



ESPAÑA

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

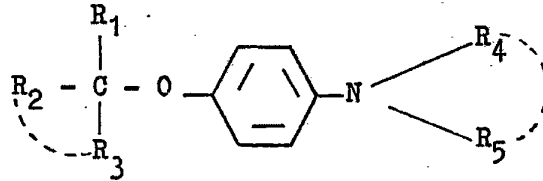
ES	NUMERO	A1
30	476.458	
31	FECHA DE PRESENTACION	
32	28 diciembre 1978	

PATENTE DE INVENCION *f. e. 16-11-79*

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
158099/1977	29.12.1977.	Japón
34624/1978	25.3.1978	Japón
91292/1978	26.7.1978	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>C07C</i>	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN METODO DE PRODUCCION DE UN ETER AMINOFENILICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo - Japón.		
72 INVENTOR (ES)		
Jun Matsumoto; Tadao Kojima; Isao Ohata y Noboru Sato.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

RESUMEN DE LA INVENCION

Un método de producción de compuestos de éteres aminofenilicos o sus sales farmacológicamente aceptables de fórmula:

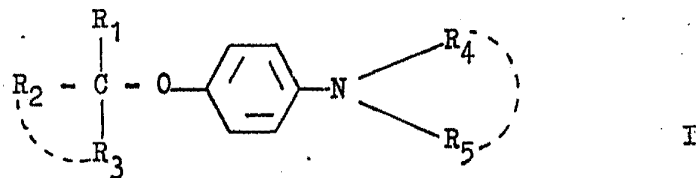


donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_2 representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior; R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxycarbonilo inferior y R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo de fórmula $-COR_6$ o $-CH_2R_6$ (donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de 1 a 19 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo aralqueno, un grupo amino sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo hidrocarbonado puenteado); sin embargo, R_2 y R_3 pueden formar junto con el átomo de carbono adyacente un anillo de ciclohexano que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior y R_4 y R_5 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo de pirrolidina o de piperidina.

1 Los compuestos citados presentan actividad hipo-
lipémica, actividad reductora de colesterol y de triglicéridos y actividad estimulante del colesterol lipoproteico de alta densidad, selectivamente.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método de producción de nuevos éteres aminofenílicos y sales farmacológicamente aceptables de los mismos, de fórmula I:



15 donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_2 representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con grupos alquilo inferior, un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con grupos alquilo inferior; R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxycarbonilo inferior; R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo de fórmula $-COR_6$ o $-CH_2R_6$ (donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de 1 a 19 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo aralqueno, un grupo amino sustituido con grupos alquilo inferior, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo hidrocarburo puenteado); no obstante, R_2 y R_3 pueden formar junto con el átomo de carbono adyacente un anillo de ciclohexano que puede estar sustituido con

20

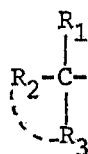
25

30

1 grupos alquilo inferior y R_4 y R_5 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo de pirrolidina o de piperidina.

5 Cuando en los éteres aminofenlicos de fórmula I,

el radical representado por R_2-C contiene un ciclohexano



disustituído, presenta los estereoisómeros cis y trans y esta invención incluye estos estereoisómeros.

10 El término "grupo alquilo inferior" utilizado en esta memoria incluye los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, butilo, isopentilo, hexilo, etc. Asimismo, como "grupo arilo" de esta invención podemos citar, por ejemplo, 15 los grupos fenilo, naftilo, etc; como "grupo aralquilo" podemos citar, por ejemplo, los grupos bencilo, fenetilo, fenilpropilo, etc; como "grupo alcoxicarbonilo inferior" podemos citar, por ejemplo, los grupos metoxicarbonilo, etoxi- 20 carbonilo, butoxicarbonilo, etc y como "grupo aralquenilo", podemos citar, por ejemplo, los grupos estirilo, cinamilo, etc y como "grupo heterocíclico" podemos citar, por ejemplo, los grupos pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolinilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, ditionilo, pirimidinilo, piperazini- 25 lo, morfolino, etc. Además, como "grupo hidrocarburo puenteado" podemos citar, por ejemplo, los grupos biciclono- nanilo, biciclododecanilo, adamantilo, pinalilo, bornilo, etc.

