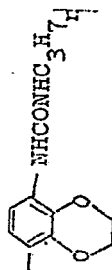
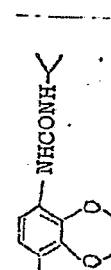
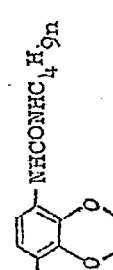
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|-------------|--|
| 780356 | Oxígeno |  | $C_{13}H_{18}N_2O_5$ | 282,29 | 155 | 50 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,7,d,(NH-CH ₃); 2,7,m y 3,4,m y 4,m: (O-CH ₃); 3,65,s; (OCH ₃); 5,6,q:(NH-CH ₃) 6,6,s=(aromáticos);7,4,s;(NH-Ar) |
| 780008 | " |  | $C_{12}H_{14}O_5$ | 238,232 | 110 | 83 | RMN (C D Cl ₃) δ ppm: 6,5,d(J=10Hz); 6,35d(J=10Hz) y 4,3s (6 protones de benzodioxano) 3,8 s OCH ₃ 4,1; 3,35 y 2,7,5,m O-CH ₃ |
| 780003 | " |  | $C_{13}H_{14}O_6$ | 266,242 | 160 | 91 | Análisis elemental: C 58,64 5,30 H 58,60 5,43 |
| 770584 | " |  | $C_{12}H_{11}NO_4$ | 233,116 | 167 | 79 | Análisis elemental: C 61,82 4,76 6,01 H 61,92 4,76 5,95 |

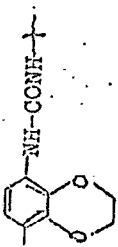

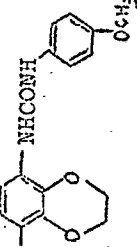
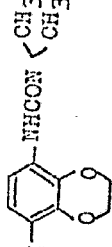
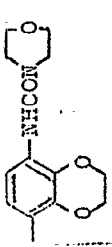
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|---|-------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780372 | Oxígeno |  | $C_{15}H_{18}O_6$ | 294,294 | | 65 | Espectro RMN, IR ó análisis elemental RMN (CD Cl_3) δ ppm: 7,35, d(J=10Hz); 6,5, d(J=10Hz) y 4,35s (6 protones de benzo-dioxano) 5,15, m; 1,35, d(J=6Hz) COO- 4,2; 3,35 y 2,8 m  |
| 780368 | " |  | $C_{16}H_{11}O_6$ | 305,296 | 57 | 87 | Análisis elemental: Calculado (%) C 62,32 H 6,54 Encontrado (%) 62,47 6,66 |
| 780300 | " |  | $C_{17}H_{21}O_6$ | 321,338 | 83 | 77 | Análisis elemental: Calculado (%) C 63,24 H 6,88 Encontrado (%) 63,21 6,75 |
| 780332 | " |  | $C_{18}H_{21}O_6$ | 333,348 | 79 | 64 | Análisis elemental: Calculado (%) C 64,66 H 6,63 Encontrado (%) 64,57 6,46 |

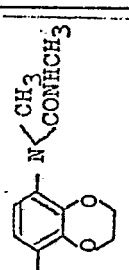
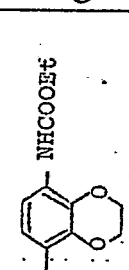
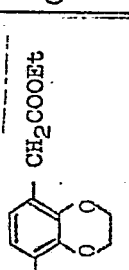
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770204 | Oxígeno |  | C ₁₂ H ₁₃ N O ₅ | 251,232 | 209 | 86,5 | RMN (SODM) δ ppm: 7,4, d(J=10Hz); 6,7d(J=10Hz) y 4,35s (6 protones de benzodioxano) 7,3 m (CONH ₂) 4,2; 3,2 y 2,7m  |
| 760708 | " |  | C ₁₃ H ₁₅ N O ₅ | 265,258 | 132,5 | 89 | δ ppm: 7,42, d, (J=10Hz); 6,51, d(J=10Hz) y 4,32, s, (6 protones de benzodioxano) δ = 7,40(m) y 2,92, d, (J=5Hz): CONH-CH ₃ δ = 4,30; 3,35 y 2,80 m,  |
| 770830 | " |  | C ₁₈ H ₂₃ N O ₅ | 333,372 | 102 | 75 | RMN (SODM) 7,3, d(J=10Hz); 6,65d(J=10Hz) y 4,35s (6 protones de benzodioxano) 7,6d; 1,0 a 2,0, (masivo) CONH-  4,3; 3,35 y 2,7 m  |
| 770851 | " |  | C ₁₈ H ₁₇ N O ₄ | 327,324 | 190 | 87 | RMN δ ppm : 7,3, d(J=10Hz); 6,7d (J=10Hz) y 4,38s (6 protones benzodioxano) 7,8, m; 7,4, m; 11, s CONH-  4,3; 3,35 y 2,75 m  |

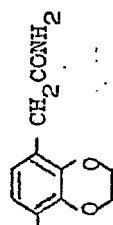
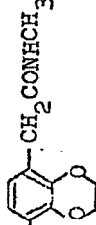
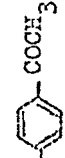
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770544 | Oxígeno |  | C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ | 279,284 | 127 | 75 | RMN (CD Cl ₃) δ ppm: 7,75, δ (J=10Hz); 6,5d (J=10Hz) y 4,28 s (6 protones de benzo-dioxano) 7,45, s; 2,35, q (J=6Hz); 1,20, t (J=6Hz) -NHCOC ₂ Et 4,2; 3,35 y 2,75 m |
| 770600 | " |  | C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ | 307,336 | 121 | 79 | RMN (CD Cl ₃) δ ppm: 7,8, d (J=10Hz); 6,5d (J=10Hz) y 4,28 s (6 protones de benzo-dioxano) ; 7,5s; 2,4, m; 0,8 a 2,0, masivo NHCOC ₄ H ₉ 4,2; 3,4 y 2,8 m |
| 770691 | " |  | C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ | 293,310 | 150 | 85 | RMN (CD Cl ₃) δ ppm: 7,82, d (J=10Hz); 6,53d (J=10Hz) y 4,30s (6 protones de benzo-dioxano) 2,5, m; 1,20, d (J=6Hz); 7,5s NH CO 4,25; 3,35 y 2,8 m |
| 770613 | " |  | C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ | 307,336 | 87 | 98 | RMN (CD Cl ₃) δ ppm: 7,8, d (J=10Hz); 6,45, d (J=10Hz) y 4,25, s (6 protones de benzo-dioxano) 7,8, s y 1,25, s NHCOC+ 4,3; 3,35 y 2,80 m |

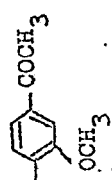
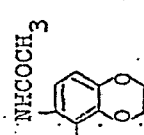
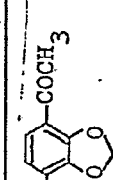
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|-------------------------|--------------------|---------------|--|
| 770532 | Oxígeno |  | $C_{18}H_{25}NO_5$ | 143 | 100 | RMN (CD Cl_3) δ ppm: 7,8, d(J=10Hz); 6,5, d(J=10Hz) y 4,35, s (6 protones de benzodioxano) 7,5, s y 1,0 a 2,3 (masivo) NHCO -  4,3; 3,35 y 2,80 m  |
| 770528 | " |  | $C_{18}H_{17}NO_5$ | 153 | 90 | RMN (CD Cl_3) δ ppm: 7,9, d(J=10Hz); 6,55, d(J=10Hz) y 4,3, s, (6 protones de benzodioxano) 8,2, s; 7,8 y 7,45, m NHCO -  4,1; 3,35 y 2,8 m  |
| 770306 | " |  | $C_{14}H_{18}N_2O_5$ | 196 | 90 | RMN (SODM) δ ppm: 7,5, d(J=10Hz); 6,5, d(J=10Hz) y 4,3, s (6 protones de benzodioxano) 7,6, s; 6,6, m; 3,85, q(J=6Hz) y 1,05, t(J=6Hz) (NH-CO-NH-C $_{25}H_5$) 4,2; 3,3 y 2,8 m  |

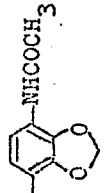
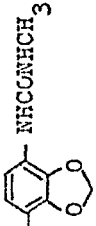
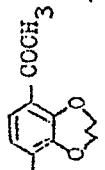
| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770482 | Oxígeno |  <chem>NHCONHC3H7</chem> | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 308,326 | 176 | 68 | RMN (SODM) δ ppm: 7,45, d (J=10Hz); 6,45, d (J=10Hz) y 4,4, s (6 protones de ben-zodioxano) 7,65s; 6,7, m; 3,9, m; 1,4, m y 0,9, d (J=6Hz) (NHCONHC ₃ H ₇ n) 4,2; 3,1 y 2,8 m |
| 770629 | " |  <chem>NHCONH</chem> | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 308,326 | 155 | 85 | RMN (SODM) δ ppm: 7,45, d (J=10Hz); 6,45, d (J=10Hz) y 4,3s (6 protones de benzo-dioxano). 7,5s; 6,65, s; 3,75, m; 1,1, d (J=6Hz) (NHCONH -<) 4,2; 3,1 y 2,7 m |
| 770633 | " |  <chem>NHCONHC4H9</chem> | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 322,362 | 186 | 69 | RMN (SODM) δ ppm: 7,5, d (J=10Hz); 6,5, d (J=10Hz) y 4,3s (6 protones de benzo-dioxano) 7,6 5, s; 6,7, m; 3,3m; 3,1m; 1,2, m y 0,95, m (NHCONHC ₄ H ₉ n) 4,25; 3,3 y 2,8 m |

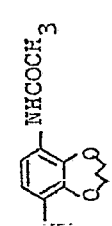
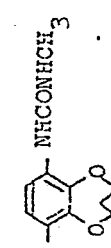
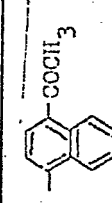
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión % | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|-------------------|---------------|--|
| 770710 | Oxígeno |  | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 322,352 | 146 | 28 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (CD Cl ₃) δ ppm: 7,3, δ (J=10Hz); 6,4, δ (J=10Hz) y 4,1, s (6 protones de benzodioxano) 6,6, s; 5,1, s y 1,15s NHCONH+ 4,0; 3,3 y 2,7 m  |
| 780222 | " |  | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ | 372,366 | 220 | 85 | Análisis elemental: C H N Calculado (%) 61,28 5,41 7,52 Encontrado (%) 61,00 5,45 7,62 |
| 771232 | " |  | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ | 294,300 | 160 | 80 | Análisis elemental: C H N Calculado (%) 57,13 6,17 9,52 Encontrado (%) 56,82 6,25 9,24 |
| 771148 | " |  | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₆ | 336,336 | 164 | 55 | Análisis elemental: C H N Calculado (%) 57,13 5,99 8,33 Encontrado (%) 56,98 6,10 8,33 |

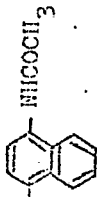
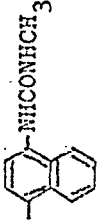
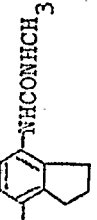
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental | | | | | | | | |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|---|-------|---|------|---|-------|--|------|
| 771237 | Oxígeno |  | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ | 294,300 | aceite | 88 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 6,75,d(J=10Hz);6,5,d (J=10Hz) y 4,3,s (6 protones de benzodioxano) 7,35,s;3,1,s y 2,7,d (J=5Hz) (N(CH ₃)CO NH CH ₃) 4,3;3,3 y 2,8,m 0,1,1,1 | | | | | | | | |
| 770524 | " |  | C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₆ | 295,284 | 130 | 95 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 7,5,d (J=10Hz);6,5,d (J=10Hz) y 4,25,s (6 protones de benzodioxano) 6,8,s;4,2,q (J=6Hz) y 1,15,t (J=6Hz) (NH CO ₂ Et) 4,15;3,35 y 2,75,m 0,1,1,1 | | | | | | | | |
| 770311 | " |  | C ₁₅ H ₁₈ O ₆ | 294,294 | 72 | 85 | Análisis elemental Calculado (%) Encontrado (%) <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>C</td> <td>61,21</td> <td>H</td> <td>6,17</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>61,25</td> <td></td> <td>6,31</td> </tr> </table> | C | 61,21 | H | 6,17 | O | 61,25 | | 6,31 |
| C | 61,21 | H | 6,17 | | | | | | | | | | | | |
| O | 61,25 | | 6,31 | | | | | | | | | | | | |

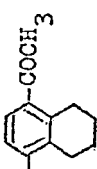
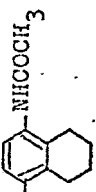

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770385 | Oxígeno |  | C ₁₃ H ₁₅ N ₁ O ₅ | 265, 258 | 200 | 60 | RMN (SODM) ppm (δ): 6,7,d (J=10Hz); 6,5,d (J=10Hz) y 4,2,s (6 protones de benzodioxano) 7,1,m; 3,3,s CH ₂ CO NH ₂ 4,2; 3,35 y 2,7,m |
| 770381 | " |  | C ₁₄ H ₁₇ N ₁ O ₅ | 269, 284 | 174, 6 | 75 | RMN (SODM) ppm (δ): 6,65,d (J=10Hz); 6,5 (J=10Hz) y 4,2,s (6 protones de benzodioxano) 7,5,m; 3,3,s; 2,55,d (J=5Hz) (CH ₂ CO NH CH ₃) 4,3; 3,4 y 2,8,m |
| 780454 | S |  | C ₁₁ H ₁₂ O ₂ S | 208, 27 | < 50 | 15 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 2,5,s : (CH ₃ -CO); 2,7,m y 3,2,d : (S) (aromáticos) 7,35,d y 7,8,d (J=6Hz): (aromáticos) |

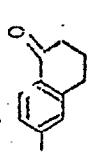
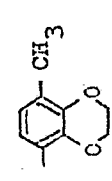
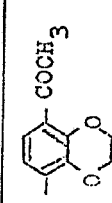
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780473 | S |  | C ₁₂ H ₁₄ O ₃ | 238,30 | < | 89 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ) 2,5,s : (CH ₃ -CO); 3,9,s : (OCH ₃); 2,6,m y 3,2,m : (S) (aromáticos) |
| 780224 | Oxígeno |  | C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ | 265,258 | 75 | 63 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 7,7,d (10Hz); 6,55,d (10Hz) y 4,25,s (6 protones de benzodioxano) 8,3,s; 2,2,s (NH CO CH ₃) 4,2; 3,3 y 2,9,m 0 |
| 780307 | " |  | C ₁₂ H ₁₂ O ₃ | 236,216 | 80 | 85 | Análisis elemental Calculado (%) C 61,01 H 5,12 Encontrado (%) 60,80 4,81 |

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780345 | Oxígeno |  | C ₁₂ H ₁₃ N ₁ O ₅ | 251,232 | 121 | 95 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ) : 7,3,d (10Hz); 6,5,d (10Hz) y 5,95,s (4 protones de benzodioxol) 7,3,s; 2,15,s (NH CO CH ₃) 4,4; 3,3 y 2,8,m O $\sqrt{2}$ |
| 780408 | " |  | C ₁₂ H ₁₄ N ₁ O ₅ | 266,248 | 168 | 75 | RMN (SODM) ppm (δ) : 7,3,d (J=10Hz); 6,5,d (J=10Hz) y 6,0,s (4 protones de benzodioxol) 7,9,s; 6,2,m y 2,65,d (NH CO NH CH ₃) 4,2; 3,35 y 2,8,m O $\sqrt{2}$ |
| 780240 | " |  | C ₁₄ H ₁₅ O ₅ | 263,260 | 72 | 96 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ) : 7,4,d (J=10Hz); 6,65,d (J=10Hz); 4,3,m y 2,3,m (8 protones de benzodioxepina) 2,53,s CO CH ₃ 4,2; 3,4 y 2,3,m O $\sqrt{2}$ |

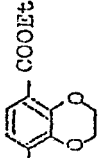
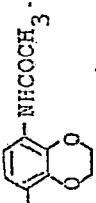
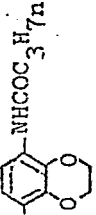
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780392 | Oxígeno |  <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C ₁₄ H ₁₇ O ₅ | 265,276 | 124 | 91 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 7,85, d(J=10Hz); 6,6, d(J=10Hz); 4,25, m y 2,25, m (8 protones de benzodioxepina) 7,75, s; 2,18, s NH CO CH ₃ 4,2; 3,35 y 2,75, m 0/2 |
| 780467 | " |  <chem>CNC(=O)Nc1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ | 294,290 | 178 | 68 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODI) ppm (δ): 7,65, d(J=10Hz); 6,58, d(J=10Hz); 4,08, m y 2,1, m (8 protones de benzodioxepina) 7,8, s; 6,6, m; 2,6, d NH CO NH CH ₃ 4,1; 3,3 y 2,75, m 0/2 |
| 771314 | " |  <chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C ₁₅ H ₁₄ O ₃ | 242,262 | 106 | 54 | Espectro RMN, IR o análisis elemental Análisis elemental Calculado (%) C H Encontrado (%) 74,36 5,83 74,08 5,91 |




