

no/

Caso: 8458

293955

19 NOV



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-  
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de derivados de ácido  
acético sustituido "

-----:oOo:-----

M e m o r i a      D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de ácidos  
 $\beta$ -(sustituto-tio)-acilfenoxiacéticos y  $\beta$ -(sustituto-tio)-



acilfenilmercaptoacéticos y a sus correspondientes sales, ésteres y amidas, del tipo ilustrado por la fórmula de estructura representada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R se elige del grupo consistente en el radical representado por la Fórmula 2, donde  $n$  es cero o uno, y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , A, B y X tienen los significados que se indican a continuación;

5

un alquilo, especialmente levialquilo, no sustituido, o con uno o varios sustitutos elegidos entre

10

hidroxilo;  
 carboxilo o un éster o una amida del mismo;  
 tiocarbamoilo;  
 amino sustituido, especialmente acilamino, derivado, por ejemplo, de un ácido carboxílico alifático, o de un ácido benzoico simple o sustituido;  
 fenilo simple o sustituido, por ejemplo, con uno o varios grupos carboxilo;

15

20

un levialquenilo;  
 un cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares;  
 un arilo mononuclear, con preferencia fenilo, no sustituido, o con uno o varios sustitutos elegidos entre

25

carboxilo o ésteres o amidas del mismo;  
 halógenos y halogenoides, o sea cloro, bromo, yodo, fluor, triclorometilo, trifluorometilo y análogos;  
 levialquilo;  
 levialcoxilo;

30

un levialconoilo o tioalcanoilo, y  
 un benzoilo en el que la fracción fenilo puede estar no sustituida o sustituida como queda descrito para el sustituto arilo mononuclear;

35

$R^1$  se elige del grupo constituido por



293955

hidrógeno;

un grupo levialifático de cadena recta o ramificada, simple o sustituido con uno o varios grupos

5

alquilo;  
amino, en particular sustituido,  
halogenoide,  
carboxilo simple o sustituido,  
alquiltio;

10

arilo simple o sustituido, especialmente mononuclear, como fenilo, halofenilo, levialquilfenilo y levialcoxifenilo,

15

ariltio, y heterocíclico, especialmente piperidino, 1-pirrolidinilo, morfolino y similares;

un grupo arilo, especialmente fenilo, donde la fracción aril(fenilo) puede ser simple o sustituida, por ejemplo, con un radical levialquilo, halógeno o levialcoxilo;

20

R<sup>2</sup> se elige del grupo compuesto de hidrógeno;

radicales halógenos o halogenoides;

hidroxilo;

levialifáticos, levialifaticooxi o levialifático-

25

tio, de cadena recta o ramificada, saturados o no, simples o sustituidos con uno o varios grupos

30

alquilo;  
amino, en particular sustituido,  
halogenoide,  
carboxilo simple o sustituido,  
alquiltio;

35

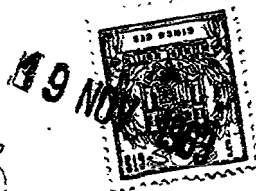
arilo simple o sustituido, especialmente mononuclear, como fenilo, halofenilo, levialquilfenilo y levialcoxifenilo,

ariltio, heterocíclico, especialmente piperidino, 1-pirrolidinilo, morfolino y similares;

aliciíclicos simples o sustituidos con un grupo

40

levialquilo, por ejemplo;



233955

arilo o ariloxi, especialmente fenilo o fenoxi, donde la fracción aril(fenilo) puede ser simple o sustituida, por ejemplo, con un grupo levialquilo, halógeno o levialcoxilo;

5

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> pueden representar respectivamente el mismo o distinto grupo, elegido entre hidrógeno;

halógeno o halogenoide;

radical levialifático de cadena recta o ramificada;

10

radical levialifaticooxi de cadena recta o ramificada; p.ej., levialcoxilo simple o sustituido, como carboxialcoxilo y similares;

hidroxilo ligado a las posiciones 2 ó 6;

nitro;

15

acilamino;

o donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> pueden estar además unidos, para formar, con los carbonos del anillo a los cuales están ligados, un anillo carboxílico de cinco o seis miembros;

20

A representa oxígeno o azufre, que puede estar en forma oxidada, como sulfoxido o sulfona;

B representa  $\text{=CH}_2\text{=}$ ;

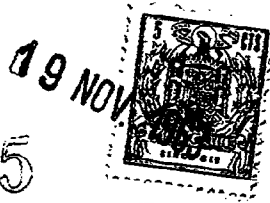
X representa

25

hidroxilo (oxhidrilo) o sales de los ácidos resultantes, o sea sales metálicas, especialmente sodio, potasio, calcio y análogos, o aminosales; alcóxilo simple o sustituido con grupos dialifaticoamino y similares;

30

amino, como un grupo de estructura  $\text{=NR}^7\text{R}^8$ , donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes, alifático simple o sustituido, o aromático simple o sustituido;



293955

especialmente fenilo sustituido; o bien R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden unirse para formar, con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, un radical cíclico con uno o más átomos diferentes, por ejemplo, piperidino, 1-pirrolidinilo y análogos; hidracino, mejor sustituido, y con ventaja, un 2,2-dilevialquilhidracino.

5

En las definiciones que anteceden, y en las reivindicaciones, el término halógeno comprende grupos halogenoides, y representa cloro, bromo, yodo, fluor, halometilos, especialmente triclorometilo, trifluorometilo y análogos. Asimismo, en las definiciones anteriores y en las reivindicaciones, el término amino ha de entenderse que abarca grupos amino primarios, secundarios y terciarios, incluso aminas en las que el átomo de nitrógeno está incorporado a un anillo como los de piperidino, 1-pirrolidinilo, morfolino, 4-levialquilpiperazinilo y análogos, así como sus sales utilizables en farmacia.

10

15

Los compuestos obtenidos según este invento poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas, y por ello son útiles para el tratamiento de muchas dolencias resultantes de una retención excesiva de electrolitos, como ademas y similares.

20

Los compuestos según este invento que han resultado poseer propiedades natriuréticas especialmente buenas, presentan la estructura representada por la Fórmula 3, donde Alk expresa un grupo levialquilo, especialmente metilo, etilo, propilo o isopropilo;

25

R es: 1) un ácido aminolevialcanoico, y especialmente el grupo 2-amino-2-carboxietilo;

30



293955

- 2) un grupo levialquilo, y particularmente un levialquilo de cadena ramificada, como isopropilo;
- 3) un grupo fenil-levialquilo, y en particular bencilo;
- 4) 2-(~~gamma-L~~-glutamil)-2-(N-carboximetil-carbamoil)-etilo;

X es: halógeno, halógenoide o levialquilo, especialmente cloro o metilo; e

Y es: hidrógeno, halógeno, halógenoide o levialquilo, especialmente hidrógeno, cloro o metilo.

Debe advertirse que las dosis de estos nuevos compuestos variarán dentro de un amplio margen, según la edad y el peso del paciente en tratamiento, la dolencia considerada y la potencia relativa del diurético elegido. Por ello es posible elaborar tabletas, píldoras, cápsulas y similares, que contengan, por ejemplo, de unos 25 a 500 mg. o más de principio activo, para el ajuste sintomático de las dosis a cada paciente. Estas dosis parecen estar muy por debajo de la tóxica de los nuevos compuestos de este invento.

Estos compuestos se preparan por la reacción expresada por la Fórmula 4.

Según este esquema de reacción, el mercaptán R-SH se hace reaccionar con el ( $\alpha$ -alquilidenacil)-fenoxi- o fenilmercaptoderivado de un ácido carboxílico. La reacción se efectúa ventajosamente con poco calor, suficiente para fundir los cuerpos que intervienen. Al enfriar, se obtiene el producto, generalmente sólido. Si el mercaptán,



R-SH, es volátil, se emplea un exceso, a fin de que en el lugar de la reacción sea suficiente para proporcionar un rendimiento sustancial de producto. No es necesario calentar la mezcla reaccionante cuando el mercaptán y el

5  $\alpha$ -alquilidenacilcompuesto reaccionan con facilidad. En general, la reacción es factible con disolvente o sin él, con calor o sin calentar.

Alternativamente, cuando cada uno de los cuerpos que reaccionan es soluble en solución de bicarbonato sódico, pueden disolverse en éste por separado, combinarse las

10 soluciones, y dejarlas en reposo, mejor a temperatura ambiente, hasta que termine virtualmente la reacción.

Si el mercaptán, R-SH, no es soluble en solución de bicarbonato sódico, se añade a la solución en esta sal del  $\alpha$ -alquilidenacilcompuesto, y la mezcla reaccionante se agita o sacude hasta que se forme el producto soluble y

15 desaparezca todo o casi todo el mercaptán insoluble.

Cuando el producto de reacción contiene un grupo básico, como un amino, se aísla acidificando la mezcla reaccionante, evaporando hasta sequedad, y separando el pro-

20 ducto de sales inorgánicas mediante extracción con un disolvente orgánico. Si el producto no tiene más que grupos ácidos, se separa al acidificar la mezcla de reacción.

Los mercaptanes de partida son conocidos, y pueden adquirirse del comercio o prepararse por métodos descritos en la bibliografía.

