

MT.

3 0 5 5 1 9



P A T E N T E   D E   I N V E 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 ácidos alquiliden carboxílicos sustituidos".

====:oOo:=====

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

Este invento se refiere a un nuevo método de preparación de una clase de ácidos fenoxialcanoicos sustituidos en el núcleo, dotados de propiedades diuréticas muy



SECRET

activas.

Estudios farmacológicos de los productos obtenidos según este invento demuestran que, en muchos casos, poseen la singular propiedad de provocar la excreción de electrolitos en mayor cantidad que los diuréticos conocidos. En virtud de esa propiedad, son útiles en terapéutica para el tratamiento de afecciones resultantes de una retención excesiva de electrolitos o de líquidos en el cuerpo, como sucede, por ejemplo, en casos de insuficiencia cardíaca por congestión.

Los productos obtenidos por el procedimiento son ácidos  $\text{[4-(R-alkylidenalcanoil)-fenoxy]-alcanoicos}$ , con la fórmula de constitución que se indica por Formula I en la adjunta hoja de fórmulas, donde R y R<sup>1</sup> representan un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno y levialquilo, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.,

X es un miembro del grupo formado por hidrógeno, halógeno, como cloro, bromo, etc., levialquilo, como metilo, etilo, propilo, etc., levialcoxilo, como metoxilo, etoxilo, etc., y dos radicales X ligados a átomos de carbonos adyacentes del anillo de benceno se pueden combinar para formar una cadena hidrocarbónica (por ejemplo, un radical orgánico bivalente compuesto sólo de carbono e hidrógeno), elegido del grupo compuesto por una cadena alquilénica, alquénica o alcaalienilénica con 3-4 átomos de carbono entre sus puntos de fijación, p. ej., 1,3-butadienileno, o sea  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , trimetileno, o sea  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , tetrametileno, o sea  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , etc.; m es un número entero con valor 1-4; y n es un número entero con valor 1-5.



En general, el procedimiento comprende la reacción de un haluro de alcanoil sustituido en la posición 2 de la cadena alcánica por un grupo alquilideno, con un ácido fenoxiacético, en presencia de un haluro metálico, para producir los ácidos 4-(2-alquilidenalcanoil)-fenoxi-acético antes mencionados. La ecuación indicada por Formula 2 ilustra la reacción. En ella R, R<sup>1</sup>, X, M y n son como queda definido; X<sup>2</sup> representa un halógeno, p.ej. cloro bromo, etc., y MX<sup>2</sup>, un haluro metálico. Los haluros metálicos citados sirven de catalizadores, porque fomentan la condensación del haluro de alcanoil reaccionante con el compuesto ácido fenoxiacético. Son catalizadores que resultan particularmente adecuados para este fin, entre otros, cloruro de aluminio y trifluoruro de boro anhidros.

El disolvente de la reacción, y la temperatura a que ésta se conduce, no son particularmente rigurosos en el invento; se puede emplear con buenos resultados cualquier disolvente que sea inerte al haluro de ácido y al ácido fenoxiacético reaccionantes, y al haluro metálico catalizador. Asimismo, la temperatura se puede variar para conseguir el ritmo conveniente de la reacción. Sin embargo, se ha comprobado que el disulfuro de carbono y el éter de petróleo son disolventes particularmente adecuados para la reacción y que esta se desarrolla mejor con poco calor, por ejemplo, a temperatura de reflujo, calentando en un baño de vapor.

Los ácidos 4-(2alquilidenalcanoil)-fenoxi-acéticos obtenidos mediante el procedimiento se presentan en general como sólidos cristalinos, y, si se quiere, pueden purificarse por recristalización en un disolvente. Son disolventes apropiados, por ejemplo, metilciclohexano, cloruro de butilo normal, y una mezcla de benceno y ciclohexano



26 00

38 5519

Una forma preferida de realización del invento comprende la reacción de un haluro de acrilóilo, sustituido solamente con un miembro del grupo formado por hidrógeno y levialquilo, con un ácido fenoxiacético, para producir el correspondiente ácido  $\sqrt{4}$ -(2-alquilidenalcanoil)-fenoxi)-acético, según la ecuación de la formula 3, donde R y R<sup>1</sup> representan un miembro del grupo formado por hidrógeno y levialquilo; X es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, como cloro, bromo, etc., levialquilo, como metilo, propilo, etc., y dos radicales X se pueden combinar para formar una cadena 1,3-butadienilénica; X<sup>2</sup> y MX<sup>2</sup> son como ya se ha dicho. La clase de compuestos aquí descrita muestran propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas particularmente buenas, y son por ello muy útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con la retención de electrolitos y de líquidos.

