



Case 4-2905/3017 +

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE	<u>e</u> <u>K</u>

371828

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
ARILOXI- Y ARILTIOACETICOS SUBSTITUIDOS", a favor de  
la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA  
(Suiza).

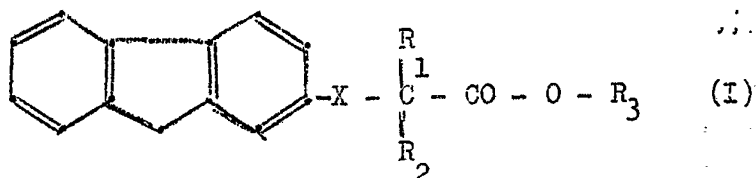
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un  
procedimiento para la preparación de nuevos áci-  
dos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos, sus  
ésteres alquílicos inferiores y sus sales con pro-  
piedades valiosas farmacológicamente.

Los ácidos ariloxi- y ariltioacé-  
ticos substituidos y sus ésteres alquílicos inferiores  
que corresponden a la fórmula general I

**POOR  
QUALITY**



5. en la que
- $R_1$  significa un grupo alquílico eventualmente ramificado con 10 átomos de carbono a lo sumo, un grupo cicloalquílico con 5-7 miembros de anillo o el grupo bencílico,
10.  $R_2$  significa hidrógeno o el grupo metílico,  
 $R_3$  significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 1-3 átomos de carbono y
- X significa oxígeno o azufre,
- así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los ácidos
15. carboxílicos libres que caen bajo la fórmula general I no se conocían hasta el presente.
- Como ahora se ha hallado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Muestran en especial actividad hipolipémica en el sentido más amplio,
20. que se muestra por ejemplo en el descenso del nivel de coles-  
 terina y triglicéridos en la sangre y en el hígado en administración oral en varias veces en ratas macho. La extrac-



ción de los lípidos del suero y del hígado se efectúa según J. Folch, J. Biol. Chem. 226, 497 (1957). Los triglicéridos se determinan con el autoanalizador según G. Kessler y H.D. Lederer, Automation in der analytischen Chemie (1965), Technicon GmbH Frankfurt/M., páginas 863-872, y la colessterina según D. Block et. al. ibid. páginas 970-971.

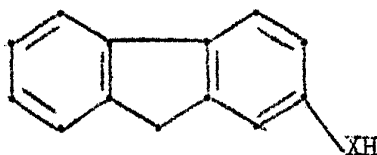
- Los nuevos ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos y sus ésteres alquílicos inferiores de la fórmula general I así como las sales alcalino y alcalino-térreas de los ácidos citados se caracterizan además por un largo tiempo de permanencia en el plasma y baja toxicidad. Son apropiados para la administración oral y rectal en animales lactantes para el tratamiento de estados hiperlipémicos, como por ejemplo hipercolesterinemia.
- 10.
- 15.

- En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  es en calidad de grupo alquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, butílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, neopentílico, hexílico, isohexílico, 3,3-dimetilbutílico, heptílico, octílico, nonílico o decílico, y en calidad de grupo cicloalquílico con 5-7 miembros de anillo por ejemplo, el grupo ciclopentílico, ciclohexílico o cicloheptílico.  $R_3$  es en calidad de grupo alquílico inferior por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico o isopropílico.
- 20.
- 25.



Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de las sales alcalinas y alcalino-térreas de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula, se hace reaccionar una sal de metal alcalino de

5. un compuesto de la fórmula general II,



(II)

10.

en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

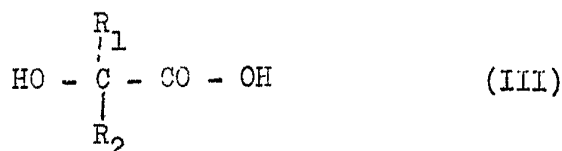
15.

con una sal o un éster alquílico inferior referente al grupo carboxílico de un éster apto para reacción referente al grupo 2-hidroxi de un compuesto de la fórmula general III



= 5 =

371828



en la que

5.  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

en caso deseado de la sal primeramente obtenida en la utilización de una sal como materia de partida de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I, se libera la última y

10. en caso deseado el ácido carboxílico libre se transforma o, mediante reacción doble, directamente de la sal primeramente obtenida en una o bien en otra sal alcalina o alcalino-térrica.