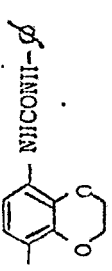

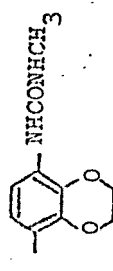

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|--|---|---|---|---------------|-------|------|------|----------------|-------|------|------|
| 771035 | Oxígeno |  | $C_{15}H_{15}NO_3$ | 257,278 | 186 | 78 | <p>Espectro RMN, IR o análisis elemental</p> <p>Análisis elemental</p> <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>Calculado (%)</td> <td>70,02</td> <td>5,88</td> <td>5,44</td> </tr> <tr> <td>Encontrado (%)</td> <td>69,75</td> <td>5,60</td> <td>5,53</td> </tr> </table> | | C | H | N | Calculado (%) | 70,02 | 5,88 | 5,44 | Encontrado (%) | 69,75 | 5,60 | 5,53 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calculado (%) | 70,02 | 5,88 | 5,44 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Encontrado (%) | 69,75 | 5,60 | 5,53 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 771030 | " |  | $C_{15}H_{17}N_2O_3$ | 273,302 | 212 | 68 | <p>RMN (SODM) ppm (δ) :</p> <p>8,22,m;7,55,m y 6,9,d (6 protones de naf taleno)</p> <p>8,3,m;6,2,m;2,72,d (NH CO NH CH₃)</p> <p>4,3;3,4 y 2,8,m \circ \wedge</p> | | | | | | | | | | | | |
| 771152 | " |  | $C_{14}H_{18}N_2O_3$ | 262,300 | 218 | 86 | <p>RMN (SODM) ppm (δ) :</p> <p>7,42,d (J=10Hz);6,6,d(J=10Hz);2,65,m y 2,0,m(8 protones de indano)</p> <p>7,55,s;6,1,m;2,6,d (NH CO NH CH₃)</p> <p>4,1;3,25 y 2,7,m \circ \wedge</p> | | | | | | | | | | | | |

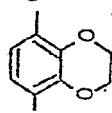
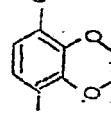

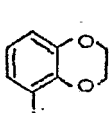
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780127 | Oxígeno |  | $C_{15}H_{18}O_3$ | 246,294 | 80 | 40 | Análisis elemental Calculado (%) C 73,14 H 7,37 Encontrado (%) 73,02 7,67 |
| 780043 | " |  | $C_{15}H_{19}NO_3$ | 261,320 | 172 | 84 | RMN (SODM) ppm (δ) : 7,0, d (J=10Hz); 6,65, d (J=10Hz); 2,55, m y 1,65, m (10 protones de tetrahidro-naftaleno) 9,3, s, y 2,0, s (NH CO CH ₃) 4,1; 3,25 y 2,7, m 0 λ |
| 771156 | " |  | $C_{15}H_{20}N_2O_3$ | 276,326 | 224 | 80 | Análisis elemental Calculado (%) C 65,19 H 7,30 N 10,14 Encontrado (%) 64,95 7,35 10,59 |

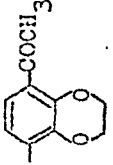
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780451 | Oxígeno |  | C ₁₃ H ₁₄ O ₃ | 218,24 | Eb = 178/0,4 | 65 | Espectro RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 6,8, m y 8, d: (aromáticos) 2,7, m y 3,4, m y 4,1, m (O/A) 2,1, m y 2,8, m (CH ₂ -CH ₂ -CO) |
| 760845 | " |  | C ₁₂ H ₁₄ O ₄ | 222,232 | 66 | 92 | ppm (δ) = 6,63, d (J=10Hz); 6,42, d (J=10Hz); y 4,24, s: protones de benzo-- dioxano = 2,16, s: -CH ₃ = 4,21; 3,18 y 2,80, m: 0/A |
| 740454 | " |  | C ₁₃ H ₁₄ O ₅ | 250,24 | 128 | | Análisis elemental Calculado (%) Encontrado (%) |

| | |
|-------|------|
| C | H |
| 62,39 | 5,63 |
| 62,15 | 5,79 |

| Número de Código | X' | - Ar' y | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|--------------|---|--------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 760698 | Oxi- geno |  | $C_{14}H_{16}O_6$ | 280,268 | 95 | 100 | Espectro RMN, IR o análisis elemental ppm (δ) = 7,42 y 6,51, d (J=10Hz); 4,32, s: protones de benzodioxano = 4,30, q (J=7Hz) y 1,35, t (J=7Hz): COOEt = 4,28; 3,28; 2,80, m : 0 \checkmark |
| 750568 | " |  | $C_{13}H_{15}NO_5$ | 265,26 | 180 | | Análisis elemental Calculado (%) C H N Encontrado (%) 58,86 5,70 5,28 58,62 5,13 5,13 |
| 770609 | " |  | $C_{15}H_{19}NO_5$ | 293,310 | 133 | 76 | RMN (C D Cl ₃) ppm (δ): 7,78, d (J=10Hz); 6,5, d (J=10Hz) y 4,28, s (protones de benzodioxano) 7,4, s; 2,3, m; 1,7, m y 0,97, t (NH CO C ₃ H ₇) 4,1; 3,35 y 2,80, m 0 \checkmark |

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770080 | Oxígeno |  | $C_{18}H_{24}N_2O_5$ | 348,388 | 220 | 70 | ppm (δ) = 7,50 y 6,45, d (J=10Hz); 4,23, s: protones de benzodioxano = 7,54 y 6,70, m: -NH-CO-NH- = 1,5, m:  = 4,20; 3,60; 2,64, m: 0  |
| 770084 | " |  | $C_{18}H_{18}N_2O_5$ | 342,34 | 208 | 75 | ppm (δ) = 7,60 y 6,55, d (J=10Hz); 4,32, s: protones de benzodioxano = 8,10 y 6,70, m: -NH-CO-NH- = 7,30, m: = 4,20; 3,40; y 2,72, m: 0  |
| 770076 | " |  | $C_{13}H_{16}N_2O_5$ | 280,274 | 235 | 40 | ppm (δ) = 7,50 y 6,51, d (J=10Hz); 4,30, s: protones de benzodioxano = 7,68, s y 6,55, m: -NH-CO-NH- = 2,62, (=5Hz) : -CH ₃ = 4,02, 3,32; y 2,70, m: 0  |

| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 760703 | Oxígeno |  <chem>OCc1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C H O 12 14 5 | 238,38 | aceite | 93 | <p>Análisis elemental</p> <p>Calculado (%) C H Encontrado (%) 60,50 5,92 60,78 5,82</p> |
| 770186 | " |  <chem>NCc1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C ₁₃ H ₁₃ N ₁ O ₄ | 247,242 | 138 | 86 | <p>ppm (√) = 6,85; y 6,52; d(J=10Hz) y 4,32, s: protones de benzodioxano = 3,60, s : -CH₂-CN = 4,18; 3,22 y 2,90, m : 0 </p> |
| 780388 | S |  <chem>c1ccc2c(c1)OCO2</chem> | C ₁₁ H ₁₂ O ₃ S | 224,272 | aceite | 85 | <p>Análisis elemental</p> <p>Calculado (%) C H Encontrado (%) 58,91 5,39 58,50 5,20</p> |

| Número de Código | X | Ar | Fórmula Bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---|---|--|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780383 | S |  | C ₁₃ H ₁₄ O ₄ S | 266,308 | 72 | 97 | Análisis elemental Calculado (%) C H Encontrado (%) 58,63 5,30 58,77 5,53 |

1 Ejemplo 8: Metil-2-N-metilcarbamoilamino-4-fenol (VIIa)

Número de código: 770702

5 A una suspensión de metil-2-hidroxi-4-anilina (12,3 g) en 300 cm³ de cloroformo, se añaden lentamente 5,9 cm³ de isocianato de metilo. Se deja en contacto durante 3 horas a la temperatura ambiente y se evapora luego el disolvente, cristalizándose el residuo en etanol. Se obtienen -- 5,5 g de producto.

Rendimiento: 30%

10 Punto de fusión: 198°C

Fórmula bruta: C₉H₁₂N₂O₂

Peso molecular: 180,20

Análisis elemental: C H N

Calculado, % 59,98 6,71 15,55

15 Encontrado, % 59,57 6,70 15,96

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los -- reactivos correspondientes, se preparan los compuestos de fórmula VIIa de número de código: 770920, 780290 y 760355, el compuesto de fórmula VIIb de número de código 771029, así como los compuestos de fórmula VIIc de número de código 771151 y 771155, que figuran en la tabla V siguiente.

20 Ejemplo 9: Acetamido-4-hidroxi-7-indano (VII d)

Número de código: 771304

25 Se agita durante 30 minutos una mezcla de 25 g de -- hidroxi-7-amino-4-indano y 8 ml de anhídrido acético en 400 ml de agua helada. A continuación, se filtra, se lava el precipitado con agua y con éter etílico, y se re--- cristaliza en isopropanol. Se obtienen 25 g de producto.

Rendimiento: 78%

30 Punto de fusión: 220°C

1

Fórmula bruta: $C_{11}H_{13}NO_2$

Peso molecular: 191,22

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 69,09 | 6,85 | 7,33 |
| Encontrado, % | 69,17 | 7,08 | 7,08 |

5

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtiene el compuesto de fórmula (VIIId) que lleva el número de código 730042 y que figura en la tabla (V) más adelante.

10

Ejemplo 10: Acetil-4-metoxi-2-tiofenol (VII e)

Número de código: 780472

• Primera etapa: Acetil-4-metoxi-2-fenol-O-N-N-dimetiltiocarbamoilo (X)

Número de código: 780470

15

Se lleva a 70°C durante 30 minutos una solución de 3,3 g de acetovanillona, 2,9 g de dimetil-tiocarbamoilo y 8,2 g de carbonato de potasio en 80 cm³ de acetonitrilo. A continuación, se filtra, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en etanol. Se obtienen 3,3 g de producto.

20

Rendimiento: 66%

Punto de fusión: 130°C

Espectro RMN:

 δ ppm = 7,54, m y 7,11, d, (J=9Hz) protones aromáticos

25

= 3,82, s: -OCH₃
 = 3,21, s, y 3,15, s: -N

$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$

30

= 2,56, s: COCH₃

1 Por el mismo procedimiento, pero a partir de reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (Xa) siguientes:

-O-N,N-dimetiltiocarbamoiloxi-5-benzodioxano-1,4

5 Número de código 780385

Rendimiento: 98%

Punto de fusión: 98°C

Fórmula bruta: $C_{11}H_{13}NO_3S$

Peso molecular: 239,39

10 Análisis elemental:

| | C | H | N |
|---------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 55,21 | 5,48 | 5,85 |
| Encontrado, % | 55,10 | 5,40 | 5,62 |

- Acetil-5-N,N-dimetiltiocarbamoiloxi-8-benzodioxano-1,4

15 Número de código: 780380

Rendimiento: 75%

Punto de fusión: 149°C

Fórmula bruta: $C_{13}H_{15}NO_4S$

Peso molecular: 281,32

20 Análisis elemental:

| | C | H | N |
|---------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 55,50 | 5,37 | 4,98 |
| Encontrado, % | 55,34 | 5,21 | 4,68 |

• Segunda etapa: Acetil-4-metoxi-2-tiofenol-S-N-N-dimetilcarbamoilo (IX)

25 Número de código: 780471

30 Se calientan, en corriente de argón, durante 35 minutos a 250°C, 13 g de acetil-4-metoxi-2-fenol-O-N-N-dimetiltiocarbamoilo obtenido en la etapa anterior. Seguidamente, se somete el residuo a cromatografía en una columna de sílice, y se eluye con cloroformo, obteniéndose 6 g de --

1 - producto.

Rendimiento: 46%

Punto de fusión: 116°C

Espectro RMN: \int ppm = 7,57, s, protones aromáticos

5

= 3,91, s : -OMe

= 3,03, s : - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

= 2,52, s: COCH₃

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reacti-
vos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula
10 la IXa siguientes:

-S-N,N-dimetil-carbamoil-tio-5-benzodioxano-1,4

Número de código: 780386

Rendimiento: 59%

15

Punto de fusión: 78°C

Espectro RMN:

\int ppm = 6,98, m; y 4,22, s: protones benzodioxánicos

20

= 3,02, s, - N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

Espectro IR: banda a 1640 cm⁻¹ -S-CO-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

25

-Acetil-5-S-N,N-dimetilcarbamoiltio-8-benzodioxano-
-1,4

Número de código: 780381

Rendimiento: 39%

Punto de fusión: 155°C

30

Fórmula bruta: C₁₃H₁₅NO₄S

1

Peso molecular: 281,32

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 55,50 | 5,37 | 4,98 |
| Encontrado, % | 55,73 | 5,54 | 5,05 |

5

• Tercera etapa: Acetil-4-metoxi-2-tiofenol (VIIe)

Número de código: 780472

10

Se lleva 2 horas a reflujo una solución de 5,6 g de N,N-dimetil-tiocarbamoil-4-metoxi-3-acetofenona obtenida en la etapa precedente, 2,6 g de sosa en 210 ml de metanol, y 60 ml de agua. A continuación, se evaporan los disolventes, se recoge el residuo en agua, se lava con acetato de etilo, se acidifica la fase acuosa con ayuda de ácido clorhídrico concentrado, se extrae con cloroformo, se seca y se evapora el disolvente. Se obtienen 3,5 g de producto.

15

Rendimiento: 87%

Punto de fusión: 50°C

20

Espectro RMN: δ ppm = 7,20, m : protones aromáticos
 = 4,16, s: -SH
 = 3,96, s: -OCH₃
 = 2,57, s: -COCH₃

25

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula VII f, que llevan los números de código: 780387 y 780382 y que figuran en la tabla (V) más adelante.

Ejemplo 11: N-ciclohexil-carboxamido-8-hidroxi-5-benzodioxano-1,4 (VII k)

Número de código: 770829

30

Se somete a hidrogenolisis, en autoclave, a presión y temperatura ambiente, una solución de 34,5 g de benci-

12058

1 -loxi-5-N-ciclohexilcarboxamido-8-benzodioxano-1,4 (XI d),
 número de código 770828, en presencia de 6,8 g de paladio
 sobre carbono al 5%. Una vez terminada la absorción de -
 hidrógeno, se filtra, y se evapora el filtrado.

5

Rendimiento: 92%


Punto de fusión: 182°C

Espectro RMN: \int ppm = 7,24, d: 6,48, d (J=10Hz) y
 4,18, s, protones de dioxano

= 7,62, d (J=7Hz): -CONH-

10

= 10,1, m: -OH

= 3,78, m y 1,5, m: 

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los --
 reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos --
 de fórmula VII que corresponden a la fórmula VII k indi-
 15 cados en la tabla V más adelante.

Ejemplo 12: Hidroxi-5-n-propilcarbonil-8-benzodioxano-1,4
 (VIII)

Número de código 750769

20

Se enfría a una temperatura inferior a 10°C una solu-
 ción de 44,4 g (0,2 moles) de n-propil-carbonil-oxi-5-ben-
 zodioxano en 240 ml de nitrobenzoceno y se añaden lentamente
 40 g (0,3 moles) de cloruro de aluminio. Se deja 48 horas
 en contacto a la temperatura ambiente, se diluye con agua,
 25 se decanta la fase orgánica, se evapora el disolvente y --
 se somete el residuo a cromatografía en una columna de sí-
 lica. Mediante mezclas tolueno-cloroformo se eluyen 27 g
 (61%) de hidroxi-5-n-propil-carbonil-6-benzodioxano, y --
 después, mediante la mezcla cloroformo-90%--metanol-10%,
 30 se eluyen 5 g del hidroxi-5n-propilcarbonil-8-benzodioxo-

1 -no-1,4.

Rendimiento: 11%

Punto de fusión: 84°C

Fórmula bruta: $C_{12}H_{14}O_4$

5 Peso molecular: 222,23

Análisis elemental: C H

Calculado, % 64,87 6,35

Encontrado, % 64,84 6,24

Ejemplo 13: Hidroxi-5-acetamido-8-benzodioxano-1,4 (VII m)

10 Número de código: 750548

. Primera etapa: Oxima del acetil-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 (XIII)

Número de código: 750527

15 Se lleva 7 horas a reflujo una solución de 19,4 g --
(0,1 moles) de acetil-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 (VII i)
y 10,4 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en
50 ml de piridina y 50 ml de etanol. A continuación, se
evaporan los disolventes y se cristaliza en agua. Se ob-
tienen 12 g de producto.

