



371829

Case 4-2905/3017⁺A

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

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

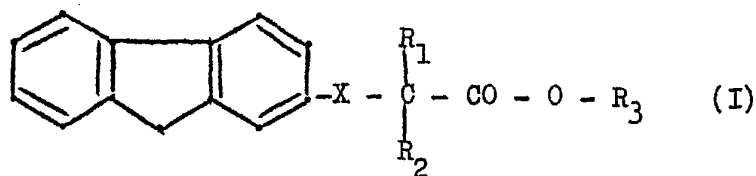
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos, sus ésteres alquílicos inferiores y sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente.

5.

Los ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos y sus ésteres alquílicos que corresponden a la fórmula



371829



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, que se muestra por ejemplo en el descenso del nivel de coles-
20. terina y triglicéridos en la sangre y en el hígado en administración oral en varias veces en ratas macho. La extrac-



= 3 = 371829

5. 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., página 863-872, y la colessterina según D. Blok et. al. ibid. páginas 970-971.

10. 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 de 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.

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.

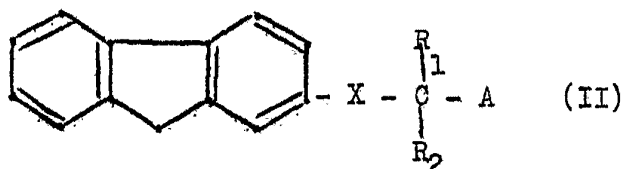


37 1829

Según el procedimiento de acuerdo con la invención, se obtienen los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I y sus sales alcalinas y alcalinotérreas, al hidrolizar un compuesto de la fórmula general II,

5.

10.



15.

en la que

X, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I y

20.

A significa un grupo carboxílico esterificado con un alcohol alifático inferior, ciclohexanol, fenol o alcohol bencílico, un grupo nitrílico, un grupo de carbón-amida o un grupo de éster iminoalquílico,

en caso deseado se libera el ácido carboxílico de una sal

= 5 =

371829



obtenida y en caso deseado el ácido carboxílico obtenido o directamente la sal primeramente obtenida se transforma en otra sal alcalina alcalinotérrea.

5. La hidrólisis se efectúa por ejemplo mediante calentamiento en soluciones de hidróxido alcalino alcanólicas o acuoso-alcanólicas, a temperaturas entre unos 50° y la temperatura de ebullición del medio reaccional utilizado.

10. De las soluciones de sal alcalina finamente obtenidas de ácidos de la fórmula general I puede obtenerse directamente las sales alcalinas puras correspondientes mediante concentrado o evaporado y recristalización o liberar primero los ácidos, a continuación por ejemplo purificarlos mediante recristalización y en caso deseado transformar en
15. sales alcalinotérreas o de nuevo en sales alcalinas. Los derivados funcionales de los ácidos carboxílicos, que caen bajo la fórmula general I se pueden hidrolizar además asimismo en medio ácido, por ejemplo mediante ebullición en ácido sulfúrico del 60 al 70% o una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial para formar los ácidos carboxílicos libres.
- 20.

25. Los ésteres, nitrilos y amidas de la fórmula general II que pueden entrar en consideración como materias de partida, pueden obtenerse mediante reacción de fluoren-2-olatos o bien fluoren-2-tiolatos alcalinos con ésteres, nitrilos o



37 1829

o bien amidas de ácidos 2-halógeno-alcánicos correspondientes en un disolvente inerte.

- Los ésteres iminoalquílicos de la fórmula general II asimismo utilizables como materias de partida, pueden obtenerse por ejemplo de una vez mediante reacción de nitrilos de la fórmula general II con un alcohol en presencia de ácido clorhídrico. Otro método de preparación de nitrilo de la fórmula general consiste en que se hidroliza parcialmente ésteres de ácido (fluoren-2-iloxi)- o bien (fluoren-2-iltio)-cianoacético con dosis equimolares de lejía alcalina acuoso-alcanólica y los ácidos cianoacéticos substituidos, obtenidos se descarboxilan mediante calentamiento. Los ésteres de ácido (fluoren-2-iloxi)- o bien (fluoren-2-iltio)-cianoacético pueden obtenerse por su parte mediante reacción de fluoren-2-olato sódico o bien fluoren-2-tiolato sódico con ésteres halogenocianacéticos.
- 5.
- 10.
- 15.

