

IV.

C. 9255

332878

19 OCT



332878

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domicilia-
da en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos"

-----:oOo:-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .



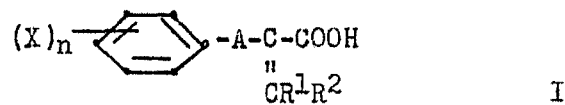
332878

Esta invención se relaciona con una nueva clase de compuestos químicos a los cuales se puede describir en general como ácidos 2-alkilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituidos y con las sales no tóxicas farmacológicamente aceptables, sus derivados ésteres y amida.

También una finalidad de esta invención es describir un nuevo método para preparar los precedentes ácidos 2-alkilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituidos y sus derivados éster y amida.

Los estudios clínicos demuestran que el colesterol desempeña aparentemente una función principal en la formación de placas ateroscleróticas acelerando la deposición de lípidos de la sangre en la pared arterial. La finalidad de esta invención es describir una nueva clase de compuestos químicos que reduce eficazmente la concentración de colesterol y otros lípidos en el suero sanguíneo y mejora por lo tanto la condición por lo general asociada con la deposición de lípidos de la sangre.

Los ácidos 2-(alkilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituidos de esta invención son productos que tienen la siguiente fórmula general:

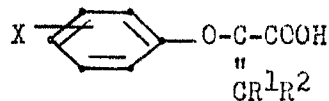


donde A es un miembro elegido del grupo que consiste en oxígeno, azufre, imino y N-alkilimino; R¹ y R² son miembros similares o no similares elegidos del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; los radicales X son sustituyentes similares o no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alquenoilo, haloalquilo, perhaloalquilo, por ejemplo tri-



halometilo y trihalometilo sustituido alquilo inferior tal como trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc., hidroxialquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcanoil, cicloalquilo, por ejemplo un radical cicloalquilo inferior que contiene 5 a 6 átomos de carbono nuclear, amino, alquilamino, dialquilamino, y alcanamido inferior y n es un entero que tiene un valor de 1 a 5.

Una forma preferida de esta invención se relaciona con los ácidos 2-(fenoxi)-2-alkilidenacéticos sustituidos mononucleares que tienen la siguiente fórmula estructural:



donde R¹ y R² son como se definió antes y X es halógeno. La precedente clase de compuestos manifiesta actividad hipocolesterolémica particularmente buena y representa por lo tanto un subgrupo preferido de compuestos comprendidos dentro del alcance de esta invención.

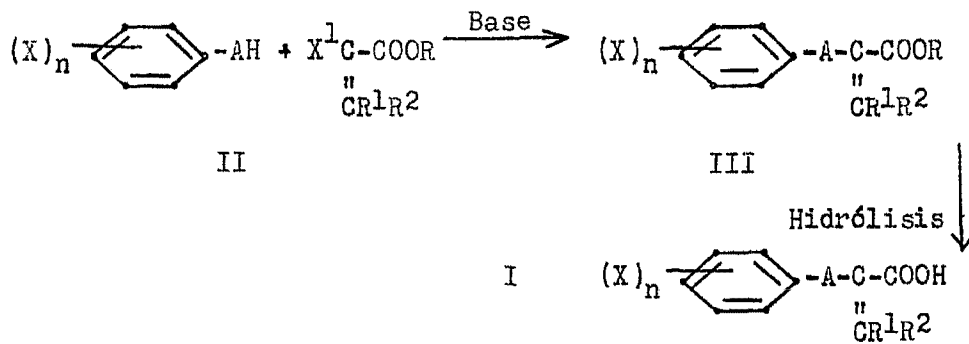
Se prepara convenientemente los productos de esta invención mediante una reacción de eterificación que comprende tratar un éster de ácido 2-halo-2-alkilidenacético (II, más adelante) con un fenol, tiofenol o anilina sustituidos nucleares apropiados, en presencia de una base tal como carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, etc., para obtener el correspondiente éster de ácido 2-alkilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituido (III, más adelante); el producto éster así obtenido puede ser entonces aislado y purificado o si así fuera conveniente, se puede hidrolizar dicho éster de ácido 2-alkilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituido



(III) en presencia de un reactivo básico para obtener el correspondiente producto ácido (I). Las bases apropiadas, a las cuales se puede utilizar en la etapa de hidrólisis, incluyen soluciones acuosas de hidróxidos, carbonatos, etc., de metal alcalino, tales como hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc. La siguiente ecuación ilustra la reacción:

5

10



15

donde A, R¹, R², X y n son como se definió antes; R es un radical hidrocarbilo, es decir un radical orgánico compuesto solamente de carbono e hidrógeno tal como alquilo, etc. y X¹ es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, etc.

20

La aplicación de calor y la elección de un solvente no son críticos para el éxito del procedimiento, aunque en general la reacción de eterificación avanza más ventajosamente con la aplicación de leve calentamiento y en presencia de un medio de reacción apropiado tal como dimetilformamida.

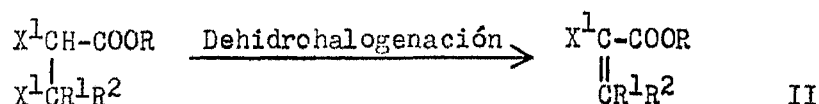
25

Se preparan los ésteres de ácido 2-halo-2-alkilidenacético (II), empleados como materiales de partida en el procedimiento de eterificación, más arriba, a partir de sus correspondientes precursores éster de ácido 2,3-dihaloalcanoico tratando estos últimos con un agente dehidrohalogenante apropiado tal como quinolina, piridina, lutidina, una alquilamina terciaria, cloruro de litio anhidro, etc. No es crítica

30



la aplicación de calor para el éxito de la reacción pero se ha comprobado que el procedimiento avanza más ventajosamente con el uso de calor, por ejemplo mediante calentamiento a las temperaturas de reflujo. La siguiente ecuación ilustra la reacción:



donde R, R¹, R² y X¹ son como se definió antes.

Por lo general se obtiene bajo la forma de sólidos cristalinos, los productos ácido 2-alkilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino sustituido (I) de esta invención, y si así fuera conveniente, se los puede purificar mediante recristalización a partir de un solvente apropiado. Solventes apropiados incluyen por ejemplo hexano, ciclohexano, etc.

Incluidas dentro del alcance de esta invención se encuentran las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacológicamente aceptables, de los presentes productos (I). En general cualquier base que forme una sal de adición de ácido con los precedentes ácidos 2-alkilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituidos (I) y cuyas propiedades farmacológicas no causen un efecto fisiológico adverso cuando es ingerida por el sistema del cuerpo, está considerada como comprendida dentro del alcance de esta invención.

Por lo tanto las bases apropiadas incluyen por ejemplo los hidróxidos, carbonatos, etc., de metal alcalino y metal alcalinotérreo, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, tal como monoalkilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, aminas heterocíclicas que contienen nitrógeno, por ejemplo piperidina, etc.



También incluidos dentro del alcance de esta invención se encuentran los derivados éster y amida de los presentes ácidos 2-alquilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituidos (I), a los cuales se puede preparar mediante diversos métodos. De acuerdo con uno de los métodos se preparan los derivados amida convirtiendo un ácido 2-alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituidos al correspondiente haluro de ácido, en una manera convencional, y tratando dicho haluro de ácido con amoníaco o una amina apropiada para obtener la amida deseada. Otro método de preparación consiste en la reacción de un ácido 2-alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituido, con dicitclohexilcarbodi-imida, N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato, 1,1'-carbonildi-imidazol, 1,1'-tionildiimidazol, etc., y tratando el intermediario así formado con amoníaco o una amina apropiada para formar el correspondiente producto amida.

