



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00949**

(22) Data de depozit: **26.09.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.05.2013 BOPI nr. 5/2013

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ -
ICCF, CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

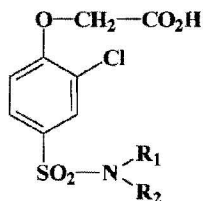
(72) Inventatori:
• PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;

• NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• PANTELI IRINA MINERVA,
STR. SPĂȚARU NICOLAE MILESCU
NR. 46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• ONISCU CORNELIU, STR. SF. LAZĂR
NR. 1B, BL. GHICA VODĂ, ET.2, AP.7, IAȘI,
IS, RO;
• ROBU TEODOR, ȘOS. PĂCURARI NR. 79,
BL. 476, ET. 4, AP. 5, IAȘI, IS, RO;
• TROFIN ALINA, ȘOS. ARCU NR. 53-55,
BL. T12, SC. A, ET. 2, AP. 11, IAȘI, IS, RO

(54) **NOI DERIVAȚI AI ACIDULUI
ORTO-CLORO-PARA-SULFONAMIDO- FENOXIACETIC ȘI
PROCEDEUL DE PREPARARE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați ai acidului orto- clor- para-sulfonamido-fenoxiacetic, cu proprietăți de erbicid, și la un procedeu pentru obținerea acestora. Derivații acidului orto-clor-para-sulfonamido-fenoxiacetic prezintă structura reprezentată prin formula generală I:



În care R₁ și R₂ reprezintă un heterociclu selectat dintre piperidină, piperazină, pirolidină sau morfolină, nesubstituite sau substituite. Procedeu conform invenției constă în hidroliza esterilor etilici corespunzători, ai acizilor orto-clor-para-sulfonamido-fenoxiacetic, în mediu bazic, în prezență de hidroxid de sodiu, la un raport molar ester: NaOH de 1:2,5, timp de 1 h.

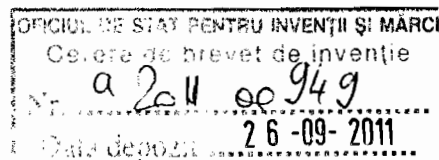
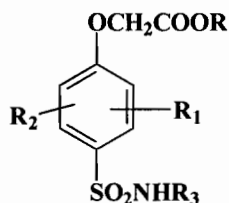
Revendicări: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



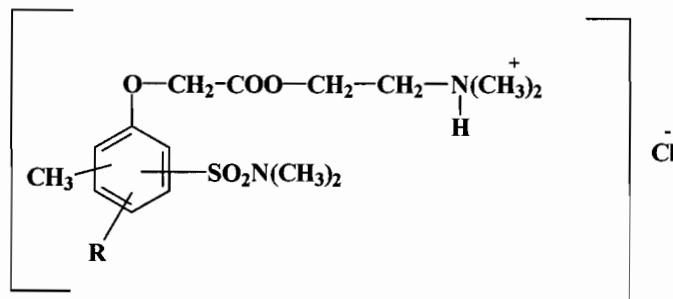
Inventia se refera la derivati ai acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic si la un procedeu de preparare al lor, utilizati ca produse chimice caracterizate prin efect erbicid sau regulator de crestere si auxinic sau ca intermediari in sinteza unor compusi cu actiune stimulatorie asupra sistemului nervos central.

Se cunosc saruri ale acizilor fenoxi acetici sulfonamidati, compusi cu proprietati biologice valoroase, ca stimulatori de crestere la plante [RO 109646]

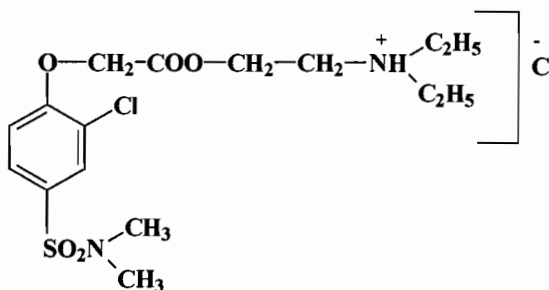


in care : R reprezinta ioni de litiu, sodiu, potasiu, amoniu, magneziu, R₁,R₂ reprezinta un atom de hidrogen, un atom de clor sau un radical metil in pozitiile *orto*, *meta* sau *para*, R₃ reprezinta un atom de hidrogen sau ioni de litiu, sodiu sau potasiu.

