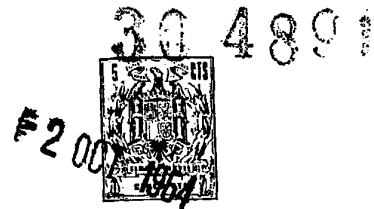


JE.

304891



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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey), 126 East Lincoln Avenue, --

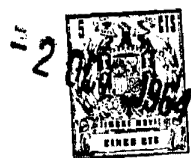
por:

"Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación".

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

Este invento se refiere a un método nuevo para preparar una clase de compuestos de ácido fenoxialcanoico que son útiles como diuréticos.

Estudios farmacológicos de los productos obtenidos según este invento demuestran que poseen la prâpie-



dad, singular entre los agentes diuréticos, de provocar una excreción de electrólitos dos a cinco veces mayor que la obtenida con los diuréticos ya conocidos. Por esa propiedad, son útiles para el tratamiento de alteraciones derivadas de una concentración excesiva de electrolitos en el cuerpo, o de una retención exagerada de líquido, tales como estados adematosos resultantes, por ejemplo, de insuficiencia cardiaca congestiva.

Los productos obtenidos por el presente procedimiento son ácidos [4-(2-alkilidenaalcanoil)-fenoxi]-alcanoicos de la fórmula de estructura representada por Fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, donde R designa un miembro elegido del grupo compuesto de hidrógeno; levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, etc.; cicloalquilo, como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; arilo, como fenilo, etc.; aralquilo, como fenilalquilo (bencilo, fenetilo, etc.); y haloalquilo, como trihalometilo; levialquilo sustituido, como 2,2,2-trifluoroetilo etc.

R^I representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, etc.; y los dos radicales R y R^I se pueden unir para formar una cadena alkilidénica (o sea un radical orgánico bivalente compuesto solo de carbono e hidrógeno) con tres a cuatro átomos de carbonos entre sus puntos de unión por ejemplo, trimetileno, -CH₂-CH₂-CH₂-; tetrametileno, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.; y

X es un miembro del grupo integrado por hidrógeno; halógeno, como cloro, bromo, flúor, etc.; nitro, trifluorometilo; levialquilo, como metilo, etilo, propilo, iso



propilo, etc; levialcoxilo, como metoxi, etoxi, propoxi; y unidos dos de los radicales X de átomos de carbono adyacentes del núcleo bencénico, pueden formar una cadena hidrocarbónica (o sea un radical orgánico bivalente compuesto solo de carbono e hidrógeno, como alquileno, alqueni-
5 nileno, alcadienileno) con tres a cuatro átomos de carbono entre sus puntos de unión, por ejemplo, trimetileno -CH₂-CH₂-CH₂-; tetrametileno, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Además, m representa un entero con valor 1-4; y
10 n, un entero con valor de 1-5.

El método de preparación de los productos mencionados, según el invento, comprende deshalogenar un producto de la fórmula de estructura representada por Fórmula 2, donde R, X, m y n son como queda definido, y el radical X¹ representa halógeno, como cloro, bromo, yodo, etc.
15

En general, puede emplearse cualquier reactivo o combinación de reactivos capaz de provocar la eliminación de los dos átomos de halógeno identificados como X¹ en el compuesto (A) precedente, como deshalogenante en el procedimiento. Un reactivo que ha resultados particularmente ventajoso para este fin es yoduro de potasio, aunque los efectos son similares con cualquier reactivo generador de iones de yoduro en solución. Cuando se emplea tal reactivo, conviene mucho deshalogenar en presencia de otro que elimine el yodo producido durante la reacción, por ejemplo, tiosulfato sódico, hipofosfato sódico, hiposulfito sódico y bisulfito sódico.
20
25

El disolvente de la reacción y la temperatura de ésta no son factores particularmente esenciales del in-



