

306006



306006

PATENTE DE INVENCIÓN

Case SU 396/E.

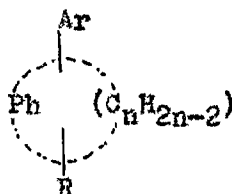
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ácidos fenoxiacéticos".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

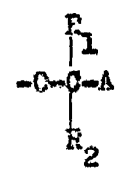
La presente invención se refiere a la obtención de derivados del ácido fenoxiacético de fórmula





- 2 - 306006

donde Ph significa un resto 1,2-fenilénico, Ar es un grupo arílico monocíclico sustituido por un grupo de fórmula



5. donde A significa un grupo carboxílico libre o funcionalmente modificado, y los grupos R_1 y R_2 son alquilo bajo o, cuando están reunidos, alquileno bajo y en donde R significa hidrógeno o un grupo alifático y el grupo de la fórmula $-(C_nH_{2n-2})-$ un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que está sustituido por los grupos Ar y R, así como a las sales de los compuestos provistos de grupos formadores de sal.
- 10.

El resto 1,2-fenilénico Ph está sin sustituir o puede contener uno o varios sustituyentes iguales o distintos; éstos últimos son por ejemplo alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, hidroxilo esterizado, tal como alcoxi bajo, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi e n-butiloxi, hidroxilo esterizado, tal como halógeno, por ejemplo fluoro, cloro o bromo o trifluorometilo.

- 15.
20. El grupo arílico monocíclico Ar contiene ventajosamente uno, pero también puede contener varios sustituyentes de fórmula $-C(R_1)(R_2)-A$. El grupo A es el grupo carboxílico de fórmula $-C(=O)-OH$, pero también puede significar un grupo carboxílico funcionalmente modificado de fórmula $-C(=O)-O-R_3$, donde R_3 es
- 25.



- 3 - 306006

- en primer lugar alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. o tero., pero también puede significar alquilo bajo sustituido, especialmente amino-alquilo bajo bisustituido, en el cual el grupo amínico bisustituido está separado del grupo carboxílico por lo menos por dos átomos de carbono, así como alcoxi bajo-alquilo bajo, donde el alcoxi bajo está separado del grupo carboxi por lo menos por dos átomos de carbono. Un
5. grupo amínico bisustituido es en primer lugar di-alquilo bajo-amino, tal como dimetilamino o dietilamino, así como N,N-alquileno-imino, donde alquileno contiene 4-7 átomos de carbono, por ejemplo pirrolidino o piperidino, así como morfolino o 4-alquilo bajo-
10. piperacino, por ejemplo 4-metilo-piperacino; un grupo alcoxi bajo es por ejemplo metoxi o etoxi.
- 15.

- Un grupo carboxílico funcionalmente modificado A puede ser también un grupo carboxílico nitrogenoso, funcionalmente modificado, tal como por ejemplo un grupo carboxamídico, especialmente un grupo de fórmula $-C(=O)-NR_p(R_q)$, donde R_p y R_q son hidrógeno o alquilo bajo, así como el grupo cianúrico de fórmula $-C=N$.
- 20.

- Los grupos R_1 y R_2 son alquilo bajo, especialmente metilo, así como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. o tero. También pueden estar unidos a un grupo de alquileno bajo con 2-7, especialmente con 4-6 átomos de carbono y significar por ejemplo 1,4-butileno, 1,5-pentileno ó 1,6-hexileno,
25. así como 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,2-heptileno.
- 30.



326006

Además de los grupos de fórmula $-C-C(R_1)(R_2)-A$,

el grupo arílico monocíclico puede tener uno o varios sustituyentes adicionales; tales sustituyentes son por ejemplo alquilo bajo, halógeno o halógeno-alquilo bajo, tal como trifluorometilo.

5.

El grupo R es en primer lugar hidrógeno, pero también puede ser un resto alifático, especialmente alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

10.

Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Producen una disminución del nivel de colesteroína en la sangre y son por lo tanto adecuados para el tratamiento de síndromas producidos por arterioesclerosis, aterosclerosis y

15.

enfermedades similares.

Se ha descubierto también que los compuestos de la presente invención producen un aumento del hígado, lo que es debido a una multiplicación y aumento de las células del hígado. Por lo tanto se pueden emplear como medios protectores del hígado, por ejemplo en los envenenamientos del hígado producidos por productos químicos, tal como el tetraclorocarbono, o por enfermedad tal como cirrosis del hígado.

20.

Se ha comprobado además que los compuestos de la presente invención acortan la duración de los efectos farmacológicos producidos por los compuestos barbitúricos y por lo tanto pueden servir para acortar el sueño inducido por derivados barbitúricos.

25.

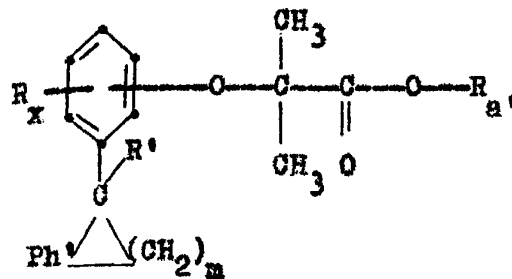
Especialmente valiosos son los compuestos

30.

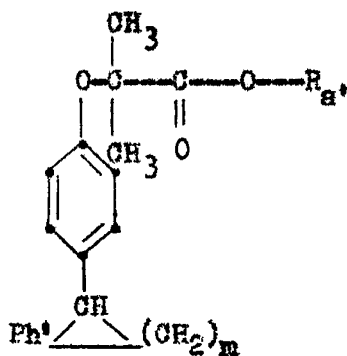
de fórmula

306006

- 5 -



- donde Ph' es 1,2-fenileno, (alquilo bajo)-1,2-fenileno, (alcoxi bajo)-1,2-fenileno o (halógeno)-1,2-fenileno, m es las cifras 2, 3 ó 4, R' significa hidrógeno o alquilo bajo, R_a es hidrógeno, alquilo bajo, dialquilo bajo-amino-alquilo bajo, donde el di-alquilobajo-amino está separado del oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono, o alquilenoimino-alquilo bajo, donde el alquilenoimino, con 5-7 átomos de anillo, está separado del oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono, y
5. R_x significa hidrógeno, halógeno o alquilo bajo, así como las sales de los compuestos sustituidos con grupos formadores de sal. Estos compuestos son especialmente aquellos de fórmula
- 10.