Los haluros de ácido reaccionantes del procedimiento se preparan sin dificultad por métodos corrientes. Por ejemplo, los ácidos correspondientes de los mencionados ácidos 2-alquilidenalcanoicos reaccionan con tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo, para producir el cloruro de alcanoilo sustituido con 2-alquilideno que interesa. Una modificación de esa síntesis de haluro de ácido consiste en formar primero la respectiva sal sódica del ácido alcanoico, y en hacerla reaccionar con oxiclорuro de fósforo o cloruro de tionilo, para producir el cloruro de 2-alquilidenalcanoilo buscado.

Los siguientes ejemplos dan idea del procedimiento del invento; pero deben considerarse simplemente como informativos; ya que el invento no se limita en modo alguno a ellos.



30 5519

EJEMPLO 1<sup>o</sup>. Acido (2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-acética.

5 A una solución de ácido (2,3-dimetilfenoxi)-acético (18 g. 0,1 mol) y cloruro de 2-etilacrililo (11,8 g. 0,1 mol) en disulfuro de carbono (200 ml), se añade cloruro de aluminio (39,9 g. 0,3 mol) en pequeñas porciones, en medio anhidro y agitando. Terminada la adición de cloruro de aluminio, se calienta la mezcla en baño de vapor durante tres horas, o mientras no cese el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Seguidamente, la mezcla se enfría, se decanta el disulfuro de carbono, y al residuo se añaden hielo y ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se extrae con éter. La solución etérea se extrae luego con otra de bicarbonato sódico, y se desecha el éter. El extracto en bicarbonato se acidifica, y el sólido separado se recoge se seca y se cristaliza en metilciclohexano, para obtener ácido 2,3-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi-acético puro, p.fus. 83,5-84,5°C (corregido).

10

15

20 Siguiendo en sustancia el procedimiento descrito en el ejemplo 1<sup>o</sup>, se preparan también los compuestos de ácido 4-(2-alkiliden-alcanoil)-fenoxi-acético relacionados en la tabla I. La ecuación de la Formula 4 ilustra el procedimiento del ejemplo 1<sup>o</sup>.



Tabla I

Ex.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	P.fus., °C
2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Cl	109-111
3	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Cl	121-122
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	124-125.5
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH=CH-CH=CH-		106-109
6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	110-112
7	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	CH <sub>3</sub>	89-91
8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	113-114
9	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Cl	122.5-123.5
10	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	Cl	139-140

Los entendidos en la materia comprenderán que pueden prepararse todos los compuestos de ácido 4-(2-  
 15 alquilidenalcanoil)-fenoxiacético propios de la finalidad del invento de un modo similar al descrito en el ejemplo 1º. Sustituyendo el haluro de ácido y el ácido fenoxiacético de la reacción por el cloruro de 2-atilacrililo y el ácido (2,3-dimetilfenoxi)-acético citados en el ejemplo 1º, pueden prepararse los correspondientes derivados  
 20 de ácido 4-(2-alquilidenalcanoil)-fenoxiacético.

Este invento se refiere también a las sales ácidas de adición de los ácidos fenoxiacéticos mencionados preparadas por reacción de estos últimos con una base que  
 25 contenga un catión no tóxico farmacológicamente aceptable. En general, se considera incluida en la finalidad de este invento cualquier base que forme una sal ácida de adición con un ácido carboxílico, y cuyas propiedades farmacológicas  
 30 no produzcan un efecto fisiológicamente adverso al ingerirla



34113

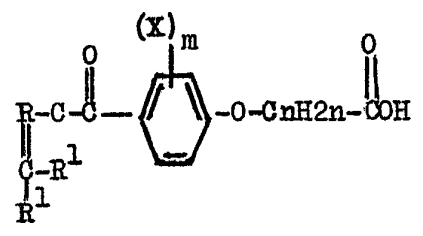
el organismo. Son bases adecuadas , por ejemplo, hidro-  
 xidos y carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos;  
 amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, como mo  
 monoalquilaminas, dialquilaminas,trialquilaminas; aminas  
 5 heterociclicas nitrogenadas, como piperidina, etc. Las  
 sales ácidas de adición así producidas son el equivalente  
 funcional de los ácidos fenoxiacéticos correspondientes, y  
 un entendido en la materia comprenderá que, hasta donde  
 los ácidos fenoxiacéticos del invento sean útiles en tera-  
 10 peutica, la variedad de sales ácidas de adición incluidas  
 en el mismo sólo está limitada por la condición de que las  
 bases empleadas para formarlas han de ser atóxicas y fisio-  
 lógicamente aceptables.