25

Los  $\alpha$ -metilenacilfenoxi- y  $\alpha$ -metilenacilfenil-mercaptoderivados de ácidos carboxílicos orgánicos, y especialmente de ácidos monocarboxílicos, empleados en la anterior reacción, pueden prepararse por varios métodos,

30



293955

algunos de los cuales se reproducen a continuación.

Preparación de ácidos  $\alpha$ -alquilidenacilfenoxiacéticos (X)

5 El esquema de reacción representado por las Fórmulas 5 muestra que los ácidos  $\alpha$ -alquilidenacilfenoxiacéticos (X) se pueden preparar a partir de los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII), por dos métodos, cuya elección depende principalmente de que  $Z = H$  o de que  $Z = CH_3$  o  $CH_2$ -alquilo.

10 Si  $Z = H$ , los ácidos acilfenoxiacéticos saturados (VII) se convierten en los ácidos  $\alpha$ -metilénacilfenoxiacéticos (X) preparando primero el derivado de Mannich (VIII), que, por tratamiento con bicarbonato sódico, se convierte en el compuesto buscado (X).

15 El derivado de Mannich se prepara ventajosamente haciendo reaccionar el acilcompuesto saturado (VII) con una sal de una amina secundaria, como una dilevialquilamina, o con una sal de una amina cíclica, como piperidina, morfolina y similares, en presencia de formaldehído o paraformaldehído. El tratamiento de la sal de Mannich con  
20 una base tal como carbonato sódico acuoso, o mejor bicarbonato sódico, con calor o sin él, da el acilcompuesto no saturado que interesa (X).

25 La deshidrohalogenación de ácidos  $\alpha$ -bromoacilfenoxiacéticos de cadena ramificada asimétrica en los que el carbono alfa del grupo acilo lleva también dos alquilsustitutos, se desarrolla de modo que se introduce insaturación en la cadena más larga si uno de los grupos  $\alpha$ -alquilo es un metilo, y sólo se obtiene un producto. Si el carbono alfa está asimétricamente sustituido, y los  
30 grupos son etilo o mayores, el doble enlace se formará

3955



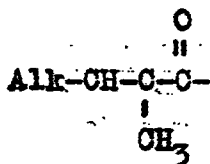
indistintamente en una u otra cadena, pero los isómeros formados pueden separarse a menudo. Si el carbono alfa se sustituye simétricamente con grupos etilo o mayores, sólo se obtendrá un producto no saturado.

5 Si Z = CH<sub>3</sub>, o particularmente Z = CH<sub>2</sub>-alquilo, el ácido acilfenoxiacético saturado (VII) se convierte en el compuesto insaturado (X) halogenando el compuesto VII y tratando luego el compuesto halogenado (IX) con un deshidrohalogenante. Este procedimiento es útil sobre todo

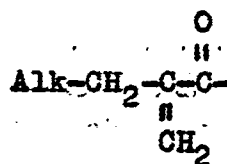
10 cuando el acilfenoxi- o acilfenilmercaptoderivado saturado (VII) tiene la estructura R<sup>2</sup> = Z = CH<sub>3</sub>. El acilcompuesto saturado (VII) se broma ventajosamente para obtener el compuesto IX, que se convierte luego en compuesto X por tratamiento con un deshidrohalogenante, con preferencia bromuro de litio o cloruro de litio en dimetilfor-

15 mamida, o acetato argéntico o fluoruro argéntico en benceno, y similares. Si en el precitado material de partida VII, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, y Z = etilo o un grupo alquilo superior, el producto predominante (X-A en la fórmula) tendrá el enlace doble en la cadena más larga; el compuesto isómero (X-B

20 en la fórmula) es generalmente el menor.



X-A

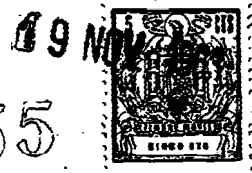


X-B

De manera análoga, si en el referido material de partida, R<sup>2</sup> y Z no son idénticos, y consisten en un grupo etilo o alquilo superior, el grupo predominante tendrá en general



293955



El segundo método, más largo, es de utilidad más amplia. El fenol (I) se convierte en el anisol (o fenetol) correspondiente (II) por procedimientos conocidos, p.ej., reacción con sulfato de dimetilo o de dietilo en presencia de una base, como hidróxido sódico o potásico. El anisol (II) (o fenetol), se hace reaccionar luego con el haluro de acilo,  $R^2\text{CHCOCl}$ , en presencia de cloruro de aluminio anhidro y de un disolvente como ligroína o disulfuro de carbono. El acilanisol (III) (o acilfenetol) se convierte luego en el correspondiente acilfenol (IV) por tratamiento subsiguiente con más cloruro de aluminio en un disolvente como heptano.

Seguidamente, el acilfenol (IV) se convierte en el ácido acilfenoxiacético saturado (VII), por reacción con un ácido alifático (con preferencia ácido cloroacético), en presencia de hidróxido sódico o potásico.

Alternativamente, el compuesto VII se puede preparar a partir del compuesto IV por un procedimiento en dos etapas: el acilfenol (IV) se trata con una suspensión de hidruro sódico en éter etilendimetílico o glime (o de etóxido sódico en etanol), y sigue la reacción con un éster de ácido haloalifático, como bromoacetato de etilo, para formar un éster de ácido acilfenoxiacético (V). La hidrólisis del éster V con una base acuosa o alcohólica produce el compuesto VII.

Aunque, por simplificar, el esquema de reacción que ilustra la preparación de los ácidos  $\alpha$ -alquilidena-cil-fenoxiacéticos muestra la de para-acilfenoxiacéticos, los métodos aquí ilustrados y descritos sirven también para obtener los otros isómeros de posición. Pero a veces conviene más preparar los orto-isómeros por el ajuste de



293955

Fries expuesto seguidamente. Los radicales R en las estructuras que siguen están ligados al núcleo fenílico dejando una de las posiciones orto sin sustituir.

Preparación de ácidos  $\alpha$ -( $\alpha$ -alquilidenacil)-fenoxiacéticos (VII).

5

De conformidad con el reajuste de Fries representado en las Fórmulas 6, primero se esterifica el fenol (I) por reacción con el haluro de acilo,  $R^2\text{CHCOCl}$ , para formar el correspondiente éster fenólico (VII), que se reajusta a orto-acilfenol (IVa) al calentar con cloruro de aluminio. La conversión del orto-acilfenol (IVa) en el ácido orto-acilfenoxiacético buscado (VIIa),

10

a) por tratamiento con ácido cloroacético en presencia de una base, o

15

b) por reacción de IVa con hidruro o alcóxido sódico, seguida de reacción con un éster de ácido haloacético, para formar Va, que se hidroliza a VIIa,

sigue en sustancia las mismas técnicas antes descritas para convertir IV en VII, o IV en V y VII. Aunque el reajuste de Fries es útil sobre todo para preparar los orto-isómeros, sirve también para obtener los para-isómeros.

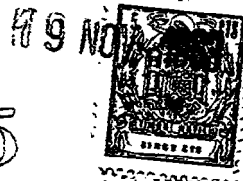
20

Los procedimientos descritos para preparar ácidos  $\alpha$ -alquilidenacilfenoxialifáticos pueden adaptarse en general para preparar asimismo los ácidos  $\alpha$ -alquilidenacilfenilmercaptoalifáticos.

25

Aunque la exposición que precede bosqueja métodos generales de preparación de los nuevos compuestos según este invento, debe entenderse que los ya descritos, y los consignados en los siguientes ejemplos, ilustran simplemente los utilizables, y no limitan en modo alguno el invento a los métodos o compuestos específicamente descritos.

30



La expresión "compuesto de Mannich" empleada en los ejemplos que siguen, se refiere a las sales de las bases de Mannich preparadas por una operación descrita en cada uno de los ejemplos. En éstos se han corregido todos los puntos de fusión, y no los de ebullición. Los puntos de fusión de algunos de los compuestos son difíciles de definir, pues se descomponen dentro de un amplio margen.

Los siguientes procedimientos ilustran la preparación de los ácidos ( $\alpha$ -alquilidenacil)-fenoxiacéticos de partida utilizados para obtener los nuevos compuestos de este invento.

PROCEDIMIENTO 12..- Preparación de ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

Fase A. Preparación de ácido 3-cloro-4-butiril-fenoxiacético.

En un matraz de cuatro bocas y 1 litro de capacidad, provisto de agitador, embudo cuentagotas, condensador de reflujo y termómetro interno, se pone cloruro de aluminio (217 g., 1,625 moles) y disulfuro de carbono (400 ml.). Se añade en porciones ácido 3-clorofenoxiacético (93,3 g. 0,5 mol.), agitando, y luego, a gotas y agitando, cloruro de n-butirilo (66,6 g. 0,625 mol.), durante media hora, a unos 22-26°C. Después de agitar una hora a temperatura ambiente, el matraz de reacción se pone en un baño de agua, y se mantiene la temperatura a 50°C. durante tres horas. Luego se decanta el disulfuro de carbono, y el producto gomoso obtenido se agrega a una mezcla de hielo (1 kg.) y ácido clorhídrico concentrado (100 ml.). Se separa un sólido, que se disuelve en solu-

293955



5 ción saturada de bicarbonato sódico (1,5 litros). Se filtra la solución, y el filtrado amarillo diáfano obtenido se acidifica con ácido clorhídrico. El aceite amarillo separado se solidifica lentamente, y el sólido resultante funde a 76-85°C. Después de recrystalizar en benceno, se obtienen 66,7 g. (51%) de ácido 3-cloro-4-butiril-fenoxiacético, p.fus. 89-90°C.