15. En los ésteres aptos para reacción referentes al grupo 2-hidroxi del compuesto de la fórmula general III, se trata por ejemplo de haluros, es decir ácidos 2-halógeno-alcánicos de los ácidos 2-halógeno-propiónicos hasta de los ácidos 2-halógeno-dodecánicos, además ácidos alfa-halógeno cicloalcanacéticos, y ácidos alfa-halógeno-hidrozinámicos, así como
20. compuestos arensulfoniloxi y metansulfoniloxi correspondientes, como por ejemplo ácidos 2-arensulfoniloxi alcánicos y ácidos 2-metansulfoniloxi alcánicos. Para la reacción según la invención se utiliza o sales, por ejemplo sales



= 6 =

371828

- alcalinas, como sales sódicas o potásicas, de los ácidos precitados, o sus ésteres alquílicos inferiores, en especial ésteres etílico, metílico, propílico o isopropílico, por ejemplo éter etílico de ácido 2-halógeno-alcánico. Muchos
5. de tales compuestos, por ejemplo numerosos ácidos 2-bromo-alcánicos y ésteres etílicos de ácido 2-bromoalcánico, son conocidos y otros son preparables análogamente a los compuestos conocidos. La reacción se realiza de preferencia en un disolvente o bien diluyente, por ejemplo en un alcohol inferior, eventualmente conteniendo agua, como etanol, o
10. en un disolvente exento de grupos hidroxílicos, como dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida de ácido hexametilfosfórico, a temperaturas entre unos 50-150° o bien hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, o
15. en caso necesario también por encima del mismo en recipiente cerrado. La formación de las sales alcalinas del fluoren-2-ol necesarias como componentes reaccionales inmediatos como también las sales eventualmente necesarias de ácidos carboxílicos libres, por ejemplo de ácidos 2-halógenoalcánicos, se efectúa de preferencia in situ, por ejemplo mediante adición
20. de un alcoholato alcalino metálico o bien de un hidroxido alcalino o hidruro alcalino, según se utilice como medio reaccional un alcohol exento de agua, un alcohol conteniendo agua o bien dimetilformamida o un disolvente exento de grupos hidroxílicos.
- 25.

**POOR  
QUALITY**

= 7 = 371828



Como sales alcalinas y alcalinotérreas a preparar en caso de uso de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I pueden entrar en consideración por ejemplo sus sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas y cálcicas.

5. La preparación de estas sales se efectúa por ejemplo mediante adición de ácidos y bases en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, acetona-agua, eventualmente filtración de una sal directa o precipitada después de adición de un segundo líquido o concentración de la solución de sal. Además se
10. pueden preparar sales que son difícilmente solubles en el disolvente utilizado, asimismo mediante reacción doble de otra sal del ácido con la base o una sal apropiada de la misma.

- Los compuestos de la fórmula general I y las sales alcalinas y alcalinotérreas de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula se administran peroral o
15. rectalmente, como se cita más adelante.

- Las dosis diarias oscilan entre 1 y 10 mg/kg del animal de sangre caliente, de preferencia 4-10 mg/kg del animal de sangre caliente. Formas unitarias de dosis
20. apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios, contienen en calidad de materia activa de preferencia 10-250 mg, por ejemplo 50 o 100 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal alcalina o alcalinotérrea de un ácido carboxílico libre que cae bajo la fórmula general I.

25. En las formas unitarias de dosis para la utilización



= 8 =  
371828

- peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos
5. de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de
10. materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en
15. mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en
20. líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos,
- 25.

**POOR  
QUALITY**



= 9 = 371828

en donde puede originarse asimismo estabilizadores.

- Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a partir de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.
- 5.
10. Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:
- a) 1000 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico o de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se
- 15.
20. prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- b) 100 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico o de ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclohexan-
- 25.



= 10 =

371828

- acético se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph.Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se pasa por un tamiz II-IIIa. Luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 260 mg y contienen cada una 100 mg de materia activa.

c) La siguiente receta aclara en detalle la preparación de supositorios:

- Se elabora una masa para supositorios a partir de 10,0 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico o de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico y 163,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