15

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para preparar alquiliden  
 carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de  
 20 formula



25

donde R y R<sup>1</sup> representan un miembro elegido del grupo for-  
 mado por hidrogeno y levialquilo; X es un miembro del gru-  
 po compuesto por hidrogeno, halogeno, levialquilo o levial-  
 coxilo y dos radicales X de átomos de carbono adyacentes en  
 el anillo de benceno se pueden combinar para formar una ca-  
 30 dena hidrocarbilenica con 3-4 átomos de carbono entre sus

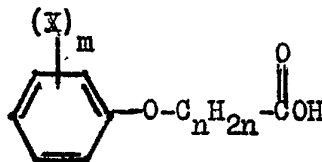


3° 5519

puntos de fijación; m es un número entero de valor 1-4, y n es un número entero de valor 1-5; el cual consista en la reacción de un compuesto de fórmula

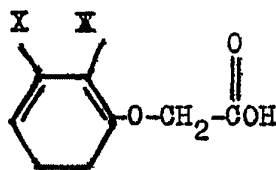


10 donde R y R<sup>1</sup> son como queda definido, y X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

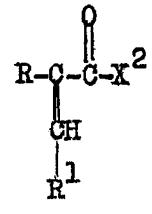


15 donde X, m y n son como queda definido, en presencia de un haluro metálico.

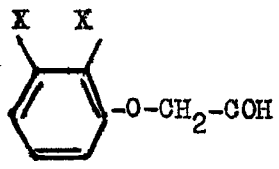
20 2.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxílicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



25 donde R y R<sup>1</sup> representan un miembro del grupo formado por hidrógeno y levialquilo; X se elige del grupo compuesto por hidrogeno, galógeno y levialquilo, los dos radicales X se pueden combinar para formar una cadena 1,3-butadienilénica; el cual comprende la reacción de un compuesto de  
30 fórmula



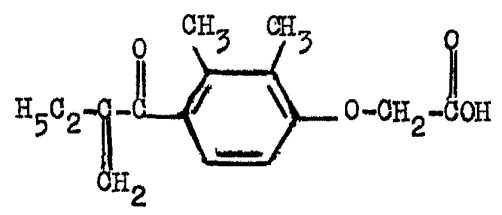
5            donde R y R<sup>1</sup> son como ya se ha definido, y X<sup>2</sup> representa halogeno, con un compuesto de fórmula



10

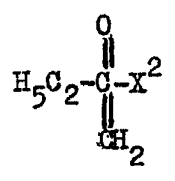
donde X es como queda definido, en presencia de un haluro metálico.

3.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



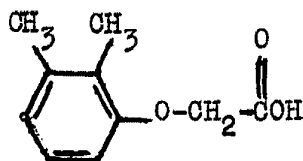
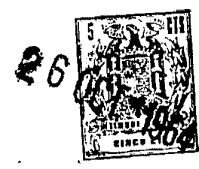
20

el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



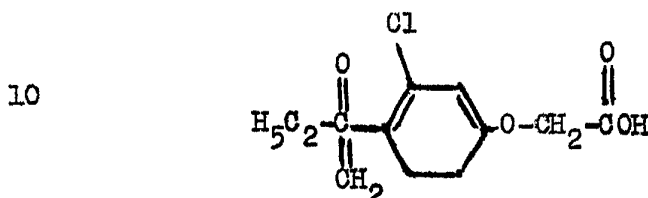
25

donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula



5 en presencia de un haluro metálico.

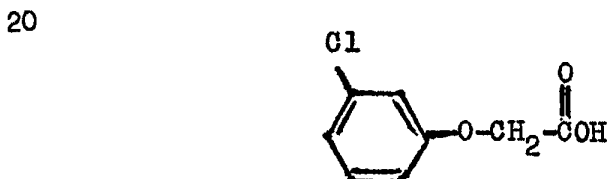
4.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

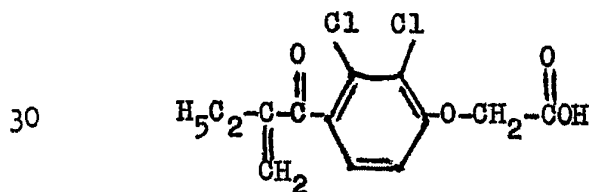


donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula



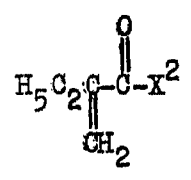
25 en presencia de un haluro metálico.