Análisis para  $C_{12}H_{13}ClO_4$ :

Calculado: C, 56,15; H, 5,10; Cl, 13,81.

10 Hallado: C, 56,24; H, 5,43; Cl, 13,57.

Fase B. Preparación de clorhidrato de ácido 3-cloro-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butiril-fenoxiacético.

15 En un matraz redondo de 100 ml. provisto de tubo de salida adecuado para succión intermitente, se calienta una mezcla íntima de ácido 3-cloro-4-butiril-fenoxiacético (5,12 g. 0,02 mol.), paraformaldehído (0,7 g. 0,022 mol.), clorhidrato de dimetilamina seco (1,78 g. 0,02 mol.) y ácido acético (4 gotas), en baño de vapor, durante hora y media, aplicando entretanto succión cinco o

20 seis veces, a intervalos de un minuto. Al enfriar, se obtiene un sólido que, triturado con acetona, da el producto en forma de un sólido blanco. Por recrystalización en acetonitrilo y en isopropanol, se obtiene clorhidrato de ácido 3-cloro-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butiril-fenoxiacético, p.fus. 127-129°C.

25 Análisis para  $C_{15}H_{20}ClNO_4 \cdot HCl$ :

Calculado: C, 51,44; H, 6,04; Cl, 20,25.

hallado: C, 51,32; H, 5,90; Cl, 20,19.



Fase C. Preparación de ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

5 El compuesto de Mannich obtenido como se describe en la fase B se disuelve en 25 ml. de agua, y la solución se alcaliniza débilmente por adición de otra de bicarbonato sódico al 10%. La solución resultante se calienta unos 25 minutos en un baño de vapor, se enfría, y se acidifica con ácido clorhídrico 6n, para obtener 69% de producto crudo, p.fus. 108-109,5°C. La recristalización en 10 una mezcla de ciclohexano y benceno da ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético, en forma de cristales incoloros, p.fus. 109-111°C.

Análisis para  $C_{13}H_{13}ClO_4$ :

Calculado: C, 58,11; H, 4,88; Cl, 13,20.

15 Hallado: C, 57,87; H, 5,05; Cl, 13,02.

PROCEDIMIENTO 2º. Preparación de ácido 3-cloro-4-metacriloilfenoxiacético.

Fase A. Preparación de ácido 3-clorofenoxiacético.

20 Se añade m-clorofenol (64,27 g. 0,5 mol) a una solución de hidróxido sódico (75 g. 1,875 moles) en 150 ml. de agua. A esto se agrega lentamente, a 40°C., una solución de ácido cloroacético (80,5 g. 0,852 mol.) en 80,5 ml. de agua. Terminada la adición, la mezcla se calienta una hora en baño de vapor, agitando; luego se enfría, y se añade 1 litro de agua. La solución se filtra 25 y se acidifica al rojo Congo con ácido clorhídrico concentrado, y el aceite rosado que se separa se extracta con éter. La solución etérea se extracta luego con un

293955

19 NO



total de 400 ml. de solución de bicarbonato sódico al 10% en varias porciones, a fin de separar el producto del fenol que no ha reaccionado. La acidificación del extracto en bicarbonato sódico da un aceite que se solidifica pronto. Se recoge el sólido, se seca en estufa a 65°C., y da 67,8 g. (73%) de ácido 3-clorofenoxiacético, p.fus. 110-111°C. (corr.).

Fase B. Preparación de ácido 3-cloro-4-isobutiril-fenoxiacético.

Este producto se prepara siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el procedimiento 1º, fase A, con las sustancias siguientes:

Acido 3-clorofenoxiacético	37,3 g. (0,20 mol.)
Cloruro de isobutirilo	26,6 g. (0,25 mol.)
Cloruro de aluminio en polvo	83,9 g. (0,63 mol.)
Disulfuro de carbono	200 ml.

Se obtiene un rendimiento de 17,3% (8,93 g.) de ácido 3-cloro-4-isobutirilfenoxiacético, p.fus. 137-139°C.

Análisis para  $C_{12}H_{13}ClO_4$ :

Calculado: C, 56,15; H, 5,10; Cl, 13,82.

Hallado: C, 56,04; H, 5,34; Cl, 14,05.

Fase C. Preparación de ácido 3-cloro-4-(2-bromo-isobutiril)-fenoxiacético.

Se añade ácido 3-cloro-4-isobutiril-fenoxiacético (10,17 g. 0,0397 mol.) a 250 ml. de ácido acético glacial, a temperatura ambiente. Se agrega a gotas a la mezcla reaccionante bromo (6,34 g. 0,0397 mol.) en 30 ml. de ácido acético glacial, a unos 25°C., agitando, durante una

293955

hora. Se sigue agitando una hora más, y la mezcla se añade luego a otra de 300 g. de hielo y 500 ml. de agua. El producto crudo obtenido se cristaliza en una mezcla de hexano y benceno. Después de enfriar la mezcla una hora a 5°C., precipita el producto, y se recoge y seca a 65°C., para obtener 8,39 g. (63%) de ácido 3-cloro-4-(2-bromoiso-

5

Análisis para  $C_{12}H_{12}BrClO_4$ :

Calculado: C, 42,94; H, 3,61; Br, 23,81.

10

Hallado: C, 43,33; H, 3,78; Br, 23,22.

Fase D. Preparación de ácido 3-cloro-4-metacriloil-fenoxiacético.

El compuesto bromado obtenido según se describe en la fase C (5 g. 0,0149 mol.) se disuelve en benceno (200 ml.), y se añade acetato argéntico (5 g. 0,0299 mol.). La mezcla se agita y se tiene cuatro horas a reflujo, y luego se enfría. Se agrega agua (150 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml.); precipitan las sales de plata, que se retiran por filtración. Seguidamente se evapora el benceno hasta volumen reducido, se diluye con hexano, y el sólido separado se recoge en un filtro y da 2,8 g., p.fus. 125-127°C. Después de cuatro recristalizaciones en benceno, se obtienen 1,05 g. de ácido 3-cloro-4-metacriloil-fenoxiacético, p.fus. 128-129°C. (corr.).

15

20

Análisis para  $C_{12}H_{11}ClO_4$ :

Calculado: C, 56,54; H, 4,35; Cl, 13,93.

Hallado: C, 56,31; H, 4,45; Cl, 14,10.

25

PROCEDIMIENTO 3º. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

19 NOV



293955

Fase A. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-butirilfenoxiacético.

Este producto se prepara en sustancia empleando la técnica y los aparatos descritos en el procedimiento 1º, fase A, con los siguientes productos:

Acido 2,3-diclorofenoxiacético	22,1 g. (0,1 mol.)
Cloruro de n-butirilo	21,3 g. (0,2 mol.)
Cloruro de aluminio en polvo	53,3 g. (0,4 mol.)

El ácido 2,3-diclorofenoxiacético y el cloruro de n-butirilo se ponen en el recipiente de reacción, y se agitan, mientras el cloruro de aluminio se añade en porciones durante 45 minutos. La mezcla se calienta luego tres horas en baño de vapor, y se deja enfriar a temperatura ambiente. El producto gomoso obtenido se agrega a una mezcla de 300 g. de hielo machacado y 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se extracta con éter, y el extracto se evapora a presión reducida. El residuo se suspende en agua hirviendo, y se disuelve mediante adición de una cantidad mínima de hidróxido sódico al 40%. Después de tratar con carbón vegetal descolorante y filtrar, el filtrado caliente se acidifica al rojo Congo, y se enfría de pronto en hielo. El aceite separado se extracta con éter; el extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en benceno hirviendo (75 ml.), se trata con carbón vegetal descolorante, se filtra, se trata con ciclohexano hirviendo (275 ml.), se enfría, y da 22,3 g. de ácido 2,3-dicloro-4-butirilfenoxiacético. Después de varias recristalizaciones en una mezcla de benceno y ciclohexano, y luego en metilciclohexano, en una mezcla de

19 NOV



293955

ácido acético y agua, y finalmente en metilciclohexano, el producto funde a 110-111°C. (corr.).

Análisis para  $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ :

Calculado: C, 49,51; H, 4,15; Cl, 24,36.

5

Hallado: C, 49,81; H, 4,22; Cl, 24,40.

Fase B. Preparación de clorhidrato de ácido 2,3-dicloro-4-(2-(dimetilaminometil)-butiril)-fenoxiacético.

10 Este producto se prepara siguiendo en sustancia el procedimiento descrito en el procedimiento 1º, fase B, con las siguientes sustancias:

	Acido 2,3-dicloro-4-butirilfenoxiacético	5,20 g. (0,0179 mol.)
	Paraformaldehido	0,63 g. (0,0209 mol.)
15	Clorhidrato de dimetilamina (seco)	1,59 g. (0,0195 mol.)
	Acido acético	4 gotas.

