



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	481.264	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	22 MAYO 1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
CI-1829	23 Mayo 1978	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 63/50 // A61K 31/19	- - -

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para fabricar derivados del ácido arilacético"

71 SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Tó u. 1-5, 1045 Budapest, Hungría

72 INVENTOR (ES)
Endre Pálosi, Dezső Korbonits, Pál Kiss, Csaba Gúnczy, Gergely Héja, Judit Cser, née Kun, Rudolf Szebeni, Mária Szomor, née Wundele, e Ida Szvoboda née Kanzel

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

25250-77 FG/Ny  
EX-HU-II

481.264

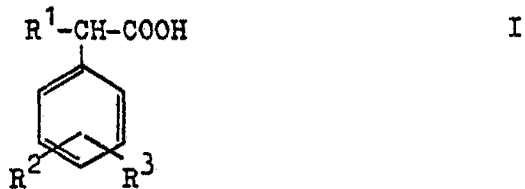
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domiciliada en Tó u. 1-5, 1045 Budapest, Hungría, por "Procedimiento para fabricar derivados del ácido arilacético", con prioridad de la solicitud húngara CI-1829 de fecha 23 Mayo 1978. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La invención se refiere a un procedimiento para fabricar derivados del ácido arilacético de la fórmula general I - - - - -



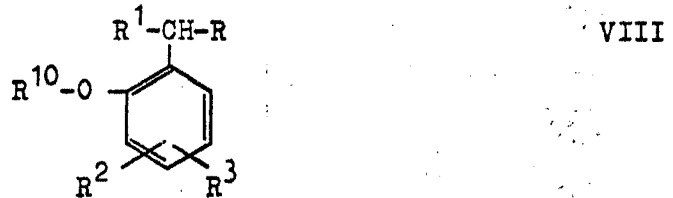
en donde - - - - -

15. R<sup>1</sup> está puesto por hidrógeno, un grupo metilo o etilo, - -  
R<sup>2</sup> está puesto por hidrógeno, flúor o un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, y - - - - -

R<sup>3</sup> está puesto por hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxí con 1-6 átomos de carbono, un grupo fenoxi o un grupo benzoilo o tenoilo, substituido en su caso, o - -

5. R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan conjuntamente con el grupo fenilo un anillo naftilo, el cual puede estar substituido, en su caso, por un grupo alquilo y/o alcoxi con 1-4 átomos de carbono. - - - - -

Para fabricar los compuestos de la fórmula general I se emplean compuestos de la fórmula general VIII - - - -



10. En la fórmula general VIII, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado que arriba, R está puesto por un grupo vinilo o carboxilo, y - - - - -

15. R<sup>10</sup> está puesto por un grupo fenilaminocarbonilo, un grupo 1-fenil-5-tetrazolilo, un grupo 2-benzoxazolilo o por un grupo - - - - -

-SO<sub>2</sub>OMe, en el que Me significa átomo de metal, preferentemente átomo de sodio o de potasio, o por un grupo

-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en el que - - - - -

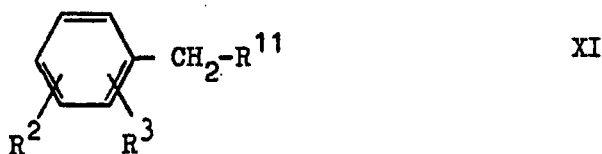
5.  $R^6$  significa un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo 4-metilfenilo, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxicarbonilamino con 1-4 átomos de carbono en la parte de alquilo o un agrupamiento de la fórmula general  $R^7-N=C-NH-R^7$  en la que - - - - -

$R^7$  está puesto por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono o por un grupo toliilo. - -

10. Los compuestos de la fórmula general VIII son nuevos. En el procedimiento según la invención para fabricar los derivados del ácido arilacético de la fórmula general I se hidrogenan catalíticamente compuestos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo carboxilo. - - - - -

15. Es sabido que los derivados substituidos del ácido arilacético de la fórmula general I presentan, entre otras, propiedades antireumáticas y antiflogísticas y que sus efectos secundarios son muy reducidos. Los compuestos se aplican por lo tanto de manera extensa en la medicina humana. 20. Están descritos, por ejemplo, en la patente US nº 3 600 437, en la DT-PS nº 1 941 625, en las patentes belgas nº 621 225 y 787 417, en las patentes británicas nº 1 132 318 y 971 700, así como en las patentes francesas nº 1 545 270 y 1 549 728.

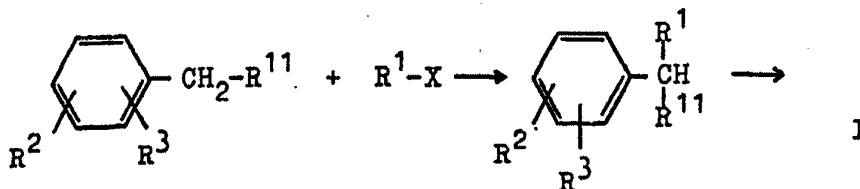
La mayoría de los compuestos conocidos para fabricar los compuestos de la fórmula general I parten de compuestos previamente fabricados de la fórmula general XI - -



5. en los cuales R<sup>11</sup> está puesto por un grupo carboxilo, un grupo carbalcoxi, un grupo amido de ácido orgánico, sustituido en su caso, o por un grupo nitrilo. Estos compuestos se transforman con un medio de alquilación de la fórmula general XII - - - - -



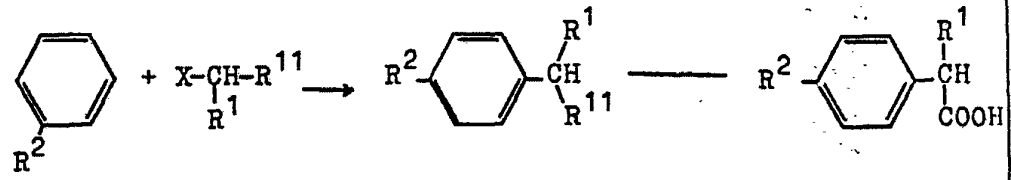
10. en donde el significado de R<sup>1</sup> es el mismo que arriba y X está puesto por halógeno o un grupo CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=N-NH-, formándose a continuación, en caso de desearse, el ácido libre: -



15. (ecuación A de reacción). Estos procedimientos están descritos, por ejemplo, en las DT-PS nº 1 668 648 y 1 941 625, las US-PS nº 3 600 437 y 3 755 427, la patente belga nº 752 627 y la solicitud de patente holandesa 74.06897. - -

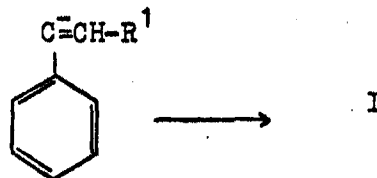
5. La etapa problemática en estos procedimientos es la formación del enlace C-C entre el medio de alquilación y el átomo C contiguo al grupo carboxilo. Las síntesis tienen un rendimiento moderado o conducen a través de productos intermedios difíciles de purificar en una complicada tecnología al producto final deseado. - - - - -

10. Según otros métodos se introduce mediante sustitución electrófila un grupo de ácido alcancarboxílico sustituido en la posición alfa en el anillo arilo sustituido de manera correspondiente y se forma a continuación, en el caso de desearse, el ácido libre: - - - - -