20 Rendimiento: 55%

Punto de fusión: 145°C

Fórmula bruta: $C_{10}H_{11}NO_4 \cdot 1/2 H_2O$

Peso molecular: 218,20

Análisis elemental: C H N

25 Calculado, % 55,04 5,54 6,42

Encontrado, % 55,24 5,68 6,31

. Segunda etapa: Hidroxi-5-acetamido-8-benzodioxano-
-1,4

30 Se saturan 250 ml de ácido acético con ácido clorhí-
drico gaseoso, y se añaden seguidamente 20,9 g (0,1 mol)

12058

1 de oxima del acetyl-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 obtenido
 en la etapa anterior. Se lleva a reflujo 5 horas, se eva-
 poran luego los disolventes, se cristaliza el residuo en
 agua, y se recrystaliza en etanol. Se obtienen así 7 g -
 5 de producto.

Rendimiento: 33%

Punto de fusión: 170°C

Fórmula bruta: $C_{10}H_{11}NO_4$

Peso molecular: 209,20

| 10 | Análisis elemental: | | | |
|----|---------------------|-------|------|------|
| | C | H | N | |
| | Calculado, % | 57,41 | 5,30 | 6,70 |
| | Encontrado, % | 57,17 | 5,31 | 6,54 |

Ejemplo 14: Hidroxi-5-metil-8-benzodioxano-1,4 (VII n)

Número de código: 760844

15 Se somete a hidrogenolisis a presión y a temperatura
 ambiente, en presencia de 3 g de paladio sobre carbono al
 5%, una solución de 14,7 g (0,05 moles) de benciloxi-5-hi-
 droximetil-8-benzodioxano-1,4 (XI p), número de código --
 760701, bruto, no recrystalizado, en 300 ml de alcohol ab-
 20 soluto. Una vez terminada la adición de hidrógeno, se --
 filtra el catalizador, y se evapora el disolvente. Se ob-
 tiene un líquido:

Espectro de RMN: δ ppm = 8,90, s, 1 protón fenólico
 = 6,42 y 6,21, d, (J=10Hz)
 25 protones de benzodioxano
 = 4,17, s, protones de benzo-
 dioxano
 = 1,98, s: - CH₃

30

12058

1 - Ejemplo 15: Benciloxi-5-metoxi-8-benzodioxano-1,4 (XIa)

Número de código: 780.006

- Primera etapa: Acetil-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4 (XV)

5 Número de código: 760.694

Se lleva a reflujo 24 horas, una suspensión de 97 g (0,5 moles) de acetil-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 (VII i), 127 g (1 mol) de cloruro de bencilo y 155 g (1,12 moles) de carbonato de potasio en 150 ml de alcohol absoluto. A 10 continuación se filtra, se evapora el disolvente, se recoge el residuo en cloroformo, se lava con una solución de sosa 1N, se evapora el disolvente y se cristaliza en alcohol. Se obtienen 135 g del producto esperado.

Rendimiento: 95%

15 Punto de fusión: 133°C

Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}O_4$

Peso molecular: 284,29

Análisis elemental: C H

Calculado, % 71,82 5,67

20 Encontrado, % 71,76 5,76

- Segunda etapa: Acetoxi-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4 (XIb)

Número de código: 780.001

A una solución de 58 g de acetil-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4 (XV) obtenida en la etapa anterior en 300 25 ml de ácido fórmico, se añaden, a -5°C, 25 g de una solución al 36% de agua oxigenada en 100 ml de ácido fórmico. Se deja la mezcla a 0°C durante 72 horas, y después se vierte sobre una mezcla de agua y hielo, se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se recristaliza 30

1 en una mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico.

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 104°C

Fórmula bruta: $C_{17}H_{16}O_5$

5 Peso molecular: 300,39

Análisis elemental: C H

Calculado, % 67,97 5,37

Encontrado, % 68,15 5,55

10 . Tercera etapa: Benciloxi-5-hidroxi-8-benzodioxano-
-1,4 (XIV)

Número de código: 780.005

15 A una solución de 58,3 g de acetoxi-5-benciloxi-8-
-benzodioxano-1,4 obtenida en la etapa anterior, en 400
ml de metanol, se añaden 75 g de carbonato de potasio, a
la temperatura ambiente, y luego, al cabo de 30 minutos,
se filtra, se evapora el disolvente, se recoge el residuo
en agua y se acidifica con ayuda de ácido clorhídrico con-
centrado. Se filtra el precipitado obtenido y se recrিস-
taliza en alcohol. Se obtienen 47,3 g de producto.

20 Rendimiento: 94%

Punto de fusión: 131°C

Fórmula bruta: $C_{15}H_{14}O_4$

Peso molecular: 258,25

Análisis elemental: C H

25 Calculado, % 69,75 5,46

 Encontrado, % 69,83 5,39

. Cuarta etapa: Benciloxi-5-metoxi-8-benzodioxano-
-1,4 (XIa)

Número de código: 780.006

30 A una solución de 45 g de benciloxi-5-hidroxi-8-ben-

1 zodioxano-1,4 obtenida en la etapa anterior, y 52 g de
 5 carbonato de potasio en 500 ml de acetona, se añaden len-
 tamente 33,5 g de sulfato de dimetilo y luego 20 ml de --
 una solución al 10% de potasa metanólica. Se lleva enton-
 ces la solución a reflujo durante 2 horas y 30 minutos, -
 se filtra, se evaporan los disolventes, se recoge el resi-
 duo en éter etílico, se lava con agua, se seca y se evapo-
 ra el disolvente. Se obtienen 47 g de producto.

Rendimiento: 98%

10 Punto de fusión: 70°C

Espectro de RMN: δ ppm = 7,36, d, y 6,47, d, (J=2Hz) y
 4,23, s, protones de benzodioxa-
 no

= 7,35, m y 5,03, s: $-\text{CH}_2-\phi$

15 = 3,78, s, : $-\text{OCH}_3$

Ejemplo 16: Isopropoxicarbonil-8-benciloxi-5-benzodioxano-
 -1,4 (XIc)

Número de código: 780.370

• Primera etapa: (Acido benciloxi-5-benzodioxano-1,4)-
 -il-8-carboxílico (XVI)

20 Número de código: 760.695

A una solución de 29 g (0,1 mol) de acetil-5-benci-
 loxi-8-benzodioxano-1,4 (XV) obtenida en la primera etapa
 del ejemplo 15 en 150 ml de piridina, se añaden 25,8 g (-
 25 (0,1 mol) de yodo. Después de ello, la mezcla se lleva -
 una hora a 100°C, se expulsa el exceso de piridina, se re-
 coge el residuo en agua, se filtra y se pone el precipita-
 do obtenido en solución en 450 ml de una mezcla alcohol-
 -agua 50/50. Se añade lentamente una solución de 70 g de
 30 sosa en 200 ml de agua, se lava luego con cloroformo, se

1 filtra el precipitado formado y se disuelve en una solución acuosa de sosa. Se acidifica hasta pH de aproximadamente 1 con ayuda de ácido clorhídrico, se concentra y se filtra. Se obtienen 25 g de producto.

5

Rendimiento: 95%

Punto de fusión: aproximadamente 200°C

Fórmula bruta: $C_{16}H_{14}O_5$

Peso molecular: 286,27

Análisis elemental: C H

10

Calculado, % 67,12 4,93

Encontrado, % 66,91 5,00

• Segunda etapa: Isopropoxycarbonil-8-benciloxi-5--
-benzodioxano-1,4

15

A una solución toluénica de 31 g de ácido (benciloxi-5-benzodioxano-1,4)il-8-carboxílico obtenido en la etapa anterior, se añaden 50 ml de cloruro de tionilo y se lleva la mezcla a 70-80°C durante 2 horas. A continuación, se evaporan los disolventes, se disuelve el residuo en 200 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 15 cm³ de alcohol isopropílico y 70 cm³ de trietilamina. Se lleva la mezcla - durante 3 horas a 60°C, se filtra luego el precipitado formado, se evapora el filtrado y se somete el residuo a cromatografía sobre una columna de sílica, se eluye con cloroformo; se obtienen 20 g de producto que se recristaliza en éter isopropílico.

25

Rendimiento: 71%

Punto de fusión: 96°C

30

1

Espectro de RMN: δ ppm = 7,38 (d), y 6,57, d
(J = 10 Hz) y 4,23, s, pro
tones benzodioxénicos

5

= 7,28, s, y 5,08, s: CH₂ - ϕ
= 5,09, quintete, y 1,14, d
(J = 6 Hz) -COO- ϕ

Espectro IR: banda a 1710 y 1200 cm⁻¹: COO- ϕ

10

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los --
reactivos correspondientes, se preparan los compuestos de
fórmula (XIc) que figuran en la tabla VI y que llevan los
números de código: 780.366, 780.298 y 780.330.

Ejemplo 17: (Benciloxi-5-benzodioxano-1,4)il-8-carboxila-
to de etilo (XIc).

Número de código: 760.696.

15

Se lleva durante 4 horas a reflujo una solución de --
25 g (0,095 moles) de ácido (benciloxi-5-benzodioxano-1,4)-
-il-8 obtenido en la primera etapa del ejemplo 16, en 500
ml de alcohol y 50 ml de una solución de ácido clorhídri-
co en etanol 4,4 N. A continuación, se evapora el disol-
vente, se recoge el residuo en cloroformo, se lava con --
una solución de bicarbonato de sodio, con agua, se seca y
se evapora el disolvente. Se obtienen 26 g de éster.

20

Rendimiento: 90%

Espectro IR: Banda a 1708 y 1200 cm⁻¹ (COOEt)

25

Espectro RMN: δ ppm = 7,22, d; 6,51, d; (J = 10 Hz)
y 4,38, s: protones de benzo-
dioxano

= 7,18, s: protones aromáticos -
bencílicos

30

= 5,20, s: O-CH₂- ϕ

1

= 4,35, q, y 1,35, t, (J = 8 Hz):

. COOEt.

Ejemplo 18: Benciloxi-5-N-ciclohexil-carboxamido-8-benzodioxano-1,4 (XIId)

5

Número de código: 770.828

10

A una solución toluénica de 30 g de ácido (benciloxi-5-benzodioxano-1,4)il-8-carboxílico obtenido en la primera etapa del ejemplo 16, se añaden 30 cm³ de cloruro de acetileno y se lleva a 70-80°C durante 2 horas. Seguidamente, se evaporan los disolventes, se disuelve el residuo en 200 ml de tetrahidrofurano y se añaden 24 ml de trietilamina y 19 ml de ciclohexilamina. Se lleva seguidamente la mezcla 3 horas a 60°C, se filtra, se evapora el filtrado y se recrystaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo y hexano.

15

Rendimiento: 82,5%

Punto de fusión: 117°C

Fórmula bruta: C₂₂H₂₅NO₄

Peso molecular: 367,49

20

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 71,91 | 6,86 | 3,81 |
| Encontrado, % | 71,99 | 6,78 | 3,69 |

25

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (XIId), que figuran en la tabla VI y que llevan los números de código siguientes: 770.202 y 770.849

Ejemplo 19: Benciloxi-5-N-metilcarboxamido-8-benzodioxano-1,4 (XIa)

Número de código: 760.706

30

A una solución enfriada por debajo de 0°C de 20 g --

1 - (0,07 moles) de ácido (benciloxi-5-benzodioxano-1,4)il-
-carboxílico obtenido en la primera etapa del ejemplo 16
en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añaden 11 ml de
5 trietilamina, y a continuación 6,9 ml de cloroformiato de
etilo. Se agita a 0°C durante 2 horas, después de lo cual
se hace pasar una corriente gaseosa de metilamina durante
90 minutos. Se deja a continuación 1 hora a la temperatu-
ra ambiente, se evapora el tetrahidrofurano, se recoge el
residuo en cloroformo, se lava con agua, se evapora el di-
10 solvente y se recristaliza en alcohol. Se obtienen 18 g
de producto.

Rendimiento: 80%

Espectro RMN: δ ppm = 7,70, d; 6,60, d, (J = 10 Hz)
y 4,32, s, : protones de benzo-
15 dioxano
= 7,35, s, : protones aromáticos
bencílicos
= 5,18, s, : O-CH₂- ϕ
= 7,36, m, -NH-CO-
20 = 2,91, d, (J = 6 Hz); :CH₃-CO-N-

Ejemplo 20: Propionamido-8-benciloxi-5-benzodioxano-1,4
(XIe)

Número de código: 770.542

25 A una solución de 30 g de amino-5-benciloxi-8-benzo-
dioxano-1,4 (XX), número de código 760.727, en 250 ml de
cloroformo y 21,3 ml de trietilamina, enfriada a 0°C, se
añaden lentamente 12,1 cm³ de cloruro de propionilo. Des-
pués de ello, se agita 17 horas, se lava con una solución
de ácido clorhídrico diluido, con agua, con una solución
30 acuosa de bicarbonato de sodio, a continuación con agua,

12058

1 - se evapora la fase orgánica y se recristaliza el residuo en acetato de etilo. .

Rendimiento: 73%

Punto de fusión: 139°C

5 Espectro_RMN: \int ppm = 7,42, d; 6,51, d, (J = 10 Hz) y 4,20, s: protones de benzo--
dioxano

= 7,78, d, (J = 9 Hz): -NH-CO-

= 7,35, s y 5,03, s: CH₂-Ø

10 = 2,17, q, y 1,11, t (J = 7 Hz):
CO-CH₂-CH₃

Espectro_IR: Bandas a 3400, 1670 y 1510 cm⁻¹: -NH-CO-

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los --
reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de
15 fórmula XIe que figuran en la tabla VI y que llevan los --
números de código siguientes: 770.598; 770.689; 770.611;
770.530; 770.526 y 770.607.

Ejemplo 21: Benciloxi-4-metilendioxi-2,3-anilina (XXa)

Número de código: 780.405

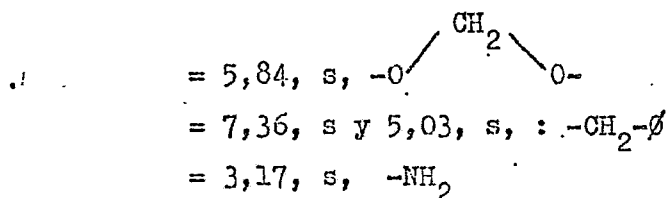
20 Se trata una solución de 34 g de benciloxi-4-metilen
dioxo-2,3-acetanilida (XIh), número de código 780.343 en
120 ml de metanol por 34 g de potasa, durante 1,5 horas a
reflujo. A continuación, se filtra el precipitado forma-
do y se recristaliza en alcohol isopropílico. Se obtienen
25 13,4 g de producto.

Rendimiento: 50%

Punto de fusión: 59°C

30 Espectro_RMN: \int ppm = 6,22, q, (J = 9 Hz) protones
aromáticos del anillo de ben-
zodioxol

1



5

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se preparan los compuestos de fórmula XZa que llevan el número de código 780.464: la amino-6-benciloxi-9-benzodioxepina-1,5,

Rendimiento: 82%

10

Punto de fusión: 92°C

Fórmula bruta: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Peso molecular: 271,29

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 70,89 | 6,32 | 5,16 |
| Encontrado, % | 70,72 | 6,39 | 5,13 |

15

así como el compuesto de fórmula XX que lleva el número de código 760.727: el amino-6-benciloxi-8-benzodioxano:

Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 130°C

20

Fórmula bruta: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Peso molecular: 257,28

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 70,02 | 5,88 | 5,44 |
| Encontrado, % | 69,73 | 5,94 | 5,24 |

25

Ejemplo 22: Benciloxi-4-metilendioxi-2,3-acetanilida (XIh)

Número de código: 780.343

30

A una suspensión de 100 g de oxima de la benciloxi-4-metilendioxi-2,3-acetofenona (XXII), número de código 780.342, en 500 ml de ácido acético, se añaden lentamente 500 ml de anhídrido acético, y luego se hace pasar duran-

1 -te 1 hora una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, a -
 10°. Después de ello, se lleva la solución a 40-50°C du--
 rante 5 horas, se evaporan los disolventes, se recoge el -
 residuo en cloroformo, se lava con agua, se evapora el di-
 5 solvente y se recristaliza el residuo en acetato de etilo.