20 El producto crudo de reacción se tritura con éter, y da 5,8 g. (85%) de clorhidrato de ácido 2,3-dicloro-4-(2-(dimetilaminometil)-butiril)-fenoxiacético, en forma de sólido blanco. Después de dos recristalizaciones en una mezcla de metanol y éter, el producto funde a 165-167°C.

Análisis para  $C_{15}H_{20}Cl_2NO_4$ :

Calculado: C, 46,83; H, 5,24; Cl, 27,65; N, 3,64.

25

Hallado: C, 46,69; H, 5,31; Cl, 27,59; N, 3,53.

Fase C. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

30 El compuesto de Mannich obtenido según queda descrito se trata con bicarbonato sódico acuoso, en lo esencial por el método descrito en el procedimiento 1º, fase C,



para obtener ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético, p.fus. 115-118°C. Dos recristalizaciones en una mezcla de benceno y ciclohexano dan un material sólido blanco, que funde a 118,5-120,5°C.

5 Análisis para  $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$ :

Calculado: C, 51,51; H, 3,99; Cl, 23,39.

Hallado: C, 51,23; H, 4,18; Cl, 23,49.

PROCEDIMIENTO 4º. Preparación de ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

10 Fase A. Preparación de ácido 2,3-dimetil-4-butirilfenoxiacético.

Este producto se prepara siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el procedimiento 1º, fase A, con las sustancias siguientes:

- 15 Acido 2,3-dimetilfenoxiacético 90 g.
- Cloruro de n-butirilo 66,6 g.
- Disulfuro de carbono 400 ml.
- Cloruro de aluminio en polvo 217 g.

20 El procedimiento anterior da 83,7 g. (67%) de producto crudo, que, después de recristalizar en una mezcla de benceno y ciclohexano, da ácido 2,3-dimetil-4-butirilfenoxiacético, p.fus. 87-88°C.

Análisis para  $C_{14}H_{13}O_4$ :

Calculado: C, 67,18; H, 7,25.

25 Hallado: C, 67,74; H, 7,27.

Fase B. Preparación de clorhidrato de ácido 2,3-dimetil-4- $\beta$ -(dimetilaminometil)-butirilfenoxiacético.

30 Este compuesto de Mannich se prepara siguiendo en lo esencial el mismo método descrito en el procedimiento

233955

19 NOV



12, fase B, con las siguientes sustancias:

	Acido 2,3-dimetil-4-butirilfenoxiacético	10 g.
	Paraformaldehido	1,4 g.
5	Clorhidrato de dimetilamina	3,56 g.
	Acido acético glacial	0,5 ml.

La mezcla homogénea viscosa obtenida por esta técnica se disuelve en 90 ml. de alcohol etílico, se filtra, y se precipita con 150 ml. de éter. El producto recristalizado en una mezcla de alcohol etílico y éter, filtrado y desecado en vacío sobre pentóxido de fósforo, da 11,8 g. (90%) de clorhidrato de ácido 2,3-dimetil-4-(2-(dimetilaminometil)-butiril)-fenoxiacético, p.fus. 178,5-180°C. (corr.).

15 **Análisis para  $C_{17}H_{26}ClNO_4$ :**  
 Calculado: C, 59,38; H, 7,62; N, 4,07.  
 Hallado: C, 59,52; H, 7,35; N, 3,87.

**Fase C. Preparación de ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.**

20 Este producto se prepara esencialmente como se ha descrito en el procedimiento 12, fase C, empleando 28,1 g. del compuesto de Mannich obtenido en la fase B. El producto crudo, recristalizado varias veces en 250 ml. de metilciclohexano, da 7,0 g. (33%) de ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético, p.fus. 83,5-84,5°C. (corr.).

25 **Análisis para  $C_{15}H_{18}O_4$ :**  
 Calculado: C, 68,68; H, 6,92.  
 Hallado: C, 68,46; H, 7,24.



PROCEDIMIENTO 52.- Acido 2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxiacético.

Fase A. Preparación de 2-etil-2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona.

- 5 Una mezcla de 2,3-dicloroanisol (53,11 g. 0,3 mol.), disulfuro de carbono (350 ml.) y cloruro de 2-etilbutirilo (80,77 g. 0,6 mol.); se trata en medio anhidro con cloruro de aluminio en polvo (40 g. 0,3 mol.), durante cinco minutos, agitando. La mezcla se agita seis horas a temperatura ambiente, y se deja en reposo durante la noche. Se calienta agitando en un baño de agua a 55°C., hasta que deje de desprenderse hidrógeno (1 1/2 horas), se enfría a temperatura ambiente, y se trata, en condiciones anhidras, y agitando, con cloruro de aluminio en polvo (40 g. 0,3 mol.).
- 10
- 15 La mezcla se calienta luego en un baño de agua a 55°C., agitando, durante 1 1/2 horas. El disulfuro de carbono se elimina a presión reducida, y al residuo se añade un volumen igual de hexano seco. La mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante tres horas, agitando.
- 20 Después de enfriar a temperatura ambiente, se decanta el heptano, y el residuo se añade a una mezcla de hielo (450 g.) y ácido clorhídrico concentrado (45 ml.). El aceite resultante se extracta con éter, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y se elimina luego el éter a presión reducida. El material remanente se trata con solución acuosa de hidróxido sódico al 5% en exceso, se calienta una hora a reflujo, se enfría, y se extracta con éter, para separar el aceite insoluble. La solución acuosa diáfana se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el aceite resultante se extracta con éter; la solución etérea se
- 25
- 30



deseca sobre sulfato sódico anhidro, y el éter se retira de nuevo a presión reducida. La destilación del aceite residual da 34,45 g. (44%) del producto, en forma de un líquido, p.eb. 140-142°C. a 0,5 mm. de presión. Después de tres reoristalizaciones en hexano, se obtienen agujas blancas de 2-etil-2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona, p.fus. 85-86°C.

Análisis para  $C_{12}H_{14}Cl_2O_2$ :

Calculado: C, 55,19; H, 5,40; Cl, 27,15.

Hallado: C, 55,21; H, 5,64; Cl, 26,28.

Fase B. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxiacético.

Una solución de sodio (2,53 g., 0,11 mol.) en etanol absoluto (300 ml.) se trata primero con 2-etil-2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona (26,12 g. 0,1 mol.), y luego con bromoacetato de etilo (20,04 g. 0,12 mol.), y la solución clara resultante se calienta a reflujo, con agitación, durante dos horas. Se añade hidróxido potásico acuoso al 5% (11,22 g. 0,2 mol.), y se sigue calentando a reflujo una hora más agitando. El alcohol se retira por destilación a presión atmosférica, y el residuo acuoso hirviendo se acidifica al papel rojo Congo agregando ácido clorhídrico concentrado. Se separa un aceite, que se solidifica después de enfriar a temperatura ambiente, y se extracta con éter. El extracto etéreo se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y se retira el éter a presión reducida, para obtener 31,9 g. (100%) de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxiacético, en forma de sólido blanco, p.fus. 128-139°C. Una reoristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano da 28,7 g. (90%) del producto, agu-

23 NOV 1953



jas que funden a 144,5-145,5°C.

Análisis para  $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$ :

Calculado: C, 52,68; H, 5,05; Cl, 22,22.

Hallado: C, 52,75; H, 5,00; Cl, 22,08.

5

Fase C. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxiacético.

Este producto se prepara por el método descrito en el procedimiento 2º, fase C., empleando los siguientes reactivos:

10

Acido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxiacético	19,26 g. (0,0603 mol.)
Bromo	9,64 g. (0,0603 mol.)
Acido acético glacial	530 ml.

15

Este procedimiento da 23,71 g. (99%) de ácido 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxiacético, en forma de sólido blanco, p.fus. 151,5-152,5°C.

Una recristalización en benceno da el producto en forma de agujas blancas, p.fus. 151,5-152,5°C.

20

Análisis para  $C_{14}H_{15}BrCl_2O_4$ :

Calculado: C, 42,24; H, 3,80; Cl, 17,81.

Hallado: C, 42,53; H, 4,00; Cl, 17,73.

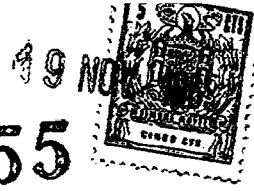
Fase D. Preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxiacético.

25

La bromocetona preparada según se describe en la fase C (19,91 g. 0,05 mol.) se disuelve en dimetilformamida (140 ml.), y se añade cloruro de litio anhidro (6,36 g. 0,15 mol.). La mezcla se calienta en baño de vapor, sacudiendo a ratos, durante dos horas; se enfría, y se vierte en 1 litro de agua fría. El sólido separado se re-

30

293955



5 coge por filtración, se lava con 500 ml. de agua, y se disuelve luego en solución diluida de bicarbonato sódico. La solución se agita con Norite, se separa del sólido por filtración, y se acidifica. El sólido que se separa se re-

5 cristaliza en una mezcla de benceno y ciclohexano, y da 14,52 g. (92%) de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etiliedenbutiril)-fenoxiacético, en forma de agujas blancas (p.fus. 124-125,5°C.). Una segunda, recristalización en la misma mezcla de disolventes no cambia el punto de fusión.

