



ESPAÑA

DIVISIONAL I

PATENTE DE INVENCION

18	ES	11	NUMERO	48 150 4	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	12 junio 1.979		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y en el contenido de la Memoria adjunta,

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 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 C07C 93/14 // A61K 31/135	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 476.458 del 28.12.1978
------------------------	---	--

54 TITULO DE LA INVENCION  
  
UN METODO DE PRODUCCION DE UN ETER AMINOFENILICO

71 SOLICITANTE (S)  
YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
No. 5-1, Nihonbashi-Hancho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo - JAPON.

72 INVENTOR (ES)  
Jun Matsumoto, Tadao Kojima; Isao Ohata y Noboru Sato.

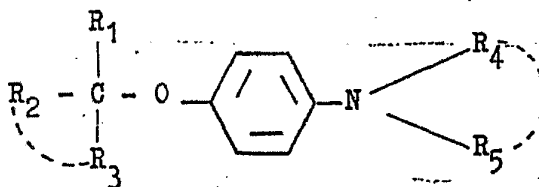
73 TITULAR (ES)  
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

**CONCEDIDO**

RESUMEN DE LA INVENCION

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

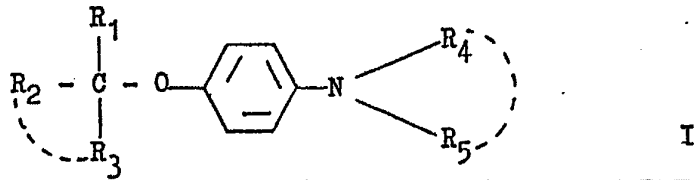


donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R_2$  representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, 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 triglicé-  
ridos y actividad estimulante del colesterol lipoproteico de  
alta densidad, selectivamente.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

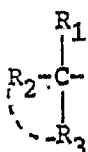
Esta invención se refiere a un método de producción  
de nuevos éteres aminofenílicos y sales farmacológicamente  
aceptables de los mismos, de fórmula I:



15 donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
lo inferior;  $R_2$  representa un grupo ciclohexilo que puede  
estar sustituido con grupos alquilo inferior, un grupo alqui-  
lo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo  
20 bencilo;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqui-  
lo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido  
con grupos alquilo inferior;  $R_4$  representa un átomo de hi-  
drógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxycarboni-  
lo inferior;  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  
arilo o un grupo de fórmula  $-COR_6$  o  $-CH_2R_6$  (donde  $R_6$  repre-  
senta un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alqui-  
lo de 1 a 19 átomos de carbono, un grupo ciclohexilo, un gru-  
25 po arilo, un grupo aralquilo, un grupo aralqueno, un gru-  
po amino sustituido con grupos alquilo inferior, un grupo  
heterocíclico que puede estar sustituido con un grupo alqui-  
lo inferior o un grupo hidrocarburo puenteado); no obstante,  
30  $R_2$  y  $R_3$  pueden formar junto con el átomo de carbono adyacen-  
te un anillo de ciclohexano que puede estar sustituido con

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 aminofenílicos 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 aralqueno", 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, piperazínilo, morfolino, etc. Además, como "grupo hidrocarburo 25 puenteado" podemos citar, por ejemplo, los grupos biciclono- nanilo, biciclodecanilo, 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-  
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.  
20

Es sabido que la cantidad de lipoproteína de alta  
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  
tanto, el aumento de lipoproteína de alta densidad-coleste-  
25  
30

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

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

20 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 %  
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-  
30 laboradores, "Lipids", 11, 628 (1976).

TABLA I

Compuesto	Dosis, (mg/ kg/día)	Reducción del colesterol(%)	Aumento del colesterol de LAD (%)	(A) (con- trol = 1)
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

TABLA II

Compuesto	Dosis (mg/kg/día)	Colesterol LAD/colestero- rol de LMBD + LBD)** (control = 1)
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 colesterol (%)	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

TABLA IV

15

Compuesto de la invención (Ej.n°)	Dosis (mg/kg/día)	Colesterol de LAD/colesterol 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

30

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 eficaces para la profilaxis y el tratamiento médico de la arteriosclerosis.

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

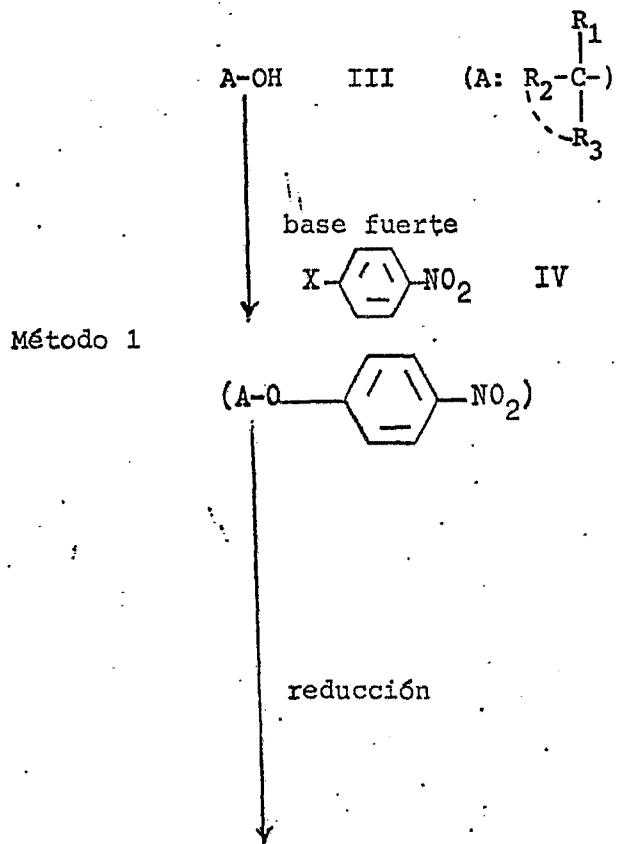
Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden prepararse por diversos métodos y, por ejemplo, pueden prepararse por los métodos 1 a 5 indicados en los siguientes esquemas de reacción.

15

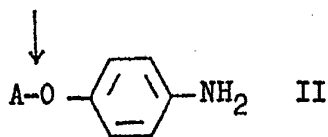
20

25

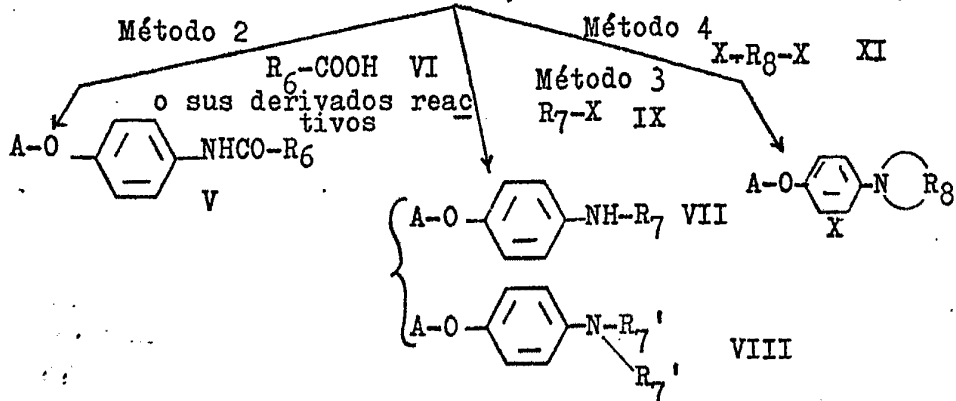
30



1

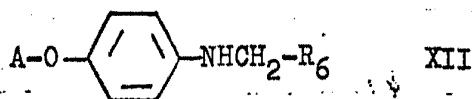


5



10

Método 5 - reducción



15

Así, los compuestos de fórmula I de esta invención incluyen los compuestos de fórmulas II, V, VII, VIII, X y XII.