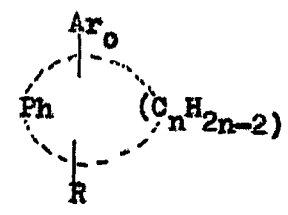
- 6 - 306006

donde Ph' tiene el significado arriba indicado, aunque especialmente significa 1,2-fenileno, m tiene el significado antes indicado y preferentemente es la cifra 3, y R_g significa hidrógeno o alquilo bajo, así como las

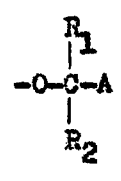
- 5. sales, especialmente las sales de metal alcalino de compuestos de la fórmula de arriba, donde R_g es hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en si conocidos; así se puede,

- 10. por ejemplo, en un compuesto de fórmula



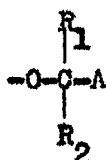
donde Ph, R y el grupo de la fórmula $-(\text{C}_n\text{H}_{2n-2})-$ tienen el significado de arriba, y Ar₀ significa un grupo arílico monocíclico sustituido con un grupo transformable en el grupo de fórmula



- 15. donde A, R₁ y R₂ tienen el significado indicado, o una sal del mismo, el sustituyente arriba mencionado del grupo Ar₀ transformar en el grupo de fórmula



306006



- y, si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo carboxílico libre transformar éste en un grupo carboxílico funcionalmente modificado, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo carboxílico funcionalmente modificado transformar éste en un grupo carboxílico libre o en otro grupo carboxílico funcionalmente modificado, y/o, si se desea, un compuesto obtenido con un sustituyente formador de sal transformar en una sal y/o, si se desea, una sal obtenida transformar en el
- 5.
- 10.
- compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida transformar en los distintos isómeros.

- Un sustituyente del grupo Ar_0 transformable en el grupo de fórmula $-O-C(R_1)(R_2)-A$ es especialmente
- 15.
- el grupo hidroxílico. La transformación de éste en el sustituyente deseado se efectúa según métodos en sí conocidos; así se puede transformar por ejemplo el material de partida con el grupo hidroxílico fenólico en una sal, especialmente en una sal metálica, por ejemplo
- 20.
- en una sal de metal alcalino, tal como una sal de litio, de sodio o de potasio. La formación del compuesto de sal metálica se efectúa según métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante reacción del material de partida con un medio formador de sal, tal como un hidruro de

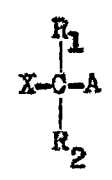


306006

metal alcalino o un amida de metal alcalino, por ejemplo hidruro de litio, hidruro de sodio, amida de sodio o amida potásica, o en otro reactor adecuado, por ejemplo un metal alcalino-alcóxido bajo, por ejemplo metóxido, etóxido o butóxido terc. de litio, sodio o potasio, el

- 5. compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo, por ejemplo litio butílico, litio fenílico o sodio fenílico, un carbonato de metal, por ejemplo carbonato de litio, sodio o potasio o hidrógenocarbonato de litio, sodio o potasio,
- 10. un hidróxido de metal, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, o cualquier otro medio adecuado. La preparación del compuesto metálico se efectúa en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes que se selecciona de acuerdo con sus propiedades físico-químicas, tal como
- 15. por ejemplo la solubilidad del material de partida así como la capacidad de reacción del compuesto formador de sal.

- 20. El material de partida, especialmente una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



donde A, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, donde A significa ante todo un grupo carboxílico libre o un grupo carboxílico esterizado, pero también un grupo cianúrico, y X está por un grupo hidroxílico



306006 - 9 -

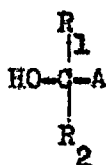
- reaccionablemente esterizado. Este último es especialmente un grupo hidroxílico esterizado con un ácido mineral fuerte, por ejemplo un ácido halogenohidrogénico, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; el grupo X significa por lo tanto especialmente halógeno, tal como cloro o bromo. Otros ácidos formadores de grupos hidroxílicos reaccionablemente esterizados son por ejemplo el ácido sulfúrico, así como los ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo los ácidos alcano, bajo-sulfónicos, tal como el ácido metanosulfónico o etano-sulfónico, o los ácidos arilsulfónicos monocíclicos, tal como el ácido p-tolueno-sulfónico; el grupo X puede ser por lo tanto también alquilo bajo-sulfoniloxi, tal como sulfoniloxi metílico o etílico, o sulfoniloxi arílico monocíclico, tal como 4-metilo-fenilo-sulfoniloxi.
5. Los ésteres reaccionables preferentes son de fórmula $\text{Hal-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{-A}$, donde A, R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado, siendo A en primer lugar por un grupo carboxílico libre o un grupo carboxílico esterizado,
10. pero también un grupo ciano, y Hal es un halógeno que preferentemente tiene un peso atómico superior a 19 y en primer lugar, cloro o bromo. La reacción del material de partida con el éster reaccionable se efectúa bajo presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo con el disolvente empleado para la preparación de la sal que,
15. sin embargo, se puede sustituir o diluir con otro disolvente. La preparación de la sal metálica del material de partida se puede efectuar también durante la reacción, por ejemplo mediante reacción de los componentes de la reacción en presencia del compuesto formador de la sal
- 20.
- 25.
- 30.



o de otra base adecuada.

