



PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case nº PH. 19419.

347816

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.

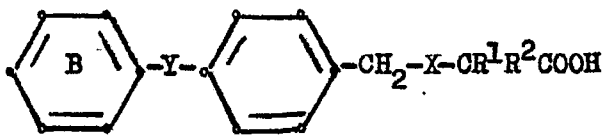
Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácido carboxílico que poseen valiosas propiedades terapéuticas.

Se cree que ciertas enfermedades tales
5. como la enfermedad de la arteria coronaria y la

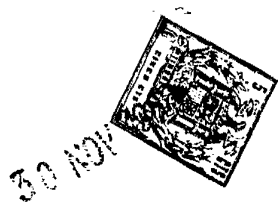
30 MAR 1954

- arterosclerosis en el hombre están asociadas con una concentración anormalmente elevada de triglicéridos y/o colesterol en el suero de la sangre. Hemos encontrado ahora que ciertos derivados arílicos de
5. ácidos alifáticos reducen la concentración del colesterol y/o triglicéridos en el suero de la sangre de las ratas y asimismo reducen el nivel del fibrinógeno en el plasma sanguíneo de las ratas, se consideran por lo tanto útiles para el tratamiento o profilaxis en los seres humanos y animales de tales enfermedades, como la enfermedad de la arteria coronaria y la arterosclerosis. Los derivados mencionados poseen también una actividad anti-inflamatoria en las ratas y por lo tanto se consideran útiles para
10. el tratamiento de las condiciones inflamatorias tales como la artritis reumática en el ser humano.
- 15.

De acuerdo con la invención se suministran nuevos derivados de ácido carboxílico de fórmula

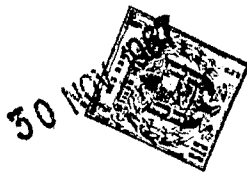


20. en la que X significa el átomo de oxígeno o de azufre o el radical imino (-NH-) ó sulfonilo (-SO₂-); Y, significa un enlace directo, o el átomo de oxígeno o azufre, o el radical sulfonilo, o un radical de fórmula -CR¹R²-, R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, o radicales alqui-



- lo; y el anillo B puede estar sustituido, opcionalmente, por uno o varios radicales seleccionados de átomos de halógeno y radicales alquilo y los ésteres y amidas y las sales de los mismos, pero excluyendo el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales alcalinas y alcalinotérreas del mismo, así como los ésteres de metilo y etilo del mismo. Como ésteres adecuados de los derivados del ácido carboxílico de la invención se
5. pueden mencionar, por ejemplo, los ésteres derivados de un alcohol monohídrico de fórmula R^3OH , en la que R^3 significa un radical alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o alquileniminoalquilo, o los ésteres derivados de un alcohol polihídrico de fórmula $D-(OH)_n$, en la que D significa un radical alquileno de cadena recta o ramificada y n es un número entero de 2 hasta el número de átomos de carbono en el radical alquileno D, bajo la condición de que no más de un radical hidroxilo esté enlazado a cualquier átomo de carbono del radical alquileno D.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como amidas adecuadas de los derivados de ácido carboxílico de la presente invención se pueden mencionar, por ejemplo, las amidas derivadas de una amina de fórmula R^4R^5NH , en la que R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o distintos, significan hidrógeno o radicales de alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquileniminoalquilo, carboxialquilo o alcocarbonilalquilo,
- 25.
- 30.



adyacente, forman un radical heterocíclico.

Como valor adecuado para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando significa un radical alquilo, o como un valor adecuado para el radical alquilo, que puede ser un sustituyente en el anillo B, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquilo con no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo o etilo.

5.

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

10.

Como valor adecuado para Y cuando significa un radical de fórmula $-CR^1R^2-$ se puede mencionar, por ejemplo, el radical metileno ($-\text{CH}_2-$).

15.

Como valor adecuado para R^3 , R^4 y R^5 cuando significa un radical alcoxilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o alquileniminoalquilo, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquilo con 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical etilo o propilo, que está sustituido por un radical alcoxi con no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metoxi o etoxi, o por un radical amino, o por un radical alquilamino con 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 alquílicas contenga más de 4 átomos de carbono, por ejemplo, el radical dimetilamino o dietilamino, o por un radical alquilenimino con no más de 6 átomos de carbono,

20.

25.

30.



- que opcionalmente puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno, por ejemplo, el radical pirrolidino, piperidino o morfolino. Así pues, un valor particular para R^3 , R^4 o R^5 cuando significa un radical alcoxi-
alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquil-
aminoalquilo o alquileniminoalquilo, es, por ejemplo,
el radical β -etoxietilo, β -dimetilaminoetilo,
 β -dietilaminoetilo, γ -dimetilaminopropilo o
 β -morfolinoetilo.
- 5.
10. Como valor adecuado para D se puede mencionar, por ejemplo, el radical alquileo de cadena recta o ramificada con no más de 6 átomos de carbono y como valor adecuado para n se puede mencionar, por ejemplo, un número entero de 2 a 6. Alcoholes polihídricos en particular de fórmula $D-(OH)_n$, son, por ejemplo, el propilen-1,3-diol y glicerol. Debe quedar entendido que no todos los radicales hidroxilos enlazados con el radical alquileo D necesitan estar esterificados por los ácidos carboxílicos de la invención.
- 15.
- 20.
- Como un valor adecuado para R^4 o R^5 , cuando significan un radical carboxialquilo o alcóxicarbonilalquilo, se pueden mencionar, por ejemplo, un radical alquilo con no más de 4 átomos de carbono, que está sustituido por un radical carboxi, por un radical alcóxicarbonilo con no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metóxicarbonilo o etóxicarbonilo. Así pues, un valor en particular para R^4 o R^5 cuando significa un radical carboxialquilo o alcóxicarbonilalquilo es, por ejemplo, el radical carboxime-
- 25.
- 30.

