



1964

305 311

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, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:

"Procedimiento para preparar organosulfonil- y organosulfonil derivados de ácidos carboxílicos".

=====

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

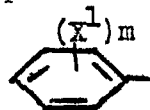
Este invento se refiere a la obtención de una nueva clase de derivados de ácido (4-alcanoilfenoxi)-alcanoico, caracterizados por la presencia de un grupo



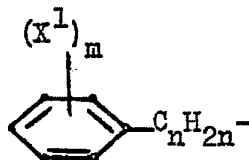
305311

organosulfínico u organosulfónico en la posición 3 de la fracción alcanilo, y las sales ácidas de adición atóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos muestran notables propiedades farmacológicas, que los hacen útiles como diuréticos, y ofrecen la novedad sorprendente de asociar una buena actividad diurética con escasos o nulos efectos secundarios tóxicos.

Los nuevos ácidos fenoxiacéticos con compuestos con la fórmula de estructura indicada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un miembro del grupo formado por hidrógeno; levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc; halolevialquilo, como trihalometil-levialquilo, p.ej., 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroisopropilo, etc.; cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo, como ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; cicloalquilalquilo con 3 a 5 átomos de carbono en el núcleo, como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo, etc;



donde X¹ representa un miembro elegido del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcozilo, carboxilo y levialquilsulfónico, como mesilo; y



donde X¹ es según se ha definido;

R es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo, p.ej., metilo, etilo, isopropi-



305 311

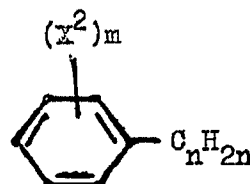
lo, butilo, etc.;

X es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo y levialcoxilo, y cuando está ligado a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, dos radicales X se pueden combinar para formar un enlace 1,3-butadienilénico (o sea -CH=CH-CH=CH-);

Z es un miembro del grupo compuesto por -SO-R² y -SO₂-R², donde R² se toma del grupo compuesto por levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc., levialquilo sustituido, como levialcoxialquilo, p.ej. 2-metoxietilo, 2-amino-2-carboxialquilo, como 2-amino-2-carboxietilo; halolevialquilo, como 3-cloropropilo, 3,3-trifluoropropilo, etc.; alcoxicarbonilalquilo, como metoxicarbonilmetilo (o sea CH₃OCOCH₂-), etoxicarbonilalquilo, etc.; carboxilevialquilo (como -CH₂COOH); cicloalquilo, como ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; cicloalquilalquilo, como ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etc.; fenilo simple o sustituido, como

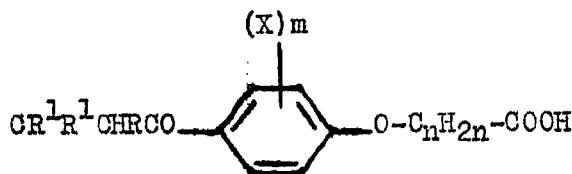


donde X² es un miembro elegido del grupo compuesto por halógeno, levialquilo, trifluorometil-levialcoxilo, carboxilo, levialquilsulfonilo, como mesilo, etc; fenil-levialquilo, donde el levialquilo representa una cadena levialquilénica de 1 a 5 átomos de carbono, como mencilo, feniletilo, etc.; fenil-levialquilo sustituido en el núcleo, como





donde X^2 es según se ha definido;



5

donde R, R^1 y X son como ya queda definido; y $-C_nH_{2n}-Z$, donde Z es como se ha definido, m es en cada caso un número entero de valor 1-4, y n es en cada caso un número entero de valor 1-5.

10

Una forma preferida de realización del invento comprende una clase de compuestos según la fórmula 2 de las hojas de formulas, donde R es un miembro elegido del grupo compuesto por levialquilo y halolevialquilo;

15

R^1 es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo;

X es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno y metilo, y dos radicales X en átomos de carbono adyacentes que pueden combinar para formar un enlace 1,3-butadiénico, o sea $-CH=CH-CH=CH-$;

20

Z es un miembro elegido del grupo compuesto por $-SO-R^2$ y $-SO_2R^2$, donde R^2 representa levialquilo; y m es un número entero de valor 1-4.

25

El método de preparar estos productos según el invento comprende la reacción de sus correspondientes precursores de sulfuro con un oxidante adecuado. En esencia, la reacción de oxidación se efectúa por fases, la primera de las cuales da el compuesto sulfóxido, y la segunda, el correspondiente producto sulfonado, la ecuación representada por las Fórmulas 3, donde R, R^1 , R^2 , m y n son como ya se ha definido, ilustra el procedimiento.

30



En este procedimiento sirve cualquier oxidante capaz de convertir un sulfuro en sus sulfóxidos y sulfonas, y debe considerarse incluido en la finalidad del invento. Uno de ellos, que produce los sulfóxidos y sulfonas derivados en buena proporción, y que ha resultado ser particularmente adecuado para los fines del presente procedimiento, es el peróxido de hidrógeno; pero también se ha comprobado que la relación molar entre peróxido de hidrógeno y sulfuro en solución ha de comprobarse con cuidado, Por ejemplo, empleando una cantidad molar sustancialmente igual de peróxido de hidrógeno y sulfuro, el producto obtenido es sobre todo el derivado sulfóxido; por el contrario, empleando una relación de no menos de 2 moles de peróxido de hidrógeno por mol de sulfuro, el compuesto obtenido es el correspondiente sulfonil derivado.

En general, la temperatura de reacción no es un factor riguroso en el procedimiento, pero puede apreciarse que la temperatura requerida variará según la naturaleza del oxidante empleado. Los entendidos en la materia percibirán fácilmente, por ejemplo, que oxidantes relativamente enérgicos, como peróxido de hidrógeno, reaccionan normalmente con razonable rapidez a temperaturas moderadas, mientras que otros menos enérgicos requieren generalmente emplear temperaturas más altas.

El empleo de un disolvente adecuado en la reacción es aconsejable para los expertos en la materia, y puede emplearse cualquiera de una amplia variedad de ellos, como, en general, uno de varios disolventes inertes en los que los cuerpos reaccionantes sean razonablemente solubles, para obtener el resultado perseguido. Los sulfóxidos y sulfonas del procedimiento se obtienen generalmente en forma de sólidos blancos, y en bu



na proporción; y, si se quiere, es posible purificarlos por cristalización en un disolvente adecuado, p. ej., alcohol isopropílico, acetonitrilo o cloruro de butilo.