10 Análisis para  $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$ :  
 Calculado: C, 53,02; H, 4,45; Cl, 22,36.  
 Hallado: C, 53,28; H, 4,43; Cl, 22,34.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los nuevos compuestos de este invento.

15 El ejemplo 1 ilustra la reacción de un mercaptán y de un ácido  $\alpha$ -metilenoacilfenoxiacético en ausencia de disolvente.

EJEMPLO 1º.

20 Acido 3-cloro-4-(2-(isopropiltiometil)-butiril)-fenoxiacético.

25 Se añade ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético, del procedimiento 1º (2,68 g., 0,01 mol.) a isopropilmercaptán (0,76 g. 0,01 mol.). La mezcla se calienta a reflujo (80-90°C.). Por la volatilidad del mercaptán, se añade más, para que haya bastante en el lugar de reacción. Después de formarse una mezcla reaccionante clara, ésta se calienta cinco minutos más, se evapora el exceso de mercaptán, y se deja enfriar el residuo, que se solidifica luego. Cristalizado el sólido en una mezcla



1:2 de benceno y hexano, se obtienen 2,26 g. (48%) de ácido 3-cloro-4-(2-(isopropiltiometil)-butiril)-fenoxiacético; p.fus. 77-79°C.

Análisis para  $C_{16}H_{21}ClO_4S$ :

5           Calculado: C, 55,73; H, 6,14; Cl, 10,28.

Hallado: C, 55,78; H, 5,73; Cl, 10,69.

El siguiente ejemplo ilustra la reacción de un mercaptán y un ácido  $\alpha$ -metilenacil-fenoxiacético en un disolvente orgánico.

10

EJEMPLO 2º.

Acido 3-cloro-4-(2-(etiltiometil)-butiril)-fenoxiacético.

15

Se disuelven en éter seco (15 ml.) ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (4,03 g., 0,015 mol.), del procedimiento 1, y etilmercaptán (12,4 g. 0,2 mol.), y el recipiente tapado que contiene la solución se deja 48 horas en reposo a temperatura ambiente. Los materiales volátiles se evaporan a esa temperatura, y el sólido blanco remanente pesa 4,65 g. (70%) y funde a 86-89°C. Varias recristalizaciones del mismo en una mezcla de benceno y ciclohexano dan ácido 3-cloro-4-(2-(etiltiometil)-butiril)-fenoxiacético, p.fus. 88-90°C. (corr.).

20

Análisis para  $C_{15}H_{19}ClO_4S$ :

Calculado: C, 54,46; H, 5,79.

Hallado: C, 54,94; H, 5,90.

25

El ejemplo 3º ilustra la reacción de un mercaptán y de un ácido  $\alpha$ -metilenacil-fenoxiacético en soluciones acuosas.

293955 19



EJEMPLO 3º.

Acido 3-cloro-4-(2-(o-carboxifeniltiometil)-butiril)-fenoxiacético.

5 Se suspende en agua (25 ml.) ácido 3-cloro-4-(2-  
metilenbutiril)-fenoxiacético, preparado como se describe  
en el procedimiento 1º (2,68 g. 0,01 mol.), y se añade so-  
lución de bicarbonato sódico al 10% suficiente para disol-  
verlo. En otro recipiente, se suspende en agua (5 ml.)  
10 ácido tiosalicílico (0,01 mol.), y la solución se alcali-  
niza añadiendo bicarbonato sódico al 10%. Se mezclan las  
soluciones, y se mantienen cuatro horas a 25-30°C. Por  
acidificación con ácido clorhídrico, precipita un sólido,  
que, cristalizado en una mezcla 2:3 de alcohol isopropí-  
lico y agua, da 2,25 g. de ácido 3-cloro-4-(2-(o-carboxi-  
15 feniltiometil)-butiril)-fenoxiacético, p.fus. 172-173,5°C.

Análisis para  $C_{20}H_{19}ClO_6S$ :

Calculado: C, 56,80; H, 4,53; Cl, 8,38.

Hallado: C, 56,99; H, 4,75; Cl, 8,18.

20 El siguiente ejemplo ilustra la reacción de un  
mercaptán anfótero y un ácido  $\alpha$ -(metilenacil)-fenoxiacéti-  
co.

EJEMPLO 4º.

Clorhidrato de ácido 3-cloro-4-(2-(2-amino-2-carboxietil)-  
tiometil)-butiril)-fenoxiacético.

25 Reemplazando el ácido tiosalicílico empleado en  
el ejemplo 3 por una cantidad equimolecular de clorhidrato  
de cisteína, y siguiendo en sustancia la misma técnica allí  
descrita, se obtiene un precipitado gomoso al acidificar  
con ácido clorhídrico. Este precipitado se disuelve por



adición de más ácido, y luego se elimina el agua por  
liofilización, y el residuo obtenido se extracta con al-  
cohol absoluto hirviendo. El cloruro sódico insoluble se  
retira por filtración; el filtrado alcohólico se concen-  
tra, y al añadir éter absoluto, se separan 3,3 g. de clor-  
hidrato de ácido 3-cloro-4-(2-(2-amino-2-carboxietil-tio-  
metil)-butiril)-fenoxiacético, en forma de polvo incoloro.  
El producto funde indistintamente entre 110 y 130°C.; es  
muy soluble en alcohol y acetona, y soluble en ácidos o  
bases, pero insoluble en agua.

Análisis para  $C_{16}H_{20}ClNO_6S.HCl$ :

Calculado: C, 45,07; H, 4,96; Cl, 16,69; N, 3,28; S, 7,52

Hallado: C, 44,29; H, 5,28; Cl, 15,95; N, 3,39; S, 7,85

El ejemplo 5º ilustra la reacción de sulfuro de hi-  
drógeno con un ácido  $\alpha$ -metilénacil-fenoxiacético.

EJEMPLO 5º.

Sulfuro de bis(2-(2-cloro-4-carboximetoxibenzoil)-butilo).

Se suspende en agua ácido 3-cloro-4-(2-metilenbu-  
tiril)-fenoxiacético, preparado como se describe en el  
procedimiento 1º (2,68 g., 0,01 mol.), y se disuelve aña-  
diendo una cantidad mínima de solución de bicarbonato só-  
dico al 10%. Se pasa una corriente lenta de sulfuro de  
hidrógeno, durante media hora, a través de la solución.  
Se acidifica luego la mezcla con ácido clorhídrico, y el  
precipitado oleoso que se forma se solidifica por reposo.  
El sulfuro de bis(2-(2-cloro-4-carboximetoxibenzoil)-  
butilo) se cristaliza disolviendo en acetato de etilo ca-  
liente y precipitando mediante adición lenta de ligroína.  
El compuesto no tiene punto definido de fusión, pero se des-



componen dentro de un margen de 130 a 144°C.

Análisis para  $C_{26}H_{26}Cl_2O_8S$ :

Calculado: C, 54,65; H, 4,94; Cl, 12,41.

Hallado: C, 55,07; H, 4,93; Cl, 12,38.

5

Los siguientes ejemplos describen la preparación de otros nuevos compuestos de este invento.

EJEMPLO 6º.

1,4-Bis[2-(2-cloro-4-carboximetoxibenzoil)-butiltio]-butano.

10

Reemplazando el ácido tiosalicílico empleado en el ejemplo 3º por medio peso equimolecular de 1,4-butanoditiol (0,61 g.), y agitando la mezcla heterogénea durante una hora, el mercaptán oleoso desaparece poco a poco a añadirla al ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético. La mezcla reaccionante se acidifica luego con ácido clorhídrico, y el sólido separado se cristaliza en acetonitrilo y da 1,7 g. de 1,4-bis[2-(2-cloro-4-carboxi-metoxibenzoil)-butiltio]-butano, que se descompone al calentarlo hacia 118-122°C.

15

20

Análisis para  $C_{30}H_{36}Cl_2O_8S_2$ :

Calculado: C, 54,62; H, 5,50; Cl, 10,75.

Hallado: C, 54,04; H, 5,26; Cl, 10,66.

EJEMPLO 7º.

Sulfuro de bis[2-(2,3-dicloro-4-carboximetoxibenzoil)-butilo].

25

Reemplazando el ácido fenoxiacético empleado en el ejemplo 5º por una cantidad equimolecular de ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (del pro-



cedimiento 3<sup>o</sup>), y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene 18,8% de sulfuro de bis[2-(2-(2,3-dicloro-4-carboximetoxibenzoil)-butiril)], p.fus. 144,5-146°C.

5

Análisis para  $C_{26}H_{26}Cl_4O_8S$ :

Calculado: C, 48,76; H, 4,09; Cl, 22,15.

Hallado: C, 49,15; H, 3,98; Cl, 21,65.

EJEMPLO 8<sup>o</sup>.

10

Clorhidrato de ácido 2,3-dimetil-4-[2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)-butiril]-fenoxiacético.

15

Reemplazando el ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético y el ácido tiosalicílico empleados en el ejemplo 3<sup>o</sup> por cantidades equimoleculares de ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (del procedimiento 4<sup>o</sup>), y clorhidrato de cisteína, respectivamente, y siguiendo en lo esencial el método descrito en el ejemplo 3<sup>o</sup> (excepto que el producto final se prepara según se describe en el ejemplo 4<sup>o</sup>), se obtiene clorhidrato de ácido 2,3-dimetil-4-[2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)-butiril]-fenoxiacético.