306000

- La transformación de un grupo hidroxílico libre, que sustituye el grupo Ar_0 en el material de partida indicado, en el grupo de fórmula $-O-C(R_1)(R_2)-A$,
5. se puede efectuar también si el material de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



- donde A, R_1 y R_2 tienen el significado indicado, en presencia de un carbonato bisustituído, por ejemplo de un carbonato diarílico, tal como carbonato difenílico
10. o especialmente de un di-alquilo bajo-carbonato, tal como carbonato dimetílico o dietílico. La reacción indicada se efectúa a temperatura más elevada, por ejemplo entre 100° y 210° , preferentemente entre 180° y 200° , si se desea en presencia de un catalizador de
15. reesterización, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico o un alcóxido bajo sódico.

- Otra posibilidad para transformar un grupo hidroxílico, que sustituye al sustituyente Ar_0 en el material de partida, en el grupo de fórmula $-O-C(R_1)(R_2)$
20. comprende también la reacción de uno de estos materiales de partida o de una sal del mismo, con una cetona de la fórmula R_1-CO-R_2 , en la cual R_1 y R_2 tienen el significado indicado, en presencia de derivado metánico tri- ó tetrahalogenizado y de una base fuerte.

25. Un derivado metánico tri- ó tetrahalogenizado,



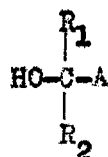
a emplear en la reacción de arriba, es por ejemplo cloroformo, 1,1,1-tricloroacetona, bromoformo, 1,1,1-tribromoacetona, yodoformo, cloral, hidrato de cloral, bromal, hidrato de bromal, tetraclorocarbono o tetrabromocarbono.

5. Una base fuerte es especialmente un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, que se emplea especialmente en forma sólida. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente, que también se puede presentar mediante un exceso de reactor de cetona, así como a temperatura más elevada.
- 10.

Otro sustituyente transformable en el grupo de fórmula $-C(R_1)(R_2)-A$ del grupo Ar_0 en el material de partida indicado es el grupo de fórmula $-C(=O)-Y$, donde Y significa halógeno, especialmente cloro o bromo, o un grupo hidroxílico eterizado, especialmente alcoxi bajo, tal como metoxi ó etoxi, así como feniloxi.

15.

Un material de partida que contenga un sustituyente así reacciona con un compuesto de fórmula



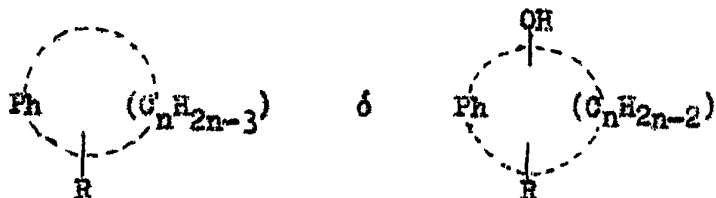
- donde A, R_1 y R_2 tienen el significado ya dicho. La reacción se efectúa según métodos conocidos, preferentemente a una temperatura entre 100° y 210° , si se desea en presencia de un medio de reesterización adecuado, tal como carbonato sódico o potásico.
- 20.

- El material de partida empleado en este procedimiento es conocido o se puede obtener según métodos
- 25.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

306006 - 12 -

conocidos. Así se obtiene por ejemplo por reacción de uno de los compuestos de fórmulas



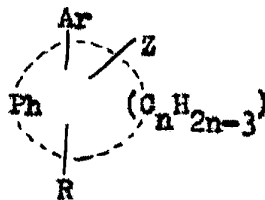
- donde Ph y R tienen el significado indicado, el grupo de la fórmula $-(C_n H_{2n-3})-$ significa un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que contiene el grupo R, y el grupo de la fórmula $-(C_n H_{2n-2})-$ significa un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que contiene el grupo R y el grupo hidroxílico, con un compuesto de la fórmula H-Ar, donde Ar tiene el significado arriba indicado, pero especialmente es un grupo arílico monocíclico que está sustituido por un grupo hidroxílico o un resto transformable en tal, en presencia de un ácido Lewis adecuado, tal como por ejemplo un ácido inorgánico fuerte, tal como ácido sulfúrico, o un catalizador Friedel Craft, tal como cloruro de aluminio. Un grupo transformable en hidroxilo es especialmente un grupo hidroxílico esterizado, por ejemplo aloxi bajo, tal como metoxi o etoxi; si es necesario se transforma un grupo tal según métodos conocidos en el grupo hidroxílico, tal como por hidrólisis ácida, por ejemplo con ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o hidrocloreuro de piridina. Si se desea se puede en un material de partida obtenido transformar un grupo hidroxílico en el grupo de la fórmula $-O-CO-Y$ según procedimientos en sí conocidos adecuados para la esterización
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



306006 - 13 -

de un grupo hidroxílico fenólico.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también sustituyendo en un compuesto de fórmula



5. donde Ph, Ar y R tienen el significado arriba indicado y el resto de la fórmula $-(C_n H_{2n-3})-$ significa un resto alquilénico sin ramificar, que contiene 3-5 átomos de carbono y ^{que} adicionalmente a los grupos Ar y R contiene el grupo Z, que es un grupo hidroxílico o un grupo hidroxílico esterizado, el grupo Z hidrógeno y, si se desea, se efectúan las etapas del procedimiento opcionales.

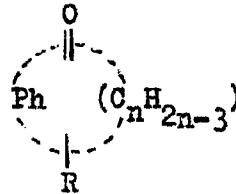
10. El grupo Z es en primer lugar un grupo hidroxílico, pero también un grupo hidroxílico esterizado, especialmente halógeno, tal como cloro o bromo; preferentemente sustituye al mismo átomo de carbono como el grupo Ar. Se puede sustituir según métodos en sí conocidos por hidrógeno, por ejemplo mediante tratamiento del material de partida con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio o níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como etanol, si es necesario bajo presión aumentada y/o temperatura más elevada.

