



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PH. 19193/I.

338092

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de derivados
de ácido carboxílico".

.=.=.=.=.=.=.=..

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank
Londres, S.W.1. Inglaterra.

.=.=.=.=.=.=.=..

Este invento se refiere a nuevos derivados de ácido carboxílico, dotados de valiosas propiedades terapéuticas.

Se cree que determinadas enfermedades, tales como las de la arteria coronaria y la arterioesclerosis en el hombre, están asociadas con una con-

5.

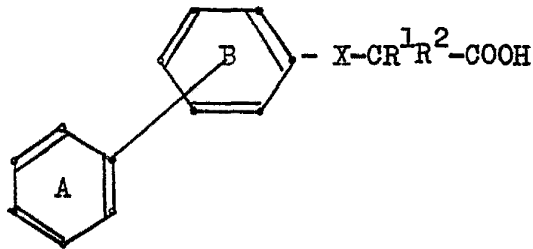
- 2 338692



- centraciones anormalmente elevada de triglicéridos y/o colesterol en el suero sanguíneo. Se ha comprobado que determinados derivados arílicos de ácidos alifáticos, reducen la concentración de colesterol y/o triglicéridos en el suelo sanguíneo, y reducen también el nivel de fibrinógeno en el plasma hemático y pueden por tanto ser útiles en el tratamiento o la profilaxis de dichas enfermedades, tales como las de la arteria coronaria y la aterosclerosis.
5. Dichos derivados, poseen también actividad anti-inflamatoria.
10. Dichos derivados, poseen también actividad anti-inflamatoria.

De acuerdo con este invento, se proporcionan nuevos derivados de ácido carboxílico, de fórmula

15.



20.

- en la que R^1 representa hidrógeno, y R^2 representa un radical alquilo de, por lo menos, átomos de carbono, o R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o distintos, representan radicales alquílos, en la que X representa el átomo de oxígeno o azufre, o un radical sulfinilo ($-SO-$) o sulfonilo ($-SO_2$), y en la que uno por lo menos de los anillos bencénicos A y B llevan, como mínimo, un substituyente elegido entre átomos de halógeno y radicales alquilo, alcoxi, halógenoalquilo y nitro- y los ésteres y amidas y sales de aque-
- 25.
- 30.

338692 - 3 -



llos. Se excluye de la presente invención el ácido α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropiónico y las sales de metas alcalino y alcalinoterreas y de aluminio del mismo, y los esterés metílico y etílico del mismo.

5. Como ésteres adecuados de los derivados de ácido carboxílico de este invento, pueden mencionarse, por ejemplo, ésteres derivados de un alcohol monohídrico de fórmula R^3OH , en la que R^3
10. representa un radical alquilo alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o alquileniminoalquilo, o ésteres derivados de un alcohol polihídrico de fórmula $D-(OH)_n$, en la que D representa un radical alquilénico de cadena lineal o ramificada y n un número entero de 2 hasta el número de átomos de carbono del radical alquilénico D, a condición de que no se acople más de un radical hidroxilo a ningún átomo de carbono del radical alquilénico D.
15. 20. Como amidas adecuadas de los derivados de ácido carboxílico de este invento, pueden citarse, por ejemplo, amidas derivadas de una amina de la fórmula R^4R^5NH , en la que R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquileniminoalquilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo, o en la que R^4 y R^5 se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente, para formar
25. 30. un radical heterocíclico.

338692

- 4 -

34



5. Como valor apropiado para R^1 a R^5 cuando representan un radical alquilo, o como valor adecuado para el radical alquilo que puede ser un sustituyente en el anillo A o B, puede citarse, por ejemplo, un radical alquílico de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo.

10. Como valor adecuado para el átomo de halógeno, que puede ser un sustituyente en el anillo A o B, puede citarse, por ejemplo, el átomo de cloro o bromo.

15. Como valor adecuado para el radical alcoxi que puede ser un sustituyente en el anillo A o B, puede citarse, por ejemplo, un radical alcoxi de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metoxi o etoxi.

20. Como valor adecuado para el radical halógenoalquilo que puede ser un sustituyente en el anillo A o B, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono que esté substituído por uno o más átomos halógenos, por ejemplo de fluor, cloro o bromo. Así, tiene un valor especial para el radical halógenoalquilo, que puede ser un sustituyente del anillo A o B es el radical trifluormetilo, por ejemplo.

30. Como valor adecuado para R^3 , R^4 o R^5 cuando representan radicales alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o alquileniminoalquilo, pueden mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de 2, 3 o 4 átomos de car-

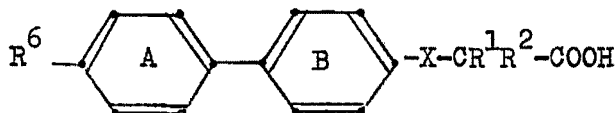
338692 5.-



- boño, por ejemplo el radical etilo o propilo que está substituido por un radical alcoxi de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical metoxi o etoxi, o por un radical amino, o por un radical alquilamino, de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilamino o etilamino, o por un radical dialquilamino en el que ninguna de las partes alquilo contiene más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical dimetilamino o dietilamino, o por un radical alquilenimino, de no más de 6 átomos de carbono, que puede interrumpirse, opcionalmente, por un átomo de oxígeno, por ejemplo el radical pirrolidino, piperidino o morfolino. Así, un valor especial para R^3 , R^4 o R^5 , cuando representa un radical alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o alquileniminoalquilo, es por ejemplo el radical β -etoxietilo, β -dimetilaminoetilo, β -dietilaminoetilo, γ -dietilaminopropilo, o γ -morfolinoetilo.
5. Como valor adecuado para D puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquileno de cadena recta o ramificada, de no mas de 6 átomos de carbono, y, como valor adecuado para n puede mencionarse, por ejemplo, un número entero, de 2 a 6. Los alcoholes polihídricos especiales, de fórmula $D-(OH)_n$ son, por ejemplo, propileno-1,3-diol y glicerol. Debe tenerse presente que no todos los radicales hidroxilo acoplados al radical alquileno D necesitan esterificarse por los ácidos carboxílicos de este invento.
10. Como valor adecuado para R^4 o R^5 , cuando
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- representa un radical carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo, pueden mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono que esté substituído por un radical carboxi o por un radical alcoxicarbonilo, de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical metoxicarbonilo o etoxicarbonilo. Así, un valor especial para R^4 o R^5 cuando representa un radical carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo, es por ejemplo, el radical carboximetilo o etoxicarbonilmetilo.
5. Como valor adecuado para el radical heterocíclico formado por R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno adyacente, puede citarse, por ejemplo, un radical heterocíclico de no más de 7 átomos de carbono, por ejemplo el radical pirrolidino, piperidino, morfolino, morfolino, hexametenimino.
10. Como sales adecuadas de los ácidos carboxílicos de este invento, de las amidas de los mismos antes definidas en las que R^4 y/o R^5 representan un radical carboxialquílico, pueden citarse, por ejemplo, sales metálicas tales como de metal alcalino o sales metálicas de metal alcalino térreo, tal como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de aluminio o bismuto, o sales de amonio.
15. Un grupo preferido de nuevos derivados de ácido carboxílico de este invento, comprende compuestos de fórmula
- 20.
- 25.
- 30.





