



Case 4-2905/3017+B

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE c	h

**371830**

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.

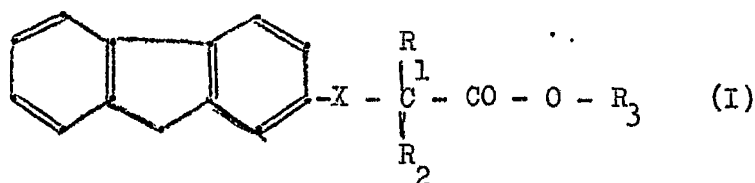
5. Los ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos y sus ésteres alquílicos inferiores que corresponden a la fórmula general I

**POOR  
QUALITY**



= 2 =

371830



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 = 371830

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. Block et. al. ibid. páginas 970-971.

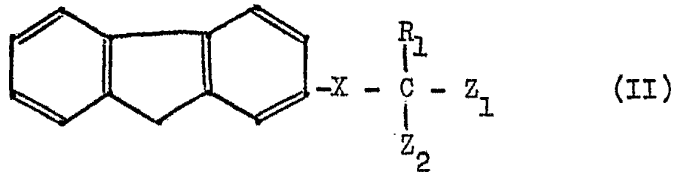
10. Los nuevos ácidos ariloxi- y ariltioacéticos substituidos y sus ésteres alquílicos inferiores de la fórmula general I así como las sales alcalino y alcalino-térreas de los ácidos citados se caracterizan además por un largo de tiempo de permanencia en el plasma y baja toxicidad. Son apropiados para 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.



Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I en los que  $R_2$  es hidrógeno y sus sales, al calentar un compuesto de la fórmula general II

5.



en la que

10.

$Z_1$  y  $Z_2$  significan, independientemente entre sí, grupos alcóxicarbonílicos inferiores o ciano, y

$R_1$  y X tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

con una base inorgánica u orgánica o un ácido inorgánico, hasta que en lugar del grupo  $Z_2$  está presente hidrógeno y el grupo  $Z_1$  está hidrolizado totalmente, eventualmente de una sal originada en la utilización de una base se libera el ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I y en caso deseado este último o directamente la sal primeramente obtenida se transforma en una o bien otra sal alcalina o

20.

alcalinotérrica. Por ejemplo se hierve a reflujo durante algunas horas éster dialquílico de ácido (fluoren-2-iloxi)-o (fluoren-9-iltio)-malónico sustituido o con lejía alcalina alcanólica en exceso, por ejemplo con lejía potásica metanólica, o con una mezcla de ácido sulfúrico de 60 a 70%

25.

o ácido clorhídrico concentrado con ácido acético gla-



= 5 = 371830

cial. La transformación de los ésteres alquílicos de los ácidos (fluoren-2-iloxi)- o (fluoren-2-iltio)-cianacéticos sustituidos y (fluoren-2-iloxi)- o (fluoren-2-iltio)-malonitriilos sustituidos abarcado asimismo en la fórmula general

5. II se realiza análogamente, pero bajo condiciones más energéticas, por ejemplo con tiempos reaccionales prolongados y/o a temperatura elevada y en recipiente cerrado.

Los ésteres dialquílicos, de ácido (fluoren-2-iloxi)-

10. y (fluoren-2-iltio)-malónico, ésteres alquílicos de ácido (fluoren-2-iloxi)- y (fluoren-2-iltio)-cianoacético y (fluoren-2-iloxi)- y (fluoren-2-iltio)-malonitriilos sustituidos abarcados en la fórmula general II son por su parte nuevos compuestos. Se pueden preparar por ejemplo mediante reacción de
15. ésteres dialquílicos y ésteres alquílicos de ácidos bromo- o cloro-malónico o de ácidos bromo- o cloro-cianoacético y bromo- o cloro-malonitriilos sustituidos correspondiendo a la definición para  $R_1$ , con sales de metales alcalinos de fluoren-2-ol o bien de fluoren-2-tiol, por ejemplo en etanol absoluto
20. a temperatura de ebullición. De los compuestos de bromo o bien de cloro necesarios para la reacción citada algunos son conocidos, por ejemplo, el éster dietílico del ácido bromobutil-malónico [véase A.W. Dox y L. Joder, J. Am. Chem. Soc. 44, 1578-1581 (1922)], y otros son obtenibles mediante ha-
25. logenación análogamente a los compuestos conocidos.