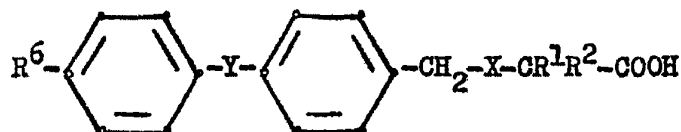


tilo o etoxicarbonilmetilo.

5. Como un valor adecuado para el radical heterocíclico formado por R⁴ o R⁵ y el átomo de nitrógeno adyacente se puede mencionar, por ejemplo un radical heterocíclico, con no más de 7 átomos de anillo, por ejemplo, el radical pirrolidino, piperidino, morfolino o hexametilénimino.

10. Como sales adecuadas de los ácidos carboxílicos de la invención o de las amidas del mismo según se define más arriba, en la que R⁴ y/o R⁵ significa un radical carboxialquilo, se pueden mencionar, por ejemplo, las sales metálicas, por ejemplo, las sales alcalinas o alcalinotérreas, por ejemplo, de sodio, potasio, magnesio o calcio, o las sales del aluminio o bismuto, o las sales amónicas.
- 15.

Un grupo preferido de los nuevos derivados de ácido carboxílico de la invención, comprenden los compuestos de fórmula



20. en la que R¹, R² X e Y tienen los significados indicados más arriba y en la que R⁶ significa un átomo de halógeno o un radical alquilo, y los ésteres y amidas y las sales del mismo. Un grupo particularmente preferente de los nuevos derivados del ácido carboxílico comprende aquellos compuestos de la fór-



mula de arriba en la que X e Y tienen los significados indicados arriba, en la que R¹ y R², ambos significan el radical metilo, y en la que R⁶ significa el átomo de cloro o el radical metilo, y los ésteres y amidas y sales del mismo.

5.

Esteres y amidas y sales adecuados del grupo preferente de los ácidos carboxílicos son aquellos arriba definidos.

10.

Nuevos derivados de ácido carboxílico en particular de la invención son, por ejemplo, el ácido α -(4-fenilbenziloxi)- α -metilpropiónico y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]-acético y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-clorofenoxi)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo;

15.

el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]-acético y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilbutírico; el α -[4-(p-clorofenil)benzilamino]-acetato de metilo; la α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida; N-metil α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida; N-metoxicarbonil-metil- α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida; N-carboximetil- α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropinamida; α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionato de 2-dimetil-aminoetilo;

20.

α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionato de 2-etoxietilo; el ácido α -[4-(p-tolilitio)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-clorobencil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-tolilsulfonil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo;

25.

el ácido α -[4-(p-clorobencil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-tolilsulfonil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo;

30.

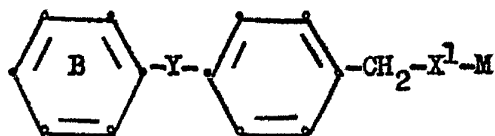
el ácido α -[4-(p-tolilsulfonil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales del mismo;



el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]propiónico y las sales del mismo; el ácido α -[4-(p-clorofenil)-benzilsulfonil]acético y las sales del mismo.

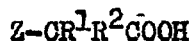
5. De acuerdo con una ulterior característica de la invención se provee un proceso para la obtención de aquellos derivados de ácido carboxílico de la invención, y los ésteres y amidas y las sales del mismo, en los que X significa un átomo de oxígeno o de azufre, que comprende la reacción de un derivado metálico de fórmula

10.



en la que B e Y tienen los significados indicados más arriba, en donde X^1 significa el átomo de oxígeno o de azufre y en donde M significa un átomo de metal, con un ácido carboxílico de fórmula

15.



en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados más arriba, y en donde Z significa un átomo de halógeno, o con un éster o amida o sal del mismo.

20.

Como un átomo de metal M adecuado se puede mencionar, por ejemplo, un átomo de metal alcalino, por ejemplo, el átomo de sodio.

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

25.

El procedimiento se puede realizar en un

30 NOV. 1967

diluyente o disolvente, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etanol o dimetilformamida y se puede desarrollar a temperatura ambiente o se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor, por ejemplo, mediante calentamiento al punto de ebullición del diluyente o disolvente.

5.

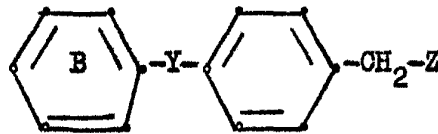
Queda entendido que cuando el ácido carboxílico mismo o una amida del mismo, según se define más arriba, en la que R⁴ y/o R⁵ significan un radical carboxialquilo, se emplea como material de partida, entonces se debe de emplear un exceso suficiente del derivado metálico del material de partida para neutralizar todos los radicales carboxilo en el material de partida mencionado en primer lugar.

10.

15.

De acuerdo con una ulterior característica de la invención se provee un procedimiento para la obtención de aquellos derivados del ácido carboxílico de la invención y de los ésteres y amidas y sales del mismo en el que X significa el átomo de oxígeno o de azufre o el radical imino que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

20.



en la que B, Y y Z tienen los significados indicados más arriba, con un éster, amida o sal de un derivado del ácido carboxílico de fórmula





en la que R^1 , R^2 y M tienen los significados indicados más arriba y en donde X^2 significa el átomo de oxígeno o de azufre, o el radical imino.