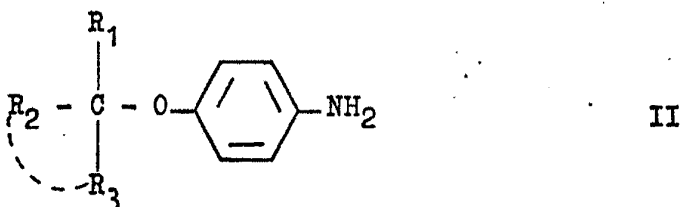
Los cinco métodos esquematizados están descritos con detalle a continuación.

20

Método 1

En esta invención, los compuestos de fórmula II,

25

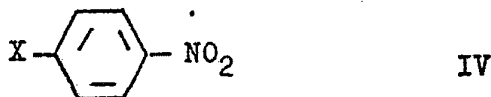


donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado dado anteriormente, pueden obtenerse por reacción del alcohol de fórmula III

30



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

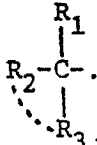


donde X representa un átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte y después reducción del producto.

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-halogenonitrobenzeno de fórmula IV.

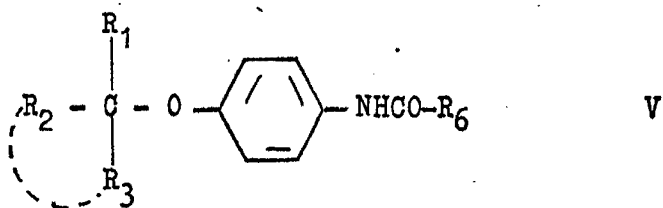
15 La reducción puede efectuarse por cualquier método habitual, por ejemplo por reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno, empleando como catalizador níquel Raney, platino, paladio, etc, o por reducción en condiciones ácidas empleando un metal como hierro, cinc, estaño, etc. La reducción catalítica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

25 enlace existente en el grupo  $R_2-C-$

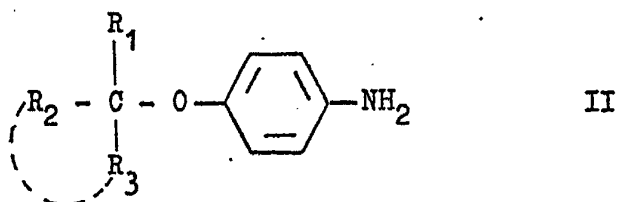


Método 2

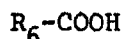
30 En esta invención, el compuesto representado por la fórmula V



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



y el ácido carboxílico de fórmula VI



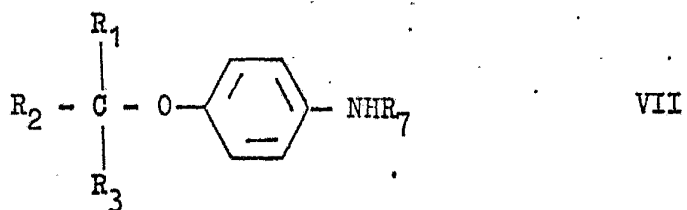
15 donde  $R_6$  tiene el significado dado anteriormente, o un derivado reactivo del mismo.

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

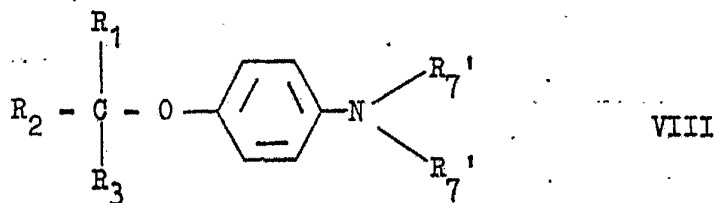
30 En esta invención, los compuestos de fórmula II

1



5

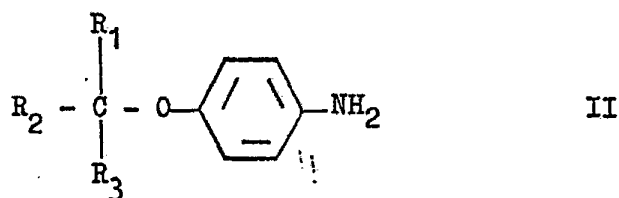
o de fórmula VIII



10

donde  $R_7$  representa un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo alcoxicarbonilo 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.

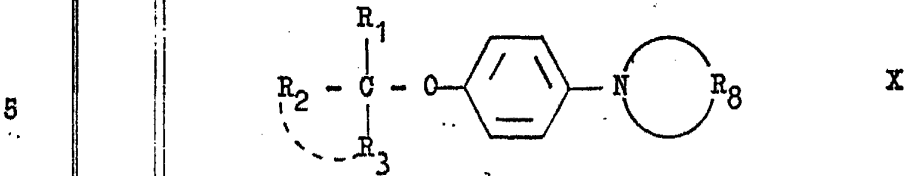
25

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

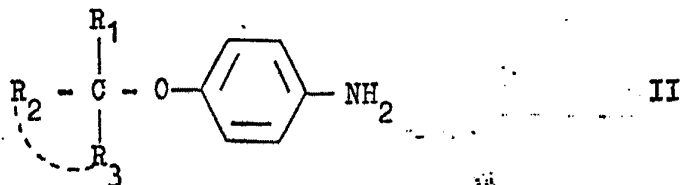
1 Método 4

En esta invención, el compuesto de fórmula X



donde R<sub>8</sub> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> 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

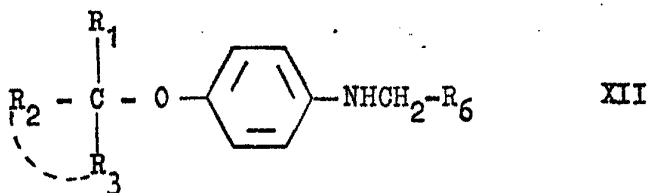


donde R<sub>8</sub> y X tienen el significado dado anteriormente, en las condiciones de reacción descritas en el Método 3.