371830



= 6 =

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 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
15. libres que caen bajo esta fórmula se administran peroral o 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



- 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 arábica, 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 añadir
10. 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
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.



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,

15. 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.

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

25.

**POOR  
QUALITY**



- 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 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.



EJEMPLO 1

5. A) 16,0 gramos (0,04 moles) de éster dietílico bruto del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-malónico se hierven a reflujo durante 18 horas en una solución de 5,4 gramos de hidróxido potásico (85%) en 30 cc de metanol. Tras el evaporado del metanol en vacío, se disuelve el residuo en unos 500 cc de agua helada y la solución obtenida se acidula con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales incoloros precipitados se lavan con agua y se disuelven en 200 cc de metanol. Tras la filtración precipita mediante adición a gotas de agua, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico, punto de fusión 133-136°.

15. B) 8,0 gramos de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentil-malónico se hierve bajo reflujo durante 24 horas en una mezcla de 20 cc de ácido sulfúrico 5-n y 100 cc de ácido acético glacial. La mezcla reaccional se vierte tras el enfriado sobre 800 cc de agua helada, con lo cual precipita en cristales el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico. Tras recrystalizar en metanol-agua, el ácido funde a 133-136°.

20. Análogamente a A y B se obtienen:

25. a) a partir de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-metil-malónico, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 175-178° (en metanol);



b) a partir de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-decilmalónico, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico de punto de fusión 120-122° (en metanol-agua).

5. Los ésteres alquilmalónicos utilizados como materiales de partida pueden prepararse como sigue:

10. 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 adiciona 11,0 gramos (0,06 moles) de fluoren-2-ol a una solución de 1,5 gramos (0,065 moles) de sodio en 100 cc de etanol absoluto, bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución así obtenida de fluoren-2-olato sódico se adiciona a gotas 21,0 gramos (0,067 moles) de éster dietílico del ácido bromo-n-pentilmalónico y se hierve a reflujo durante 5 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 0,5-n. Tras lavado con agua hasta un pH = 7 y secado con sulfato magnésico, la solución de éter se concentra, con lo cual se obtiene 18,0 gramos de un aceite pardo. Este éster dietílico bruto del ácido (fluoren-2-iloxi)-n-pentilmalónico, que todavía está impurificado con 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 16,5 gramos (66% del valor teórico) de éster dietílico puro del ácido

15.

20.

25.



(fluoren-2-iloxi)-n-pentil-malónico, un aceite amarillento;  
 $n_D^{20}$  : 1,5500.

Análogamente se obtienen

5. a) a partir de 3,65 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-ol y 5,2 gramos (0,02 moles) de éster dietílico del ácido 2-bromo-2-metil-malónico, 4,5 gramos, 63,5% del valor teórico, de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-2-metil-malónico de punto de fusión 69-70° (en éter de petróleo);
10. b) a partir de 3,65 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-ol y 7,8 gramos (0,02 moles) de éster dietílico del ácido bromo-n-decil-malónico, 5,5 gramos, 57,3% del valor teórico, de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-decil-malónico,  $n_D^{20}$  : 1,5346.
- 15.

EJEMPLO 2

20. A) 2,0 gramos de éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-pentil-cianoacético [véase Ejemplo 8 alfa. - gamma] se hierven a reflujo durante 21 horas en una solución de 1,0 gramos de hidróxido potásico en 25 cc de etanol y 2,5 cc de agua. Tras el evaporado del etanol en vacío se acidula con ácido clorhídrico 2-n, se agota con éter, la fase de éter se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
25. Tras el concentrado se obtiene una mezcla de amida de ácido



= 13 =

371830

2-(fluoren-2-iloxi)-2-carboxi-heptánico, ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico y amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico.

