

313832

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

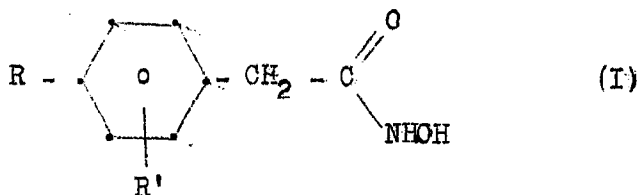
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS ARILACETOHIDROXAMICOS  
SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza MADAN AG., residente  
en CHUR (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente se refiere a la síntesis y al uso en el  
campo farmacéutico de nuevos derivados arilacetohidroxámicos y  
ariloxiacetohidroxámicos y de las amidas correspondientes.

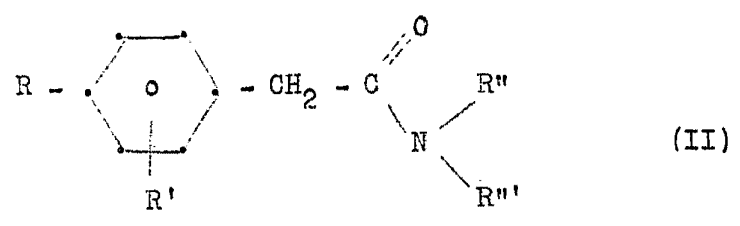
5. Dichos ácidos arilacetohidroxámicos y las amidas corres-  
pondientes están representados, respectivamente, por las fórmu-  
las generales siguientes (I y II):



POOR  
QUALITY

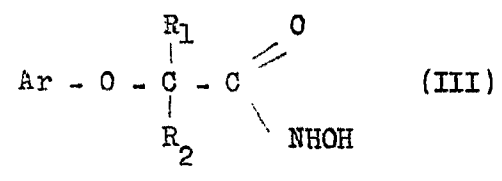


313832



5. donde R representa un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, el sustituyente o los sustituyentes R' representan un radical de la misma clase, idéntico o diferente, o bien hidrógeno y R'' y R''' representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo o un radical cicloalquilo.
- 10.

Los ácidos ariloxiacetohidroxámicos a que se refiere este invento están representados por la fórmula III siguiente:



- 15.
- donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno o un radical alquilo y pueden ser idénticos o diferentes, con tal que, cuando R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = hidrógeno, Ar representa un radical fenilo que lleve uno o más radicales alquilo de más de 3 átomos de carbono o que
- 20.



313832

- lleve uno o más radicales alcoxi de más de 1 átomo de carbono y que, cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$ , o ambos, representen un radical alquilo, Ar represente un radical fenilo que tenga uno, dos o tres substituyentes alquilo, alcoxi o halógeno, pudiendo dos de los últimos substituyentes formar también un anillo polimetilénico (por ejemplo, como en el indano y la tetralina).
- 5.

- Se ha descubierto que dichos compuestos tienen actividad terapéutica en medicina humana y veterinaria, lo mismo que en fitofarmacia, particularmente actividad antálgica, antipirética, antiflogística, tranquilizante e hipocolesterolemica. La toxicidad de los compuestos que han estudiado ha resultado ser baja.
- 10.

- Los compuestos que siguen constituyen ejemplos de productos activos representados por la fórmula general (I):
- 15.

- ácido p-isoamilfenilacetohidroxámico  
ácido p-n-propilfenilacetohidroxámico  
ácido p-ciclohexilfenilacetohidroxámico  
ácido p-isobutilfenilacetohidroxámico  
20. ácido p-tercibutilfenilacetohidroxámico  
ácido p-terciamilfenilacetohidroxámico  
ácido p-n-butiloxifenilacetohidroxámico  
ácido-p-isobutiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-n-amilo-xifenilacetohidroxámico  
3. ácido p-isoamiloxifenilacetohidroxámico



313832

- ácido p-secubutiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-isopropiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-n-propiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-ciclohexiletioxifenilacetohidroxámico  
5. ácido p-ciclopentiletioxifenilacetohidroxámico  
ácido p-feniletioxifenilacetohidroxámico  
ácido p-2(etil)butiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-ciclohexiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-ciclopentiloxifenilacetohidroxámico  
10. ácido p-n-octiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-n-hexiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-hidrocinamiloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-aliloxifenilacetohidroxámico  
ácido p-n-butiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico  
15. ácido p-isobutiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico  
ácido p-isobutiloxi-m-isopropil-o-metilfenilacetohidroxámico  
mico  
ácido p-isobutiloxi-m,o-dimetilfenilacetohidroxámico
- Como procedimiento general para preparar los compuestos de  
20. la fórmula (I), se hace reaccionar con hidroxilamina un éster  
de alquilarilacetato, que esté substituido en posición para  
respecto al grupo carboxi por un radical alquilo, cicloalquilo,  
alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalqui-  
loxi o arilalquiltio, a fin de obtener el correspondiente ácido  
25. arilacetohidroxámico.



313832

- Según un procedimiento más particular de preparación, el éster de alquilarilacetato de partida se obtiene tratando con azufre y una base secundaria, como la morfina, una acetofenona que esté substituida en posición para respecto al
5. grupo cetónico por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, hidrolizando el complejo resultante, para obtener el correspondiente ácido arilacético, y esterificando éste para formar el deseado éster de arilacetato de partida.
10. La acetofenona substituida que se usa puede obtenerse a partir de p-hidroxiacetofenona o de uno de sus homólogos o análogos, que se condensan con un haluro de alquilo, o también a partir de fenol, que se condensa con un haluro de alquilo para así obtener un aloxibenceno, el cual se trata con anhídrido acético en presencia de un ácido Lewis para lograr la acetofenona deseada.
15. El éster de alquilarilacetato inicial puede obtenerse también condensando un haluro de p-alquil-, p-cicloalquil-, p-alquiloxi-, p-alquiltio-, p-cicloalquiloxi-, p-cicloalquiltio-, arilalquiltio- o arilalquiloxi-bencilo con un cianuro alcalino, lo cual da un arilacetonitrilo que se trata con un ácido y un alcohol para obtener el éster deseado.
20. En cuanto a las amidas de los ácidos arilacéticos representados por la fórmula II, se obtienen haciendo reaccionar un
25. ácido arilacético, substituido en posición para respecto al



313832

- grupo carboxi por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, con un cloruro de metaloide, para obtener asi el correspondiente cloruro de ácido, que, en presencia de amoníaco, da la arilacetamida correspondiente deseada; o también
5. tratando sal amónica del ácido apropiado con un agente deshidratante; o también calentando un éster ácido apropiado con una solución alcohólica de gas amoniaco; o todavía por reacción de Willegerodt, en tubos cerrado o en reactor, de acetofenona
10. substituida apropiada en presencia de azufre, o amoníaco y piridina.

- En el procedimiento para preparar los ácidos ariloxiacetohidroxámicos de la fórmula (III), se condensa un fenato de metal alcalino, substituido, con ácido alfa-halogencarboxílicos alifáticos de  $C_2-C_4$  o con ésteres de dichos ácidos, para
15. así obtener el éster correspondiente, que se hace reaccionar con hidroxilamina para formar el ácido hidroxámico correspondiente.

- Según una modalidad particular del procedimiento para preparar los ácidos de la fórmula (III), se condensa un fenato de K substituido, con ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos de  $C_2C_4$ , para así formar el ácido fenxiacético substituido correspondiente, y luego se forma un éster alquílico de dicho ácido, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener
20. el ácido hidroxámico correspondiente.
- 25.



# 313832

Según otra modalidad particular del procedimiento para preparar los ácidos de la fórmula (III), se condensa un fenato de Na, substituido, con ésteres alquílicos, por ejemplo éster etílico o metílico, de ácidos alfa-halogencarboxílico alifáticos de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, para así formar el éster correspondiente, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el respectivo ácido hidroxámico.

Los productos que siguen ilustran la fórmula general III (esta lista no es limitativa):

- 10. ácido alfa-etil-(4-indanoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-etil-(4-clorofenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-etil-(2,3,5-trimetilfenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-etil-(2-etilfenoxi)acetohidroxámico
- 15. ácido alfa-etil-(2,4-diclorofenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-etil-(4-bromofenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa, alfa-dimetil-(3,4-dimetilfenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-metil-(4-metoxifenoxi)acetohidroxámico
- ácido alfa-4-secobutilfenoxiacetohidroxámico
- 20. ácido alfa, alfa-dimetil-(4-clorofenoxi)acetohidroxámico.

El invento se comprenderá mejor a base de la descripción que sigue de los diversos productos y procedimientos para prepararlos, descripción que, sin embargo, no es limitativa.

- Como ya se ha dicho antes, el procedimiento general para preparar los ácidos arilacetohidroxámicos de la fórmula (I)
- 25.