20

EJEMPLO 9<sup>o</sup>.

Acido 3-cloro-4-[2-(2,2-dicloroetiltiometil)-butiril]-fenoxiacético.

25

Reemplazando el ácido tiosalicílico empleado en el ejemplo 3<sup>o</sup> por una cantidad equimolecular de 2,2-dicloroetilmercaptán, y siguiendo en lo esencial el mismo método allí descrito, se obtiene ácido 3-cloro-4-[2-(2,2-dicloroetiltiometil)-butiril]-fenoxiacético.



EJEMPLO 10.

Clorhidrato de 2-(2-amino-2-carboxietiltio)-3-(2,3-dicloro-4-carboximetoxibenzoil)-pentano.

5 La reacción de cantidades equimoleculares de clorhidrato de cisteína y ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxiacético (del procedimiento 5º), en lo esencial por el mismo método del ejemplo 4º, se obtiene clorhidrato de 2-(2-amino-2-carboxietiltio)-3-(2,3-dicloro-4-carboximetoxibenzoil)-pentano.

10

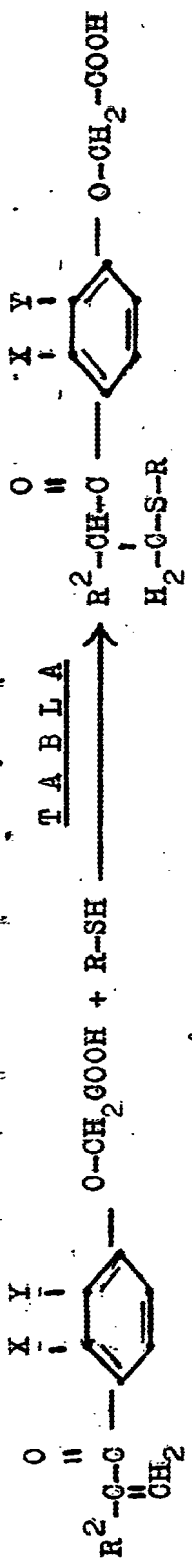
EJEMPLO 11.

Glutacionderivado de ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.

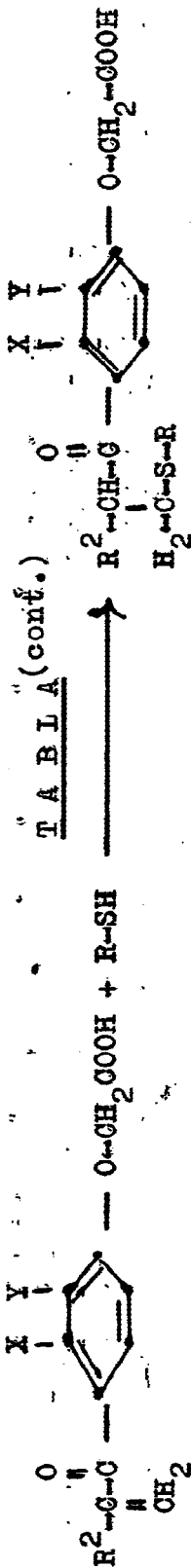
15 La reacción de cantidades equimoleculares de clorhidrato de glutatona y ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (del procedimiento 4º), en lo esencial por el mismo método del ejemplo 4º, da el glutacionderivado del ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.




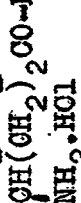
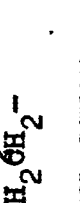
20 Otros compuestos nuevos según este invento, preparados esencialmente por los mismos métodos descritos en los ejemplos anteriores, se enumeran en la tabla siguiente, donde se indica asimismo el método utilizado para preparar cada compuesto. La tabla identifica también el ácido acilfenoxiacético, indicado por la Fórmula 7, y el mercaptán, 25 R-SH, reactivos empleados para obtener los nuevos productos representados por la Fórmula 8.

Los radicales R<sup>2</sup>, R, X e Y de los reactivos ácido acilfenoxiacético y mercaptán se retienen en los productos formados, y están incluidos en las columnas 2-5 de la tabla.



Ex. No.	R <sup>2</sup>	X	Y	R	Método de preparación del ej. N <sup>o</sup> .	P R O D U C T O		F I N A L				
						Rendimiento %	p.fus.	Fórmula empírica	Calculado	C	H	Cl
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1	65	80-81.5	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	55.73	6.14	10.28
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	1	52	73.5-75	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	55.85	6.14	10.11
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C-	1	34	108-110	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	56.05	5.59	10.34
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		1	75	67-69	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	56.19	5.62	10.52
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		1	80	69-71	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	56.89	6.46	9.88
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		1	63	78-81	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	57.36	6.31	9.74
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	72	aprox.96	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	59.28	6.56	9.21
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub> CO-	1	52	86-87	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	59.17	6.22	9.35
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		1	37	122-124	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	61.22	5.38	9.03
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub>	1	---	aprox.75	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	60.99	5.58	9.20
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	HO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1	---	Jarabe	---	Calculado	60.23	5.05	9.36
23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub>	1	---	Sólido céreo	---	Hallado	60.03	5.02	9.60



Ex. No.	R <sup>2</sup>	X	Y	R	Método de preparación descripto en el ej. No.	P R O D U C T O		F I N A L			
						Rendimiento %	Fórmula empírica	A N A L I S I S	O	H	Cl
24	OH <sub>3</sub>	Cl	H	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub>	1	aprox. 102	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	48.34	4.64	10.02
25	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	1	101.5-103	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	48.58	4.82	10.08
26	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	1	Jarabe		Calculado	51.90	5.64	
27	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub> CO-	1	98-102	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	52.09	5.73	
28	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl		1	Jarabe		Calculado			
29	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl		1	114-115	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub> S	Calculado	47.50	4.25	18.70
30	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		4	Jarabe		Hallado	48.03	4.19	18.50
31	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	HO <sub>2</sub> COH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub>	4	152-153	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>10</sub> S	Calculado	52.34	5.70	3.05
32	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H		4	aprox. 115	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S	Hallado	52.13	5.77	3.09
33	O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	HO <sub>2</sub> COH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4	Jarabe		Calculado	45.10	5.10	11.58
					4	aprox. 178	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub>	Hallado	45.61	6.31	10.53

293955

NOV

23.08

22.00

4.38

4.72

41.74

40.98

5.77

5.77

5.10

6.31

5.70

5.77

5.10

6.31

4.38

4.72

41.74

40.98

5.77

5.77

5.10

6.31

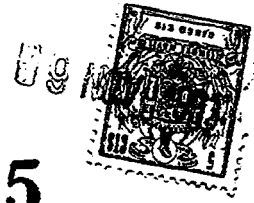
5.70

5.77

5.10

6.31





293955

Las proporciones molares, las condiciones de reacción y el método de aislamiento de cada producto son en sustancia los mismos indicados en el ejemplo que se cita en la tabla.

5 Como cada uno de los compuestos obtenidos según este invento se puede preparar en una forma farmacéutica similar a la descrita más abajo, o en otras adecuadas para administración peroral o parentérica, realizables por métodos muy conocidos, sólo se incluyen aquí unos pocos procedimientos para dar idea de su preparación.

10

Cápsulas cargadas en seco con 50 mg. de principio activo por unidad.

15	Clorhidrato de ácido 3-cloro-4- /2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)-butiril/fenoxiacético	50 mg.
	Lactosa	174 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1 mg.</u>
		225 mg.

20 El clorhidrato de ácido 3-cloro-4-/2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)-butiril/fenoxiacético se reduce a un polvo nº 60; se pasa luego lactosa por un tamiz nº 60 al polvo, y los ingredientes combinados se mezclan durante diez minutos y se cargan luego en cápsulas de gelatina seca nº. 2.

25 Pueden prepararse cápsulas similares cargadas en seco reemplazando el clorhidrato de ácido 3-cloro-4-/2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)-butiril/fenoxiacético por cualquiera de los otros compuestos nuevos según el invento.

19 NOV

293955



Solución parentérica.

5

Puede prepararse ventajosamente una solución parentérica de los productos de este invento añadiendo a la sal sódica solubilizada del producto deseado agua apirógena en cantidad suficiente, como sigue:

10

Se preparan por separado soluciones de ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (compuesto A) y de clorhidrato de cisteína (compuesto B), y se combinan luego para formar ácido 2,3-dicloro-4-[2-(2-carboxi-2-aminoetiltiometil)-butiril]-fenoxiacético (compuesto C). Estas soluciones se preparan y elaboran bajo nitrógeno, según se expone a continuación.

Solución I. Se suspende el compuesto A (1,03 g.) en 80 ml. de una solución acuosa que contiene

15

Sal disódica del ácido etilendiamintetraacético	0,5 mg.
Manita	2,0 g.
p-Hidroxibenzoato de metilo	1,5 mg.
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,2 mg.

20

Se ajusta el pH a 7,0 con hidróxido sódico, con lo que el compuesto A se disuelve.