5. B) Para la descarboxilación se calienta la mezcla obtenida según A) durante 20 minutos en xileno hasta ebullición. Tras el evaporado se obtiene una mezcla de amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico y ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico.
10. C) La mezcla obtenida según B) se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 40 horas en una solución de 1 gramo de hidróxido potásico en 50 cc de etanol y 5 cc de agua, y a continuación, como en la hidrólisis del nitrilo descrita [ejemplo 8)], se elabora. Tras la recristalización
15. en metanol-agua, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico obtenido funde a 133-136°.
20. D) 0,6 gramos de la mezcla obtenida según A) de amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-2-carboxi-heptánico, amida del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico y ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico se calienta a reflujo durante 6 horas a una temperatura de 90° en una mezcla de 34 cc de ácido sulfúrico al 70% (V/V) y 17 cc de ácido acético glacial. Tras el evaporado del ácido acético en vacío y dilución del residuo con agua se extrae con éter. La solución de éter
25. se seca y se concentra, con lo cual permanece el ácido 2-



(fluoren-2-iloxi)-heptánico. Tras recristalizar en acetato etílico-éter de petróleo y luego en metanol-agua, el ácido funde a 133-136°.

Análogamente a A-D se obtienen:

5. a) a partir de éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-metil-cianacético, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-propiónico de punto de fusión 175-178° (en metanol);
  - b) a partir del éster etílico del ácido (fluoren-2-iloxi)-decil-cianoacético, el ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-dodecánico de punto de fusión 120-122° (en metanol-agua).
- 10.

EJEMPLO 3

15. 0,9 gramos (0,0021 moles) de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-pentil-malónico se hierven a reflujo durante 4 horas en una solución de 0,8 gramos de hidróxido potásico en 30 cc de etanol y 5 cc de agua. Tras el evaporado del disolvente en vacío, el residuo se disuelve en un poco de agua y se lava con éter. La fase acuosa se acidula luego
20. con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. Tras el secado de la solución etérica sobre sulfato magnésico se concentra ésta en vacío y el residuo así obtenido, que consta principalmente de ácido (fluoren-2-iltio)-pentil-malónico,
25. se calienta durante 20 minutos a 140° bajo agitación. El ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico bruto así obtenido



se purifica mediante cromatografía de columna (gel silíceo 0,05-0,2 mm, Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial 85:15). Las fracciones que contienen el ácido deseado se reúnen y se concentran en vacío. Tras recrystalizar dos veces en bencina se obtiene 0,6 gramos (87,0% del valor teórico) de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico puro de punto de fusión 84-86°.

5.

Análogamente se obtienen:

10.

a) a partir de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-metil-malónico, el ácido alfa-(fluoren-2-iltio)-propiónico de punto de fusión 139-140° C (en metanol-agua);

15.

b) a partir de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-isopentil-malónico, el ácido 2-(fluoren-2-iltio)-isoheptánico de punto de fusión 58-60° [solidificado según cromatografía de columna: gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial (85:15)];

20.

c) a partir de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-decil-malónico, el ácido 2-(fluoren-2-iltio)-dodecánico de punto de fusión 81-83° (en metanol-agua).

Los ésteres dietílicos de ácido malónico substituidos utilizados como materias de partida pueden prepararse como sigue:

25.