- Este último procedimiento se puede efectuar
5. en un diluyente o disolvente, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno o dimetilformamida y se puede desarrollar a temperatura ambiente o se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor, por ejemplo, mediante calentamiento al punto de ebullición del diluyente o disolvente.
- 10.

- De acuerdo con una ulterior característica de la invención se provee un procedimiento para la obtención de aquellos derivados del ácido carboxílico de la invención en los que cada uno, o ambos, X e Y
15. significan radicales sulfonilo, que comprende la oxidación de los correspondientes derivados carboxílicos de la invención, en los que respectivamente cada uno, o ambos, X e Y significan átomos de azufre.

- La oxidación mencionada se puede realizar
20. empleando un permanganato de metal alcalino, por ejemplo, permanganato potásico, o peróxido de hidrógeno como agente oxidante, y se puede realizar en un diluyente o disolvente, por ejemplo, ácido acético acuoso.

25. Los derivados de ácido carboxílico de la invención se pueden transformar en los ésteres, o amidas o sales del mismo, mediante métodos convencionales y los ésteres de los derivados de ácido carboxílico se pueden transformar en las amidas de los derivados de ácido carboxílico mediante sistemas conven-
- 30.



5. cionales. Alternativamente, los ésteres o amidas de los derivados de ácido carboxílico se pueden hidrolizar a los derivados de ácido carboxílico mismo, mediante medios convencionales y aquellos de las amidas de ácido carboxílico según se define más arriba, en las que R^4 y/o R^5 significa un radical alcoxicarbonilalquilo, se pueden transformar por hidrólisis en las correspondientes amidas en las que R^4 y/o R^5 significa un radical carboxialquilo.
10. Así pues, de acuerdo con una ulterior característica de la invención, se provee un procedimiento para la obtención de los ésteres o amidas de los derivados de ácido carboxílico de la invención, según se define más arriba, que comprende la reacción
15. de un derivado activado de un derivado de ácido carboxílico de la invención con un alcohol de fórmula R^3OH ó $D-(OH)_n$, en donde R^3 , D y n tienen los significados arriba indicados, o con una amina de fórmula R^4R^5NH , en la que R^4 y R^5 tienen los significados arriba
20. indicados.
- Un derivado activado adecuado del derivado del ácido carboxílico de la invención es, por ejemplo, un haluro ácido, por ejemplo el cloruro o el anhídrido del ácido.
25. La reacción mencionada en último lugar se puede realizar en un diluyente o disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o benceno, y se puede efectuar a temperatura ambiente, o se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor, por ejemplo, mediante calentamiento hasta el punto de ebullición del
- 30.

30 NOV. 1972



diluyente o disolvente. La reacción se puede acelerar asimismo mediante la presencia de un catalizador básico, por ejemplo, N,N-dimetilanilina o piridina.

5. Según una ulterior característica de la invención se proveen composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo, por lo menos uno de los nuevos derivados de ácido carboxílico de la invención, o un éster, o amida o sal del mismo, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10.

15. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera que sean adecuadas para la administración oral. Para tales finalidades se puede mezclar el ingrediente activo con excipientes farmacéuticos conocidos adecuados, e incorporar en medio conocidos para tales formulaciones, como tabletas, cápsulas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, soluciones acuosas u oleaginosas, polvos dispersables, jarabes o elixires.

20. Las formulaciones de los compuestos de la invención como tabletas, que pueden estar revestidas y que pueden ser efervescentes o no efervescentes, se realiza de acuerdo con métodos conocidos. Se emplean diluyentes o vehículos inertes, por ejemplo carbonato de magnesio o lactosa, junto con agentes desintegrantes convencionales, por ejemplo, fécula de maíz y ácido alginico, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio.
- 25.

30. Las formulaciones líquidas o sólidas se pueden llenar en cápsulas para la administración oral.



- Ingredientes activos, que son líquidos, se pueden disolver en aceites de origen vegetal o animal, por ejemplo, aceite de semilla de girasol, aceite de maiz, o aceite de hígado de bacalao, y pueden contener ingredientes adicionales, por ejemplo, antioxidantes, tales como los tocoferoles o aceite de gérmen de trigo. Formulaciones sólidas adecuadas para ser llenadas en cápsulas pueden contener el ingrediente activo sólido en mezcla con materiales sólidos que tengan una acción de tampón, por ejemplo, hidróxido de aluminio coloidal, o fosfato de calcio hidrogenado. Alternativamente, los ingredientes activos líquidos o sólidos solos, se pueden encerrar en un vehículo de cápsula para suministrar el ingrediente activo en una forma de dosificación unitaria.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los ingredientes activos, que son limitadamente solubles en agua, se pueden formular como suspensiones, bien en una base acuosa, o en una base de emulsión. Las suspensiones de base acuosa se preparan con ayuda de agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación polietilénóxidos de fenoles alquílicos, alcoholes grasos, ácidos grasos, y agentes de suspensión, por ejemplo, coloides hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona. Las suspensiones a base de emulsión se preparan suspendiendo el ingrediente activo con ayuda de agentes de humectación y agentes de suspensión en la base de emulsión, que se preparan con ayuda de agentes emulsificadores tales como los descritos más abajo. Las formulaciones en suspensión pueden contener adicionalmente agentes edulcoran-
- 20.
- 25.
- 30.

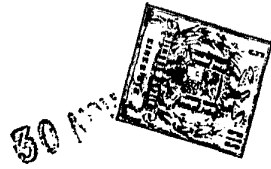


tes, sazonantes, colorantes, preservantes y anti-oxidantes.