338692 - 7 -

en la que R¹, R² y X tienen los significados antes indicados; R⁶ representa un átomo halógeno o un radical alquilo o halógenoalquilo, y 1 o los dos anillos bencénicos A y B pueden substituirse opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o radicales halógenoalquilo, y los ésteres, amidas y sales de aquellos.

5. Los valores adecuados para el substituyente halógeno, alquilo o halógenoalquilo, y para los ésteres, amidas y sales del grupo preferido de ácido carboxílico, son los antes definidos.

10. Constituyen derivados especiales nuevos de ácidos carboxílicos de este invento, comprendidos dentro de los límites del grupo preferido de compuestos, por ejemplo: ácido α -[2-cloro-4-(p-etilfenil)fenoxi]- α -metilpropiónico, y sales del mismo; ácido α -[4-(p-bromofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico, y sales del mismo; α -[4-(p-bromofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de etilo; α -[4-(p-bromofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de metilo; ácido α -[4-(p-clorofenil)feniltio]- α -metilpropiónico, y sales del mismo; α -[4-(p-clorofenil)feniltio]- α -metilpropionato de metilo; ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]butirico y sales del mismo; ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilbutirico y sales del mismo; ácido α -[4-(p-clorofenil)fenilsulfinil]- α -metilpropiónico, y sales del mismo; ácido α -[4-(p-clorofenil)fenilsulfonil]- α -metilpropiónico, y sales del mismo; α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida; N,N-dimetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida; N-metil- α -[4-(p-

30.



338692

- clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida; N-metoxicar
 bonilmetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropio
 namida; N-carboximetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]-
 - α -metilpropionamida y sales de la misma; di-O- α -[4-
 5. (p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropionil propano-1,3-
 diol; α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato
 de β -etoxietilo; ácido α -[4-(p-etilfenil)fenoxi]- α -
 metilpropiónico, y sales del mismo; α -[4-(p-clorofe
 nil)fenoxi]- α -metilpropionato de β -dietilaminoetilo;
 10. α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de β -
 dimetilaminoetilo; N- γ -dimetilaminopropil- α -[4-(p-
 clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida; N- β -morfoli
 noetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionami
 da; N,N-tetrametileno - α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -
 15. metilpropionamida y ácido α -[4-(p-trifluormetilfenil)
 fenoxi]- α -metilpropiónico y sales del mismo.

- Otros ácidos carboxílicos nuevos y espe
 ciales de este invento, son por ejemplo el ácido α -
 (2-cloro-6-fenilfenoxi)- α -metilpropiónico y sus sales;
 20. ácido α -(2-cloro-4-fenilfenoxi)- α -metilpropiónico, y
 sales del mismo; α -(2-cloro-4-fenilfenoxi)- α -metil-
 propionato de metilo; ácido α -[4-(p-nitrofenil)fenoxi]-
 α -metilpropiónico y sales del mismo; ácido α -[4-
 (p-metoxifenil) fenoxi]- α -metilpropiónico y sales del
 25. mismo; α -[4-(p-metoxifenil)fenoxi]- α -metilpropio
 nato de metilo, y α -(4-cloro-3-fenilfenoxi)- α -metil-
 propionamida.

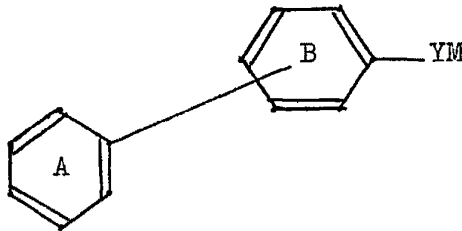
- De acuerdo con otra característica de es
 te invento, se proporciona un procedimiento para la
 30. fabricación de los derivados de ácidos carboxílicos



338692

de este invento, y de los ésteres y amidas y sales de los mismos, en los que X representa el átomo de oxígeno o azufre, que comprende la interacción de un derivado metálico de un compuesto de la fórmula.

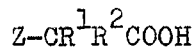
5.



10.

en la que A y B tienen los significados antes indicados, Y representa el átomo de oxígeno o de azufre y M representa un átomo metálico, con un ácido carboxílico de fórmula

15.



-en la que R¹ y R² tienen los significados antes indicados y Z representa un átomo halógeno, o con un éster o amida o sal del mismo.

20.

Como átomo metálico adecuado M puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de metal alcalino, tal como un átomo de sodio.

25.

Como valor adecuado para el átomo halógeno Z puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de yodo.

30.

El procedimiento puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etanol o de dimetilformamida, y puede desarrollarse a la temperatura ambiente, o es po-

338692

- 10 -

3

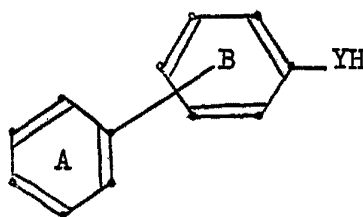


sible acelerarlo o completarlo por la aplicación de calor.

5. Debe tenerse presente que cuando en el ácido carboxílico verdadero, o en una amida del mismo como antes se dijo R^4 y/o R^5 , representa un radical carboxílico, se utiliza como material de partida, debe usarse un exceso suficiente del derivado metálico, material de partida, para neutralizar todos los grupos carboxilo del material de partida primeramente citado.

10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos derivados de ácido carboxílico de este invento y de las sales del mismo, en los que X representa el átomo de oxígeno o azufre, que comprende la interacción de un compuesto de fórmula,

15.