- En lugar de los nitrilos citados para hidrolizar directamente a los ácidos carboxílicos libres deseados como materias de partida o bien sus sales alcalinas, puede hidrolizarse asimismo primero parcialmente a las amidas correspondientes o como ya se ha citado anteriormente, mediante acción consecutiva del ácido clorhídrico y un alcohol inferior se transforma en ésteres imidoalquílicos inferiores correspondientes o bien sus clorhidratos, es decir en otros derivados funcionales de los ácidos carboxílicos que caen
- 20.
- 25.



371829

bajo la fórmula general I, que son apropiados para la hidrólisis de estos últimos.

- En lugar de ésteres alquílicos inferiores, amidas o nitrilos de ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I puede utilizarse para la hidrólisis según el procedimiento asimismo mezclas de los mismos con los ácidos carboxílicos deseados como materias finales, que se obtienen bajo condiciones reaccionales deseadas en la hidrólisis de ésteres alquílicos de ácido fluoren-2-iloxi)- o (fluoren-2-iltio)-cianoacéticos y descarboxilación de los productos de hidrólisis brutos. Por ejemplo se obtiene mezclas de anillas apropiadas para hidrólisis, de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I y de estos mismos ácidos, al hervir a reflujo ésteres alquílicos de ácidos (fluoren-2-iloxi)- o (fluoren-2-iltio)-cianacéticos sustituidos de los indicados bajo la fórmula general V con un exceso es decir con esencialmente media dosis equimolar de hidróxido potásico durante algunas horas en etanol conteniendo agua y la mezcla aislada tras refrigeración y acidulado, que contiene el ácido carboxílico deseado como producto final y su amida junto con el ácido (fluoren-2-iloxi) - o (fluoren-2-iltio)- malonamídico sustituido correspondiente, se calienta, por ejemplo se hierve durante breve tiempo en xileno.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

371829



Como sales alcalinas y alcalinotérreas a preparar en caso deseado 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
10. se pueden preparar sales que son difícilmente solubles en el disolvente utilizado, asimismo mediante reacción doble de otra sal de 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 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.
- 20.

25. En las formas unitarias de dosis para la utilización



371829

- 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 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 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 mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metapisulfito 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 líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos,
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



37 1829

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:

15.

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

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.

25.

b) 100 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico o de ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclohexan-



371829

- acético se mezclan a fondo con 16 gramos de almidón de maiz 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 maiz, 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 arábica, 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.
- 5.
- 10.
- 15.

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.
- 20.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales, sin embargo no limitansen ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 25.



371829

EJEMPLO 1

- 10,0 gramos del éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico se adicionan en una solución de 4 gramos de hidróxido potásico en 150 cc de metanol y se hierve a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora. La mezcla reaccional se concentra, el residuo se divide entre agua y éter, la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se agota con éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan con agua y se secan con sulfato magnésico, con lo cual permanecen 8,6 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico bruto. Tras recristalizar en metanol-éter, se obtiene 8,0 gramos, 78,5% del valor teórico, de ácido puro de punto de fusión 133-136°.