Rendimiento: 84%

Punto de fusión: 148°C

Espectro de RMN: \int ppm = 7,18 m y 5,18 s: $-\text{CH}_2-\text{O}$
 \int ppm = 7,18, m (protones aromáti--
 10 cos del núcleo de benzodio-
 xol y de CH_2O)

= 5,95, s, : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$
 = 2,09, s, $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}-$
 = 6,51, d, (J= 9 Hz): $\text{NH}-\text{CO}-$

Espectro IR: 3260, 1650 cm^{-1} : banda de $-\text{NH}-\text{CO}-$

15 Por el mismo procedimiento, pero a partir de los - -
 reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de
 fórmula (XII) que llevan el número de código 780.463 y que
 20 figuran en la tabla VI.

Ejemplo 23: Oxima de la benciloxi-4-metilendioxi-2,3-ace-
 tofenona (XXII)

Número de código: 780.342

25 Se lleva a reflujo durante 2 horas una solución de --
 192 g de benciloxi-4-metilendioxi-2,3-acetofenona (XII); -
 número de código 780.305 y 64 g de clorhidrato de hidroxila-
 mina en 500 ml de piridina y 500 ml de etanol. A conti-
 nuación, se evaporan los disolventes, se recoge el residuo
 en agua y se filtra el precipitado formado.

30

1 Rendimiento: 98%
 Punto de fusión: 168°C
 Fórmula bruta: $C_{16}H_{15}NO_4$
 Peso molecular: 285,29

5 Análisis elemental: C H N
 Calculado, % 67,36 5,30 4,91
 Encontrado, % 67,31 5,30 4,91

10 Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtiene la oxima de la acetil-6-benciloxi-9-benzodioxepina-1,5 (XXII), número de código 780.390.

Rendimiento: 90%
 Punto de fusión: 134°C
 Espectro RMN: δ ppm = 13,00, m = N-OH
 15 = 6,51, d; 6,88, d, (J = 10 Hz);
 4,10, m; y 2,08, m: protones de benzodioxepina
 = 5,17 s y 7,19 s = $CH_2-\phi$
 = 2,20, s: $-CH_3$

20 Ejemplo 24: Acetamido-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4 (XIh)
 Número de código: 760.606

25 Siguiendo el modo de operación descrito en la primera etapa del ejemplo 15, pero a partir del acetamido-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4 (VIIIm), número de código 750.548, se obtiene un 91% de producto.

Punto de fusión: 148°C
 Espectro de RMN: δ ppm = 7,35, d; 6,56, d, (J = 10 Hz)
 y 4,24, s, protones de benzodioxano
 30 = 7,36, s, y 5,07, s, : $CH_2-\phi$

1

= 7,76, d, (J = 9 Hz): NH-CO-

= 2,17, s, : CH₃Espectro IR: Bandas a 3270, y 1660 cm⁻¹: -NH-CO-CH₃Ejemplo 25: N-etil-carbamoil-amino-8-benciloxi-5-benzodioxano-1,4 (XI_f)

5

Número de código: 770.304

Se mantiene a reflujo durante 20 horas, una mezcla de 25 g de amino-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4, número de código 760.727, y 8 ml de isocianato de etilo en 300 ml de cloroformo. Después de ello, se evaporan los disolventes a vacío, y se recristaliza el residuo en etanol.

10

Rendimiento: 80%

Punto de fusión: 188°C

Espectro RMN: \int ppm = 7,41, d; 6,56, d, (J = 10 Hz) y 4,19, s, protones de benzodioxano

15

= 7,38, s, y 4,97, s, : -CH₂-Ø

= 6,60, m y 7,40, m: NH-CO-NH

= 3,02, q y 1,00, t, (J = 7 Hz):

20

-CH₂-CH₃

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (XI_f) que figuran en la tabla VI y que llevan los números de código siguientes: 770.074 - 770.480 - 770.627 - 770.631 - 770.708 - 770.078 - 770.082 - 780.220 - 780.406 - 780.465.

25

Ejemplo 26: Benciloxi-5-etoxi-carbonilamino-8-benzodioxano-1,4 (XI_g)

Número de código: 770.522

30

A una solución de 30 g de amino-5-benciloxi-8-benzo-

1 -dioxano-1,4 (XX), número de código 760.727, en 250 ml de
 cloroformo, se añaden 21,3 ml de trietilamina, y luego --
 lentamente a 0°C, 15,2 g de cloroformiato de etilo. Des-
 pués de ello, se deja en agitación 7 horas, se filtra, se
 5 lava el filtrado con una solución diluida de ácido clorhí-
 drico, con agua, con una solución de bicarbonato de sodio
 y con agua. Se evapora el disolvente y se recristaliza -
 el residuo en acetato de etilo.

Rendimiento: 74%

10 : Punto de fusión: 108°C

: Espectro_RMN: δ ppm = 6,52, d; 7,41, d, (J = 10 Hz)
 y 4,22, s, : protones de benzo-
 dioxano

15

= 7,38, s y 5,08, s: CH₂-~~Ø~~
 = 4,10, q, y 1,14, t, (J = 7 Hz):

CH₂-CH₃
 = 6,80, s, -NH-

Espectro_IR: 3315 y 1692 cm⁻¹ = NHCOEt

Ejemplo 27: Benciloxi-4-metilendioxi-2,3-acetofenona (XII)

20

Número de código: 780.305

25

Se lleva a reflujo, durante 5 horas, una mezcla de -
 140 g de benciloxi-4-dihidroxi-2,3-acetofenona (XXIV), nú-
 mero de código 780.304, 295 g de diyodometano y 300 g de
 carbonato de potasio en 1200 ml de dimetil-formamida. Des-
 pués de ello, se filtra, se evapora el filtrado, se recoge
 el residuo en una mezcla de acetato de etilo y éter 50/50,
 se lava con agua, se evapora la fase orgánica, y se crista-
 liza el residuo en etanol.

Rendimiento: 93%

30

Punto de fusión: 101°C

12058

1 Espectro RMN: δ ppm = 6,55, d; 7,35, d, (J = 10 Hz):
 protones aromáticos del núcleo
 de benzodioxol
 = 6,00, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$
 5 = 7,38, s y 5,18, s, : CH_2-O
 = 2,44, s, : $-\text{CH}_3$

Espectro IR: 1670 cm^{-1} : $-\text{CO}-\text{CH}_3$

Por el mismo procedimiento, pero a partir de los --
 reactivos correspondientes, se obtiene el compuestos (Xii)
 10 que lleva el número de código 780.238 y que figura en la
 tabla VI.

Ejemplo 28: Benciloxi-4-dihidroxi-2,3-acetofenona (XXIV)

Número de código: 780.304

Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente --
 15 una mezcla de 349 g de galacetofenona, 1750 g de bicarbo--
 nato de sodio y 260 g de cloruro de bencilo en 4000 ml de
 acetona. Después de ello, se lleva la mezcla a reflujo --
 durante 36 horas, se filtra, se evapora el disolvente, se
 recoge el residuo en acetato de etilo y se diluye en éter
 20 isopropílico. Se obtiene un 58% de producto cristalizado.

Punto de fusión: 128°C

Fórmula bruta: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Peso molecular: 258,26

Análisis elemental:

| | C | H |
|---------------|-------|------|
| Calculado, % | 69,75 | 5,46 |
| Encontrado, % | 69,48 | 5,60 |

Ejemplo 29: Benciloxi-5-N,N'-dimetil-carbamoil-amino-8-
 -benzodioxano-1,4 (XIj)

Número de código: 771.235

1

Rendimiento: 74%

Punto de fusión: 140°C

Fórmula bruta: $C_{18}H_{20}N_2O_4$

Peso molecular: 328,36

5

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 65,84 | 6,14 | 8,53 |
| Encontrado, % | 65,71 | 6,07 | 8,62 |

Ejemplo 30: Morfolinocarbonilamino-8-benciloxi-5-benzodioxano-1,4 (XIk)

10

Número de código: 771.146

Se lleva a reflujo durante 16 horas, en presencia -- de una pizca de cloruro de amonio, una mezcla de 38 g de etoxicarbonilamino-8-benciloxi-5-benzodioxano-1,4 (XIg), número de código 770.522, y 300 ml de morfolina. Después de ello, se evapora la morfolina en exceso y se recristaliza el residuo en etanol de 96°.

15

Rendimiento: 72%

Punto de fusión: 184°C

Fórmula bruta: $C_{20}H_{22}N_2O_5$

Peso molecular: 370,39

20

| Análisis elemental: | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| Calculado, % | 64,85 | 5,67 | 7,56 |
| Encontrado, % | 64,85 | 5,95 | 7,74 |

Ejemplo 31: N-N-dimetilcarbamoil-amino-8-benciloxi-5-benzodioxano-1,4 (XI l)

25

Número de código: 771.230

A una solución de 100 g de amino-5-benciloxi-8-benzodioxano-1,4 (XX), número de código 760.727, y 100 ml de trietilamina, en 1000 ml de cloroformo, se añaden lentamente 47 ml de cloruro de dimetilcarbamoilo a la temperatura

30

1 ambiente; se lleva luego a reflujo durante 48 horas. Se
filtra, se evapora el filtrado y se recristaliza el resi-
duo en etanol. Se obtienen 60 g de producto.

Rendimiento: 47%

5 Punto de fusión: 142°C

Fórmula bruta: $C_{18}H_{20}N_2O_4$

Peso molecular: 328,36

Análisis elemental: C H N

Calculado, % 65,84 6,14 8,53

10 Encontrado, % 65,67 6,35 8,25

Ejemplo 32: Benciloxi-5-cianometil-8-benzodioxano-1,4

(XIm)

Número de código: 770119

• Primera etapa: Benciloxi-5-clorometil-8-benzodio-
15 xano-1,4 (XXVI)

Número de código: 770.188.

A una solución enfriada a -10°C de 10 g (0,037 mo-
les) de benciloxi-5-hidroximetil-8-benzodioxano-1,4 (XIp),
número de código 760.701, en 100 ml de cloroformo, se --
20 añaden lentamente 4,6 g (0,039 moles) de cloruro de tio-
nilo. Se deja en contacto 15 minutos, se evaporan des-
pués los disolventes, se recoge el residuo en cloroformo,
se lava con una solución de bicarbonato de sodio, se se-
ca, y se evapora el disolvente. Se obtienen 10,4 g de -
25 producto inestable que, después de control por cromato-
grafía en capa delgada de sílice, se emplea bruto en la
síntesis del compuesto de fórmula (XIm) y de número de --
código 770.119.

30 • Segunda etapa: Benciloxi-5-cianometil-8-benzodio-
xano-1,4

1 Se lleva 45 minutos a 60°C una solución de 99 g --
 (0,34 moles) de benciloxi-5-clorometil-8-benzodioxano-1,4,
 obtenido en la etapa anterior, 19 g (0,4 moles) de cianu-
 5 ro de sodio y 0,5 g de yoduro de sodio en 1000 ml de dime-
 tilformamida anhidra. Después de ello, se expulsa el di-
 solvente a vacío, se recoge el residuo en 600 ml de una -
 solución saturada de bicarbonato de sodio y 300 ml de clo-
 roformo, se decanta la fase orgánica, se seca y se evapo-
 ra el disolvente. Se obtienen 85 g de producto.

10

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 95°C

Fórmula bruta: $C_{17}H_{15}NO_3$

Peso molecular: 281,29

Análisis elemental: C H N

15

Calculado, % 72,58 5,18 4,98

Encontrado, % 72,15 5,47 4,84

Ejemplo 33: Benciloxi-5-carboxamidometil-8-benzodioxano-
 -1,4 (XIn)

Número de código: 770.383

20

A una solución de 50 g de benciloxi-5-cianometil-8-
 -benzodioxano-1,4, obtenido según el procedimiento del --
 ejemplo 32, en 250 ml de terc.butanol, se añaden lenta---
 mente 39 g de potasa pulverizada, y se lleva después a --
 reflujo durante 20 minutos. Se vierte a continuación la
 25 mezcla en 500 ml de una solución acuosa de cloruro de so-
 dio, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se evapo-
 ra el disolvente y se recristaliza el residuo en etanol.

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 166°C

30

1 Espectro RMN: δ ppm = 6,51, d; 6,72, d; (J = 10 Hz)
 y 4,30, s, : protones de benzo-
 dioxano
 = 7,37, s, y 5,16, s, = CH₂- ϕ
 5 = 5,76, m: -CONH₂
 = 3,43, s, -CH₂-CO-

Ejemplo 34: Benciloxi-5-N-metilcarboxamidometil-8-benzo-
 dioxano-1,4 (XIo)

Número de código: 770.379

10 • Primera etapa: Acido acético-2 [(benciloxi-8-ben-
 zodioxano)-1,4]il-5] (XXVII)

Número de código: 770.308

15 A una solución de 57 g de sosa en 1 litro de etanol
 acuoso al 50%, enfriada a 0°C, se añaden 200 g de bencilo-
 xi-5-cianometil-8-benzodioxano-1,4, obtenido según el pro-
 cedimiento del ejemplo 32; se destila después el etanol,
 se añade una solución de ácido clorhídrico hasta pH ácido,
 se lava con cloroformo, se acidifica hasta pH = 3, y se -
 filtra.

20 Rendimiento: 78%

Punto de fusión: 150°C

25 Espectro RMN: δ ppm = 6,43, d; 6,65, d, y 4,23, s, :
 protones de benzodioxano
 = 7,38, s, y 5,08, s, : -CH₂- ϕ
 = 3,58, s, : -CH₂-COO-
 = 9,20, m, -COOH

• Segunda etapa: Benciloxi-5-N-metilcarboxamidome-
 til-8-benzodioxano-1,4

30 A una solución de 80 g de ácido acético-2 [(bencilo-
 xi-8-benzodioxano-1,4)il-5], obtenido en la etapa anterior.

1 - en 500 ml de dimetil-formamida, enfriada a 0°C, se añaden
 50 ml de trietilamina y luego 31 ml de cloroformiato de -
 etilo. Después de ello, se hace pasar una corriente gaseo
 5 sa de metilamina, y se observa la reacción por cromatogra-
 fía sobre capa delgada de sílice. Posteriormente, se vier
 te en agua helada, se filtra el precipitado formado y se
 recoge el mismo en cloroformo. Se lava la fase orgánica
 con una solución diluida de ácido clorhídrico, se evapora
 la fase orgánica y se recristaliza el residuo en acetato
 10 de etilo. Se obtienen 70 g de producto.

Rendimiento: 85%

Punto de fusión: 160°C

Espectro RMN: \int ppm = 6,02, d, 6,23, d (J = 9 Hz) y
 3,82, s, : protones de benzodio-

15

xano

= 6,94, s y 4,63, s, : -CH₂-Ø

= 3,02, s, : CH₂-CO-

= 2,30, d, (J = 5 Hz): -CH₃

= 5,12, m, -NH-

20

Espectro IR: 3295 y 1640 cm⁻¹: -CONH-

Ejemplo 35: Benciloxi-5-hidroxi-8-benzodioxano-1,4

(XI_p)

Número de código: 760.701

25

Se añade lentamente una solución de 12,8 g (0,04 mo-
 les) de (benciloxi-8-benzodioxano-1,4)il-5-carboxilato de
 etilo obtenido según el procedimiento del ejemplo 17, en
 50 ml de tetrahidrofurano anhidro a una suspensión de - -
 1,54 g (0,04 moles) de hidruro de litio y de aluminio en
 150 ml de tetrahidrofurano, y se deja a la temperatura am-
 30 biente 30 minutos. Después de ello, se hidroliza por me-

1 dio de una solución de sulfato de sodio húmedo, y luego -
 por medio de una solución acuosa saturada de sulfato de -
 sodio, se filtra, se evapora el disolvente, y se recrista-
 liza en benceno. Se obtienen así 11 g de producto.

5 Rendimiento: 97%

Punto de fusión: 106°C

Espectro RMN: \int ppm = 6,78, d; 6,51, d; (J = 10 Hz)
 y 4,25, s, : protones de benzo-
 dioxano

10 = 7,32, s, y 5,12, s; : -CH₂- ϕ
 = 4,60 m, y 2,20 m; : -CH₂OH

Ejemplo 36: Benciloxi-5-ciano-7-benzodioxano-1,4 (XIq)

Número de código: 770.582

15 A una solución de 84,5 g de benciloxi-5-carboxamido-
 -8-benzodioxano-1,4 (XIId), número de código 770.202, pre-
 parado según el modo operatorio del ejemplo 18, en 1000 ml
 de benceno, se añaden 80 g de pentacloruro de fósforo. La
 temperatura se eleva a 40°C, después de 45 minutos, se --
 evapora el disolvente, y se recoge el residuo en tolueno,
 20 se evapora el disolvente y se recoge el residuo en cloro-
 formo, se lava con agua, y se evapora el disolvente. Se
 recristaliza el residuo en acetato de etilo.