Se pueden preparar los derivados éster de los ácidos 2-alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituido (I) ya sea inherentemente de acuerdo con los procedimientos descritos antes para la preparación de los presentes productos (es decir tratando un éster de un ácido 2-halo-2-alquilidenacético con un fenol, tiofenol o anilina apropiados en presencia de una base y aislando el intermediario éster (III) así formado) o también se puede preparar dichos ésteres mediante uno cualquiera de diversos métodos conocidos para los entendidos en la materia. De acuerdo con uno de dichos métodos, se preparan los derivados éster mediante la reacción de un ácido 2-alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituido (I) con un al-



cohol, por ejemplo con un alcohol inferior, un alcohol di-
alquilamino inferior sustituido tal como dimetilaminoetanol
o con un alcohol inferior sustituido heterocíclico tal como
3-hidroximetilpiridina, etc. Otro método para preparar los
5 derivados éster consiste en convertir un ácido 2-alquiliden-
acético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) o 2-(anilino) sustituido,
al correspondiente haluro de ácido mediante métodos conven-
cionales y tratar el haluro de ácido así formado con el al-
cohol inferior, di-alquilamino inferior alcohol, 3-hidroxi-
10 metilpiridina, etc. apropiados.

Los precedentes métodos para la preparación de las
sales, derivados ésteres y amida de los presentes productos
(I), resultarán evidentes para los entendidos en la materia
y en la medida en que dichos derivados son al mismo tiempo
15 no tóxicos y fisiológicamente aceptables para el sistema del
cuerpo, dichos ésteres y amidas son el equivalente funcional
de los correspondientes productos ácido 2-alquilidenacético
2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituido (I).

No hay un claro acuerdo sobre la verdadera función
20 de la síntesis del colesterol en la localización de placas
ateroscloróticas, aunque numerosos estudios sustentan el con-
cepto de que el colesterol desempeña una función principal
en la patogénesis de la aterosclerosis debido a que, junta-
mente con otros lípidos y fibrina, es la sustancia que se
25 acumula en la íntima y subíntima arteriales y produce corro-
sión arterial.

Puesto que el colesterol está presente en cierta
medida en todas las dietas comunes y puesto que es también
sintetizado por varios órganos del cuerpo a partir de inter-
30 mediarios de origen metabólico, se ha considerado deseable



encontrar algún agente quimioterapéutico que induca una reducción significativa en el nivel de colesterol en el suero. Durante la búsqueda de agentes quimioterapéuticos de esta clase, se ha comprobado que los productos de esta invención
5 manifiestan actividad hipocolesterolemica sorprendentemente buena y se los puede administrar solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en forma de unidad de dosis y en mezcla con un portador farmacéutico.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los
10 productos de esta invención y el método mediante el cual se los puede preparar. Los ejemplos son solamente ilustrativos y no se deberá considerar esta invención como limitada a los mismos.

Ejemplo 1

15 Acido 2-(4-clorofenoxi)acrílico

Etapa A: 2-(4-clorofenoxi)acrilato de metilo

Se agita una mezcla de 2-bromoacrilato de metilo (41,5 g; 0,25 mol), 4-clorofenol (31 g; 0,24 mol), carbonato de potasio anhidro (35 g; 0,25 mol) y dimetilformamida
20 (100 ml) y se calienta a 55-60°C durante 5 h. Al verterla en agua se separa un aceite. Al aceite se le extracta con éter, se lava el extracto etéreo con una solución fría de hidróxido de sodio al 2,5 % y luego con agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar el éter, queda un aceite viscoso al cual se destila (punto de ebullición 100-
25 110°C/0,5 mm) para obtener 12,2 g de 2-(4-clorofenoxi)acrilato de metilo.