30 Como sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I de esta invención, citaremos las sales con un ácido inorgánico como clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, etc; sales con un ácido orgánico como fórmico, acé-

1 tico, láctico, oxálico, succínico, fumárico, benzoico, ben-
cenosulfónico, etc y también las sales de amonio cuaterna-
rio obtenidas por reacción con un haluro de alquilo como yo-
duro de metilo, etc.

5 Los compuestos de fórmula I de esta invención pre-
sentan actividad hipolipémica y también una actividad reduc-
tora del colesterol y de los triglicéridos especialmente
excelente y son eficaces para la profilaxis y el tratamiento
médico de la arteriosclerosis, por ejemplo las enfermedades
10 cardíacas coronarias.

Se ha dicho que la arteriosclerosis es causada par-
cialmente por una cantidad desusadamente alta de lípidos,
como colesterol, triglicéridos, etc, en la sangre. Hasta
ahora se ha utilizado frecuentemente un agente hipolipémico,
15 el éster etílico del ácido p-clorofenoxi-isobutírico (Clo-
fibrate) pero es conveniente poner a punto medicamentos con
una actividad hipolipémica más intensa y menores efectos
secundarios.

Como resultado de las investigaciones de los invento-
20 res, ahora se ha hallado que los compuestos de fórmula I de
esta invención presentan una actividad reductora del coleste-
rol y de los triglicéridos y un efecto de elevación de la
lipoproteína de alta densidad colesterol, selectivamente.

Es sabido que la cantidad de lipoproteína de alta
25 densidad en la sangre es menor en la arteriosclerosis que
en el estado normal del hombre y también dicha lipoproteína
evita la acumulación excesiva de colesterol en las paredes
arteriales y provoca la separación del colesterol de las
paredes arteriales en los experimentos con animales. Por lo
30 tanto, el aumento de lipoproteína de alta densidad-coleste-

1 rol puede ser eficaz para la profilaxis y el tratamiento mé-
dico de la arteriosclerosis. Sin embargo, los agente hipoli-
pémicos convencionales, como el Clofibrate, etc, no son acti-
vos para aumentar la lipoproteína de alta densidad-coleste-
5 rol selectivamente.

Como compuesto con actividad aumentadora de la lipo-
proteína de alta densidad-colesterol, se conoce la N-[p-(1-
adamantiloxi)fenil]piperidina (U-41.792) descrita en la pa-
tente estadounidense 4.036.977, pero la actividad de los
10 compuestos de esta invención es claramente superior a la
del compuesto conocido, como se demuestra más adelante.

EXPERIMENTO 1

Unas ratas macho de 3 semanas de edad, de la varie-
dad Sprague-Dawley, recibieron durante 7 días una dieta se-
15 mipurificada que contenía 1,5 % de colesterol y 0,5 % de
ácidos biliares, para inducir la hipercolesterolemia.

Se administró a las ratas una vez al día, mediante
purga oral, durante los 4 días finales, un compuesto de
esta invención suspendido en una solución acuosa al 0,25 %
20 de metilcelulosa. Después de mantenerlos en ayunas durante
una noche, los animales se anestesiaron con éter, se les
extrajo la sangre de los vasos periféricos y se determinó
la lipoproteína de alta densidad-colesterol (colesterol de
lipoproteína de alta densidad) en el suero. Los resultados
25 se encuentran en las siguientes tablas. Además, se determi-
nó el colesterol total por el método descrito por Schettler,
G y Nussel, "Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.", 10,
25 (1975) y se determinó la lipoproteína de alta densidad de
colesterol por el método descrito por T. T. Ishikawa y co-
laboradores, "Lipids", 11, 628 (1976).

1

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, (mg/ kg/día)</u>	<u>Reducción del colesterol(%)</u>	<u>Aumento del colesterol de LAD (%)</u>	<u>(A) (con- trol = 1)</u>
Compuesto cono- cido U-41.792*	25	-73	210	19,7
Compuestos de la invención (Ej.nº)				
1	100	-69	660	45
4	25	-66	470	19
18	25	-75	460	30,7
19	25	-77	380	33
31	25	-80	370	47,3
47	25	-80	460	47,7
53	100	-79	440	66
54	25	-76	490	39,3
55	25	-76	430	32,4
63	25	-77	430	34
67	25	-63	280	8
70	25	-80	420	23
71	25	-77	450	35,3
72	25	-75	420	26,3