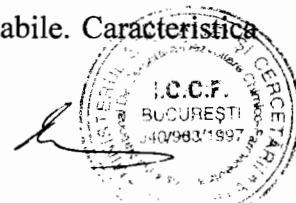
Se cunosc deasemenea acizii fenoxiacetici sulfonamidati, precum si sarurile, esterii, amidele si hidrazidele lor, care au prezentat activitate biologica ridicata. [RO 77264]



Se cunoaste esterul dietilaminoetilic al acidului 2-cloro-4-dimetilamido-sulfonil-fenoxiacetic, utilizat ca produs medicamentos cu actiune stimulatorie asupra sistemului nervos central, datorita efectului neurotropic [RO 103317]

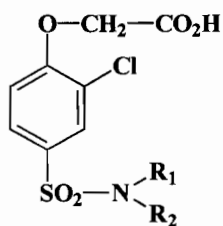


Sulfonamidele constituie astazi o clasa importanta de produse chimice caracterizate prin efect erbicid sau regulator de crestere si auxinic, prin lipsa toxicitatii pentru om, animale, albine, pesti si prin aceea ca sunt biodegradabile. Caracteristica



principala a sulfonamidelor o reprezinta faptul ca introducerea grupei sulfonamido intr-un nucleu aromatic sau heterociclic determina o scadere pronuntata a toxicitatii produselor si in corelare cu substituentii existenti in aceste nuclee determina gama larga de actiuni biologice.

Prezenta inventie largeste gama derivatilor acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic cu noi compusi care corespund formulei generale I:



I

in care R₁R₂ reprezinta un heterociclu: piperidina nesubstituita sau substituita, piperazina nesubstituita sau substituita, pirolidina nesubstituita sau substituita, morfolina nesubstituita sau substituita.

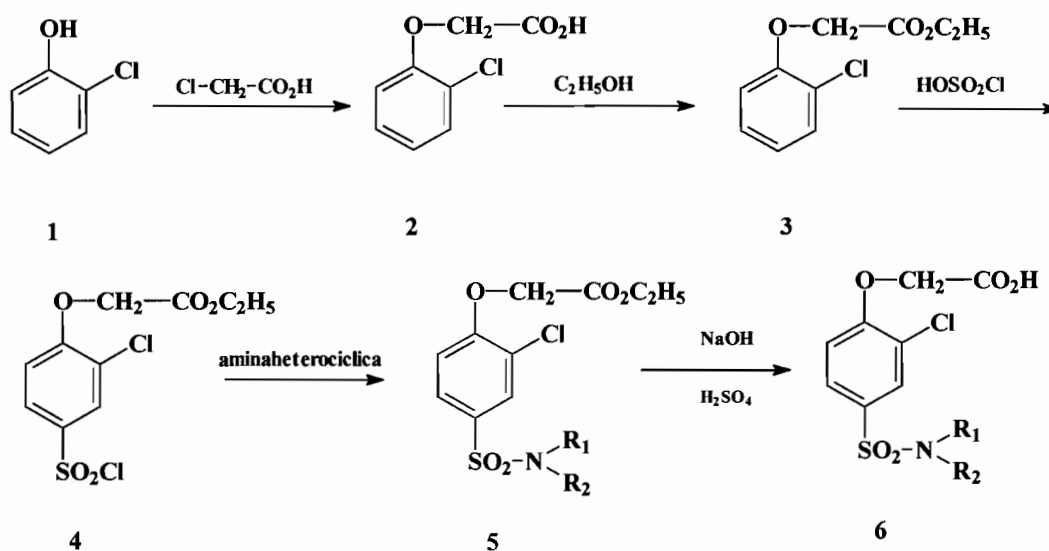
Acesti derivati se prepara conform Schemei de reactii Nr.1, schema ce implica urmatoarele faze:

- faza de obtinere a acizilor *orto*-cloro-fenoxiacetici (2) prin condensarea fenolatului de sodiu cu sarea de sodiu a acidului monocloroacetic, urmata de acidulare cu acid sulfuric.