15. (esquema B de reacción). Estos procedimientos se han descrito, por ejemplo, en la patente británica nº 971.700, así como en las patentes belgas 621 225 y 748 534. Estos procedimientos solamente pueden aplicarse de manera limitada en parte a causa de la acción desactivante de los sustituyentes, según el caso (por ejemplo grupo ceto), y en parte a causa de la insuficiente acción dirigente. - - - - -

20. Es conocido, además, un procedimiento, en el que la ramificación del ácido alcancarboxílico en la posición alfa se configura mediante isomerización: - - - - -



5. (esquema C de reacción). Para este fin se utiliza el talio (III) nitrato (US-PS nº 3 803 245). El inconveniente de ello estriba en que debido a la toxicidad del talio, la síntesis solamente puede efectuarse industrialmente a base de grandes precauciones y con mucho cuidado. Para evitar estos inconvenientes se han indicado en las patentes citadas numerosos métodos que son parcialmente muy complicados. - - - - -

10. Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los compuestos de la fórmula general I pueden fabricarse de manera sencilla mediante la hidrogenación de compuestos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo carboxilo. - - - - -

15. En los compuestos utilizados o fabricados en el procedimiento según la invención, los sustituyentes tienen el significado arriba indicado. Los grupos alquilo o alcoxi con los números de átomos de carbono mencionados pueden ser rectos o ramificados, por ejemplo un grupo metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, butilo terciario, o un grupo metoxi, etoxi, i-propoxi, etc. El átomo X de halógeno es preferentemente un átomo de cloro, bromo o yodo. El grupo acilamino

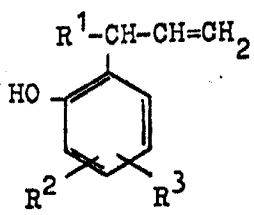
20.  $\text{R}^6$  es preferentemente un grupo alcanilo, substituído en su caso, con 1-5 átomos de carbono, por ejemplo un grupo formi

lo, acetilo o propionilo, o un grupo benzoilo substituído en su caso. Los posibles substituyentes de  $R^3$  y  $R^6$  pueden ser grupos amino, nitro,  $C_{1-4}$ -alquilamino, alquilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono o átomos de halógeno. - - - - -

5. Según un modo de ejecución preferente del procedimiento según la invención, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en agua o en un disolvente orgánico a temperaturas entre los 20 y 90°C bajo una presión de 1-3 at. Como disolvente orgánico se utilizan preferentemente alcoholes, particularmente alcohol metílico o etílico, y además benceno, dioxano, acetato de etilo, dimetilformamida o ácidos orgánicos, preferentemente ácido acético. La reacción se lleva preferentemente a cabo en la presencia de una base inorgánica (hidróxidos alcalinos, preferentemente hidróxido sódico o potásico, alcoholatos alcalinos, preferentemente metilato sódico o etilato sódico) o de una base orgánica (por ejemplo trietilamina). - - - - -
- 10.
- 15.

20. Los compuestos de la fórmula general VIII que se utilizan para fabricar los compuestos de la fórmula general I son compuestos nuevos. La presente invención también comprende estos compuestos y la fabricación de los mismos. - -

Los compuestos de la fórmula general VIII se fabrican transformando compuestos de la fórmula general V - - -



V

en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que el arriba indicado, - - - - -

a) con compuestos de la fórmula general VI - - - - -



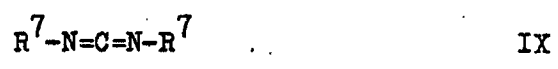
en donde - - - - -

5. R<sup>5</sup> está puesto por un grupo 1-fenilo-5-tetrazoli-  
lo o por un grupo de la fórmula general -SC<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en  
donde el significado de R<sup>6</sup> es el mismo que el arri-  
ba indicado, e - - - - -

10. Y significa un átomo de halógeno, preferentemente  
un átomo de cloro o de bromo, o - - - - -

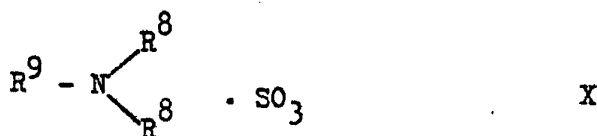
b) con fenilisocianato, o - - - - -

c) con compuestos de la fórmula general IX - - - - -



en donde el significado de R<sup>7</sup> es el mismo que el  
arriba indicado, o - - - - -

d) con compuestos de la fórmula general X - - - - -



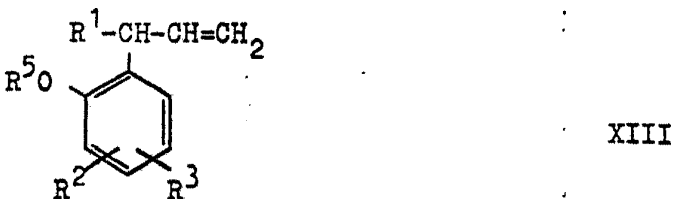
en donde R<sup>8</sup> está puesto por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono y R<sup>9</sup> por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono o un grupo fenilo, o - -

5. e) con complejos de piridina-trióxido de azufre, - -

y los compuestos obtenidos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo vinilo se oxidan en el caso deseado para formar compuestos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo carboxilo. - - - - -

10.

En el procedimiento según a), los compuestos de la fórmula general XIII - - - - -



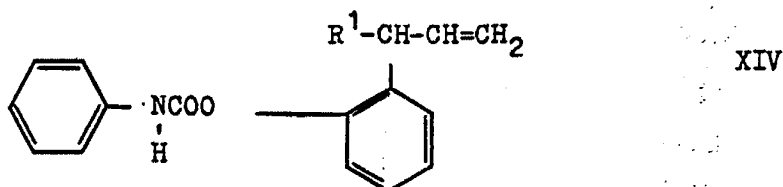
15.

los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, se fabrican transformando un derivado hidroxiarilo de la fórmula general V con metansulfonilcloruro, p-toluensulfonilcloruro, cloruro del ácido sulfamínico, 1-fenil-5-cloro-tetrazol o 2-clorobenzoxazol en agua y/o en un disolvente orgánico preferentemente a 0-40°C.

5.