(A): Colesterol de LAD/colesterol de (LMBD + LBD) **

25

30

1

TABLA II

5

10

15

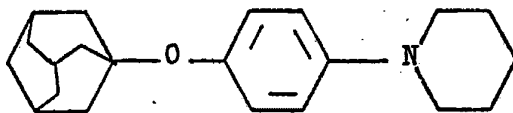
20

25

30

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg/ kg/día)</u>	<u>Colesterol LAD/coleste- rol de LMBD + LBD)** (control = 1)</u>
Compuesto conocido, U-41.792	25	19,7
Compuestos de la invención (Ej. n°)		
1	100	45
18	25	30,7
19	25	33
31	25	47,3
47	25	47,7
53	100	66
54	25	39,3
55	25	32,4
63	25	34
70	25	23
71	25	35,3
72	25	26,3

* N-[p-(1-adamantiloxi)fenil]piperidina (Patente estadouni-
dense 4.036.977)



** LMBD: lipoproteína de muy baja densidad
LBD : lipoproteína de baja densidad.

EXPERIMENTO 2

Siguiendo el procedimiento del Experimento 1 y utili-
zando ratas macho de 5 semanas de edad, de la variedad

1 Sprague-Dawley, se determinó el colesterol total en el sue-
ro y el colesterol de la LAD. Los resultados se encuentran
en las siguientes tablas:

TABLA III

5

Compuesto de la invención (Ejemplo n°)	Dosis (mg/kg/día)	Reducción del coles-terol (%)	Aumento de LAD (%)
31	12,5	-43	119
	25	-69	280
48	12,5	-54	212
	25	-68	308
49	12,5	-36	154
	25	-69	277

10

TABLA IV

15

Compuesto de la invención (Ej.n°)	Dosis (mg/kg/día)	Colesterol de LAD/coles-terol de (LMBD + LBD) (control = 1)
31	12,5	2,2
	25	16,5
48	12,5	5,7
	25	18,8
49	12,5	2,5
	25	16

20

25 Como resulta evidente de los resultados experimentales anteriores, los compuestos de fórmula I de esta invención no solamente presentan excelente actividad reductora del colesterol sino que también hacen que la cantidad de LAD aumente considerablemente, lo que, como es sabido, provoca la eliminación del colesterol de las paredes arteriales. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son muy efica-
30 ces para la profilaxis y el tratamiento médico de la arte-
riosclerosis.

1

Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden prepararse en diversas formulaciones como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, inyecciones, etc, empleando los aditivos habitualmente utilizados. Es preferible que los compuestos se administren por vía oral. Las dosis de los compuestos dependen del estado, edad, etc, del paciente pero en el caso de la administración oral, la dosis es habitualmente de 1 a 100 mg/kg, preferiblemente alrededor de 5 a 25 mg/kg al día para un adulto.

5

10

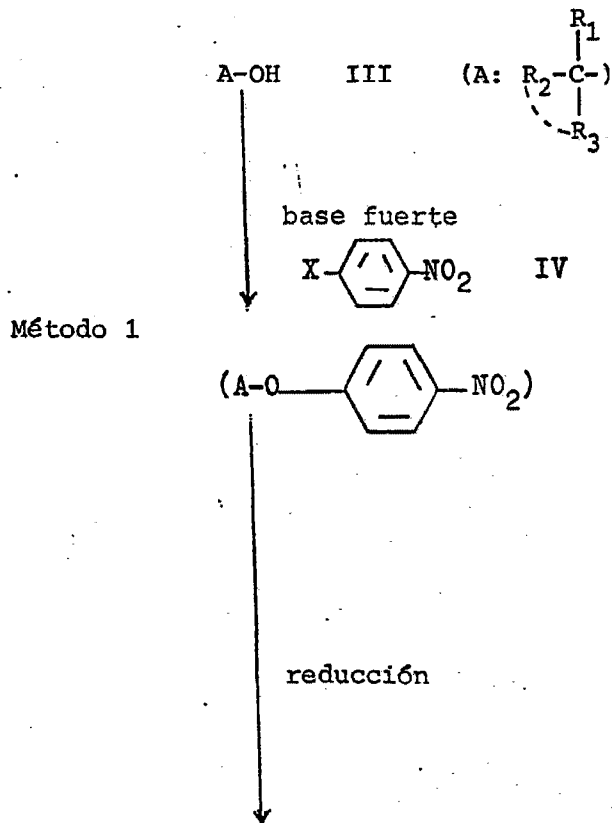
Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden prepararse por diversos métodos y, por ejemplo, pueden prepararse por los métodos 1 a 5 indicados en los siguientes esquemas de reacción.

