



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	48 1505	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	12 junio 1.979	

DIVISIONAL II

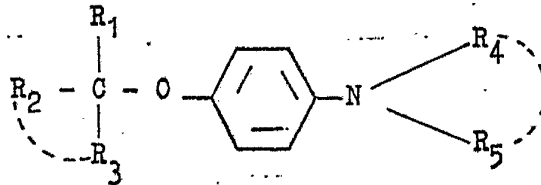
PATENTE DE INVENCION

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

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
	C07C 93/14//A61K 31/35	476.458 del 26.12.1978
44 TITULO DE LA INVENCION		
UN METODO DE PREPARACION DE UN ETER AMINOFENILICO.		
71 SOLICITANTE (S)		
YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 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.		

RESUMEN DE LA INVENCION

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

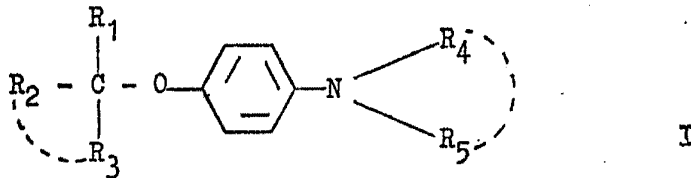


donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R₂ representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, un grupo alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo bencilo; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior; R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxycarbonilo inferior y R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo de fórmula -COR₆ o -CH₂R₆ (donde R₆ 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, R₂ y R₃ 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 R₄ y R₅ 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:

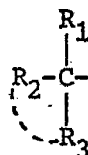


15 donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-
lo inferior; R_2 representa un grupo ciclohexilo que puede
estar sustituido con grupos alquilo inferior, un grupo alqui-
lo de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo
20 bencilo; R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo 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 alcoxicarboni-
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 aralquenilo, 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 aminofenólicos de fórmula I, el radical representado por R_2-C contiene un ciclohexano



disustituido, 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, 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, etoxicarbonilo, 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, piperazinilo, morfolino, etc. Además, como "grupo hidrocarburo puenteado" podemos citar, por ejemplo, los grupos biciclono-

15

20

25

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-
genosulfónico, 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
10 médico de la arteriosclerosis, por ejemplo las enfermedades
cardiacas 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.

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-
mipurificada que contenía 1,5 % de colesterol y 0,5 % de
15 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 %
de metilcelulosa. Después de mantenerlos en ayunas durante
una noche, los animales se anestesiaron con éter, se les
20 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
se encuentran en las siguientes tablas. Además, se determi-
25 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).

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 con- 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) **

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA II

Compuesto	Dosis (mg/ kg/día)	Colesterol LAD/coleste- rol de LMBD + LBD)** (control = 1)
5 Compuesto conocido, U-41.792	25	19,7
Compuestos de la invención (Ej. n°)		
1	100	45
18	25	30,7
10 19	25	33
31	25	47,3
47	25	47,7
53	100	66
54	25	39,3
15 55	25	32,4
63	25	34
70	25	23
71	25	35,3
72	25	26,3

20

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



25

** LMBD: lipoproteína de muy baja densidad

LBD : lipoproteína de baja densidad.

EXPERIMENTO 2

30

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 suero 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.

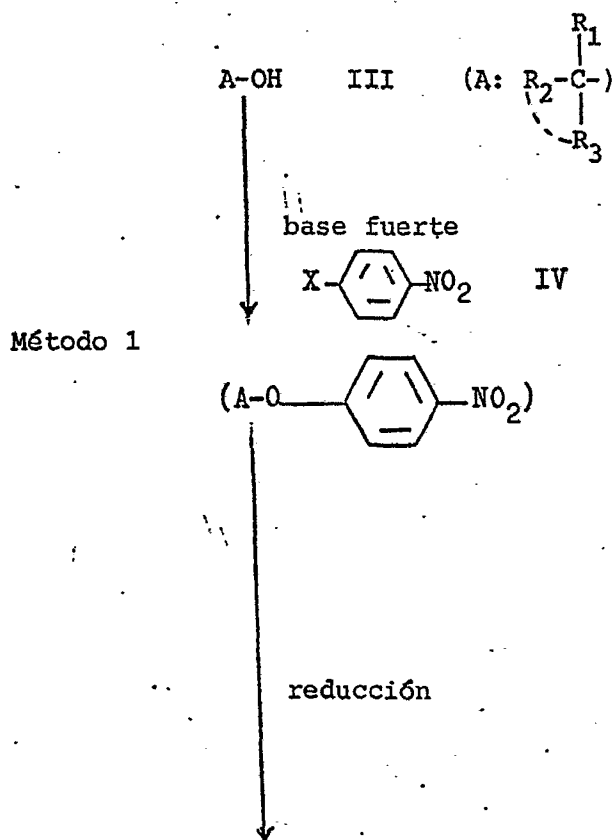
10 Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden prepararse por diversos métodos y, por ejemplo, pueden prepararse por los métodos 1 a 5 indicados en los siguientes esquemas de reacción.

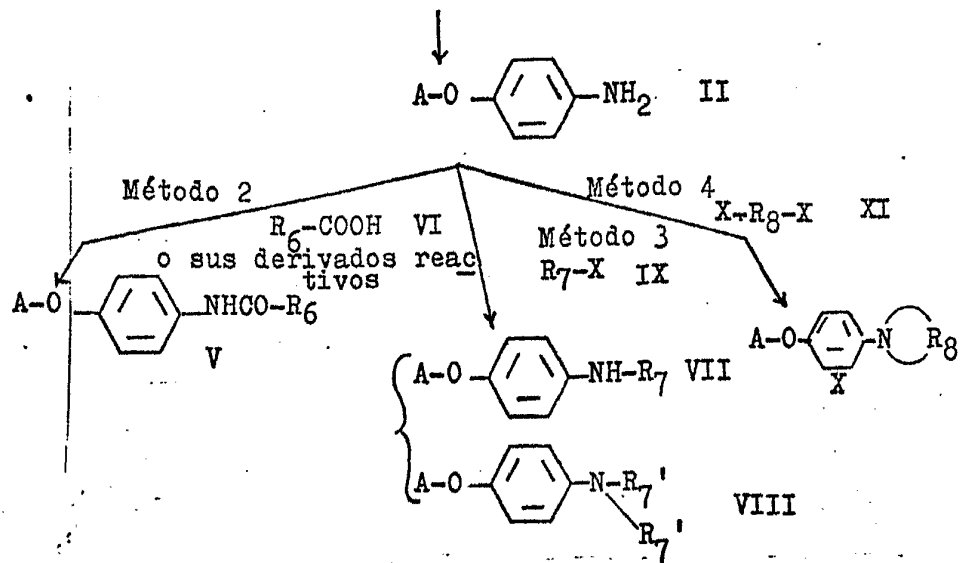
15

20

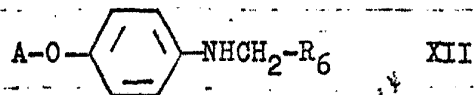
25

30





Método 5 - reducción

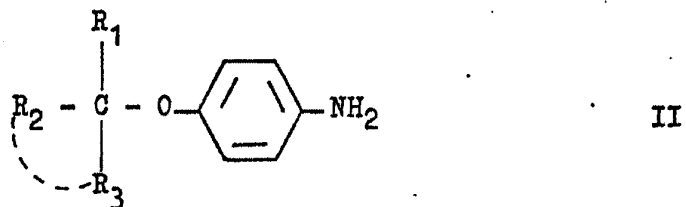


Así, los compuestos de fórmula I de esta invención incluyen los compuestos de fórmulas II, V, VII, VIII, X y XII.