Rendimiento: 62%

Punto de fusión: 145°C

25 Espectro RMN: \int ppm = 6,50, d, 7,01, d, (J = 10 Hz)
 y 4,25, s, : protones de ben-
 zodioxano

= 7,38 s, y 5,05 s, : CH₂- ϕ

Espectro IR: 2210 cm⁻¹: banda -CN

30

12058

1 - Ejemplo 37: Benciloxi-5-etoxicarbonilmetil-8-benzodioxano-
 , -1,4 (XIr)

Número de código: 770.309

5 A una solución de 72 g de ácido acético-2 [(benciloxi-
 -8-benzodioxano-1,4)il-5], obtenido según el modo operato-
 rio de la primera etapa del ejemplo 34, en 200 ml de eta-
 nol, se añaden 100 ml de etanol clorhídrico 7,5N, después
 de lo cual se lleva a reflujo, durante 30 minutos, se eva-
 10 pora el disolvente, se recoge el residuo en cloroformo, se
 lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, -
 con agua, y se evapora el disolvente. Se obtiene 98% de
 producto cristalizado.

Punto de fusión: 86°C

15 Espectro RMN: \int ppm = 6,40, d; 6,61, d (J = 10 Hz)
 y 4,18, s, : protones de ben-
 zodioxano
 = 7,36, m, y 5,03, s : -CH₂- ϕ
 = 7,37, s : -CH₂-COO
 = 4,18, q y 1,10, t, (J = 8 Hz):
 20 -COO-CH₂-CH₃

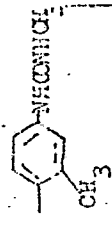
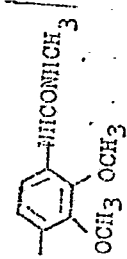
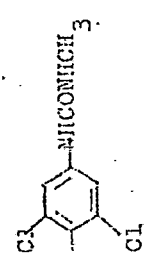
Se encontrará a continuación la tabla VI, en la que
 se recogen los diversos compuestos de fórmula XI.

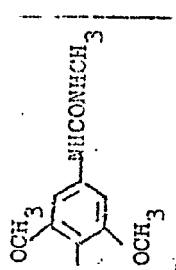
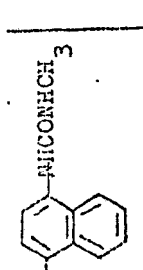
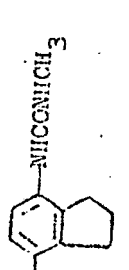
25

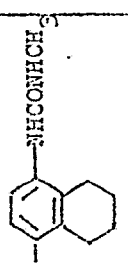
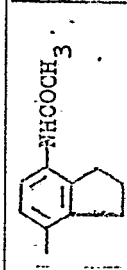
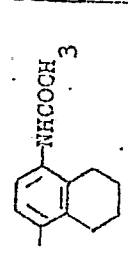
30

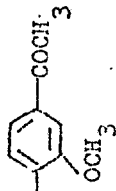
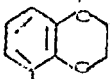
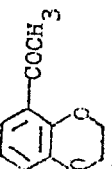
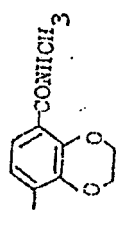
12058

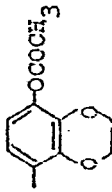
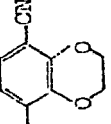
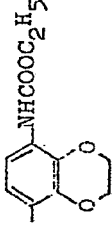
TABLA V H - X' - Ar' (VII)

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770702 | Oxígeno |  | C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ | 180,20 | 198 | 30 | Calculado (%) C 59,98 H 6,71 N 15,55 Encontrado (%) 59,57 6,70 15,96 |
| 770920 | " |  | C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 226,23 | 118 | 51 | RMN (SODM) ppm (δ): 2,6,d,(J=4Hz): (CH ₃ -NH); 3,8,s,(CH ₃ O) 6,5,d y 7,6,d(J=8Hz):(aromáticos) 6,5,s,7,6,s y 8,8,s:(NH y OH intercambiables) |
| 780290 | " |  | C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ | 235,07 | 212 | 97 | RMN (SODM) ppm (δ): 2,6,d,(J=4Hz): (CH ₃ -NH) 7,4,s,(aromáticos) 6,s y 8,5,s y 9,4,s:(NH y OH intercambiables) |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780355 | Oxígeno |  <chem>COc1cc(OC)cc1</chem> | $C_{10}H_{14}N_2O_4$ | 226,23 | 126 | 100 | RMN (SODM) ppm (δ): 2,6,d, (J=5Hz): (CH_3-NH-) 3,7,s: (CH_3O-) 6,7,s: (aromáticos) 5,8,q (J=4Hz) y 7,7,s y 8,2,s (NH y OH intercambiables) |
| 771029 | " |  <chem>Cc1ccc2ccccc2c1</chem> | $C_{12}H_{12}N_2O_2$ | 216,232 | 220 | 95 | RMN (SODM) ppm (δ): 7,86,d (J=10Hz); 7,15,d (J=10Hz) y 7,7,m (6 protones de naftaleno) 8,45,s (OH) 6,35,m y 2,75,d (NHCONHCH ₃) |
| 771151 | " |  <chem>Cc1ccc2c(c1)c[nH]2</chem> | $C_{11}H_{14}N_2O_2$ | 206,238 | 203 | 94 | RMN (SODM) ppm (δ): 7,23,d (J=10Hz); 6,52d (J=10Hz); 2,7,m y 2,0,m (protones de indano) 8,7,s OH 7,5 s; 6,05 y 2,7,d (NHCONHCH ₃) |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 771155 | Oxígeno |  | $C_{12}H_{16}N^0O_2$ | 220,264 | 228 | 99 | RMN (SODM) 7,05, d (J=10Hz); 6,52, d (J=10Hz) δ ppm 2,52, m y 1,63 m (10 protones de tetrahidronaftaleno) 8,83, s (OH) 7,25, s; 5,95, m y 2,62, d (NHCOCH ₃). |
| 771304 | " |  | $C_{11}H_{13}NO_2$ | 191,222 | 220 | 78 | Análisis elemental Calculado % C 69,09 H 6,85 N 7,33 Encontrado % 69,15 7,08 7,08 |
| 780042 | " |  | $C_{12}H_{15}NO_2$ | 205,248 | 190 | 50 | RMN (SODM) 6,9, d (J=10Hz); 6,55, d (J=10Hz) 2,55, m y 1,67, m (10 protones de tetrahidronaftaleno) 9,1, s (OH) 8,8, s; 2,0, s NHCOCH ₃ |

| Número de código | X' | -Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780472 | (S...) |  | $C_9H_{10}O_2S$ | 182,236 | < 50 | 87 | RMN ($CDCl_3$) ppm (δ): 2,5,s,s; : ($COCH_2$) 3,9,s,s; : (OCH_3) 4,1,s,s; : (SH , intercambiable) y 7,4,m; (aromáticos) |
| 780387 | " |  | $C_8H_8O_2S$ | 168,210 | aceite | 85 | RMN ($CDCl_3$) 6,68,m 3 protones aromáticos 4,18,s 4 protones de dióxano 3,78,s SH |
| 780382 | " |  | $C_{10}H_{10}O_3S$ | 210,246 | 78 | 90 | Análisis elemental Calculado % C 57,12 H 4,79 Encontrado % C 57,15 H 4,66 |
| 760707 | Oxígeno |  | $C_{10}H_{11}NO_4$ | 209,196 | 200 | 92 | Análisis elemental Calculado (%) C 57,41 H 5,30 N 6,70 Encontrado (%) C 57,32 H 5,39 N 6,65 |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780002 | Oxígeno |  | $C_{10}H_{10}O$ | 210,18 | aceite | 100 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN ($CDCl_3$) 6,41,s y 4,17,s (6 protones de benzodioxano) δ ppm 2,55,s (OH) 2,23,s ($OCOCH_3$) |
| 770583 | " |  | $C_9H_7NO_3$ | 177,154 | 165 | 95,5 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN ($CDCl_3$) 7,08,d(J=10Hz); 6,5,d(J=10Hz) y 4,35,s (6 protones de benzodioxano) δ ppm 9,35,s OH |
| 770523 | " |  | $C_{11}H_{13}NO_5$ | 293,22 | 123 | 70 | Análisis elemental Calculado (%) encontrado (%) |

C

H

N

55,22

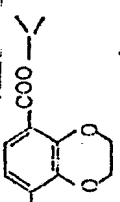
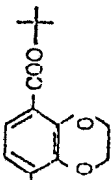
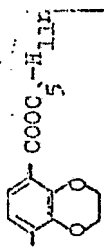
5,48

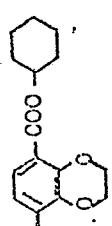

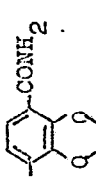
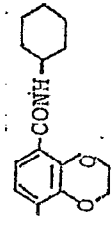

5,86

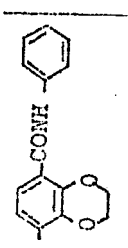
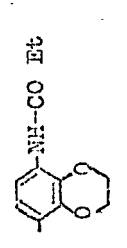
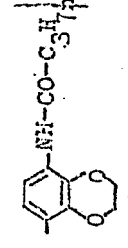
55,27

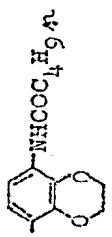
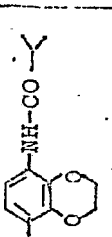
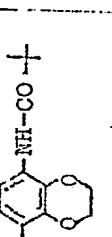
5,17

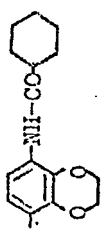

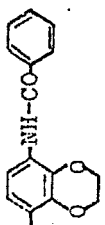


5,95

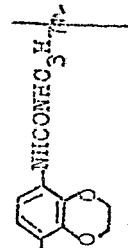
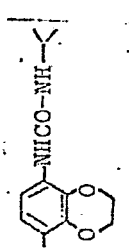
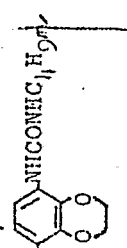
| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780371 | Oxígeno |  | C ₁₂ H ₁₅ O ₅ | 238,232 | 125 | 87 | RMN (CDCl ₃) 7,4,d(J=10Hz); 6,5,d(J=10Hz) y 4,45,s (6 protones de benzo- dioxano) 6,8 s OH 5,2, q(J=6Hz); 1,35,d(J=6Hz),COO |
| 780367 | " |  | C ₁₃ H ₁₆ O ₅ | 252,288 | 156 | 94 | RMN (CDCl ₃) 7,4,d(J=10Hz); 6,5,d(J=10Hz) y 4,3,s(6 protones de benzodio- xano) 6,35 s OH 1,57 s COO + |
| 780299 | " |  | C ₁₄ H ₁₈ O ₅ | 266,284 | 45 | 100 | RMN (CDCl ₃) 7,38,d(J=10Hz); 6,48,d(J=10Hz) y 4,22,s(6 protones de benzo- dioxano) 0,75 a 2,0 masivo (COO C ₅ H ₁₁ n) |

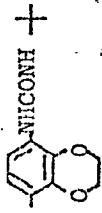
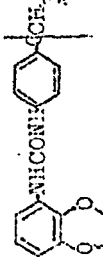
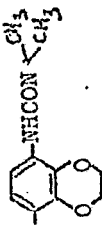
| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780331 | Oxígeno |  | C ₁₅ H ₁₈ O ₅ | 278,294 | 114 | 100 | RMN (CDCl ₃) Σ ppm 7,4,d(J=10Hz); 6,48,d(J=10Hz) y 4,26,s(6 protones de benzo-dioxano) 6,45 s OH 1,2 a 2,2 masivo COO  |
| 770203 | " |  | C ₉ H ₉ NO ₄ | 195,17 | 220 | 97,5 | RMN (SODM) Σ ppm 7,45,d(J=10Hz); 6,5,d(J=10Hz) y 4,38,s (6 protones de benzo-dioxano) 7,4,s CONH ₂ |
| 770829 | " |  | C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ | 277,310 | 182 | 92 | RMN (SODM) Σ ppm 7,31,D(J=10Hz); 6,45,d(J=10Hz) y 4,39,s (6 protones de benzo-dioxano) 10,0s (OH) 7,6,d y 1,0 a 2,0 masivo CONH-  |

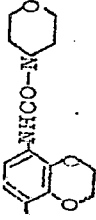

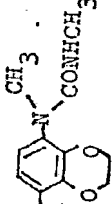
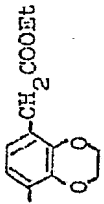
| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|--------------|--|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770850 | Oxi- geno |  | C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ | 271, 262 | 163 | 100 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) 7,4, m y 6,45d (protones aromáticos) 4,35 m (4 protones de dioxano) 9,83 s (OH) |
| 770543 | " |  | C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ | 223, 222 | 190 | 90 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) 7,08, d(J=10Hz); 6,3, d(J=10Hz) y 4,24, s (6 protones de benzodioxano) 9,3, s y 8,9 s CH y NH 2,32q(J=7Hz) y 1,09, d(J=7Hz) CO Et |
| 770608 | " |  | C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ | 237, 248 | 118 | 94 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) 7,1, d(J=10Hz); 6,3, d(J=10Hz) y 4,2, s (6 protones de benzodioxano) 9,0 s y 8,8 s OH y NH 2,3 m; 1,4 m y 0,92, t(J=6Hz) COC ₃ H ₇ n |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|--------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770599 | Oxígeno |  | $C_{13}H_{17}NO_4$ | 251,284 | 80 | 100 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) δ ppm 7,15, d (J=10Hz); 6,35, d (J=10Hz) y 4,2 s (6 protones de benzodioxano) 9,0 s OH y NH 2,35 m; 0,8 a 1,8 masivo $COO_4 H_9^n$ |
| 770690 | " |  | $C_{12}H_{15}NO_4$ | 237,248 | 55 | 100 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) δ ppm 7,1, d (J=10Hz); 6,32, d (J=10Hz) y 4,2, s (6 protones de benzodioxano) 9,1, s y 8,7, s OH y NH 2,65, m y 1,05, d (J=7Hz) CO_4 |
| 770612 | " |  | $C_{13}H_{17}NO_4$ | 251,284 | 54 | 90 | Espectro RMN, IR o análisis elemental RMN (SODM) δ ppm 7,02, d (J=10Hz); 6,35, d (J=10Hz) y 4,22, s (6 protones de benzodioxano) 9,7, s y 8,2, s OH y NH 1,20, s CO_4 |

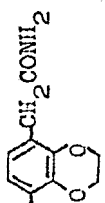
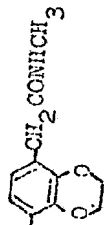
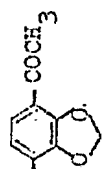
| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770531 | Oxígeno |  | $C_{15}H_{19}NO_4$ | 277,31 | 68 | 100 | RMN (SODM) 7,12,d(J=10Hz);6,35,d(J=10Hz) y Σ ppm 4,21,s(6 protones de benzodioxano) 9,0 s y 8,7,s OH y NH 1,0 a 2,0, masivo CO-  |
| 770527 | " |  | $C_{15}H_{13}NO_4$ | 271,262 | 84 | 95 | RMN (SODM) 6,95,d(J=10Hz);6,42,d(J=10Hz) y Σ ppm 4,23,s (6 protones de benzodioxano) 10,6,s y 9,65,s OH y NH 7,95,m y 7,5m CO-  |
| 770305 | " |  | $C_{11}H_{14}N_2O_4$ | 238,238 | 170 | 98 | RMN (SODM) 7,3,d(J=10Hz);6,32,d(J=10Hz) y Σ ppm 4,25,s (6 protones de benzodioxano) 8,7,s (OH) 7,45,s; 6,55,m,3,1,m y 1,05,t (J=7Hz) NHCONH Et |

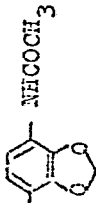

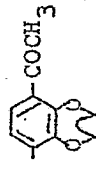
| Número de Código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770481 | Oxígeno |  <chem>NHCONHC3H7</chem> | $C_{12}H_{16}N_2O_4$ | 252,264 | 186 | 85 | RMN (SODM) 7,3,d(J=10Hz); 6,3,d(J=10Hz) y 4,21,s (6 protones de benzeno dioxano) 8,83,s (OH) 7,5,s; 6,55,m; 3,05m y 1,1,m NHCONHC ₃ H ₇ n |
| 770628 | " |  <chem>NHCO-NH</chem> | $C_{12}H_{16}N_2O_4$ | 252,264 | 189 | 77 | RMN (SODM) 7,3,d(J=10Hz); 6,3,d(J=10Hz) y 4,22,s (6 protones de benzeno dioxano) 8,7,s (OH) 7,4,s; 6,42,m; 3,75m y 1,1,d (J=7Hz) NHCONH |
| 770632 | " |  <chem>NHCONHC4H9</chem> | $C_{18}H_{18}N_2O_4$ | 266,290 | 195 | 98 | RMN (SODM) 7,32,d(J=10Hz); 6,28,d(J=10Hz) y 4,25,s (6 protones de benzeno dioxano) 9,1,s OH 7,42,s; 6,52,s; 3,05,m; 1,38,m y 0,9,m NHCONHC ₄ H ₉ n |