15

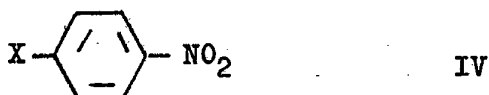
20

25

30



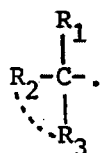
1 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
y el p-halógeno-nitrobenzono de fórmula IV



donde X representa un átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte y después reducción del producto.

Es preferible efectuar la reacción calentando en un disolvente orgánico como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de los mismos. Como ejemplos preferidos de la base fuerte utilizada en esta invención citaremos el sodio, potasio, litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio, etc. En este caso, es preferible hacer reaccionar previamente el alcohol de fórmula III con la base fuerte y después hacer reaccionar el producto con el p-halogenonitrobenzono de fórmula IV.

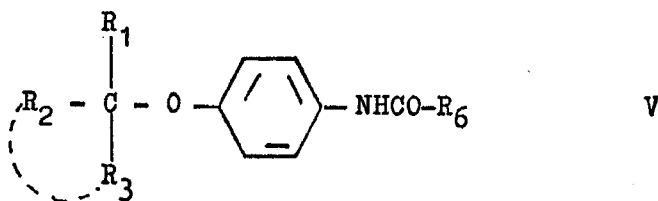
La reducción puede efectuarse por cualquier método habitual, por ejemplo por reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno, empleando como catalizador níquel Raney, platino, paladio, etc, o por reducción en condiciones ácidas empleando un metal como hierro, cinc, estaño, etc. La reducción catalítica puede producir no solamente la reducción del grupo nitro sino también la hidrogenación del doble

25 enlace existente en el grupo 

Método 2

30 En esta invención, el compuesto representado por la fórmula V

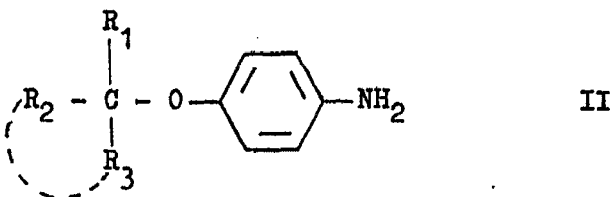
1



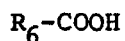
5

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el significado dado anteriormente, puede obtenerse por reacción del compuesto indicado por la fórmula II en el Método 1

10



y el ácido carboxílico de fórmula VI



15

donde R_6 tiene el significado dado anteriormente, o un derivado reactivo del mismo.

20

Se prefiere efectuar la reacción enfriando o a la temperatura ambiente, en un disolvente orgánico como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, piridina, dioxano, etc o una mezcla de dichos disolventes. Asimismo, cuando se utiliza el ácido carboxílico de fórmula VI en esta reacción, es mejor efectuarla en presencia de un agente condensante como dicitclohexilcarbodiimida. Como derivados reactivos del ácido carboxílico de fórmula VI, podemos mencionar los haluros de ácido como el cloruro, bromuro, etc; los anhídridos mixtos como los formados con fosfato de bencilo, carbonato de alquilo, ácido piválico, etc; los ésteres activos como el éster p-nitrofenílico, el éster tiofenílico, etc y los anhídridos.