Método 5

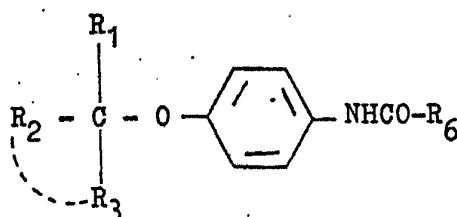
En esta invención, el compuesto de fórmula XII

20



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente, puede obtenerse por reducción del compuesto de fórmula V

25

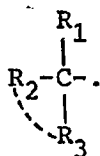


30

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.

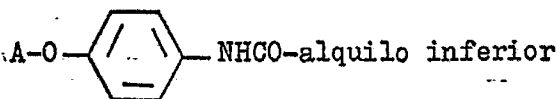
5 Además, puede efectuarse la siguiente reacción emplean-  
do los compuestos obtenidos por los métodos antes mencionados.

Además, en las fórmulas siguientes, A representa



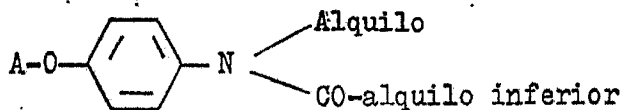
10

1) :



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

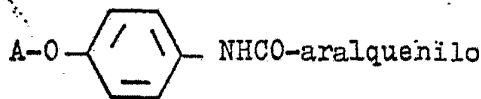
15



20

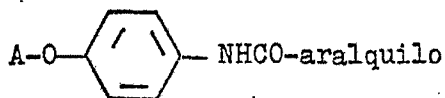
donde X tiene el significado dado anteriormente.

2)



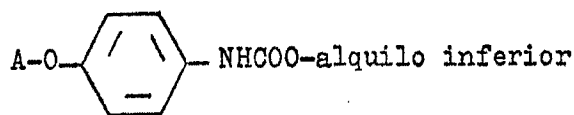
reducción catalítica ( las mismas condiciones que en el Método 1)

25

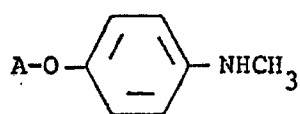


30

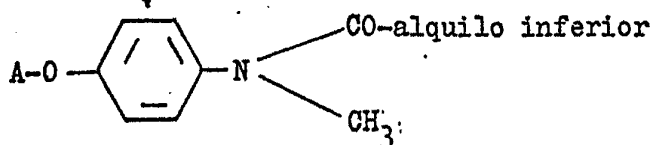
3)



reducción ( las mismas condiciones que en el Método 5)



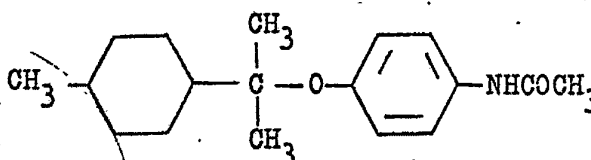
alquilo inferior-COOH o sus derivados reactivos ( las mismas condiciones que en el Método 2)



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 I



10 en 100 ml de una mezcla a partes iguales de tetrahydrofurano y piridina se disuelven 10 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-anilina y después de agregar gota a gota 8 ml de anhídrido acético mientras se enfría con hielo, la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 300 g de hielo, se mezcla durante unas 2 horas y los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se recristalizan de 15 50 ml de etanol para dar 6,7 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)acetanilida cristalina blanca.

20 Punto de fusión: 119-120°C.

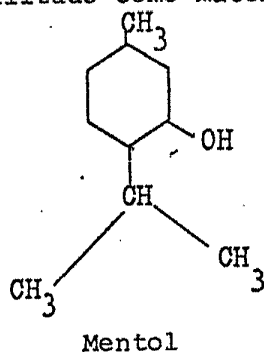
Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	74,70	9,40	4,84
Encontrado:	74,61	9,65	4,73

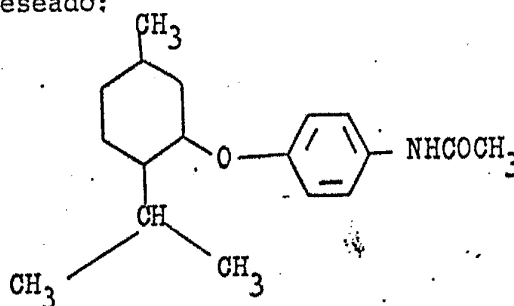
25 Empleando otros alcoholes se obtienen otros derivados de anilina que se hacen reaccionar con anhídrido acético por un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para dar los compuestos de los Ejemplos 2 a 16.

EJEMPLO 2

Alcohol utilizado como material de partida



Compuesto deseado:



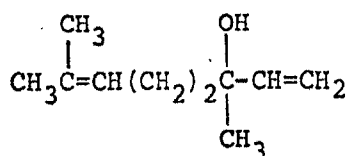
Punto de fusión: 133-134°C

Análisis elemental para  $C_{18}H_{27}NO_2$ :

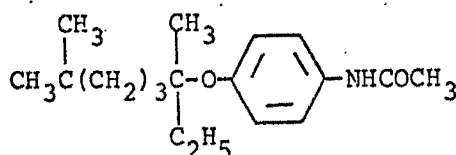
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	74,70	9,40	4,84
Encontrado:	74,45	9,64	4,56

EJEMPLO 3

Alcohol empleado como material de partida:



Compuesto deseado:



1

Punto de fusión: 50-51°C

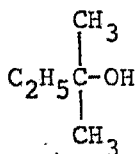
Análisis elemental para  $C_{18}H_{29}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	74,18	10,03	4,81
Encontrado:	74,19	9,89	4,54

5

EJEMPLO 4

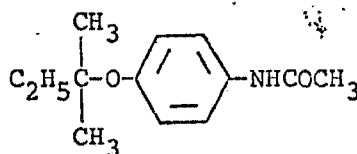
Alcohol empleado como material de partida:



10

1,1-Dimetilpropanol

Compuesto deseado:



15

4-(1,1-Dimetilpropoxi)acetanilida

Punto de fusión: 116-117°C

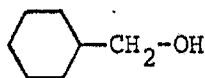
Análisis elemental para  $C_{13}H_{19}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	70,56	8,65	6,33
Encontrado:	70,54	8,80	6,33

20

EJEMPLO 5

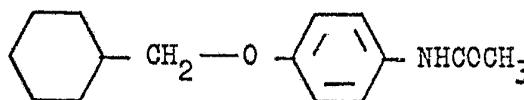
Alcohol empleado como material de partida:



25

Ciclohexilmetanol

Compuesto deseado:



30

4-(Ciclohexilmetoxi)acetanilida

1

Punto de fusión: 118-119°C

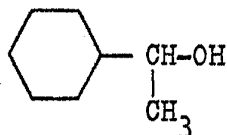
Análisis elemental para  $C_{15}H_{21}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	72,84	8,56	5,66
Encontrado:	72,66	8,57	5,82