20.

- en la que A, B e Y tienen los significados antes indicados - con un derivado de carbonilo de la fórmula, R^1COR^2 , en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes indicados, en presencia de un derivado de metanol tri- o tetra-halogenado, y de una base enérgica.

25.

El derivado tri- o tetra-halogenado de metano, puede ser, por ejemplo, cloroformo, bromoformo, yodoformo, tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono. Un derivado preferido es el cloroformo.

30.

La base enérgica puede ser, por ejemplo, un

338692

- 11 -



hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, que con preferencia se emplea en la forma sólida.

5. La interacción puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo en un exceso del reactivo de carbonilo de fórmula R^1COR^2 , en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes indicados, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de aquellos derivados de ácido carboxílico de este invento, y los ésteres y amidas y sales de los mismos, -en los que X representa, respectivamente el radical sulfinilo o sulfonilo-, que comprende la oxidación del derivado de ácido carboxílico correspondiente, de este invento, o de un éster, amida o sal del mismo, en el que X representa, respectivamente, el átomo de azufre, o el átomo de azufre o el radical sulfinilo.

15. La oxidación de los derivados de azufre a los derivados de sulfinilo, puede llevarse a cabo utilizando un peróxido, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, como agente oxidante, y puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo ácido acético acuoso.

20. La oxidación del azufre o derivados de sulfinilo a los derivados de sulfonilo puede realizarse utilizando un permanganato de metal alcalino, por ejemplo permanganato potásico y puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, tal como ácido acético acuoso.

25. Los derivados de ácido carboxílico de este invento, pueden convertirse en ésteres o amidas o sales

30.

338692 - 12 -



- del mismo, por medios convencionales, y los ésteres de los derivados de ácido carboxílico, pueden convertirse en las amidas de los derivados de ácido carboxílico, por medios convencionales. Como variante los ésteres o amidas de los derivados de ácido carboxílico pueden hidrolizarse a los verdaderos derivados de ácido carboxílico por medios convencionales, y las amidas de ácido carboxílico antes definidas en los que R^4 y/o R^5 representa un radical alcóxicarbonilalquilo, puede convertirse en las amidas correspondientes en las que R^4 y/o R^5 representan un radical carboxialquilo, por hidrólisis.

- Así, de acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los ésteres o amidas de los derivados de ácido carboxílico de este invento, como antes de ha definido, que comprende la interacción de un derivado activado de un derivado de ácido carboxílico de este invento, con un alcohol de fórmula, R^3OH o $D-(OH)_n$ en la que R^3 , D y n tienen los significado antes citados, o con una amina de la fórmula, R^4R^5NH , en la R^4 y R^5 tienen los significados antes citados.

- Un derivado activado conveniente, del derivado de ácido carboxílico de este invento es, por ejemplo, un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido, o un anhídrido de ácido. La interacción últimamente citada puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano o benceno, y puede realizarse a la temperatura ambiente, o puede acelerarse o terminarse por la aplicación de calor, por ejemplo calentando



do al punto de ebullición del diluyente o disolvente, La interacción puede acelerarse también por la presencia de un catalizador básico, por ejemplo N,N-dimetilaminilina, o piridina.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, por lo menos, uno de los nuevos derivados de ácido carboxílico de este invento, o un éster, una amida o una sal del mismo, en asociación con un diluyente o soporte para el mismo, farmacéuticamente aceptable.

10. Las composiciones farmacéuticas, pueden formularse para ser adecuadas en la administración oral. Para dichos fines, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente farmacéutico adecuado y conocido, e incorporarse por medios conocidos en formulaciones tales como tabletas, cápsulas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, soluciones acuosas u oleaginosas, polvos dispersables, jarabes o elixires.

15. La formulación de las composiciones de este invento en forma de tabletas, que pueden estar revestidas y pueden ser efervescentes, o no, puede llevarse a cabo de acuerdo con la técnica conocida. Se utilizan diluyentes o soportes inertes, por ejemplo carbonato magnésico o lactosa, junto con agentes desintegradores convencionales, por ejemplo almidón de maiz y ácido alginico, y agentes lubricantes tales como estearato magnésico.

20. Las formulaciones líquidas o sólidas, pueden incluirse en cápsulas, para la administración oral. Los

25. Los
30. Los

338692

- 14 -



- ingredientes activos que sean líquidos, pueden disolverse en aceites de origen vegetal o animal, por ejemplo aceite de girasol, aceite de maiz o de hígado de bacalao y pueden contener ingredien-
5. tes adicionales, tales como antioxidantes, tal como tocoferoles o aceite de gèrmenes de trigo. Las formulaciones sólidas adecuadas para incluirse en cápsulas, pueden contener el ingrediente sólido
10. activo en mezcla con materiales sólidos dotados de acción amortiguadora, por ejemplo hidróxido de aluminio coloidal, o fosfato ácido de calcio. Como variante, el ingrediente activo líquido o sólido solo, puede encerrarse en una cápsula portadora
15. con objeto de proporcionar el ingrediente activo en una forma unitaria de dosificación.

- Los ingredientes activos que son difícilmente solubles en agua, pueden formularse en forma de suspensiones, bien en una base acuosa, o en una
20. base de emulsión. Las suspensiones en base acuosa, se preparan con ayuda de agentes de humectación, por ejemplo, productos de condensación de óxido de polietileno, alquil-fenoles, alcoholes grasos o ácidos grasos, y agentes de suspensión, por ejemplo coloides hidrófilos, tal como polivinilpirrolidona. Las suspensiones a base de emulsiones, se preparan suspendiendo el ingrediente activo con
25. ayuda de agentes de mojadura de agentes de suspensión, en la emulsión base, que se prepara con ayuda de agentes emulsificantes tales como los descritos
- 30.

338692

-- 15 --



31 MAR 1957

a continuación. Las formulaciones en suspensión pueden contener además agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, materiales colorantes, agentes de conservación, y antioxidantes.