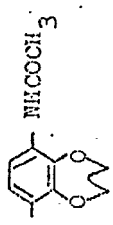
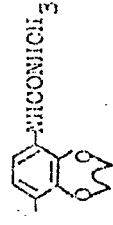
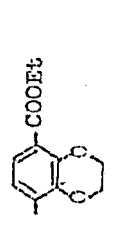
| Número de código | X' | -Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770709 | Oxígeno |  | $C_{18}H_{18}N_2O_4$ | 266,290 | 199 | 99 | RMN (SODM) 7,32,d(J=10Hz); 6,3,d(J=10Hz) y 4,23,s (6 protones de benzo--dioxano) 7,4,s; 6,5,s y 1,27,s NHCONH + |
| 780221 | " |  | $C_{16}H_{16}N_2O_5$ | 316,304 | 232 | 87 | Análisis elemental Calculado (%) 60,75 5,10 8,86 Encontrado (%) 60,65 5,17 8,61 |
| 771231 | " |  | $C_{11}H_{14}N_2O_4$ | 238,238 | 176 | 75 | Análisis elemental Calculado (%) 55,45 5,92 11,76 Encontrado (%) 55,61 5,75 11,84 |

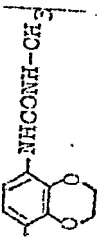


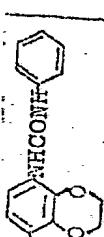

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 771147 | Oxígeno |  | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ | 280,274 | 172-4 | 83 | RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,38, d (J=10Hz); 6,48, d (J=10Hz) y 4,32, s (6 protones de benzo-dioxano) 7,3, s y 6,5, s OH y NH 3,75, m y 3,5, m  |
| 771236 | " |  | C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 238,238 | 235 | 70 | Análisis elemental C H N Calculado (%) 55,45 5,92 11,76 Encontrado (%) 55,41 6,28 11,82 |
| 770310 | " |  | C ₁₂ H ₁₄ O ₅ | 238,232 | aceite | 98 | RMN (CDCl ₃) δ ppm 6,65, d (J=10Hz); 6,40, d (J=10Hz) y 4,20, s (6 protones de benzo-dioxano) 7,32, s OH 4,18, q (J=6Hz); 3,51s y 1,12, t (J=6Hz) CH ₂ CO ₂ Et |

771147
 771236
 770310

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR ó análisis elemental |
|------------------|---------|--|--------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770384 | Oxígeno |  | $C_{10}H_{11}NO_4$ | 209,196 | 190 | 95 | Espectro RMN, IR ó análisis elemental RMN (SODM) 6,52, d(J=10Hz); 6,3, d(J=10Hz) y 4,18, s (6 protones de benzodioxano) 6,65 a 7,2 masivo CONH ₂ 3,20, s - CH ₂ CO |
| 770380 | " |  | $C_{11}H_{13}NO_4$ | 223,222 | 170-5 | 98 | Espectro RMN (SODM) 6,6, d(J=10Hz); 6,35, d(J=10Hz) y 4,22, s (6 protones de benzodioxano) 8,15, s y 7,55 m OH y NH 3,3, s CH ₂ CO 2,6, d(J=5Hz) CONHCH ₃ |
| 780.306 | " |  | $C_9H_8O_4$ | 180,184 | 191 | 100 | Análisis elemental Calculado (%) C 60,00 H 4,48 Encontrado (%) C 60,30 H 4,66 |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|--|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780244 | Oxígeno |  NHCOCH ₃ | C ₉ H ₉ NO ₄ | 195,170 | 212 | 100 | Análisis elemental Calculado (%) C H N 55,36 4,65 7,18 Encontrado (%) 55,17 4,47 7,10 |
| 780407 | " |  NHCONHCH ₃ | C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 210,186 | 236 | 92,5 | Análisis elemental Calculado (%) C H N 51,43 4,79 13,33 Encontrado (%) 51,19 4,65 13,40 |
| 780239 | " |  COCH ₃ | C ₁₁ H ₁₂ O ₄ | 208,206 | 121 | 43 | Análisis elemental Calculado (%) C H 63,45 5,81 Encontrado (%) 63,54 5,89 |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780391 | Oxígeno |  <chem>CC(=O)Nc1ccc2occc12</chem> | C ₁₁ H ₁₃ N ₁ O ₄ | 223,222 | 177 | 51 | RMN (SODM) 7,32,d(J=10Hz);6,43,d(J=10Hz) δ ppm 4,05,m y 2,05,m (8 protones de benzodioxepina) 8,15,b y 7,3,b OH y NH 2,05,s.CCOCH ₃ |
| 780466 | " |  <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc2occc12</chem> | C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 238,228 | 182 | 95 | RMN (SODM) 7,5,d(J=10Hz);6,45,d(J=10Hz) δ ppm 4,05,m y 2,1,m (8 protones de benzodioxepina) 8,3,b;7,63,s y 6,55,m OH y NHCONH 2,65,d(J=4Hz) CH ₃ |
| 760697 | " |  <chem>CCOC(=O)c1ccc2occc12</chem> | C ₁₁ H ₁₂ O ₅ | 224,206 | | 100 | δ ppm = 7,40;6,50;d;(J=10Hz) y 4,28,s protones de benzodioxano) = 6,35m; - OH = 4,31,q y 1,34,t,(J=8Hz):COOEt IR : bandas a 1710 y 1200 cm ⁻¹ (COOEt) |

| Número de código | X' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|--|----------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770075 | Oxígeno |  | $C_{10}H_{12}N_2O_4$ | 224, 212 | 218 | 65 | δ ppm = 7,30; 6,30; d, (J=10Hz); 4,22, s, : protones de benzodioxano = 7,60, s, y 6,43, d (J=5Hz): -NHC(=O)NH- = 2,60, d, (J=5Hz): -CH ₃ |
| 770079 | " |  | $C_{15}H_{20}N_2O_4$ | 292, 326 | 235 | 90 | δ ppm = 7,32, 6,38; d, (J=10Hz); 4,30, s: protones de benzodioxano = 7,43, s, y 6,52, d, (J=5Hz): -NH-CO-NH- = 1,5, m,  |
| 770083 | " |  | $C_{15}H_{14}N_2O_4$ | 286, 27 | 215 | 93 | δ ppm = 7,32; y 6,38; d; (J=10Hz); 4,32, s, : Protones de benzodioxano = 9,01, s, y 7,82, s, -NH-CO-NH- = 7,6 a 6,8, m, :  |

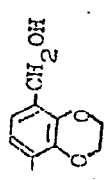
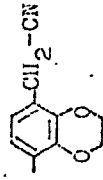
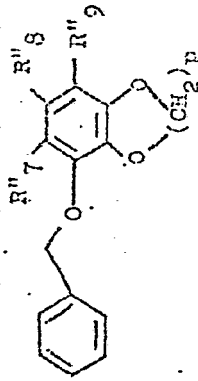
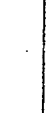



| Número de código | Ar' | - Ar' | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Espectro RMN, IR o análisis elemental |
|------------------|---------|---|--------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 760702 | Oxígeno |  | $C_9H_{11}O_4$ | 182,17 | 136 | 96,5 | δ ppm = 6,72,6,50,d(J=10Hz);4,20s: protones de benzodioxano = 4,38,s, : -CH ₂ -OH = 5,50,m, : -OH |
| 770185 | " |  | $C_{10}H_{10}NO_3$ | 191,180 | aceite | 94 | δ ppm = 6,72,6,52d,(J=10Hz),4,23;s, :- protones de benzodioxano = 3,45;s, -CH ₂ -CN |





TABLA VI

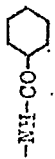


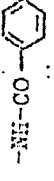


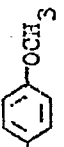

(XI) : R⁷ = R⁸ = H

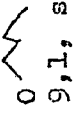

| Número de código | P | ÷ R ⁹ | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN o IR |
|------------------|---|---------------------------------------|--|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780366 | 2 | -OCO+ | C ₂₀ H ₂₂ O ₅ | 342,376 | 90 | 58 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 6,48 d (J = 10 Hz) 7,35, d (J=10Hz) y 4,35, s (6 protones de benzodioxano) 7,38, s y 5,18, s O-CH ₂ 1,55, s COO+ |
| 780298 | 2 | -COO-C ₅ H ₁₁ n | C ₂₁ H ₂₄ O ₅ | 356,402 | 50 | 94 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,35, d (J=10Hz); 6,45, d (J=10Hz) y 4,27 s. (6 protones de benzodioxano) 7,38, s y 5,12, s O-CH ₂ 0,8 a 1,9, masivo COOC ₅ H ₁₁ n |
| 780298 | 2 | | | | | | |

| Número de código | P | - R" 9 | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN o IR |
|------------------|---|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 780330 | 2 |  | C ₂₂ H ₂₄ O ₅ | 368,412 | 102 | 58 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,35, d (J=10Hz); 6,45, d (J=10Hz) y 4,3, s (6 protones de benzo- dioxano) 7,32, s y 5,15, s -O-CH ₂ -  |
| 770202 | 2 |  | C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ | 285,288 | 136 | 92 | Análisis elemental: C H N Calculado % 67,36 5,30 4,91 Encontrado % 67,13 5,37 4,75 |
| 770849 | 2 |  | C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ | 361,38 | 196 | 84 | RMN (SODM) δ ppm = 7,0 a 7,9 masivo; 6,3, d (J=10Hz) (11 protones aro- máticos) 5,1, s (OCH ₂ -); 4,4, s (4 protones de dioxano) 8,7, s: NH |




| Número de código | P | -R" 9 | XI e | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN 6 IR |
|------------------|---|---|------|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770598 | 2 | -NH-CO-C ₄ -H _{9n} | XI e | C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ | 341,392 | 157 | 72 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,75, d (J=10Hz); 6,47, d (10 Hz) y 4,26, s (6 protones de benzodioxano) 7,33, s y 5,08, s O-CH ₂ -  2,35, m; 0,8 a 2,0, masivo COC ₄ H _{9n} |
| 770689 | 2 | -NH-CO-  | XI e | C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ | 327,366 | 155 | 74 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,8, d (J=10Hz); 6,5, d (J=10Hz) y 4,25, s (6 protones de benzodioxano) 7,35, s y 5,08, s O-CH ₂ -  2,5, m y 1,07, d (J=6Hz) CO-  7,7, s NH |


| Número de código | P | - R"9 | | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN ó IR |
|------------------|---|---|-----------------|---|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770530 | 2 |  | XI _e | C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ | 367,43 | 145 | 70 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,82, d (J=10Hz); 6,50, d (J=10Hz) y 4,3, s (6 protones de benzodioxano) 7,38, s y 5,10 s O-CH ₂ -  1,2, a 2,4 masivo CO-  |
| 770526 | 2 |  | XI _e | C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ | 361,38 | 155 | 96 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,9, m; 7,4 _m y 6,52, d (J=10Hz) (protones aromáticos) 5,08, s O-CH ₂ 4,22 s protones de dioxano 8,20 s NH |

| Número de código | P | R" 9 | XI f | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN ó IR |
|------------------|---|---|------|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780220 | 2 |  | XI f | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 406,422 | 240 | 89 | RMN (SODM) δ ppm = 7,4 m; 6,7 m (protones aromáticos) 5,0 s : O-CH ₂ ; 4,3, s protones de dioxano 3,7, s : O-CH ₃ 8,8 s; 8,0 s NHCONH |
| 780406 | 1 |  | XI f | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 300,304 | 200 | 100 | RMN (SODM) δ ppm = 7,25, d (J=10 Hz); 6,55, d (J=10Hz) y 5,95, s (4 protones de benzodioxol) 7,40, s y 5,10, s O-CH ₂ 7,8, s y 6,15, m NHCONH 2,65, d (J=5Hz) -CH ₃ |
| 780238 | 3 | -COCH ₃ | XI i | C ₁₈ H ₁₈ O ₄ | 298,324 | 78 | 43 | Análisis elemental Calculado, % Encontrado % C 72,46 H 6,08 72,33 6,15 |

| Número de código | P | - R" 9 | | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN ó IR |
|------------------|---|---|-----------------|---|----------------|--------------------|---------------|---|
| 780463 | 3 | -NICOCH ₃ | XI _h | C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₄ | 313,340 | 142 | 52 | RMN (SODM) δ ppm = 7,38, s; 6,66, d (J=10Hz) (protones aromáticos) 5,0 O-CH ₂ 4,05, m y 2,0, s  9,1, s NH |
| 780465 | 3 | -NICOMICH ₃ | XI _f | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 328,346 | 140 | 78 | Análisis elemental: C H N Calculado % 65,84 6,14 8,53 Encontrado % 65,54 6,10 8,23 |
| 770611 | 2 | -NH-CO-  | XI _e | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ | 341,392 | 113 | 73 | RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,8, d (J=10Hz) 6,5, d (J=10Hz) y 4,3 s (6 protones de benzodioxano) 7,4, s y 5,1 s O-CH ₂ 1,3, s CO |

| Número de código | P | - R ⁿ 9 | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN ó IR | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---|---|----------------|--------------------|---------------|--|--|---|---|---|-------------|-------|------|------|--------------|-------|------|------|
| 770480 | 2 | -NHCONHC ₃ H ₇ n | C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 342,382 | 180 | 75 | <p>Análisis elemental:</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>Calculado %</td> <td>66,65</td> <td>6,48</td> <td>8,18</td> </tr> <tr> <td>Encontrado %</td> <td>66,28</td> <td>6,49</td> <td>8,27</td> </tr> </table> <p>RMN (SODM) δ ppm = 7,35, d (J=10Hz); 6,34, d (J=10Hz) y 4,28 s (6 protones de benzodioxano)</p> | | C | H | N | Calculado % | 66,65 | 6,48 | 8,18 | Encontrado % | 66,28 | 6,49 | 8,27 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calculado % | 66,65 | 6,48 | 8,18 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Encontrado % | 66,28 | 6,49 | 8,27 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 770627 | 2 | -NH-CO-NH< | C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 342,382 | 182-4 | 80 | <p>RMN (SODM) δ ppm = 7,45, s; 5,05, s OCH₂- 7,8, s; 6,65 m; 3,8 m; 1,1 d (J=7Hz)</p> <p>NHCONH<</p> | | | | | | | | | | | | |
| 770631 | 2 | -NHCONH-C ₄ H ₉ n | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ | 356,408 | 175-8 | 84 | <p>RMN (SODM) δ ppm = 7,5, m; 6,50, d (J=10Hz) protones aromáticos</p> <p>5,0, s : O-CH₂</p> <p>4,35, s protones de dióxano</p> <p>3,1, m; 0,8 a 1,6, masivo C₄H₉n</p> <p>7,7, s; 6,7 m NHCONH</p> | | | | | | | | | | | | |

| Número de código | P | - R" 9 | | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN 6 IR |
|------------------|---|--|------|----------------------|----------------|--------------------|---------------|--|
| 770708 | 2 | -NHCONH - | XI f | $C_{20}H_{24}N_2O_4$ | 356,408 | 174 | 98 | RMN (SODH) δ ppm = 7,3, d (J=10Hz); 6,35, d (J=10Hz) y 4,35, s (6 protones de benzodioxano) 7,43, s; 5,05 s O-CH ₂ -  7,62, s; 6,65, s; 1,3, s NHCONH |
| 770078 | 2 | -NH-CONH -  | XI f | $C_{22}H_{26}N_2O_4$ | 382,444 | 225 | 94 | RMN (SODH) δ ppm = 7,5, d (J=10Hz); 6,5, d (J=10Hz) y 4,32, s (6 protones de benzodioxano) 7,40, s; 5,0, s O-CH ₂ -  7,62, s; 6,73, s NHCONH 1,2 a 2,2 masivo |

| Número de código | P | - R" 9 | | Fórmula bruta | Peso molecular | Punto de fusión °C | Rendimiento % | Análisis elemental, o espectro RMN 6 IR |
|------------------|---|-------------|---|----------------------|----------------|--------------------|---------------|---|
| 770082 | 2 | -NH-C(=O)NH |  | $C_{22}H_{20}N_2O_4$ | 376,39 | 218 | 95 | RMN (SODM) ppm = 7,4, m; 6,60, d (J=10Hz) protones aromáticos 5,01, s; 0-CH ₂ ; 4,32, s protones de dioxano 9,1, s; 8,0 s NHCONH |

1 Los compuestos de fórmula I se han estudiado en animales de laboratorio y han exhibido actividad antianginosa, así como actividades sobre la circulación periférica y cerebral.