5

EJEMPLO 6

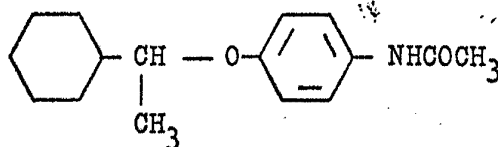
Alcohol empleado como material de partida:



10

1-Ciclohexiletanol

Compuesto deseado:



15

4-(1-Ciclohexiletoxi)acetanilida

Punto de fusión: 94-95°C

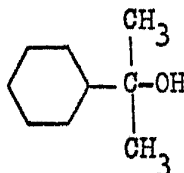
Análisis elemental para  $C_{16}H_{23}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	73,53	8,87	5,36
Encontrado:	73,41	9,08	5,30

20

EJEMPLO 7

Alcohol empleado como material de partida:



25

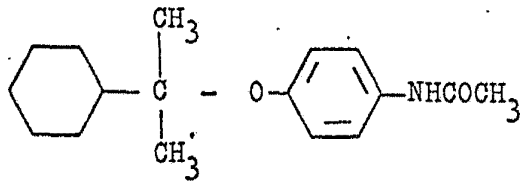
1-Ciclohexil-1-metiletanol

30



1

Compuesto deseado:



5

4-(1-Ciclohexil-1-metiletoxi)acetanilida

Punto de fusión: 122-123°C

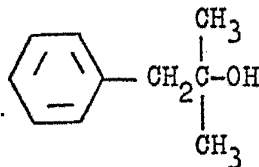
Análisis elemental para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	74,14	9,15	5,09
Encontrado:	74,07	9,41	4,93

10

EJEMPLO 8

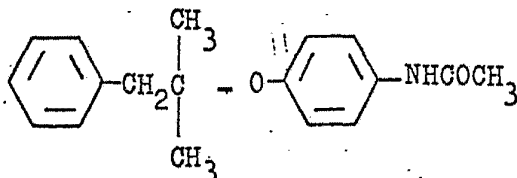
Alcohol empleado como material de partida:



15

1-Bencil-1-metiletanol

Compuesto deseado:



20

4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dimetilfenetiloxi)acetanilida

Punto de fusión: 153-154°C

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	76,30	7,47	4,94
Encontrado:	76,38	7,47	4,91

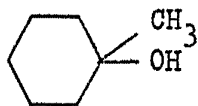
25

30

----

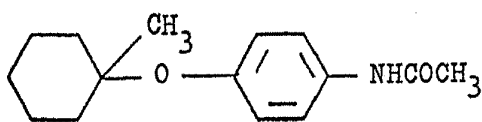
EJEMPLO 9

Alcohol empleado como material de partida:



1-Metilciclohexanol

Compuesto deseado:



4-(1-Metilciclohexiloxi) acetanilida

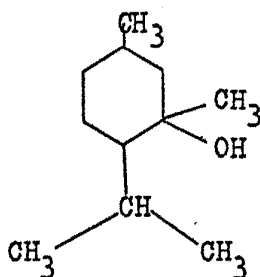
Punto de fusión: 123-124°C

Análisis elemental para  $C_{15}H_{21}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	72,84	8,56	5,66
Encontrado:	73,15	8,65	5,76

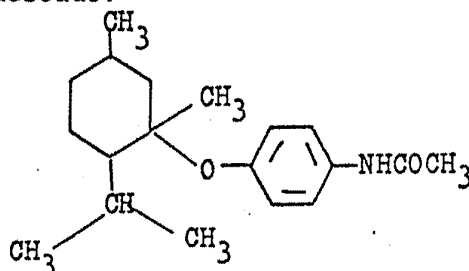
EJEMPLO 10

Alcohol empleado como material de partida



3-Metilmentol

Compuesto deseado:



4-(3-Metil-p-mentan-3-il-oxi) acetanilida.

1

Punto de fusión: 133-134°C

Análisis elemental para  $C_{19}H_{29}NO_2$ :

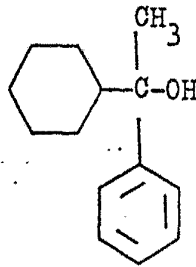
5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	75,21	9,63	4,62
Encontrado:	74,69	9,96	4,93

EJEMPLO 11

Alcohol empleado como material de partida:

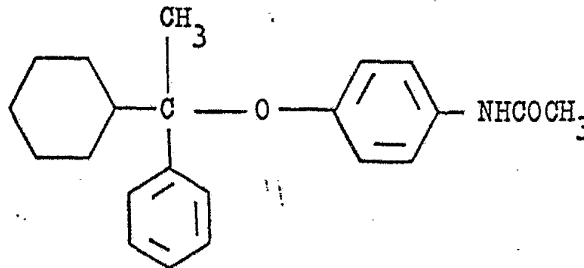
10



1-Ciclohexil-1-feniletanol

Compuesto deseado:

15



20

4-( $\alpha$ -Ciclohexil- $\alpha$ -metilbenciloxi)acetanilida

Punto de fusión: 102-103°C

Análisis elemental para  $C_{22}H_{27}NO_2$ :

25

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,30	8,06	4,15
Encontrado:	78,01	8,34	4,36

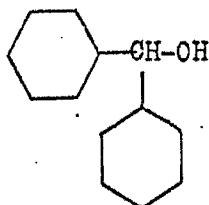
30

1

EJEMPLO 12

Alcohol empleado como material de partida:

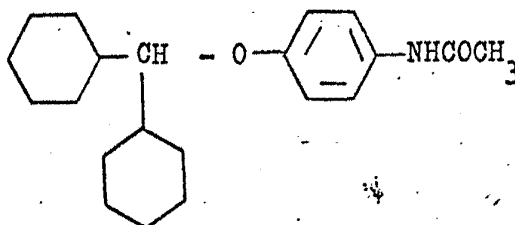
5



Diciclohexilmetanol

Compuesto deseado:

10



15

4-(Diciclohexilmetoxi)acetanilida

Punto de fusión: 187-188°C

Análisis elemental para  $C_{21}H_{31}NO_2$ :

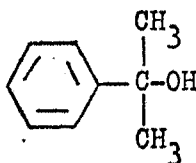
20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	76,55	9,48	4,25
Encontrado:	76,61	9,84	4,15

EJEMPLO 13

Alcohol empleado como material de partida:

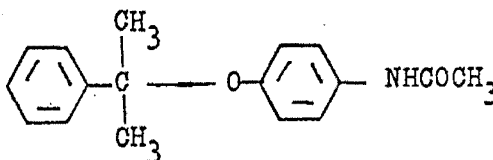
25



Alcohol  $\alpha, \alpha$ -dimetilbencílico.