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 adiciona bajo atmósfera de nitrógeno 1,98 gramos (0,01 moles) de fluoren-2-tiol a una solución de 0,23 gramos (0,01 moles) de sodio
5. en 30 cc de etanol absoluto. A la suspensión así obtenida de fluoren-2-tiolato sódico se adiciona a gotas 3,09 gramos (0,01 moles) de éster dietílico del ácido bromo-pentil-malónico y se hierve a reflujo durante 2 horas. La mezcla reaccional se concentra en vacío, el residuo se divide entre
10. agua y éter. Tras lavado con agua y secado con sulfato magnésico, la solución de éter se concentra, con lo cual se obtiene 2,9 gramos de un aceite rojo oscuro. Este aceite se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05-0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones
15. bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Tras secado al alto vacío se obtienen 0,9 gramos (21,1% del valor teórico) de éster dietílico puro del ácido (fluoren-2-iltio)-pentil-malónico, un aceite rojizo,  $n_D^{20}$  : 1,5702.
20. Análogamente se obtienen:
- a partir de 1,98 gramos (0,01 moles) de fluoren-2-tiol y 2,53 gramos (0,01 mol) de éster dietílico del ácido bromo-metil-malónico, 0,1 gramo, 2,7% del valor
25. teórico, de ester dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-2-metil-malónico de punto de fusión 62-64°

371830



= 17 =

(solidificado). Además puede aislarse 0,8 gramos, 29,6% del valor teórico, (calculado sobre fluoren-2-tiol) de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-propiónico;

5. a partir de 1,98 gramos (0,01 mol) de fluoren-2-tiol y 3,09 gramos (0,01 mol) de éster dietílico del ácido bromoisopentil-malónico, 1,26 gramos, 29,5% del valor teórico, de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-isopentil-malónico,  $n_D^{20}$  : 1,5692.
10. a partir de 1,98 gramos (0,01 mol) de fluoren-2-tiol y 3,79 gramos (0,01 mol) de éster dietílico del ácido bromodecil-malónico, 0,55 gramos, 11,1% del valor teórico, de éster dietílico del ácido (fluoren-2-iltio)-decil-malónico,  $n_D^{20}$  : 1,5520.
15. EJEMPLO 4
20. 1,1 gramo (0,0029 moles) de éster etílico del ácido (fluoren-2-iltio)-pentil-cianoacético se hierven a reflujo durante 20 horas en una solución de 1,7 gramos de hidróxido potásico en 20 cc de etanol y 6 cc de agua. Tras el evaporado del disolvente en vacío, el residuo se fija en agua caliente, se filtra de lo no disuelto, se acidula con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. Tras secado de la fase etérica sobre sulfato magnésico y
25. concentrado en vacío se obtiene un aceite amarillo, que



se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05-0,2 mm, Merck, disolvente benceno-ácido acético glacial 85:15). Las fracciones que contienen el ácido deseado se reúnen y concentran. El residuo se fija en éter y se lava

5. hasta neutralidad con agua. Tras secado de la solución etérica sobre sulfato magnésico y concentrado en vacío se obtiene tras recristalizar el residuo en éter de petróleo, 0,8 gramos (84,7% del valor teórico) de ácido 2-(fluoren-2-iltio)-heptánico puro de punto de fusión 84-86°.

10.

Análogamente se obtienen:

- a) a partir de éster etílico del ácido (fluoren-2-iltio)-metilcianoacético, el ácido 2-(fluoren-2-iltio)-propiónico de punto de fusión 139-140° (en metanol-agua);
15. b) a partir de éster etílico del ácido (fluoren-2-iltio)-decilcianoacético, el ácido 2-(fluoren-2-iltio)-dodecánico de punto de fusión 81-83° (en metanol-agua).

- Los ésteres de ácido alquiloacético utilizados como material de partida pueden prepararse según la siguiente prescripción:
- 20.

- 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 adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, 3,96 gramos (0,02 moles) de
- 25.