313832

supone la reacción del éster de alquilarilacetato, que está substituido en posición para respecto al grupo carboxi por alguno de los diversos substituyentes citados antes, con hidroxilamina, para así obtener el ácido arilacetohidroxámico correspondiente.

5.

Dicho éster de partida puede obtenerse:

(A) condensando un haluro de p-alquil-, p-cicloalquil-, p-alquiloxi-, p-alquiltio-, p-cicloalquiloxi, p-cicloalquiltio-, arilalquiltio o arilalquiloxi-bencilo con un cianuro alcalino, lo que da un arilacetónitrilo, que se trata con un ácido y un alcohol para obtener el éster deseado;

10.

(B) tratando con azufre y una base secundaria, como la morfina, una acetofenona que esté substituida en la posición para respecto al grupo cetónico por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, hidrolizando el complejo resultante, para obtener el ácido arilacético correspondiente, y esterificando éste.

15.

Procedimiento para preparar los ácidos de la fórmula I

20.

Método (A)

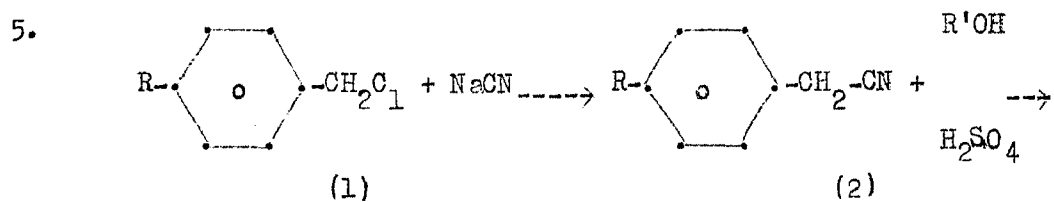
Se parte, por ejemplo, de un cloruro de p-alquil-bencilo (1) (obtenido por clorometilación de un p-alquilbeneno), que se condensa con un cianuro alcalino, para formar el correspondiente p-alquilfenilacetónitrilo (2); este último, tratado con ácido sulfúrico y un alcohol (metanol, etanol o

25.

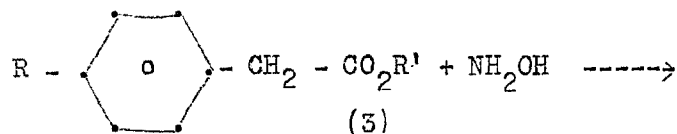


# 313832

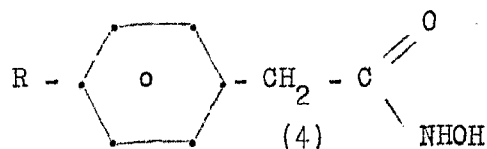
propanol), conduce al correspondiente acetato de p-alquilfenilo (3), que se hace reaccionar, en estado bruto, con hidroxilamina, para obtener el respectivo ácido fenilacetohidroxámico (4). Estas reacciones pueden representarse como sigue:



10.



15.

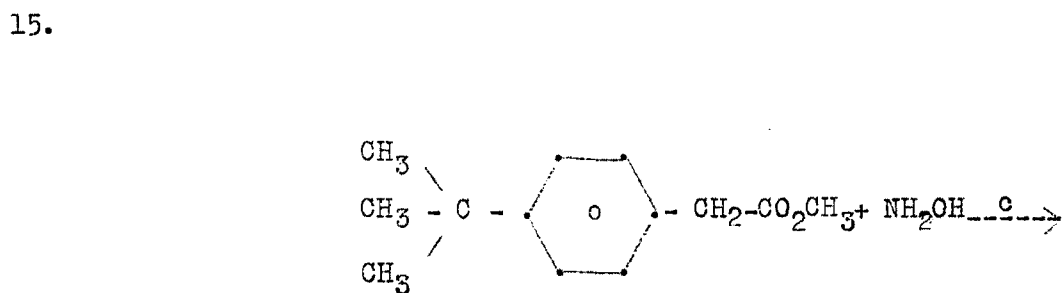
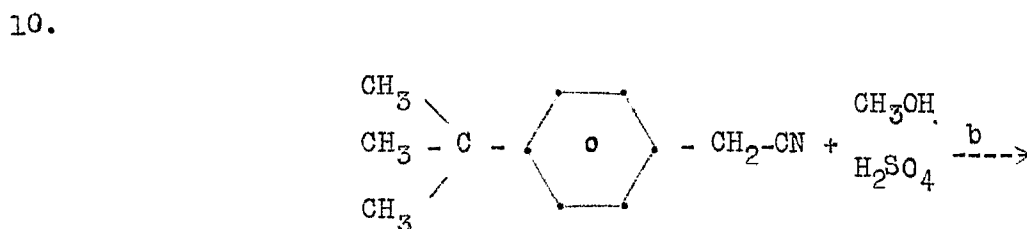
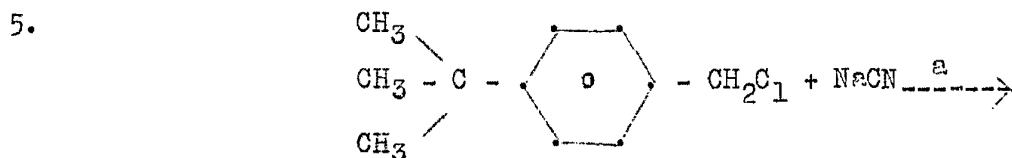




# 313832

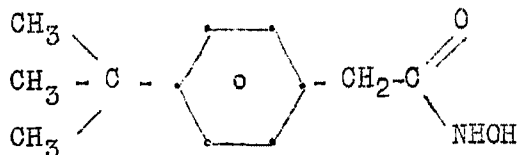
## EJEMPLO 1

### Preparación del ácido p-tercibutilfenilaceto-hidroxiámico





313832



5. a) A una solución de 15,5 g de NaCN en 15 cc de agua, se añade en un período de 30 minutos una solución de 45 g de cloruro de p-tercibutilbencilo (punto de ebullición, 88-89°C/3 mm de Hg; obtenido por clorometilación de butilbenceno terciario) en 45 cc de etanol.
10. La mezcla así obtenida se somete a reflujo durante 4 horas y luego se enfría. Se filtra el precipitado inorgánico y se le lava con un poco de alcohol. Luego se destila el alcohol del filtrado, se recoge en éter el residuo, se lava este con agua y se lo seca sobre sulfato magnésico. Después de la evaporación del éter, destilando bajo presión reducida, se recoge p-tercibutilfenilacetónitrilo, de punto de ebullición 149-152°C/16 mm.
15. b) Con agitación y refrigeración, se mezclan 20 g (25 cc) de metanol y 20 g (10,9 cc) de ácido sulfúrico concentrado. Se agregan luego 17,3 g de p-tercibutilfenilacetónitrilo y se somete el conjunto a reflujo durante 10 horas. Se enfría la mezcla reaccional y se la vierte en una mezcla de agua e hielo. Se separa la capa orgánica, se la seca sobre  $MgSO_4$  y se destila el metanol. Se obtiene, en estado bruto, metil-p-tercibutil-
- 20.



313832

fenilacetato (que no se aísla).

- c) Se disuelven, por separado, 5 g de Na en 150 cc de metanol absoluto y 7 g de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  en 100 cc de metanol absoluto. Se mezclan las dos soluciones y se filtra el precipitado de NaCl que se forma. El filtrado obtenido se añade metil-  
5. -p-terciobutilfenilacetato bruto y luego se somete al conjunto a reflujo durante 1 hora.

- Después del enfriamiento, se acidifica con HCl al 20% y se recoge el precipitado de ácido p-terciobutilfenilacetohidroxámico que se forma. Se recristaliza en acetona y se recoge  
10. el producto blanco, que tiene un punto de fusión de 115-118°. Este producto, disuelto en metanol, da color rojo vinoso con el cloruro férrico (prueba de los ácidos hidroxámicos).

15. Análisis elemental: Hallado :C, 69.2; H, 8.4; N, 6.68  
Calculado: C, 69.5; H, 8.21; N, 6.76.

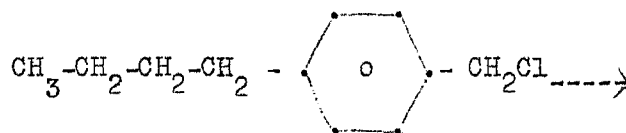
## E J E M P L O 2

### Preparación del ácido p-n-butilfenilacetohidroxámico

Se sigue el mismo procedimiento a partir del n-butilben-  
ceno:



313832



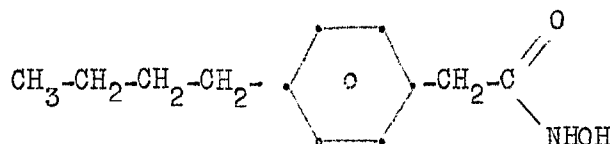
5.