15. El grupo Z es en primer lugar un grupo hidroxílico, pero también un grupo hidroxílico esterizado, especialmente halógeno, tal como cloro o bromo; preferentemente sustituye al mismo átomo de carbono como el grupo Ar. Se puede sustituir según métodos en sí conocidos por hidrógeno, por ejemplo mediante tratamiento del material de partida con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio o níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como etanol, si es necesario bajo presión aumentada y/o temperatura más elevada.
20. El material de partida empleado en la reacción de arriba se obtiene según métodos en sí conocidos, por
- 25.

10 - 11 - 115
 3 NOV 1954

306006 - 14 -

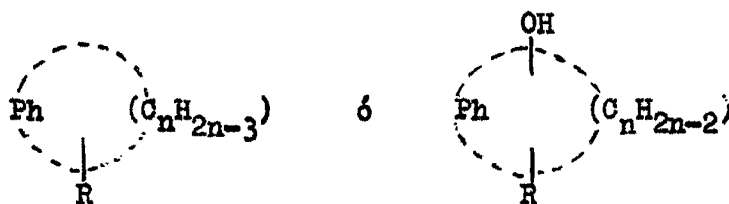
ejemplo mediante reacción de un compuesto de fórmula



donde Ph y R tienen el significado indicado y el grupo de fórmula $-(\text{C}_n\text{H}_{2n-3})-$ significa un grupo alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que adicional-

5. mente al grupo R contiene el grupo oxo, con un compuesto Grignard de la fórmula $\text{HalMg} \left[\frac{\text{Ar}}{\text{R}} \right]$, donde Ar tiene el significado indicado más arriba y Hal es un halógeno, especialmente bromo, y el compuesto complejo obtenido se disocia cuidadosamente para no provocar la eliminación del grupo hidroxílico por deshidratación. En un material de partida obtenido se puede esterizar el grupo hidroxílico según métodos en sí conocidos. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también por reacción de un compuesto de fórmulas
- 10.

15.



donde Ph y R tienen el significado arriba indicado, el grupo de la fórmula $-(\text{C}_n\text{H}_{2n-3})-$ significa un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que lleva el grupo R, y el grupo de la fórmula $-(\text{C}_n\text{H}_{2n-2})-$

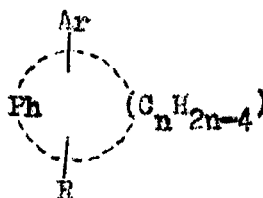


- significa un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que lleva el grupo R y el grupo hidroxílico, con un compuesto de la fórmula H-Ar, donde Ar tiene el significado indicado, en presencia de un ácido Lewis fuerte y, si se desea, se efectúan las etapas del procedimiento opcionales.
- 5.

- Un resto alquencilénico sin ramificar en el material de partida indicado es especialmente un resto 1-alquencilénico sin ramificar, es decir, la doble unión del grupo alquencilénico está en conjugación con las dobles uniones del resto 1,2-fenilénico. El grupo hidroxílico que sustituye el resto alquencilénico sin ramificar está preferentemente en la posición 1, es decir, directamente adyacente al resto 1,2-fenilénico. La reacción se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo mediante reacción de los dos componentes de la reacción en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo de un ácido inorgánico fuerte, tal como ácido sulfúrico o de un catalizador según Friedel Craft, tal como cloruro de aluminio.
- 10.
- 15.
- 20.

Los materiales de partida empleados en la reacción anterior son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

- Los compuestos de la presente invención se pueden obtener también a partir de un compuesto de fórmula
- 25.



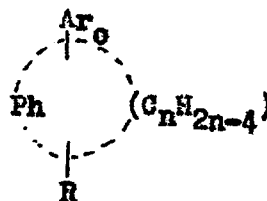
306006-16 -



- donde Ph, Ar y R tienen el significado arriba indicado, y el grupo de fórmula $-(C_nH_{2n-4})-$ significa un resto alquencilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, el resto alquencilénico sin ramificar se transforma en
5. el resto alquilénico sin ramificar deseado, de fórmula $-(C_nH_{2n-2})-$, con 3-5 átomos de carbono y, si se desea, se realizan las etapas del procedimiento opcionales.

- La transformación del grupo alquencilénico en el resto alquilénico se efectúa según los métodos conocidos, preferentemente mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, empleándose por ejemplo un catalizador con un metal del grupo 8^a del sistema periódico, por ejemplo un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbón, y un disolvente, tal como éster etílico del ácido acético o etanol, o una mezcla de disolventes.
- 10.
- 15.

Los materiales de partida empleados en el procedimiento anterior se pueden obtener por ejemplo si en un compuesto de fórmula

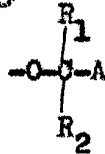


20. donde Ph, Ar_o y R tienen el significado arriba indicado y el grupo de fórmula $-(C_nH_{2n-4})-$ significa un resto alquencilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que lleva los grupos Ar_o y R, o una sal del mismo, el resto transformable en el grupo de fórmula

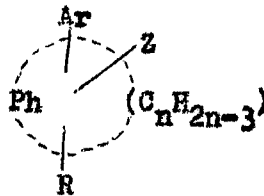


NOV. 1944

306006



donde A, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, según el procedimiento arriba mencionado, se transforma en tal 6 del compuesto descrito de fórmula



5. en donde Ph, Ar, R, Z y el grupo de la fórmula $-(C_n H_{2n-3})-$ tienen el significado de arriba, se disocian los elementos del compuesto Z-H y, si se desea, se efectúan las etapas del procedimiento opcionales. La disociación del compuesto Z-H se efectúa mediante deshidratación o disociación básica de un ácido según procedimientos conocidos.
- 10.

En un compuesto obtenido con un grupo carboxílico libre éste se transforma según métodos conocidos en un grupo carboxílico funcionalmente modificado.