Como disolvente orgánico se utiliza preferentemente piridina, acetona, metilencloruro o benceno, y la reacción se efectúa convenientemente en la presencia de una base inorgánica (por ejemplo hidróxido o carbonato alcalino o alcalino térreo, preferentemente hidróxido sódico o carbonato potásico) o de una base orgánica (por ejemplo trietilamina). - -

Según la variante b), los compuestos de la fórmula general XIV - - - - -

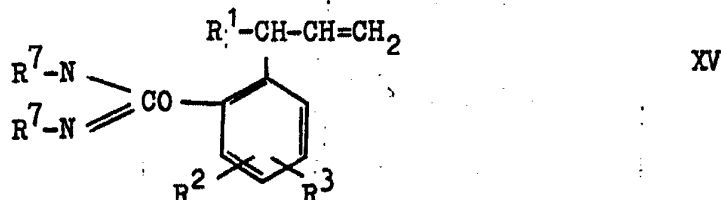


10.

los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, se fabrican transformando un derivado de hidroxiarilo de la fórmula general V con feniliso cianato sin disolvente o en un disolvente orgánico, preferentemente en éter de petróleo, a temperaturas entre 20 y 100°C. La reacción se efectúa convenientemente en la presencia de un catalizador básico, preferentemente piridina. - -

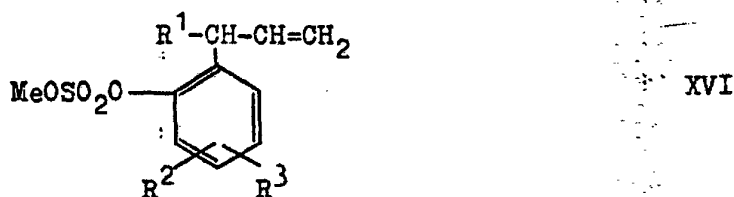
15.

Según la variante c), los compuestos de la fórmula general XV - - - - -



- los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, se fabrican transformando un derivado de hidroxiarilo de la fórmula general V con dicitclohexilcarbodiimida o di-p-tolilcarbodiimida sin disolvente, utilizada preferentemente en exceso, convenientemente a temperaturas entre 20 y 100°C. -----
- 5.

Según la variante d), los compuestos de la fórmula general XVI -----



- los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, se fabrican transformando un derivado de hidroxiarilo de la fórmula general V con los complejos de trióxido de azufre de N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina o trimetilanilina en un disolvente orgánico, preferentemente sulfuro de carbono o benceno, a temperaturas entre -10 y +40°C, tratándose a continuación la mezcla de reacción con la solución acuosa de una base inorgánica. La reacción se efectúa convenientemente en la presencia de un excedente de base (por ejemplo lejía acuosa de sosa o de potasa). -----
- 10.
- 15.

20. Según la variante e) se obtienen igualmente los compuestos de la fórmula general XVI, los cuales forman un círculo

5. culo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, a saber, transformando un derivado de hidroxiarilo de la fórmula general V con el complejo de piridina-trióxido de azufre en un disolvente orgánico, preferentemente sulfuro de carbono o benceno, a temperaturas entre -10 a +40°C y tratándose a continuación la mezcla de reacción con la solución acuosa de una base inorgánica. La reacción se efectúa en la presencia de un excedente de lejía acuosa de sosa o de potasa. - - - - -

10. Los compuestos obtenidos de la fórmula general VIII, los cuales llevan como sustituyente R un grupo vinilo, pueden oxidarse en caso deseado para formar compuestos de la fórmula general VIII que llevan como sustituyente R un grupo carboxilo. La oxidación puede efectuarse, por ejemplo, con permanganato potásico en la presencia de un disolvente orgánico, preferentemente a 0-40°C. Como medio de oxidación también pueden utilizarse metaperyodatos alcalinos, particularmente el metaperyodato sódico o potásico. Como disolvente se utiliza agua y/o disolventes orgánicos, preferentemente alcohol butílico terciario, benceno, pentano, metilencloruro, acetona. Es particularmente ventajoso efectuar la oxidación en la presencia de un catalizador transmisor de fase y en la presencia de ácido acético. Como catalizador transmisor de fase son particularmente adecuados tetrabutilamonio-cloruro, tetrabutilamonio-bromo, trietil-bencil-amonio-cloruro, tricaprilmetil-amonio-cloruro, trioctil-metil-amonio-cloruro,

15.

20.

25.

ruro o bencil-hexadecil-dimetil-amoniocloruro, además éter crown, preferentemente 18-crown-6 o dicitclohexilo-18-crown-6.

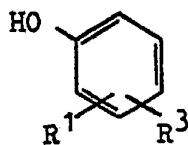
De los compuestos de la fórmula general V utilizados para fabricar los nuevos compuestos de la fórmula general VIII, los siguientes son nuevos: - - - - -

5.

- 3-isobutil-6-alil-fenol,
- 3-isobutil-6-(1-metil-alil)-fenol,
- 4-fenoxi-2-alil-fenol,
- 4-fenoxi-2-(1-metil-alil)-fenol,
- 10. 2-alil-6-metoxi-naftol,
- 2-(1-metil-alil)-naftol,
- 4-benzoil-2-(1-metil-alil)-fenol.

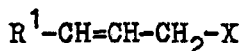
Los compuestos de la fórmula general V se fabrican de modo de por sí conocido mediante la transformación de compuestos de la fórmula general II - - - - -

15.



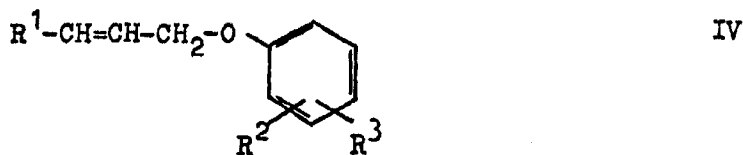
II

con compuestos de la fórmula general III - - - - -



III

e isomerización térmica de los compuestos obtenidos de la fórmula general IV - - - - -



De los compuestos de la fórmula general IV son nuevos: - -

- 5. 2-fluor-5-aliloxi-difenil,
- 2-fluor-5-crotiloxi-difenil,
- (3-isobutilfenil)-alil-éter,
- (3-isobutilfenil)-crotil-éter,
- 4-aliloxi-difeniléter
- 4-crotiloxi-difeniléter
- 4-crotiloxibenzofenona,
- 10. 1-aliloxi-6-metoxi-naftalina,
- 1-crotiloxi-6-metoxi-naftalina.

15. La transformación para fabricar los derivados ariloxi de la fórmula general IV se efectúa preferentemente en agua y/o un disolvente orgánico, convenientemente acetona, dimetilformamida, éter, en la presencia de una base, preferentemente carbonato potásico o etilato sódico, a temperaturas entre 20 y 100°C. - - - - -

20. La isomerización térmica de los compuestos de la fórmula general IV se efectúa preferentemente a 150-260°C sin disolvente o en un disolvente orgánico, convenientemente N,N-dimetilalanilina, N,N-dietilalanilina, dimetilformamida o difeniléter. - - - - -

Mediante el procedimiento según la invención, los compuestos de la fórmula general I, partiendo de los com-



de dejarlo en reposo. Punto de fusión: 36°C. - - - - -

### Ejemplo 2

5. La solución de 5 g de crotiloxi-benzofenona en 15 ml de difeniléter se mantiene durante una hora en ebullición y después del enfriamiento se diluye con éter de petróleo. La solución obtenida se extrae con 5n de lejía de sosa. La fase alcalina se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Los cristales que se segregan se separan mediante aspiración y se recristalizan de ciclohexano. El 4-benzoil-10. 2-(1-metilalil)-fenol obtenido se funde a 111-113°C. - - -