5 Los ácidos $\text{[4-[2-(organómercaptometil)-alcanoil]-fenoxi]-acéticos}$ empleados como cuerpos reaccionantes en el procedimiento se pueden preparar por diversos métodos. Uno de ellos comprende la reacción de un ácido $\text{[4-(2-disustituto-aminometil)-alcanoil]-fenoxi-acético}$ con un mercaptán, o con sulfuro de hidrógeno, o con las sales respectivas, en presencia de bicarbonato sódico, como muestra la ecuación indicada por Fórmulas 4, donde R, X, \underline{m} y \underline{n} son como ya se ha definido; R^2 es un miembro elegido del grupo compuesto por levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc.; levialquilo sustituido, como levialcoxialquilo, p.ej., 2-
 10 metoxietilo; 2-amino-2-carboxialquilo, como 2-amino-2-carboxietilo; halolevialquilo, como 3-cloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, etc.; alcóxicarbonilalquilo, como metóxicarbonilmetilo (es decir, $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$), etóxicarbonilalquilo, etc.; carboxilevialquilo (o sea $-\text{CH}_2\text{COOH}$); cicloalquilo, p.ej.,
 15 ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; cicloalquilalquilo, p.ej.; ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etc.; fenilo, fenilo sustituido, como

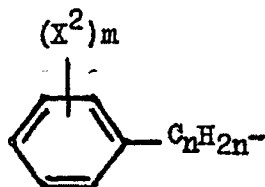
25



donde X^2 es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometil-levialcoxilo, carboxilo, levialquilsulfonilo, p.ej., mesilo, etc.; fenillevialquilo, donde el levialquilo representa una cadena le-



vialquilénica de 1-5 átomos de carbono, p.ej., bencilo, fenilétilo, etc.; fenil-levialquilo sustituido en el núcleo, como



5 donde X^2 es como ya se ha definido; R^2 representa levialquilo, como metilo, etilo, etc., o los dos radicales R^2 se pueden unir al átomo de nitrógeno al que van ligados, para formar un radical heterocíclico, p.ej., piperidina; m , en cada caso, es un número entero de valor 1-4, y n , en cada caso, es un entero de valor 1-5. Otro método comprende la reacción de un ácido $\text{[4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acético}$ con un mercaptán, la ecuación que indican las Fórmulas 5 ilustra este método de síntesis, donde R , R^1 , R^2 , x , m y n son como antes se ha definido. En general, la temperatura y la naturaleza del disolvente empleado no son esenciales para el éxito de estas reacciones, y las síntesis se pueden efectuar empleando uno de varios disolventes, a temperatura ambiente u otra más elevada. En general, es muy ventajoso desarrollar la reacción en medio acuoso, en presencia de una base débil, como bicarbonato sódico, y acidificar luego la mezcla para que se separe el sulfuro producido. Después se enfría la mezcla y se aísla el producto, usualmente en forma de sólido.

25 Empleando ditioles del tipo HS-Y-SH en cualquiera de los procedimientos descritos en el párrafo precedente, se obtienen sulfuros como el que representa la Fórmula 6, donde Y representa una fracción alquilénica de fórmula $-\text{C}_n\text{H}_{2n-}$, y los radicales R , R^1 , X , m y n son como ya se ha definido.

30 Cuando se sustituye sulfuro de hidrógeno o sulhidrato sódico, o sea NaHS , por el mercaptán, R^2SH , en cualquiera de los

35311



procedimientos ya descritos, para preparar los sulfuros reaccionantes, se obtiene un sulfuro del tipo representado por la Fórmula 7, donde los radicales R, R¹, X, m y n son como ya se ha definido.

5 La síntesis de los sulfuros del tipo I por el método aquí descrito produce una mezcla racémica, mientras que es posible producir sulfuros de los tipos II y III como mezclas de racémicos y mesoisómeros. Estas mezclas isoméricas de sulfuros se pueden oxidar a sus correspondientes sulfóxidos y sulfonas, y
10 separarse o resolverse luego por métodos usuales, para obtener los isómeros puros, o bien se desdoblan primero en sus isómeros puros y se oxidan luego al correspondiente sulfóxido o sulfona.

 El problema de los isómeros se complica mucho con la formación de los sulfóxidos, pues se crea un nuevo centro asimétrico, y aumenta el número de los isómeros posibles. Sin embargo, estos isómeros se pueden separar por métodos corrientes.

 Lo expuesto con relación al problema de los isómeros se ha limitado a la situación más habitual, o sea aquella en que los sustitutos R¹ son idénticos. En compuestos donde los sustitutos R¹ son distintos, el número de isómeros posibles aumenta todavía más.

 Este invento se refiere también a las sales ácidas de adición de los ácidos fenoxiacéticos citados, que se preparan por
25 reacción de estos ácidos con una base que tenga un catión no tóxico, farmacológicamente aceptable. En general se considera incluida en la finalidad del invento cualquiera base que forme una sal ácida de adición con un ácido carboxílico, y cuyas propiedades farmacológicas no produzcan un efecto fisiológico adverso al ser absorbidas por el sistema del organismo. Son ba-
30



ses apropiadas, por ejemplo, los hidrósicos, carbonatos, etc.; de metales alcalinos y alcalinotérreos; amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, 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 apreciarán que, en la medida en que los ácidos fenoxiacéticos del invento son útiles en terapéutica, la variedad de sales ácidas de adición que abarca este invento tiene como único límite la premisa de que las bases empleadas en su formación han de ser no tóxicas y fisiológicamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran la obtención de los ácidos $\angle 4$ -[2-(organosulfonilmetil)-alcanoil]-fenoxi]-acéticos y $\angle 4$ -[2-(organofulfinilmetil)-alcanoil]-fenoxi]-acéticos según el invento. Por ser los ejemplos meramente ilustrativos, el invento no debe entenderse limitado a ellos.

EJEMPLO 1^a Acido $\angle 2,3$ -dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético.

20 Fase A. 2,3-Dicloroanisol.

En un matraz redondo de cuatro bocas y 5 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y dos embudos separadores, se pone 2,3-diclorofenol (400 g, 2,45 mol), y se añade metanol (400 ml) e hidróxido sódico 10n (245 ml, 2,45 mol). La temperatura sube a 55°C. Se calienta la mezcla a 80-85°C en un baño de vapor, y se pone hidróxido sódico 10n (615 ml, 6,15 mol) en un embudo, y sulfato de dimetilo (816 ml, 1090 g, 8,6 mol) en el otro. Luego se añaden a la vez la base y el sulfato de dimetilo, gota a



gota y agitando, en $3\frac{1}{2}$ horas. Se sigue calentando y agitando una hora más. Después se enfría la mezcla, y se añade agua (600 ml). El aceite separado se solidifica pronto. El sólido se recoge por filtración y se disuelve en éter (500 ml). El filtrado se extracta con éter (400 ml), y las dos soluciones etéreas se combinan y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter, y el residuo se seca en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. Así se obtienen 428 g. (98%) de 2,3-dicloroanisol, p.fus. 32-33°C.