15. Así se puede transformar por ejemplo un grupo carboxílico libre, mediante tratamiento con alcohol, tal como por ejemplo un alcohol bajo, en presencia de un medio de esterización ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o con un compuesto diazoico, tal como un diazoalcano bajo, en un grupo carboxílico



306006-18 -

- esterizado. Esto se puede lograr también transformando el compuesto carboxílico en un halogenuro de ácido, tal como cloruro, y reaccionando éste con un metal alcalino, por ejemplo alcoholato sódico o potásico, por ejemplo alcóxido bajo, o el compuesto carboxílico con un éster reactivo de un alcohol, tal como un halogenuro alifático, por ejemplo un halogenuro de alquilo bajo, así como un amino-alquilo bajo-halogenuro bisustituído o una sal de adición de ácido del mismo, en presencia de una base formadora de sal metélica, tal como carbonato potásico, o según cualquier otro procedimiento de esterización adecuado.
- 5.
- 10.

- Un grupo carboxílico libre en un compuesto obtenido se puede transformar también en un grupo carboxílico funcionalmente modificado distinto a un grupo carboxílico esterizado, tal como por ejemplo un grupo carboxílico nitrogenoso, funcionalmente modificado. Así se puede por ejemplo reaccionar un derivado de ácido halogenúrico con amoníaco, una amina primaria o una amina secundaria, o deshidratar la sal amónica de un compuesto de ácido obtenido mediante tratamiento con medio de deshidratación adecuado, por ejemplo pentóxido de fósforo o oxiclорuro de fósforo, y suministrar así un compuesto de carboxamida; éste último se puede seguir deshidratando al correspondiente compuesto nítrico.
- 15.
- 20.
- 25.

- El grupo carboxílico funcionalmente modificado de un compuesto obtenido se puede transformar en un grupo carboxílico libre, por ejemplo por hidrólisis, tal como tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o con cualquier otro medio
- 30.



NOV. 1951

306006⁻¹⁹⁻

- de hidrólisis adecuado. El grupo ciano o un grupo carboxamídico en un compuesto obtenido se puede transformar por hidrólisis con una base fuerte, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, o con un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico, en el grupo carboxílico libre. En un compuesto obtenido se puede transformar un grupo carboxílico funcionalmente modificado en otro grupo carboxílico funcionalmente modificado. Así se puede por ejemplo un grupo carboxílico esterizado transformar por reesterización en otro grupo carboxílico esterizado, por ejemplo mediante tratamiento con un alcohol, tal como un alcohol bajo, en presencia de un medio de reesterización, por ejemplo de un alcoholato de metal, tal como de un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, alcóxido bajo o de un alcóxido bajo-aluminio, de un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro potásico, así como hidróxido amónico de trimetilo bencílico. Un grupo carboxílico esterizado se puede transformar también en un grupo carboxamídico, por ejemplo mediante tratamiento con amoníaco, una amina primaria o secundaria, en caso necesario bajo presión más elevada.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Adicionalmente se puede en un compuesto obtenido transformar un grupo cianúrico en un grupo carboxílico esterizado, tal como el grupo carbo-alcóxi bajo, por ejemplo mediante tratamiento del compuesto nitrílico con un alcohol, por ejemplo con un alcohol bajo, en presencia de un ácido mineral adecuado, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.
- 25.

- Las sales de los compuestos de la presente invención con grupos formadores de sal, es decir, las
- 30.



- sales con metales, así como las posibles sales de adición de ácido, son en primer lugar las sales de aplicación farmacológica, pero también pueden servir como productos intermedios o para la limpieza de los compuestos libres, así como para su caracterización. Los compuestos obtenidos con un grupo carboxílico libre forman por ejemplo sales amónicas o preferentemente sales metálicas, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo sales sódicas o potásicas o sales de metal alcalino
5. térreo, por ejemplo sales de magnesio o de calcio, o sales con bases orgánicas. Tales sales se obtienen por ejemplo mediante reacción de un compuesto carboxílico con un medio formador de sal adecuado, tal como por ejemplo hidróxido amónico, o un hidróxido, amida o hidruro de metal alcalino, si se desea, en presencia de
10. un disolvente que se evapora. Una sal así obtenida se puede transformar también en el compuesto carboxílico libre mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético.
15. Un compuesto obtenido con un grupo formador de sal de adición de ácido, tal como un grupo amínico bisustituído, se puede obtener en forma de su sal de adición de ácido, por ejemplo con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
20. sulfúrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, propiónico, trimetilacético, glicólico, láctico, malónico, succínico, maleínico, hidroximaleínico, málico, tártrico, cítrico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxi-benzoico,
25. 2-acetoxi-benzoico, nicotínico, isonicotínico, metano-
- 30.



- sulfónico, etanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi-eténico, p-toluenosulfónico o naftalin-2-sulfónico. Las sales de adición de ácido, que se preparan ante todo para la caracterización, son por ejemplo aquéllas con compuestos nítricos orgánicos ácidos, tal como el ácido picrínico, picrolónico o flaviánico, o con ácidos minerales complejos, tal como ácido cloroplatínico o ácido Reinecke. Los compuestos formadores de sales de adición de ácido se pueden transformar en sales, por ejemplo mediante reacción de su solución en un disolvente o una mezcla de disolventes con un ácido, tal como uno de los ácidos arriba mencionados, o con un intercambiador de aniones adecuado y aislamiento de la sal deseada. Esta última se puede transformar en el compuesto libre mediante reacción con un medio básico, tal como un hidróxido de metal, amoníaco o un intercambiador de aniones adecuado.
- Una mezcla de isómeros obtenida, por ejemplo un racemato, se puede separar según métodos conocidos en los distintos isómeros, por ejemplo por resolución.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos para la aplicación oral o parental, que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos. Para la formación de tales preparados entran aquellos materiales en consideración que son adecuados para la fabricación de preparados farmacéuticos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, glucosa, sucrose, fécula de maíz, fécula de trigo, fécula de arroz,
5.
10.
15.
20.
25.
30.