5. Los ingredientes activos que sean líquidos a temperaturas ordinarias, pueden formularse como emulsiones en las que el ingrediente activo verdadero o una solución del mismo en un aceite o-
ralmente aceptable, por ejemplo aceite de maíz o
10. agente de hígado de bacalao constituye la fase olea-
ginsosa. El aceite disolvente puede a su vez utili-
zarse en el tratamiento de la arteriosclerosis, por
ejemplo el aceite de girasol. Las emulsiones se pre-
paran con ayuda de agentes emulsificantes cuyos Ejem-
15. plos pueden ser el tri-oleato de sorbitán, el mono-
oleato de polioxietileno sorbitan, la lecitina, la
goma de acacia, y la goma tragacanto. Las emulsio-
nes pueden contener además agentes de conservación,
antioxidantes, agentes aromatizantes y edulcoran-
20. tes, y materiales colorantes.

- Las composiciones de este invento, pue-
den presentar también la forma de una preparación
nutritiva en la que el ingrediente activo se mezcla
con proteínas e hidratos de carbono, por ejemplo
25. caseína.

- Las composiciones antes descritas, pueden
además contener suplementos dietéticos, por ejemplo
vitaminas, tales como los tocoferoles; sales de
ácido glicerofosfórico; colina e inositol, cuya com-
30. binación se sabe que es eficaz en la reducción de



338692

los niveles de colesterol en el suero; aminoácidos, por ejemplo metionina que tiene una acción lipotrópica análoga a la colina; y hormonas y extractos de las mismas, que pueden ser útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la edad avanzada.

5.

Las composiciones de este invento pueden contener adicionalmente además un derivado esteroide, por ejemplo un derivado androstenónico, por ejemplo androsterona, o su acetato o propionato.

10.

Los jarabes y elixires adecuados para la administración oral, pueden prepararse partiendo de sales solubles en agua, y pueden contener ventajosamente glicerol y alcohol etílico como disolvente y agentes de conservación. Además, pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes, por ejemplo aceite esenciales y materiales colorantes.

15.

Las composiciones de este invento que se usan en el tratamiento de condiciones inflamatorias, pueden contener además, adicionalmente, 1 o más agentes conocidos dotados de actividad anti-inflamatoria y/o analgésica, por ejemplo ácido acetilsalicílico, fenilbutazona cloroquina, codeína o paracetamol.

20.

Como antes se indicó, las composiciones de este invento son útiles en el tratamiento de las enfermedades de la arteria y la aterosclerosis y también en el tratamiento de condiciones inflamatorias tales como la artritis reumatoide. Se espera que las composiciones se administran en general oralmente en forma de cápsulas que contengan entre alrededor de 0,01 y 0,5 g de ingrediente activo líquido o sólido, o en forma de tabletas, efervescentes o nó, que contengan de 0,01 a 0,5 g aproximadamente de ingrediente activo sólido, ad-

25.

30.

338692



ministrándose estas composiciones de tal modo que un paciente sometido a tratamiento reciba en 0,01 y 0,5 g de ingrediente activo por día.

5. Este invento se aclara, sin limitarse, por los Ejemplos siguientes en los que las partes son ponderales:

- EJEMPLO 1 Se añaden 2,5 partes de hidruro sódico a una mezcla agitada de 20,4 partes de 4-(p-clorofenil)fenol y 300 partes de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 25 partes de α -bromo- α -metilpropionato de etilo, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante otras 12 horas. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida, el residuo se vierte en agua, y la mezcla se extrae con éter. La solución etérea se separa, se lava con solución de hidróxido sódico acuoso diluido, y se evapora a sequedad. Al residuo se le agregan 50 partes de etanol, 10 partes de agua y 3 partes de hidróxido potásico, y la mezcla se calienta sometida a reflujo durante 2 horas, y luego se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en agua, y la solución se lava con éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se cristaliza en etanol y así se obtiene ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionico, punto de fusión 189-190°C.

- El ácido anterior se convierte en su ester etílico por medios convencionales, y así se obtienen α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de eti-

31 MAR 1952

338692

10, punto de fusión 44°C.

El ácido mencionado se convierte en su éster metílico por medios convencionales, y así se obtiene α -[4-(p-clorofenil-fenoxi)]- α -metilpropionato de metilo, punto de fusión 90°C.

5.

Ejemplo 2 Se disuelve 30 partes de 2-cloro-6-fenilfenol, en una solución de 3,45 partes de

sodio en 100 partes de etanol se añaden 29 partes de α -bromo- α -metilpropionato de etilo y la mezcla

10.

se calienta sometida a reflujo, durante 4 horas. La mezcla se enfría y se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en una solución de 25 partes de hidróxido potásico en una mezcla de 25 partes de agua y 150 partes

15.

de etanol, y la mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 2 horas. La mezcla se enfría y se filtra, y el residuo sólido de la sal potásica del producto deseado, se suspende en agua y la suspensión se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20%. La mezcla

20.

se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en metanol que contenga ácido clorhídrico acuoso diluido. Se obtienen ácido α -(2-cloro-6-fenilfenoxi)- α -metilpropiónico, punto de fusión 134-135°C.

Ejemplo 3 Se agita y se calienta sometida a reflujo

25.

una mezcla de 40 partes de 2-cloro-4-(p-etilfenil)fenol, 40 partes de hidróxido sódico y 950 partes de acetona. Se agregan 4,5 partes de cloroformo, la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos, y se añaden otras 21 partes de cloroformo, durante 15 minutos, en condiciones tales que la mezcla con-

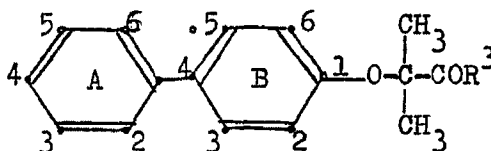
30.

- 19 -
338692



- tinue hirviendo suavemente. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante otras 4 horas, y luego se enfría y se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en 1500 partes de agua,
5. y la solución se acidifica con ácido clorhídrico, acuoso concentrado. La mezcla se enfría y se filtra, y el residuo sólido se seca y se cristaliza en benceno. Así se obtiene ácido α -[2-cloro-4-(p-etilfenil)fenoxi]- α -metilpropiónico, punto de fusión 145-146°C
10. Ejemplo 4 Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, excepto que las 40 partes de 2-cloro-4-(p-etilfenil)fenol se sustituyen por una cantidad equivalente del fenol, adecuado material de partida. Así se obtienen los ácidos descritos en la
15. Tabla siguiente, que se convierten en los ésteres metílicos o etílicos de los mismos; por medios convencionales, y de este modo se consiguen los ésteres descritos en la Tabla siguiente,

20.



25.