5 Actividad antianginosa

La actividad antianginosa se investiga en el perro anestesiado (pentobarbital sódico, 30 mg/kg/i.v.).

10 El consumo de oxígeno en el ventrículo izquierdo se estima por el producto del flujo venoso coronario por la diferencia arteriovenosa coronaria en oxígeno (volumen %). El flujo venoso coronario se mide al nivel del seno venoso-coronario por medio de una cánula de Morawitz modificada, introducida bajo control radioscópico.

15 La oxigenación arterial y venosa coronaria se mide por medio de un analizador de gases en sangre (IL meter, 213).

El esfuerzo cardíaco se estima según el índice de KATZ, por el producto de la presión arterial media por la frecuencia cardíaca.

20 La frecuencia cardíaca se evalúa a partir del electrocardiograma registrado en la derivación D₂.

La presión arterial sistémica se mide en la arteria femoral con un captador de presión (SANBORN 267-BC).

25 Los resultados obtenidos inyectando los compuestos de fórmula I y los compuestos de las referencias siguientes: LIDOFLAZINA y AMIODARONA, se presentan en la tabla VII siguiente. Merece observarse que los compuestos ensayados se inyectan por vía intravenosa en perfusión lenta.

30

12058

TABLA VII

| Compuestos en- sayados: N.º de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ (en minutos) | | Disminución del es- fuerzo cardíaco (IK) (en minutos) | |
|---|--|-----------------------|--|-----------|---|-----------|
| | | | en % | en tiempo | en % | en tiempo |
| 760382 | 260 | 2,5 | 40 | 30 | 24 | 30 |
| 760385 | 351 (10%) | 2,2 | 65 | 15 | 16 | 15 |
| 760389 | 245 | 4,5 | 70 | 60 | 55 | 60 |
| 760390 | 227 | 9,1 | 64 | 53 | 60 | 45 |
| 760392 | - | 2,5 | 31 | 30 | 11 | 30 |
| 760393 | 319 | 2,5 | 47 | 15 | 5 | 15 |
| 760394 | 214 | 2,1 | 60 | 60 | 46 | 45 |
| 760455 | 255 (50%) | 2,5 | 45 | 15 | 24 | 30 |
| 760476 | 185 | 2,3 | 70 | 23 | 5 | 15 |
| 760501 | - | 2,3 | 75 | 45 | 4 | 15 |
| 760506 | 182 | 2,3 | 67 | 60 | 26 | 60 |
| 760507 | 185 | 4,6 | 68 | 60 | 32 | 30 |
| 760519 | 218 | 2,5 | 51 | 15 | 11 | 15 |
| 760520 | 157 | 2,3 | 45 | 40 | 13 | 30 |

| Compuestos en- sayados: Nº de código | Toxicidad ²² (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es- fuerzo cardíaco (IK) | |
|--|---|-----------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 760529 | 115 | 2,3 | 53 | 30 | 19 | 15 |
| 760538 | 185 (10%) | 2,3 | 48 | 15 | 37 | 30 |
| 760542 | 400 (0%) | 2,5 | 64 | 45 | 32 | 50 |
| 760580 | 294 | 2,3 | 19 | 30 | 26 | 15 |
| 760619 | 158 | 2,3 | 55 | 30 | 44 | 30 |
| 760620 | 285 | 2,5 | 22 | 30 | 10 | 30 |
| 760700 | 367 (0%) | 0,6 | 59 | 45 | 47 | 60 |
| 760705 | 400 (20%) | 1,25 | 51 | 38 | 26 | 75 |
| 760710 | 345 (70%) | 0,54 | 64 | 60 | 36 | 30 |
| 760781 | 377 (0%) | 2,4 | 70 | 90 | 15 | 45 |
| 760784 | 372 | 2,3 | 44 | 30 | 12 | 30 |
| 760847 | 169 (20%) | 2,5 | 47 | 60 | 14 | - |
| 760852 | - | 2,5 | 44 | 30 | 23 | 45 |
| 760866 | 360 (30%) | 0,6 | 54 | 30 | 20 | 30 |
| 760868 | 215 (40%) | 0,12 | 33 | 30 | 18 | 30 |

| Compuestos en- sayados: N° de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es- fuerzo cardíaco (IK) | |
|--|--|-----------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 760892 | 400 (40%) | 2,5 | 74 | 60 | 22 | 45 |
| 760939 | 400 (20%) | 1,25 | 27 | 30 | 11 | 23 |
| 760986 | 218 | 2,5 | 61 | 60 | 27 | 60 |
| 770056 | 160 | 0,625 | 49 | 15 | 22 | 15 |
| 770058 | 315 | 2,5 | 36 | 30 | 35 | 30 |
| 770059 | 91 | 5 | 64 | 15 | 12 | 15 |
| 770060 | 195 | 2,3 | 58 | 23 | 35 | 30 |
| 770073 | 158 | 0,12 | 24 | 30 | 16 | 15 |
| 770077 | 400 (0%) | 0,15 | 44 | 20 | 28 | 30 |
| 770081 | 148 | 0,14 | 58 | 53 | 20 | 15 |
| 770085 | P.o.:1855(0%) | 0,15 | 44 | 60 | 14 | 60 |
| 770112 | 224 | 2,3 | 34 | 23 | 7 | 15 |
| 770135 | 400 (0%) | 1,25 | 40 | 30 | 28 | 30 |
| 770142 | 116 | 1,1 | 29 | 30 | - | - |
| 770188 | 219 | 2,5 | | | | |
| 770199 | 328 | 1,02 | 29 | 15 | 5 | 15 |

| Compuestos ensayados: Nº de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es-fuerzo cardíaco (IK) | |
|------------------------------------|--|--------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 770274 | 336 (30%) | 2,5 | 41 | 30 | 10 | 15 |
| 770276 | 248 | 2,5 | 59 | 23 | - | - |
| 770307 | 367 (10%) | 0,15 | 43 | 30 | 11 | 30 |
| 770312 | 259 | 0,14 | 30 | 30 | 9 | - |
| 770382 | 400 (30%) | 0,625 | 36 | 15 | 16 | 15 |
| 770386 | 400 (20%) | 0,625 | 41 | 30 | 20 | 30 |
| 770458 | 250 | 2,5 | 72 | 23 | 25 | 15 |
| 770483 | p.o.:2000 (0%) | 0,15 | 74 | 45 | 16 | 30 |
| 770487 | 400 (30%) | 2,5 | 47 | 60 | 14 | - |
| 770488 | 225 | 2,5 | 78 | 30 | 17 | 15 |
| 770495 | 175 | 2,5 | 74 | 45 | 43 | 30 |
| 770504 | 145 | 2,5 | 52 | 15 | 10 | - |
| 770525 | 325 | 0,625 | 66 | 60 | 43 | 60 |
| 770529 | p.o.:2000 (22%) | 0,625 | 56 | 30 | 29 | 30 |
| 700533 | p.o.:2000 (10%) | 0,625 | 30 | 25 | 28 | 25 |

| Compuestos ensayados: N ^o de código | Toxicidad [#] (mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ (en minutos) | | Disminución del esfuerzo cardíaco (II) (en minutos) | |
|--|--|--------------------|--|-----------|---|-----------|
| | | | en % | en tiempo | en % | en tiempo |
| 770538 | 198 | 2,5 | 54 | 15 | 28 | 25 |
| 770545 | 400 (40%) | 0,625 | 61 | 30 | 16 | 15 |
| 770585 | p.o.:2000 (0%) | 2,5 | 75 | 30 | 41 | 30 |
| 770590 | 290 | 2,5 | 60 | 45 | 33 | 45 |
| 770601 | p.o.:2000 (22%) | 0,625 | 69 | 30 | 25 | 30 |
| 770610 | p.o.:2000 (0%) | 0,625 | 56 | 60 | 34 | 45 |
| 770614 | p.o.:2000 (11%) | 0,625 | 49 | 30 | 45 | 30 |
| 760622 | 400 (40%) | 1,25 | 20 | 30 | 17 | 15 |
| 770630 | 400 (40%) | 0,15 | 58 | 60 | 32 | 60 |
| 770634 | 400 (30%) | 0,15 | 69 | 30 | 27 | 30 |
| 770692 | 200 (60%) | 0,625 | 60 | 15 | 45 | 30 |
| 770727 | 130 | 2,5 | 57 | 15 | 27 | 30 |
| 770738 | 400 (40%) | 2,5 | 63 | 45 | 48 | 45 |
| 770831 | p.o.:2000 (0%) | 1,25 | 45 | 30 | 27 | 45 |
| 770844 | 400 (0%) | 2,5 | 58 | 23 | 35 | 30 |

| Compuestos ensayados: N.º de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del esfuerzo cardíaco (IK) | |
|-------------------------------------|--|--------------------|---|------------------------|--|------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 770848 | 400 (10%) | 0,15 | 41 | 30 | 5 | - |
| 770854 | 300 (20%) | 2,5 | 41 | 40 | 18 | 40 |
| 770855 | 260 | 2,5 | 60 | 60 | 45 | 60 |
| 770858 | 260 | 0,15 | 16 | 30 | 15 | 30 |
| 770859 | 150 | 2,5 | 30 | 30 | 52 | 60 |
| 770898 | 400 (0%) | 2,5 | 45 | 45 | 36 | 38 |
| 770963 | 190 | 2,5 | 58 | 30 | 66 | 30 |
| 770966 | - | 2,5 | 7 | - | 46 | 30 |
| 770992 | 400 (0%) | 2,5 | 77 | 40 | 36 | 30 |
| 770993 | - | 2,5 | 53 | 23 | 15 | 13 |
| 771014 | 140 | 2,5 | 66 | 30 | 11 | 15 |
| 771031 | - | 0,15 | 20 | 30 | 25 | 30 |
| 771036 | - | 2,5 | 15 | - | 25 | 15 |
| 771076 | 400 (0%) | 2,5 | 16 | 15 | 22 | 30 |
| 771077 | 400 (10%) | 2,5 | 61 | 45 | 39 | 30 |

| Compuestos en- sayados: N° de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es- fuerzo cardíaco (IX) | |
|--|--|-----------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 771124 | 270 | 2,5 | 34 | 15 | 13 | 23 |
| 771149 | — | 0,15 | 12 | 30 | 14 | 30 |
| 771153 | — | 2,5 | 31 | 23 | 63 | 40 |
| 771157 | 210 | 2,5 | 53 | 30 | 46 | 30 |
| 771163 | — | 0,625 | 61 | 30 | 20 | 40 |
| 771172 | — | 2,5 | 25 | 15 | 29 | 23 |
| 771233 | 310 | 0,15 | 29 | 15 | 9 | 15 |
| 771238 | 400 (0%) | 1,25 | 40 | 30 | 38 | 30 |
| 771281 | — | 2,5 | 23 | 30 | 44 | 30 |
| 771306 | — | 1,25 | 58 | 15 | 38 | 30 |
| 771309 | — | 2,5 | 63 | 45 | 31 | 15 |
| 771315 | — | 1,25 | 11 | — | 29 | 15 |
| 771318 | — | 2,5 | 63 | 60 | 31 | 15 |
| 771348 | — | 2,5 | 59 | 30 | 42 | 30 |
| 780004 | 400 (10%) | 1,25 | 22 | 30 | 14 | 15 |

| Compuestos en- sayados: N° de código | Toxicidad* (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es- fuerzo cardíaco (IR) | |
|--|--|-----------------------|--|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 780009 | - | 1,25 | 48 | 35 | 20 | 30 |
| 780040 | 400 (30%) | 2,5 | 59 | 15 | 9 | - |
| 780044 | 400 (10%) | 2,5 | 49 | 30 | 36 | 15 |
| 780120 | 340 | 2,5 | 65 | 30 | 29 | 15 |
| 780128 | - | 2,5 | 57 | 23 | 17 | 23 |
| 780138 | 150 | 2,5 | 46 | 45 | 19 | 30 |
| 780150 | 162 | 2,5 | 54 | 45 | 19 | 15 |
| 780189 | - | 2,5 | 63 | 30 | 30 | 45 |
| 780223 | - | 2,5 | 62 | 90 | 35 | 90 |
| 780269 | - | 2,5 | 34 | 30 | 40 | 60 |
| 780272 | - | 2,5 | 40 | 90 | 51 | 90 |
| 780292 | - | 2,5 | 59 | 90 | 34 | 45 |
| 780301 | - | 0,15 | 40 | 30 | 28 | 60 |
| 780333 | - | 0,15 | 51 | 30 | 21 | 23 |
| 780339 | - | 2,5 | 74 | 45 | 42 | 40 |

| Compuestos ensayados: N° de código | Toxicidad [#] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del esfuerzo cardíaco (IK) | |
|------------------------------------|--|-----------------------|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 780369 | - | 0,625 | 37 | 15 | 4 | 15 |
| 780373 | - | 2,5 | 66 | 30 | 25 | 30 |
| 780374 | - | 2,5 | 39 | 30 | 31 | 15 |
| 780384 | - | 0,15 | 43 | 30 | 25 | 40 |
| 780389 | - | 2,5 | 32 | 15 | 15 | 30 |
| 770545 | 400 (40%) | 0,625 | 61 | 30 | 16 | 15 |
| 770711 | p.o.:2000 (0%) | po 12,5 | - | - | 32 | - |
| 780225 | - | 2,5 | 36 | 30 | 22 | 30 |
| 780241 | - | 0,15 | 30 | 23 | 13 | 23 |
| 780267 | - | 2,5 | 27 | 30 | 8 | - |
| 780302 | - | 2,5 | 46 | 30 | 14 | 30 |
| 780308 | 400 (10%) | 2,5 | 49 | 45 | 37 | 45 |
| 780329 | - | 2,5 | 21 | 30 | 13 | 30 |
| 780346 | - | 0,15 | 43 | 30 | 2 | - |
| 780353 | - | 2,5 | 46 | 15 | 16 | 15 |
| 780357 | - | 2,5 | 43 | 15 | 21 | 15 |

| Compuestos ensayados: Nº de código | Toxicidad [≠] (Mortalidad) (mg/kg/i.v.) | Dosis (mg/kg/i.v.) | Disminución del consumo de O ₂ | | Disminución del es-fuerzo cardíaco (IA) | |
|------------------------------------|--|--------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| | | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 780359 | - | 0,625 | 60 | 45 | 32 | 30 |
| 780361 | - | 2,5 | 68 | 30 | 38 | 45 |
| 780393 | 400 (10%) | 0,625 | 24 | 30 | 45 | 30 |
| 780401 | - | 2,5 | 64 | 30 | 6 | - |
| 780409 | 400 (20%) | 2,5 | 54 | 90 | 43 | 90 |
| 780415 | 305 | 2,5 | 29 | 30 | 10 | 30 |
| 780456 | - | 0,625 | 13 | 15 | 32 | 30 |
| 780404 | - | 2,5 | 69 | 15 | 44 | 30 |
| LIDOFLAZINA | 25 (50%) | 1,5 | 48 | 30 | 40 | 15 |
| AMIODARONA | 180 (50%) | 10 | 11 | 15 | 22 | 15 |

[≠] DL50 ó porcentaje de mortalidad, que se indica entonces entre paréntesis.

1 - Actividad sobre la circulación cerebral

La actividad sobre la circulación cerebral se investiga en el perro anestesiado (pentobarbital sódico, 30 mg/kg/i.v.). El flujo de la arteria vertebral se mide con ayuda de una sonda perivascular electromagnética o ultrasónica de efecto Doppler.

La resistencia vascular intracerebral se estima por la presión retrógrada de la arteria carótida interna.

La presión arterial sistémica se mide en la arteria femoral con un captador de presión (SAMBORN 267-DC).

El aumento de la extracción del oxígeno cerebral se estima por la ecuación siguiente: $\frac{A-V}{A}$, en la cual :

15 . A representa el volumen del oxígeno en la sangre arterial (en % en volumen), medido por hemorreflectometría (aparato de Kipp y Zonen) y dosificación de la hemoglobina (método de Drabkin).

. V representa el volumen del oxígeno en la sangre venosa cerebral (vena maxilar interna).

20 Los resultados obtenidos al inyectar los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de referencia siguientes: papaverina, naftidrofuril y cinnaricina, se presentan en la tabla VIII siguiente.