Los cinco métodos esquematizados están descritos con detalle a continuación.

Método 1

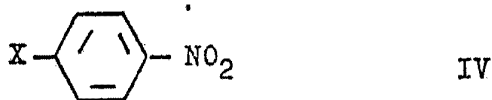
En esta invención, los compuestos de fórmula II



donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente, pueden obtenerse por reacción del alcohol de fórmula III



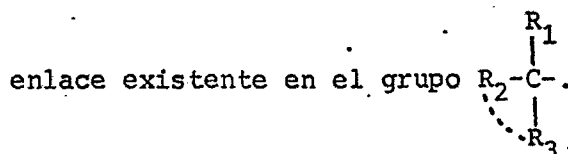
1 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
y el p-halógeno-nitrobenceno de fórmula IV



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-halogenonitrobenceno de fórmula IV.

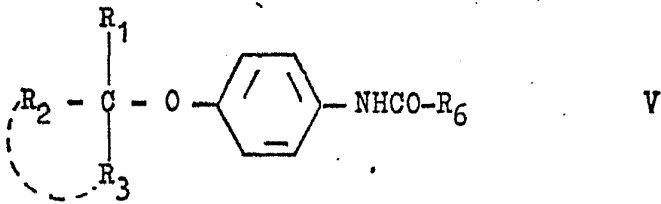
La reducción puede efectuarse por cualquier método habitual, por ejemplo por reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno, empleando como catalizador níquel Raney, platino, paladio, etc, o por reducción en condiciones ácidas empleando un metal como hierro, cinc, estaño, etc. La reducción catalítica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



Método 2

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

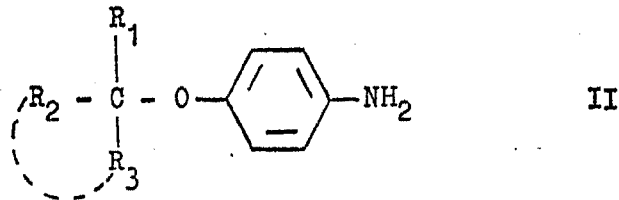
1



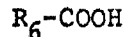
5

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 diciclohexilcarbodiimida. 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.

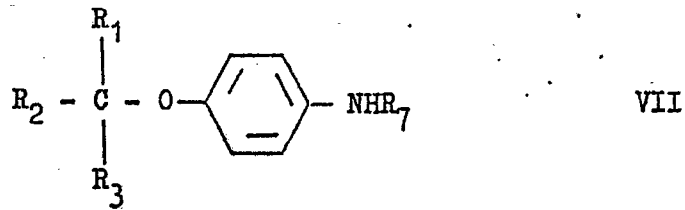
25

Método 3

30

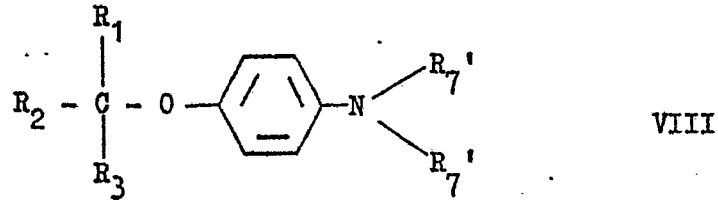
En esta invención, los compuestos de fórmula II

1



5

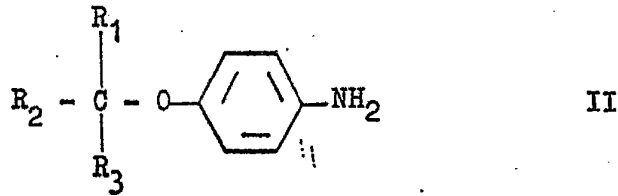
o de fórmula VIII



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.

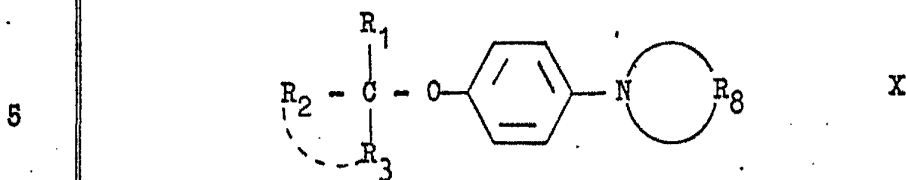
25

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

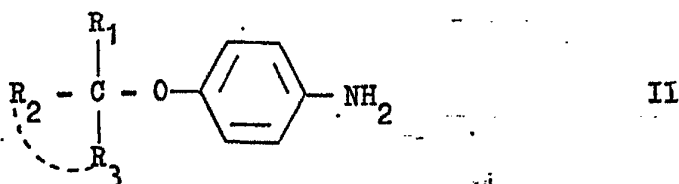
1 Método 4

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

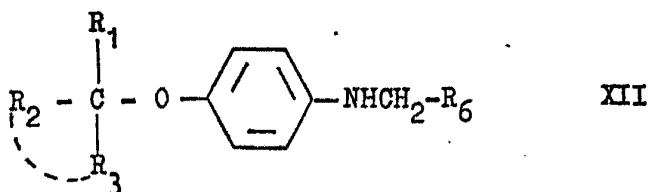


donde R₈ y X tienen el significado dado anteriormente, en las condiciones de reacción descritas en el Método 3.

Método 5

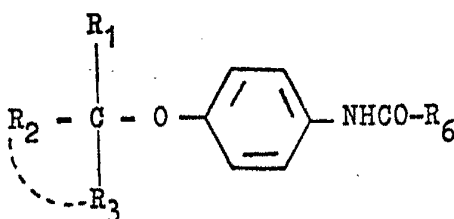
En esta invención, el compuesto de fórmula XII

20



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

25

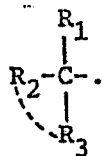


30

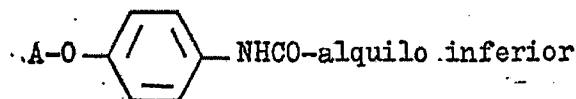
1 empleando un agente reductor como hidruro de litio y alumi-
nio, diborano, etc, en un disolvente orgánico como tetrahi-
drofurano, éter, etc, preferiblemente calentando.