10.

el éster correspondiente no aislado ----->

15.



Punto de fusión : 149-151°; coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

20.

Análisis elemental: Hallado: C, 69.42 y 69.43; H, 8.48 y

8.42; N, 6.68 y 6.80

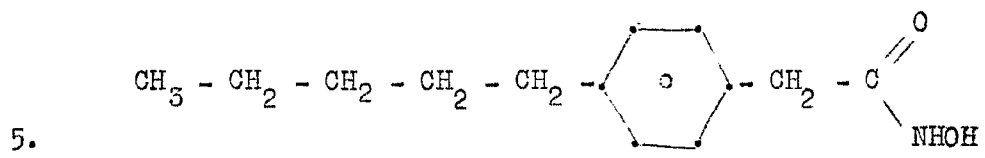
Calculado: C, 69.5; H, 8.21; N, 6.76

Siguiendo el mismo procedimiento a partir de alquilben-  
ceno apropiado, se preparen los ácidos siguientes:



313832

ácido p-n-amilfenilacetohidroxámico



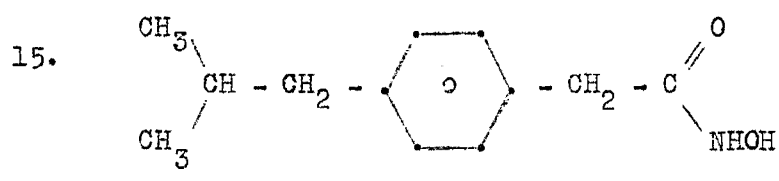
Punto de fusión: 143-150°; coloración rojo-vinosa con FeCl<sub>3</sub>.

Análisis elemental: Hallado: C, 70,52 y 70,33; H, 8,56 y

10. 8,58; N, 6,33 y 6,35

Calculado: C, 70,58; H, 8,59; N, 6,33

ácido p-isobutilfenilacetohidroxámico



Punto de fusión: 145-146°; coloración rojo-vinosa con FeCl<sub>3</sub>.

20. ácido p-isamilfenilacetohidroxámico



313832



Ninguno de los citados ácidos hidroxámicos ha sido descrito hasta ahora en la práctica. Dichos ácidos están destinados a usarse solos o mezclados con otros compuestos para preparar productos farmacéuticos.

5. Procedimiento para preparar los ácidos de la fórmula general I

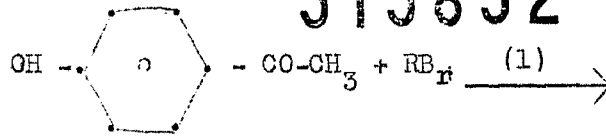
Método B

Según este método, se parte de acetofenona substituida, para obtener el correspondiente ácido arilacetohidroxámico substituido. Se esterifica este último, por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en etanol o metanol, y el éster resultante se trata con hidroxilamina en un disolvente apropiado, como el metanol.

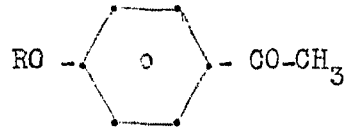
La acetofenona substituida inicial puede obtenerse condensando p-hidroxiacetofenona, o uno de sus homólogos o análogos, con un haluro de alquilo, como el bromuro de alquilo.

Las diversas reacciones implicadas pueden representarse como sigue, en el caso de la obtención de un ácido p-alquiloxi-fenilacetohidroxámico mediante el empleo de una p-alquiloxiacetofenona:

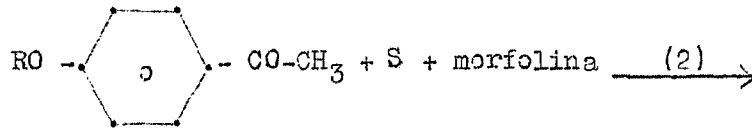
313832



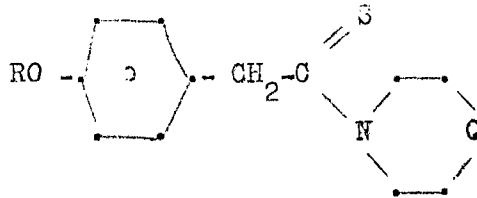
5.



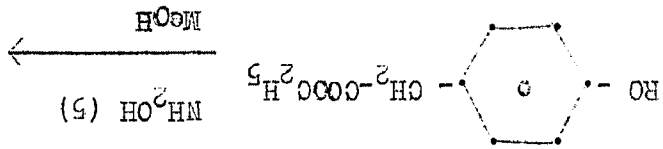
10.



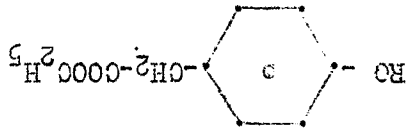
15.



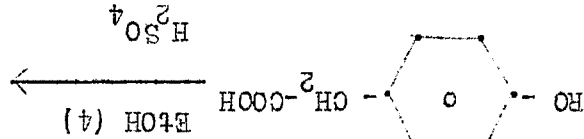
25.



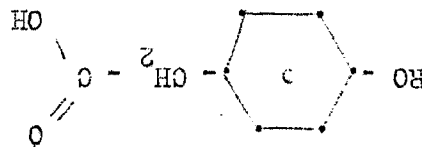
20.



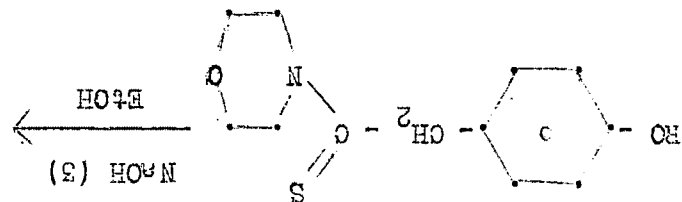
15.



10.



5.

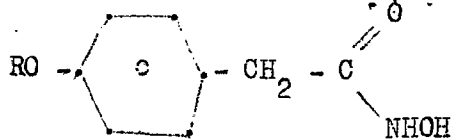


313832

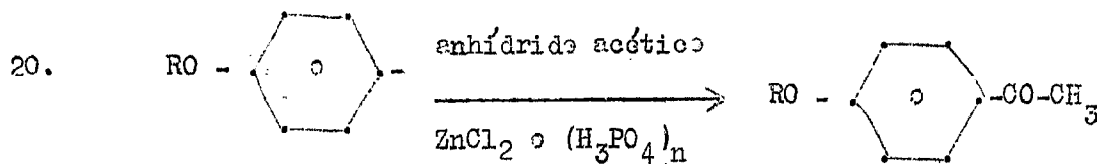
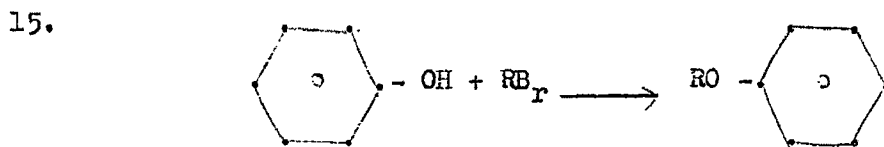




313832



5. La acetofenona substituida inicial puede obtenerse también a partir de fenol, que se condensa con un haluro de alquilo, como el bromuro de alquilo, para formar alquiloxybenzeno, que se trata con anhídrido acético en presencia de un catalizador ácido de Lewis (por ejemplo, un cloruro metálico, ácido polifosfórico o fluoruro bórico), para obtener la deseada acetofenona substituida. Dichas reacciones pueden representarse como sigue!
- 10.



313832



Las reacciones siguientes se desarrollan igual que a partir de la reacción 2 del esquema reaccional que se ha expuesto antes.

Ejemplos de preparación de los ácidos de la fórmula I- Método B

5. EJEMPLO 1.

Ácido p-n-butiloxifenilacetohidroxámico

Las etapas de reacción que siguen se han numerado para permitir la referencia al esquema reaccional que se ha expuesto antes.

10. (1) Se mezclan 136 g de p-hidroxiacetofenona, 140 g de bromuro de butilo, 152 g de carbonato potásico, 17 g de yoduro potásico y 275 cc de etanol y se somete la mezcla a reflujo durante 48 horas. Luego se la enfría, se la diluye con agua y se la extrae con éter. Se lava la fase etérea con una
15. solución de hidróxido sódico al 10% y luego con agua, seguido por secado, se evapora el éter y se destila el producto bajo presión reducida. Se obtienen 168 g de p-butiloxiacetofenona, con rendimiento del 87% (160-162°C a 11 mm de Hg).
20. (2) Se mezclan 192 g de p-butiloxiacetofenona, 42 g de azufre y 150 g de morfolina y se somete la mezcla a reflujo durante 14 horas. Se vierte en agua la solución resultante y se agita hasta la cristalización del complejo sulfurado. Se filtra éste, se le lava con agua y se le seca.