10 Fase B. 2,3-Dicloro-4-butirilfenol.

En un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo (protegido con un tubo de cloruro cálcico) y un tubo de Gooch con un erlenmeyer de 250 ml que contiene cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 mol), se pone cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 mol), 2,3-dicloroanisol (197,7 g, 1,11 mol), preparado como se describe en la fase A, y disulfuro de carbono (400 ml). Mientras se refrigera la mezcla en un baño de hielo, se añade el cloruro de aluminio en pequeñas porciones, agitando, a ritmo tal que la temperatura de la mezcla reaccionante no exceda de 20-25°C. Se retira el baño de hielo, y la mezcla se agita una hora a temperatura ambiente, y luego 45 minutos en un baño de agua a 55°C, y se mantiene a temperatura ambiente durante la noche.

A continuación se añade n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 mol). Se ajusta el condensador para destilar, se agita la mezcla se caliente en un baño de agua puesto en otro de vapor, y se elimina por destilación el disulfuro de carbono. Se añade una segunda porción de hetano (400 ml), se ajusta el condensador a reflujo, se agita la mezcla reaccionante, se calienta en un baño tres horas a 80°C, y se deja en-



friar. Se decanta el hexano, y el residuo se hidráliza agregando lentamente una solución de ácido clorhídrico concentrado (120 ml) en agua (1500 ml). El sólido pardo que se separa se recoge filtrando por succión, se lava bien con agua, y se disuelve en éter. La solución etérea se extracta dos veces con un total de 2 litros de hidróxido sódico al 5%. El extracto en hidróxido sódico se agita con carbón decolorante ("Norite") (2-3 cucharaditas), y se filtra por succión a través de una plasta de tierra de diatomeas ("Super-cel"). Al acidificar, se separa un sólido de color pardo claro, que se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca durante tres horas a 100°C.

El sólido desecado se disuelve en benceno caliente (1 litro), y el material insoluble se retira por filtración. Al enfriar, se separa un líquido de color claro. Este se disuelve en benceno caliente (750 ml); la solución se deja enfriar a temperatura ambiente, y se enfría luego a 10°C en un refrigerador. El producto (203 g, 85%), p.fus. 109-110, 5°C, se recoge por filtración, se recoge en 1500 ml de benceno caliente, se trata con carbón decolorante ("Norite"), y se filtra. Al enfriar, se separa un sólido blanco, identificado como 2,3-dicloro-4-butirilfenol (180 g, 75%), p.fus. 109-110°C.

Análisis para $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 51,52; H, 4,32; Cl, 30,42.

Hallado: C, 51,70; H, 4,24; Cl, 30,32.

Fase C. (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acetato de etilo.

Se pone 1,2-dimetoxietano (100 ml) seco en un matraz redondo de cuatro bocas y 1 litro de cabida, provisto de agitador, condensador de reflujo (protegido por un tubo de cloruro cálcico) y embudo cuentagotas. Se añade hidruro sódico (10,3 g de una solución al 53% en aceite mineral, 0,215 mol), se pone en marcha el agitador, y se añade a gotas en 20 minutos una solu-



ción de 4-butiril-2,3-diclorofenol (50 g, 0,215 mol) en 1,2-dimetoxietano (150 ml). Cuando cesa el desprendimiento de gases, se introduce a gotas en 30 minutos bromoacetato de etilo (35,9 g, 0,215 mol).

5 La mezcla se agita y se calienta en un baño de vapor durante $3\frac{1}{2}$ horas. La mayor parte del 1,2-dimetoxietano se elimina por destilación, y después se añade éter (400 ml) y agua suficiente para disolver el bromuro sódico precipitado. Se separa la capa etérea, se lava con agua, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el éter por destilación, y el residuo se destila en vacío; luego se recoge la porción que hierve a 180-195°C y 0,5 mm de presión de mercurio. En reposo, cristaliza el destilado en forma de sólido blanco, p. fus. 53-54°C, y en cantidad de 64 g (95%). La recristalización en una mezcla 15 1:5 de benceno y ciclohexano da un material que funde a 55-56°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$:

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

Hallado: C, 52,79; H, 5,03; Cl, 22,07.

Fase D. Acido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acético.

20 Se disuelve (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acetato de etilo (30 g, 0,095 mol) en metanol (100 ml), y se trata con una solución de hidróxido potásico al 85% (13,2 g, 0,2 mol) en metanol (100 ml). Se agita la mezcla una hora, y se elimina después el metanol destilando a presión reducida. El residuo se disuelve en agua caliente, y la solución se enfría y se acidifica con 25 ácido clorhídrico. El sólido que se separa es ácido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acético. Se obtienen 26 g (95%) de material, que, recristalizado en una mezcla 1:3,6 de benceno y ciclohexano, funde a 110,5-111,5°C. (A veces se aísla una variedad dimórfica que funde a 100-101°C.)



Análisis para $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$:

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

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

Fase E. Clorhidrato de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(dimetilami-
nometil)-butiril]-fenoxi/-acético.

En un balón de 100 ml, provistomde un tubo de salida conec-
table a un aspirador de agua, se pone una mezcla íntima de
5 ácido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acético (5,20 g, 0,0179
mol), paraformaldehido (0,63 g, 0,072 mol) y cuatro gotas
de ácido acético. La mezcla se calienta alrededor de $1\frac{1}{2}$
horas en baño de vapor, y entretanto se reduce la presión
interna del recipiente a unos 15 mm de mercurio, durante
10 un minuto, a intervalos de 15 minutos. Al enfriar, se obtie-
ne un sólido que se tritura con éter y da 5,8 g (85%) de
clorhidrato de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-
butiril]-fenoxi/-acético, en forma de un sólido blanco. Des-
pués de dos recristalizaciones, efectuadas disolviendo el
15 sólido en metanol caliente y añadiendo poco a poco éter,
el producto funde a 165-167°C.

Análisis para $C_{15}H_{20}OCl_2NO_4$:

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

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

Fase F. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-buti-
ril]-fenoxi/-acético.