Etapa B: Acido 2-(4-clorofenoxi)acrílico

30 Se agrega los 12,2 g de 2-(4-clorofenoxi)acrilato de metilo, de la Etapa A, a una solución de 6,1 g de hidró-



xido de potasio en 50 ml de alcohol metílico. Se hace hervir la solución durante 10 min, luego se la enfría y se diluye con 200 ml de agua. Por acidificación se separa un aceite al cual se extracta con éter. Al extracto etéreo se
5 le lava con agua y se le seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del éter deja un residuo sólido aceitoso al cual se cristaliza a partir de hexano. Se obtiene así 2 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)acrílico, que funde a 81-83°C.

Análisis para $C_9H_7ClO_3$

10 Calculado: C 54,43 H 3,55 Cl 17,85

Hallado: 54,51 3,57 17,90

Ejemplo 2

Acido 2-(4-clorofenoxi)crotónico

Etapa A: 2-bromocrotonato de metilo

15 A una presión de 25 mm, se destila una mezcla de 2,3-dibromobutirato de metilo (65 g; 0,25 mol) y quinolina (32,2 g; 0,25 mol). Se destila entonces fraccionadamente a 25 mm el destilado total (41,6 g) de manera de obtener 37 g (rendimiento 82 %) de 2-bromocrotonato de metilo, punto de
20 ebullición 81-82°C.

Etapa B: 2-(4-clorofenoxi)crotonato de metilo

Se agrega por gotas 2-bromocrotonato de metilo (37 g; 0,206 mol) a una mezcla agitada, hirviente, de 4-clorofenol (27 g; 0,206 mol) y carbonato de potasio anhidro (33 g; 0,24 mol) en acetona (290 ml). Se somete entonces a reflujo
25 la mezcla resultante durante 10,5 h después de lo cual se evapora la acetona bajo presión reducida. Al residuo se agrega agua (100 ml) y se extracta con éter el producto aceitoso insoluble. Se seca el extracto y se evapora el éter para obtener un aceite residual al cual se destila entonces a una
30



presión de 0,2 mm. Se recoge 2-(4-clorofenoxi)crotonato de metilo (26 g; rendimiento 77 %) a su punto de ebullición de 88-91°C.

Etapa C: Acido 2-(4-clorofenoxi)crotónico

Se agrega 2-(4-clorofenoxi)crotonato de metilo (37 g; 0,164 mol) a una solución de hidróxido de potasio (13,3 g; 0,238 mol) en agua (155 ml) y metanol (67 ml). Se agita la mezcla y se la calienta a 80-90°C durante 10 min. Se enfría hasta 20°C la mezcla homogénea y se la acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración el sólido incoloro que se separa, se le seca al aire a 65°C y se le cristaliza dos veces a partir de hexano para obtener 22 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)crotónico, punto de fusión 128,5-129,5°C.

Análisis calculado para C₁₀H₉ClO₃

Calculado: C 56,49 H 4,27 Cl 16,68

Hallado: 56,57 4,14 16,54

Ejemplo 3

Acido 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotónico

Etapa A: 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotonato de metilo

Durante 12 h se calienta bajo reflujo, con agitación, una mezcla de carbonato de potasio (22 g; 0,16 mol), 4-clorofenol (18 g; 0,14 mol) y 2-bromo-3-metilcrotonato de metilo (27 g; 0,14 mol) en acetona (200 ml). Se destila entonces la acetona y se agrega 200 ml de agua. Se extracta con éter el producto aceitoso que se forma y se seca el extracto sobre sulfato de sodio. Se destila entonces el residuo para obtener 26 g (rendimiento 77 %) de 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotonato de metilo cuyo punto de ebullición es 88-91°C y 0,2 mm de presión.

Etapa B: Acido 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotónico



Se agrega 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotonato de metilo (26 g; 0,11 mol) a una solución de hidróxido de potasio (9 g; 0,16 mol) en metanol (45 ml) y agua (105 ml). Se somete a reflujo la mezcla durante 20 min, tiempo durante el cual se disuelve el material aceitoso original. Se acidifica la
5 mezcla con ácido clorhídrico concentrado y se recoge por filtración el sólido que se separa. Se disuelve el sólido en bicarbonato de sodio diluido, se filtra la solución y se la acidifica. Se recoge el sólido que se separa, se seca al aire a 65°C y se recristaliza dos veces a partir de ciclohexano
10 para obtener 16,1 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotónico, punto de fusión 147-148°C.