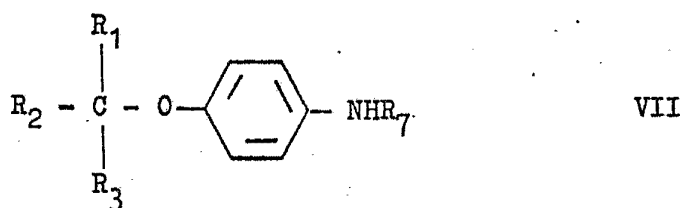
25

Método 3

30

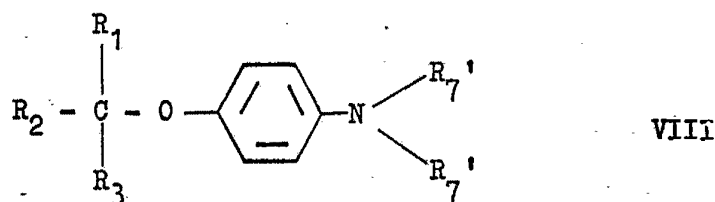
En esta invención, los compuestos de fórmula II

1



5

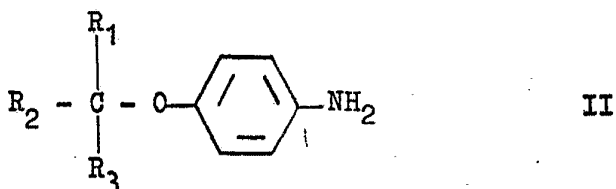
o de fórmula VIII



10

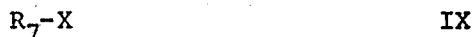
donde R_7 representa un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior; R_7' representa un grupo alquilo inferior y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente, pueden obtenerse por reacción del compuesto de fórmula II del Método 1

15



20

y el compuesto de fórmula IX



donde R_7 y X tienen el significado dado anteriormente.

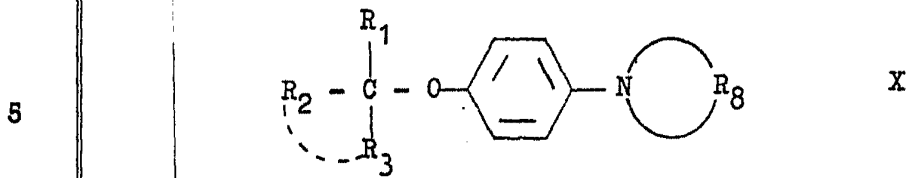
25

Como ejemplos preferidos de halógenos utilizados en este método citaremos el bromo y el yodo. Es preferible efectuar la reacción a la temperatura ambiente o calentando, en un disolvente orgánico como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahydrofurano, piridina, metanol, etanol, etc, o una mezcla de estos disolventes en presencia de un agente básico como carbonato sódico, carbonato potásico, etc.

30

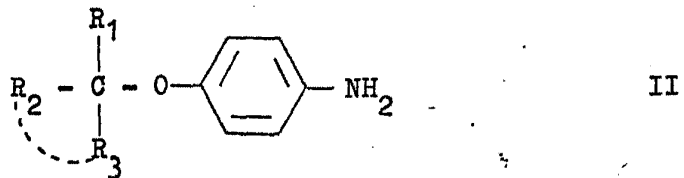
1 Método 4

En esta invención, el compuesto de fórmula X



donde R₈ representa -(CH₂)₄- o -(CH₂)₅- y R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente, puede obtenerse por reacción del compuesto de fórmula II del Método 1

10



con el compuesto de fórmula XI

15

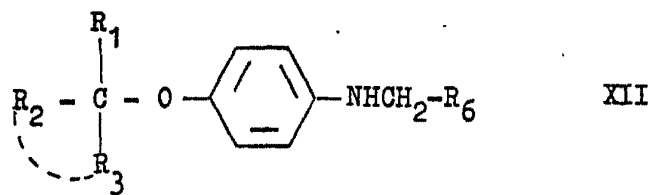


donde R₈ y X tienen el significado dado anteriormente, en las condiciones de reacción descritas en el Método 3.

Método 5

En esta invención, el compuesto de fórmula XII

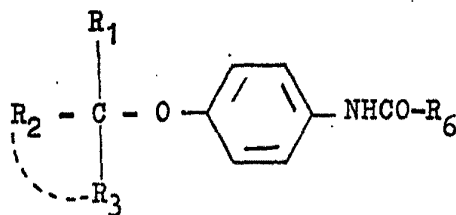
20



25

donde R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen el significado dado anteriormente, puede obtenerse por reducción del compuesto de fórmula V

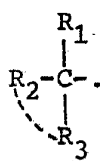
30



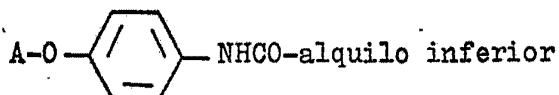
1 empleando un agente reductor como hidruro de litio y alumi-
nio, diborano, etc, en un disolvente orgánico como tetrahi-
drofurano, éter, etc, preferiblemente calentando.