### Ejemplo 3

15. A la solución de 104 ml de o-cresol en 200 ml de acetona se adiciona la solución de 40,8 g de hidróxido sódico en 160 ml de agua. Bajo refrigeración con agua de hielo y agitación constante se adicionan gota a gota a la mezcla 104 ml de crotilbromuro. La mezcla de reacción se agita bajo refrigeración durante 2 horas y a continuación se mantiene durante una hora a ebullición. Después del enfriamiento se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae por 20. agitación con 2 x 50 ml de éter de petróleo. Las fases orgánicas reunidas se extraen por agitación con 8 x 100 ml de lejía de sosa al 30% y se lavan de modo neutro con agua. Después de la separación por destilación del éter de petróleo queda o-cresolcrotiléter en forma de aceite amarillo. -

- El o-cresolcrotiléter obtenido se mantiene con reflujo en ebullición hasta que su punto de ebullición haya subido hasta 210°C (4 horas aproximadamente). Después del enfriamiento, la mezcla se mezcla con 160 ml de lejía de potasa al 20% y a continuación se extrae por agitación con 3 x 50 ml de éter de petróleo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se segrega se absorbe en éter, la solución etérea se lava de manera neutra con agua y se seca sobre sulfato sódico. El aceite que queda después de separar el éter por destilación se destila bajo vacío. Se obtiene 2-metil-6-(1-metil-alil)-fenol.  $n_D^{25} = 1,5315$ . - - - - -
- 5.
- 10.

#### Ejemplo 4

- 8,62 g de 4-fenoxifenil-crotiléter (fabricado según DOS 2 304 962) se mantienen durante una hora en ebullición en 30 ml de difeniléter a 260°C con reflujo. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye con 30 ml de éter de petróleo y se extrae por agitación con 2 x 25 ml de álcali de Claisen. La fase alcalina se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se extrae por agitación con 3 x 30 ml de éter. Las fases etéreas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de la concentración por evaporación se obtiene 2-(1-metil-alil)-4-fenoxifenol. - - -
- 15.
- 20.

#### Ejemplo 5

48,7 g de 2-alilfenol en 176 ml de piridina anhidra

5. se mezclan bajo refrigeración y agitación gota a gota con 34 ml (51,3 g) de mesilcloruro. La mezcla de reacción se deja reposar durante 2 horas y se vierte luego en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y de hielo. El aceite que se segrega se absorbe en éter. La solución etérea se lava primero con lejía de sosa 2n, luego con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de la separación por destilación del disolvente se obtienen 69,4 g de 2-alil-fenol-mesiléster.  $n_D^{26} = 1,5191$ . - - - - -

10. Ejemplo 6

15. A la solución de 14,7 g de 2-(1-metil-alil)-fenol en 50 ml de piridina seca se adicionan bajo agitación y refrigeración gota a gota 14,5 g de mesilcloruro. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche y se vierte a continuación en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y de hielo. El aceite que se segrega se absorbe en éter. La solución etérea se lava primero con lejía de sosa 3n, luego con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de la separación por destilación del éter se obtienen 20 g de 2-(1-me  
20. til-alil)-fenol-mesiléster.  $n_D^{26} = 1,5197$ . - - - - -

Ejemplo 7

Se trabaja del mismo modo descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de 18,4 g de 2-alil-1-naftol. Se obtienen 20,5 g de 2-alil-1-naftol-mesiléster en la forma de un aceite, el cual cristaliza en 1-2 días y luego se funde a 45°C.

Ejemplo 8

5. A la solución de 33,8 g de 2-alil-fenol en 125 ml de piridina seca se adicionan bajo agitación y refrigeración en pequeñas porciones 47,5 g de cloruro del ácido p-toluensulfónico. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y luego se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y de hielo. La ulterior elaboración se efectúa según el modo indicado en el ejemplo 6. Se obtiene 2-alil-fenol-tosiléster.  $n_D^{26} = 1,5543$ . - - - - -

10. Ejemplo 9

15. Una mezcla de 13,5 g de 2-alilfenol, 13,1 g de fenilisocianato y 0,5 ml de piridina se mantiene durante 5 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se mezcla con éter de petróleo. Los cristales que se segregan se separan por aspiración y se lavan con éter de petróleo. El 2-alilfenolfeniluretano obtenido funde a 108-109°C. - - - - -

Ejemplo 10

20. Una mezcla de 18,4 g de 2-alil-1-naftol, 13,1 g de fenilisocianato y 0,5 ml de piridina se transforma según el modo indicado en el ejemplo 9. El producto se recristaliza de tetracloruro de carbono. El 2-alil-1-naftol-feniluretano obtenido se funde a 141-142°C. - - - - -

Ejemplo 11

5. Una mezcla de 3,4 g de 2-(1-metil-alil)-fenol, 3,3 g de fenilisocianato y 0,1 ml de piridina se transforma según el modo indicado en el ejemplo 9. Se obtiene 2-(1-metil-alil)-fenol-feniluretano que se funde a 92-94°C. - - - -

Ejemplo 12

10. Una mezcla de 8,4 g de 2-(1-metil-alil)-naftol, 8,7 g de fenilisocianato y 0,2 ml de piridina se transforma según el modo descrito en el ejemplo 9. El 2-(1-metil-alil)-1-naftol-feniluretano obtenido se funde a 138-142°C. - - -

Ejemplo 13

15. A la solución de 22 g de 2-metil-6-alil-fenol (J. Org. Chem. 30, 1032/1965/) en 90 ml de piridina seca se adicionan bajo agitación y refrigeración con agua de hielo gota a gota 24,6 g de cloruro del ácido metansulfónico. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente interior, y luego se vierte la mezcla con contenido de cristales en una mezcla de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y de 150 g de hielo. El aceite que se segrega se separa y la fase acuosa se extrae con 2 x 100 ml de éter. La solución etérea se une con el aceite. La totalidad se extrae por agitación con 2 x 100 ml de una mezcla de 1:1 de ácido clorhídrico y agua, y se lava de modo neutro con agua. Después de secar sobre sulfato sódico y des

20.

pués de la separación del éter por destilación queda 2-metil-6-alil-fenol-mesiléster en forma de aceite amarillo.

$n_D^{28} = 1,5252.$  - - - - -

Ejemplo 14

5. 4,28 g de 3-(1-metil-alil)-4-hidroxi-benzofenona en 20 ml de piridina seca se mezclan con 2,2 g de cloruro del ácido metansulfónico. La mezcla de reacción se calienta durante 5 horas en baño de María y después del enfriamiento se vierte sobre una mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 g de hielo. El aceite que se segrega se
10. extrae con 3 x 50 ml de éter. Las fases etéreas reunidas se extraen por agitación con 3 x 20 ml de ácido clorhídrico 2n, se lavan con agua para liberarlas del ácido, se extraen luego por agitación con 2 x 20 ml de lejía de sosa. 2n, se lavan nuevamente con agua y finalmente se secan sobre sulfato
15. sódico. Después de la concentración por evaporación se obtiene 3-(1-metil-alil)-4-mesiloxi-benzofenona en forma de aceite amarillo.  $n_D^{22} = 1,5732.$  - - - - -

Ejemplo 15

20. A 14,8 g de 2-alil-4-metilfenol (j. Am. Chem. Soc. 80, 3271 /1958/) en 500 ml de piridina seca se adicionan bajo refrigeración con agua de hielo y agitación gota a gota 14 g de cloruro del ácido metansulfónico. La ulterior elaboración se efectúa según el ejemplo 13. Después de la separa

ción del éter por destilación queda 2-alil-4-metilfenol-mesiléster en forma de aceite amarillo. - - - - -