= 19 =

371830

- fluoren-2-tiol a una solución de 0,46 gramos (0,02 moles) de sodio en 60 cc de etanol absoluto. A la suspensión así obtenida de fluoren-2-tilato sódico se adiciona a gotas 5,24 gramos (0,02 moles) de éster etílico del ácido bromo-
5. -pentil-cianoacético y se hierve a reflujo durante 4 horas. Luego 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 se purifica mediante cromatografía en columna (gel silíceo 0,05-
10. 0,2 mm Merck, disolvente benceno). Las fracciones bencénicas que contienen el éster deseado se reúnen y concentran. Se obtiene 1,54 gramos (20,3% del valor teórico) de éster etílico puro del ácido (fluoren-2-iltio)-pentil-cianoacético, un aceite amarillo,  $n_D^{20}$  : 1,5893.
15. Análogamente se obtienen:
- a partir de 3,96 gramos (0,02 moles) de fluoren-2-tiol y 4,12 gramos (0,02 moles) de éster etílico bruto del ácido bromo-metil-cianoacético (conteniendo aproximadamente 80%),
20. 0,5 gramos, 9,7% del valor teórico (calculado sobre éster etílico del ácido bromo-metil-cianoacético al 80%) de éster etílico del ácido (fluoren-2-iltio)-metil-cianoacético,  $n_D^{20}$  : 1,5992;
- a partir de 1,98 gramos (0,01 mol) de fluoren-2-tiol y
25. 3,32 gramos (0,01 mol) de éster etílico del ácido bromo-decil-cianoacético, 1,3 gramos, 28,9% del valor teórico,



de éster etílico del ácido (fluoren-2-iltio)-n-decil-  
cianoacético,  $n_D^{20}$  : 1,5620.

EJEMPLO 5

5. 5,0 gramos (0,016 moles) de ácido 2-(fluoren-2-  
iloxi)-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.
10. 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 ob-  
tiene una sal de litio pura de punto de fusión 275-277°
15. (bajo descomposición).

EJEMPLO 6

20. 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 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-  
manece la sal sódica pura, punto de fusión 330° (bajo
25. descomposición ), rendimiento 1,0 gramos, 95,5% del valor



teórico.

EJEMPLO 7

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
10. y el filtrado se obtiene la sal potásica cristalina del ácido 2-(fluoren-2-iloxi)-heptánico.

EJEMPLO 8

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
20. 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).

-----



# 37 1830

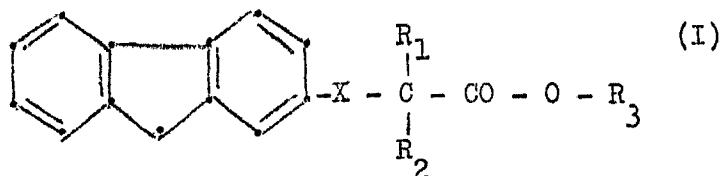
## N O T A

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

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.

$R_1$  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

$R_2$  significa hidrógeno o el grupo metílico,

371830

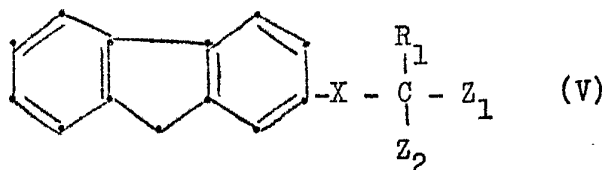


$R_3$  significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior con 1-3 átomos de carbono, y

X significa oxígeno o azufre,

así como las sales alcalinas y alcalinotérreas de los

5. ácidos carboxílicos libres que caen bajo la fórmula general I, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general V,



en la que

$Z_1$  y  $Z_2$  significan, independientemente entre sí, grupos inferiores alcoxicarbonílicos o ciano y

$R_1$  y X tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

se calienta con una base inorgánica u orgánica o un ácido inorgánico hasta que en el lugar del grupo  $Z_2$  existe hidrógeno y el grupo  $Z_1$  se hidroliza totalmente, eventualmente de una sal originada al utilizar una base se libera el

20. ácido carboxílico que cae bajo la fórmula general I y en caso deseado este último o directamente la sal primeramente obtenida se transforma en una o bie otra sal alcalina o alcalinotérrea.

37 1830



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

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 Septiembre de 1969

p.a.

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