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

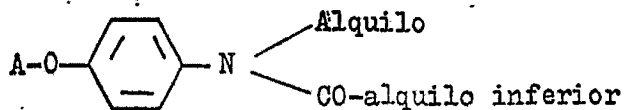
Además, en las fórmulas siguientes, A representa



1) :

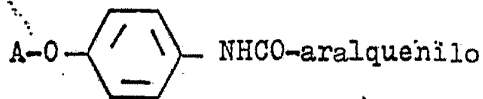


alquil-X (las mismas condiciones que en el Método 3)

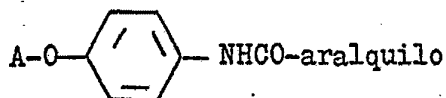


20 donde X tiene el significado dado anteriormente.

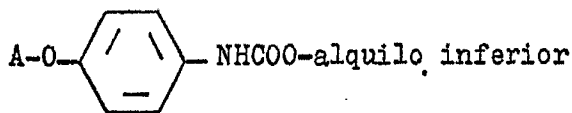
2)



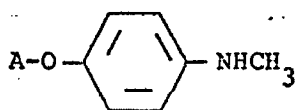
reducción catalítica (las mismas condiciones que en el Método 1)



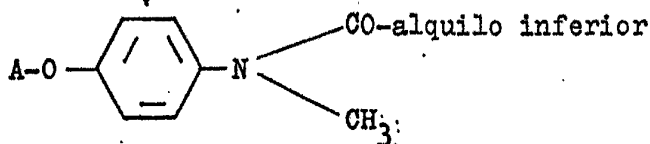
3)



reducción (las mismas condiciones que en el Método 5)



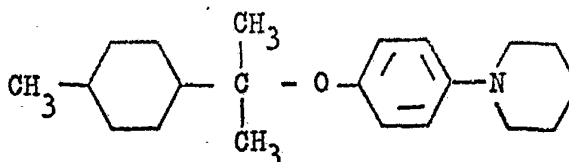
alquilo inferior-COOH o sus derivados reactivos (las mismas condiciones que en el Método 2)



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.

EJEMPLO 1



10
15
20
25
A 150 ml de etanol anhidro se añaden sucesivamente 6,2 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, 7 g de carbonato potásico anhidro y 5,75 g de 1,5-dibromopentano y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se separa el disolvente por destilación a presión reducida y se agregan al residuo 200 ml de diclorometano y 150 ml de agua. Se separa la capa de diclorometano, se lava con agua y después con una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice. Después se eluye el producto deseado empleando benceno saturado de amoniaco y a continuación el disolvente se separa por destilación a presión reducida del eluato para dar 5,77 g de 1-[4-(p-mentan-8-il-oxi)fenil]piperidina cristalina. Cuando el producto se recristaliza de etanol, se obtienen cristales blancos con un punto de fusión de 53-54°C.

Análisis elemental para C₂₁H₃₃NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,95	10,54	4,44
Encontrado:	79,90	10,83	4,37

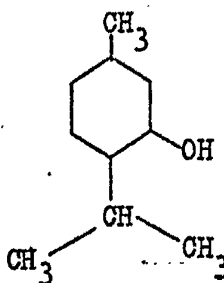
30
Empleando otros alcoholes, se obtienen derivados de

1 anilina que se hacen reaccionar con 1,5-dibromopentano por
un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para formar los
compuestos de los Ejemplos 2 a 16.

5

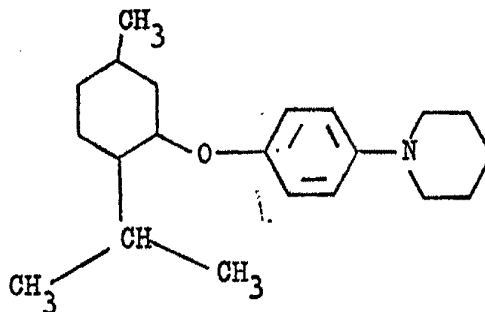
EJEMPLO 2

Alcohol empleado como material de partida



Mentol

Compuesto deseado:



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

Punto de fusión: 93-94°C

Análisis elemental para C₂₁H₃₃NO:

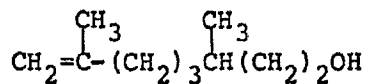
25

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,95	10,54	4,44
Encontrado:	79,91	10,75	4,41

EJEMPLO 3

Alcohol empleado como material de partida:

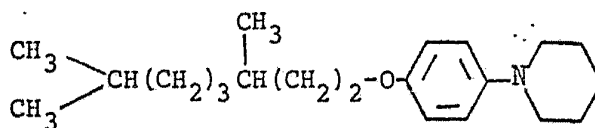
30



3,7-Dimetil-7-octen-1-ol

1

Compuesto deseado:



5

1-[4-(3,7-Dimetiloxiloxi)fenil]piperidina

Punto de ebullición: 174-178°C/0,4 mm Hg

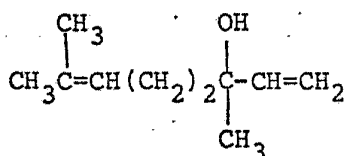
Análisis elemental para C₂₁H₃₅NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,44	11,11	4,41
Encontrado:	79,40	11,43	4,19

10

EJEMPLO 4

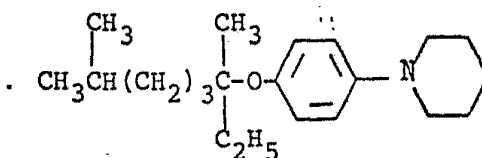
Alcohol empleado como material de partida



15

3,7-Dimetil-3-oxi-1,6-octadieno

Compuesto deseado:



20

N-[4-(3,7-Dimetiloxiloxi)fenil]piperidina

Punto de ebullición: 174-176°C/0,5 mm Hg

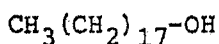
Análisis elemental para C₂₁H₃₅NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,44	11,11	4,41
Encontrado:	79,74	11,23	4,13

25

EJEMPLO 5

Alcohol empleado como material de partida:

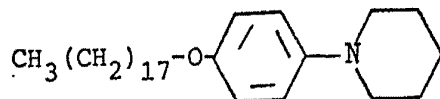


Octadecanol

30

1

Compuesto deseado:



5

N-(4-Octadecaniloxifenil)piperidina

Punto de fusión: 54-55°C

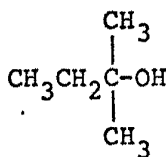
Análisis elemental para C₂₉H₅₁NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,06	11,96	3,26
Encontrado:	80,92	12,27	3,00