20 Se disuelve clorhidrato de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(dimetil
aminometil)-butiril]-fenoxi/-acético (3,76 g, 0,015 mol) en una
solución que contiene bicarbonato sódico (2,52 g, 0,03 mol) y
agua (150 ml). Se agita la solución, y se admite una corriente
de metilmercaptán gaseoso por debajo de la superficie de la so-
25 lución, durante 15 minutos. La adición de metilmercaptán prosii-
gue mientras se calienta la solución agitada, durante $1\frac{1}{2}$ horas
en un baño de vapor.

Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura or-
dinaria, se acidifica al papel rojo Congo, por adición de áci-



do clorhídrico 6n. La goma resultante se extracta con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el éter a presión reducida, y se obtiene un sólido blanco, p. fus. 82-86°C. La recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano da 15,0 g (86%) de ácido 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi-acético, en forma de prismas blancos que funden a 86-89°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_4S$:

Calculado: C, 47,87; H, 4,59; S, 9,13.

Hallado: C, 48,13; H, 4,56; S, 9,07.

10 Fase G. Acido 2,3-dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi-acético.

Se disuelve ácido 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi-acético (6,22 g, 0,01772 mol) en 25 ml de ácido acético, y se trata a gotas con una solución de peróxido de hidrógeno al 33,2% (1,91 g, 0,01861 mol) en ácido acético (5 ml). La solución incolora se deja reposar a temperatura ambiente.

Al cabo de 17 horas, la solución reaccionante se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo viscoso se disuelve en acetato de etilo (10 ml), y se trata con cloruro de butilo (10 ml), para obtener 4,90 g de un sólido blanco, identificado como ácido 2,3-dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi-acético (75%). El producto se purifica mediante tres recristalizaciones en una mezcla de acetonitrilo y cloruro de butilo, y funde a 123,5-124,5°C.

25 Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_5S$:

Calculado: C, 45,79; H, 4,39; S, 8,73; Cl, 19,31.

Hallado: C, 45,93; H, 4,46; S, 8,52; Cl, 19,38.

EJEMPLO 2a. Acido 2,3-dicloro-4-[2-(mesilmetil)-butiril]-fenoxi-acético.

A una solución de ácido 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi-acético (5,97 g, 0,017 mol), preparada



por el procedimiento descrito en las fases A-F del ejemplo 1^a, en ácido acético (30 ml), se añade una solución acuosa al 33,2% de peróxido de hidrógeno (5,23 g, 0,051 mol), a gotas, y se enfría; la solución incolora resultante se deja reposar a temperatura ordinaria.

5

Al cabo de 66 horas, la solución reaccionante se trata despacio con agua (250 ml), hasta precipitación completa. El sólido blanco resultante se recoge, se lava con agua y se seca, para obtener 5,46 g (84%) de ácido [2,3-dicloro-4-[2-mesilmetil]-butiril]-fenoxi-acético, p.fus. 137-140°C. La recristalización en alcohol isopropílico da 5,34 g de producto, en forma de prismas blancos, p.fus. 139,5-140,5°C.

10

Análisis para C₁₄H₁₆Cl₂O₆S:

Calculado: C, 43,87; H, 4,21; S, 8,37.

Hallado: C, 43,68; H, 4,21; S, 8,49.

15

EJEMPLO 3^a. Acido [2,3-dicloro-4-[2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfinilmetil]-butiril]-fenoxi]-acético y Acido [2,3-dicloro-4-[2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilmetil]-butiril]-fenoxi]-acético.

Fase A. Acido [2,3-dicloro-4-[2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercaptometil]-butiril]-fenoxi]-acético.

20

Se calientan a 60°C cinco minutos clorhidrato de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenoxi]-acético (1,92 g, 0,005 mol), bicarbonato sódico y agua (40 ml); se tratan con HCl de H-cisteina monohidratado (8,75 mg, 0,005 mol) en 10 ml de agua, y se agitan una hora a temperatura ambiente. La solución diáfana se trata lentamente con ácido clorhídrico 6n. Al principio se forma una goma ligera, que se disuelve luego. La solución se trata con ácido clorhídrico concentrado (20 ml), y se enfría. Se forma un sólido ligero, que se filtra se seca y se identifica como ácido [2,3-dicloro-4-[2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercaptometil]-butiril]-fenoxi]-acético, en cantidad de 1,70 g (75%), p.fus. 188-189°C.

25

30

305 311



Análisis para C₁₆H₂₀Cl₃NO₆S:

Calculado: C, 41,74; H, 4,38; Cl, 23,08.

Hallado: C, 41,85; H, 4,50; Cl, 22,88.

Fase B. Acido { 2,3-dicloro-4- \int 2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilmetil] -butiril \int -fenoxi}-acético.

5 Este compuesto se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo 1^a-G, pero reemplazando el ácido \int 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi \int -acético por ácido { 2,3-dicloro-4- \int 2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercaptometil] -butiril \int -fenoxi}-acético.

Fase C. Acido { 2,3-dicloro-4- \int 2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilmetil] -butiril \int -fenoxi}-acético.

10 Este compuesto se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo 2^a, pero reemplazando el ácido \int 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi \int -acético por ácido { 2,3-dicloro-4- \int 2-[(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilmetil] -butiril \int -fenoxi}-acético.

15 EJEMPLO 4^a. Acido \int 2,3-dicloro-4-[3-(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilpropionil] -fenoxi \int -acético, y Acido \int 2,3-dicloro-4-[3-(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilpropionil] -fenoxi \int -acético.

Fase A. 2,3-Dicloro-4-acetilfenol.

20 Un matraz de plástico de cuatro bocas y 2 litros de cabida, provisto de agitador mecánico, condensador refrigerado con agua tubo desecador de cloruro cálcico y tubo de Gooch, se seca en una corriente de nitrógeno y se carga con 2,3-dicloroanisole (71 g, 0,4 mol), disulfuro de carbono (440 ml) y cloruro de acetilo (63 g, 0,8 mol).

25 Se agrega cloruro de aluminio en polvo (106 g, 0,8 mol) por el tubo de Gooch, en diez minutos. Se agita la mezcla cinco horas a temperatura ambiente, y se deja reposar durante la noche.