Análogamente se obtienen:

15. a) a partir del éster etílico bruto del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-butírico en 4,0 gramos de fluoren-2-ol y éster etílico del ácido 2-bromo-butírico, 5,2 gramos (88,2% del valor teórico, calculado sobre fluoren-2-ol) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-butírico, punto de fusión 154-156° (en acetato etílico-éter de petróleo);
20. b) a partir del éster etílico bruto del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico en 4,0 gramos de fluoren-2-ol y éster etílico del ácido 2-bromo-decánico, 5,0 gramos (64,5% del valor teórico, calculado sobre fluoren-2-ol) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico, punto de fusión 124-126° (en

371829



- acetato etílico-hexano);
5. c) a partir del éster etílico bruto del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico en 4,4 gramos de fluoren-2-ol y éster etílico del ácido 2-bromo-dodecánico, 6,8 gramos (74% del valor teórico, calculado sobre fluoren-2-ol) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico, punto de fusión 120-122° (en metanol-agua);
10. d) a partir de 6,3 gramos (0,0225 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico, 5,1 gramos 90% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico, punto de fusión 175-178° (en metanol);
15. e) a partir de 9,3 gramos (0,0315 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-2-metilpropiónico, 7,8 gramos, 93% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-2-metilpropiónico, punto de fusión 150-151° (en metanol);
- f) a partir de 5,5 gramos (0,0177 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-valérico, 4,15 gramos, 82,9% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-valérico, punto de fusión 158-159° (en benceno-bencina);
20. g) a partir de 5,9 gramos (0,0184 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-hexánico, 5,2 gramos, 96% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-hexánico, punto de fusión 153-154° (en metanol-agua);



- h) a partir de 9,4 gramos (0,0267 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-5,5-dimetil-hexánico, 8,1 gramos, 94% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-5,5-dimetil-hexánico, punto de fusión 142-143° (en metanol-agua);
5. i) a partir de 5,2 gramos (0,0154 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-isohéptánico, 4,5 gramos, 94% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-isohéptánico, punto de fusión 144-145° (en metanol-agua);
10. j) a partir de 8,3 gramos (0,0236 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-octánico, 7,5 gramos, 98% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 134-135° (en metanol-agua);
- k) a partir de 3,1 gramos (0,0093 moles) de éster etílico del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclopentanacético, 2,3 gramos, 81% del valor teórico, de ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclopentanacético, punto de fusión 172-174° (en metanol-agua).
15. l) a partir de 6,9 gramos (0,020 moles) de éster etílico del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-hidrozinámico, 6,1 gramos, 95,9% del valor teórico, de ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-hidrozinámico, punto de fusión 152-154° (en metanol-agua);
20. m) a partir de 9,6 gramos de éster etílico del ácido alfa-



371829

(fluoren-2-iloxi)-ciclohexanacético, 4,6 gramos (52% del valor teórico) de ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-ciclohexenacético de punto de fusión 164-167° (en benceno-ciclohexano).

5. Los ésteres etílicos utilizados en los ejemplos precedentes como materias de partida pueden obtenerse como sigue:
- 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 etanol 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-bromoheptánico y se hierve a reflujo durante 3 horas. 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



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

5. (punto de ebullición 65-100°), la substancia funde a 58-61°.

Análogamente se obtiene:

10. 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);
15. 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);
- 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.



5. 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-clo-ro-propiónico, 3,3 gramos, 58,5% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico
 n_D^{20} : 1,5869;
10. 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);
15. 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);
20. h) a partir de 5,5 gramos (0,03 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);
- 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)-

371829



- 5,5-dimetil-hexánico, punto de fusión 62-63°, (solidificado);
5. 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)-isoheptánico, punto de fusión 58-60° (en metanol);
10. 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, 80% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-octánico, punto de fusión 53-54° (en metanol);
15. 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);
20. 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-hidrozínámico, 6,9 gramos, 32% del valor teórico, de éster etílico del ácido alfa-(fluoren-2-iloxi)-hidrozínámico, punto de fusión 98-100° (en metanol-agua).