Solución II. Se disuelve el compuesto B en agua apirógena (10 ml.), y se ajusta el pH a 7,0 con hidróxido sódico.

25

Solución III. Al combinar las dos soluciones anteriores, se forma el compuesto C, y queda disuelto. Esta solución se pone en un recipiente adecuado, se congela y se liofiliza, para obtener el compuesto C en forma de un polvo mez-

19 NOV

293955



clado con los demás ingredientes añadidos, con objeto de obtener una preparación inyectable al reconstituirla con agua.

5 Reemplazando el compuesto B del procedimiento que antecede por una cantidad equimolecular de cada uno de los siguientes compuestos:

1. Acido salicílico.
2. Acetilcisteína.
3. Glutathiona, y
- 10 4. Acido tioacético, †

y siguiendo en sustancia la misma técnica allí descrita, se forman los siguientes derivados:

1. Acido 2,3-dicloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-carboxifeniltiometil)-butiril-fenoxiacético.
- 15 2. Acido 2,3-dicloro-4- $\sqrt{2}$ -(2-acetilamino-2-carboxietiltiometil)-butiril-fenoxiacético.
3. Glutathionderivado del ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético.
- 20 4. Acido 2,3-dicloro-4- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-butiril-fenoxiacético.

† El pH de la solución II no se ajusta a 7,0 cuando se emplea ácido tioacético; pero después de combinar las soluciones I y II, el pH de la solución III resultante se ajusta a 7,0.

25 También es posible preparar una forma parentérica apropiada por el método siguiente:

En un recipiente adecuado se reúnen solución de sorbita al 70% (50 ml.) y agua apirógena (20 ml.). Se añaden citrato sódico (100 mg.) y polisorbato 80 (100 mg., mono oleato de polioxietilensorbitán), y, después de disolver, se dispersa en la solución alcohol bencílico (900 mg.). En esta mezcla se suspende ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético (5,15 g.), y se ajusta el pH a 7,0 añá-

30



293955

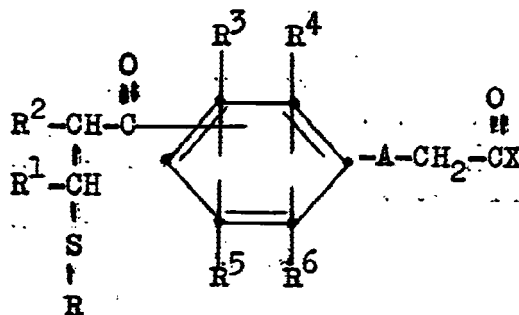
diendo solución de hidróxido sódico, con lo que se forma la sal sódica soluble del ácido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético. Se disuelve luego clorhidrato de cisteamina (2,05 g.) en agua apirógena (10 ml.), y se añade la solución resultante, despacio y agitando, a la otra ya preparada, para formar una suspensión de la sal sódica del ácido 2,3-dicloro-4-2-(2-aminoetilmetil)-butiril-fenoxiacético.

Pueden prepararse soluciones parentéricas de los otros productos nuevos según el invento por uno u otro de los métodos descritos, o por ambos, o por distintos métodos comúnmente empleados para elaborar formas farmacéuticas de aplicación parentérica.

====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido acético sustituido, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula

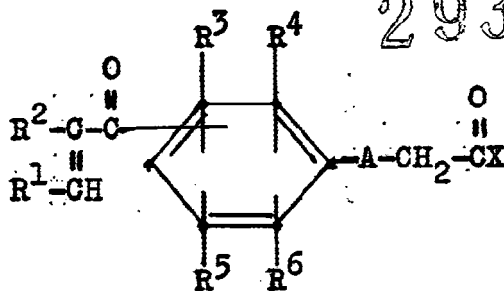


el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

19 NOV



293955



con un mercaptán, R-SH, donde R es un miembro elegido del grupo formado por levialquilo simple o sustituido con uno o varios radicales del grupo integrado por hidroxilo, carboxilo, levialcoxicarbonilo, amidotiocarbamoilo, amino y

5  $(X^1)_m$  donde  $X^1$  se escoge del grupo consistente en hidrógeno y carboxilo, levialquenilo, cicloalquilo, y  $m$  es

un número entero, de 1 a 5,

$(X^2)_m$  donde  $X^2$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, carboxilo, halógeno, trihalometilo, levialquilo y levialcoxilo, y  $m$  es un

número entero, de 1 a 5,

10  $(X^2)_m$  donde  $X^2$  y  $m$  son como queda definido, levialcanoilo, tioalcanoilo y -(levialquilentio)<sub>n</sub>-S-CH(R<sup>1</sup>)-CH(R<sup>2</sup>)-C(=O)-

-A-CH<sub>2</sub>-C(=O)-X, donde  $n$

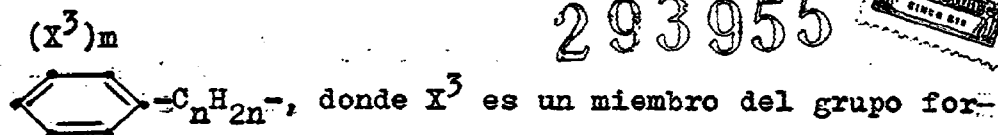
es un número entero, de 0 a 1, y los radicales A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y X son como se define más abajo; R<sup>1</sup> se

15 elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo simple o sustituido con un miembro del grupo integrado por amino, halógeno, trihalometilo, carboxilo, alquiltio;

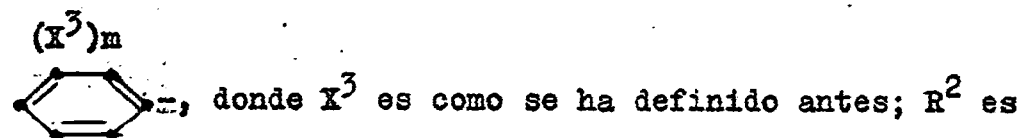
19 NOV



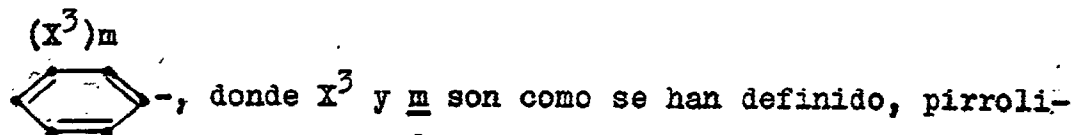
293955



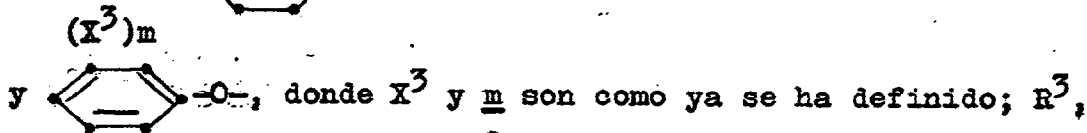
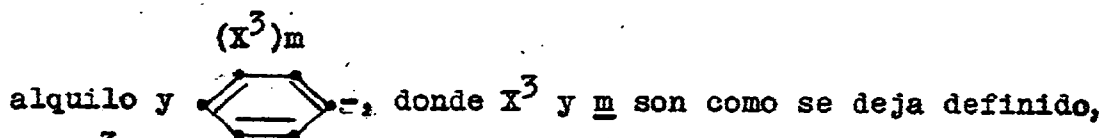
mado por hidrógeno, halógeno, levialquilo y levialco-



5 un miembro del grupo formado por hidrógeno, halógeno, tri-  
 halometilo, hidroxilo, levialquilo, levialcoxilo, levial-  
 quiltio, levialquilo sustituido con un miembro del grupo  
 formado por amino, trihalometilo, carboxilo, alquiltio,



10 dino, piperidino y morfolino, cicloalquilo, alquilciclo-



$R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  representan un miembro del grupo integrado por  
 hidrógeno, halógeno, trihalometilo, levialquilo, levialco-  
 xilo, carboxialcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino, y jun-  
 tos dos de los radicales R en átomos de carbono adyacentes  
 del anillo bencénico, forman con los carbonos del anillo  
 a que están ligados un anillo carbocíclico de cinco a seis

15 miembros; A es un miembro del grupo consistente en oxíge-  
 20 no y azufre; X es un miembro elegido entre hidroxilo y  
 -OM, donde M representa un miembro del grupo formado por



293955

metales alcalinos y alcalinotérreos, y un radical amino,

alcoxilo,  $N \begin{matrix} \diagup R^7 \\ \diagdown R^8 \end{matrix}$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  representan un miembro

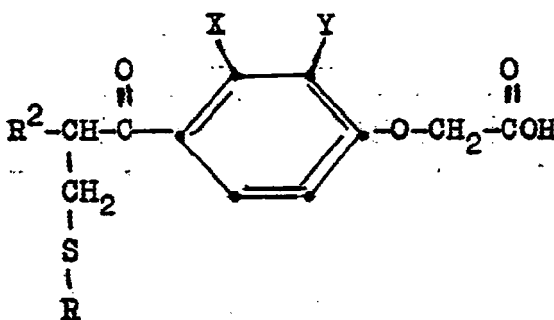
del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo,  $(X^3)_m$

5 donde  $X^3$  es como queda definido, y juntos los radicales  $R^7$  y  $R^8$  y el átomo de nitrógeno a que están ligados, forman un grupo heterocíclico elegido entre pirrolidino, pi-

peridino y morfolino, y  $-NH-N \begin{matrix} \uparrow R^9 \\ \downarrow R^9 \end{matrix}$ , donde los radicales  $R^9$  representan un miembro del grupo formado por hidrógeno y levialquilo.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el radical A representa oxígeno, y el radical X designa -OH.