313832



Producción: 270 g (rendimiento del 88%).

- (3) Se disuelven en 1500 cc de etanol 200 g de hidróxido sódico y luego se añaden 295 g del complejo sulfurado anterior. Se somete la mezcla a reflujo durante la noche, se destila luego el máximo de alcohol y se diluye con agua. La solución resultante se acidifica con ácido clorhídrico y luego se extrae con éter. Se lava con agua la fase etérea y se la extrae con una solución al 10% de carbonato sódico. Se acidifica con ácido clorhídrico al 10% la solución carbonatada, se filtra el precipitado resultante y se lo seca. Se obtienen 100 g de ácido p-n-butiloxifenilacético (rendimiento del 70%).
- 5.
- (4) Se someten a reflujo durante 5 horas 208 g de ácido p-n-butiloxifenilacético, 368 g de etanol y 18 cc de ácido sulfúrico. Se diluye la mezcla con agua y luego se la extrae con éter. Se lava la fase etérea sucesivamente con agua, con carbonato y otra vez con agua y luego se la seca y se la evapora. Se destila el éster a presión reducida y se obtienen así 200 g de etil-p-n-butiloxifenilacetato, con rendimiento del 61% (186°C a 8 mm de Hg).
- 10.
- 15.
- (5) Se disuelven en 100 cc de metanol 7 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se añade una solución de 5 g de sodio en 150 cc de metanol y se filtra la sal formada. Se añaden 22 g de etil-p-n-butiloxifenilacetato y se somete la mezcla a reflujo durante 1 hora. Luego se la enfría y se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Se obtienen así 14,7 g de ácido p-n-butilo-
- 20.
- 25.

313832



xifenilacetohidroxámico, con rendimiento del 71% (punto de fusión: 153-155°).

E J E M P L O 2

Acido p-ciclopentiloxifenilacetohidroxámico

5. (1) Se mezclan 200 g de bromuro de ciclopentilo con 181 g de p-hidroxiacetofenona, 23 g de yoduro potásico y 203 g de carbonato potásico en 370 cc de etanol y luego se somete la mezcla a reflujo durante 48 horas. Prosiguiendo el tratamiento como en la parte 1) del Ejemplo 1, se obtienen 195 g de p-ciclopentiloxiacetofenona, con rendimiento del 68%.
10. (2) Se someten a reflujo durante la noche 195 g de p-ciclopentiloxiacetofenona, 45 g de azufre y 117 g de morfolina. La mezcla resultante se hidroliza con 188 g de hidróxido sódico en 1900 cc de etanol. El tratamiento usual de 180 g de ácido p-ciclopentiloxifenilacético (rendimiento del 85%).
15. (3) 180 g de ácido p-ciclopentiloxifenilacético se esterifican con 296 g de etanol absoluto y 15 cc de ácido sulfúrico. Se obtienen 152 g de éster etílico de p-ciclopentiloxifenilacetato, con rendimiento del 76% (180°C a 7 mm. de Hg).
20. (4) 134 g del éster obtenido se tratan con una solución de 27 g de sodio en 810 cc de metanol, se mezclan con una solución de 33 g de clorhidrato de hidroxilamina en 540 cc de metanol

313832



y se somete el conjunto a reflujo durante 1 hora. Después de acidificar con ácido clorhídrico al 20%, se obtienen 87 g de ácido p-ciclopentiloxifenilacetohidroxámico, con rendimiento del 71% (punto de fusión: 122-124°).

5. E J E M P L O 3

Ácido p-feniletiloxifenilacetohidroxámico

- 10. (1) 130 g de l-bromo-2-feniletano se mezclan con 95 g de p-hidroxiacetofenona, 12 g de yoduro potásico y 106 g de carbonato potásico en 200 cc de etanol. Se somete la mezcla a reflujo durante 48 horas, y el tratamiento usual da 110 g de p-feniletiloxiacetofenona, con rendimiento del 65%.
- 15. (2) Se someten a reflujo durante la noche 84 g de p-feniletiloxiacetofenona, 17 g de azufre y 46 g de morfolina. La mezcla resultante se hidroliza con 66 g de hidróxido sódico en 400 cc de etanol, y el tratamiento usual da 70 g de ácido p-feniletiloxifenilacético, con rendimiento del 72%.
- 20. (3) 120 g del ácido así obtenido se esterifican con 184 g de etanol absoluto y 9,2 cc de ácido sulfúrico. Se obtienen 101 g de éster etílico de p-feniletiloxifenilacetato, con rendimiento del 68% (204°C a 2 mm de Hg).
- (4) 43 g del éster así obtenido se tratan con una solución de 5 g de sodio en 150 cc de metanol, se mezclan con una solución de 7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 cc de metanol y

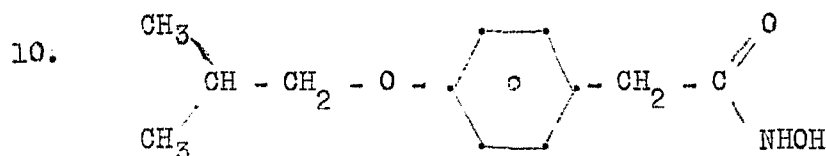
313832



se somete la mezcla a reflujo durante 1 hora. Después de acidificar con ácido clorhídrico al 20% , se obtienen 26 g de ácido p-feniletiloxifenilacetohidroxámico, con rendimiento del 62% (punto de fusión: 154-156°).

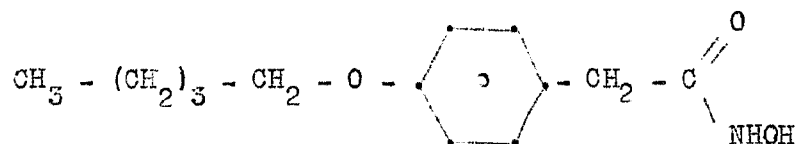
5. Empleando el mismo procedimiento, se preparan los ácidos siguientes:

Ácido p-isobutiloxifenilacetohidroxámico



coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión: 167-168°.

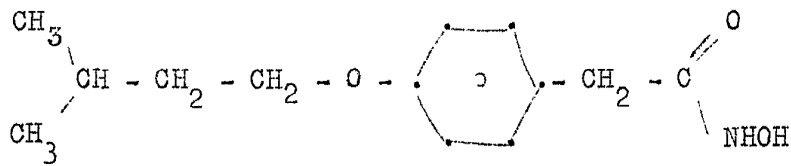
15. Ácido p-n-amiloxifenilacetohidroxámico



coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión: 159-160°.

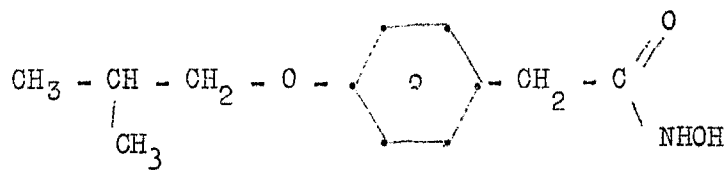
Ácido p-isemiloxifenilacetohidroxámico

313832



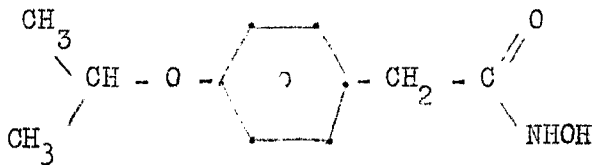
coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $148^\circ\text{--}150^\circ$ .

Acido p-secobutiloxifenilacetohidroxámico



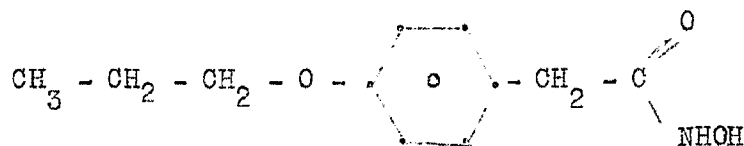
coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $86,5^\circ\text{--}88,5^\circ$ .

Acido p-isopropiloxifenilacetohidroxámico



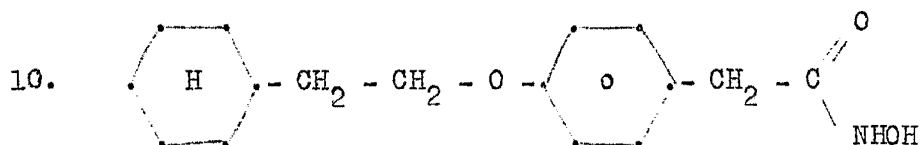
coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión  $117^\circ\text{--}119^\circ$ .