Luego se calienta una hora a 55°C en un baño de agua, se enfría a 25°C, se trata con 53 g. de cloruro de aluminio, y se

45 OCT



calienta una hora a 55°C. Se ajusta el condensador para destilación descendiente; se agregan a la mezola 350 ml de heptano (desechados sobre cloruro de aluminio), y se calienta en baño de vapor; Se recoge el disulfuro de carbono, y se sigue calentando tres horas a reflujo. Después de enfriar, se decanta el heptano, y el producto sólido se raspa sobre 500 g de hielo que contienen 45 ml de ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae con 600 ml de éter en varias porciones, se evapora hasta sequedad, se trata con 1,2 litros de hidróxido sódico acuoso al 5%, y se calienta una hora a reflujo. Una vez fría la solución, se extrae con éter, y se acidifica al rojo Congo con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae en 600 ml de éter, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora en vacío. El residuo, recristalizado en benceno, da 60 g (73%) de 2',3'-dicloro-4'-hidroxiacetofenona, que funde a 153-155°C.

Análisis para $C_8H_6Cl_2O_2$:

Calculado: C, 46,86; H, 2,95.

Hallado: C, 47,69; H, 3,01.

Fase B. Acido (2,3-dicloro-4-acetilfenoxi)-acético.

En un matraz redondo de tres bocas y un litro de capacidad, provisto de condensador y tubo desecador, tubo de admisión de nitrógeno y embudo cuentagotas, se pone etanol (450 ml) y sodio metálico (3,79 g, 0,165 mol). Terminada la reacción, se trata la solución con 2,3-dicloro-4-acetilfenol (30,75 g, 0,15 mol) y bromoacetato de etilo (30,06 g, 0,18 mol), y se calienta luego dos horas a reflujo. Se añade una solución de hidróxido potásico (16,83 g, 0,3 mol) en agua, y la solución resultante se somete una hora a reflujo. El etanol se separa de la mezcla reaccionante por destilación a presión atmosférica. La

15 OCT 1964



solución acuosa remanente se acidifica (al papel de rojo Congo con ácido clorhídrico concentrado, se enfría, y se extrae cuatro veces con éter (porciones de 300 ml). Los extractos etéreos reunidos se desecan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. El residuo se recrystaliza en xileno (500 ml), y da 32,2 g (85%) de ácido (2,3-dicloro-4-acetilfenoxi)-acético que funde a 154-156°C.

Análisis para $C_{10}H_8Cl_2O_4$:

Calculado: C, 45,67; H, 3,07; Cl, 26,96

Hallado: C, 45,60; H, 2,92; Cl, 26,78.

10

Fase C. Clorhidrato de ácido /2,3-dicloro-4-(3dimetilamino-propionil)-fenoxi/-acético.

Se combinan ácido (2,3-dicloro-4-acetilfenoxi)-acético (15,8 g, 0,06 mol), clorhidrato de dimetilamina (4,94 g, 0,06 mol), paraformaldehído (1,98 g, 0,066 mol) y ácido acético glacial (2 ml), y se calientan en medio anhidro en baño de vapor, durante dos horas, aplicando a intervalos vacío parcial para eliminar el agua formada en la reacción. El producto sólido se disuelve en 500 ml de etanol acuoso al 90%, se filtra, y se trata con 400 ml de éter, para obtener 9,9 g (46%) del compuesto titular, que funde a 194-196°C.

15

20

Análisis para $C_{13}H_{15}Cl_2NO_4.HCl$

Calculado: C, 43,78; H, 4,52; N, 3,93.

Hallado: C, 43,91; H, 4,57; N, 3,71.

Fase D. Clorhidrato de ácido { 2,3-dicloro-4-β-[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercapto]-propionil/-fenoxi}-acético.

Se suspende clorhidrato de ácido /2,3-dicloro-4-(3-dimetilaminopropionil)-fenoxi/acético (825 mg, 0,00234 mol) en agua (25 ml), y, agitando vigorosamente, se trata con una solución de bicarbonato sódico (394 mg) y agua (10 ml). Luego se añade una solución que contiene clorhidrato de cisteína (410 ml, 0,00234 mol) y bicarbonato sódico (294 mg) en agua (10 ml). Los cuerpos reaccionantes se calientan rápidamente a 60°C en

25



baño de vapor; después se retiran y se dejan enfriar a 25°C. La solución se trata con ácido clorhídrico 4n, para obtener un pH de 1,5. El clorhidrato de ácido {2,3-dicloro-4- $\sqrt{3}$ -[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercapto]-propionil}-fenoxi}-acético que se se para (900 mg, 89%) se disuelve en 16 ml de etanol que contiene 0,5 ml de ácido clorhídrico, se filtra, y se trata lentamente con 220 ml de agua. El producto funde a 176-177°C, una vez filtrado y desecado.

Análisis para C₁₄H₁₅Cl₂NO₆S.HCl:

Calculado: C, 38,86; H, 3,73; N, 3,24; Cl, 24,58.

Hallado: C, 38,70; H, 3,93; N, 3,18; Cl, 24,74.

Fase E. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[3-(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfinilpropionil]-fenoxi}-acético.

Este compuesto se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo 1^o-G, pero sustituyendo el ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi}-acético por ácido {2,3-dicloro-4- $\sqrt{3}$ -[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercapto]-propionil}-fenoxi}-acético.

Fase F. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[3-(2-carboxi-2-aminoetil)-sulfonilpropionil]-fenoxi}-acético.

Este compuesto se prepara de un modo similar al descrito en el ejemplo 2^o, pero reemplazando el ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptoetil)-butiril]-fenoxi}-acético por ácido 2,3-dicloro-4- $\sqrt{3}$ -[(2-carboxi-2-aminoetil)-mercapto]-propionil}-fenoxi}-acético.

El siguiente ejemplo ilustra el método de preparar los sulfóxidos y sulfonas derivados del invento por el procedimiento alternativo de condensar un ácido [4-(2-alkiliden)-alcanoil]-fenoxi}-acético con un mercaptán.

EJEMPLO 5^o. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-etil-3-(metilsulfinil)-butiril]-fenoxi}-acético, y Acido [2,3-dicloro-4-[2-etil-3-(metilbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 2,3-Dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenol.