10

EJEMPLO 6

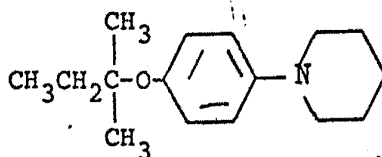
Alcohol empleado como material de partida:



15

1,1-Dimetilpropanol

Compuesto deseado:



20

N-[4-(1,1-Dimetilpropoxi)fenil]piperidina

Punto de ebullición: 120-122°C/1 mm Hg

Análisis elemental para C₁₆H₂₅NO;

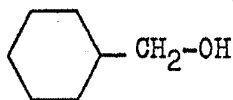
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	77,68	10,19	5,66
Encontrado:	77,32	10,24	5,39

25

30

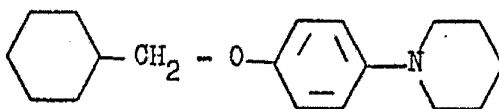
EJEMPLO 7

Alcohol empleado como material de partida:



Ciclohexilmetanol

Compuesto deseado:



N-[4-(Ciclohexilmetoxi)fenil]piperidina

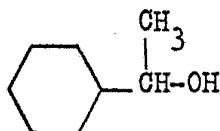
Punto de fusión: 63-64°C

Análisis elemental para $C_{18}H_{27}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,07	9,95	5,12
Encontrado:	78,88	10,22	5,00

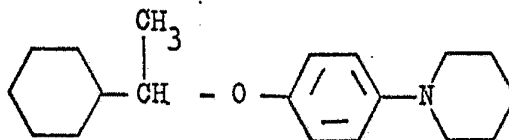
EJEMPLO 8

Alcohol empleado como material de partida:



1-Ciclohexiletanol

Compuesto deseado:



N-[4-(1-Ciclohexiletoxi)fenil]piperidina

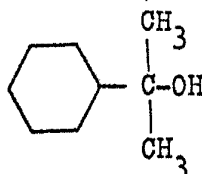
Punto de ebullición: 147-148°C/0,3 mm Hg

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,39	10,17	4,87
Encontrado:	79,28	10,51	4,87

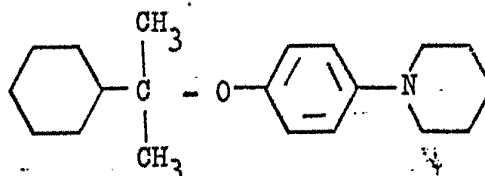
EJEMPLO 9

Alcohol empleado como material de partida:



1-Ciclohexil-1-metiletanol

Compuesto deseado:



N-[4-(1-Ciclohexil-1-metiletoksi)fenil]piperidina

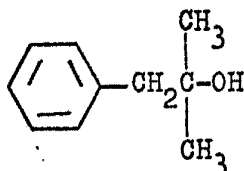
Punto de fusión: 66-67°C

Análisis elemental para $C_{20}H_{31}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,68	10,36	4,65
Encontrado:	79,54	10,58	4,41

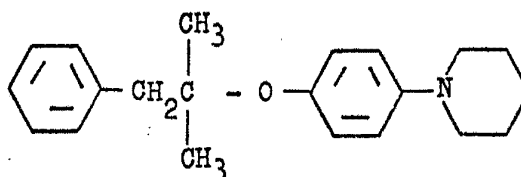
EJEMPLO 10

Alcohol empleado como material de partida:



1-Bencil-1-metiletanol

Compuesto deseado:



N-[4-(α,α -Dimetilfenetiloxi)fenil]piperidina

1

Punto de fusión: 68-69°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{27}NO$:

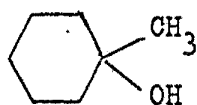
5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,51	8,79	4,53
Encontrado:	81,33	8,95	4,52

EJEMPLO 11

Alcohol empleado como material de partida:

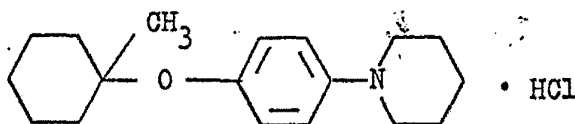
10



1-Metilciclohexanol

Compuesto deseado:

15



Hydrocloruro de N-[4-(1-metilciclohexiloxi)fenil]piperidina

Punto de fusión: 150-151°C

Análisis elemental para $C_{18}H_{28}NOCl$:

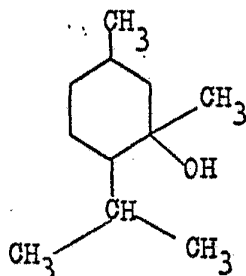
20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	69,77	9,11	4,52
Encontrado:	69,39	9,42	4,64

EJEMPLO 12

Alcohol empleado como material de partida:

25

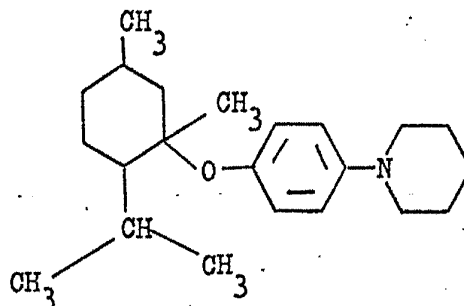


3-Metilmentol

30

1

Compuesto deseado:



5

N-[4-(3-Metil-p-mentan-3-il-oxi)fenil]piperidina

Punto de ebullición: 140-145°C/0,3 mm Hg

10

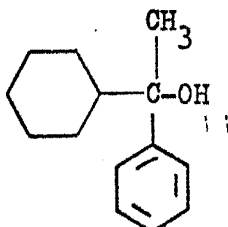
Análisis elemental para $C_{22}H_{35}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	80,19	10,71	4,25
Encontrado:	80,14	10,42	3,92

EJEMPLO 13

15

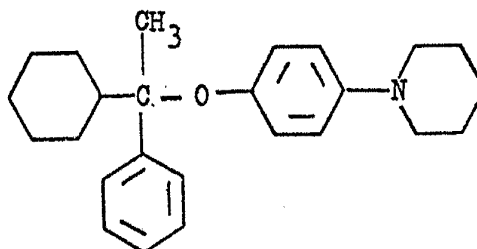
Alcohol empleado como material de partida:



20

Alcohol α -ciclohexil- α -metilbencílico

Compuesto deseado:



25

N-[4-(α -Ciclohexil- α -metilbenciloxi)fenil]piperidina

Punto de ebullición: 178-183°C/0,25 mm Hg

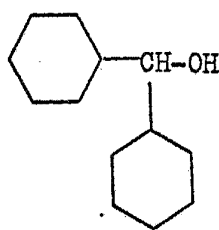
30

Análisis elemental para $C_{25}H_{33}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	82,60	9,15	3,85
Encontrado:	82,66	9,35	3,65