Sustituyente en Anillo A	Anillo B	R ³	Punto de fusión (°C)
4-Cl	-	OH	189-190
4-Br	-	OH	198-199
4-Br	-	OCH ₃	101
4-Br	-	OC ₂ H ₅	67
-	2-Cl	OH	109-111

30.



338692

Sustituyente en		R ³	Punto de fusión (°C)
Anillo A	Anillo B		
-	2-Cl	OCH ₃	p.e. 162°C./0.3 mm
4-NO ₂	-	OH	185
4-CH ₃ O	-	OH	137-139
4-CH ₃ O	-	OCH ₃	89

5.

Ejemplo 5 Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3, excepto que las 40 partes de 2-cloro-4-(p-etilfenil)fenol, se sustituyen por 38 partes de 4-(p-clorofenil)-tiofenol. Así se obtiene ácido α -4-(p-clorofenil)feniltio γ - α -metilpropiónico, punto de fusión 129-130°C.

10.

15.

El ácido citado, se convierte en su éster metílico por medios convencionales y así se obtiene α -[4-(p-clorofenil)feniltio γ - α -metilpropionato de metilo, punto de ebullición 166°C/0,1 mm.

20.

El 4-(p-clorofenil)tiofenol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

25.

Durante 20 minutos se añaden 23,5 partes de ácido clorosulfónico a una solución agitada de 18,9 partes de 4-clorobifenil en 150 partes de cloroformo, que se mantiene a una temperatura comprendida entre -2°C y +1°C. La solución se agita durante otra hora a la temperatura ambiente, y luego se vierte en 100 partes de hielo machacado. La mezcla se agita y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo sólido se cristaliza en ciclohexano y así se obtiene cloruro de 4-(p-clorofenil)bencenosulfonil, pun-

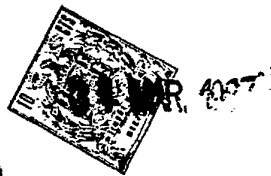
30.

338692



to de fusión 104-106°C.

- Una mezcla de 250 partes de dihidrato de cloruro estanoso y 1000 partes de ácido acético glacial, se agita y se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso, a una temperatura de 25-30°C. La solución resultante, se calienta a 80°C y durante 5 minutos se agregan 28,8 partes de cloruro de 4-(p-clorofenil) bencenosulfonilo, elevándose la temperatura a 90°C. La solución se calienta a 85-90°C durante otros 30 minutos y luego se enfría y se vierte en 900 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado, se seca y se cristaliza en ciclohexano. De este modo se obtiene 4-(p-clorofenil)tiofenol, punto de fusión 150-151°C.
- Ejemplo 6 Se agita y se calienta, sometida a reflujo, una mezcla de 15 partes de 4-cloro-3-fenilfenol, 17,2 partes de hidróxido sódico y 280 partes de acetona. Se añade una parte de cloroformo; la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos y durante 15 minutos se agregan otras 10 partes de cloroformo, de tal modo que la mezcla continúe hirviendo suavemente. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante otras 4 horas, y luego se enfría y se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en 400 partes de agua, y la solución se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se extrae dos veces con 75 partes de cloroformo cada vez y los extractos combinados se lavan con agua, se tratan con carbón de madera y se filtran. El filtrado se agita durante 1 hora, con una solución de 15 partes de carbonato ácido de sodio en 500 partes de agua, y la capa



338692

- acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se extrae dos veces con 75 partes de cloroformo cada vez, y los extractos combinados se secan y evaporan a sequedad a presión reducida. Al aceite residual se le añaden 40 partes de cloruro de tionilo y la solución se calienta a reflujo, durante 15 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se elimina por evaporación a presión reducida, y el residuo se disuelve en 40 partes de benceno. La solución se añade, durante 15 minutos, a 45 partes de solución de amoníaco acuoso concentrada que se mantiene a una temperatura de 10-20°C. La mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente, y la capa bencénica se separa a continuación, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo sólido se cristaliza en ciclohexano, y así se obtiene (4-cloro-3-fenilfenoxi)- α -metilpropionamida, punto de fusión 119-120°C.
- 5.
- 10.
- 15.
20. El 4-cloro-3-fenilfenol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:
Se agita y se calienta a 90-95°C durante 1 hora, una mezcla de 84 partes de 4-amino-3-nitroanisol, 800 partes de agua y 150 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La suspensión roja resultante, se enfría y durante 30 minutos se añade una solución de 35 partes de nitrito sódico en 100 partes de agua, manteniéndose la temperatura entre 3 y 5°C. La mezcla se agita durante otros 30 minutos a 3-5°C, y luego se filtra a través de un medio fil
- 25.
- 30.

338692



- trante y se añade durante 15 minutos a una solución agitada de 100 partes de cloruro cuproso en 710 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado, que se mantiene a una temperatura de 10 a 15°C. La mezcla
5. se agita durante otra hora a 10-15°C y luego se mantiene durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla sólida se filtra y el sólido se lava con agua y se seca. Así se obtiene 4-cloro-3-nitroanisol, punto de fusión 40-42°C.
10. Se añaden 18 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado, a una mezcla agitada de 40 partes de limaduras de hierro, 100 partes de agua y 27 partes de 4-cloro-3-nitroanisol elevándose la temperatura lentamente a 40°C. Se añaden a intervalos, otras 5
15. porciones de 18 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado, de tal modo que la temperatura de la mezcla permanezca entre 40 y 45°C. La mezcla se calienta a 90-95°C durante 30 minutos y luego se enfría y se alcaliniza con carbonato sódico. La mezcla se destila
20. por arrastre con vapor hasta haberse recogido 1500 partes de destilado. Este se extrae 2 veces con 200 partes de éter cada una, y los extractos etéreos combinados se secan y saturan con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla se filtra, y el sólido se seca. Así
25. se obtiene cloruro de 3-amino-4-clorolisol, punto de fusión 211°C con descomposición. Durante 30 minutos, se añade una solución de 14,2 partes de nitrito sódico en 25 partes de agua, a una mezcla saturada de 38,8 partes de cloruro de 3-amino-4-cloroanisol, 40 partes
30. de agua y 23,5 partes de ácido clorhídrico acuoso concen



338692

- ción de 33,4 partes de ácido α -bromobutírico en 45 partes de dimetilformamida, manteniéndose la temperatura de la mezcla a 15-25°C. La mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente, y el disolvente se retira por evaporación a presión reducida. El residuo sólido se suspende en 3000 partes de agua caliente, y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se filtra y el residuo sólido se seca y se cristaliza en etanol. Así se obtiene ácido α -[4-(p-clorofenil)]-fenoxybutírico, punto de fusión 155°C.