Acido p-n-propiloxifenilacetohidroxámico



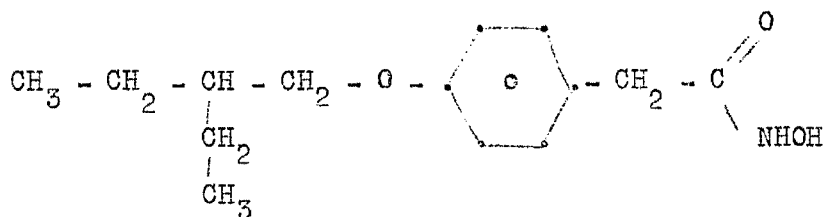
5. coloración rojo-vinosa con FeCl<sub>3</sub>; punto de fusión: 158°-160°.

Acido p-ciclohexiletiloxifenilacetohidroxámico



Acido p-2(etil)-butiloxifenilacetohidroxámico

15.



20.

Acido p-ciclohexiloxifenilacetohidroxámico

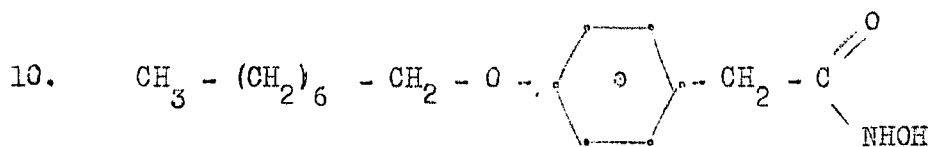


313832



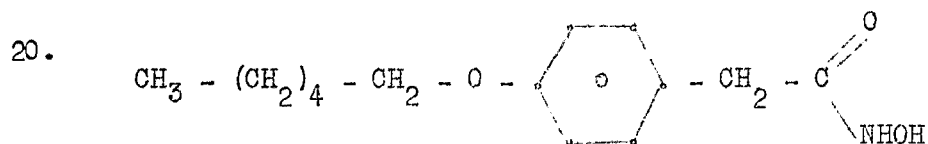
5. coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $111^\circ-113^\circ$ .

Acido p-n-octiloxifenilacetohidroxámico



15. coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $150^\circ-152^\circ$ .

Acido p-n-decilo-xifenilacetohidroxámico

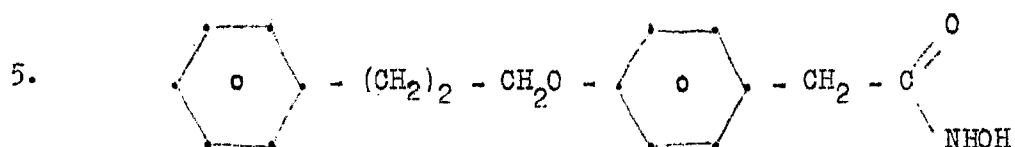


25. coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $156^\circ-157^\circ$ .



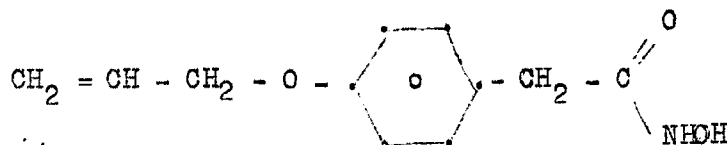
313832

Acido p-hidrocinaamiloxifenilacetohidroxámico



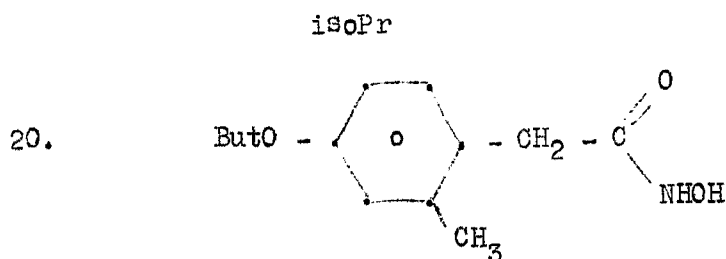
coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $160^\circ\text{-}162^\circ$ .

10. Acido p-aliloxifenilacetohidroxámico



15. coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $148^\circ\text{-}150^\circ$ .

Acido p-n-butiloxi-m-isopropil-orto-metilfenilacetohidroxámico



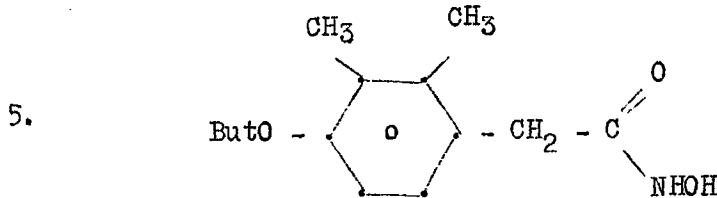
25. coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ ; punto de fusión:  $127\text{-}128^\circ$ .



1958

313832

Acido p-n-butiloxi-m-metil-o-metilfenilacetohidroxámico

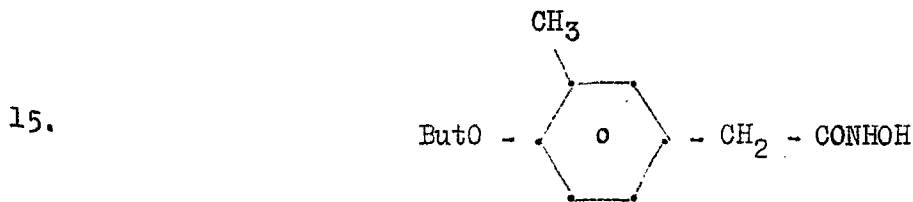


coloración rojo-vinosa con FeCl<sub>3</sub>; punto de fusión: 178°-180°.

10.

EJEMPLO 4

Acido p-n-butiloxi-mi-metilfenilacetohidroxámico



20. (1) Se mezclan en 500 cc de etanol, 140 g de hidróxido potásico en 100 cc de agua y 300 g de bromuro butílico 216 g de ortocresol. Se somete la mezcla a reflujo por 2 horas y luego se destila el alcohol de la mezcla reaccional. El residuo se trata con agua, se extrae luego con éter o con tetracloruro de carbono, se lava con carbonato y con agua y luego se seca la solución. El producto, destilado, da 278 g de orto-metilbutiloxibenceno (punto de ebullición: 222°/760 mm de Hg).
- 25.

313832



Rendimiento: 85%.

5. (2) 278 g del orto-metilbutiloxibenceno se tratan con 260 g de anhídrido acético y 19 g de cloruro de zinc. Se somete la mezcla a reflujo durante 1 hora, agitando, y luego se la diluye con agua y se la extrae con éter. La solución éterea se lava con agua, con carbonato y otra vez con agua y después se seca sobre sulfato magnésico. El producto, destilado en vacío, (150°C/2 mm), da 254 g de p-n-butiloxi-m-metilacetofenona. Rendimiento: 73%.
10. (3) Se mezclan 254 g de la p-n-butiloxi-m-metilacetofenona, 58 g de azufre y 156 g de morfolina y se somete la mezcla a reflujo durante la noche. Se agregan 240 g de hidróxido sódico y 1200 cc de etanol y se vuelve a someter la mezcla a reflujo durante la noche. Aislado luego el ácido por el procedimiento ordinario, se obtienen 218 g de ácido p-n-butiloxi-m-metilfenilacético. Rendimiento: 78%.
15. (4) 185 g de etanol y 9,2 cc de ácido sulfúrico concentrado se mezclan con 112 g de ácido p-n-butiloxi-m-metilfenilacético y luego se somete la mezcla a reflujo durante 2 horas. por destilación en vacío (162-163°C/3 mm) se aislan 83 g de éster etílico de p-n-butiloxi-m-metilfenilacetato. Rendimiento: 66%.
- 20.



313832

- (5) 23,1 g de clorhidrato de hidroxilamina en 330 cc de metanol se mezclan con una solución de 15,5 g de sodio en 495 cc de metanol. A la solución filtrada, se añaden, a gotas y agitando, 83 g de etil-p-n-butiloxi-m-metilfenilacetato.
5. Se prosigue la agitación durante 1 hora, se vierte la mezcla en hielo y se la acidifica con ácido clorhídrico al 20%. Después de tratamiento con éter de petróleo, se aislan por último 52 g de ácido p-n-butiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico. Rendimiento: 65% (Punto de fusión: 110-111°).

10.

EJEMPLO 5

Acido p-isobutiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico

- Se procede como en el Ejemplo 4, pero substituyendo en 1) el bromuro de metilo por bromuro de isobutilo.
- 15.

Al final se aislan, a partir de 70 g de éster etílico de p-isobutiloxi-m-metilfenilacetato, 48 g de ácido p-isobutiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico. Rendimiento: 72% (Punto de fusión: 117,5°-118,5°).