- Ingredientes activos, que son líquidos a temperaturas ordinarias, se pueden formular como emulsiones en las que el ingrediente activo mismo, o una solución del ingrediente activo en un aceite oralmente aceptable, por ejemplo, aceite de maiz o aceite de hígado de bacalao, constituyen la fase oleaginosa. El aceite disolvente mismo puede ser de utilidad para el tratamiento de la arterosclerosis, por ejemplo, aceite de semilla de girasol. Las emulsiones se preparan con ayuda de agentes emulsionadores, ejemplos de los cuales son el trioleato de sorbitan, el monooleato polioxietilénico de sorbitan, la lecitina, la goma acacia y la goma tragacant. Las emulsiones pueden contener adicionalmente preservativos antioxidantes, sazonantes y edulcorantes y agentes colorantes.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las composiciones de la invención pueden presentarse también en forma de un preparado nutritivo en el cual el ingrediente activo está mezclado con proteínas y carbohidratos, por ejemplo, caseína.
- 20.

- Las composiciones arriba descritas pueden contener adicionalmente suplementos dietéticos, por ejemplo, vitaminas, por ejemplo, tocoferoles, sales del ácido glicerofosfórico, colina e inositol, la combinación de las cuales es conocida como un eficaz reductor de los niveles del colesterol en el suero, aminoácidos, por ejemplo metionina, que tiene una acción lipotrópicas similar a la colina, y hormonas o
- 25.
- 30.



extractos de hormonas, que pueden ser útiles para el tratamiento de las condiciones asociadas con la vejez.

5. Las composiciones de la invención pueden contener adicionalmente un derivado esteroide, por ejemplo, un derivado androstano, por ejemplo, androsterona o sus acetatos o propionatos.

10. Los jarabes o elixires adecuados para administración oral se pueden preparar de sales acuosas solubles y pueden contener ventajosamente glicerol y alcohol etílico como disolvente o preservativo. Adicionalmente pueden contener agentes edulcorantes y sazonantes, por ejemplo, aceites de esencias y agentes colorantes.

15. Las composiciones de la invención, que se emplean para el tratamiento de las condiciones antiinflamatorias, pueden contener adicionalmente uno o varios agentes conocidos que tengan actividad antiinflamatoria y/o analgésica, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, cloroquina, codeína o paracetamol.

20. Como se ha indicado más arriba, las composiciones de la invención se consideran útiles para el tratamiento de las enfermedades de la arteria coronaria y la arterosclerosis, así como para el tratamiento de las condiciones inflamatorias, tales como la artritis reumatoide. Es de suponer que los compuestos se administraran generalmente en forma oral, en forma de cápsulas que contienen entre 0,01 y 0,5 g del ingrediente activo sólido o líquido o en forma de tabletas,

25.
30.



5. bién efervescentes o no efervescentes, conteniendo entre unos 0,01 y 0,5 g de ingrediente activo sólido, administrándose éstas composiciones de manera que un paciente sometido a tratamiento reciba entre 0,01 y 0,5 g de ingrediente activo por día.

La invención se ilustra pero no se limita mediante los ejemplos siguientes, en los que las partes son partes en peso.

Ejemplo 1 -

10. Una solución de 40 partes de alcohol 4-(p-clorofenil)benzílico en 360 partes de xileno se agrega, a 15-20°C, durante 15 minutos a una suspensión agitada de 12 partes de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite en 135 partes de xileno. La
15. mezcla se agita y se calienta bajo reflujo durante 2 1/2 horas, se enfría, y se agrega a 15-20°C en el plazo de 15 minutos, 40 partes de α -bromo- α -metilpropionato de etilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas, se enfría y se vierte en 1.000
20. partes de agua, La capa xilénica se separa, se lava con agua y se evapora, hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo se agita con 250 partes de éter de petróleo (P.eb. 40-60°C) y la mezcla se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y al residuo se le agregan 200 partes de etanol, 50 partes de agua y 26 partes de hidróxido potásico. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas, se enfría y se evapora hasta sequedad. El residuo se vierte en 2.000 partes de agua y la mezcla
30. se lava 3 veces con éter. La solución acuosa se trata



- con carbón vegetal, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido hidrociorhídrico concentrado. La mezcla se filtra y el producto sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en ciclohexano. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico, P.f. 154-155°C.

El alcohol 4-(p-clorofenil)benzílico, empleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:

10. Una mezcla de 63 partes de cloruro 4-(p-clorofenil)benzílico (preparado según se describe en el ejemplo 2), 20 partes de acetato potásico anhidro y 150 partes de ácido acético y agita y calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y se vierte en 1.000 partes de agua fría, y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se evapora hasta sequedad y el aceite residual se calienta bajo reflujo durante 5 horas con una mezcla de 800 partes de etanol, 70 partes de hidróxido potásico y 140 partes de agua. La mezcla se trata con carbón vegetal y se filtra y el filtrado se enfría y evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 1.000 partes de agua durante 15 minutos y la mezcla se filtra. El residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en una mezcla de partes iguales de benceno y ciclohexano. Se obtiene así el alcohol 4-(p-clorofenil)benzílico, P.f. 134-135°C.