Análisis para $C_{11}H_{11}ClO_3$

Calculado: C 58,27 H 4,89 Cl 15,64

Hallado: 58,78 5,22 15,68

15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapas A y B, para la preparación de ácido 2-(4-clorofenoxi)acrílico, se puede obtener todos los productos ácido 2-
alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituido (I) de esta invención. Por ejemplo sustituyendo
20 el 2-bromoacrilato de metilo y el 4-clorofenol indicados en el Ejemplo 1, Etapa A, por el 2-halo-2-alquilidenacetato de alquilo y fenol, tiofenol o anilina apropiados, y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en las Etapas A y
B de dicho ejemplo, se puede obtener los correspondientes
25 productos ácido 2-alquilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituido (I). La siguiente ecuación, en que la base empleada es carbonato de potasio anhidro, ilustra la reacción del Ejemplo 1, Etapas A y B y juntamente con la
Tabla I indica los materiales de partida 2-halo-2-alquilidenacetato de alquilo y fenol, tiofenol y anilina del proce-
30



dimiento y los correspondientes productos (I) así producidos.

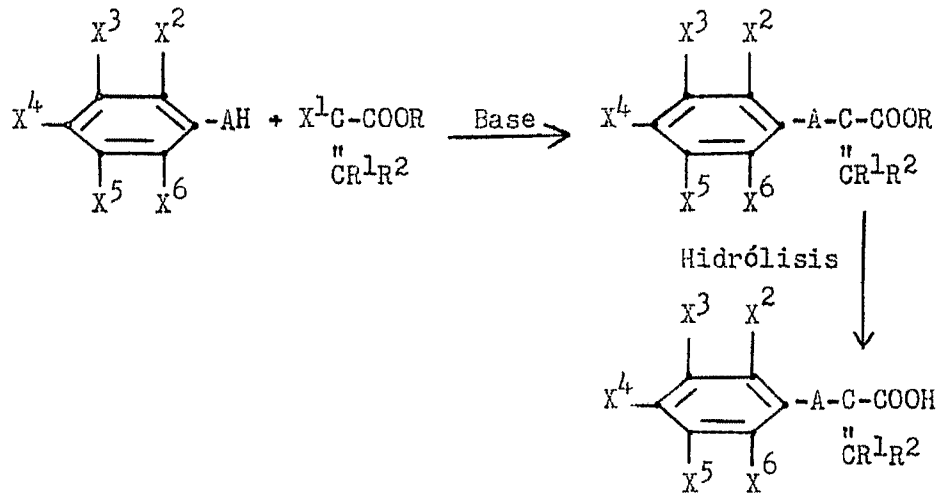




TABLA I

El.	R	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ⁵	X ⁶	A
4	-CH ₃	H	H	Br	H	-CH ₂ OH	-CHO	H	H	S
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	H	-CHO	H	H	H	O
6	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	C1	-CHO	-NH ₂	H	H	H	S
7	-C ₂ H ₅	H	H	Br	-SO ₂ CH ₃	H	H	H	H	O
8	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	C1	H	-CF ₃	H	H	H	O
9	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	C1	H	Br	H	H	H	O
10	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	H	Br	-SO ₂ CH ₃	Br	H	-NH-
11	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	H	H	-CH ₂ C1	H	H	O
12	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	C1	H	H	H	H	H	O
13	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	C1	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	H	O
14	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	C1	H	H	-SCH ₃	H	H	O
15	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	Br	H		H	H	O
16	-CH ₃	H	-CH ₃	Br	-OCH ₃	H	Br	H	-OCH ₃	O
17	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	C1	H	H	-NHCH(C ₂ H ₅)(CH ₃)	H	H	O
18	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₃	C1	H	H	-COCH ₂ CH ₃	H	H	O
19	-CH ₃	H	-CH ₃	Br	H	F	H	H	H	-NC ₂ H ₅ -
20	-C ₂ H ₅	H	H	C1	H	H	-NH ₂ CH ₃	H	H	O
21	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	C1	Br	H	Br	H	H	O
22	-CH ₃	H	-CH ₃	C1	Br	H	I	H	Br	O
23	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	Br	H	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	O
24	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	-OCH ₃	H	H	H	-OCH ₃	O
25	-CH ₃	H	-CH ₃	C1	-OC ₂ H ₅	H	H	H	H	O
26	-C ₂ H ₅	H	H	C1	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	O
27	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	C1	C1	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	O
28	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Br	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-OCH ₃	H	O