- faza de esterificare a acizilor *orto*-cloro-fenoxiacetici (2) in cataliza acida;
- faza de clorosulfonare a esterilor (3);
- faza de condensare cu heterocicli cu generarea esterilor sulfonamidati (5).
- faza de hidroliza a esterilor sulfonamidati (5).



Schema Nr. 1



Exemplul 1. Sinteza acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic

0,5 Moli (64,28 g) *orto*-cloro-fenol se dizolva in 120 ml NaOH 20%, dupa care se adauga 0,7 moli(66,15 g) acid monocloracetic dizolvati in 145 ml apa. Se agita masa de reactie si se controleaza pH-ul solutiei care trebuie sa ramana intre 8,5-9,0 pe tot timpul regimului de reactie. Masa de reactie se mentine la reflux timp de 3 ore, dupa care se raceste la 20⁰C, se aciduleaza cu acid sulfuric 50%. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si se usuca. Se obtine acid *orto*-clorofenoxi acetic :p.t.⁰ 147,1-148,3⁰C; rand. 83%

C₈H₇ClO₃ : M= 186,5933 g/mol

Valori teoretice: C: 51,50% H: 3,78% Cl: 19,00%

Valori gasite : C: 51,24% H: 3,63% Cl: 18,90%

FT-IR(ATR in solid, v cm⁻¹): 3040 CH aromatic (nucleu fenilic), 1587,1522,1483 C=C nucleu fenilic, 1136,1086,1051 CH fenil, 1288 C-O(fenolic), 742 fenil *orto*-substituit, 1241, 1578, 1707, 1739, 1421, 1241, 937 COOH, 1444 CH₂ adiacent grupei COOH, 666 C-Cl



Exemplul 2 Sinteza esterului etilic al acidului orto-cloro-fenoxi acetic

Esterificarea acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic cu alcool etilic se realizeaza in cataliza acida omogena utilizand un raport molar alcool: acid organic de 1:10 la reflux, timp de 3 ore. Un amestec format din acid *orto*-cloro-fenoxi acetic (0,5 moli, 93,3 g), alcool etilic (143 ml,) acid sulfuric conc. (0,5 % fata de cantitatea de alcool) se incalzeste sub agitare si incalzire la reflux timp de 3 ore. La finalul regimului, amestecul de reactie se distila la vid pentru indepartarea alcoolului etilic in exces. Peste reziduul de la distilare se adauga o solutie de NaOH 1N, (pana la pH bazic), dupa care se filtreaza si se spala cu apa. Se obtine ester etilic al acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic : p.t.⁰ 29,7-30,7⁰C; p.f.⁰ 135-138⁰C (p=15-20 mmHg) rand. 88%,

C₁₀H₁₁ClO₃; M= 214,6469 g/mol

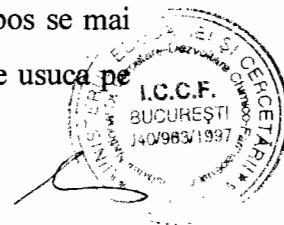
Valori teoretice: C: 55,96% H: 5,16% Cl: 16,52%

Valori gasite : C: 56,19% H: 5,01% Cl: 16,36%

FT-IR(ATR in solid, v cm⁻¹): 3064 CH nucleu fenilic, 1703,1590, 1479 C=C nucleu fenilic, 1136,1081,1041 CH nucleu fenilic, 747 fenil *orto*-substituit, 1281 C-O (fenolic), 1740, 1377, 1242 COOR, 1447 CH₂ adiacent grupei COOR, 682 C-Cl.