5. EJEMPLO 8 Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que como material de partida se usan 27 partes de α -bromo- α -metilbutirato de etilo, en lugar de las 25 partes de α -bromo- α -metilpropionato de etilo. Así se obtiene ácido α -[4-(p-clorofenil)]fenoxy- α -metilbutírico, punto de fusión 168°C.

10. EJEMPLO 9 Se añaden lentamente 1,8 partes de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%, a una solución agitada de 4,5 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)]-fenoxy- α -metilpropiónico en 100 partes de ácido acético glacial. La solución se agita durante 30 minutos y luego se mantiene 18 horas a la temperatura ambiente. La solución se concentra a 1/5 de su volumen primitivo, por evaporación a presión reducida, a una temperatura de 40-50°C y la mezcla a continuación se enfría y se filtra. El residuo sólido se seca y se cristaliza en metanol. Así se obtiene ácido α -[4-(p-clorofenil)]fenilsulfinil- α -metilpropiónico, punto de fusión 134°C con descomposición.

15. EJEMPLO 10 Durante 40 minutos se añade una solución de 4 partes de permanganato potásico en 100 par-

- 26 -
338692



- tes de agua, a una solución agitada de 2,8 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)feniltio]- α -metilpropiónico en 100 partes de ácido acético glacial, que se mantiene a una temperatura de 20-30°C. La mezcla se agita durante
5. 60 minutos a una temperatura ambiente, y se hace borbotar dióxido de azufre gaseoso por la mezcla, a una temperatura de 10-15°C hasta haberse disuelto todo el dióxido de manganeso. La mezcla se filtra y el sólido se seca y disuelve en 20 partes de solución al 5% de bicarbonato
10. sódico. La solución se trata con carbón vegetal, se filtra a través de un medio filtrante, y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se filtra y el sólido se seca y se cristaliza 2 veces en benceno. Así se obtiene ácido α -[4-(p-clorofenil)fenil sulfonil]- α -metilpropiónico, punto de fusión 199°C.
15. EJEMPLO 11 En un tubo cerrado se calienta a 150°C, durante 2 horas, una mezcla de 1,4 partes de α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de metilo y 13,5 partes de amoniaco acuoso concentrado. La mezcla se enfría y se filtra y el sólido se seca y se cristaliza en
20. etanol. Así se obtiene α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 171°C.
- EJEMPLO 12 Se calienta a reflujo durante 15 minutos, una
25. mezcla de 6 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico y 24 partes de cloruro de tionilo. La solución se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo sólido se disuelve en 15 partes de benceno. La solución se añade, a gotas, a 20 partes de solución de dimetilamina al 40%, enfriada en hielo, y la
30. mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente.

338692

La capa bencénica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo sólido se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y así se obtiene N,N-dimetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 68°C.

5.

De modo análogo, empleando solución de metilamina al 40%, en lugar de solución acuosa el 40% de metilamina, se obtiene N-metil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 149°C.

10.

EJEMPLO 13 Durante 15 minutos se calienta a reflujo, una mezcla de 7,7 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico y 30 partes de cloruro de tionilo. La solución se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se disuelve en 20 partes de benceno.

15.

La solución se añade, a gotas, a una mezcla agitada de 4 partes de cloruro de glicinato de metilo, 40 partes de benceno y 50 partes de solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, que se mantiene a 10-20°C. La mezcla se agita durante otra hora a la temperatura ambiente, y la

20.

capa de benceno se separa, se lava con ácido clorhídrico acuoso diluido y luego con agua, se seca y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo sólido se cristaliza en ciclohexano y se obtiene N-metoxicarbonilmetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 96°C.

25.

EJEMPLO 14 Se calienta a reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 5 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico, y 20 partes de cloruro de tionilo. La solución se evapora a sequedad a presión

30.

reducida, y el residuo se disuelve en 20 partes de bence-



338692

- no. La solución se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se disuelve en 30 partes de tetrahydrofurano. La solución se añade a una solución de 0,66 parte de propano-1,3-diol y 1,6 partes de N,N-dimetilanilina en 50 partes de tetrahydrofurano, y la mezcla se calienta a reflujo, durante 2 horas, y luego se evapora a sequedad a presión reducida. El jarabe residual se disuelve en éter, y la solución etérea se lava sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso diluido, solución diluida de hidróxido sódico acuoso, y agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora a sequedad. El aceite residual se agita con éter de petróleo, (punto de ebullición 40-60°C) y la mezcla se filtra. El sólido se seca y se cristaliza dos veces en ciclohexano. Así se obtiene di-O- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionilpronano 1,3-diol, punto de fusión 93°C.
5. EJEMPLO 15 Se añaden 5,8 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil) fenoxi]- α -metilpropiónico a una solución de 4 partes de carbonato sódico en 100 partes de agua, y la solución se hierve durante 5 minutos. La solución se agita, y se añade lentamente una solución de 6 partes de cloruro de aluminio hexahidratado en 50 partes de agua. La mezcla se agita durante otros 10 minutos y luego se filtra. El sólido se lava dos veces con 50 partes de agua hirviendo cada vez, y luego se seca a 70°C en vacío, sobre pentaóxido de fósforo, durante 24 horas. Así se obtiene mono α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropionato monohidratado de hidroxido de aluminio.
10. EJEMPLO 16 Una suspensión agitada de 10 partes de ácido
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

338692



5. α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropiónico en 650 partes de agua, se titula con solución de hidróxido de sodio 0,5N, hasta que la mezcla se neutraliza. La solución se filtra a través de un medio filtrante, y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo sólido se seca a 100°C en vacío, sobre pentóxido de fósforo, durante 24 horas. Así se obtiene hidrato de α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato sódico.
- EJEMPLO 17 Se añade una solución acuosa al 5% de cloruro cálcico, a una solución de α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato sódico en agua, preparada como se describe en el Ejemplo 16, hasta que la precipitación de sólido es completa. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua y se seca a 100°C en vacío sobre pentóxido de fósforo, durante 24 horas. Así se obtiene di- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato cálcico.
- 10.
15. EJEMPLO 18 Se añaden 1,3 partes de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, a una solución de 0,85 parte de N-metoxicarbonilmetil- α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropionamida en 12 partes de metanol, y la solución se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, y luego se añade a 50 partes de agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, manteniéndose su temperatura a 10-15°C. La mezcla se filtra y el residuo sólido se seca y se cristaliza en benceno. Así se obtiene N-carboximetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 160-161°C.
- 20.
25. EJEMPLO 19 Se calienta sometida a reflujo, durante 15
- 30.