Compuesto deseado:

30



4-( $\alpha, \alpha$ -Dimetilbenciloxi)acetanilida

1

Punto de fusión: 130-131°C

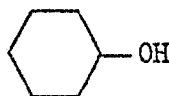
Análisis elemental para  $C_{17}H_{19}NO_2$ :

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	75,81	7,11	5,20
Encontrado:	76,05	7,18	5,44

EJEMPLO 14

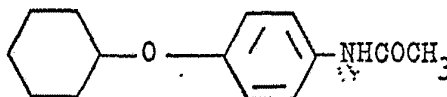
Alcohol empleado como material de partida:



10

Ciclohexanol

Compuesto deseado:



15

4-(Ciclohexiloxi)acetanilida

Punto de fusión: 158-159°C

Análisis elemental para  $C_{14}H_{19}NO_2$ :

20

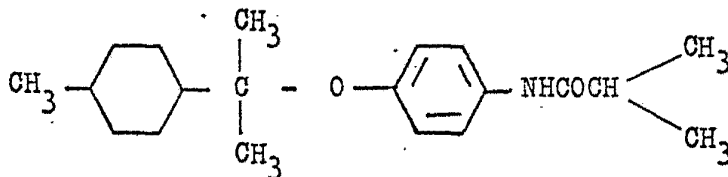
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	72,07	8,21	6,00
Encontrado:	71,72	8,30	6,33

Los compuestos de los Ejemplos 18 y 19 se produjeron empleando anhídrido isobutírico o anhídrido benzoico en lugar del anhídrido acético del Ejemplo 1.

EJEMPLO 15

25

Compuesto deseado:



30

N-Isobutiril-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

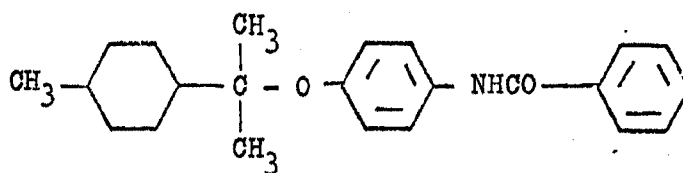
Punto de fusión: 127-128°C

Análisis elemental para  $C_{20}H_{31}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	75,67	9,84	4,41
Encontrado:	75,54	10,10	4,21

EJEMPLO 16

Compuesto deseado:



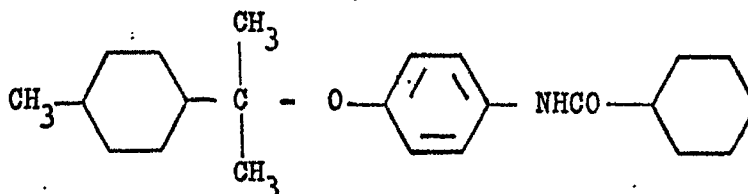
4-(p-Mentan-8-il-oxi)benzanilida

Punto de fusión: 121-122°C

Análisis elemental para  $C_{23}H_{29}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,60	8,32	3,98
Encontrado:	78,31	8,46	3,69

EJEMPLO 17



En 10 ml de una mezcla a partes iguales de tetrahydrofurano y piridina se disuelve 1 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-anilina, se añaden gota a gota 0,65 g de cloruro de ciclohexilcarbonilo a la solución enfriada con hielo y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 60 g de hielo y se agita durante 2 horas aproximadamente; los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y se recristalizan de 10 ml de etanol para dar 1,02 g de N-ciclohexilcarbonyl-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina cristalina blanca.

Punto de fusión: 171-172°C

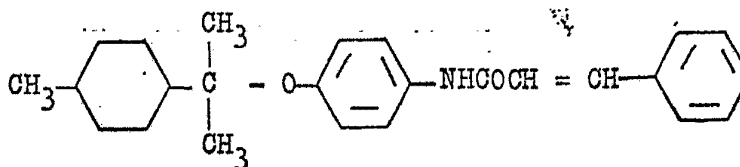
Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	77,27	9,87	3,92
Encontrado:	77,27	10,13	3,74

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 17, empleando cloruro de cinamóilo, cloruro de 1-adamantanilcarbonilo o cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en lugar del cloruro de ciclohexilcarbonilo del Ejemplo , se obtienen los compuestos de los Ejemplos 10 a 20.

EJEMPLO 18

Compuesto deseado:



N-Cinamoil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina

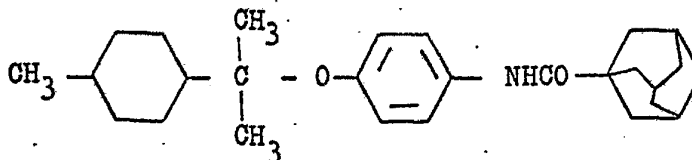
Punto de fusión: 75-76°C

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,54	8,28	3,71
Encontrado:	79,31	8,37	3,52

EJEMPLO 19

Compuesto deseado:



N-(Adamant-1-il-carbonil)-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina

Punto de fusión: 105-106°C

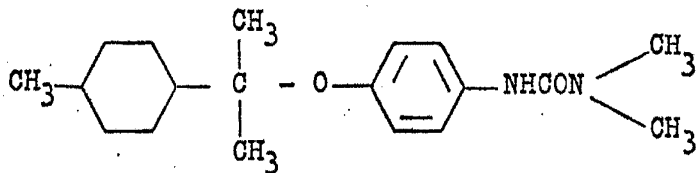
Análisis elemental para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>:

30

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,19	9,60	3,42
Encontrado:	79,32	9,64	3,26

EJEMPLO 20

Compuesto deseado:



1-[4-(p-Mentan-8-yl-oxi)fenil]-3,3-dimetilurea

Punto de fusión: 112-114°C

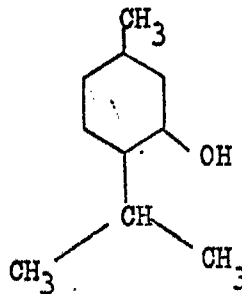
Análisis elemental para  $C_{19}H_{30}N_2O_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	71,66	9,50	3,80
Encontrado:	71,56	9,81	3,65

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, empleando otros alcoholes en lugar del p-menta-8-ol del Ejemplo 1, se obtienen derivados de anilina que se hacen reaccionar con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo o cloruro de 1-adamantanil-carbonilo por un procedimiento similar al del Ejemplo 20, para formar los compuestos de los Ejemplos 21 a 23.