29	CH ₃	H	-CH ₃	C1	H	H	-NHCOCH ₃	H	H	O
30	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	H	H	-S(CF ₂) ₃ CH ₃	H	H	O
31	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	H	H		H	H	O
32	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	-CH ₃	Br	F	F	F	F	F	O
33	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	C1	H	-OH ₂ CF ₃	H	H	F	O
34	-CH ₃	H	-CH ₃	Br	H	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	O
35	-C ₂ H ₅	H	H	C1	H	H	H	H	H	O
36	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br		H	C1	-OC ₂ H ₅	H	-NCH ₃ -

1 13 1



332878



Se puede administrar los productos de esta invención en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales, tales como por ejemplo mediante administración oral bajo la forma de una tableta, como así también
5 mediante inyección endovenosa. También se puede variar la dosis de los productos sobre una amplia gama, por ejemplo bajo la forma de tabletas acanaladas que contienen 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que debe ser
10 tratado. Estas dosis están bien por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

Se puede administrar una forma de dosis unitaria apropiada de los productos de esta invención, mezclando 20 mg de un ácido 2-alkilidenacético 2-(fenoxi), 2-(feniltio)
15 o 2-(anilino) sustituido (I) o una sal de adición de ácido apropiada, o derivado éster o amida del mismo, con 174 mg de lactosa y 6 mg de estearato de magnesio y disponiendo los 200 mg de la mezcla en una cápsula de gelatina N° 1. De manera similar, empleando más cantidad del ingrediente activo
20 y menos cantidad de lactosa, se puede disponer otras formas de dosis en cápsulas de gelatina N° 1, y si fuera necesario mezclas conjuntamente más de 200 mg de ingredientes, se puede emplear cápsulas más grandes. Se pueden preparar tabletas comprimidas, píldoras u otras dosis unitarias deseadas para
25 incorporar los compuestos de esta invención mediante métodos convencionales y si así fuera conveniente, se los puede producir como elixires o como soluciones inyectables mediante métodos bien conocidos para los farmacéuticos.

También está comprendido dentro del alcance de esta
30 invención combinar dos o más de los compuestos de esta in-



vención en una forma de dosis unitaria o combinar en forma unitaria de dosis uno o más de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos conocidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados.

5 Se incluye el siguiente ejemplo para ilustrar la preparación de una forma representativa de dosis.

Ejemplo 37

Cápsulas llenadas en seco que contienen 20 mg de ingrediente activo, por cápsula

10		<u>Por cápsula</u>
	Acido 2-(4-clorofenoxi)-	
	3-metilcrotónico	20 mg
	Lactosa	174 mg
	Estearato de magnesio	<u>6 mg</u>
15	Cápsula tamaño N° 1	200 mg

De manera similar se pueden preparar cápsulas llenadas en seco reemplazando el ingrediente activo del ejemplo anterior por cualquiera de los otros nuevos compuestos de esta invención.