371828

EJEMPLO 1

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo, tubo de secado con hidróxido potásico y tubo de entrada de gas se adiciona 6,0 gramos (0,033 moles) de fluoren-2-ol a una solución de 0,76 gramos (0,033 moles) de sodio en 70 cc de metanol absoluto bajo nitrógeno. A la solución así obtenida de fluoren-2-olato sódico se adiciona a gotas 8,2 gramos (0,0346 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-heptánico y se hierve a reflujo durante 3 horas.
5. La mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se distribuye entre agua y éter y la fase de éter se sacude tres veces con lejía de sosa 0,5-n. Tras lavado con agua hasta un pH de 7 y secado con sulfato magnésico se concentra la solución de éter, con lo cual se obtiene 10,4 gramos de un aceite amarillo oscuro que cristaliza. El éster etílico bruto del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico, que todavía está impurificado con fluoren-2-ol, se disuelve en 50 cc de benceno. La solución bencénica se fracciona cromatográficamente mediante una columna de 200 gramos de gel silíceo (Merck, grosor de grano 0,05-0,2 mm). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Se obtiene 10,1 gramos (90,6% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico. Tras recrystalizar en bencina (punto de ebullición 65-100°), la sustancia funde a 58-61°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



Análogamente se obtiene:

5. a) a partir de 4,0 gramos (0,022 moles) de fluoren-2-ol y 4,40 gramos (0,023 moles) de éster etílico de ácido 2-bromobutírico, el éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-butírico (producto bruto);
- b) a partir de 4,0 gramos (0,022 moles) de fluoren-2-ol y 6,45 gramos (0,023 moles) de éster etílico del ácido 2-bromodecánico, el éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico (producto bruto);
10. c) a partir de 4,4 gramos (0,024 moles) de fluoren-2-ol y 7,06 gramos (0,023 moles) de éster etílico del ácido 2-bromododecánico, el éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico (producto bruto);
15. d) a partir de 5,5 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-ol y 5,43 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, 6,7 gramos, 78,6% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico,  $n_D^{19}$  : 1,5869;
20. e) a partir de 3,64 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-ol y 3,0 gramos (0,022 moles) de éster etílico de ácido 2-cloro-propiónico, 3,3 gramos, 58,5% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico,  $n_D^{20}$  : 1,5869;

371828



- f) a partir de 11,0 gramos (0,06 moles) de fluoren-2-ol y 12,5 gramos (0,064 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, 9,7 gramos, 55% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-2-metilpropiónico, punto de fusión 63-64° (en metanol);
- 5.
- g) a partir de 5,0 gramos (0,0275 moles) de fluoren-2-ol y 6,26 gramos (0,03 moles) de éster etílico del ácido 2-bromovalérico, 6,0 gramos, 70,4% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-valérico, punto de fusión 55-57° (en metanol-agua);
- 10.
- h) a partir de 5,5 gramos (0,0 moles) de fluoren-2-ol y 7,15 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-hexánico, 6,4 gramos, 66% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-hexánico, punto de fusión 64-65° (en metanol);
- 15.
- i) a partir de 5,5 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-ol y 8,03 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-5,5-dimetil-hexánico, 9,6 gramos, 91% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-5,5-dimetil-hexánico, punto de fusión 62-63°, (solidificado);
- 20.
- j) a partir de 5,5 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-ol y 7,6 gramos (0,032 moles) de éster etílico de ácido 2-bromo-isoheptánico, 5,6 gramos, 55% del valor teórico,



de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-isohéptano, punto de fusión 58-60° (en metanol);

- 5. k) a partir de 5,5 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-ol y 8,03 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-octánico, 8,5 gramos, 30% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 53-54° (en metanol);
- 10. l) a partir de 5,5 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-ol y 7,53 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido alfa-bromo-ciclopentanacético, 3,85 gramos, 34,4% del valor teórico, de éster etílico del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclopentanacético, punto de fusión 64-66° (en metanol-agua);
- 15. m) a partir de 11,0 gramos (0,06 moles) de fluoren-2-ol y 16,9 gramos (0,064 moles) de éster etílico del ácido alfa-bromo-hidrozinámico, 5,9 gramos, 32% del valor teórico, de éster etílico del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-hidrozinámico, punto de fusión 98-100° (en metanol-agua).

20. EJEMPLO 2

En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo y agitador se introduce a gotas en el término de 4 horas en una mezcla de 4,2 gramos (0,022 moles) de cloruro



371828

- de ácido p-toluensulfónico y 2,36 gramos (0,02 moles) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-propiónico, una mezcla de 880 mg (0,022 moles) de lejía de sosa en 3 cc de agua, con lo cual la temperatura se mantiene a 25-28°. Después
5. de otras 4 horas de agitación se adiciona 3,65 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-ol y 1,66 cc de lejía de sosa 12-n, y luego se calienta durante unas 4 horas a 35°, con ello se origina una pasta espesa blanda, se distribuye la mezcla reaccional entre agua y éter. La fase de éter se lava
10. hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Permanecen 500 mg de un producto semisólido, que se purifica por cromatografía de columna (gel silíceo neutro, Merck, 0,05-0,2 mm, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen
15. y concentran. Se obtienen 200 mg, 3,5% del valor teórico, de éster etílico puro del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 55-56° (solidificado;  $n_D^{20}$ : 1,5869).