338692



- minutos, una mezcla de 2,5 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico y 116 partes de cloruro de tionilo. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se disuelve en 20 partes de benceno. Esta solución se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo sólido se le añade una solución de 0,81 parte de β -etoxietanol en 25 partes de piridina, La mezcla se calienta en el baño de vapor durante 30 minutos y luego se enfría y se añade a 200 partes de una mezcla de hierlo y agua. La mezcla se extrae con 80 partes de benceno, y el extracto bencénico se lava sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2N, solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico, y agua, y se seca. El disolvente se elimina por evaporación a presión reducida, y el aceite residual se destila a presión reducida. Así se obtiene α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de β -etoxietilo, punto de ebullición 180°C/0,1 mm.
- EJEMPLO 20 Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3, excepto que las 40 partes de 2-cloro-4-(p-etilfenil)fenol, se substituyen por 34 partes de 4-(p-etilfenil)-fenol. Así se obtiene ácido α -[4-(p-etilfenil)fenoxi]- α -metilpropiónico, punto de fusión 131°C.
- El 4-(p-etilfenil)fenol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:
- Se agita y se calienta sometida a reflujo durante 1 hora, una mezcla de 167 partes de 4-acetil-4'-metoxibifenilo 93 partes de hidróxido sódico, 1650 partes de dietilenglicol y 95 partes de hidrato de hidrazina al 85%. Se eliminan los medios de condensación del disolvente, y la mezcla se calienta hasta haberse retirado agua e hidrazina suficientes, para evaporación, para per-

- 31 -
338692



- mitir que la temperatura de la mezcla llegue a 205°C. Los medios de condensación del disolvente se colocan nuevamente, y la mezcla se calienta a reflujo durante otras 6 horas. La mezcla se enfría y se vierte en 2000
5. partes de agua, y la mezcla así obtenida se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en benceno. Así se obtiene 4-(p-etilfenil)fenol, punto de fusión 151°C.
10. EjemPlo 21 Se añade 0,96 parte de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite, a una solución agitada de 2,9 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropiónico en 25 partes de dimetilmormamida seca, que se mantiene a una temperatura de 5 a 10°C.
15. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente, y a continuación se añaden 1,7 partes de hidrocioruro de cloruro de β -dietilaminoetil a la mezcla, dejando que la temperatura se eleve a 30°C. La mezcla se calienta a 95-100°C durante 20 horas, se enfría y se filtra, y el
20. filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se lava con agua y se extrae con éter, y la solución etérea se extrae con solución acuosa al 5% de ácido acético. El extracto ácido se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido amónico, y la mezcla
25. se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca, sobre sulfato sódico, y se filtra. Al filtrado se le añade un exceso de solución etérea de cloruro de hidrógeno, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se cristaliza en acetona, y así se obtiene
30. hidrocioruro de α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -

338692



metilpropionato de β -dietilaminoetilo, punto de fusión 158-159°C.

- El proceso que acaba de describirse, se repite con la excepción de utilizarse una cantidad equivalente de hidrocioruro del cloruro de β -dimetilaminoetilo, en lugar de hidrocioruro del cloruro de β -dietilaminoetilo. Así se obtiene hidrocioruro del α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionato de β -dimetilaminoetilo, punto de fusión 150-152°C (cristalizado en acetona).
5. EJEMPLO 22 Se calienta a 95-100°C, durante 15 minutos una mezcla de 6 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico y 15 partes de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación a presión reducida, y el residuo sólido de cloruro de ácido bruto, se disuelve en 100 partes de éter seco. La solución etérea se agrega gradualmente a una solución agitada de 4 partes de γ -dimetilaminopropilamina en 100 partes de éter anhidro, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla se mantenga entre 20 y 25°C. La mezcla se agita durante 30 minutos y el éter se decanta del precipitado sólido. La solución etérea se lava con agua y luego se extrae con un exceso de solución de ácido acético acuoso al 5%. El extracto ácido se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se filtra. Al filtrado se le añade un exceso de solución de ácido oxálico en acetona, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se lava con acetona y se cristaliza en metanol. Así se obtiene oxalato de N- γ -dimetilaminopropil-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

338692

31 MAR 1956

α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 204-205°C (con descomposición).

5. El proceso antes descrito se repite con la excepción de usarse una cantidad equivalente de β -morfolinoetilamina en lugar de la γ -dimetilaminopropilamina. Así se obtiene cloruro de N- β -morfolinoetil- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida, punto de fusión 132-134°C (Cristalizada en acetona).

10. EJEMPLO 23 Durante 15 minutos se calienta a 95-100°C una mezcla de 2 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropiónico y 5 partes de cloruro de tionilo. El exceso de este último se separa por destilación a presión reducida, y el residuo de cloruro de ácido bruto se disuelve en 25 partes de éter seco. La solución etérea se añade gradualmente a una solución de 2 partes de pirrolidina en 25 partes de éter seco a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla se conserve entre 20 y 25°C. La solución etérea se decanta del precipitado sólido, se lava con agua,
15. se seca sobre sulfato sódico y se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y así se obtiene N,N-tetrametilen- α -[4-(p-clorofenil)fenoxi]- α -metilpropionamida punto de fusión 118-119°C.

25. EJEMPLO 24 Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3, excepto que las 40 partes de 2-cloro-4-(p-etilfenil)fenol, se substituyen por 40 partes de 4-(p-trifluorometilfenil)fenol. Así se obtiene ácido α -[4-(p-trifluorometilfenil)fenoxi]- α -metilpropiónico. Punto de fusión 184-185°C.
- 30.