20 De la descripción anterior resultará evidente que los ácidos 2-alkilidenacéticos 2-(fenoxi), 2-(feniltio) y 2-(anilino) sustituido (I) de esta invención, constituyen una clase valiosa de compuestos que no habían sido preparados hasta ahora. El entendido en esta manera apreciará también que el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores es simplemente ilustrativo y es susceptible de amplia variación y modificación sin apartarse del principio de esta invención.

25 En resumen la Patente de Invención que se solicita
30 recaerá sobre las siguientes:



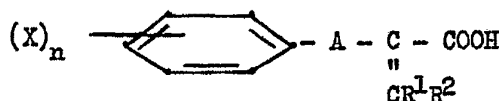
N O T A

=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente un compuesto que tiene la fórmula:

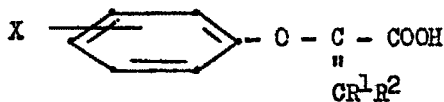
5



donde A es un miembro elegido del grupo que consiste en oxígeno, azufre, imino y N-alquilimino; R¹ y R² son miembros similares ó no similares elegidos del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; los radicales X son sustituyentes similares ó no similares elegidos del grupo que consiste en halógeno, alqueno, haloalquilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcanilo, cicloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino y alcanamido inferior y n es un entero que tiene un valor de 1 a 5; que comprende la reacción de un fenol, tiofenol ó anilina sustituidos nucleares apropiados con un 2-halo-2-alquilidenacetato apropiado e hidrolizar el intermediario éster así formado, al producto deseado.

20

2. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente un compuesto que tiene la fórmula:



25

donde R y R son miembros similares ó no similares elegidos del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y X es halógeno; que comprende la reacción de un fenol sustituido mononuclear apropiado con un 2-halo-2-alquilidenacetato apropiado e hidrolizar el intermediario éster así formado, al producto deseado.

30

- 17 - 33287 219 00



3. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(4-clorofenoxi)acrílico, que comprende la reacción de 4-clorofenol con 2-bromoacrilato de metilo en presencia de una base e hidrolizar el 2-(4-clorofenoxi)-
5 acrilato de metilo así formado, al producto deseado.

4. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(4-clorofenoxi)crotónico, que comprende la reacción de 4-clorofenol con 2-bromocrotonato de metilo en presencia de una base, e hidrolizar el 2-(4-clorofenoxi)-
10 crotonato de metilo así formado, al producto deseado.

5. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotónico, que comprende la reacción de 4-clorofenol con 2-bromo-3-metilcrotonato de metilo en presencia de una base, e hidrolizar el
15 2-(4-clorofenoxi)-3-metilcrotonato de metilo así formado, al producto deseado.

6. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(3-trifluorometilfenoxi)-3-metilcrotónico, que comprende la reacción de 3-trifluorometilfenol con 2-cloro-3-metilcrotonato de metilo en presencia de una base
20 e hidrolizar el 2-(3-trifluorometilfenoxi)-3-metilcrotonato de metilo así formado, al producto deseado.

7. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos de 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(4-dietilaminofenoxi)-crotónico que comprende la reacción de 4-dietilaminofenol con 2-bromocrotonato de etilo en presencia de una base, e hidrolizar el 2-(4-dietilaminofenoxi)crotonato de etilo así formado, al producto deseado.
25

8. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-3-
30



metilcrotonico, que comprende la reacción de 2,6-dimetoxifenol con 2-bromo-3-metilcrotonato de metilo e hidrolizar el 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-3-metilcrotonato de metilo así formado, al producto deseado.

5 9. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos, y especialmente ácido 2-(4-ciclohexilfenoxi)-3-metilcrotonico, que comprende la reacción de 4-ciclohexilfenol con 2-bromo-3-metilcrotonato de metilo, e hidrolizar el 2-(4-ciclohexilfenoxi)-3-metilcrotonato de metilo así formado, al producto deseado.

10. - Procedimiento para preparar derivados de ácidos 2-alquilidenacéticos.

Esta memoria consta de dieciocho páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

18 OCT. 1966