306006

- ácido estearínico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, aceites vegetales, etanol, alcohol estearílico, alcohol bencílico, goma, glicol, propilénico, glicoles polialquilénicos y otros materiales vehículo o sus mezclas. Los preparados se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, colorantes o edulcorantes, sales para variar la presión osmótica o topos. Los preparados de arriba se obtienen según los procedimientos conocidos para la obtención de medios farmacéuticos y pueden, si se desea, contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
- 5.
- 10.
- 15.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se emplean en caso dado en forma de sus sales.
- 20.
- 25.

En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos señalados al principio como especialmente valiosos.

30. La invención se describe con más detalles en



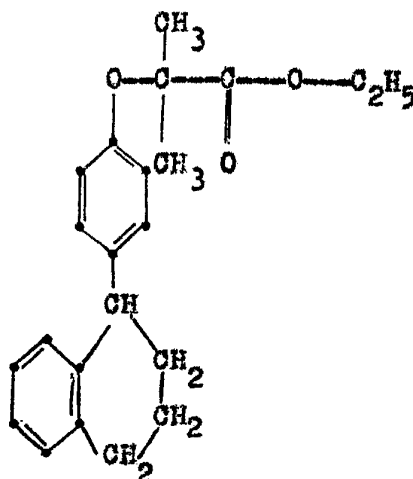
- 23 - 306006

los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Ejemplo 1

Una solución de 11,2 g de 1-(4-hidroxi-fenilo)

5. -1,2,3,4-tetrahidro-naftalina en 250 ml de xileno se trata con 1,15 g de sodio metálico y agitando se hierve al reflujo durante 90 minutos. Se agregan 10,0 g de éster etílico del ácido 2-bromo-isobutírico y la mezcla de reacción se hierve durante otras 6 horas, agitando,
10. al reflujo. Se interrumpe el calentamiento y la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de etanol y con 100 ml de agua. La fase orgánica se separa y la solución acuosa se agita dos veces con éter dietílico. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan 2 veces con agua y con
15. una solución saturada de sal común acuosa. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se destila dos veces y el éster etílico del ácido 2-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-fenilo-7-isobutírico deseado, de fórmula



- 24 - 306006



se obtiene a 170-175°/0,3 mm.

El material de partida empleado en el ejemplo se obtiene como sigue:

- A una mezcla de 13,0 g de cloruro de aluminio y 20,0 g de fenol en 20 ml de hexano se agrega goteando una solución de 15,0 g de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol en hexano agitando y enfriando con agua corriente. Después de haber terminado el desarrollo de clorhidrógeno se sigue agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras dos horas y después se introduce en 100 ml de ácido clorhídrico 6-n frío como el hielo y 50 ml de hexano. La mezcla obtenida se agita y el producto cristalino se filtra y se seca al aire. La 1-(4-hidroxi-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina desecada se limpia por recristalización de una mezcla 1:1 de etanol y agua y funde a 124-126°.

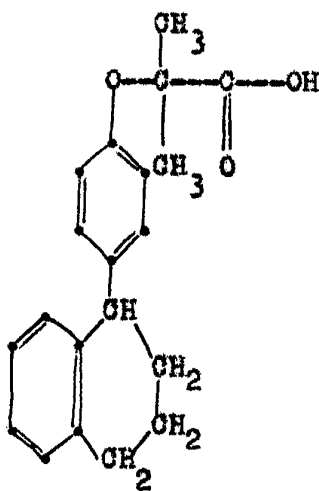
Ejemplo 2

- Una solución de 8,5 g de éster etílico del ácido 2-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-feniloxi7-isobutírico en 30 ml de metanol se vierte a una solución de 1,7 g de hidróxido potásico en 30 ml de metanol y la mezcla de reacción se deja reposar durante 60 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se lava dos veces con éter dietílico y después se acidifica con 15 ml de ácido clorhídrico 2-n. La parte orgánica se extrae tres veces con éter dietílico y las soluciones orgánicas se lavan con una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta secar. El residuo se

396006 - 25 -



recristaliza 2 veces de una mezcla de éter dietílico y hexano y da el ácido 2-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-feniloxi7-isobutírico de fórmula



que funde a 131-132°.

5.

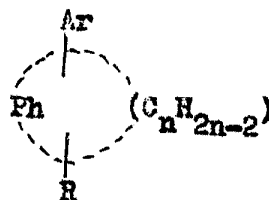
NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 15 de noviembre de 1963, nº: 323.868, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de ácidos fenoxiacéticos"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

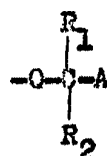


- 26 - 306006

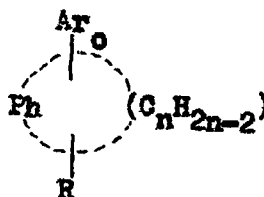
13.- Procedimiento para la obtención de ácidos fenoxiacéticos, de fórmula general



donde Ph significa un resto 1,2-fenilénico, Ar es un grupo monocíclico sustituido por un grupo de fórmula



5. donde A significa un grupo carboxílico libre o funcionalmente modificado, y los grupos R₁ y R₂ son alquilo bajo o, cuando están reunidos, alquileno bajo, y donde R significa hidrógeno o un grupo alifático y el grupo de fórmula -(C_nH_{2n-2})- un resto alquilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que está sustituido por los grupos Ar y R, así como las sales de los compuestos provistos de grupos formadores de sal, caracterizado porque, en un compuesto de fórmula
- 10.