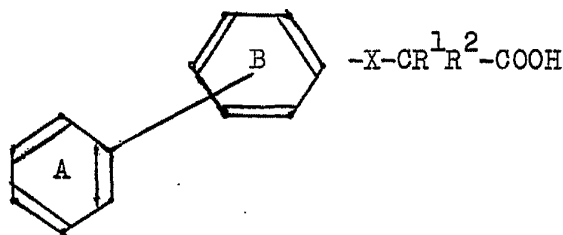
NOTA 338692

5. 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 corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el número 14264/66 de 31 de marzo de 1966, que
10. fué completada el 9 de marzo de 1967, acogiéndose 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 veinte años en España sobre:
15. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.-Procedimiento para la obtención de derivados de ácido carboxílico de fórmula general

20.

25.



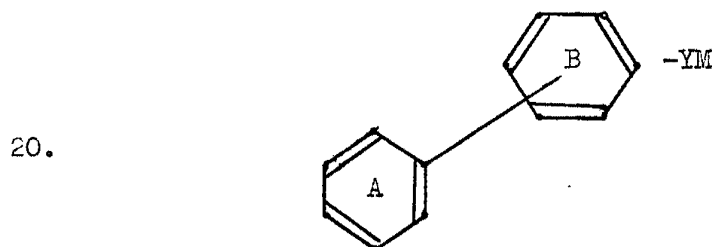
30.

en la que R^1 representa hidrógeno y R^2 representa un

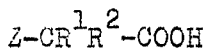
338692 31 MAR 1967



5. radical alquilo de por lo menos 2 átomos de carbono, o R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o distintos, representan radicales alquilo, en la que X representa un átomo de oxígeno o azufre o el radical sulfinilo ($-SO\cdot$) o sulfonilo ($-SO_2$), y en la que por lo menos uno de los anillos bencénicos A y B tiene por lo menos un substituyente seleccionado de los átomos halógeno y de los radicales alquilo, alcoxi, halogenoalquilo y nitro, y los ésteres, amidas y sales de los
10. mismos, pero excluyendo el ácido α -[4-(p-clorofenil)-fenoxi]- α -metilpropiónico y las sales de metal alcalino y alcalino térreas y de aluminio del mismo, y los ésteres metílico y etílico del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado metálico de
15. un compuesto de fórmula



25. en la que A y B tienen los significados indicados arriba, Y representa un átomo de oxígeno o u azufre y M representa el átomo metálico, con un ácido carboxílico de fórmula.

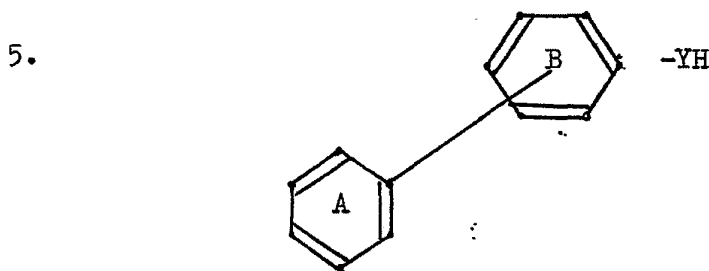


30. en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados

338692

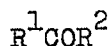


arriba y Z representa un átomo halógeno, o con un éter, amida o sal del mismo, o un compuesto de fórmula



10.

en la que A y B tienen los significados indicados arriba e Y representa un átomo de oxígeno o un azufre, con un derivado carbonílico de la fórmula



15.

en la que R^1 y R^2 tienen los significados de arriba, en presencia de un derivado metano tri- o tetrahalogenado y una base energética, después de lo cual, si se desea, el ácido carboxílico o la sal del mismo

20.

se transforma por medios convencionales en un éster o amida del mismo, o un éster o amida del mismo se hidroliza por medios convencionales al estado de derivado del ácido carboxílico o una sal del mismo, y, asimismo, si se desea, el derivado del ácido carboxílico

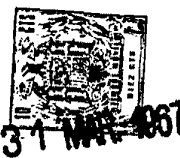
25.

o al amida o la sal del mismo, en la que X significa un átomo de azufre, se oxida al correspondiente derivado en el que X significa el radical sulfínico o sulfónico.

30.

2ª.-Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque M representa un átomo de

- 37 -
338692



metal alcalino y Z representa un átomo de cloro, bromo, yodo, que se elimina mediante un diluyente o disolvente.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de metano tri- o tetrahalogenado es cloroformo, bromoformo, yodoformo, tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la base enérgica es un hidróxido de metal alcalino utilizado en estado sólido, suministrado en un diluyente o disolvente.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación del derivado de ácido carboxílico o del éster, amida o sal del mismo, en el que X representa un átomo de azufre para el derivado de ácido carboxílico, o éster o amida o sal del mismo en el que X representa un radical sulfínico se efectúa mediante un peróxido en un diluyente o disolvente.

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación del derivado de ácido carboxílico o del éster, amida o sal del mismo, en el que X representa un átomo de azufre para el derivado de ácido carboxílico o éster o amida o sal del mismo, en el que X representa un radical sulfínico, se efectúa mediante un permanganato de metal alcalino en un diluyente o disolvente.

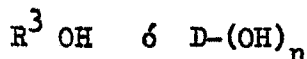
25. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de ésteres o amidas de los derivados del ácido carboxílico caracterizado, porque se

30.

338692



hace reaccionar un derivado activado del derivado de ácido carboxílico con un alcohol de fórmula



5. en la que R^3 representa un radical alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquileminoalquilo, dialquileminoalquilo o alquileniminoalquilo, en la que D representa un radical alquileno de cadena recta o ramificada, y n es un número entero de 2 hasta el número
10. de átomos de carbono del radical alquileno D, a condición de que a ninguno de los átomos de carbono del radical alquileno D esté acoplado más de un radical hidroxilo, o con una amina de fórmula



- en la que R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o un radical alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquileminoalquilo, dialquileminoalquilo, alquileniminoalquilo, carboxialquilo o alcóxicarbonilalquilo, o en la que R^4 y R^5 se unen con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un radical heterocíclico.
- 20.

- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el derivado activado del ácido carboxílico es un haluro de ácido o un anhídrido de ácido, suministrado en un diluyente o disolvente.
- 25.

- 9.- "Procedimiento para la obtención de derivados de ácido carboxílico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 30.

338692



Esta Memoria consta de treinta y nueve ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

31 MAR. 1967

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GÓMEZ ALEJO Y MODELA
c. p. Hernández F. Hernández Ruiz

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name and partially overlapping the company name.