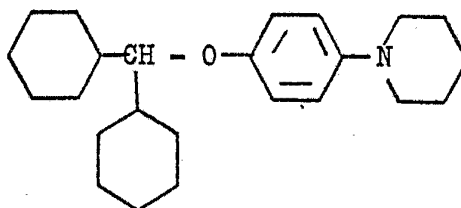
EJEMPLO 14

Alcohol empleado como material de partida:



Diciclohexilmetanol

Compuesto deseado:



N-(4-Diciclohexilmetoxifenil)piperidina

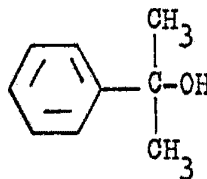
Punto de fusión: 57-58°C

Análisis elemental para C₂₄H₃₇NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,07	10,49	3,94
Encontrado:	81,16	10,83	3,73

EJEMPLO 15

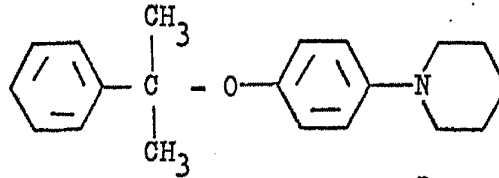
Alcohol empleado como material de partida:



Alcohol α, α -dimetilbencílico

30

Compuesto deseado:



N-[4-(α,α -Dimetilbenciloxi)fenil] piperidina

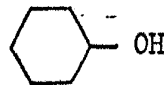
Punto de fusión: 92-93°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{25}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,35	8,53	4,74
Encontrado:	81,09	9,69	4,98

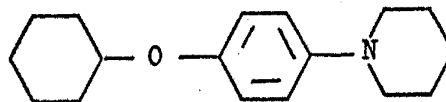
EJEMPLO 16

Alcohol empleado como material de partida:



Ciclohexanol

Compuesto deseado:



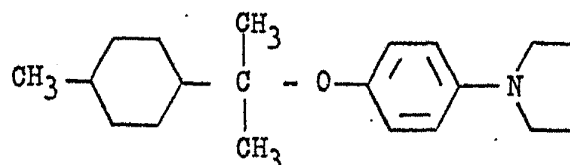
N-(4-Ciclohexiloxifenil)piperidina

Punto de fusión: 50-51°C

Análisis elemental para $C_{17}H_{25}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,72	9,71	5,40
Encontrado:	78,51	9,92	5,56

EJEMPLO 17



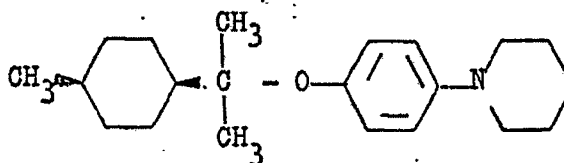
A 50 ml de etanol anhidro se agregan sucesivamente

1 1,23 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, 1,4 g de carbonato
potásico anhidro y 1,1 g de 1,4-dibromobutano y la mezcla se
calienta a reflujo durante 42 horas. Después el producto de
reacción se somete a los procesos de extracción y purifica-
5 ción del Ejemplo 31 para dar 1,1 g de N-[4-(p-mentan-8-il-
oxi)fenil]pirrolidina cristalina. Cuando el producto se recristaliza
de etanol, se obtienen cristales blancos con un punto de fu-
sión de 92-93°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{31}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,68	10,36	4,65
Encontrado:	79,43	10,65	4,37

EJEMPLO 18



A 150 ml de etanol anhidro se añaden sucesivamente
30 g de cis-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, 25,2 g de carbona-
to potásico anhidro y 33,5 g de 1,5-dibromopentano y la mez-
cla se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de en-
fríar la mezcla de reacción, se destila el disolvente a pre-
sión reducida y al residuo se añaden 500 ml de diclorometano
y 500 ml de agua. Se separa la capa de diclorometano por
decantación, se lava con agua y después con una solución
acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico an-
hidro. El disolvente se separa por destilación a presión
reducida y el residuo formado se aplica a una columna cromatográfica
de gel de sílice. Después se eluye el producto deseado empleando
benceno saturado de amoníaco y el disolvente del eluato se separa
por destilación a presión reducida para

20

25

30

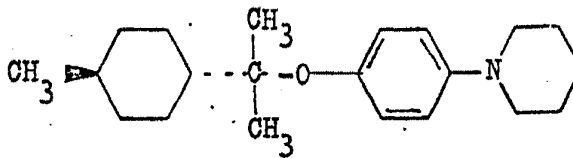
1 dar 23 g de cis-1-[4-(p-mentan-8-il-oxi)fenil]piperidina.
Cuando el producto se recristaliza de etanol, se obtienen
cristales blancos con un punto de fusión de 78-79°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{33}NO$:

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,95	10,54	4,44
Encontrado:	79,83	10,98	4,36

EJEMPLO 19



15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 y empleando
trans-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina en lugar de cis-4-(p-men-
tan-8-il-oxi)anilina, se obtienen cristales de trans-1-[4-
(p-mentan-8-il-oxi)fenil]piperidina.

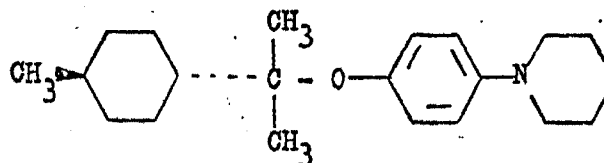
Punto de fusión: 62-63°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{33}NO$:

20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	79,95	10,54	4,44
Encontrado:	80,00	10,87	4,39

EJEMPLO 20



25 En 47 ml de una solución de hidróxido potásico 1N
en etanol al 95 % se disuelven 2,1 g de trans-N-etoxicarbonil-
4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina y la solución se calienta a re-
flujo durante 6 horas. Después el etanol se separa por des-
tilación a presión reducida de la mezcla de reacción y al
30 residuo formado se añaden 50 ml de éter y 50 ml de agua, se-

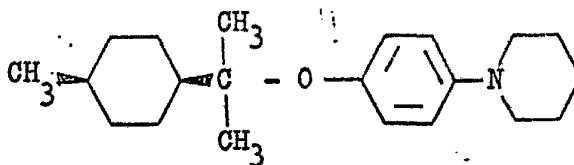
1 guido de extracción con éter. El extracto se lava con agua
y después con una solución acuosa de cloruro sódico, se se-
ca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila el éter de
5 la mezcla de reacción para dar 1,75 g de trans-4-(p-mentan-
8-il-oxi)anilina.

A 50 ml de etanol anhidro se añaden 1,7 g del produc-
to junto con 2 g de carbonato potásico anhidro y 1,7 g de
1,5-dibromopentano y la mezcla se calienta a reflujo duran-
te 16 horas. Tratando el producto de reacción como en el
10 Ejemplo 48, se obtienen 0,95 g de cristales de trans-1-[4-
(p-mentan-8-il-oxi)fenil]piperidina.