EJEMPLO 21

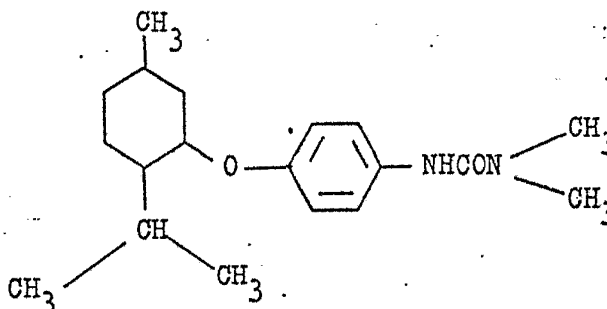
Alcohol empleado como material de partida:



Mentol

1

Compuesto deseado:



5

1-[4-(p-Mentan-3-il-oxi)fenil]-3,3-dimetilurea

Punto de fusión: 154-156°C

10

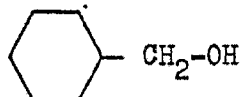
Análisis elemental para  $C_{19}H_{30}N_2O_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	71,66	9,50	8,80
Encontrado:	71,53	9,69	8,58

EJEMPLO 22

15

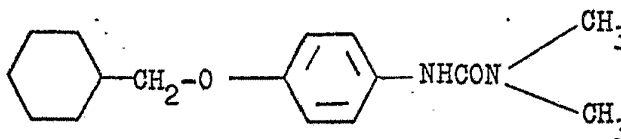
Alcohol empleado como material de partida:



Ciclohexilmetanol

20

Compuesto deseado:



25

1-(4-Ciclohexilmetoxifenil)-3,3-dimetilurea

Punto de fusión: 158-159°C

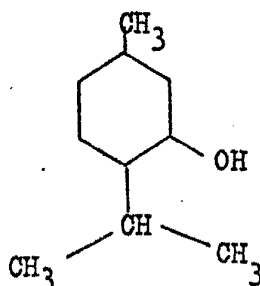
Análisis elemental para  $C_{16}H_{24}N_2O_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	69,53	8,75	10,14
Encontrado:	69,21	8,81	9,90

30

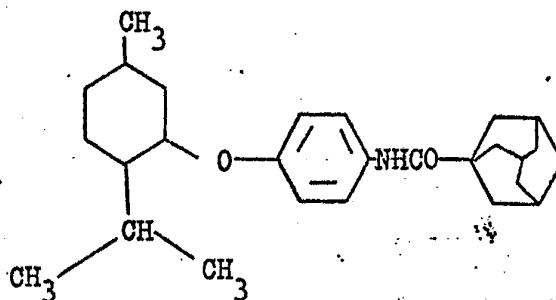
EJEMPLO 23

Alcohol empleado como material de partida:



Mentol

Compuesto deseado:



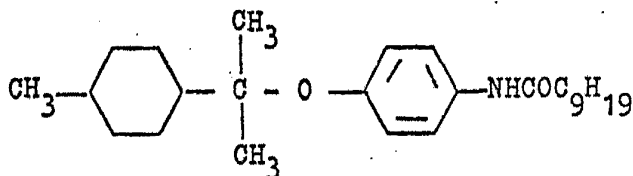
N-(Adamant-1-il-carbonil)-4-(p-mentan-3-il-oxi)anilina

Punto de fusión: 194-195°C

Análisis elemental para  $C_{27}H_{39}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,17	9,60	3,42
Encontrado:	79,40	9,86	3,37

EJEMPLO 24



En 10 ml de tetrahidrofurano anhidro se disuelven 2,0 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, se añaden 5 ml de piridina anhidra y después gota a gota 1,55 g de cloruro de N-decanóilo ( $C_9H_{19}COCl$ ) mientras se enfría la mezcla con hielo y la mezcla resultante se agita durante la noche

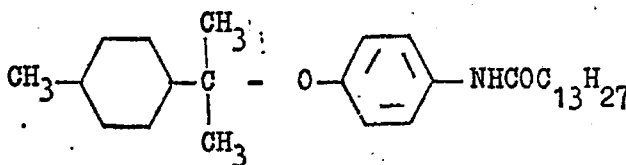
1 a la temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se vierte en 50 g de hielo se-  
guido de agitación durante unas 3 horas. Después el produc-  
to oleoso que precipita se recupera por decantación y se di-  
suelve en 100 ml de éter. La solución etérea se lava sucesi-  
vamente con ácido clorhídrico al 3 %, una solución acuosa sa-  
turada de hidrógeno-carbonato sódico y después una solución  
acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhi-  
dro y luego se destila el disolvente a presión reducida pa-  
10 ra dar 3,2 g de cristales de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-deca-  
noil-anilina. Recristalizando el producto de etanol, se obtie-  
nen cristales blancos con un punto de fusión de 31-32°C.

Análisis elemental para  $C_{26}H_{43}NO_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
15 Calculado :	77,75	10,79	3,49
Encontrado:	77,55	11,07	3,41

EJEMPLO 25



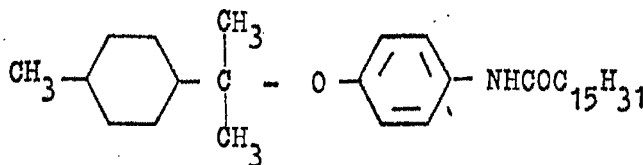
25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27 y empleando  
cloruro de miristoflo ( $C_{13}H_{27}COCl$ ) en lugar de cloruro de  
N-decanoflo, se obtiene 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-miristoil-  
anilina.

Punto de fusión: 51-52°C

Análisis elemental para  $C_{30}H_{51}NO_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
30 Calculado :	78,72	11,23	3,06
Encontrado:	78,54	11,56	2,90

EJEMPLO 26



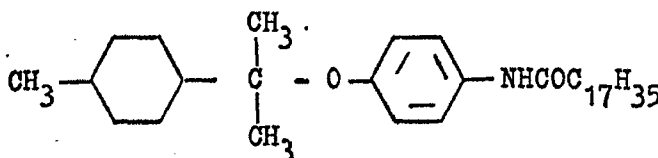
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27 y empleando cloruro de palmitoilo ( $C_{15}H_{31}COCl$ ) en lugar de cloruro de N-decanoilo, se obtiene 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-palmitoil-anilina.

Punto de fusión: 61-62°C

10 Análisis elemental para  $C_{32}H_{55}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,12	11,41	2,88
Encontrado:	79,45	11,79	2,71

EJEMPLO 27



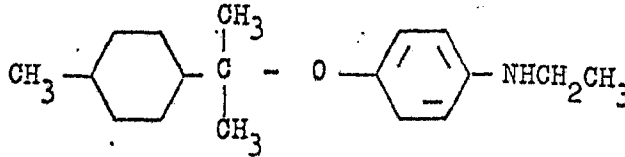
15 En 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se suspenden 2,0 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina y 4,5 g de ácido esteárico anhidro, se agregan gota a gota 5 ml de piridina anhidra agitando y enfriando con hielo y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 100 g de hielo y se agita durante unas 2 horas; los cristales blancos precipitados se recogen por filtración, se lavan tres veces con 50 ml cada vez de éter de petróleo y después se recristalizan dos veces en 25 ml de etanol para dar 3,1 g de cristales blancos de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-estearoil-anilina.

30 Punto de fusión: 72-73°C

Análisis elemental para  $C_{34}H_{59}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,47	11,57	2,73
Encontrado:	79,71	11,93	2,44

EJEMPLO 28



10 Una solución de 580 mg de 4-(p-mentan-8-il-oxi)acetanilida en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro se agrega gota a gota y agitando a una suspensión de 100 mg de hidruro de litio y aluminio en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Se añaden sucesivamente a la mezcla de reacción 0,1 ml de agua, 0,1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 0,3 ml de agua mientras se enfría y después de filtrar la materia insoluble, se destila el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y después se eluye el producto deseado empleando benceno saturado de amoniaco. El eluato se concentra a presión reducida y se destila a presión reducida para dar 300 mg de N-etil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

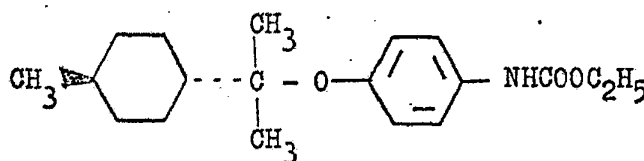
Punto de fusión: 143-145°C/0,35 mm Hg.