### EJEMPLO 3

- En un matraz de fondo redondo, provisto con refrigerador de reflujo, tubo de secado con hidróxido potásico, termómetro y tubo de entrada de gas, se adiciona 5,0 gramos (0,0275 moles) de fluoren-2-ol a una suspensión de 1,5
20. gramos de dispersión de hidróxido sódico al 50% en 100 cc de dimetilformamida absoluta. Mediante agitación y calentamiento a 35° se lleva el fluoren-2-ol a solución y la
- 25.

371828



- solución obtenida de fluoren-2-olato sódico se trata con 8,2 gramos (0,0346 moles) de éster etílico del ácido bromo-ciclohexilacético. Tras 7 horas de agitación a 100° se concentra la dimetilformamida en vacío a 50°, el residuo se divide entre agua y éter, la fase de éter se lava varias veces con lejía de sosa 1-n y se concentra, con lo cual permanece el éster etílico bruto del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclohexanacético.
- 5.

EJEMPLO 4

10. En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo de goteo, tubo de secado con hidróxido potásico, agitador y tubo de entrada de gas se adiciona 3,65 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-ol a una solución de 0,46 gramos (0,02 moles) de sodio en 25 cc de etanol absoluto
15. bajo nitrógeno. A la solución así obtenida de fluoren-2-olato sódico se adiciona a gotas bajo agitación una solución etanólica elaborada de igual forma de la sal sódica del ácido 2-bromo-heptánico [a partir de 4,2 gramos (0,02 moles) de ácido 2-bromo-heptánico, 0,46 gramos (0,02 moles) de sodio, 80 cc de etanol absoluto] y se hierve a reflujo durante 7 horas. Con ello se origina una pasta cristalina que tras finalizar la reacción se libera en vacío del disolvente y se fija en agua. El producto sólido precipitado tras acidulado de la solución acuosa con ácido
20. clorhídrico concentrado se fija en éter. La solución eté-
- 25.

371828



- rica se extrae con lejía de sosa diluida y la solución alcalina se acidula de nuevo. Se extrae de nuevo con éter, se seca la solución etérea tras lavado con agua sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora en vacío. El ácido
5. 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico bruto, que permanece, que principalmente está impurificado todavía con fluoren-2-ol, se purifica cromatográficamente en columna [gel silíceo 0,05 - 0,2 mm Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial (85:15)]. El residuo sólido obtenido tras evaporado
10. de la fracción pura, recristaliza dos veces en metanol aproximadamente al 50% bajo adición de carbón activo. Se obtienen 3,2 gramos (52% del valor teórico) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico de punto de fusión 133-136° en forma de agujas finas.

15. EJEMPLO 5

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo de goteo, tubo de secado con hidróxido potásico, agitador y tubo de introducción de gas se adiciona
20. 5,98 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-tiol a una solución de 0,7 gramos (0,03 moles) de sodio en 100 cc de etanol absoluto bajo nitrógeno. A la solución así obtenida del fluoren-2-tiolato sódico se adiciona a gotas 7,55 gramos
25. (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-heptánico y se hierve a reflujo durante 3 horas. La mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se divide entre



371828

- agua y éter y la fase de éter se sacude tres veces con lejía de sosa 1-n. Tras lavado con agua hasta un pH de 7 y secado con sulfato magnésico, la solución de éter se concentra, con lo cual se obtiene 10,2 gramos de un aceite amarillo oscuro. El éster etílico bruto del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico, que todavía está impurificado con fluoren-2-tiol, se purifica mediante cromatografía de columna (gel silíceo 0,05 - 0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras el secado al alto vacío se obtiene 9,5 gramos (88,9% del valor teórico) de éster etílico puro de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico,  $n_D^{22^a}$  : 1,5898.

Análogamente se obtienen:

15. a) a partir de 5,98 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-tiol y 5,8 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-propiónico, 8,35 gramos, 92,4% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-propiónico,  $n_D^{20^a}$  : 1,6195;
20. b) a partir de 5,98 gramos (0,03 moles) de fluoren-2-diol y 7,6 gramos (0,032 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-isheptánico, 9,7 gramos, 90,5% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-isheptánico,  $n_D^{20^a}$  : 1,5891;

POOR  
QUALITY



- c) a partir de 2,0 gramos (0,01 mol) de fluoren-2-tiol y 3,38 gramos (0,011 moles) de éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, 3,5 gramos, 81,7% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-dodecánico, punto de fusión 55-57° (en etanol).
- 5.