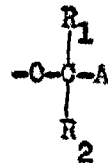


donde Ph, R y el grupo de fórmula -(C_nH_{2n-2})- tienen el

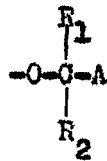
- 27 - 306000



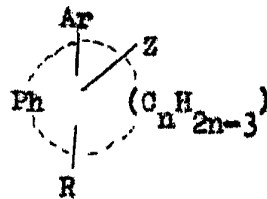
significado ya citado y Ar_0 significa un grupo arílico monocíclico sustituido por un grupo transformable en el grupo de fórmula



5. donde A, R_1 y R_2 tienen el significado indicado, o una sal del mismo, el sustituyente arriba mencionado del grupo Ar_0 se transforma en el grupo de fórmula



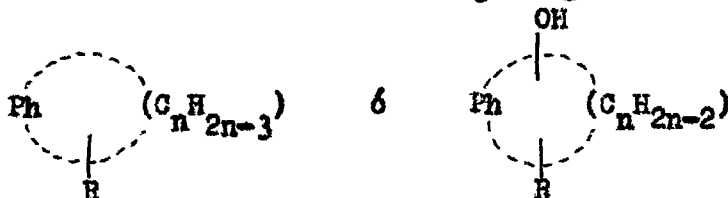
o porque en un compuesto de fórmula



10. donde Ph, Ar y R tienen el significado indicado y el resto de fórmula $-(C_n H_{2n-3})-$ significa un resto alquílenico sin ramificar, que contiene 3-5 átomos de carbono, y que adicionalmente a los grupos Ar y R contiene el grupo Z que es un grupo hidroxílico o un grupo hidroxílico esterizado, el grupo Z se sustituye por hidrógeno, o porque un compuesto de fórmulas

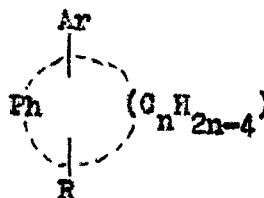


306006



donde Ph y R tienen el significado indicado, el grupo de fórmula $-(C_n H_{2n-3})-$ significa un resto alqueniánico con 3-5 átomos de carbono, que contiene el grupo R, y el grupo de fórmula $-(C_n H_{2n-2})-$ significa un resto al-

5. quilénico sin ramificar con 3-5 átomos de carbono, que lleve el grupo R y el grupo hidroxílico, reacciona con un compuesto de la fórmula $H-Ar$, donde Ar tiene el significado indicado, en presencia de un ácido Lewis fuerte, o porque en un compuesto de fórmula



10. donde Ph, Ar y R tienen el significado indicado y el grupo de fórmula $-(C_n H_{2n-4})-$ significa un resto alqueniánico con 3-5 átomos de carbono, el resto alqueniánico sin ramificar se transforma en el resto alquilénico deseado sin ramificar de fórmula $-(C_n H_{2n-2})-$ con 3-5 átomos de carbono y, si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo carboxílico libre éste se transforma en un grupo carboxílico funcionalmente modificado, y/o
- 15.

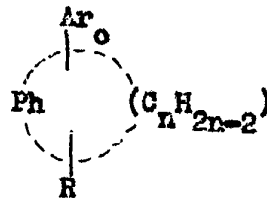


306006-29 -

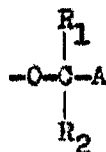
si se desea, en un compuesto obtenido con un grupo carboxílico funcionalmente modificado éste se transforma en un grupo carboxílico libre o en otro grupo carboxílico funcionalmente modificado, y/o si se desea,

- 5. un compuesto obtenido con un sustituyente formador de sal se transforma en una sal, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se transforma en los distintos isómeros.

- 10. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se emplea un compuesto de fórmula



- 15. donde Ph, R y el grupo de la fórmula $\text{-(C}_n\text{H}_{2n-2}\text{)-}$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y Ar_o es un resto arílico monocíclico, que está sustituido por un grupo hidroxílico como grupo transformable en el grupo de fórmula



o una sal del mismo.

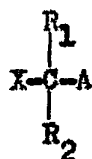
- 3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones



1ª y 2ª, caracterizado porque como material de partida se emplea una sal de metal alcalino.

4ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-3ª, caracterizado porque el material de partida, o una sal del mismo, se reacciona con un compuesto de fórmula

5.



donde R_1 , R_2 y A tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y X significa un grupo hidroxílico reaccionablemente esterizado.

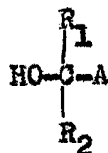
10.

5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado porque X es por un halógeno.

6ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 4ª y 5ª, caracterizado porque los componentes de reacción se hacen reaccionar en presencia de un medio formador de sal.

15.

7ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque el material de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



20.

donde R_1 , R_2 y A tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, en presencia de un carbonato bisustituido.

RECIBIDO
SECRETARIA DE ECONOMIA
3 NOV 1934

- 31 - 306006

8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 7ª, caracterizado porque como carbonato bisustituido se emplea un bi-alquilo bajo-carbonato.

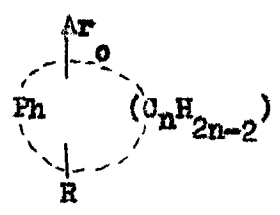
9ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 8ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura más elevada.

10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-3ª, caracterizado porque el material de partida o una sal del mismo se hace reaccionar con una cetona de fórmula R_1-CO-R_2 , donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, en presencia de un derivado metánico trihalogenizado o tetrahalogenizado y una base fuerte.

11ª.- Procedimiento, según la reivindicación 10ª, caracterizado porque como derivado metánico tri- o tetra- halogenizado se emplea cloroformo, yodoformo, cloral, hidrato de cloral, bromal, hidrato de bromal, tetraclorocarbono o tetrabromocarbono.

12ª.- Procedimiento, según la reivindicación 10ª, caracterizado porque como base fuerte se emplea un hidróxido de metal alcalino.

13ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como material de partida se emplea un compuesto de fórmula

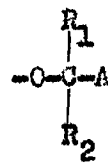


NOV. 1964

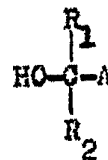
- 32 - 306006

donde Ph, R y el grupo de la fórmula $-(C_nH_{2n-2})-$ tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y Ar₀ significa un resto arílico monocíclico sustituido con un grupo de la fórmula $-O-C(=O)-Y$, donde Y significa halógeno o un grupo hidroxílico eterizado, como sustituyente transformable en el grupo de fórmula

5.