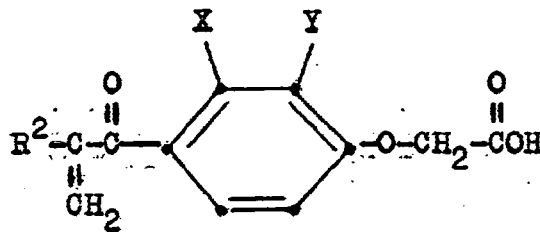
15 3.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido acético sustituido, y especialmente para preparar un compuesto de fórmula



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

19 NOV

293955



5 con un mercaptán, R-SH, donde R es un miembro elegido del grupo integrado por 2-amino-2-carboxi-levialquilo, levialquilo, fenil-levialquilo y 2-(gamma-L-glutamil)-2-(N-carboximetilcarbamoil)-etilo; X es un miembro del grupo formado por halógeno, trihalometilo y levialquilo, e Y es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, trihalometilo y levialquilo.

10 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido acético sustituido, y especialmente para preparar un ácido  $\beta$ -(sustituto-tio)-acilfenoxiacético o  $\beta$ -(sustituto-tio)-acilfenilmercaptoacético, en el que un mercaptán se hace reaccionar con un ácido ( $\alpha$ -alquilidenacil)-fenoxiacético o ( $\alpha$ -alquilidenacil)-fenilmercaptoacético.

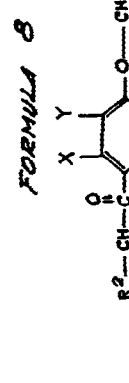
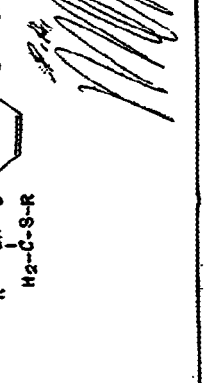
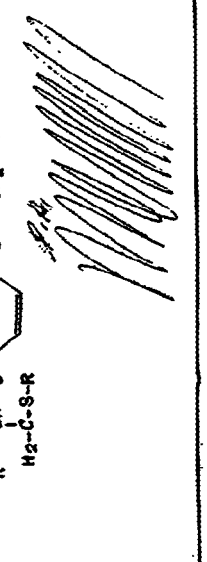
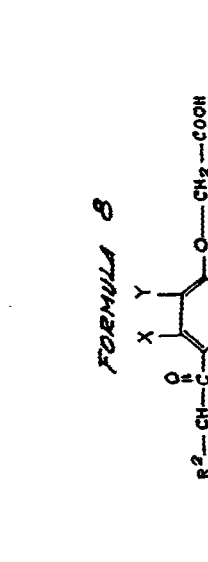
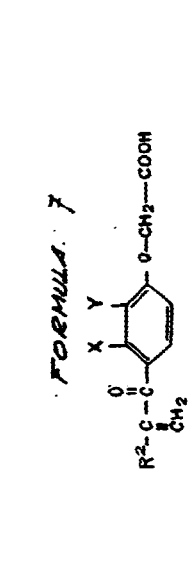
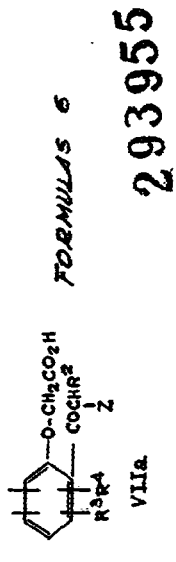
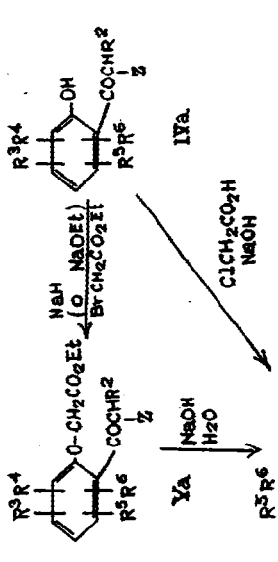
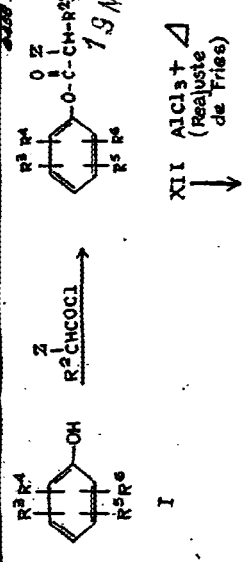
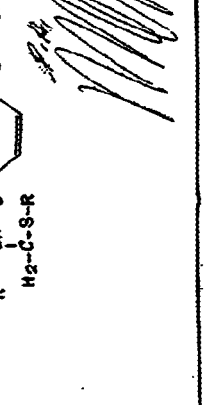
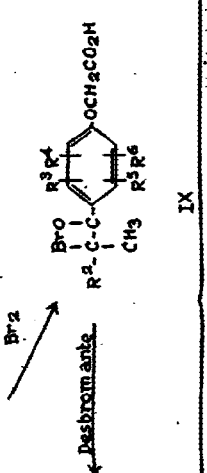
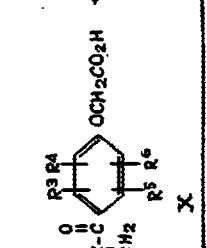
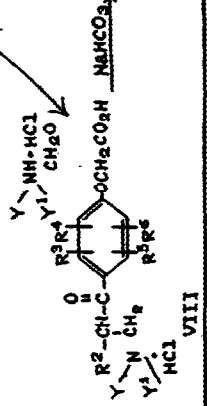
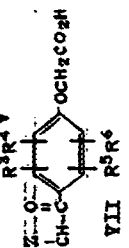
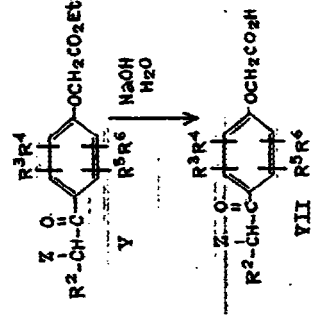
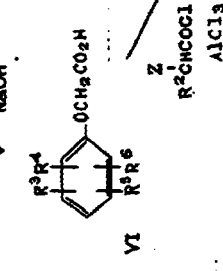
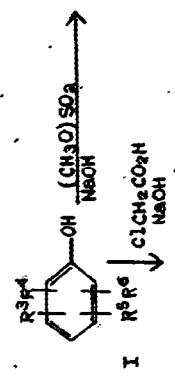
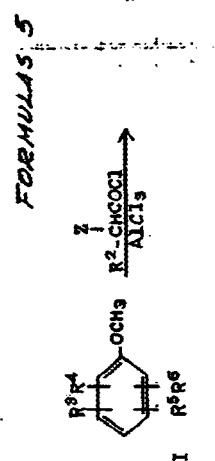
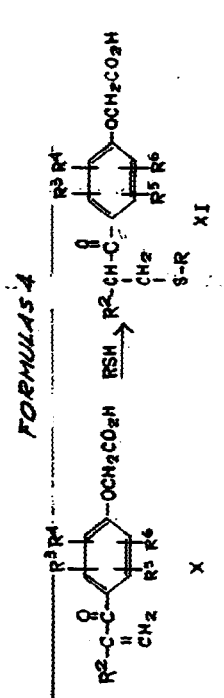
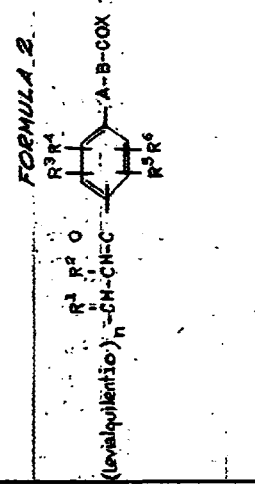
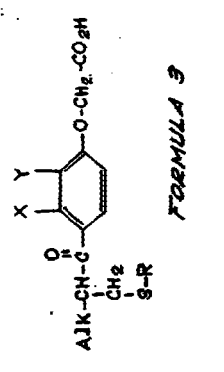
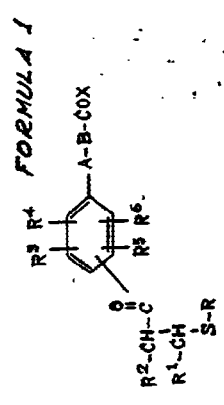
15 5.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido acético sustituido.

Esta memoria consta de cuarenta y una páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA; 19 NOV. 1963

R. A.

19 Nov 1955



XII AlCl3 + Δ (Realiste de Fries)

FORMULA 6

FORMULA 7

FORMULA 8

FORMULA 5

FORMULA 4

FORMULA 1

FORMULA 3

FORMULA 2

FORMULA 5

293955

Handwritten signature