371829



EJEMPLO 2

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo se hierve a reflujo durante 1 hora 8,9 gramos (0,025 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico en una solución de 4,3 gramos de hidróxido potásico en 200 cc de metanol y 30 cc de agua. La mezcla reaccional se concentra, el residuo se divide entre agua y éter, la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se agota con éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan con agua y se secan con sulfato magnésico, con lo cual permanecen 8,15 gramos de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico bruto. Tras recristalizar dos veces en bencina se obtiene 7,5 gramos (91,5% del valor teórico) de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico puro de punto de fusión 84-86°.
15. Análogamente se obtiene:
- a) a partir de 6,4 gramos (0,023 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-propiónico, 4,8 gramos, 82,8% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-propiónico, punto de fusión 139-140° (en metanol-agua);
20. b) a partir de 8,9 gramos (0,025 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-isheptánico, 6,3 gramos, 76,8% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-isheptánico, punto de fusión 58-60° [solidificado según cromatografía de columna: gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, disol-



vente benceno-ácido acético glacial (85:15)];

- c) a partir de 3,5 gramos (0,0082 moles) de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-dodecánico, 2,5 gramos, 76,5% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-dodecánico, punto de fusión 81-83° (en metanol-agua).
- 5.

Los ésteres etílicos de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-alcánicos utilizados como material de partida pueden obtenerse según la siguiente descripción:

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador con reflujo, embudo de goteo, tubo de secado con hidróxido potásico, agitador y tubo de introducción de gas se adiciona
10. 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-
15. 2-tiolato sódico se adiciona a gotas 7,55 gramos (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 agua y éter y la fase de éter se sacude tres veces con lejía de sosa l-n. Tras lavado
20. 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 cromato-

371829



- grafía 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 obtienen 9,5 gramos (88,9% del valor teórico) de éster etílico puro de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico, n_D^{22} : 1.5898.
- 5.

Análogamente se obtienen:

- a) a partir de 5,98 gramos (0,04 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} : 1,6195;
- 10.
- 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-isoheptánico, 9,7 gramos, 90,5% del valor teórico, de éster etílico del ácido 2-(fluoren-2-iltio)-isoheptánico, n_D^{20} : 1,5891;
- 15.
- 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).
- 20.

371829



EJEMPLO 3

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo se hierve a reflujo durante 20 horas 2,0 gramos (0,069 moles) de nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico con una solución de 2,0 gramos de hidróxido potásico en 70 cc de etanol y 15 cc de agua. Luego, la solución reaccional se acidula con ácido clorhídrico 2-n, el etanol se concentra en vacío, la fase acuosa que permanece, se agota con éter y la solución de éter se lava dos veces con agua.
5. Tras secado con sulfato sódico se concentra la fase de éter. El ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico bruto que permanece recristaliza en metanol-agua. Se obtiene 1,73 gramos (80% del valor teórico) de ácido puro de punto de fusión 133-136°.

Análogamente se obtienen:

15. a) a partir de 2,0 gramos de 2-(fluoren-2-iloxi)-butironitrilo, ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-butírico, punto de fusión 154-156° (en acetato etílico-éter de petróleo);
- b) a partir de 2,0 gramos de nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico, ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico, punto de fusión 124-126° (en acetato etílico-hexano);
20. c) a partir de 2,0 gramos de nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico, ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico, punto de fusión 120-122° (en metanol-agua).

371829



Los materiales de partida se obtienen partiendo de éster etílico del ácido cianoacético como sigue:

5. alfa) En un matraz de fondo redondo provisto de agitador, refrigerador por reflujo, embudo de goteo y tubo de secado conteniendo hidróxido potásico se adicionan 57,0 gramos (0,5 moles) de éster etílico del ácido cianoacético en 200 cc de etanol absoluto. Para evitar un ascenso de la temperatura por encima de 60º, se adiciona a la solución solo en pequeñas porciones 11,5 gramos (0,5 moles) de sodio metálico. Después de unas 2 horas, cuando se ha disuelto totalmente el sodio metálico adicionado, se adiciona a gotas a una temperatura de 40-50º, 75,5 gramos (0,05 moles) de bromuro n-pentílico y la mezcla obtenida se hierve a reflujo a continuación durante 2 horas. Tras el enfriado a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccional sobre una mezcla de hielo y agua
- 10.
- 15.
- 20.
- y el aceite que permanece se fija en éter. La solución de éter se lava hasta reacción neutra con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y a continuación se concentra en el evaporador rotativo. El residuo destila en vacío a una temperatura de baño de aceite de 140-150º. El éster etílico del ácido n-pentil-cianoacético hierve a 117-119º/12 Torr.