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 (40,00 g, 0,3 mol), durante cinco minutos, agitando. La

5 mezcla se agita seis horas a temperatura ambiente, y se deja reposar a esa temperatura durante la noche. Luego se calienta, agitando, en un baño de agua a 55°C, hasta que cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (hora y media), se enfría a temperatura ambiente, y se trata en medio anhidro con

10 cloruro de aluminio en polvo (40,00 g, 0,3 mol), agitando, por espacio de cinco minutos. Luego se calienta en un baño de agua a 55°C, agitando, durante hora y media, y se retira el disulfuro de carbono a presión reducida, por destilación. Se añade un volumen igual de heptano seco, y la mezcla se calienta en

15 un baño de vapor durante tres horas, agitando. Después de enfriar a temperatura ambiente, se decanta el heptano, y el residuo gomoso se agrega 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

20 retira luego el éter a presión reducida, lo que da un residuo semisólido. Este material se trata con solución acuosa de hidróxido sódico al 5% en exceso, se calienta a reflujo durante una hora, se enfría, y se extracta con éter, para retirar el

25 aceite insoluble. La solución acuosa clara se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el aceite resultante se extracta con éter. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro; el éter se retira a presión reducida, y deja un sólido. La destilación del aceite residual da 34,45 g (44%) del producto, en forma de un líquido que hierve a 140-

30 142°C y 0,5 mm de presión. Después de recristalizaciones en

305 15 OCT 1950



hexano, se obtiene 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenol, en forma de agujas blancas, 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, 26,98.

5 Fase B. Acido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxi/-acético.

Una solución de sodio (2,53 g, 0,11 mol) en etanol absoluto (300 ml) se trata primero con 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenol (26,12 g, 0,1 mol), y luego con bromoacetato de etilo (20,04 g, 0,12 mol), y la solución diáfana resultante se calienta a reflujo dos horas, agitando. Luego se añade hidróxido potásico al 5% (11,22 g, 0,2 mol), y se sigue calentando a reflujo y agitando una hora más. Se retira el alcohol por destilación a presión atmosférica, y el residuo acuoso hirviente se acidifica al papel de rojo Congo mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. Se separa un aceite, que se solidifica después de enfriar a temperatura ambiente. El aceite se extracta con éter; el extracto etéreo se deseca sobre sulfato sódico anhidro, y el éter se elimina a presión reducida, para obtener 31,9 g (100%) de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxi/-acético, en forma de sólido blanco, p.fus. 128-139°C. Una recrystalización en una mezcla de benceno y ciclohexano da 28,7 g (90%) del producto, en forma de agujas que funden a 144,5-145,5°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 52,58; H, 5,05; Cl, 22,22.

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

25 Fase C. Acido 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxi/-acético.

A una solución de ácido 2,3-dicloro-4-(2-etilbutiril)-fenoxi/-acético (19,26 g, 0,0603 mol) en 530 ml de ácido acético, se añaden, agitando, dos gotas de ácido bromhídrico al



48%, y luego bromo (9,64 g, 0,0603 mol) en 50 ml de ácido acético. Terminada la adición, se agita la mezcla 15 minutos, y se vierte a continuación en 1 libro de agua que contiene 2 g de bisulfito sódico.

5 El sólido que se separa se recoge en un filtro, se lava con agua, se seca al aire, se cristaliza en 55 ml de benceno, y da 23,71 g (99%) de ácido 4-(2-etil-2-bromobutiril-3-cloro)-fenoxi/acético, en forma de sólido blanco, p.fus. 151,5-152,5°C. Una recristalización en benceno da el producto en forma de agujas blancas, que funden a 151,5-152,5°C.

Análisis para C₁₄H₁₅BrCl₂O₄:

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

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

Fase D. Acido 2,3-dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/acético.

15 Se disuelve ácido 2,3-dicloro-4-(2-bromo-2-etilbutiril)-fenoxi/acético (19,91 g, 0,05 mol) en dimetilformamida (140 ml), y se añade cloruro de litio anhidro (6,36 g, 0,15 mol). Se calienta la mezcla en baño de vapor, agitando a intervalos durante dos horas; se enfría, y se vierte en 1 litro de agua fría. El sólido separado se recoge por filtración, se lava con 20 500 ml de agua, y se disuelve en solución diluida de bicarbonato sódico. La solución se agita con Norite, se filtra para separar el sólido, y se acidifica. El sólido así obtenido se seca al aire y se recristaliza en una mezcla de benceno y ciclohexano, para obtener 14,52 g (92%) de ácido 2,3-dicloro-25 4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/acético, en forma de agujas blancas, que funden a 124-125, 5°C. Una segunda recristalización en la misma mezcla disolvente no hace variar el punto de fusión

Análisis para C₁₄H₁₄Cl₂O₄:

Calculado: C, 53,02; H, 4,45; Cl, 22,36.

Hallado: C, 53,28; H, 4,43; Cl, 22,34.



305 311

Fase E. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-etil-3-(metilmercapto)-butiril]-fenoxi/-acético.

Se pone ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-etilidenbutiril)-fenoxi/-acético (15,9 g, 0,05 mol) en un matraz de tres bocas y 500 ml, provisto de agitador mecánico y tubo de admisión de gas. Se
5 añade agua (300 ml), y el sólido se disuelve agregando bicarbonato sódico (4,20 g, 0,05 mol). Se agita la solución, y se admite despacio metilmarcaptán gaseoso debajo de la superficie durante doce horas. La solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se separa de este modo ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-
10 [2-etil-3-(metilmercapto)-butiril]-fenoxi/-acético.

Fase F. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-etil-3-(metilsulfinil)-butiril]-fenoxi/-acético.

Este compuesto se prepara de modo similar al descrito en el ejemplo 1º-G, pero reemplazando el ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi/-acético por ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-etil-3-(metilmercapto)-butiril]-fenoxi/-acético.
15

Fase G. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-(2-etil-3-metilbutiril)-fenoxi/-acético.

Este compuesto se prepara del modo descrito en el ejemplo 2º, pero reemplazando el ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptoetil)-butiril]-fenoxi/-acético por ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-etil-3-(metilmercapto)-butiril]-fenoxi/-acético.
20

Siguiendo en sustancia el mismo procedimiento descrito en las fases A-F del ejemplo 1º, o A-E del ejemplo 5º, se preparan los sulfuros de la Fórmula 8 relacionados en la tabla I siguiente. Oxidando dichos sulfuros con una cantidad aproximadamente equimolecular de oxidante, según el método descrito en el ejemplo 1º-G, se obtienen los correspondientes sulfoxidos; las sulfonas respectivas se producen por oxidación de esos con dos equivalentes molares de oxidante, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2º
25