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO:

15

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,49	10,61	5,09
Encontrado:	78,31	10,75	5,41

EJEMPLO 29

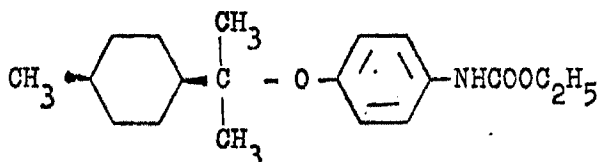


1 En una mezcla de 225 ml de piridina anhidra y 450 ml  
de tetrahidrofurano anhidro se disuelven 49,5 g de 4-(p-mentan-  
8-il-oxi)anilina (isómero cis a isómero trans = 45:55) y des-  
5 pués de agregar gota a gota 48 g de clorocarbonato de etilo  
a la solución agitada enfriada con hielo, la mezcla se agita  
durante la noche a 4°C. La mezcla de reacción se vierte en  
1 litro de agua de hielo y se extrae con 500 ml de éter. El  
extracto se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico  
10 al 4 %, agua, una solución acuosa de hidrógeno-carbonato só-  
dico y agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El  
éter se separa por destilación a presión reducida, el residuo  
formado se deja en reposo mientras se enfría con hielo y los  
cristales formados se recristalizan en cuatro veces su volu-  
men de metanol para dar 31 g de N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-  
15 8-il-oxi)anilina que contiene una gran proporción del isó-  
mero trans. Los cristales se recristalizan tres veces en  
2-3 veces su volumen de metanol para dar 14,5 g de trans-N-  
etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de fusión: 75-76°C.

20 Se confirma que la pureza del isómero trans así obte-  
nido es del 98,9 % mediante el espectro de resonancia mag-  
nética nuclear  $^{13}\text{C}$ , el espectro de absorción infrarrojo,  
el espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y el espec-  
tro de masas del producto que coinciden con los espectros  
25 del producto crudo.

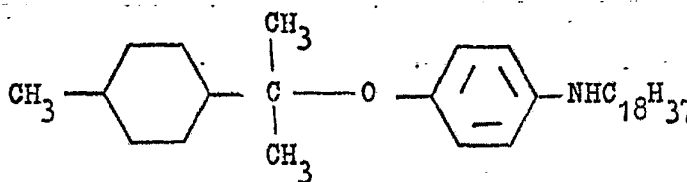
EJEMPLO 30



1 Las aguas madres formadas en la obtención de cristales de trans-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina del Ejemplo 64 se combinan, se destila el metanol a presión reducida y el residuo formado se recristaliza cuatro  
5 veces en tres veces su volumen de metanol para dar 16,2 g de cristales conteniendo metanol de cis-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina. El producto se somete a presión reducida para eliminar el metanol obteniéndose cis-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina oleosa.

10 La pureza del isómero cis así obtenida es del 80 %, según se confirma con el espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$ .

EJEMPLO 31



20 Una solución de 2,57 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-estearoil-anilina en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro se agrega gota a gota a una suspensión de 0,25 g de hidruro de litio y aluminio en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro, agitada y enfriada con hielo y después la mezcla se calienta a  
25 reflujo durante 6 horas. Después de enfriar con hielo la mezcla de reacción, se añaden sucesivamente a la mezcla agitada 0,3 ml de agua, 0,3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 1,0 ml de agua. Después de agitar de nuevo la mezcla durante unos 30 minutos, la materia insoluble se separa por filtración y el filtrado se concentra a  
30 presión reducida. El concentrado obtenido se disuelve en

1 50 ml de éter y, después de lavar la solución con una solu-  
ción acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sul-  
fato sódico anhidro. Después se destila el disolvente a  
5 presión reducida y el residuo formado se aplica a una co-  
lumna cromatográfica de gel de sílice. El producto deseado  
se eluye con benceno saturado de amoniaco y el disolvente  
se separa del eluato por destilación a presión reducida pa-  
ra dar 1,49 g de cristales de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-octa-  
decilanilina. Recristalizando el producto de etanol, se  
10 obtienen cristales blancos con un punto de fusión de 38-39°C.

Análisis elemental para  $C_{34}H_{61}NO$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,70	12,30	2,80
Encontrado:	81,49	12,73	2,85

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 66, emplean-  
do los compuestos obtenidos en los Ejemplos 27 y 28 en lugar  
de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-estearoilanilina del Ejemplo 66,  
se obtienen los compuestos de los Ejemplos 67 y 68.

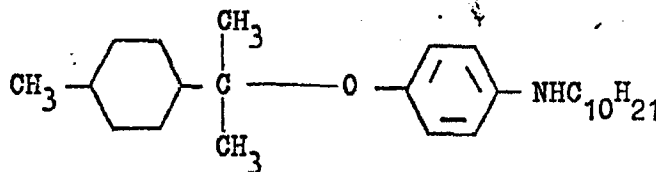
20 EJEMPLO 32

Alcohol empleado como material de partida:

4-(p-Mentan-8-il-oxi)-N-decanoilánilina

(producto obtenido en el Ejemplo 27)

Compuesto deseado:



N-Decil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina

Punto de ebullición: 172-175°C/0,2 mm Hg

30 Análisis elemental para  $C_{26}H_{45}NO$ :

1		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	80,56	11,70	3,61
	Encontrado:	80,35	12,06	3,67

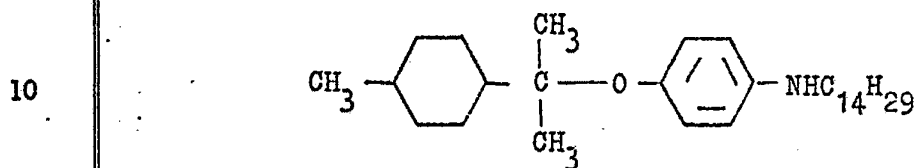
EJEMPLO 33

5 Alcohol empleado como material de partida:

4-(p-Mentan-8-il-oxi)-N-miristoil-anilina.

(producto obtenido en el Ejemplo 25).

Compuesto deseado:



4-(p-Mentan-8-il-oxi)-N-tetradecilanilina.