En forma análoga se obtienen los compuestos siguientes:

a partir de 54,5 gramos de bromuro etílico, el éster

371829



etílico del ácido etil-cianoacético, punto de ebullición 82-84°/12 Torr;

a partir de 96,5 gramos de bromuro n-octílico, el éster etílico del ácido octil-cianoacético, punto de ebullición 158-160°/12 Torr;

5.

a partir de 110,6 gramos de bromuro n-decílico, el éster etílico del ácido decil-cianoacético, punto de ebullición 178-180°/12 Torr.

10. beta) En un matraz provisto de agitador, refrigerador por reflujo y embudo de goteo se adiciona 36,6 gramos (0,2 moles) de éster etílico del ácido n-pentil-cianoacético, 160 cc de agua, 20,5 gramos (0,25 moles) de acetato sódico y una punta de espátula de monoperácido ftálico y a esta mezcla se adiciona a gotas bajo buena agitación y a temperatura ambiente, 32 gramos (0,2 moles) de bromo. La mezcla reaccional se ca-

15.

lienta a continuación durante 2 horas y media a 60° y tras el enfriado se fija con éter. La solución de éter obtenida se lava hasta neutralidad a continuación consecutivamente con solución diluida de bisulfito sódico, solución diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y a continuación se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se destila en vacío. El éster etílico del ácido bromo-pentil-cianoacético obtenido hierve a 122-124°/10 Torr,

20.

En forma análoga se obtienen:

371829



A partir de 28,2 gramos de éster etílico del ácido etil-cianoacético, el éster etílico del ácido bromo-etil-cianoacético, punto de ebullición 84-87°/10 Torr;

5. a partir de 45,0 gramos de éster etílico del ácido octil-cianoacético, el éster etílico del ácido bromo-octil-cianoacético (que se elabora seguidamente como producto bruto);
10. a partir de 50,6 gramos de éster etílico del ácido decil-cianoacético, el éster etílico del ácido bromo-decil-cianoacético (elaborando luego como producto bruto).
15. *gamma*) En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo, embudo de goteo, tubo de secado con hidróxido potásico, agitador y tubo de admisión de gas se adicionan 11,0 g (0,06 moles) de fluoren-2-ol a una solución de 1,5 g (0,065 moles) de sodio en 100 cc de etanol, bajo nitrógeno. A la solución así obtenida de fluoren-2-olato sódico se adiciona a gotas 17,3 g (0,065 moles) de éster etílico del ácido bromo-n-pentil-cianoacético y se calienta en el transcurso de 5 horas de 40° hasta reflujo. Luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo todavía durante 6 horas y a continuación se concentra hasta sequedad. El residuo se divide entre agua y éter, la fase de éter se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo oleoso, que junto al éster etílico del ácido
25. (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-cianoacético contiene todavía prin-

371829



principalmente fluoren-2-ol, se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Se obtienen 15,7 g (72% del valor teórico) de éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-cianoacético puro, un aceite amarillo pálido.

5.

En forma análoga se obtiene:

a partir de 22,0 gramos de éster etílico del ácido bromo-etil-cianoacético, el éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-etil-cianoacético;

10.

a partir de 30,4 gramos de éster etílico del ácido bromo-octil-cianoacético, el éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-octil-cianoacético;

15.

a partir de 33,2 gramos de éster etílico del ácido bromo-decil-cianoacético, el éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-decil-cianoacético.

20.

Delta) En un matraz de fondo redondo provisto de agitador magnético se agita durante 1 hora bajo calentamiento a 90°, 3,6 gramos (0,01 mol) de éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-cianoacético y 11 cc de lejía de sosa l-n.