20. Ninguno de estos ácidos hidroxámicos ha sido descrito hasta ahora en la práctica. Dichos ácidos pueden destinarse a usarse solos o en mezcla con otras sustancias para preparar productos farmacéuticos.



# 313832

## Amidas de los ácidos arilacéticos

5. En cuanto a las amidas de los ácidos arilacéticos, representadas por la fórmula II y que tienen también valiosa actividad farmacéutica, se las puede obtener, como ilustración más particular del procedimiento general que se ha expuesto precedentemente, partiendo de un ácido arilacético sustituido, que se hace reaccionar con cloruro de tionilo, pentacloruro fosfórico u otro cloruro de metaloide, para así obtener el respectivo cloruro de ácido, que, en presencia de amoníaco, da arilacetamida.

10.

Las citadas amidas pueden obtenerse también por reacción de un ácido apropiado con carbonato amónico, en presencia de ácido acético, o bien por la acción de amoníaco concentrado sobre éster del ácido apropiado, o también por la reacción de willegerodt (calentamiento en tubo cerrado o en reactor, con azufre, piridina y amoníaco), a partir de acetofenona sustituida apropiada.

15.

20. Ejemplo de preparación de una amida de la fórmula II p-n-butiloxifenilacetamida.

Agitando, se añaden a gotas 101 g de cloruro de tionilo a 104 g de ácido p-n-butiloxifenilacético en 100 cc de éter. Se calienta la mezcla en baño maria a 70-80° durante 30 minutos y luego se destilan el éter y el exceso de clo-

25.



313832

ruro de tiónilo.

El cloruro de ácido bruto se añade en tal forma a 300 cc de amoníaco concentrado. La reacción que es vigorosa, se produce en un baño de hielo y con agitación intensa. Se

5. recristaliza varias veces en etanol el producto bruto y se obtienen 58 g de p-n-butiloxifenilacetamida, en forma de un sólido blanco, de punto de fusión 186-187°; rendimiento: 56%.

Otros ejemplos de fenilacetamidas representadas por la fórmula II son las que se exponen a continuación (esta

10. lista no es limitativa):

p-n-amiloxifenilacetamida, de punto de fusión 149°-150°

p-isobutiloxifenilacetamida de punto de fusión 178-179°

p-isoamiloxifenilacetamida de punto de fusión 176°-178°

- 15.

p-n-butiloxi-m-metilfenilacetamida

p-secobutiloxifenilacetamida

p-isopropiloxifenilacetamida

p-n-propiloxifenilacetamida

p-ciclohexiletioxifenilacetamida

- 20.

p-feniletioxifenilacetamida

p-2(etil)-butiloxifenilacetamida

p-ciclohexiloxifenilacetamida

p-ciclopentiloxifenilacetamida

p-n-octiloxifenilacetamida, de punto de fusión 142°-144°

- 25.

p-n-hexiloxifenilacetamida



313832

212032

p-hidrocinaamiloxifenilacetamida

p-n-cetiloxifenilacetamida

p-aliloxifenilacetamida.

5. También pueden obtenerse amidas N-alquiladas haciendo actuar alquilaminas sobre cloruro de ácido de un ácido arilacético apropiadamente substituido.

Se obtienen así:

10. la N-etil-p-n-butiloxifenilacetamida, de punto de fusión, 64-66°
- la N-etil-p-isobutiloxifenilacetamida, de punto de fusión, 83°-85°
- la N-metil-p-n-octiloxifenilacetamida, de punto de fusión, 78°-80°.
- 15.

Procedimientos para preparar los ácidos ariloxiacetohidroxámicos (Fórmula III)

A. (en medio acuoso)

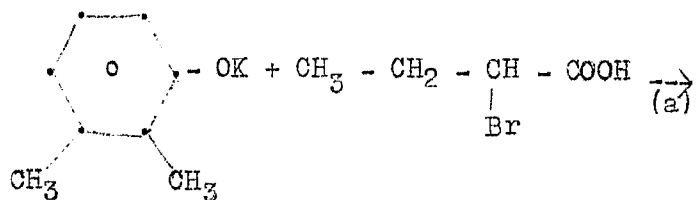
20. Se condensa con ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos (de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>) un fenato de K substituido (1), para formar así el correspondiente ácido fenoxiacético substituido (2). Se constituye luego el éster metílico (3) del ácido y se hace reaccionar dicho éster sobre hidroxilamina, para obtener el respectivo ácido hidroxámico (4):
- 25.



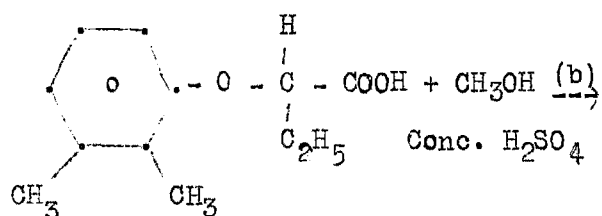
313832



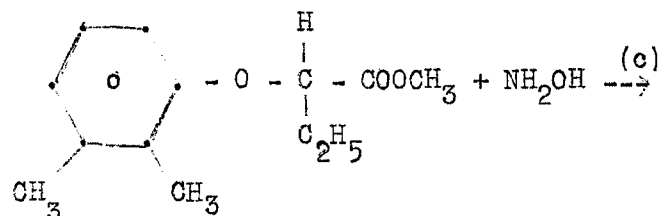
5.



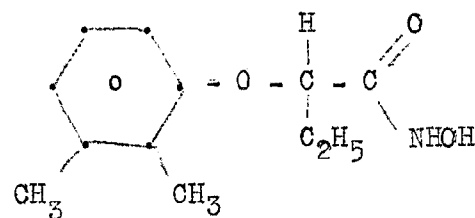
10.



15.



20.



313832



- (a) A una solución de 24,4 g de 2,2-dimetilfenol en 50 cc de etanol, se añaden 26,2 g de KOH en 20 cc de agua y luego 33,4 g de ácido alfa-bromobutírico y se somete la mezcla a reflujo por 1 hora; ya desde el principio se precipita KBr.
5. Después del enfriamiento, se procede a dilución con H<sub>2</sub>O, acidificación con HCl al 20%, extracción con éter del precipitado o aceite y tratamiento del éter con bicarbonato al 5%. Después de acidificar, se filtra el precipitado y se le recristaliza en agua-alcohol. Se obtiene así el ácido
10. alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)-acético, de punto de fusión 103-104°.
- (b) 20,8 g del ácido anterior, en 34 cc de metanol y 3 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, se someten a reflujo durante 5 horas.
15. Después de enfriar y diluir con H<sub>2</sub>O, se extrae el éter. Se lava la fase orgánica con carbonato y luego con agua y se la seca sobre sulfato magnésico.
- Se expulsa el éter y se destila el residuo a presión reducida. De este modo se obtiene metil-alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)-acetato, de punto de ebullición 134-135°/4 mm.
- 20.
- (c) Se disuelven, por separado, 5 g de Na en 150 cc de metanol absoluto y 7 g de NH<sub>2</sub>OH.HCl en 100 cc de metanol absoluto.
25. Se mezclan las dos soluciones y se filtra el precipitado de NaCl. Se añaden al filtrado 24 g de metil-alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)-acetato y se somete la mezcla a reflujo