Ejemplo 2 -

30. Una solución de 6,6 partes de α -hidroxi- α -metilpropionato de etilo en 20 partes de dimetilforma-



- nida se agrega a temperatura ambiente, en el plazo de 30 minutos a una mezcla agitada de 3,5 partes de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite (del cual el aceite ha sido lavado con éter) y 50 partes de dimetilformamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agrega a temperatura ambiente, en el plazo de 1 hora, una solución de 11,8 partes de cloruro 4-(p-clorofenil)benzílico en 50 partes de dimetilformamida. La mezcla se agita a una temperatura de 30-35°C durante 17 horas y después se evapora hasta sequedad. El residuo se agrega a 500 partes de agua y la mezcla se extrae dos veces, cada una con 200 partes de éter. El extracto etéreo se seca y se evapora hasta secar, y al aceite residual se agregan 100 partes de etanol, 20 partes de agua y 10 partes de solución acuosa concentrada de hidróxido sódico. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas, se enfría y se evapora hasta sequedad, y el residuo se agita con 500 partes de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con ácido hidrociorhídrico concentrado. La mezcla se filtra y el residuo sólido se seca y cristaliza en benceno. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico, P.f. 154-155°C.
5. El cloruro 4-(p-clorofenil)benzílico, empleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:
- 200 partes de cloruro estánnico se agregan en el plazo de 1 hora a una solución agitada de 280 partes de 4-clorobifenilo y 240 partes de cloruro
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



etoximetílico en 2.500 partes de dicloruro etilénico, que se mantiene a una temperatura entre -2 y $+2^{\circ}\text{C}$.

- La suspensión se agita durante otros 5 minutos y se vierte entonces en 1.000 partes de una
5. mezcla de hielo y agua. La capa orgánica inferior se separa y se lava con 200 partes de solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y después con agua, hasta que la solución orgánica deje de ser ácida. La solución orgánica se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con 800 partes de éter de petróleo (P.eb. $40-60^{\circ}\text{C}$). La mezcla se filtra y los sólidos se lavan con 200 partes de éter de petróleo (P.eb. $40-60^{\circ}\text{C}$). Los sólidos se componen de bis-(4-clorobifenil-4'-il)metano y se desechan.
- 10.
15. Los filtrados y lavados se combinan y evaporan hasta sequedad y el residuo se destila bajo presión reducida, recogiendo la fracción que tiene el P.eb. $140-145^{\circ}\text{C}/0,2$ mm. (Las fracciones de ebullición inferior son material de partida sin cambiar y se descartan). La fracción necesaria solidifica al enfriar y se obtiene así el cloruro 4-(p-clorofenil)benzílico, P.f. $67-68^{\circ}\text{C}$.
- 20.

Ejemplo 3 -

- El proceso descrito en el ejemplo 1 se repite, excepto que las 40 partes de alcohol 4-(p-clorofenil)benzílico se sustituyen por 34 partes de alcohol 4-fenilbenzílico. Se obtiene así el ácido α -(4-fenilbenziloxi)- α -metilpropiónico, P.f. 104°C .
- 25.

Ejemplo 4 -

- El proceso descrito en el ejemplo 1, se
- 30.



repite, excepto que las 40 partes del α -bromo- α -metilpropionato de etilo se sustituyen por 34,5 partes de α -bromoacetato de etilo. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]acético, P.f. 130-132°C.

5. Ejemplo 5 -

El proceso descrito en el ejemplo 2 se repite, excepto que las 11,8 partes del cloruro 4-(p-clorofenil)benzílico se sustituyen por 12,6 partes de cloruro 4-(p-clorofenoxi)benzílico. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenoxi)benziloxi]- α -metilpropiónico, P.f. 98°C.

10.

El cloruro 4-(p-clorofenoxi)benzílico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

15.

10 partes de cloruro estánnico se agregan en el plazo de 30 minutos a una solución agitada de 20,5 partes de 4-clorodifenil éter y 16,2 partes de cloruro etoximetílico en 65 partes de dicloruro de etileno, que se mantiene a una temperatura entre -2

20.

y +2°C. La suspensión se agita durante otros 5 minutos y después se vierte en 250 partes de una mezcla de hielo y agua. La capa orgánica inferior se separa y se lava sucesivamente con solución acuosa 2N de

25.

ácido clorhídrico, solución acuosa 2N de carbonato sódico y agua. La solución orgánica se seca sobre cloruro de calcio y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.

30.

El aceite residual se trata con 80 partes de metanol hirviendo y la solución metanólica se decanta de la materia insoluble y se evapora hasta se-



quedad bajo presión reducida. El aceite residual se destila bajo presión reducida y se obtiene así el cloruro 4-(p-clorofenoxi)-benzílico, P.eb. 124-126°C/0,1 mm.

5. Ejemplo 6 -

El procedimiento descrito en el ejemplo 2 se repite, excepto que las 6,6 partes del α -hidroxi- α -metilpropionato de etilo se sustituyen por 5,3 partes de tioglicolato de metilo. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benzil]tioacético, P.f. 118°C.

10.

Ejemplo 7 -

El proceso descrito en el ejemplo 2 se repite, excepto que las 6,6 partes del α -hidroxi- α -metilpropionato de etilo se sustituyen por 7,3 partes de α -hidroxi- α -metilbutirato de etilo. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benzil]oxi- α -metilbutírico, P.f. 131-132°C.

15.

Ejemplo 8 -

12,5 partes de hidrocioruro de glicinato de metilo se agregan a una suspensión agitada de 4,6 partes de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite (del cual el aceite ha sido lavado con éter) en 95 partes de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 15 minutos y se añade a una solución de 5,9 partes de cloruro 4-(p-clorofenil)-benzílico en 95 partes de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. 400 partes de agua se agregan al aceite re-

20.

25.

30.