5 vento. Por lo común, pueden emplearse con buenos resultados disolventes inertes al deshalogenante, y compuestos de ácido fenoxiacético, así como temperaturas diversas, para obtener la velocidad conveniente de reacción. En general, ésta se desarrolla muy bien a temperaturas muy elevadas, y se ha comprobado que lo mejor es aplicar calor externo, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Los compuestos de ácido $\angle 4$ -(2-alquilidenalcanoil)-fenoxi $\angle 7$ -acético obtenidos por este procedimiento se presentan generalmente como sólidos cristalinos, y, si se quiere, pueden purificarse por recristalización en un disolvente adecuado, como tetracloruro de carbono, cloruro de butilo o metilciclohexano.

15 Los ácidos $\angle 4$ -(2-bromo-2-(1-bromoalquil))-alcanoil $\angle 7$ -fenoxi alcánicos empleados como reaccionantes en el procedimiento, y designados por A en la fórmula planar anterior, se preparan fácilmente por la reacción de Friedel Craft, que comprende la reacción de un haluro de 2-halo-
20 lo-(1-haloalquil)-alcanoilo con el ácido fenoxialcánico apropiado. Este método de preparación se refleja en la ecuación representada por Fórmulas 3, donde R, R¹, X, X¹, m y n tienen los significados ya dichos.

25 El haluro de 2-halo-2-(1-haloalquil)-alcanoilo empleado como material de partida en la reacción anterior se prepara por una síntesis bifásica que comprende halogenar un ácido acrílico adecuadamente sustituido en R y R¹, para convertirlo en el correspondiente derivado de ácido 2-halo-2-(1-haloalquil)-alcanoico, y transformar éste en



su respectivo haluro, por ejemplo, mediante reacción del ácido 2-halo-2-(1-haloalquil)-alcanoico con cloruro de tionilo. La ecuación representada por Fórmulas 4 ilustra este procedimiento de preparación en dos tiempos, y en ella tienen R, R¹ y X¹ los mismos significados de antes.

Este invento se refiere también a las sales de adición de los referidos ácidos fenoxiacéticos, que se preparan mediante reacción de éstos con una base que tenga un catión no tóxico farmacológicamente aceptable. En general, entra en los términos del invento cualquier base que forme una sal ácida de adición con un ácido carboxílico, y cuyas propiedades farmacológicas no produzcan un efecto fisiológico, adverso dentro del organismo, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, etc. de metales alcalinos y alcalino-térreos, amoniaco, aminas secundarias y terciarias, tales como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas; aminas heterocíclicas nitrogenadas, como piperidina, etc. Las sales ácidas de adición así producidas son el equivalente funcional de los respectivos ácidos fenoxiacéticos, y los entendidos en la materia comprenderán que, dentro del margen de estos ácidos en terapéutica, la variedad de las sales ácidas de adición que abarca el invento solo está limitada por la norma de que las bases empleadas para su formación han de ser atóxicas y fisiológicamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran el método de poner en práctica este procedimiento, y el de preparar los haluros de 2-halo-2-(1-haloalquil)-alcanoilo que se emplean como reaccionantes en el mismo.



EJEMPLO 12. Acido $\sqrt{2,3}$ -dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético.

Fase A. Cloruro de 2-bromo-2-(bromometil)-butirilo.

Se calienta ácido 2-bromo-2-(bromometil)-butírico (favorski, Journal Praktische Chemie, 23, 51:541) con poco más de 1 equivalente molar de cloruro de tionilo, hasta que cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre. El residuo, por destilación fraccionada a presión reducida, da cloruro de 2-bromo-2-(bromometil)-butirilo.