Tabla I

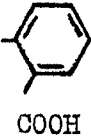


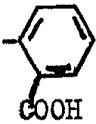
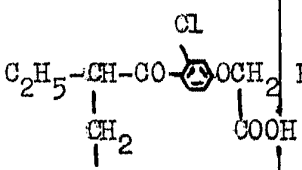
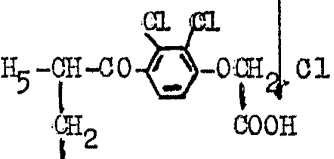
Ej.	R	R ²	X	X ¹	Producto (%)	P.fus.	
5	6	-C ₂ H ₅	-CH-CH ₃ CH ₃	H	Cl	48%	77-79° C.
	7	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	Cl	70%	86-89° C.
	8	-C ₂ H ₅	 COOH	H	Cl	--	172-173.5° C.
	9	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NH ₂	H	Cl	--	110-130° C.
10	10	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NH ₂	CH ₃	CH ₃	--	--
	11	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CHCl ₂	H	Cl	--	--
	12	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	Cl	52%	73,5-75° C.
15	13	-C ₂ H ₅	*C(CH ₃) ₃	H	Cl	34%	108-110° C.
	14	-C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH ₂	H	Cl	75%	67-69° C.
	15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H	Cl	80%	69-71° C.
20	16	-C ₂ H ₅		H	Cl	63%	78-81° C.
	17	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	63%	101.5-103° C.
	18	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	Cl	50%	jarabe
	19	-CH ₂ -		Cl	Cl	33%	jarabe
25	20	-C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH ₂	Cl	Cl	86%	114-115° C.
	21	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	Cl	--	97-104° C.
	22	-C ₂ H ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	Cl	65%	80-81° C.



Tabla I (continuación)

Ej.	R	R ²	X	X ¹	Producto (%)	P.fus.
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	H	Cl	--	57-75° C.
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	H	Cl	72%	86-96° C.
5	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NHCOCH ₃	Cl	Cl	--	--
	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	Cl	--	--
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NHCOCH ₃	H	Cl	33%	152-153° C.
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	Cl	Cl	--	185-189° C.
10	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH-COOH NH ₂	Cl	Cl	100%	--
	-C ₂ H ₅		Cl	Cl	--	125-128° C.
15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ Cl	Cl	Cl	--	74-76° C.
	-C ₂ H ₅	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	--	--
	-CH ₂ CF ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	--	--
	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Cl	CH ₃	--	--
	-C ₂ H ₅	-CH ₃	CH ₃	Cl	--	--
20	-C ₂ H ₅	-CH	-CH=CH-CH=CH-		--	--
	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -) ₂	H	Cl	52%	117-123° C.
25	-C ₂ H ₅		H	Cl	62%	134-135° C.
	-C ₂ H ₅		Cl	Cl	19%	144.5-146° C.



+ preparado de 1,4-butanditiol
++ preparado de sulfuro de hidrógeno.

Los entendidos en la materia comprenderán que es posible preparar de un modo análogo todos los sulfinil- y sulfonil-derivados que entran en la finalidad del invento. Así, sustituyendo por el fenol adecuado el 2,3-diclorofenol de la fase 5 A del ejemplo 1º, y por el haluro de alcanoil y el mercaptán apropiados el cloruro de butirilo y el metilmercaptán de las fases B-F del ejemplo 1º, y siguiendo la técnica allí descrita, se pueden preparar los sulfinil- y sulfonilderivados correspondientes. 10

Los nuevos compuestos de este invento son diuréticos y/o saluréticos eficaces. Estudios farmacológicos de los productos del invento demuestran que poseen la singular propiedad, entre los diuréticos, de producir una excreción de electrólitos dos 15 a cinco veces mayor que la obtenida con otros diuréticos conocidos, lo cual los hace útiles en terapéutica para el tratamiento de afecciones resultantes de una concentración excesiva de electrólitos en el organismo, o de una retención excesiva de líquido, como en el tratamiento de estados edematosos derivados, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva. 20

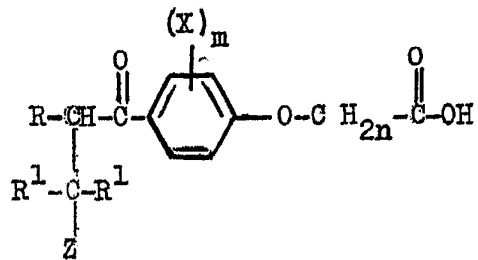
N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

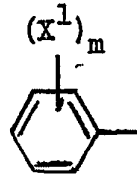
1º.- Procedimiento para preparar organosulfinil- y organosulfonilderivados de ácidos carboxílicos, y especialmente un compuesto de fórmula

3 9 5 3 1 1

75 OCT

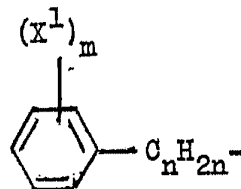


5 donde R es un miembro del grupo compuesto por hidrógeno, levialquilo, halolevialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,



10

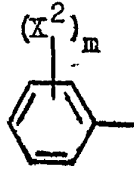
donde X¹ es un miembro del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcoxilo, carboxilo, levialquilsulfonilo y



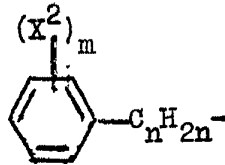
15

20 donde X¹ es como se ha definido, R¹ es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo, levialcoxilo, y cuando se ligan a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, dos radicales X pueden combinarse para formar un enlace 1,3-butadienilénico; Z es un miembro del grupo compuesto por -SO-R² y -SO₂R²,
 25 donde R² se elige del grupo integrado por levialquilo, levialcoxialquilo, 2-amino-2-carboxi-levialquilo, halolevialquilo, alcoxicarbonil-levialquilo, carboxilevialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

305 311

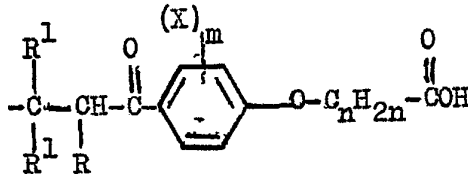


5 donde X^2 es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcoxilo, carboxilo, levialquilsulfonilo,



10

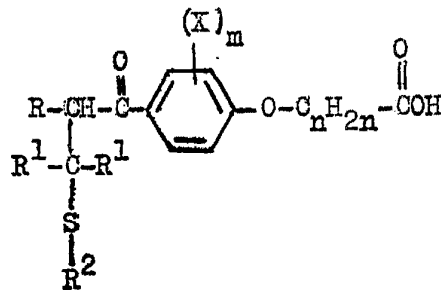
donde X^2 es como queda definido;



15

y $\text{C}_n\text{H}_{2n}-Z$, donde Z es como ya se ha dicho; m , en cada caso, es un número entero de valor 1-4, y n , en cada caso, es un entero de valor 1-5; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

20



25

donde R, R^1 , R^2 , X, m y n son como ya se ha definido, con un oxidante; y las sales ácidas de adición del compuesto precedente, preparadas por medios usuales.