- sidual y la mezcla se extrae dos veces, cada una con 80 partes de éter. El extracto estéreo se evapora hasta sequedad y el aceite residual se agita con 50 partes de solución acuosa 2N de ácido clorhídrico.
5. Se agregan 100 partes de agua y la mezcla se hierve. La solución caliente se filtra a través de un adyuvante de filtración y el filtrado se deja enfriar. La mezcla se filtra y el producto sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza dos veces de metanol.
10. Se obtiene así el hidrocioruro del α -[4-(p-clorofenil)benzilamino]acetato de metilo, P.f. 185°C (bajo descomposición).

Ejemplo 9 -

15. Una mezcla de 2,3 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y 12 partes de cloruro tionílico se calienta bajo reflujo durante 10 minutos. El cloruro tionílico en exceso se retira mediante evaporación bajo presión reducida y el aceite residual se disuelve en 20 partes de benceno.
20. La solución se agrega, gota a gota, a 20 partes de solución acuosa de amoníaco (gravedad específica 0,88) que se agita a 10-20°C. Se agregan otras 40 partes de benceno y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa bencénica se separa,
25. se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza 2 veces de ciclohexano y se obtiene así la α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida, P.f. 138°C.



Ejemplo 10 -

5. Una mezcla de 3 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y 16 partes de cloruro tionílico se calienta bajo reflujo durante 10 minutos. El cloruro tionílico en exceso se retira mediante evaporación bajo presión reducida y el aceite residual se disuelve en 20 partes de benceno. La solución se agrega gota a gota a una mezcla agitada de una parte de hidrocioruro de metilamina, 20 partes
10. de benceno y 25 partes de solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico que se mantiene a 10-20°C. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se separa la capa bencénica, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El
15. residuo se cristaliza en éter de petróleo (P.eb. 60-80°C) y después en ciclohexano y se obtiene así la N-metil- α -[4-(p-clorofenil)-benziloxi]- α -metilpropionamida, P.f. 106°C.

Ejemplo 11 -

20. Una mezcla de 5 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y 25 partes de cloruro tionílico se calienta bajo reflujo durante 15 minutos. El cloruro tionílico en exceso se retira por evaporación bajo presión reducida y el aceite
25. residual se disuelve en 20 partes de benceno. La solución se agrega, gota a gota, a una mezcla agitada de 2,5 partes de hidrocioruro de glicinato metílico, 30 partes de benceno y 35 partes de solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico que se mantiene a 10-20°C.
30. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura am-



5. biente y se separa la capa bencénica, se lava sucesivamente con agua, solución acuosa diluida de ácido clorhídrico y agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza tres veces en ciclohexano y se obtiene así la N-metoxycarbonilmetil- α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida, P.f. 96°C.

Ejemplo 12 -

10. 0,9 partes de solución acuosa 2N de hidróxido sódico se agrega a una solución de 0,6 partes de N-metoxycarbonilmetil- α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida en 20 partes de metanol y la solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se agrega a 100 partes de agua. La mezcla

15. se acidifica con solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico a 15-20°C y la mezcla se filtra. El residuo sólido se seca y se cristaliza en benceno obteniéndose así la N-carboximetil- α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionamida, P.f. 143°C.

20. Ejemplo 13 -

25. 1,0 partes de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite, se agrega a una solución agitada de 3 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico en 25 partes de dimetilformamida que se mantiene a 5-10°C. Se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

30. Se agregan 1,45 partes de hidrocioruro del cloruro 2-dimetilaminoetilico y la mezcla se calienta a 95°C durante 18 horas, se enfría y se evapora has-

30 Nov



- ta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 200 partes de agua y la mezcla se extrae dos veces con 80 partes de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se lavan con solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico y después con agua y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.
5. El residuo se destila bajo presión reducida y se obtiene así el α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionato de 2-dimetilaminoetilo, P.eb. 200°C/0,4 mm.
10. Ejemplo 14 -
Una mezcla de 2,0 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y 10 partes de cloruro tionílico se calienta bajo reflujo durante 10 minutos. El cloruro tionílico en exceso se retira evaporando bajo presión reducida y se agrega una solución de 0,6 partes de 2-etoxi etanol en 200 partes de piridina. La mezcla se calienta a 95°C durante 30 minutos y después se vierte en 150 partes de una mezcla de hielo y agua. La mezcla se extrae dos veces con 40 partes de benceno cada vez y los extractos bencénicos combinados se lavan sucesivamente con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico y agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La goma residual se extrae con 40 partes de éter de petróleo hirviendo (p.eb. 60-80°C) y el extracto se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se destila bajo presión reducida y se obtiene así el α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropionato de 2-etoxietilo, P.eb. 195°C/0,1 mm.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Ejemplo 15 -

5. Una mezcla de 1,15 partes de alcohol 4-(p-tolilitio)benzílico y 1,5 partes de cloruro tionílico se calienta a 60°C durante 5 minutos y el cloruro tionílico en exceso se retira entonces mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 5 partes de acetona y a esta solución se agrega una solución de 0,8 partes de yoduro sódico en 5 partes de acetona. La mezcla se evapora hasta sequedad y se obtiene así, como residuo, una mezcla que contiene yoduro 10. 4-(p-tolilitio)benzílico y cloruro sódico.

15. 0,24 partes de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite se agrega a la solución de 0,6 partes de α -hidroxi- α -metilpropionato de etilo en 10 partes de benceno y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se agrega a la mezcla que contiene el yoduro 4-(p-tolilitio)benzílico arriba descrito y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad y al residuo se le 20. agregan 20 partes de etanol, 2 partes de agua y 0,5 partes de hidróxido sódico. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. El residuo se hierve con 100 partes de agua, se agregan 10 partes de un adyuvante de filtración y la mezcla 25. se filtra. El filtrado se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se filtra y el residuo se lava con agua, se seca y se cristaliza en éter de petróleo (P.eb. 60-80°C). Se obtiene así el ácido α -[4-(p-tolilitio)benziloxi]- α -metilpropiónico 30. P.f. 96°C.