10 Fase B. Acido $\sqrt{2,3}$ -dimetil-4-(2-bromo-2-(bromometil)butiril)-fenoxi-7-acético.

Se añade ácido (2,3-dimetilfenoxi)-acético (43,2 g, 0,24 mol) a una solución de cloruro de 2-bromo-2-(bromometil)-butirilo (79,5 g, 0,3 mol) en disulfuro de carbono (240 ml). Se agrega cloruro de aluminio en pequeñas porciones, a 10°C, con agitación mecánica. Terminada la adición de cloruro de aluminio se agita la mezcla a unos 25°C, durante tres horas, y se retira disulfuro de carbono por decantación. El residuo se añade a una mezcla de hielo (1 kg) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml). El producto separado se extracta con éter. La solución etérea se extracta con solución de bicarbonato sódico al 5%. El extracto en bicarbonato sódico se separa, y se acidifica con ácido clorhídrico. El sólido resultante, se cristaliza en una mezcla de hexano y benceno, para obtener ácido $\sqrt{2,3}$ -dimetil-4-(2-bromo-2-(bromometil)-butiril)-fenoxi-7-acético puro, que funde a 124,5-125,5°C.

Análisis para $C_{15}H_{18}Br_2O_4$:

Calculado: C, 42,68; H, 4,30; Br, 37,86.
Hallado : C, 43,00; H, 4,53; Br, 37,78.



Fase C. Acido \int 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi \int -acético.

Un matraz de tres bocas y 100 ml, redondo, provisto de agitador mecánico y condensador refrigerado con agua, se carga con una suspensión de yoduro potásico (12,0 g, 0,072 mol) en alcohol absoluto (50 ml.) La suspensión vigorosamente agitada, se somete a reflujo y se trata con ácido \int 2,3-dimetil-4-(2-bromo-2-bromometilbutiril)-fenoxi \int -acético (4,22 g, 0,01 mol). La mezcla reaccionante se calienta 20 minutos a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, y se vierte en una solución de tiosulfato sódico (10 g, 0,04 mol) en agua (150 ml). El producto se extrae con dos porciones de 100 ml de éter, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta sequedad en vacío. La trituración del residuo con 5 ml de cloruro de n-butilo frío da 2,18 g (83%) de ácido \int 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi \int -acético. Después de recrystalizar en tetracloruro de carbono, el punto de fusión del producto purificado es 83,5-84,5°C (corregido).

Análisis para $C_{15}H_{18}O_4$:

Calculado: C, 68,68; H, 6,92.
Hallado : C, 68,94; H, 6,89.

Siguiendo en sustancia las técnicas descritas en las fases A-C del ejemplo 1º, se preparan también los ácidos \int 4-(2-alquilidenalcanoil)-fenoxi \int -acéticos indicados en la tabla I siguiente. La ecuación representada por Fórmulas 5 expresa las reacciones que comprende el procedimiento reseñado en ese ejemplo.

04



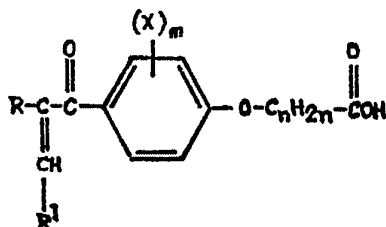
Tabla I

Ex.	R	R ¹	X	X ¹	X ²	X ³	m.p.
2	-C ₂ H ₅	H	Cl	Br	H	Cl	109-111° C.
3	-C ₂ H ₅	H	Cl	Br	Cl	Cl	121-122° C.
4	-C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Br	Cl	Cl	124-125.5° C.
5	-C ₂ H ₅	H	Cl	Br	-CH=CH-CH=CH-		106.109° C.
6	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	Cl	Cl	Cl	139.140° C.
7	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	Cl	H	Cl	122.5-123.5° C.
8	-C ₂ H ₅	H	Cl	Br	Cl	CH ₃	89-91° C.
9	-C ₂ H ₅	H	Cl	Br	CH ₃	Cl	113-114° C.