371829



- Tras el enfriado se lava la solución clara originada con éter, la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico y el aceite precipitado se fija en éter, y a continuación se lava hasta neutralidad con agua. Tras secado sobre sulfato sódico y
5. concentrado del éter se obtiene 3,15 gramos (94% del valor teórico) de ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-cianoacético bruto como aceite amarillento, que cristaliza en reposo, punto de fusión 89-93°. Este ácido se elabora sin purificación ulterior.
10. En forma análoga se obtiene el ácido (fluoren-2-iloxi)-etil-cianoacético, el ácido (fluoren-2-iloxi)-octil-cianoacético y el ácido (fluoren-2-iloxi)-decil-cianoacético, que se elaboran ulteriormente como productos brutos.
15. Epsilon) En un matraz de fondo redondo se calienta a 150° durante $\frac{1}{2}$ hora 2,5 gramos (0,0075 moles) de ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-cianoacético bruto con una punta de espátula de polvo de cobre. Se obtiene un aceite pardo oscuro viscoso. Este se fija en éter y la solución etérica se lava con lejía de sosa 0,1-n. Tras el lavado con agua se seca
20. la solución etérica sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristalino, pardo se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05 - 0,2 mm Merck disolvente benzeno). La fracción de cabeza sólida, amarilla (1,4 gramos) recristaliza dos veces en etanol bajo adición de carbón activo.
25. Se obtiene 1,05 gramos (48% del valor teórico) de nitri-



371829

lo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-hepténico puro en forma de agujas amarillentas de punto de fusión 81-82°.

En forma análoga se obtienen:

5. A partir de ácido (fluoren-2-iloxi)-etílico, el nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-butírico;
- a partir de ácido (fluoren-2-iloxi)-octil-cianoacético, el nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-decánico;
- a partir del ácido (fluoren-2-iloxi)-decil-cianoacético, el nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico.
10. Además, puede efectuarse la preparación de los nitrilos de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-alcánicos en forma unitaria mediante reacción de fluoren-2-olato sódico con nitrilos de ácido 2-halogenoalcánicos, como se describe a continuación para el nitrilo del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-hepténico.
15. En un matraz de fondo redondo, provisto de refrigerador por reflujo, tubo de secado con hidróxido potásico, embudo de goteo, termómetro y tubo de admisión de gas, se adiciona 4,2 gramos (0,026 moles) de fluoren-2-ol bajo atmósfera de nitrógeno a una suspensión de 1,25 gramos de dispersión de hidruro sódico al 50% en 100 cc de dimetilformamida absoluta.
20. Mediante agitación y calentamiento a 35° se lleva el fluorenol a solución y la solución obtenida de fluoren-2-olato sódico se trata en forma de gotas con 5,7 gramos (0,029



- moles) de nitrilo del ácido 2-bromo-heptánico. Después de 1½ horas de calentamiento a 60°, la mezcla reaccional se deja reposar durante unas 15 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora en vacío a 50°. El residuo oleoso se divide entre agua y éter, la fase de éter se lava varias veces con lejía de sosa l-n y se concentra, con lo cual permanece el nitrilo bruto del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico, que se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05 - 0,2 mm Merck disolvente benceno). Tras concentrado de las fracciones puras recristalizan éstas dos veces en etanol bajo adición de carbón activo. Se obtiene 4,9 gramos (61,3% del valor teórico) de nitrilo puro del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico en forma de agujas amarillentas de punto de fusión 81-82°.

15. EJEMPLO 4

- En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo se adiciona 1,5 gramos (0,0048 moles) de amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico a una solución de 0,56 gramos de hidróxido potásico en 50 cc de metanol y 5 cc de agua y se hierve a reflujo durante 20 horas. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se suspende en agua, se acidula con ácido clorhídrico l-n y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato magnético y se concentra en vacío. Tras recristalizar el residuo en metanol-agua se

371829



obtiene 1,43 gramos, 95,0% del valor teórico, de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico puro de punto de fusión 133-136°.

La amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico puede obtenerse por ejemplo según la siguiente prescripción:

5. En un matraz de fondo redondo con refrigerador por reflujo, tubo de secado con hidróxido potásico y tubo de admisión de gas se adiciona bajo nitrógeno 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 etanol absoluto. A la solución así obtenida del fluoren-2-olato sódico se adiciona a gotas una solución de 5,7 gramos (0,0348 moles) de amida del ácido 2-cloro-heptánico (preparado según Vandewijer Bl. Soc. chim. Belg. 45 (1936) 252, 255) en 50 cc de etanol absoluto y se hierve a reflujo durante 4½ horas. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se divide entre agua y cloroformo. La fase clorofórmica se sacude tres veces con lejía de sosa 0,5-n, se lava hasta neutralidad con agua (pH 7), se seca con sulfato magnésico y se concentra en vacío. Tras recristalizar el residuo en etanol se obtiene 8,2 gramos (80,3% del valor teórico) de amida pura del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico de punto de fusión 173-175°.

EJEMPLO 5

5,0 gramos (0,016 moles) de ácido 2-(fluoren-2-iloxi)

371829



- heptánico se disuelve 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).
- 5.

10. EJEMPLO 6

1,0 gramos (0,0032 moles) de ácido 2-(fluoren-2-
-iloxi)-heptánico se disuelven en 20 cc de metanol. A la solución obtenida se adiciona 0,12 gramos (0,003 moles) de hidróxi
do sódico exento de carbonato y se concentra hasta sequedad.

15. El residuo se libera mediante extracción con éter de la materia de partida, después de lo cual permanece la sal sódica pura, punto de fusión 330° (bajo descomposición). Rendimiento 1,0 gramos, 95,5% del valor teórico.

EJEMPLO 7

20. 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

371829



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.

5. EJEMPLO 8

0,4 gramos de calcio (0,01 mol) se descomponen en 40 cc de agua bajo exclusión de CO₂. 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. 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).



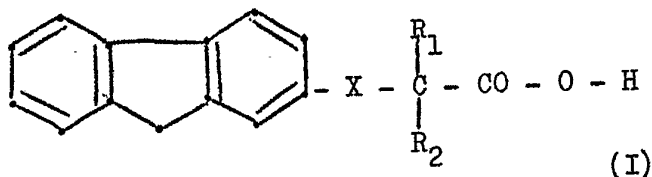
N O T A

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 del 26.3.69.

5.

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

10.



en la que

15.

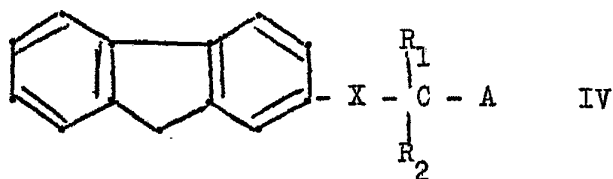
R_1 significa un grupo alquílico eventualmente ramificado, con a lo sumo 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 5-7 miembros de anillo o el grupo bencílico

R_2 significa hidrógeno o el grupo metílico,



371829

X significa oxígeno o azufre,
así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los
ácidos carboxílicos libres que caen bajo la fórmula ge-
neral I, caracterizado porque se hidroliza un derivado
5. de ácido carboxílico de la fórmula general IV,



10. en la que

X, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo
la fórmula I y

A significa un grupo carboxílico esterifi-
cado con un alcohol alifático inferior,
15. ciclohexanol, feno o alcohol bencílico,
un grupo nitrílico, un grupo de carbo-
namida o un grupo de éster iminoalquílico,

en caso deseado de una sal obtenida se libera el ácido
carboxílico y en caso deseado el ácido carboxílico obte-
nido o directamente la sal primeramente obtenida se trans-
20. forma en otra sal alcalina o alcalinotérrea.

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

= 35 =

371829



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 hojas foliadas y descritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Septiembre de 1969

P. R.

JAMES ISBORN

P. P.

JAMES ISBORN