Exemplul 3. Sinteza esterului etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic

Esterul etilic al acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic este supus reactiei de clorosulfonare prin tratare cu acid clorsulfonic. Reactia se realizeaza cu un exces de acid clorsulfonic folosind un raport molar acid clorsulfonic: ester fenoxiacetic de 4,5:1. Peste o solutie de ester etilic al acidului *orto*-clor-fenoxi acetic 0,09 moli (19,39 g) in 200 ml cloroform racita pe baie de gheata la 0⁰C, se adauga sub agitare 0,405 moli (27 ml) acid clorsulfonic, cu o astfel de viteza incat temperatura din masa de reactie sa nu depaseasca 5-6⁰C. Dupa adaugarea esterului se continua agitarea la rece timp de 30 minute, apoi se ridica treptat temperatura masei de reactie pana la 32-35⁰C si se mentine la aceasta temperatura timp de 2 ore. In final masa de reactie se raceste la 15-20⁰C, dupa care se toarna, in fir subtire, peste un amestec apa-gheata. Sulfoclorura esterului 2-cloro-fenoxi acetic se extrage cu cloroform (200 ml). Stratul apos se mai extrage de 2 ori cu cloroform. Solutiile organice reunite se spala cu apa, se usuca pe



sulfat de sodiu anhidru si concentreaza la vid. Produsul brut obtinut se recrystalizeaza din alcool etilic. Se obtine esterul etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil fenoxi : p.t.⁰ 67,1-68,7⁰C; rand. 60%,

C₁₀H₁₀Cl₂SO₅ : M= 313,15 g/mol

Valori teoretice: C: 38,35% H: 3,22% Cl: 22,64% S: 10,24%

Valori gasite : C: 88,63% H: 2,96% Cl: 22,43% S: 10,15%

FT-IR (ATR in solid, ν cm⁻¹): benzi specifice substitutiei 1,2,4 din nucleul aromatic sulfoclorurat la 845 cm⁻¹ si 891 cm⁻¹;benzi specifice vibratiei simetrice respectiv asimetrice a gruparii SO₂ din functia clorosulfonamidica la 1170 cm⁻¹ respectiv 1379 cm⁻¹

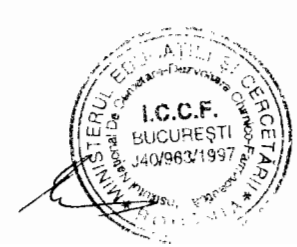
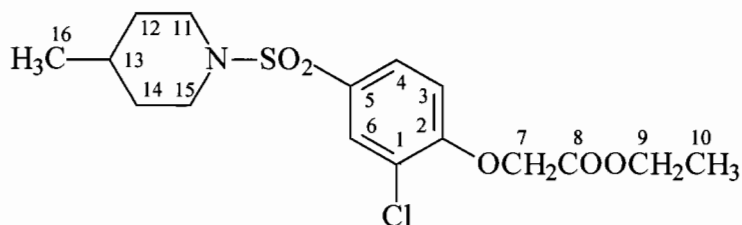
Exemplul 4. Sinteza 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetatului de etil

Peste o solutie formata din ester etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic (0,01 moli, 3, 13 g) in diclormetan (40 ml) racita pe gheata la 0⁰C se adauga 4-metil-piperidina (0,04 moli, 3,97 g, 4,82 ml). Masa de reactie se agita la 0⁰C timp de 2 ore, dupa care se ridica temperatura la 30⁰C si se mai agita in continuare la aceeasi temperatura timp de 2 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se toarna peste 100 ml apa. Straul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Solutiile organice reunite se spala cu apa se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se concentreaza la roatavapor. Produsul brut se purifica din alcool etilic cand se obtine 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetat de etil p.t.⁰ 118,1-119⁰C; rand. 78 %,