Punto de fusión: 62-63°C.

El espectro de absorción infrarrojo, el espectro de
15 resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C) y el espectro de ma-
sas de los cristales coinciden con los espectros de los
cristales obtenidos en el Ejemplo 49.

EJEMPLO 21

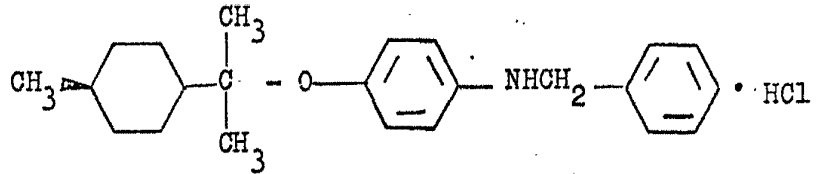


25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50 y emplean-
do cis-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina en lu-
gar de trans-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina,
se obtienen cristales de cis-1-[4-(p-mentan-8-il-oxi)fenil]
piperidina.

Punto de fusión: 78-79°C

30 El espectro de absorción infrarrojo, el espectro de
resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C) y el espectro de ma-
sas de los cristales coinciden bien con los de los crista-
les obtenidos en el Ejemplo 18.

EJEMPLO 31

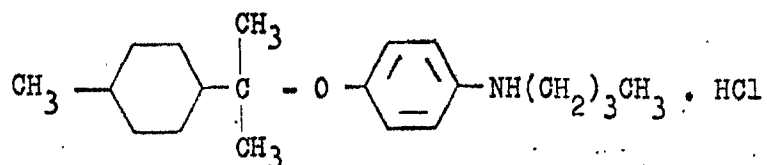


A 100 ml de etanol anhidro se añaden sucesivamente 2,5 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, 1,4 g de carbonato potásico anhidro y 1,7 g de bromuro de bencilo y después de hacer reaccionar durante 4 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo durante 40 horas. Después la mezcla de reacción se somete a los procesos de extracción y purificación del Ejemplo 31 para dar 0,95 g de N-bencil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina oleosa. El producto se disuelve en 25 ml de éter anhidro y después de agregar 1 ml de ácido clorhídrico 5N con enfriamiento, la mezcla se deja enfriar para dar 0,8 g de hidrocioruro de N-bencil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina. Cuando el hidrocioruro producido se recristaliza de una mezcla de diclorometano y acetato de etilo, se obtiene un producto blanco cristalino con un punto de fusión de 137-138°C.

Análisis elemental para $C_{23}H_{32}NOCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	73,87	8,63	3,75
Encontrado:	73,55	8,72	3,54

EJEMPLO 32



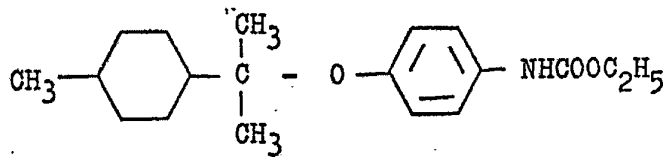
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 y empleando 1-bromobutano en lugar de bromuro de bencilo, se obtiene hidrocioruro de N-butil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de fusión: 138-139°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{34}NOCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	70,66	10,08	4,12
Encontrado:	70,46	10,28	3,91

EJEMPLO 33



En 50 ml de piridina anhidra se disuelven 5 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina y después se agregan gota a gota 4 ml de clorocarbonato de etilo a la solución agitada y enfriada con hielo. Después de agitar la mezcla durante la noche a 4°C, la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua de hielo y el producto oleoso formado se extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico al 2 %, agua y después una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y los cristales formados se recrystalizan en 20 ml de metanol para dar 3,5 g de N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina cristalina blanca.

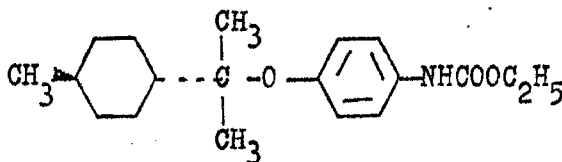
Punto de fusión: 65-66°C

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}NO_3$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	71,44	9,15	4,38
Encontrado:	71,46	9,37	4,54

Además, recrystalizando las aguas madres, se obtienen otros 1,5 g del producto deseado.

EJEMPLO 34



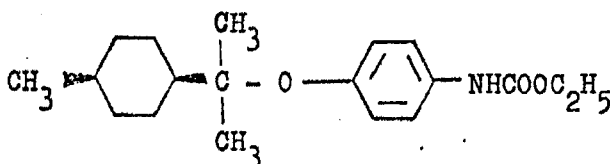
En una mezcla de 40 ml de piridina anhidra y 100 ml de diclorometano anhidro se disuelven 21 g de trans-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina y después se añaden gota a gota 18,5 g de clorocarbonato de etilo a la solución agitada y enfriada con hielo. Después de agitar la mezcla durante la noche a 4°C, la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua de hielo y se recupera la capa de diclorometano formada. La capa acuosa se extrae de nuevo con 80 ml de diclorometano y el extracto se combina con la solución de diclorometano recuperada previamente y la mezcla se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico al 2 %, agua y después una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se separa el disolvente por destilación a presión reducida y los cristales formados se recrystalizan en 80 ml de etanol para dar 19,5 g de trans-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina.

Punto de fusión: 76-77°C

Análisis elemental para C₁₉H₂₉NO₃:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	71,44	9,15	4,38
Encontrado:	71,87	9,43	4,35

EJEMPLO 35



Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 25


1 y empleando cis-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina en lugar de
trans-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, se obtiene cis-N-etoxi-
carbonil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina que contiene metanol
de cristalización.

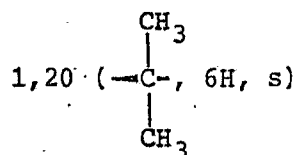
5 Secando el producto a presión reducida para separar el
metanol, se obtiene cis-N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-il-
oxi)anilina en forma de producto oleoso.