313832

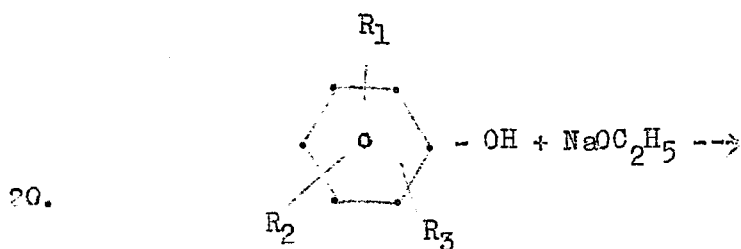


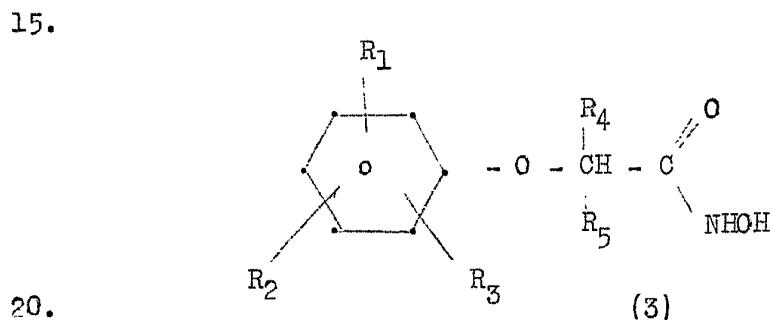
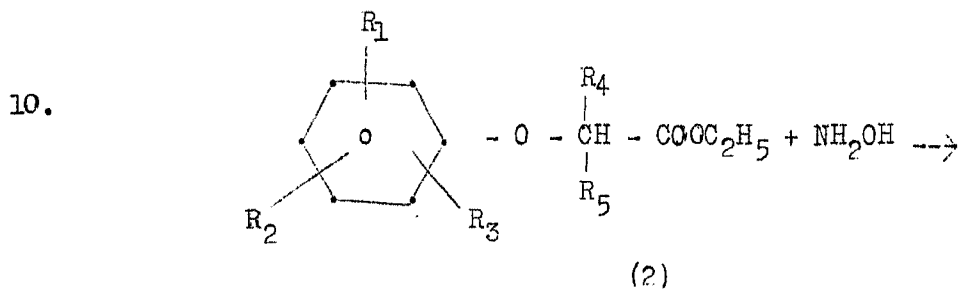
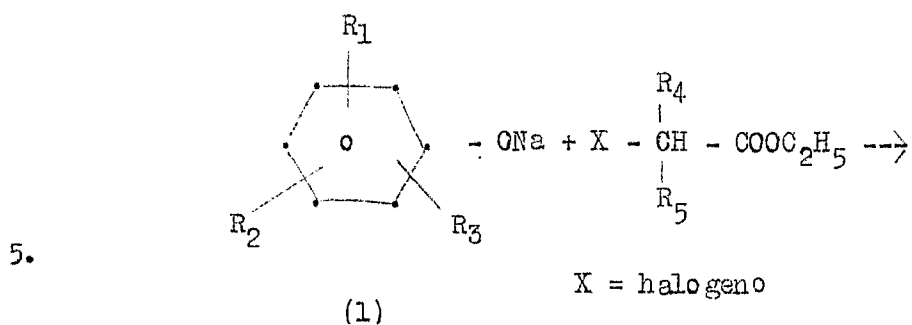
durante 1 hora. Luego se procede al enfriamiento, la acidificación con HCl al 20% y la filtración del ácido hidroxámico así obtenido.

5. Recristalizando en un disolvente apropiado (acetona o benceno), se obtiene ácido alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico, en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 122°; coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

B (en medio no acuoso)

10. Un fenato de Na substituido (1), obtenido a partir de etóxido de Na en alcohol absoluto, se condensa con éster etílico o metílico de ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos ( $\text{C}_2$  a  $\text{C}_4$ ), para formar el éster correspondiente (2).  
15. Luego se hace reaccionar este último con hidroxilamina, para obtener el correspondiente ácido hidroxámico (3).





Seguidamente se dan ejemplos de esta preparación en medio no acuoso.

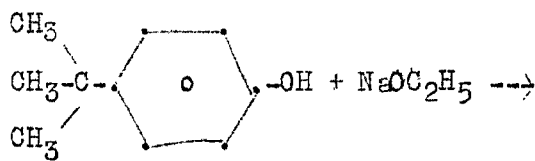


313832

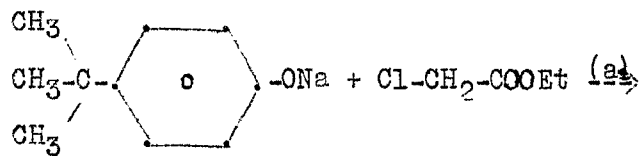
EJEMPLO 1

Acido p-tercibutilfenoxiacetohidroxámico

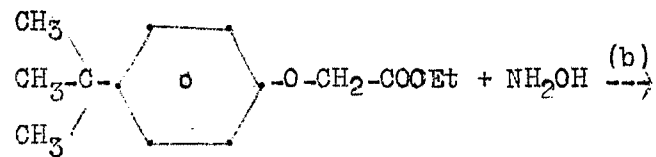
5.



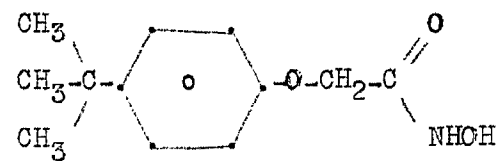
10.



15.



20.



25.

313832



a) Se disuelven en 200 cc de etanol absoluto 7,2 g de Na y se añaden 46 g de p-tercibutilfenol y luego 38 g de cloroacetato de etilo.

5. Se somete la mezcla a reflujo durante 1 hora y el NaBr precipita tan pronto como se inicia la reacción. Se destila luego el alcohol, se diluye con  $H_2O$  y se extrae con éter por dos veces. Se lava el éter con carbonato al 10% y luego con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el éter y luego se destila a presión reducida.

10. De este modo se obtiene etil-p-tercibutilfenoxiacetato, de punto de ebullición  $190-182^{\circ}/15$  mm.

b) Se disuelven por separado 5 g de Na en 150 cc de metanol absoluto y 7 g de  $NH_2OH.HCl$  en 100 cc de metanol absoluto. Se mezclan las dos soluciones y se filtra el precipitado de NaCl formado. Al filtrado así obtenido se añaden 23,6 g del éter anterior y se somete la mezcla a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, se acidifica con ácido clorhídrico al 20% y se recoge el precipitado formado. Recristalizando en benceno, se obtiene ácido p-tercibutilfenoxiacetohidroxámico, de punto de fusión  $149^{\circ}$ ; coloración roja con  $FeCl_3$ .

15.

20.

313832

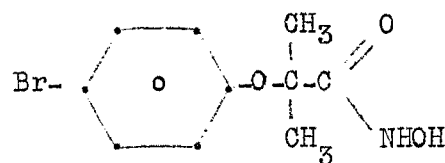
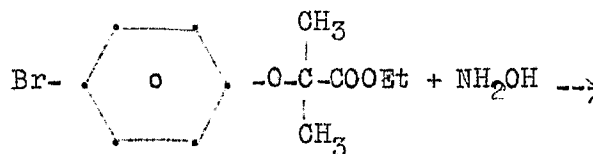
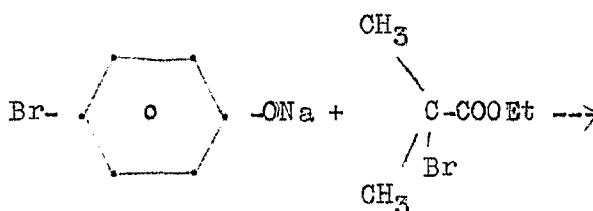
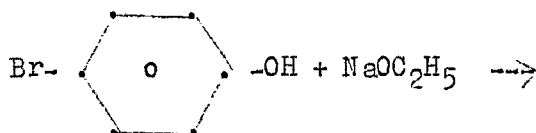


EJEMPLO 2

Acido alfa, alfa-dimetil(p-bromofenoxi)acetohidroxámico

Se sigue el mismo procedimiento a partir del p-bromo-

5. fenol.



313332



Agujas incoloras; punto de fusión: 125-126°; coloración rojo-vinosa con  $\text{FeCl}_3$ .

Análisis elemental: Calculado: C, 43.79; H, 4.4; N, 5.11

5.

Hallado: C, 44.58-44.38; H, 4.49-4.69;

N, 5.15-5.24

Nota

10. Por consideraciones que atañen al rendimiento y a dificultades de aislamiento de los ésteres (2), es a veces útil aislar los ácidos ariloxiacéticos. Los ésteres (2) vuelven a formarse por calentamiento con un alcohol en presencia de ácido sulfúrico.

Otros ejemplos (lista no limitativa):

15.

ácido alfa-etil-(2,3-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(2,4-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(2,5-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(2,5-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

20.

ácido alfa-etil-(3,4-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(3,5-dimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(2,3,5-trimetilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(2-etilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(3-etilfenoxi)-acetohidroxámico

ácido alfa-etil-(4-clorofenoxi)-acetohidroxámico

25.

ácido alfa-etil-(4-bromofenoxi)-acetohidroxámico

313832



- ácido alfa-etil-(4-fluorofenoxi)-acetohidroxámico  
ácido alfa-etil-(4-metoxifenoxi)-acetohidroxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(2,3-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
5. ácido alfa, alfa-dimetil-(2,4-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(2,5-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(2,6-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
10. ácido alfa, alfa-dimetil-(3,4-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(3,5-dimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(2,3,5-trimetilfenoxi)-acetohi-  
droxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(2-etil)-acetohidroxámico  
15. ácido alfa, alfa-dimetil-(3-etil)-acetohidroxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(4-clorofenoxi)-acetohidroxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(4-bromofenoxi)-acetohidroxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(4-fluorofenoxi)-acetohidroxámico  
ácido alfa, alfa-dimetil-(4-metoxifenoxi)-acetohidroxámico  
20. ácido 4-terciamilfenoxiacetohidroxámico  
ácido 4-isobutilfenoxiacetohidroxámico.

25. Ninguno de los citados ácidos hidroxámicos se había  
descrito hasta ahora en la literatura. Estos ácidos están  
destinados a usarse solos o mezclados con otras sustancias  
para preparar productos farmacéuticos.