C₁₆H₂₂ClNSO₅ M=375,8648g/mol

Valori teoretice: C: 51,13% H: 5,90% Cl: 9,43% N: 3,73% S: 8,53%

Valori gasite : C: 51,26% H: 5,63% Cl: 9,54% N: 4,02% S: 8,77%



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.79(d, 1H, H-6, 2.4); 7.60(dd, 1H, H-4, 2.4, 8.7); 6.90(d, 1H, H-3, 8.7); 4.78(s, 2H, H-7); 4.29(q, 2H, H-9, 7.2); 3.72(m, 2H, H-11_{eq}, H-15_{eq}, $^{\text{gem}}J(\text{H}^{11\text{eq}}-\text{H}^{11\text{axial}})=^{\text{gem}}J(\text{H}^{15\text{eq}}-\text{H}^{15\text{axial}})=11.9$ Hz); 2.28(td, 2H, H-11_{ax}, H-15_{ax}, $^{\text{gem}}J(\text{H}^{11\text{eq}}-\text{H}^{11\text{axial}})=^{\text{gem}}J(\text{H}^{15\text{eq}}-\text{H}^{15\text{axial}})=11.9$ Hz, $^3J(\text{H}^{11\text{ax}}-\text{H}^{12\text{ax}})=11.9$ Hz, $^3J(\text{H}^{11\text{ax}}-\text{H}^{12\text{eq}})=2.2$ Hz); 1.68(m, 2H, H-12_{eq}, H-14_{eq}); 1.30(t, 3H, H-10, 7.2); 1.29(m, 3H, H-12_{ax}, H-14_{ax}, H-13); 0.92(d, 3H, H-16, 6.5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 167.54(C-8); 156.74(C-2); 130.37(C-5); 129.99(C-6); 127.66(C-4); 124.03(C-1); 112.91(C-3); 66.09(C-7); 61.83(C-9); 46.42(C-11, C-15); 33.34(C-12, C-14); 30.11(C-13); 21.44(C-16); 14.14(C-10).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3073w; 2961w; 2918m; 2872w; 2843w; 1754s; 1585m; 1508m; 1480m; 1444w; 1386m; 1335m; 1309m; 1245w; 1197s; 1161vs; 1087vs; 1049m; 1021w; 925m; 844w; 810w; 729m; 710m; 653w; 597m; 555w.

Exemplul 5. Sinteza 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetatului de etil

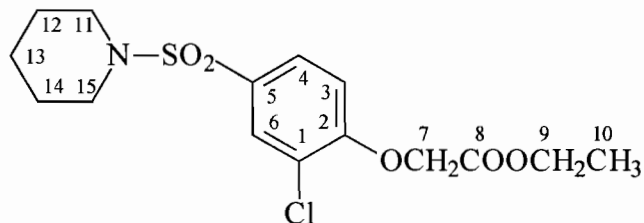
Peste o solutie formata din ester etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic (0,01 moli, 3, 13 g) in diclormetan (40 ml) racita pe gheata la 0°C se adauga piperidina (0,04 moli, 3,44 g, 3,99 ml). Masa de reactie se agita la 0°C timp de 2 ore, dupa care se ridica temperatura la 30°C si se mai agita in continuare la aceeași temperatura timp de 2 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se toarna peste 100 ml apa. Straul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Solutiile organice reunite se spala cu apa se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se concentreaza la roatavapor. Produsul brut se purifica din alcool etilic cand se obtine 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetat de etil : p.t.⁰ 104,6-106,1⁰C; rand. 93 %,

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNSO}_5$ $M=361,838$ g/mol

Valori teoretice: C: 49,79% H: 5,57% Cl: 9,80% N: 3,87% S: 8,86%

Valori gasite : C: 49,85% H: 5,35% Cl: 9,90% N: 4,21% S: 8,98%





$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.79(d, 1H, H-6, 2.2); 7.60(dd, 1H, H-4, 2.2, 8.7); 6.90(d, 1H, H-3, 8.7); 4.78(s, 2H, H-7); 4.29(q, 2H, H-9, 7.3); 2.99(m, 4H, H-11, H-15); 1.65(qv, 4H, H-12, H-14, 5.7); 1.44(m, 2H, H-13); 1.31(t, 3H, H-10, 7.3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 167.56(C-8); 156.75(C-2); 130.35(C-5); 129.98(C-6); 127.67(C-4); 124.04(C-1); 112.91(C-3); 66.09(C-7); 61.84(C-9); 46.95(C-11, C-15); 25.17(C-12, C-14); 23.48(C-13); 14.15(C-10).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 2988w; 2942m; 2853w; 2837w; 1754s; 1586m; 1481m; 1442m; 1379m; 1361w; 1338s; 1309m; 1281m; 1204vs; 1167vs; 1159vs; 1085vs; 1050m; 1018m; 923s; 900w; 846m; 816m; 720m; 706m; 654w; 608m; 596m; 554w.