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}NO_3$:

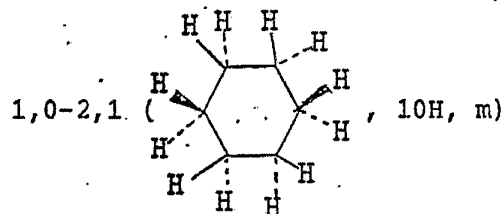
	C (%)	H (%)	N (%)
10 " Calculado :	71,44	9,1	4,36
Encontrado:	71,15	9,37	4,36

" Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) (pa-
trón interno de TMS):

15 δ (ppm): 0,99 (CH_3 -, 3H, d)



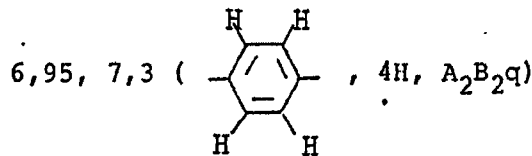
$1,30$ (CH_3-CH_2-O- , 3H, t)



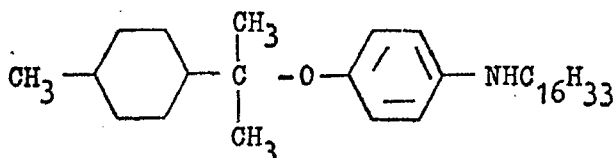
$4,24$ (CH_3-CH_2-O- , 2H, q)

$6,72$ (NHCO-, 1H, s)

30



EJEMPLO 35



A 100 ml de etanol anhidro se añaden sucesivamente 2,0 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, 1,2 g de carbonato potásico anhidro y 2,6 g de bromuro de hexadecilo (C₁₆H₃₃Br) y la mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se separa por destilación a presión reducida, el residuo se disuelve en 160 ml de diclorometano y 100 ml de agua y se separa la capa de diclorometano. La solución diclorometánica se lava con agua y después con una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después 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 benceno saturado de amoniaco y el disolvente se separa por destilación del eluato a presión reducida para dar 1,6 g de N-hexadecil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina. Recristalizando el producto en acetato de etilo, se obtienen cristales blancos con un punto de fusión de 42-43°C.

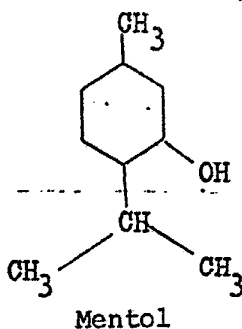
Análisis elemental para C₃₂H₅₇NO:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,46	12,18	2,97
Encontrado:	81,20	12,42	2,69

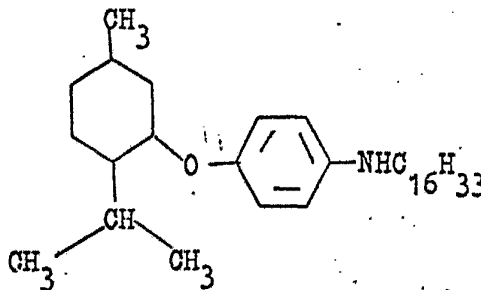
1 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 1
y empleando otros alcoholes en lugar del p-mentan-8-ol del
Ejemplo 1, se obtienen derivados de anilina que se hacen
5 reaccionar con bromuro de hexadecilo por un procedimiento
similar al del Ejemplo , para formar los compuestos de los
Ejemplos a .

EJEMPLO 36

Alcohol empleado como material de partida:



15 Compuesto deseado:



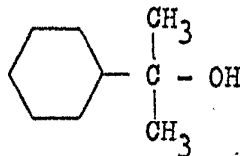
Punto de fusión: 43-44°C

25 Análisis elemental para $C_{32}H_{57}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,46	12,18	2,97
Encontrado:	81,68	12,53	3,13

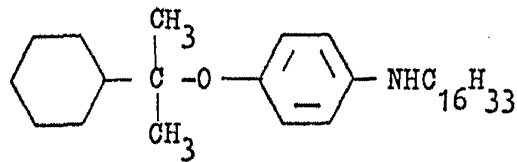
EJEMPLO 37

Alcohol empleado como material de partida:



1-Ciclohexil-1-metiletanol

Compuesto deseado:



4-(1-Ciclohexil-1-metiletoksi)-N-hexadecilanilina

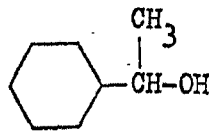
Punto de fusión: 31-32°C

Análisis elemental para $C_{31}H_{55}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,32	12,11	3,06
Encontrado:	81,00	12,65	3,17

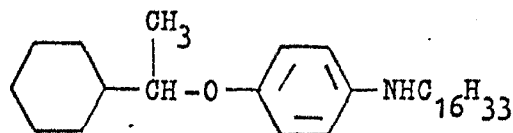
EJEMPLO 38

Alcohol empleado como material de partida:



1-Ciclohexiletanol

Compuesto deseado:



4-(1-Ciclohexiletoksi)-N-hexadecilanilina

Punto de fusión: 32-33°C

Análisis elemental para $C_{30}H_{53}NO$:

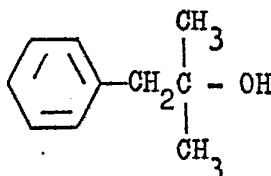
1

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	81,19	12,04	3,16
Encontrado:	81,15	12,55	3,16

EJEMPLO 39

5

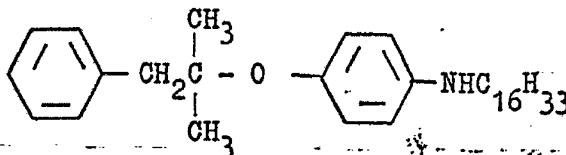
Alcohol empleado como material de partida:



1-Bencil-1-metiletanol

10

Compuesto deseado:



N-Hexadecil-4-(α,α -dimetilfenetiloxi)anilina

15

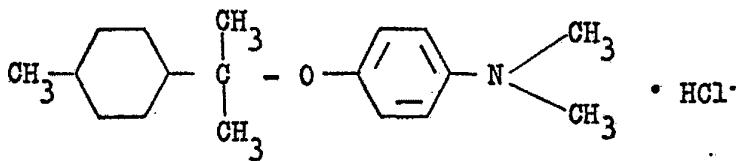
Punto de fusión: 45-46°C

Análisis elemental para $C_{32}H_{51}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	82,52	11,04	3,01
Encontrado:	82,56	11,46	3,02

20

EJEMPLO 40



25

En 80 ml de etanol anhidro se disuelven 2,5 g de 4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina, después de agregar 2,8 g de carbonato potásico anhidro, se añade gota a gota una solución de 2,8 g de yoduro de metilo en 10 ml de etanol anhidro a la mezcla agitada a la temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante la noche, el disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se extrae

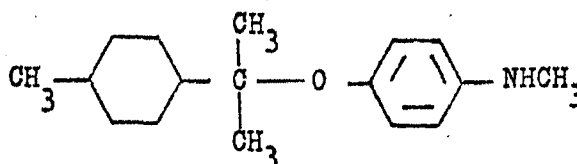
30

1 con diclorometano. El extracto se lava con agua y después
con una solución acuosa de cloruro sódico y se seca sobre
sulfato magnésico anhidro. El disolvente se destila a pre-
5 sión reducida y el residuo se extrae con éter, se separan
las sales amónicas insolubles y después de destilar el éter,
el producto oleoso obtenido se aplica a una columna cromato-
gráfica de gel de sílice. Después se eluye el producto de-
seado empleando benceno saturado de amoniaco y el disolven-
te se separa del eluato por destilación a presión reducida.
10 El producto oleoso residual se disuelve en 50 ml de éter
seco y se agrega a la solución 1 ml de una mezcla de áci-
do clorhídrico 5N y etanol, obteniéndose 1,8 g de hidroclo-
ruro de 4-(p-mentan-8-il-oxi)-N,N-dimetilanilina cristali-
no. Recristalizando el producto en una mezcla de diclorome-
15 tano y acetato de etilo, se obtienen cristales blancos con
un punto de fusión de 148-149°C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{30}NOCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	69,32	9,70	4,49
Encontrado:	69,02	9,92	4,51