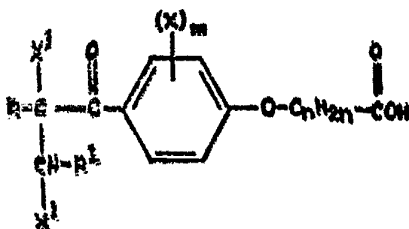
N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1) Procedimiento para preparar alquilidemos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula



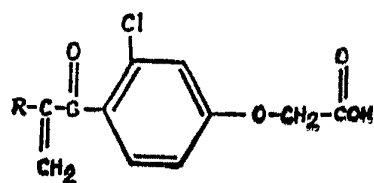
el cual comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



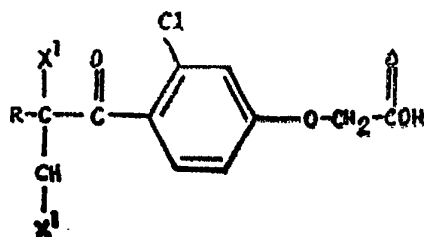


donde R es un miembro elegido del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo y trifluorometillevialquilo; R¹ se toma del grupo compuesto de hidrógeno y levialquilo, y unido al radical R forma una cadena alquilénica de 3-4 átomos de carbono entre sus puntos de unión; X es un miembro elegido del grupo integrado por hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo, levialquilo, levialcoxilo, y unidos dos radicales X de átomos de carbono adyacentes del núcleo bencénico, forman una cadena hidrocarbilénica elegida del grupo compuesto de alquilenos, alquenileno y alcadienileno, con 3-4 átomos de carbono entre sus puntos de unión; X¹ representa halógeno; m es un número entero de valor 1-4; y n es un número entero de valor 1-5; y las sales de adición del citado compuesto, preparadas por métodos corrientes.

2) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula



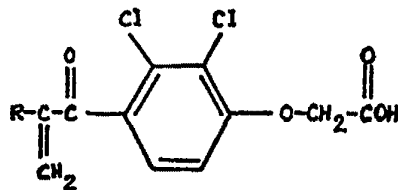
el cual comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



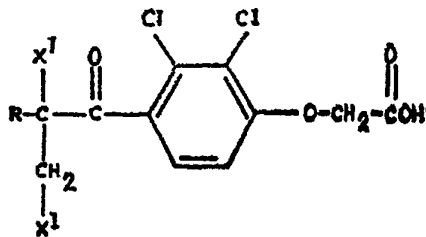


donde R es un levialquilo y X¹ es halógeno.

3) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula



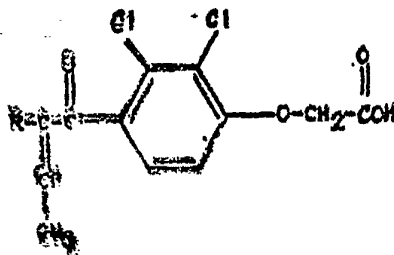
5 el cual comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



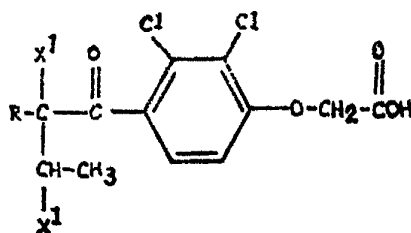
donde R es levialquilo y X¹ es halógeno.

4) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula

10



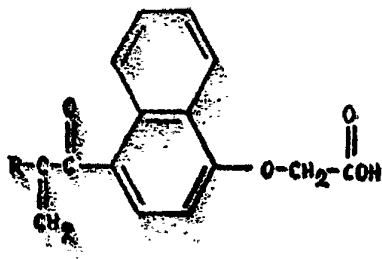
que comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



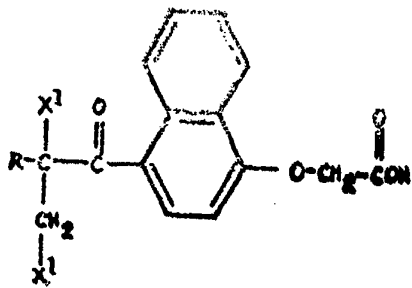
donde R es levialquilo y X¹ es halógeno.



5) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula



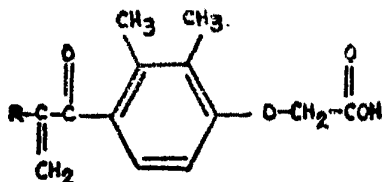
5 que comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



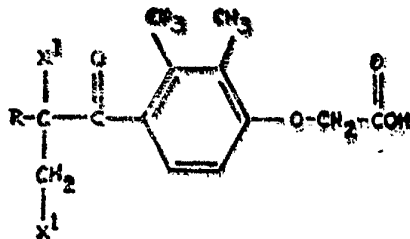
donde R es levalquilo y X¹ es halógeno.

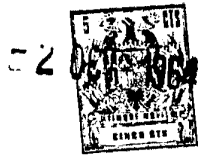
6) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula

10



que comprende deshalogenar un compuesto de fórmula

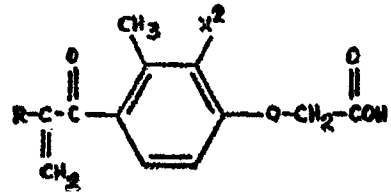




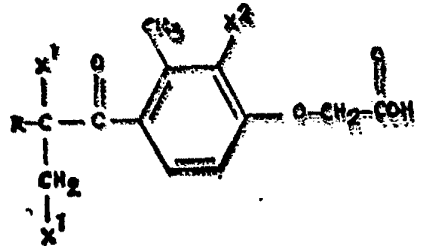
donde R es levialquilo y X¹ es halógeno.

7) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula

5



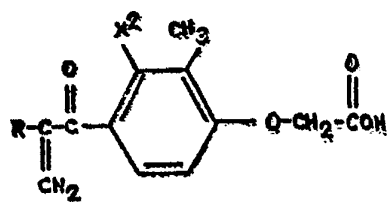
que comprende deshalogenar un compuesto de fórmula



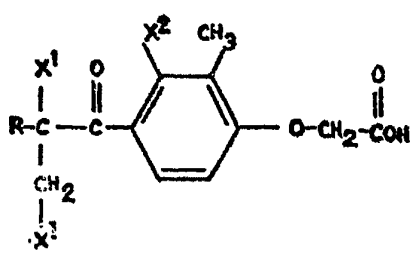
donde R es levialquilo, X¹ es halógeno, y X², halógeno.

10

8) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente un compuesto de fórmula



que comprende deshalogenar un compuesto de fórmula





donde R es levialquilo, y X^1 , X^2 son halógeno.

9) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido $\angle 2,3$ -dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético, el cual comprende la reacción de ácido $\angle 2,3$ -dimetil-4-(2-bromo-2-(bromometil)-butiril)-fenoxi-7-acético con un deshalogenante.

10) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido $\angle 3$ -cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético, el cual comprende la reacción de ácido $\angle 3$ -cloro-4-(2-bromo-2-(bromoetil)-butiril)-fenoxi-7-acético con un deshalogenante.

11) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido $\angle 2,3$ -dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-7-acético, el cual comprende la reacción de ácido $\angle 2,3$ -dicloro-4-(2-bromo-2-(bromometil)-butiril)-fenoxi-7-acético con un deshalogenante.

12) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido $\angle 2,3$ -dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi-7-acético, el cual comprende la reacción de ácido $\angle 2,3$ -dicloro-4-(2-bromo-2-(1-bromometil)-butiril)-fenoxi-7-acético con un deshalogenante.

13) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación y especialmente ácido $\angle 4$ -(2-metilenbutiril)-1-naftiloxi-7-acético, el cual comprende la reacción de ácido $\angle 4$ -(2-bromo-(2-bromometil)-butiril-7)-1-naftiloxi-7-acético con un deshalogenante.

14) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación y especialmente ácido $\angle 2,3$ -dicloro-4-(2-metilen-isovaleril)-fenoxi-7-acético, el cual compren-



de la reacción de ácido [2,3-dicloro-4-(2-cloro-(2-cloro-metil)-isovaleril)-fenoxi]-acético con un deshalogenante.

15) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido [3-cloro-4-(2-metilenisovaleril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [3-cloro-4-(2-cloro-(2-clorometil)-isovaleril)-fenoxi]-acético con un deshalogenante.

16) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido [2-cloro-3-metil-4-(2metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [2-cloro-3-metil-4-(2-bromo-(2-bromometil)-butiril)-fenoxi]-acético con un deshalogenante.

17) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación, y especialmente ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-bromo-(2-bromometil)-butiril)-fenoxi]-acético con un deshalogenante.

18) Procedimiento para preparar alquilidenos por deshalogenación.

Esta memoria consta de catorce páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 2 OCT. 1964

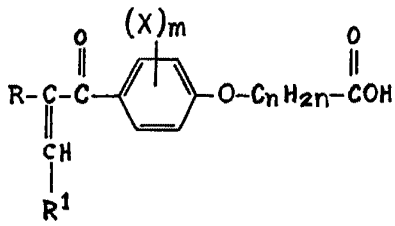
P. A.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes.

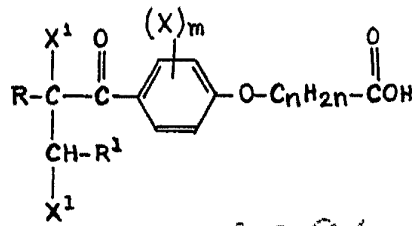


8706

FORMULA 1

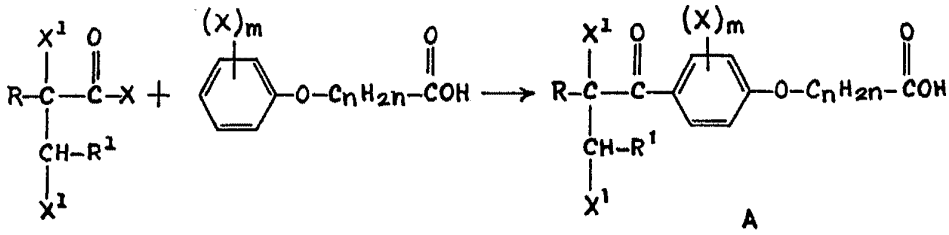


FORMULA 2

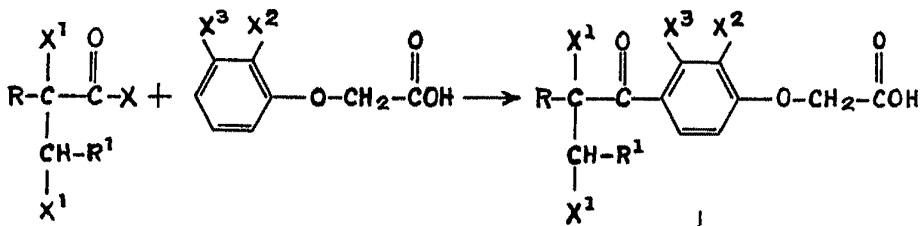
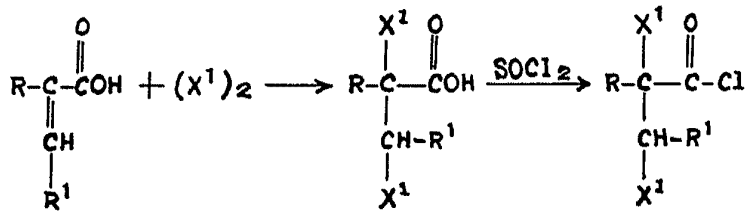


3-4991

FORMULAS 3



FORMULAS 4



FORMULAS 5