25 Debe observarse que los compuestos ensayados se inyectan por vía intravenosa (inyección rápida).

TABLA VIII

| Compuesto ensayado Nº de código | Dosis mg/kg/i.v. | Flujo de la arteria vertebral | | Presión retrógrada en la arteria carótida interna | | Presión arterial media sistémica | | Aumento de la extracción del oxígeno cerebral en % |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|---|------------------------|----------------------------------|-----------|--|
| | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo | |
| 760392 | 5 | +186 | ≤ 30 | -79 | > 30 | -39 | 30 | - |
| 760390 | 5 | +117 | 30 | -22 | 5 | -13 | < 10 | - |
| 760393 | 5 | +150 | ≤ 2 | -62 | 10 < 50 | -33 | 30 | - |
| 760455 | 5 | +120 | 6 | -90 | 20 | -39 | 30 | - |
| 770458 | 2,5 | - | - | -11 | 15 | -10 | 15 | +35 |
| 770495 | 2,5 | +60 | 60 | -17 | 60 | -20 | 20 | +188 |
| 760518 | 5 | +180 | 5 | -48 | 5 | -15 | 5 | - |
| 760505 | 5 | +113 | 10 | -38 | 10 | -11 | 20 | - |
| 760388 | 5 | +225 | 50 | -65 | 50 | -44 | 50 | - |
| Papaverina | 2,5 | +100 | 6 | -45 | 5 | - | - | 0 |
| Naftidrofuril | 2,5 | +100 | 5 | -26 | 5 | -50 | 2 | -50 |
| Cinnaricina | 5 | +130 | 30 | -25 | 30 | -20 | 15 | 0 |

1 Actividad sobre la circulación periférica

La actividad sobre la circulación periférica se estudia en el perro anestesiado (pentobarbital sódico 30 mg/kg/i.v.). El flujo de la arteria femoral se mide con ayuda de una sonda perivascular electromagnética o ultrasónica de efecto Doppler.

La presión arterial sistémica se mide en la arteria femoral con un captador de presión (Sanborn 267-BC).

Los resultados obtenidos cuando se inyectan los compuestos de fórmula I y los compuestos de referencia siguientes: papaverina, naftidrofuril y cinnaricina, se presentan en la tabla IX siguiente (inyección por vía intravenosa en perfusión lenta).

15

20

25

30

TABLA IX

| Compuesto ensayado: N° de código | Dosis mg/kg/i.v. | Flujo de la arteria femoral | | Presión arterial media | |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | en % | en tiempo (en minutos) | en % | en tiempo (en minutos) |
| 760392 | 10 | +56 | 45 | -28 | 38 |
| 760501 | 5 | +61 | 23 | -22 | 35 |
| 760502 | 5 | +190 | 35 | -22 | 15 |
| 760505 | 5 | +24 | 15 | -21 | 23 |
| 760521 | 5 | +34 | 15 | -19 | 30 |
| 760503 | 5 | +87 | 15 | -6 | 15 |
| 760504 | 5 | +49 | 15 | -23 | 10 |
| Papaverina | 2 | +100 | 1 | - | - |
| Naftidrofuril | 2,5 | +100 | 5 | -50 | 2 |
| Cinnaricina | 5 | +100 | 30 | -20 | 15 |

1

De los resultados que anteceden se deduce que la distancia entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas es suficientemente grande para permitir el empleo de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de los trastornos de los sistemas cardiovasculares, particularmente como antianginosos y como agentes activos sobre la circulación cerebral y periférica.

5

10

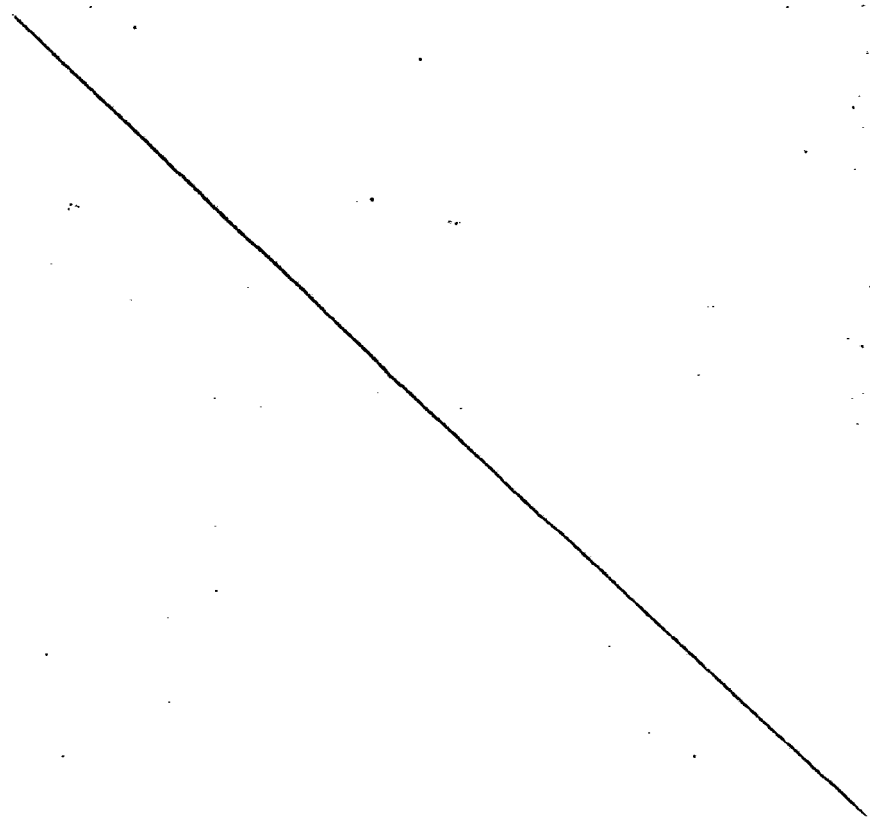
Dichos compuestos se administrarán por vía intravenosa en forma de ampollas inyectables que contienen de 60 a 120 mg de principio activo o por vía oral en forma de comprimidos, grageas o cápsulas gelatinosas que contienen de 20 a 200 mg de principio activo (1 a 3 al día).

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

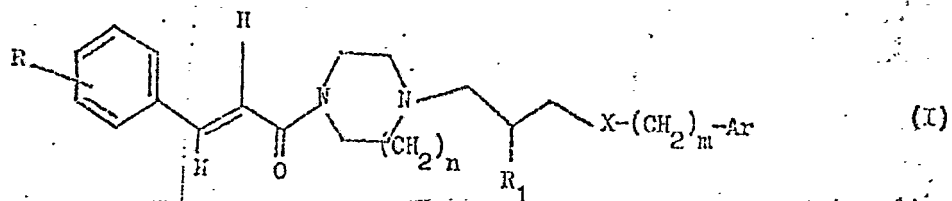
5

10

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.- Procedimiento de preparación de nuevas cinamoid-piperazinas y homopiperazinas que responden a la fórmula general (I):

15



20

en la cual:

== representa el grupo 3,4,5-trimetoxifenilo

25

en cuyo caso el conjunto de los parámetros

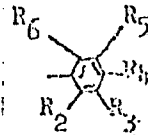
(n, R₁, X, m) toma:

30

12058

1 + sea el valor (1, OH, Oxígeno, O), representando entonces el radical Ar:

- un núcleo fenilo mono o polisustituido:
en el cual



5 R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ representan simultáneamente los valores siguientes:

- 10 • R₃=R₄=R₅=R₆=H ; R₂ representa entonces sea el átomo de cloro o de flúor, sea los grupos acetamido, acetilo, ciano, metoxi, metilo, alilo o aliloxi;
- 15 • R₂=R₄=R₅=R₆=H ; R₃ representa los grupos acetamido, metilo, acetilo, ciano, metoxi o el átomo de cloro;
- 20 • R₂=R₃=R₅=R₆=H ; R₄ representa entonces el átomo de cloro o los grupos ciano, nitro, metiltio, benzofilo, carboxilato de etilo, metilo, alcoholos lineales o ramificados que poseen de 3 a 5 átomos de carbono, ciclohexilo, alcanofilos cuyo resto alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcanoilamino cuyo resto alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, carboxamido o N-metil-carboxamido, o los eslabones cianometilo, carboxamidometilo o N-metilcarbamoilamino;
- 25
- 30

- 1
- $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el átomo de flúor y R_4 representa el grupo acetilo;
 - $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el átomo de cloro y R_4 representa, sea los grupos nitro o acetilo, sea el eslabón N-metilcarbamoilamino;
- 5
- $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el grupo metilo y R_4 representa sea el átomo de cloro, sea los grupos acetilo o acetamido, sea el eslabón N-metilcarbamoilamino;
- 10
- $R_3=R_5=R_6=H$; R_2 representa el grupo metoxi y R_4 representa los grupos acetilo, propionilo, formilo, ciano, acetamido o N-metil-carboxamido;
- 15
- $R_4=R_5=R_6=H$; R_2 y R_3 representan el grupo metoxi;
 - $R_3=R_4=R_5=H$; R_2 y R_6 representan el grupo metoxi;
- 20
- $R_2=R_4=R_6=H$; R_3 y R_5 representan el grupo metoxi;
 - $R_2=R_5=R_6=H$; R_3 y R_4 representan, juntos, el resto metilendioxi;
- 25
- $R_2=R_5=R_6=H$; R_3 representa el grupo metilo y R_4 representa los grupos nitro, o acetamido o el eslabón N-metilcarbamoilamino;
 - $R_2=R_6=H$; R_3 , R_4 y R_5 representan el grupo metoxi;
- 30

1

• $R_2=R_6=H$; R_3 y R_5 representan el grupo metilo y R_4 representa el átomo de cloro;

• $R_5=R_6=H$; R_2 y R_3 representan el grupo metoxi y R_4 el grupo N-metilcarbamoilamino;

5

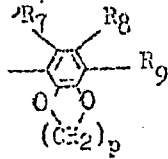
• $R_3=R_5=H$; R_2 y R_6 representan el átomo de cloro y R_4 representa el grupo acetilo o el eslabón N-metil-carbamoilamino;

10

• $R_3=R_5=H$; R_2 y R_6 representan el grupo metoxi y R_4 representa los grupos acetilo, o carboxilato de etilo o el eslabón N-metil-carbamoilamino;

• $R_5=H$; R_3 , R_4 y R_6 representan el grupo metoxi y R_2 representa el grupo acetilo;

15

- un heterociclo de fórmula  en el cual: p,

R_7 , R_8 y R_9 toman simultáneamente los significados -- siguientes:

20

• $p=2$; $R_7=R_8=H$; R_9 representa sea el átomo de hidrógeno, sea los grupos acetoxi, metoxi, metilo, etilo, ciano, acetilo, n-butiroilo, alcóxicarbonilo en el cual el resto alcohilo es lineal o ramificado y contiene de 2 a 5 átomos de carbono, ciclo-hexiloxi-carbonilo, -carboxamido, N-metil-carboxamido, -N-ciclohexil-carboxamido, N-fenil-carboxamido, alcanoil-amino cuyo resto alcohilo lineal o ramificado posee de 1 a 5 átomos de carbono, ciclohe-

25

30

1

xil-carbonilamino, benzoilamino, N-alcoholcarbamoilamino cuyo resto alcohol lineal o ramificado posee de 1 a 5 átomos de carbono, N-ciclohexilcarbamoilamino, N-fenilcarbamoilamino, -- N-(parametoxifenil)-carbamoilamino, -- N-N-dimetilcarbamoilamino, morfolino-carbonilamino, N-N'-dimetil-carbamoilamino o etoxi-carbonilamino, sea los eslabones hidroximetilo, cianometilo, acetato de etilo, carboxamido-metilo o N-metil-carboxamido-metilo;

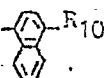
5

10

- $p=2$; $R_7=R_9=H$; R_8 representa el grupo acetilo;
- $p=2$; $R_8=R_9=H$; R_7 representa el grupo acetamido;
- $p=1$ ó 3 ; $R_7=R_8=H$; R_9 representa, sea el átomo de hidrógeno, sea los grupos acetilo, acetamido o N-metilcarbamoilamino;

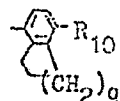
15

20

- un núcleo de naftaleno del tipo  en el cual

R_{10} representa los grupos acetilo, acetamido ó N-metil-carbamoil-amino;


25

- un heterociclo del tipo  en el cual q toma --

los valores 1 ó 2 y R_{10} tiene los mismos significados que anteriormente;

- los restos (oxo-1, tetrahydro-1,2,3,4-naftil)-5 de

30

fórmula  y (oxo-1, tetrahydro-1,2,3,4-naftil)-6

1

de fórmula



± sea el valor (2, OH, Oxígeno, O), representando entonces el radical Ar:

5

- sea el grupo fenilo;

- sea un resto aromático del tipo: en el

cual R_{11} representa el átomo de hidrógeno o el grupo metoxi;

10

- sea un heterociclo del tipo en el cual -

R_{10} tiene el mismo significado que anteriormente;

± sea el valor (1, OH, S, O), representando entonces el radical Ar:

15

- sea los grupos fenilo, meta-metoxifenilo o paratolilo,

- sea un resto aromático del tipo en el --

20

cual R_{11} representa el átomo de hidrógeno o el grupo metoxi,

- sea un heterociclo del tipo en el cual

25

R_{13} representa el átomo de hidrógeno o el grupo acetilo;

± sea el valor (1, OH, Oxígeno, l), representando entonces el radical Ar el grupo fenilo,

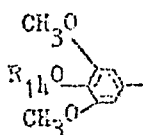
30

== representa:

1

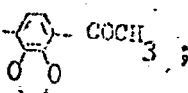
± sea los grupos 4-fluorofenilo; 3,5-dimetoxifenilo, o 3,4-metilendioxfenilo;

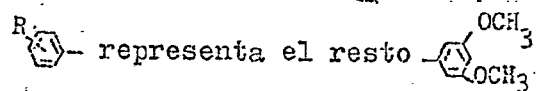
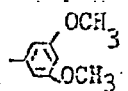
5

± sea un resto aromático del tipo  en el -

10

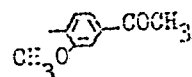
cual R_{14} representa un resto alcoholo lineal o ramificado que posee 2 a 3 átomos de carbono, en cuyo caso el conjunto de los parámetros (n, R_1 , X, m) toma el valor (1, OH, Oxígeno, 0) y el radical Ar re-

presenta el resto  ;

==  representa el resto  en cuyo caso el -

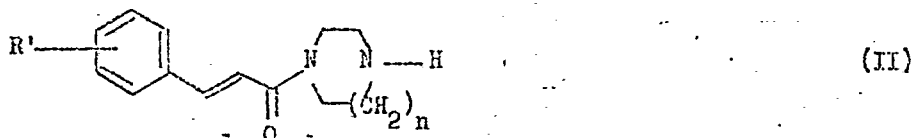
15

conjunto de los parámetros (n, R_1 , X, m) toma el valor (1, OH, Oxígeno, 0) y el radical Ar representa el res-


to 

20

caracterizado dicho procedimiento porque consiste en condensar una piperazina o una homopiperazina de fórmula (II)



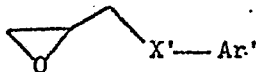
25

en la cual n toma los valores 1 y 2 y  tiene los -

30

mismos significados que  arriba, con un epóxido de

fórmula (III):



5 en la cual Ar' tiene el mismo significado que Ar antes, y X' representa el átomo de oxígeno o de azufre, o con el epoxi-2,3-benciloxi-1-propano.

10 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación se efectúa en etanol a reflujo.

3ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS CINAMOIL-PIPERAZINAS Y HOMOPIPERAZINAS".

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

15 Esta Memoria consta de doscientas diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 DIC. 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

FE DE ERRATAS

En la página 4, línea 9, y en la página 206, líneas 12 y 13, donde se lee " $R_5 = H; R_3, R_4$ y R_6 " debe leerse " $R_6 = H; R_3, R_4$ y R_5 ".

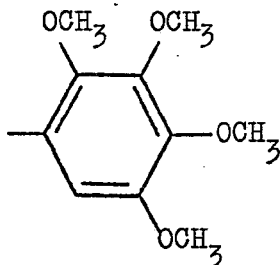
En la página 12, línea 27, donde se lee:

" $R'_5 = H; R'_3 = R'_4 = R'_6 = OCH_3; R'_2 = COCH_3$ "

debe leerse:

" $R'_6 = H; R'_3 = R'_4 = R'_5 = OCH_3; R'_2 = COCH_3$ "

En la página 83, la fórmula correcta del radical Ar para el compuesto 760.781 es la siguiente:



En la página 105, línea 16, donde se lee "-3,4,5-fenoxi" debe leerse "-3,4,6-fenoxi".


Fernando de Elizaburu
Per Poder.

EXPEDIENTE NUMERO 468.869

PATENTES.- P.- 68.787

FE DE ERRATAS

En la página 83, en la 7^a columna, en la fórmula correspondiente al número de código 60781, el grupo unido al núcleo bencénico en la parte izquierda, debe leerse "COCH₃" en lugar de "OCH₃".

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