5 Además, puede efectuarse la siguiente reacción emplean-
do los compuestos obtenidos por los métodos antes mencionados.

Además, en las fórmulas siguientes, A representa.

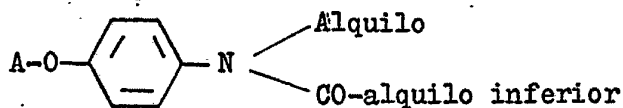


10 1)



alquil-X (las mismas condiciones que en el
Método 3)

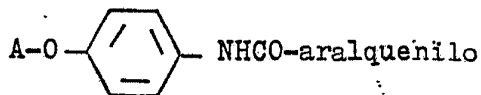
15



20

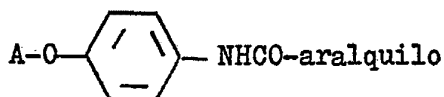
donde X tiene el significado dado anteriormente.

2)



25

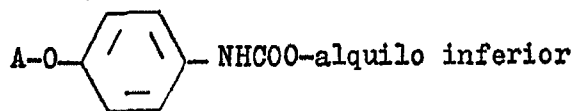
reducción catalítica (las mismas condiciones que
en el Método 1)



30

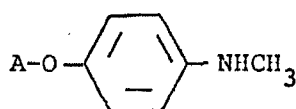
1

3)



5

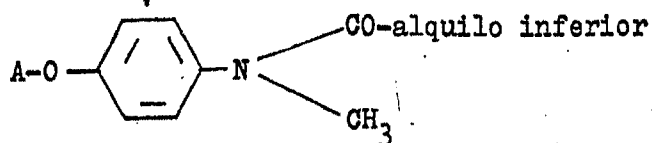
reducción (las mismas condiciones que en el Método 5)



10

alquilo inferior-COOH o sus derivados reactivos (las mismas condiciones que en el Método 2)

15



20

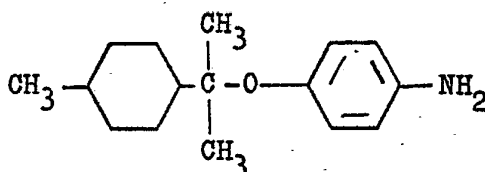
25

30

En los métodos citados, si se utiliza el compuesto cis del alcohol de fórmula III, se obtiene el isómero cis del compuesto de fórmula I y si se utiliza el compuesto trans del alcohol de fórmula III, se obtiene el isómero trans del compuesto de fórmula I. Asimismo, si se emplea una mezcla de los isómeros cis y trans del alcohol de fórmula III, se obtiene una mezcla de los isómeros cis y trans del compuesto de fórmula I y, en este caso, el compuesto cis o el compuesto trans pueden ser aislados uno de otro mediante un procedimiento habitual de separación, tal como cristalización fraccionada.

1 Los métodos de producción de los compuestos de esta invención están descritos con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

5 EJEMPLO 1



10 En 120 ml de una mezcla de dimetilformamida y benceno 1:2 en volumen se disuelven 5,1 g de p-menten-8-ol y, después de agregar 1,6 g de hidruro sódico (suspensión al 50 % en aceite mineral), la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añaden
15 gota a gota 4,7 g de p-fluornitrobenceno y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agregan 200 ml de benceno y la mezcla se lava con agua y después sucesivamente con una solución acuosa de cloruro sódico.

20 Se separa la capa bencénica y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y el producto deseado se eluye empleando una mezcla a partes iguales de benceno y hexano. Separando el disolvente del eluato por destilación a presión reducida, se obtienen 7,2 g de 4-(1-p-menten-8-il-oxi)nitrobenceno. Una mezcla de este producto y 0,7 g de paladio al 10 % en carbón en 100 ml de acetato de etilo se sacude bajo hidrógeno hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Después de separar por filtración el carbono paladiado,
25 el disolvente se destila a presión reducida y el residuo se
30

1 destila a presión reducida para dar 5,07 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de ebullición: 146-148°C/0,3 mm Hg.