30

2.- Procedimiento para preparar organosulfinil- y organo-organosulfonilderivados de ácidos carboxílicos, y especial-



305 311

do 2,3-dicloro-4-[2-(mesilmetil)-butiril]-fenoxi/7-acético, el cual comprende la reacción de ácido 2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi/7-acético con un oxidante.

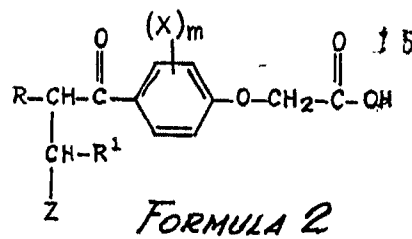
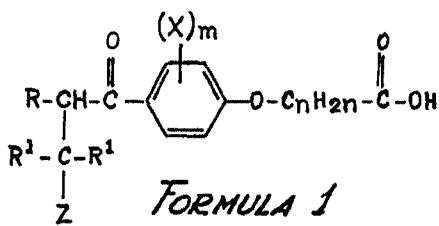
- 5 5.- Procedimiento para preparar organosulfinil- y organosulfonilderivados de ácidos carboxílicos.

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

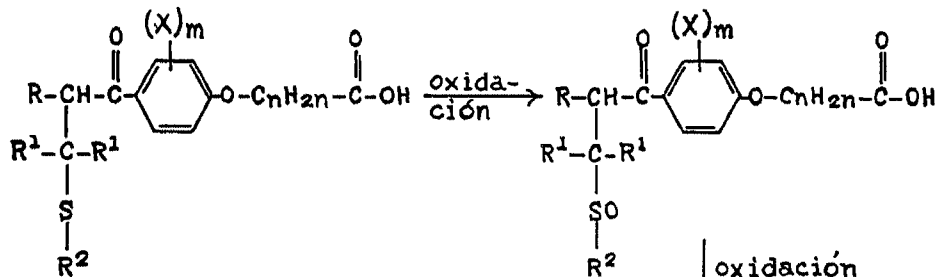
BARCELONA, 15 de octubre de 1964

P. A.

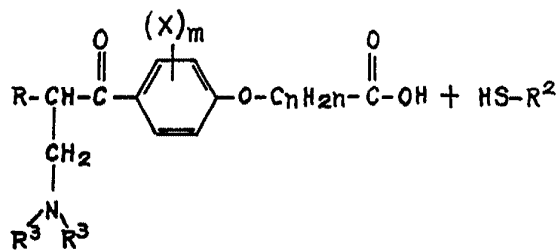
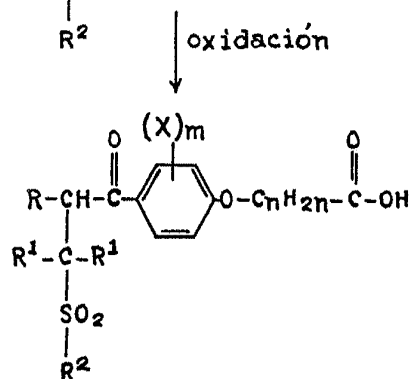
8860



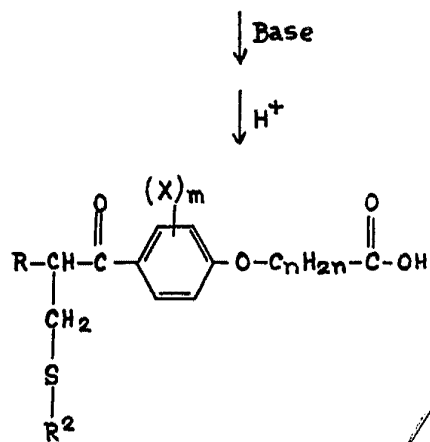
305 311



FORMULAS 3

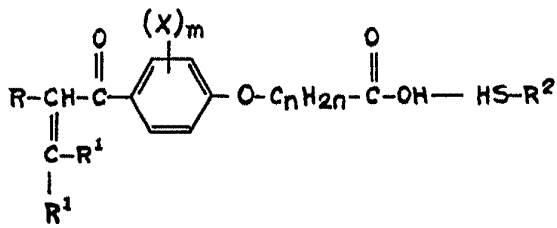


FORMULAS 4

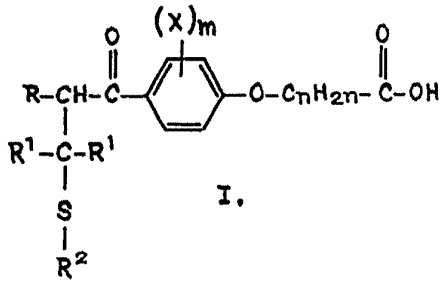


[Handwritten scribbles]

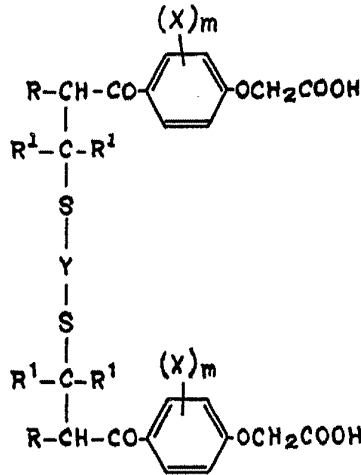
8860



FORMULAS 5

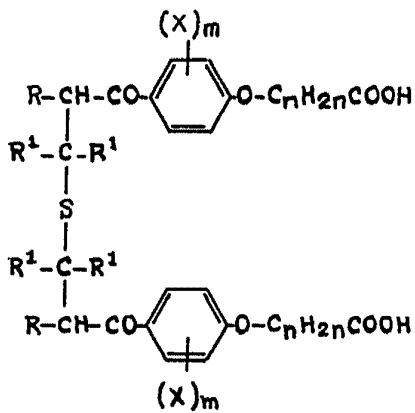


FORMULAS 6

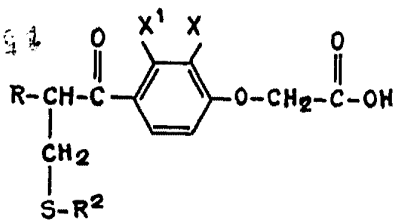


375 311

FORMULAS 7



FORMULA 8



[Handwritten scribbles]