Exemplul 6. Sinteza acidului 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonyl]fenoxi acetic (A-1C)

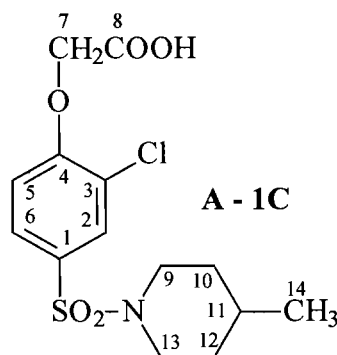
Peste o solutie formata din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N si 25 ml apa se adauga 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonyl]-fenoxi acetat de etil (0,02 moli, 7,5 g). Masa de reactie se incalzeste la reflux timp de o ora, dupa care se adauga carbune activ si se filtreaza. Solutia racita la 20-25 $^{\circ}$ C se aciduleaza (pH 2) cu o solutie de acid sulfuric 10 % si se extrage cu clorura de metilen (2 x 50ml). Stratul organic separat se spala cu 50 ml apa, apoi se usuca pe sulfat de sodiu anh. si se concentreaza la evaporatorul rapid. Produsul brut se dizolva in 50 ml etanol, se concentraza la sec, cand se formeaza acidul 2-cloro-[(4'-metil-piperidino)-sulfonyl]-fenoxi acetic (A-1C) p.t. 159,1-160,2 $^{\circ}$ C, rand. 79 %,

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNSO}_5$ $M=347,8112$ g/mol

Valori teoretice: C: 48,35% H: 5,22 % Cl: 10,19% N: 4,03% S: 9,22 %

Valori gasite : C: 48,24% H: 5,20 % Cl: 10,17 % N: 4,01% S: 9,30%





$^1\text{H-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm, J Hz): 7.73(d, 1H, H-6, 2.4); 7.64(dd, 1H, H-4, 2.4, 8.6); 7.26(d, 1H, H-3, 8.6); 4.95(s, 2H, H-7); 3.60(m, 2H, H-11 $_{\text{eq}}$, H-15 $_{\text{eq}}$, $^{\text{gem}}J(\text{H}^{11\text{eq}}-\text{H}^{11\text{axial}}) = ^{\text{gem}}J(\text{H}^{15\text{eq}}-\text{H}^{15\text{axial}}) = 11.5$ Hz); 2.22(td, 2H, H-11 $_{\text{ax}}$, H-15 $_{\text{ax}}$, $^{\text{gem}}J(\text{H}^{11\text{eq}}-\text{H}^{11\text{axial}}) = ^{\text{gem}}J(\text{H}^{15\text{eq}}-\text{H}^{15\text{axial}}) = 11.5$ Hz, $^3J(\text{H}^{11\text{ax}}-\text{H}^{12\text{ax}}) = 11.5$ Hz, $^3J(\text{H}^{11\text{ax}}-\text{H}^{12\text{eq}}) = 2.2$ Hz); 1.65(m, 2H, H-12 $_{\text{eq}}$, H-14 $_{\text{eq}}$); 1.12(dt, 2H, H-12 $_{\text{ax}}$, H-14 $_{\text{ax}}$, $^{\text{gem}}J(\text{H}^{12\text{ax}}-\text{H}^{12\text{eq}}) = ^{\text{gem}}J(\text{H}^{14\text{ax}}-\text{H}^{14\text{eq}}) = 12.7$ Hz, $^3J(\text{H}^{14}-\text{H}^{13}) = ^3J(\text{H}^{14}-\text{H}^{15}) = 3.9$ Hz); 1.29(m, 1H, H-11); 0.85(d, 3H, H-16, 6.5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm): 169.05(C-8); 156.57(C-4); 128.88(C-2); 128.74(C-1); 128.02(C-6); 121.93(C-3); 115.95(C-5); 65.34(C-7); 46.03(C-9, C-13); 32.81(C-10, C-12); 29.19(C-11); 21.28(C-14).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 2952m; 2927m; 2857m; 2841m; 2736w; 2583bb; 1740vs; 1711m; 1584m; 1487m; 1467m; 1451m; 1434s; 1388w; 1352m; 1335s; 1301m; 1285m; 1246vs; 1163vs; 1107s; 1092m; 1079s; 1046s; 993w; 965w; 921s; 890m; 861m; 815m; 792w; 767w; 718s; 647w; 653m; 618s; 569s; 497m.