El alcohol 4-(p-toliltio)benzílico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

- Una solución de 7,6 partes de nitrito sódico y 15 partes de agua se agrega en el plazo de 15 minutos a una suspensión agitada de 16,5 partes de p-aminobenzoato de etilo en una mezcla de 100 partes de agua y 26 partes de ácido clorhídrico concentrado que se mantiene a 3-5°C. La solución se agita durante 15 minutos a 5°C, se filtra, y el filtrado se agrega en el plazo de 15 minutos a una solución agitada de 13,6 partes de p-tiocresol y 21 partes de hidróxido sódico en 100 partes de agua que se mantiene a 50-55°C. La solución se calienta a 50-55°C durante otros 30 minutos, se calienta a 95°C durante 30 minutos y finalmente se calienta a 95°C durante 3 horas. La solución se enfría y se filtra y el filtrado se acidifica con solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se filtra, el residuo sólido se lava con agua y el sólido húmedo se extrae con 400 partes de benceno hirviendo. La solución bencénica se decanta del material insoluble, se trata con carbón vegetal y se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 250 partes de solución acuosa N de carbonato sódico, la mezcla se trata con carbón vegetal y se filtra y el filtrado se acidifica con acuosa concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se filtra y el precipitado amarillo se lava con agua, se seca y se cristaliza en metanol. Se obtiene así el ácido 4-(p-toliltio)benzoico, P.f. 193-194°C.



- Una solución de 5 partes de ácido 4-(p-tolilitio)benzoico en 40 partes de tetrahidrofurano se agrega en el plazo de 15 minutos a una suspensión agitada de 1,2 partes de hidruro de litio aluminio en 40 partes de tetrahidrofurano que se mantiene a 10-15°C. La mezcla se deja calentar hasta 32°C, durante 30 minutos y después se calienta a 40°C durante otros 30 minutos. La mezcla se enfría a 10-20°C y a ella se le agregan sucesivamente 20 partes de acetato de etilo y 20 partes de agua. La mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 120 partes de éter y 200 partes de solución acuosa 5N de ácido clorhídrico. La capa etérea se separa y la capa acuosa se extrae con 80 partes de éter. Las soluciones etéreas combinadas se lavan sucesivamente con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, agua, solución acuosa 0,5N de hidróxido sódico y agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se cristaliza en ciclohexano y se obtiene así el alcohol 4-(p-tolilitio)benzílico, P.f. 72-73°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 16 -

- El proceso descrito en el ejemplo 15 se repite excepto que las 1,15 partes del alcohol 4-(p-tolilitio)benzílico se sustituyen por 1,15 partes de alcohol 4-(p-clorobenzil)benzílico. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorobenzil)benziloxi]- α -metilpropiónico, P.f. 96°C.
- 25.

30. El alcohol 4-(p-clorobenzil)benzílico, em-



pleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:

5. Cloro gaseoso se pasa durante 3 horas a través de 370 partes de 4-cloro-4'-metilbenzofenona que se mantiene a 135°C y que se ilumina con una lámpara eléctrica de 500 vatios hasta que se aprecie un aumento en peso de 43 partes. La mezcla se enfría y el residuo se cristaliza en metanol. Se obtiene así el cloruro 4-(p-clorobenzoil)benzílico, P.f. 103°C.
10. Una mezcla de 9 partes de cloruro 4-(p-clorobenzoil)benzílico, 9 partes de acetato sódico y 30 partes de ácido acético se calientan a 80°C durante 18 horas y se agregan 30 partes de agua. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en ciclohexano. Se obtiene así el acetato 4-(p-clorobenzoil)benzílico P.f. 98°C.
15. Una solución de 136 partes de cloruro de aluminio anhidro en 400 partes de éter se agrega en el plazo de 15 minutos a una mezcla agitada de 19 partes de hidruro de litio aluminio y 1 500 partes de éter que se enfría a 10°C. La mezcla se calienta bajo reflujó durante 1 hora, se enfría a 10°C y en el plazo de 20 minutos se agrega una solución de 87 partes de acetato 4-(p-clorobenzoil)benzílico en 200 partes de éter. La mezcla se agita y se calienta bajo reflujó durante 6 horas, se enfría a 10°C y cuidadosamente se agregan 50 partes de acetato de etilo. La mezcla se vierte en una solución acuosa diluida de ácido sulfúrico y la fase etérea se separa, se lava con agua y se evapora hasta sequedad. El aceite resi-
- 20.
- 25.
- 30.



5. dual se calienta bajo reflujo durante 1 hora con una mezcla de 1000 partes de etanol, 100 partes de agua y 20 partes de hidróxido sódico. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter de petróleo (P.eb. 60-80°C) y se obtiene así el alcohol 4-(p-clorobenzil)benzílico, P.f. 78°C.

Ejemplo 17 -

10. Una solución de 0,2 partes de permanganato potásico en 5 partes de agua se agrega en el plazo de 10 minutos a una solución agitada de 0,05 partes de ácido α -[4-(p-toliltilio)benziloxi]- α -metilpropiónico en 15 partes de ácido acético que se mantiene por debajo de 20°C. La mezcla se agita durante otra hora y entonces se pasa a través de la mezcla dióxido sulfúrico hasta que la solución esté incolora. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. La mezcla se filtra y el sólido se seca y cristaliza en benceno. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-tolilsulfonil)benziloxi]- α -metilpropiónico, P.f. 283°C.
- 15.
- 20.