313832



La tabla que sigue expone varios de los resultados farmacológicos obtenidos.

T A B L A

Pro- ductos	LD 50 en ra- tón, per os	LD 50 en ra- ta, per os	Analgesia ED 50 en ratón, mé- todo Blate	Potencia antiinflamato- ria, méto- do de Be- nitz y Hall, % en peso de reducción de abceso de carragenina que se obtie- ne por 500 mg/kg.	Potencia antipie- rótica
I	más de 8000 mg/kg	4600 mg/kg	20 mg/kg	30 a 40%	más o me- nos la mis- ma que la aspirina
II	más de 4000 mg/kg	más de 8000 mg/kg	114 mg/kg (71.25- 182.4)	30 a 40%	idem.
III	más de 4000 mg/kg			20 a 30%	
IV	más de 4000 mg/kg				
V	1900 mg/kg (1624-2223)			25%	
VI	más de 4000 mg/kg		17 mg/kg	30%	
VII	1800 mg/kg (1290-2520)		±25 mg/kg	40 a 50%	



313832

- I = ácido p-n-butiloxifenilacetohidroxámico
- II = ácido p-isobutiloxifenilacetohidroxámico
- III = ácido p-n-aminoxifenilacetohidroxámico
- IV = ácido p-isoamiloxifenilacetohidroxámico
- 5. V = ácido p-secubutiloxifenilacetohidroxámico
- VI = p-n-butiloxifenilacetamida
- VII = ácido p-n-butiloxi-m-metilfenilacetohidroxámico.

Los ácidos y las amidas de este invento son utilizables en medicina humana y veterinaria y se usan solos o combinados con otros agentes terapéuticos de efecto similar o diferente.

10.

- - - - -



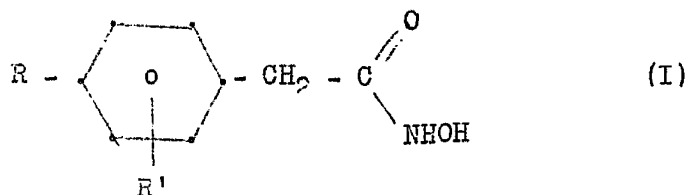
# 313832

## N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes belgas nº 648.892 del 5 de junio de 1.964 y nº 661.226 del 17 de marzo de 1.965, existiendo en ambas unidad de invención.

1.- Procedimiento para preparar ácidos arilacetohidroxímicos substituidos, de la fórmula

10.



15.

donde R representa un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio y R' represente un radical de la misma índole, idéntico o diferente, o bien hidrógeno,

20.

caracterizado por hacerse reaccionar con hidroxilamina un



313832

- éster de alquilarilacetato, que está substituido en posición para respecto al grupo carboxi por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, para obtener el
5. correspondiente ácido arilacetohidroxémico.
- 2.- Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el éster de alquilarilacetato inicial se obtiene tratando con azufre y una base secundaria, como la morfolina, una acetofenona substituida en la
10. posición para respecto al grupo cetónico por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, se hidroliza el complejo resultante, para obtener el correspondiente
15. ácido arilacético, y se esterifica éste para obtener el éster de arilacetato inicial que se desea.
- 3.- Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que la acetofenona substituida que se usa se obtiene a partir de una p-hidroxiacetofenona
20. o a partir de uno de sus análogos u homólogos, que se condensan con un haluro de alquilo.
- 4.- Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que la acetofenona substituida que se usa se obtiene a partir de fenol, que se condensa con un
25. haluro de alquilo para obtener un alcoxibenceno, el cual se

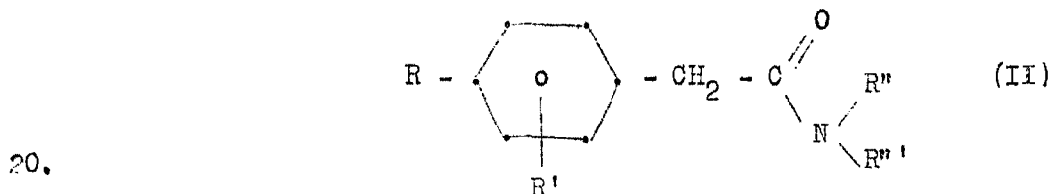
313832



trata con anhídrido acético en presencia de un ácido Lewis, como un cloruro metálico, fluoruro de boro o ácido polifosfórico, para obtener la acetofenona deseada.

5. 5.- Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el éster de alquilarilacetato inicial se obtiene condensando un haluro de p-alquil-, p-cicloalquil-, p-alquiloxi-, p-alquiltio-, p-cicloalquiloxi- p-cicloalquiltio-, arilalquiltio- o ariloxi-bencilo con un cianuro alcalino, lo que da un arilacetónitrilo que se trata con un ácido y un alcohol para obtener el éster deseado.
- 10.

15. 6.- Procedimiento, según la reivindicación , para preparar amidas de ácidos arilacéticos, substituidos, que están representados por la fórmula



25. donde R representa un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, R' representa un radical de la misma



313832

índole, idéntico o diferente, o bien hidrógeno, y R" y R"' representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo o un radical cicloalquilo,

5. caracterizado en que un ácido arilacético, substituido en posición para respecto al grupo carboxi por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, se hace reaccionar con un cloruro de metaloide, para así obtener el correspondiente cloruro de ácido, el cual, en presencia de amoníaco, da la correspondiente arilacetamida deseada.
- 10.
- 7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, para preparar amidas substituidas de los ácidos arilacéticos de la fórmula (II), caracterizado en que la sal amónica de un ácido arilacético, substituido en posición para respecto al grupo carboxi por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio, se trata con un agente deshidratante.
- 15.
- 20.
- 8.- Procedimiento, según las reivindicaciones 6 y 7, para preparar amidas substituidas de los ácidos arilacéticos de la fórmula (II), caracterizado por calentarse con una solución alcohólica de gas amoniacal un éster de un ácido arilacético substituido en posición para, respecto al
- 25.

313832



grupo carboxi, por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio.

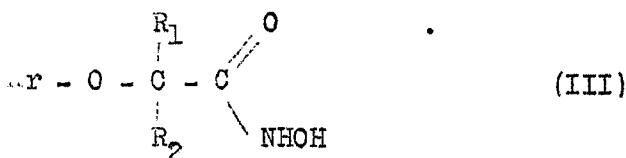
5. 9.- Procedimiento, según las reivindicaciones 6 a 8, para preparar amidas substituidas de los ácidos arilacéticos de la fórmula (II), caracterizado por partirse de una acetofenona substituida en posición para, respecto al grupo cetónico, por un radical alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquiltio, cicloalquiloxi, cicloalquiltio, arilalquiloxi o arilalquiltio y por tratarse esta acetofenona por reacción de Willgerodt en tubo cerrado o en reactor, a fin de obtener la correspondiente arilacetamida deseada.

10. 10.- Procedimiento, según las reivindicaciones 6 a 9, para preparar arilacetamidas N-alquiladas de los ácidos arilacéticos substituidos, caracterizado por tratarse con una alquilamina cloruro de ácido de un ácido arilacético substituido adecuado.

20. 11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, para preparar ácidos ariloxiacetohidroxámicos substituidos, de la fórmula



313832



- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- donde  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno o un radical alquilo y pueden ser idénticos o diferentes, con tal que, cuando  $R_1 = R_2 =$  hidrógeno, Ar represente un radical fenilo que lleve uno o más radicales alquilo de más de 3 átomos de carbono o lleve uno o más radicales alcoxi de más de 1 átomo de carbono y que, cuando uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$ , o ambos, representen un radical alquilo, Ar represente un radical fenilo que tenga 1, 2 o 3 substituyentes alquilo, alcoxi o halógeno, pudiendo también dos de los últimos substituyentes formar un anillo polimetilénico,
- caracterizado en que un fenato de metal alcalino, substituido, se condensa con ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos de  $C_2$  a  $C_4$  o con ésteres de dichos ácidos, a fin de obtener el éster correspondiente, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el ácido hidroxémico respectivo.



313832

5. 12.- Procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado por condensarse un fenato de K, substituido, con ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, para así formar el correspondiente ácido fenoxiacético substituido, y por formarse luego un éster alquílico de dicho ácido, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el correspondiente ácido hidroxámico.

10. 13.- Procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado por condensarse un fenato de Na, substituido, con ésteres alquílicos, tales como los ésteres etílico o metílico, de ácidos alfa-halogencarboxílicos alifáticos de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, para así formar el éster correspondiente, que se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener el ácido hidroxámico respectivo.

15. 14.- Procedimiento para preparar ácidos arilacetohidroxámicos substituidos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 53 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de Junio de 1.965.

p. a. JAIME ISERN

D. P.