5.-Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



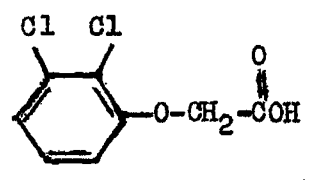
260

el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



5

donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

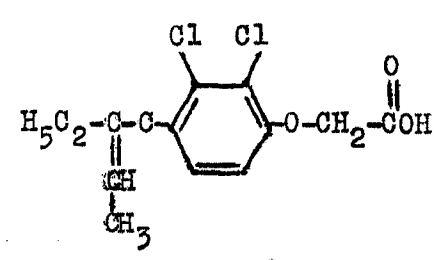


10

en presencia de un haluro metálico.

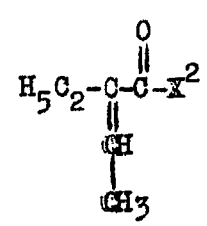
6.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxílicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

15



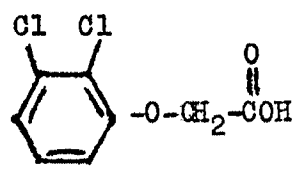
20

el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



25

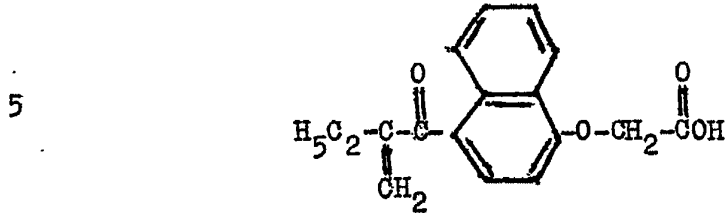
donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula



30

en presencia de un haluro metálico.

7.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxílicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

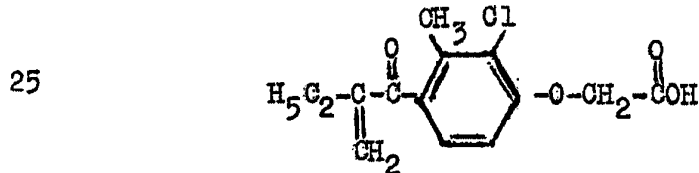


15 donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

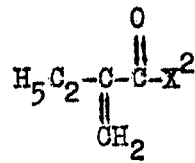


en presencia de un haluro metálico.

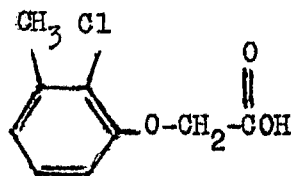
8.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxílicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



5 donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

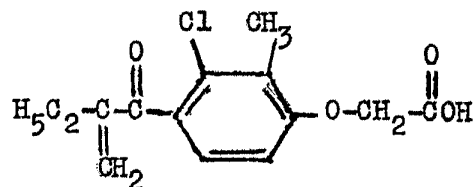


10

en presencia de un haluro metálico.

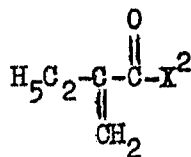
9.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxílicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

15

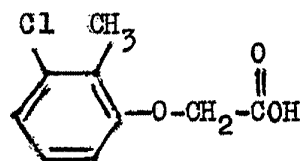


el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

20



25 donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula



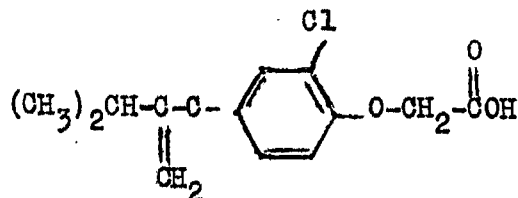
30

en presencia de un haluro metálico.



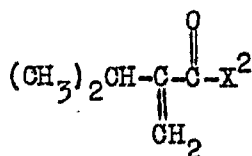
10.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

5



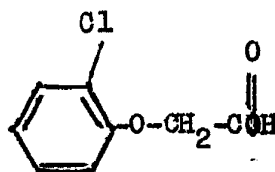
el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

10



donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

15

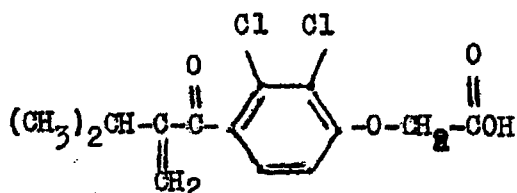


en presencia de un haluro metálico.