bb – broad band

Exemplu 7. Sinteza Acidului 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic (A-1D)

Peste o solutie formata din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N si 25 ml apa se adauga 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetat de etil (0,02 moli, 7,24 g). Masa de reactie se incalzeste la reflux timp de o ora, dupa care se adauga carbune activ si se filtreaza. Solutia racita la 20-25 $^{\circ}\text{C}$ se aciduleaza (pH 2) cu o solutie de acid sulfuric 10 % cand precipita acidul 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic (A-1D). p.t.187,5-189,3 $^{\circ}\text{C}$, rand. 66 %,

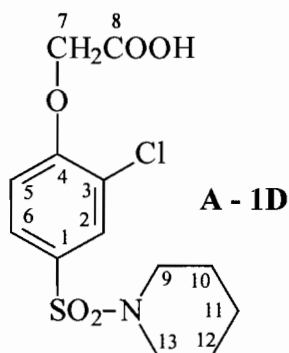
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNSO}_5$ $M = 333,7844$ g/mol



28

Valori teoretice: C: 46,78 % H: 4,83 % Cl: 10,62 % N: 4,20 % S: 9,60 %

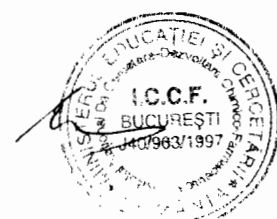
Valori gasite : C: 46,14 % H: 4,88 % Cl: 10,63 % N: 4,27 % S: 9,73%



$^1\text{H-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm, J Hz): 7.73(d, 1H, H-6, 2.4); 7.64(dd, 1H, H-4, 2.4, 8.6); 7.26(d, 1H, H-3, 8.6); 4.95(s, 2H, H-7); 2.89(bt, 4H, H-9, H-13, 5.4); 1.54(m, 4H, H-10, H-12); 1.37(m, 2H, H-11).

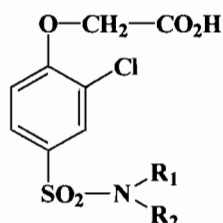
$^{13}\text{C-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm): 169.04(C-8); 156.57(C-4); 128.88(C-2); 128.61(C-6); 128.03(C-6); 121.92(C-3); 113.92(C-5); 65.34(C-7); 46.54(C-9, C-13); 24.64(C-10, C-12); 22.76(C-11).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 2949m; 2864m; 2792m; 2728w; 2576bb; 1774s; 1708m; 1582m; 1480m; 1441s; 1386w; 1330s; 1273m; 1241vs; 1158vs; 1101s; 1077s; 1053m; 925s; 890m; 860m; 810w; 766w; 714s; 676w; 651m; 607m; 568s.



REVENDICARI

1. Derivatii acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic, **caracterizati prin aceea ca** prezinta urmatoarea structura chimica corespunzatoare formulei generale I



I

in care R₁R₂ reprezinta un heterociclu: piperidina nesubstituita sau substituita, piperazina nesubstituita sau substituita, pirolidina nesubstituita sau substituita, morfolina nesubstituita sau substituita.

2. Derivat al acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este acidul acidul 2-cloro-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxiacetic (A-1C)

3. Derivat al acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este acidul acidul 2-cloro-(piperidino-sulfonil)-fenoxiacetic (A-1D)

4. Procedul de preparare a derivatilor *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca** reactia de hidroliza a esterilor etilici ai acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic are loc in mediu bazic (in prezenta hidroxidului de sodiu), la un raport molar intre reactanti ester: NaOH: 1:2,5, la reflux, timp de o ora.