Ejemplo 16

5. 16,2 g de 2-(1-metil-alil)-4-metilfenol (Helv. 45, 1943 /1962/) en 60 ml de piridina seca se mezclan bajo refrigeración con agua de hielo y agitación gota a gota con 18,43 g de cloruro del ácido metansulfónico. La ulterior elaboración se efectúa según se ha indicado en el ejemplo 13. Después de la separación del éter mediante destilación queda 10. 2-(1-metil-alil)-4-metilfenolmesiléster en la forma de un aceite amarillo.  $n_D^{28} = 1,5053$ . - - - - -

Ejemplo 17

15. A la solución de 32,44 g de 2-metil-6-(1-metil-alil)-fenol en 120 ml de piridina seca se adicionan bajo refrigeración con agua de hielo y agitación gota a gota 33,2 g de cloruro del ácido metansulfónico. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 13. El 2-metil-6-(1-metil-alil)-fenol-mesiléster que queda después de la separación del éter por destilación se destila bajo 20. vacío. Punto de fusión: 187-190°C/15 Torr,  $n_D^{21} = 1,5283$ . -

Ejemplo 18

7,17 g de 2-(1-metil-alil)-4-fenoxi-fenol se disuelven en 30 ml de piridina y se mezclan bajo refrigeración go

- ta a gota con 3,41 g de mesilcloruro. La mezcla se coloca durante la noche en la nevera y luego se vierte en una mezcla de hielo y de 12 ml de ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se segrega se extrae con 3 x 20 ml de benceno.
5. Las fases bencénicas reunidas se liberan con 2 x 20 ml de álcali de Claisen del derivado de fenol no mesilado y se lavan a continuación para que queden libres de álcali. La solución se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. El 2-(1-metil-alil)-4-fenoxi-fenilmesiléster
10. que se obtiene tiene un índice de refracción de  $n_D^{22} = 1,5565$ .

#### Ejemplo 19

- 2 g de 2-alil-4-fenoxi-fenol se disuelven en 10 ml de piridina. Bajo refrigeración se adiciona gota a gota 1 g de mesilcloruro. La mezcla se deja reposar durante la noche y luego se vierte en una mezcla de hielo y de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. El aceite que se segrega se extrae con 3 x 20 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se extraen por agitación con 2 x 10 ml de lejía de sosa n y luego se lavan con agua para liberarlos del álcali. Después
15. del secado sobre sulfato sódico y de la concentración por evaporación se obtiene 2-alil-4-fenoxi-fenil-mesiléster.
- 20.

#### Ejemplo 20

- A la solución de 7,7 g de 3-alil-4-hidroxibenzofenona (J. Am. Chem. Soc. 80, 3271 /1958/) en 43 ml de piridina seca se adicionan bajo agitación y refrigeración con agua
- 25.

5. de hielo gota a gota 4,46 g de cloruro del ácido metansulfónico. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 13. Después de la separación del éter por evaporación queda la 3-alil-4-mesiloxi-benzofenona en forma de aceite de color amarillento pardo. - - - - -

Ejemplo 21

10. A la solución de 19,8 g de permanganato potásico en 1500 ml de acetona se adiciona bajo refrigeración con agua de hielo y agitación gota a gota la solución de 5,3 g de 2-alil-fenolmesiléster en 10 ml de acetona. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, se acidifica a continuación con ácido sulfúrico 5n y se filtra. El filtrado se seca bajo vacío. El residuo cristalino se mezcla con solución de sodiohidrocarbonato, se filtra y el filtrado  
15. se acidifica con ácido clorhídrico 5n. Los cristales que se van segregando se separan mediante aspiración. El ácido 2-mesiloxi-fenilacético se funde a 110°C. El producto recristalizado de alcohol al 50% tiene un punto de fusión de 125-126°C. - - - - -

20.

Ejemplo 22

A la suspensión de 31,6 g de permanganato potásico en 300 ml de agua, se adiciona bajo refrigeración por hielo y agitación la solución de 12,7 g de 2-alil-fenol-mesiléster, 60 ml de ácido acético y 1,35 g de tetrabutylamonio

5. ruro en 300 ml de metilencloruro. La mezcla de reacción se agita bajo refrigeración durante 30 minutos y a continuación se mezcla con 34 g de sodiohidrogensulfito así como con 60 ml de ácido clorhídrico diluido en la proporción de 1:1. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae por agitación con 2 x 100 ml de metilencloruro. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de la separación del metilencloruro por destilación, queda una sustancia cristalina que se disuelve en 70 ml de solución de sodiohidrogenocarbonato. La solución se extrae por agitación con metilencloruro. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2n. Los cristales que se segregan se separan por aspiración y se secan. El ácido 2-mesiloxifenilacético que se ha obtenido se funde a 123-124°C. -
- 10.

15. Ejemplo 23

- A la suspensión de 15,8 g de permanganato potásico en 150 ml de agua se adicionan bajo refrigeración con agua de hielo y agitación 6 g de 2-(1-metil-alil)-fenol-mesiléster, 30 ml de ácido acético y 0,7 g de tetrabutylamoniocloruro en 150 ml de benceno. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. Se separa por aspiración el ácido 2-mesiloxihidratrópico; éste se funde a 94-96°C. - - - - -
- 20.

Ejemplo 24

25. De 7,9 g de 2-alilnaftol-mesiléster se obtiene se

gún el modo descrito en el ejemplo 22 ácido 1-mesiloxi-2-naftil-acético cristalino, el cual se funde a 180-181°C. -

Ejemplo 25

5. Partiendo de 8,54 g de 2-alil-fenoltosiléster se obtiene según el modo descrito en el ejemplo 22 el ácido 2-tosiloxi-fenilacético, el cual se funde a 119-120°C. - -

Ejemplo 26

10. A la suspensión de 15,8 g de permanganato potásico en 150 ml de agua se adicionan bajo refrigeración de agua de hielo y agitación 6,8 g de 2-alil-4-metil-fenol-mesiléster. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. Se obtiene ácido 2-mesiloxi-5-metil-fenilacético en la forma de cristales blancos, el cual se funde a 101-102°C después de su recristalización de alcohol acuoso al 50%. - - - - -

15.