20

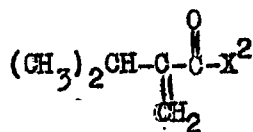
11.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

25



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

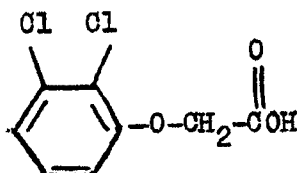
30





30 5510

donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula

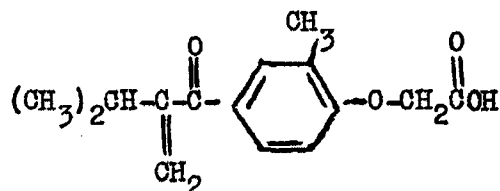


5

en presencia de un haluro metálico.

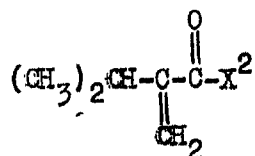
12.- Procedimiento para preparar alquiliden carboxilicos sustituidos, y especialmente un compuesto de fórmula

10



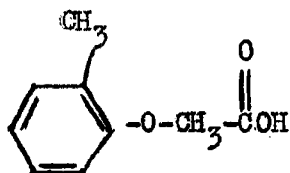
el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

15



20

donde X<sup>2</sup> representa un halógeno, con un compuesto de fórmula



25

en presencia de un haluro metálico.

13.- Procedimiento para preparar ácidos alquiliden carboxilicos sustituidos.

Esta memoria consta de quince páginas, escritas por una sola cara.

30

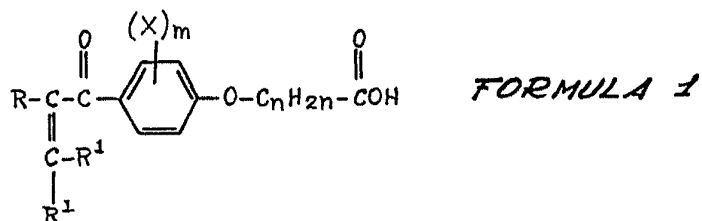


30 5519

LONA, a veintiseis de octubre de mil novecientos sesenta y cuatro.

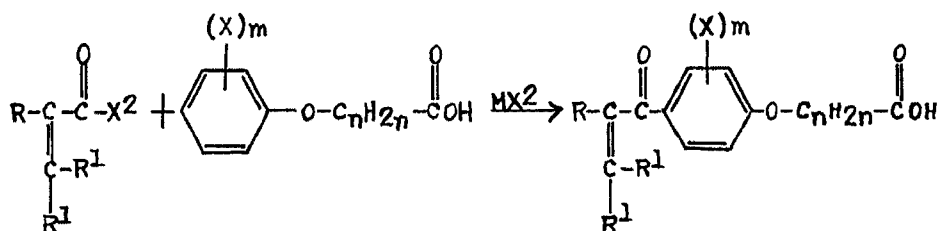
P. A.

8707

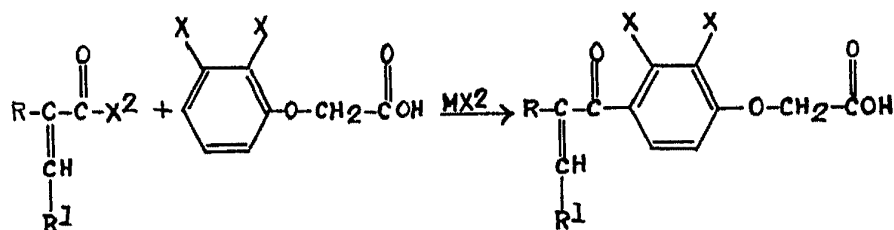


30 5519

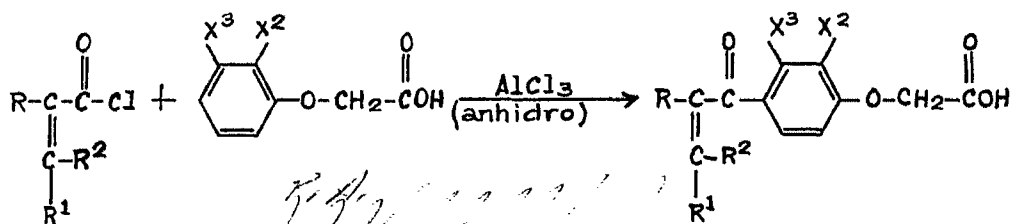
**FORMULAS. 2**



**FORMULAS 3**



**FORMULAS 4**



*Reduccion de ...*