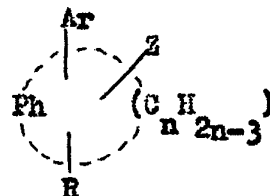


14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 13ª, caracterizado porque el material de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



10. donde R₁, R₂ y A tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.

15ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un material de partida de fórmula

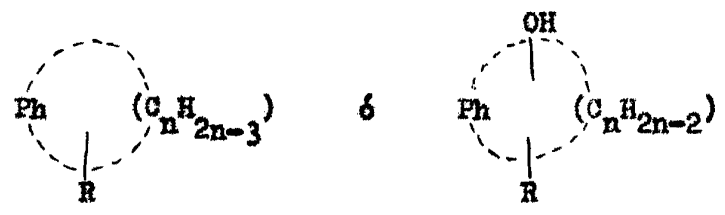


donde Ph, Ar, Z, R y el grupo de la fórmula $-(C_nH_{2n-3})-$



tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, el grupo Z se sustituye por hidrógeno tratando con hidrógeno en presencia de un catalizador.

5. 16ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmulas



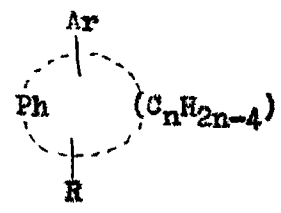
10. donde Ph, R y los grupos de las fórmulas -(C_nH_{2n-3})- tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H-Ar, donde Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, en presencia de un ácido inorgánico fuerte como ácido Lewis.

17ª.- Procedimiento, según la reivindicación 16ª, caracterizado porque como ácido inorgánico fuerte se emplea ácido sulfúrico.

15. 18ª.- Procedimiento, según la reivindicación 16ª, caracterizado porque como ácido Lewis se emplea un catalizador Friedel Craft.

20. 19ª.- Procedimiento, según la reivindicación 18ª, caracterizado porque como catalizador Friedel Craft se emplea cloruro de aluminio.

20ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de fórmula



NOV. 1904

- 34 - 306006

donde Ph, Ar y R tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª y el grupo de la fórmula $-(C_n H_{2n-4})-$ signifique un resto alquencilénico sin ramificar éste se transforma en el grupo alquilénico mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado.

5.

21ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-20ª, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un grupo carboxílico esterizado éste se transforma por hidrólisis en un grupo carboxílico libre.

10.

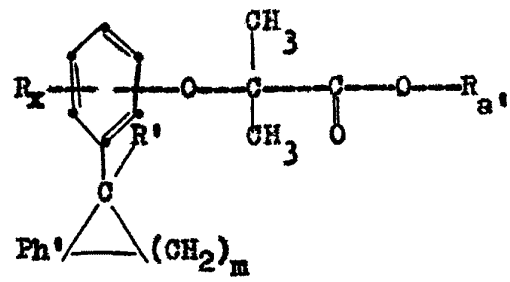
22ª.- Procedimiento, según la reivindicación 21ª, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con un medio básico.

15.

23ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-22ª, caracterizado porque como material de partida se emplea un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o porque los componentes de la reacción se emplean en forma de sus sales.

20.

24ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-23ª, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

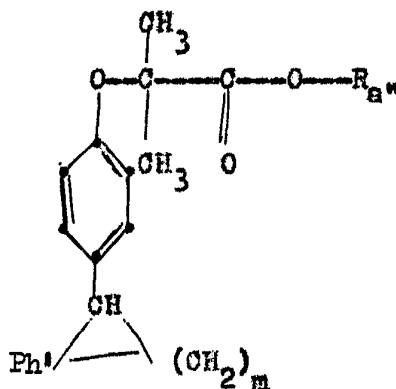


donde Ph' está por 1,2-fenileno, (alquilo bajo)-1,2-

306006 - 35 -



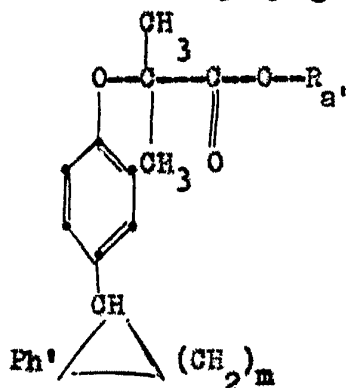
- las cifras 2, 3 ó 4, R' está por hidrógeno o alquilo bajo, R_a, por hidrógeno, alquilo bajo, bi- alquilo bajo-amino-alquilo bajo, donde el bi-alquilo bajo-amino está separado del oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono, o alquilenoimino-alquilo bajo, donde el alquilenoimino con 5-7 átomos de carbono está separado del oxígeno por lo menos por dos átomos de carbono, y R_x significa hidrógeno, halógeno o alquilo bajo, o las sales de compuestos con grupos formadores de sal.
- 5.
10. 25^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-23^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



- donde Ph' está por 1,2-fenileno, (alquilo bajo)-1,2-fenileno, (alcoxi bajo)-1,2-fenileno ó (halógeno)-1,2-fenileno, m está por las cifras 2, 3 ó 4 y R_a por hidrógeno o alquilo bajo, o las sales de compuestos donde R_a significa hidrógeno.
- 15.
20. 26^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-23^a, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula

NOV 1937

306006



donde Ph' esté por 1,2-fenileno, m por la cifra 3 y $R_{a''}$ significa hidrógeno o alquilo bajo, o las sales de los compuestos donde $R_{a''}$ significa hidrógeno.

27^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-23^a, caracterizado porque se obtiene el éster alquilo bajo del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-feniloxi7-isobutírico.

28^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-23^a, caracterizado porque se obtiene el éster etílico del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-feniloxi7-isobutírico.

29^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-23^a, caracterizado porque se obtiene el ácido 2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo)-feniloxi7-isobutírico y sus sales.

30^a.- "Procedimiento para la obtención de ácidos fenoxiacéticos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.



- 37 -

306006

Este memoria consta de treinta y siete hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

18 NOV. 1954

CIBA SOCIETE ANONYME.-

A. GOMEZ ACECO Y MORAY