Ejemplo 27

20. Partiendo de 7,2 g de 2-(1-metil-alil)-4-metilfenol-mesiléster se obtiene según el modo descrito en el ejemplo 22 ácido 2-mesiloxi-5-cetilhidratrópico, el cual se funde a 122-123°C. - - - - -

Ejemplo 28

A la suspensión de 8,4 g de permanganato potásico

5. en 84 ml de agua se adiciona bajo agitación la solución de 3,3 g de 3-(1-metil-alil)-4-mesiloxi-benzofenona, 0,34 g de tetrabutylamoniochloruro y 31 mg de ácido acético en 84 ml de benceno. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. La substancial viscosa segregada se extrae con 3 x 20 ml de éter. Mediante el adición de ciclohexilamina se segrega la sal de ciclohexilamina del ácido 2-mesiloxi-5-benzoil-hidratrópico en la forma de cristales blancos, los cuales se funden a 151°C. - -

10. Ejemplo 29

15. A la suspensión de 27,12 g de permanganato potásico en 542 ml de agua se adiciona bajo refrigeración con agua de hielo y agitación la solución de 24,58 g de 2-metil-6-(1-metil-alil)-fenol-mesiléster, 242 g de tetrabutylamoniochloruro y 216 ml de ácido acético en 542 ml de benceno. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. - - - - -

20. El ácido 2-mesiloxi-3-metil-hidratrópico que se segrega en la forma de cristales blancos se separa mediante aspiración; el punto de fusión del mismo es de 138-142°C. -

Ejemplo 30

A la suspensión de 25,6 g de permanganato potásico en 250 ml de agua se adicionan bajo agitación a la temperatura ambiente interior 9,2 g de 3-alil-4-mesiloxi-benzofenona

5. nona, 1 g de tetrabutylamoniochloruro y 90 ml de ácido acético en 250 ml de benceno. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. Los cristales blancos se separan mediante aspiración y se recristalizan de alcohol absoluto. El ácido 2-mesiloxi-5-benzoil-fenilacético se funde a 154-155°C. - - - - -

Ejemplo 31

10. A la suspensión de 33,2 g de permanganato potásico en 315 ml de agua se adiciona bajo agitación y refrigeración con agua de hielo la solución de 14,2 g de 2-metil-6-alil-fenol-mesiléster, 126 ml de ácido acético y 1,4 g de tetrabutylamoniochloruro en 315 ml de benceno. A continuación se trabaja según el modo descrito en el ejemplo 22. El ácido 2-mesiloxi-3-metil-fenilacético, el cual se funde a 121-124°C, se segrega en la forma de cristales blancos. - - - - -

Ejemplo 32

20. 6,85 g de 2-(1-metil-alil)-4-fenoxi-fenilmesiléster se disuelven en 180 ml de benceno, conteniendo 0,73 g de tetrabutylamoniochloruro y 67 ml de ácido acético, Esta solución se machaca con la solución de 19 g de permanganato potásico en 180 ml de agua. La ulterior elaboración se efectúa según el modo descrito en el ejemplo 22. El aceite obtenido se solidifica al dejarlo reposar (punto de fusión:

113-118°C. La substancia se recristaliza de 30 ml de diiso  
propiléter; el ácido 2-mesiloxi-5-fenoxi-hidratrópico que  
se obtiene se funde a 123-125°C. - - - - -

Ejemplo 33

5. 1,53 g de 2-alil-4-fenoxi-fenilmesiléster se disuel  
ven en 47 ml de benceno, conteniendo 0,2 g de tetrabutilamo  
niocloruro y 17 ml de ácido acético. Esta solución se vier  
te bajo agitación en la solución de 5 g de permanganato po  
tásico en 47 ml de agua. A continuación se trabaja según el  
10. modo descrito en el ejemplo 22. El residuo oleoso se disuel  
ve en una solución de n sodiohidroencarbonato, la solución  
se extrae por agitación con 2 x 10 ml de benceno, la fase  
acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se  
extrae con 3 x 10 ml de éter. Los extractos etéreos reuni  
15. dos se secan y se concentran por evaporación. El ácido 2-me  
siloxi-5-fenoxi-fenilacético que se ha obtenido se funde  
a 121°C. - - - - -

Ejemplo 34

20. A la solución de 33 g de ácido 2-metansulfoniloxi-  
3-fenoxi-hidratrópico en 200 ml de metanol se adicionan 28  
ml de trietilamina y 2 g de carbón paladio activo al 5%. La  
mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta  
la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El cata  
lizador se separa mediante filtraje y la solución se concen

tra por evaporación. El residuo de la concentración por evaporación se absorbe en agua, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% y el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación, destilándose el residuo. Se obtienen 23 g (95%) de ácido 3-fenoxihidratrópico. Punto de fusión: 190-192° C/0,4 Torr,  $n_D^{25} = 1,5751$ , punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 153-154°C. - - - - -

Ejemplo 35

10. Según el modo descrito en el ejemplo 34 se fabrican partiendo de las siguientes sustancias iniciales: - -

- a) 32,5 g de ácido 2-(1-metansulfoniloxi-6-metoxi-2-naftil)-propiónico
- 15. b) 34 g de ácido 2-metansulfoniloxi-4-fenil-5-fluor-hidratrópico
- c) 35 g de ácido 2-metansulfoniloxi-5-benzoil-hidratrópico
- d) 24,5 g de ácido 1-metansulfoniloxi-2-naftil-acético

los siguientes productos finales: - - - - -

- a) 22 g de ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico 153-155°C
- 20. b) 23,3 g de ácido 3-fluor-4-fenil-hidratrópico 110-111°C
- c) 24,4 g de ácido 3-benzoil-hidratrópico 90-92 °C
- d) 16 g de ácido 2-naftilacético 141-142°C

Ejemplo 36

A la solución de 77,5 g de ácido 2-metansulfonil-

- oxi-4-metil-hidratrópico en 600 ml de metanol se adicionaron 84 ml de trietilamina y 6 g de carbón paladio activo al 5%. La mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada.
5. El catalizador se separa mediante filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se absorbe en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20%. El producto que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación.
10. Se obtiene ácido 4-metil-hidratrópico. - - - - -

Ejemplo 37

- A la solución de 24,5 g de ácido 2-metansulfoniloxi-hidratrópico en 200 ml de metanol se adicionan 26 ml de trietilamina y 2 g de carbón paladio activo al 5%. La mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se absorbe en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20%. El producto se extrae con cloroformo. El extracto se seca a través de sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. El residuo de la evaporación se destila. Se obtienen 13,5 g (90%) de ácido hidratrópico. Punto de fusión: 145°C/13 Torr,
20.  $n_D^{25} = 1,5219$ . - - - - -

Ejemplo 38

5. A la solución de 4,1 g de ácido 2-toluensulfoniloxi-3-fenoxi-hidratrópico en 150 ml de alcohol se adicionan 24 g de catalizador W 6 de níquel. La mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se absorbe en agua, se acidifica con ácido clorhídrico al 10% y el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. Se obtienen 2,1 g (89%) de ácido 3-fenoxi-hidratrópico. Punto de fusión de la sal de ciclohexamina: 151-153°C. - - - - -
- 10.

Ejemplo 39

15. Ala solución de 3,3 g de ácido 2-toluensulfoniloxi-4-metilhidratrópico en 150 ml de alcohol se adicionan 15 g de níquel de Raney. La mezcla se mantiene durante tres horas en ebullición bajo agitación. Después del enfriamiento se separa el catalizador mediante filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se machaca con 50 ml de agua y el producto que se segrega se extrae con cloroformo. Mediante la concentración por evaporación del extracto se obtienen 1,5 g (91%) de ácido 4-metilhidratrópico. - -
- 20.