EJEMPLO 6

- 5,0 gramos (0,016 moles) de ácido 2-(fluoren-2-ilo-xi)-heptánico se disuelven en 100 cc de metanol. A la solución obtenida se adiciona una solución de 0,25 gramos (0,0125 moles) de hidróxido lítico en 100 cc de metanol y la totalidad se calienta durante 10 minutos bajo reflujo. Luego se evapora el disolvente y el residuo se extrae a fondo con éter y acetato etílico. La sal de litio que permanece se disuelve luego en metanol caliente, se filtra y lo filtrado se concentra hasta sequedad. Se obtiene una sal de litio pura de punto de fusión 275-277° (bajo descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7

- 1,0 gramos (0,0032 moles) de ácido 2-(fluoren-2-ilo-xi)-heptánico se disuelven en 20 cc de metanol. A la solución obtenida se adiciona 0,12 gramos (0,003 moles) de hidróxido sódico exento de carbonato y se concentra hasta sequedad. El residuo se libera mediante extracción con éter de la materia de partida, después de lo cual per-
- 20.

37 1828



manece la sal sódica pura, punto de fusión 330° (bajo descomposición). Rendimiento 1,0 gramos, 95,5% del valor teórico.

EJEMPLO 8

5. Se disuelve 1,0 gramos (0,00327 moles) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico en 20 cc de metanol y se adiciona a una solución de 0,168 gramos (0,00254 moles) de hidróxido potásico (86%) en 10 cc de metanol. La solución clara se concentra hasta sequedad y el residuo se lava a fondo con éter. Los cristales se disuelven en acetato etílico caliente y se filtra. Tras el concentrado y el filtrado se obtiene la sal potásica cristalina del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico.
- 10.

EJEMPLO 9

15. 0,4 gramos de calcio (0,01 mol) se descomponen en 40 cc de agua bajo exclusión de CO<sub>2</sub>. A la suspensión de hidróxido potásico obtenida se adiciona 6,8 gramos (0,022 moles) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico en 150 cc de metanol y se calienta durante 10 minutos hasta ebullición.
20. Tras el concentrado hasta sequedad se deslie con éter y se lava a fondo. El residuo obtenido se extrae con metanol caliente, con lo cual permanece la sal potásica del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico como cristales incoloros, punto de fusión 305° (bajo descomposición).

= . =

POOR  
QUALITY

371828



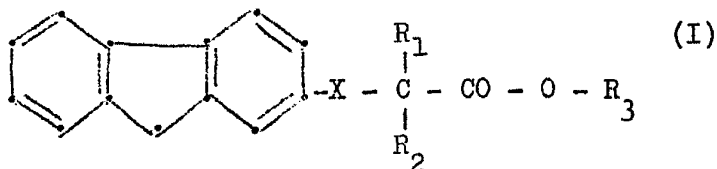
NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 14.335/68 del 25.9.68 y 4566/69

5. del 26.3.69.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos, y sus ésteres alquílicos inferiores que corresponden a la fórmula general I

10.



en la que

15.

$\text{R}_1$  significa un grupo alquílico eventualmente ramificado, con a lo sumo 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 5-7 miembros de anillo o el grupo bencilico

$\text{R}_2$  significa hidrógeno o el grupo metílico,

371828

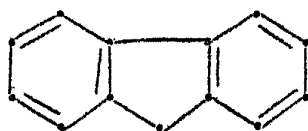


R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 1-3 átomos de carbono y

X significa oxígeno o azufre,

así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo la fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto de la fórmula general II,

10.



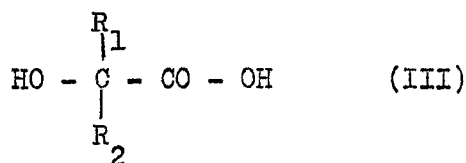
(II)

XH

en la que

X tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con una sal o un éster alquílico inferior referente al grupo carboxílico de un éster<sup>apto</sup> para reacción referente al grupo

15. 2-hidroxi de un compuesto de la fórmula general III,



20. en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,



371828

en caso deseado de la sal primeramente obtenida de un ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I, al utilizar una sal como materia de partida, se libera este ácido y en caso deseado el ácido carboxílico libre o la sal primeramente obtenida, directamente mediante reacción doble, se transforma en una o bien en otra sal alcalina o alcalinotérrica.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Septiembre de 1969

p.a.

P. P.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