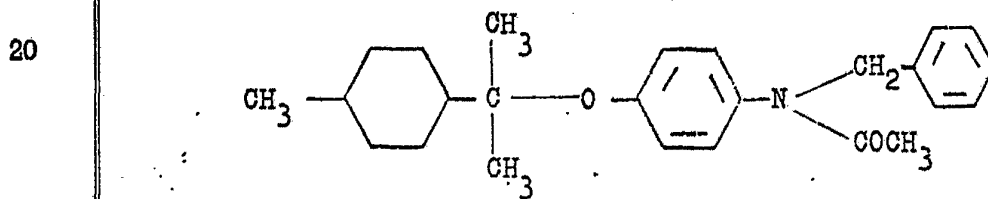
Punto de ebullición: 195-200°C/0,25 mm Hg

Análisis elemental para C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>NO:

15

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,20	12,04	3,16
Encontrado:	81,01	12,40	3,17

EJEMPLO 34



25 En 20 ml de etanol anhidro se disuelve 1 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)acetanilida y, después de agregar 0,4 g de ter-butóxido potásico y 0,6 g de bromuro de bencilo, la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se trata con diclorometano y agua. La capa de diclorometano formada se separa, se lava con agua y después con

30

1 una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro. El disolvente se destila a presión  
reducida y el producto oleoso obtenido se aplica a una colum-  
na cromatográfica de gel de sílice. El producto deseado se  
5 eluye con benceno saturado de amoníaco, se destila el disol-  
vente del eluato a presión reducida y el material siruposo  
obtenido se destila a presión reducida para dar 1,15 g de N-  
bencil-4-(p-mentan-8-il-oxi)acetanilida.

Punto de ebullición: 195-200°C/0,6 mm Hg

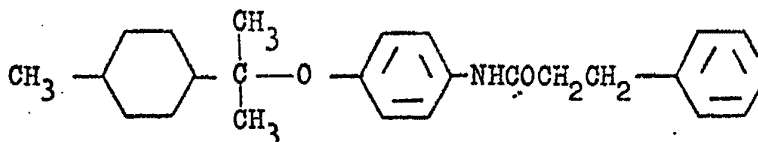
10

Análisis elemental para  $C_{25}H_{33}NO_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,11	8,76	3,69
Encontrado:	79,49	8,96	3,94

EJEMPLO 35.

15



20

En 20 ml de etanol anhidro se disuelven 750 mg de la  
N-cinamoil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina obtenida en el Ejem-  
plo 21 y, después de agregar 350 mg de paladio al 10 % en  
carbón, la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno hasta  
que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Después  
de filtrar el paladio en carbón, se destila el disolvente a  
presión reducida y el residuo formado se recristaliza en  
25 etanol al 85 % para dar 0,7 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-(3-  
fenilpropionil)anilina cristalina blanca.

Punto de fusión: 96-97°C

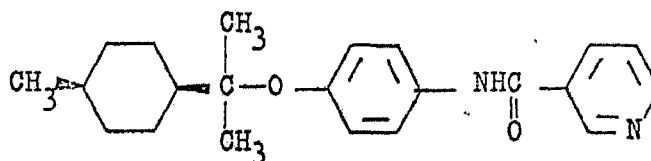
Análisis elemental para  $C_{25}H_{33}NO_2$ :

30

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,11	8,76	3,69
Encontrado:	78,99	8,91	3,68

1

EJEMPLO 36



5

A una solución de 1,6 g de ácido nicotínico y 1,31 g de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota 1,4 g de clorocarbonato de etilo mientras se agita y enfría. A la solución formada se añade gota a gota una solución de 2,5 g de cis-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina en 20 ml de cloruro de metileno. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura para que se produzca la reacción, se vierte la mezcla de reacción en agua de hielo. La capa orgánica formada se lava sucesivamente con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo formado se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice. El producto deseado se eluye empleando cloroformo y el disolvente se separa del eluato por destilación. Cuando se recrystaliza el residuo de etanol, se obtienen 2,3 g de cristales blancos de cis-4-(p-mentan-8-il-oxi)-N-nicotinoil-anilina.

10

15

20

Punto de fusión: 122-123°C

Análisis elemental para  $C_{22}H_{28}N_2O_2$ :

25

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	74,96	8,01	7,95
Encontrado:	74,53	7,98	7,99

EJEMPLO 37

Tabletas

30

Se prepara un millar de tabletas para uso oral, conte-

1 niendo cada uno de ellas 100 mg de 1- [4-(p-mentan-8-il-oxi)fenil] piperidina, a partir de los siguientes ingredientes:

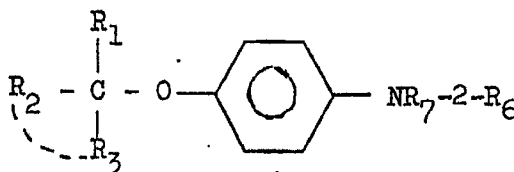
1- [4-(p-mentan-8-il-oxil)fenil] piperidina	100 g
metilcelulosa, Farmacopea Japonesa	6,5 g
5 lactosa	25 g
talco	5 g
estearato cálcico	3,5 g

10 La 1- [4-(p-mentan-8-il-oxi)fenil]piperidina se grana con una solución acuosa al 7,5 % en peso/volumen de metilcelulosa, se pasa por un tamiz del nº 8 y se seca cuidadosamente. Los gránulos secos se pasan por un tamiz del nº 12, se mezclan con el talco, la lactosa y el estearato y se comprimen en tabletas.

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

REIVINDICACIONES

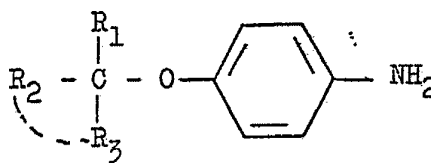
1. Un método de producción de un éter aminofenilico representado por la fórmula:



25 donde R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sub>2</sub> 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; R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo in-

30

1 inferior y  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo ami-  
no, un grupo alquilo de 1 a 19 átomos de carbono, un grupo  
ciclohexilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo  
5 aralqueniilo, 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  
hidrocarburo puenteado;  $R_2$  y  $R_3$  unidos pueden formar con  
el átomo de carbono adyacente un anillo de ciclohexano que  
10 puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo in-  
ferior; Z es  $-CO-$  ó  $-CH_2-$  y  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o  
un grupo alquilo inferior; cuyo procedimiento comprende:  
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula  $R_6\text{COOH}$  o un derivado reactivo  
del mismo;

- b) si se desea, hacer reaccionar el compuesto resultante  
con un haluro de alquilo inferior, ó  
20 c) si se desea, someter a reacción de reducción el produc-  
to de la etapa anterior.

2. Un método según la reivindicación 1, donde Z  
es  $CO$ .

25 3. Un método según la reivindicación 1, donde Z  
es  $-CH_2-$ .

4. 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 ETTER AMINOFENILICO.

1

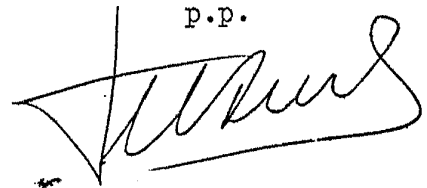
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y tres páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 12 junio 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30