Ejemplo 18 -

25. El procedimiento descrito en el ejemplo 2 se repite excepto que la 6,6 partes de α -hidroxi- α -metilpropionato de etilo se sustituyen por 5,2 partes de lactato metílico. Se obtienen así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]propiónico, P.f. 133°C.

Ejemplo 19 -

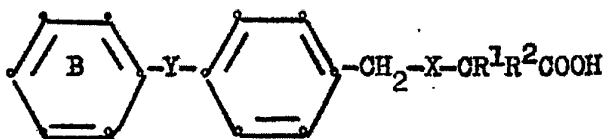
30. Una solución de 0,45 partes de permanganato



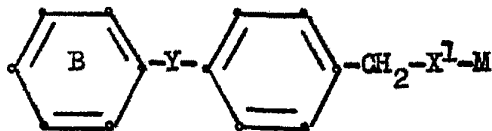
- de potasio en 20 partes de agua se agrega, en el plazo de 30 minutos, a una solución agitada de 0,3 partes de ácido α -[4-(p-clorofenil)benzilitio]acético en 20 partes de ácido acético glacial que se mantiene a 20-22°C. La mezcla se agita durante otra hora a temperatura ambiente y a través de la mezcla se burbujea dióxido sulfúrico gaseoso a la temperatura de 10-15°C. hasta que se haya disuelto todo el dióxido de manganeso. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en metanol acuoso al 50%. Se obtiene así el ácido α -[4-(p-clorofenil)benzilsulfoni]acético, P.F. 220°C. (bajo descomposición).

N O T A

15. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO"; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de ácido carboxílico, de fórmula general



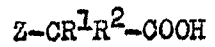
- en la que X significa un átomo de oxígeno o de azufre o el radical imino (-NH-) o sulfonilo (-SO₂-), Y significa un enlace directo o el átomo de oxígeno o azufre o el radical sulfonilo o un radical de fórmula -CR¹R²-, R¹ y R², que pueden ser iguales o distintos significan hidrógeno, o radicales alquilo y el anillo B puede estar sustituido, opcionalmente, por uno o varios radicales seleccionados de átomos de halógeno y radicales alquilo, y los éteres y amidas y las sales de los mismos, pero excluyendo el ácido α -[4-(p-clorofenil)benziloxi]- α -metilpropiónico y las sales alcalinas y alcalino-térreas del mismo, así como los ésteres de metilo y etilo, del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado metálico de un compuesto de fórmula general,



en la que B e Y tienen los significados indicados más arriba, X¹ significa un átomo de oxígeno o de

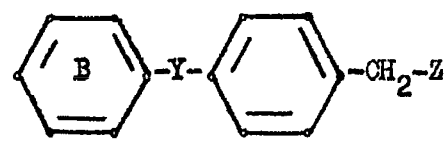


azufre y M significa un átomo de metal, con un ácido carboxílico de fórmula general,



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados más arriba y Z significa un átomo de halógeno, o con

- 5. un éster o amida ó sal del mismo; o porque un compuesto de fórmula



en la que B e Y tienen los significados indicados más arriba, se hacen reaccionar con un éster, amida o sal de un derivado del ácido carboxílico de fórmula



- 10. en la que R¹ y R² tienen los significados indicados más arriba, X² significa un átomo de nitrógeno o de azufre o el radical imino y M significa un átomo de metal, después de lo cual, si se desea, el compuesto en el que cada uno o ambos X e Y significan átomos

- 15. de azufre se oxidan a los correspondientes compuestos en los que cada uno o ambos X e Y significan radicales sulfonilo, después de lo cual, si se desea, el derivado de ácido carboxílico o la sal del mismo así obtenida se transforma en un éster o amida del

- 20. mismo mediante medios convencionales o un éster del mismo se transforma en una amida del mismo mediante medios convencionales o un éster o una amida del mis-



mo se hidroliza al derivado del ácido carboxílico o una sal del mismo mediante medios convencionales.

5. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque M significa un átomo de metal alcalino y Z significa un átomo de cloro, bromo o yodo, efectuándose la reacción en un diluyente o disolvente.

10. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la oxidación del compuesto en el que cada uno o ambos X e Y significan átomos de azufre se efectúa mediante un permanganato de metal alcalino en un diluyente o disolvente.

15. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de un derivado activado de un derivado de ácido carboxílico se realiza con un alcohol de fórmula R^3OH o $D-(OH)_n$ en la que R^3 significa un radical alquilo, alcoialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o alquileniminoalquilo, D significa un radical alquileneno de cadena recta o ramificada y n es un número entero desde 2 hasta el número de átomos de carbono en el radical alquileneno D, bajo la condición de que no más de un radical hidroxilo esté enlazado a cualquier átomo de carbono del radical alquileneno D, o

20. con una amina de fórmula R^4R^5NH en la que R^4 y R^5 que pueden ser iguales o distintos, significan hidrógeno o radicales de alquilo, alcoialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquileniminoalquilo, carboxialquilo o alcoxicarbonilalquilo,

25. o en la que R^4 y R^5 juntas con el átomo de nitrógeno

30.

30 NOV 1967

adyacente forman un radical heterocíclico.

5. 5ª - Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el derivado de ácido carboxílico es un haluro o anhídrido y la reacción se efectúa en un diluyente o disolvente.

6ª - Procedimiento para la obtención de derivados de ácido carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. Firmador: F. Hernández Rota