Ejemplo 40

5. 3,4 g de ácido 2-amidosulfoniloxi-3-fenoxihidratró-  
pico en 20 ml de metanol se mezclan con 2,8 ml de trietil-  
amina y 0,2 g de carbón paladio activo al 5% y se hidrogena  
a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la  
cantidad calculada de hidrógeno. Después de la separación  
por filtraje del catalizador, la solución se concentra por  
evaporación. El residuo de la evaporación se absorbe en  
agua, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% y el  
10. aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto  
se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evapo-  
ración. Como residuo se obtienen 2,2 g (91%) de ácido 3-fe-  
noxi-hidratrópico, cuya sal de ciclohexilamina se funde a  
151-153°C. - - - - -

15. Ejemplo 41

Según el modo descrito en el ejemplo 40 se fabri-  
can a partir de las siguientes sustancias iniciales - - -

- a) 4,5 g de ácido 2-(N-benzoilaminosulfoniloxi)-5-benzoil-  
hidratrópico,
  - 20. b) 3,8 g de ácido 2- $\int$ 1-(N-metoxicarbonil-amidosulfoniloxi)-  
6-metoxi-2-naftil $\int$ -propiónico,
  - c) 2,44 g de ácido 2-mesiloxi-3-metil-fenilacético
- los siguientes productos finales: - - - - -
- a) 2,35 g de ácido 3-benzoil-hidratrópico (punto de fusión:  
90-92°C),

- b) 2,2 g de ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico (punto de fusión: 153-155°C), - - - - -
- c) ácido 3-metilfenilacético (punto de fusión: 67-69°C).

Ejemplo 42

- 5. A la solución de 4,2 g de la sal dipotásica del sulfato del ácido 2-hidroxi-3-fenoxi-hidratrópico en 50 ml de agua se adicionan 2 g de hidróxido potásico y 2 g de níquel de Raney (fresco, preparado según Ushibara). La mezcla de reacción se agita durante 10-15 minutos a 60°C. El catalizador se separa mediante filtraje y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20%. El aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. Se obtienen 2,35 g (97%) de ácido 3-fenoxi-hidratrópico, cuya
- 10.
- 15. sal de ciclohexilamina se funde a 151-153°C. - - - - -

Ejemplo 43

- 20. A la solución de 3,4 g de la sal dipotásica del sulfato del ácido 2-hidroxi-4-metil-hidratrópico en 50 ml de agua se adiciona níquel de Raney: La mezcla se hidrogena hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% y el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se concentra por evaporación. Se obtienen 1,5 g (91,5%) de ácido 4-
- 25. metil-hidratrópico. - - - - -

Ejemplo 44

5. A la solución de 3,8 g de N,N'-díciclohexil-4-metil-(1-carboxi-1-etil)-fenil-isocarbamida en isopropanol se adicionan 0,2 g de carbón paladio activo al 5%. La mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se trata con una solución de sosa al 5% y luego se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% y el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. Se obtienen 1,4 g (85%) de ácido 4-metil-hidratrópico. - - - -

10.

Ejemplo 45

15. A la solución de 3 g de feniluretano del ácido 2-hidroxi-4-metil-hidratrópico en ácido acético se adicionan 0,4 g de carbón paladio activo al 5%. La mezcla se hidrogena a 70°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por filtraje y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se machaca con ácido clorhídrico acuoso al 10%, el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. Se obtienen 1,1 g (67%) de ácido 4-metil-hidratrópico. - - - -

20.

25.

Ejemplo 46

5. 3,2 g de 5-metil-2-(1-carboxi-1-etil)-fenil-7-(1-fenil)-5-tetrazoliléter en 100 ml de benceno se hidrogenan en la presencia de 0,8 g de carbón paladio activo al 5% a 35-40°C bajo 2,8 at de presión hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje y se lava con etanol en ebullición. El filtrado y el líquido de lavado se unen y se concentran por evaporación. El residuo se trata con solución de soya al 5% 10. y luego se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% y el aceite que se segrega se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se concentra por evaporación. Se obtienen 1,4 g (85%) del ácido 4-metil-hidratrópico. - - - - -

15. Ejemplo 47

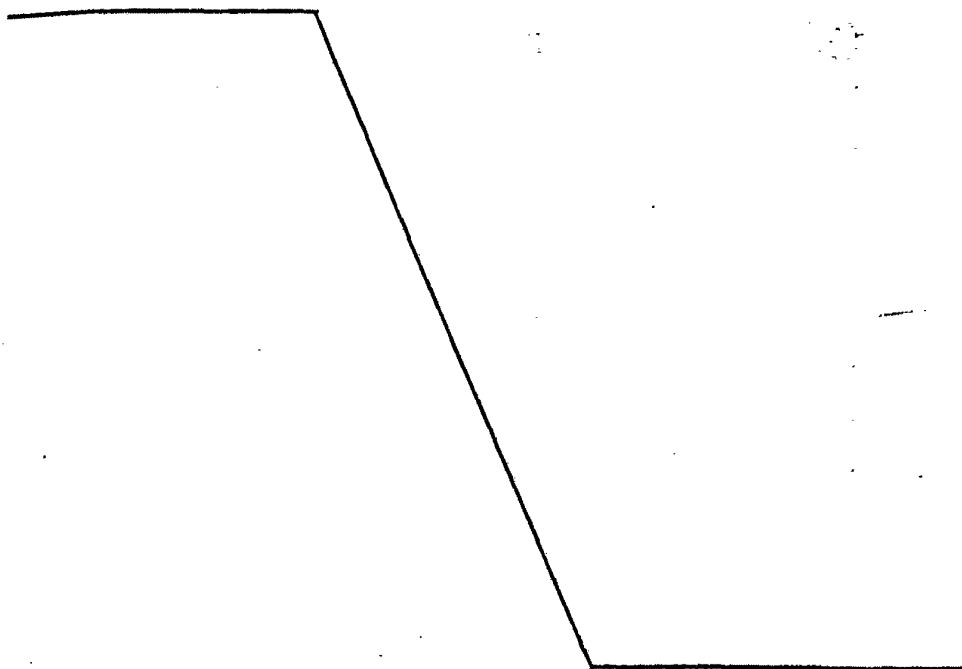
A la solución de 1,29 g de ácido 2-mesiloxi-5-metil-hidratrópico en 25 ml de metanol se adicionan 1,4 ml de trietilamina y 0,2 g de carbón paladio activo al 5%. La mezcla se hidrogena a 25°C bajo presión atmosférica hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtraje y la solución se concentra por evaporación. El residuo de la evaporación se absorbe en agua, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 20% 20. y se extrae por agitación con éter. Después de la separación del éter por destilación queda el ácido 3-metilhidratrópico 25.

en forma de aceite. Su sal de ciclohexilamina se funde a  
168-169°C. -----

Ejemplo 48

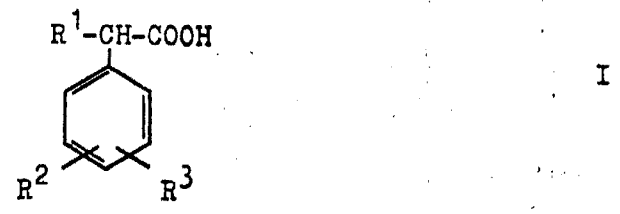
5. 1,22 g de ácido 2-mesiloxi-5-metil-fenilacético en  
20 ml de metanol se hidrogenan en la presencia de 1,4 ml de  
trietilamina y 0,2 g de carbón paladio activo al 5% según  
el modo descrito en el ejemplo 47. Se obtiene ácido 5-metil-  
fenilacético cristalino blanco que se funde a 64-65°C. --