EJEMPLO 33



25 Una solución de 3,2 g de N-etoxicarbonil-4-(p-mentan-8-
il-oxi)anilina en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro se agre-
ga gota a gota a una suspensión de 0,5 g de hidruro de litio
y aluminio en 6 ml de tetrahidrofurano anhidro, con agita-
30 ción, a lo largo de un periodo de unas 2 horas y después la

1 mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de
enfriar con hielo la mezcla de reacción, se añaden poco a
poco a la mezcla, sucesivamente, 0,6 ml de agua, 1 ml de so-
lución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 2 ml de agua.
5 Después de filtrar la materia insoluble, se destila el disol-
vente a presión reducida y el residuo se extrae con éter. El
extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y después se destila el disolvente a presión reducida.
10 El residuo se aplica a una columna cromatográfica de gel de
sílice y el producto deseado se eluye empleando benceno sa-
turado de amoníaco. El disolvente se separa del eluato por
evaporación a presión reducida y el producto oleoso residual
se destila a presión reducida para dar 1,22 g de 4-(p-mentan-
8-il-oxi)-N-metilanilina.

15

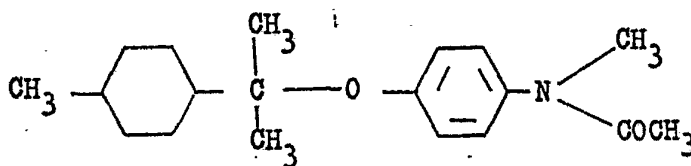
Punto de ebullición: 148-151°C/0,6 mm Hg

Análisis elemental para $C_{17}H_{27}NO$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	78,11	10,41	5,36
Encontrado:	78,08	10,80	5,51

20

EJEMPLO 34



25

En 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se disuelven 430 mg
de N-metil-4-(p-mentan-8-il-oxi)anilina y, después de agre-
gar 300 mg de anhídrido acético y 0,8 ml de piridina anhidra,
la mezcla resultante se agita durante la noche a la tempera-
tura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 30 ml de
30 agua de hielo y los cristales blancos obtenidos se recristali-

1 zan en 5 ml de éter de petróleo para dar 350 mg de 4-(p-men-
tan-8-il-oxi)-N-metilacetanilida cristalina blanca.

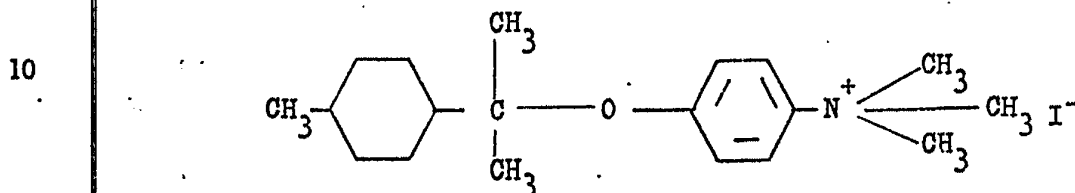
Punto de fusión: 70-71°C

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

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	75,21.	9,63	4,62
Encontrado:	75,01	9,96	4,41

EJEMPLO 35



15 En 30 ml de etanol anhidro se disuelve 1 g de 4-(p-men-
tan-8-il-oxi)-N,N-dimetilanilina, que se ha liberado de su
hidrocloruro como se ha descrito en el Ejemplo 62 y, des-
pués de agregar 5 ml de yoduro de metilo, la mezcla se ca-
lienta a reflujo durante la noche. El disolvente y el exce-
so de yoduro de metilo se separan por destilación a presión
20 reducida y el residuo formado se extrae con diclorometano.
El extracto se lava con agua y después con una solución acuosa
de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro. La solución se concentra a presión reducida, se agrega
un exceso de éter al concentrado y el precipitado formado se
25 recoge por filtración y se recristaliza en una mezcla de di-
clorometano y éter para dar 0,9 g de yoduro de 4-(p-mentan-
8-il-oxi)-N,N,N-trimetilanilinio cristalino blanco.

Punto de fusión: 179-180°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{32}NOI$:

30

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

1

Calculado : 54,68 7,73 3,36

Encontrado: 54,34 7,91 3,25

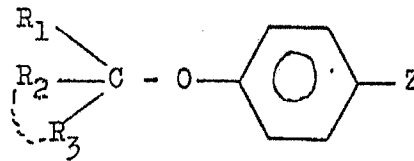
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

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

10

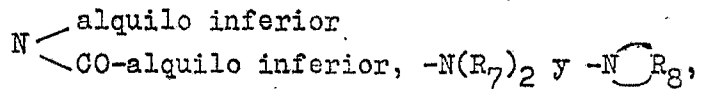


15

donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_2 representa un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido con uno o varios 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_2 y R_3 unidos pueden formar con el átomo de carbono adyacente un anillo de ciclohexano que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo inferior y Z es un grupo seleccionado del grupo formado por $-NHR_7-$;

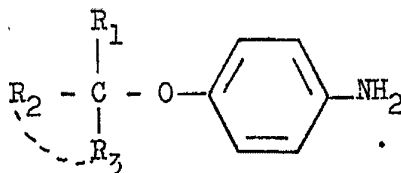
20

25



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_8 representa $-(CH_2)_4-$ ó $-(CH_2)_5-$, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

30



5 con un derivado halogeno de fórmula RX_n donde R es R_7 , R_7' , ó R_8 , X es un átomo de halógeno y n es 1 ó 2 con la condición de que cuando R es R_8 , n es 2, si se desea, hacer reaccionar el compuesto resultante, donde Z es -NH- alquilo inferior, con un alquilo inferior -COOH o un derivado reactivo del mismo.

10 2. Un método según la reivindicación 1, donde Z es $-NHR_7$ y el derivado halogeno es R_7X .

3. Un método según la reivindicación 1, donde Z es $-N(R_7')_2$ y el derivado halogenado es $R_7'X$.

15 4. Un método según la reivindicación 1, donde Z es $-N(R_8)$, y el derivado halogenado es R_8X_2 .

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN METODO DE PREPARACION DE UN ETER AMINOFENILICO.

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

Madrid, 12 junio 1.979
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25