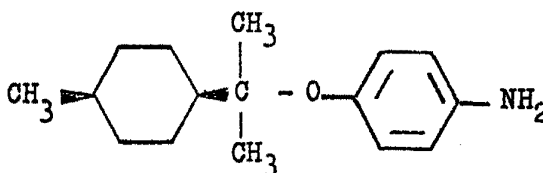
Análisis elemental para C₁₆H₂₅NO:

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	77,68	10,19	5,66
Encontrado:	77,73	10,20	5,64

EJEMPLO 2

10



15

20

25

30

En 670 ml de una mezcla de dimetilformamida y benceno 1:2 en volumen se disuelven 31,2 g de cis-p-mentan-8-ol y, después de agregar 8,0 g de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral), la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar se añaden gota a gota a la mezcla 28,2 g de p-fluornitrobenzeno y la mezcla resultante se refluje de nuevo durante 6 horas. Después de enfriar se agregan a la mezcla 400 ml de benceno y la mezcla resultante se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa de cloruro sódico. La capa bencénica se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo formado se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y, se eluye el producto deseado empleando una mezcla a partes iguales de benceno y hexano y después el disolvente se separa del eluato por destilación a presión reducida para dar 49 g de cis-4-(p-mentan-8-il-oxi)nitrobenzeno con un punto de ebullición de 180-183°C/0,7 mm Hg.

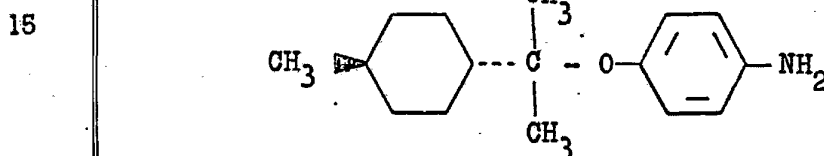
1 Una mezcla de 44 g del producto y 2 g de paladio al
10 % en carbón en 200 ml de acetato de etilo se sacude ba-
jo hidrógeno hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de
5 hidrógeno. Después de separar por filtración el carbono pa-
ladiado, el disolvente se destila a presión reducida y el
residuo se destila a presión reducida para dar 39,4 g de cis-
4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de ebullición: 152-154°C/1 mm Hg.

Análisis elemental para C₁₆H₂₅NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	77,68	10,19	5,66
Encontrado:	77,70	10,22	5,65

EJEMPLO 3



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2
pero empleando trans-p-mentan-8-ol en lugar de cis-p-mentan-
20 8-ol, se obtiene trans-4-(p-mentan-8-il-oxi)nitrobenzene con
un punto de ebullición de 168-171°C/1 mm Hg y por tratamien-
to del producto como en el Ejemplo 2, se obtiene trans-4-(p-
mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de ebullición: 141-143°C/0,6 mm Hg.

Análisis elemental para C₁₆H₂₅NO:

25

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	77,68	10,19	5,66
Encontrado:	77,86	10,31	5,64

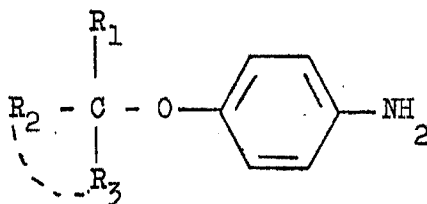
1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

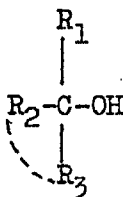
1. Un método de producción de un éster aminofenílico representado por la fórmula:



10

donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R₂ representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior, un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo y R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior; R₂ y R₃ juntos pueden formar con el átomo de carbono adyacente un anillo de ciclohexano que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el alcohol de fórmula:

20



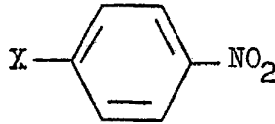
25

donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente, con un p-halógeno nitrobenzeno de fórmula:

30

mGE

1



5

donde X representa un átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte y después reducir el producto.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO DE PRODUCCION DE UN ETER AMINOFENILICO.

10

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

15

Madrid, 28 diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

~~P.B.~~

A handwritten signature in cursive script, which has been heavily crossed out with a large, dark 'X'.

20

25

30

Handwritten initials 'mle' in the bottom left corner of the page.