10. A los efectos consiguientes se declaran de novedad  
y propiedad para España, sus territorios y plazas de sobera-  
nía, las reivindicaciones que siguen. -----



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para fabricar derivados del ácido arilacético de la fórmula general I - - - - -



en donde - - - - -

5.  $R^1$  está puesto por hidrógeno, un grupo metilo o etilo, - -

$R^2$  está puesto por hidrógeno, fluor o un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, y - - - - -

10.  $R^3$  está puesto por hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo alcoxi con 1-6 átomos de carbono, un grupo fenoxi o un grupo benzoilo o tenoilo, substituído en su caso, o - - - -

$R^2$  y  $R^3$  forman conjuntamente con el grupo fenilo un grupo naftilo, el cual puede estar substituído, en su caso, por un grupo alquilo y/o alcoxi con 1-4 átomos de carbono, -

15. caracterizado porque se hidrogena catalíticamente derivados del ácido arilacético de la fórmula general VIII - - - - -



en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que arriba, R está puesto por un grupo carboxilo, y - - - - -

R<sup>10</sup> está puesto por un grupo fenilaminocarbonilo, un grupo 1-fenil-5-tetrazolilo, un grupo 2-benzoxazolilo o por un grupo - - - - -

5.

-SO<sub>2</sub>OMe, en el que Me significa átomo de metal, preferentemente átomo de sodio o de potasio, o por un grupo - - - - -

-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en el que - - - - -

10.

R<sup>6</sup> significa un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo 4-metilfenilo, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxicarbonilamino con 1-4 átomos de carbono en la parte de alquilo o un agrupamiento de la fórmula general

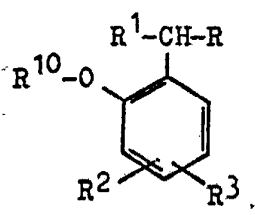
15.

R<sup>7</sup>-N=C-NH-R<sup>7</sup>, en la que - - - - -

R<sup>7</sup> está puesto por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono o por un grupo tolilo.

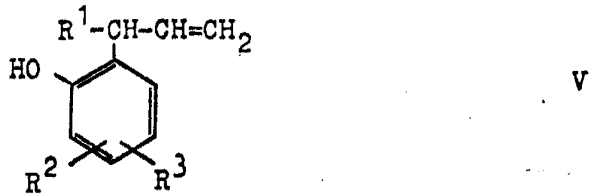
20.

2.- Procedimiento para fabricar derivados del ácido arilacético y, más particularmente, de fabricar compuestos de la fórmula general VIII - - - - -



VIII

en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>10</sup> es el mismo que en la reivindicación 1 y R significa un grupo vinilo o carboxilo, caracterizado por los derivados de hidroxilo de la fórmula general V - - - - -



5. en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, - - - - -  
se transforman - - - - -

a) con compuestos de la fórmula general VI - - - - -



en donde - - - - -

10. R<sup>5</sup> está puesto un grupo 1-fenil-5-tetrazolilo, un grupo 2-benzoxazolilo o por un grupo de la fórmula general -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en donde el significado de R<sup>6</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, e - - - - -

15. Y significa un átomo de halógeno, o - - - - -

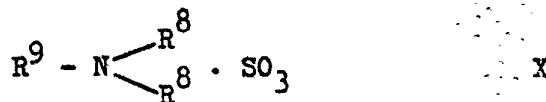
b) con fenilisocianato, o - - - - -

c) con compuestos de la fórmula general IX - - - - -



en donde el significado de  $R^7$  es el mismo que en la reivindicación 1, o - - - - -

d) con compuestos de la fórmula general X - - - - -



5. en donde - - - - -

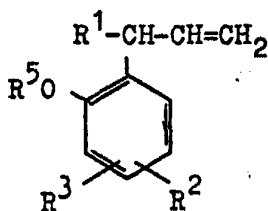
$R^8$  está puesto por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono y - - - - -

$R^9$  está puesto por un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono o un grupo fenilo, o - - - - -

10. e) con un complejo de piridina-trióxido de azufre, -

y se oxidan en caso deseado los compuestos obtenidos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo vinilo para formar compuestos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo carboxilo.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, para fabricar compuestos de la fórmula general XIII - - - - -



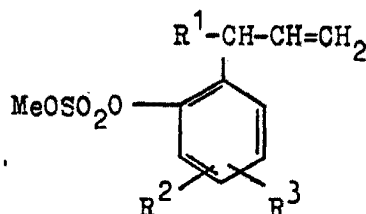
XIII

- los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, el significado de R<sup>5</sup> es el mismo que en la reivindicación 2, caracterizado porque, actuándose según la variante a), derivados de hidroxiarilo de la fórmula general V, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, se transforman en agua y/o disolventes orgánicos con metansulfonilcloruro, p-toluensulfonilcloruro, cloruro de ácido sulfamínico, cloruro del ácido N-benzoilsulfamínico o cloruro del ácido N-metoxi-carbonilsulfamínico. - - - - -
- 5.
- 10.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como disolvente piridina, acetona, metilencloruro o benceno. - - - - -

- 15.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en la presencia de bases inorgánicas u orgánicas. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 2, para fabricar compuestos de la fórmula general XVI - - - - -



XVI

- los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Me es el mismo que en la reivindicación 1, caracterizado porque, actuándose según la variante d), derivados de hidroxiarilo de la fórmula general V, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, se transforman con los complejos de trióxido de azufre de N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, trimetilamina en un disolvente orgánico y se trata la mezcla de reacción con la solución acuosa de una base inorgánica. - - - - -
- 5.
- 10.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la transformación se efectúa en la presencia de un excedente de base. - - - - -

- 8.- Procedimiento según la reivindicación 2, para fabricar compuestos de la fórmula general XVI, los cuales forman un círculo más estrecho de los compuestos de la fórmula general VIII, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Me es el mismo que en la reivindicación 1, caracterizado porque derivados de hidroxiarilo de la fórmula general V, en donde el significado de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es el mismo que en la reivindicación 1, se transforman en un disolvente orgánico con el complejo de trióxido de azufre de la piridina y se
- 15.
- 20.

trata a continuación la mezcla de reacción con la solución acuosa de una base inorgánica. - - - - -

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la transformación se efectúa en la presencia de un excedente de base. - - - - -

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 2, para fabricar compuestos de la fórmula general VIII que contienen como sustituyente R un grupo carboxilo, caracterizado porque compuestos de la fórmula general VIII, en donde el significado de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^{10}$  es el mismo que arriba y R está puesto por un grupo vinilo, se oxidan con permanganato potásico en la presencia de un disolvente orgánico. - - - - -

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque aparte del permanganato potásico también se utilizan metaperyodatos alcalinos, preferentemente metaperyodato sódico o potásico, como medios de oxidación. - - - - -

20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 10 y 11, caracterizado porque la oxidación se efectúa en la presencia de ácido acético y en la presencia de un catalizador transmisor de fase. - - - - -

13.- "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR DERIVADOS DEL ACIDO ARILACETICO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 22 MAYO 1979  
P.A. M. CURELL SUÑOL

*Curell*