

Mr.

308726



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:

"Método para preparar sales de amonio cuaternarias".

-----: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 sales de amonio cuaternarias derivadas de ácidos [4-(3-aminoalcanoil)-fenoxi] -alcanoicos, que son útiles como diuréticos y como intermediarios para preparar ácidos [4-(2-metilenal-



306726

canoil)-fenoxi]-alcanoicos dotados de valiosas propiedades farmacologicas.

Las nuevas sales cuaternarias son compuestas de la formula de estructura representada por formula I en las adjuntas hojas de formulas, donde R es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrogeno, alquilo, trifluorometil-levialquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo-cicloalquilo, fenoxi, feniltioalquilo, alquilfeniloxi, fenilalquiltio y halofenilalquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, pentilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,2-trifluoroisopropilo, fenilo, bencilo, feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, benciltio, tolioxi, feniletiltio y 4-clorobencilo; cada uno de los radicales R¹ representa un miembro elegido del grupo integrado por levialquilos, y, con el átomo de nitrogeno al que están ligados, forman un anillo heterocíclico elegido entre 1-pirrolidinilo, piperidino y morfolino;

R² es un miembro elegido entre levialquilo y bencilo;

X se elige del grupo formado por hidrogeno; halogenos, como cloro, bromo, fluor y yodo; levialquilo, levialcoxilo, trifluorometilo o nitro; y juntos dos radicales X ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de bencilo, pueden componer una cadena 1,3-butadienilénica (o sea -CH=CH-CH=CH-)

A⁻ es un anión atoxico farmacologicamente aceptable, como haluro cloruro, bromuro o yoduro; sulfato, etc.;

m es un número entero de valor inferior a 3; y

n es un número entero de valor 1-5.

Los compuestos precitados se preparan por reacción de un ácido [4-(3-aminoalcanoil)-fenoxi]-acético con un agente

306726



cuaternizante, según la ecuación indicada por las formulas
2, donde $A-R^2$ es un cuaternizante, y R , R^1 , R^2 , X , A^- , m
y n tienen el significado ya dicho. Son cuaternizantes
adefuados, por ejemplo, haluros de alquilo y sulfatos de
5 alquilo, como yoduro de metilo, yoduro de etilo, sulfato de
dimetilo, etc. No son esenciales condiciones específicas
de temperatura, presión disolvente y otra para el éxito
de la reacción, pero se ha comprobado que resulta ventajoso
emplear como disolvente un alcohol de poco peso molecular,
10 por ejemplo, metanol o etanol, y temperturas de reacción
de 20 a 100°C.

Las aminas empleadas como materiales de partida
en el procedimiento se preparan por la conocida reacción
de Mannich que comprende la condensación de formaldehido
15 o paraformaldehido con un ácido (4-acilfenoxi)-acético,
en presencia de una sal ácida de adición de una amina se-
cundaria. Son aminas secundarias apropiadas, por ejemplo
dialquilaminas como dimetilamina, piperidina, pirrolidina
y morfolina.

20 Ilustra este metodo de preparar las aminas reac-
cionantes la ecuación indicada por formula 3, donde R , R^1
 X , m y n tiene el significado antedicho; x es un entero de
valor 1 o mayor, y Z es el anión de un ácido organico e
inorganico, por ejemplo, haluro o acetato.

25 Las sales de amonio cuaternarias según el in-
vento muestran propiedades diureticas muy utiles, y por estu-
dios farmacologicos se ha comprobado que poseen la singular
propiedad, entre los diureticos, de fomentar más que nin-
guno de ellos la excreción o descarga de electrólitos. Por
30 ello son utiles en el tratamiento de estados resultantes de



306728

una concentración excesiva de electrolitos en el cuerpo, o de una retención exagerada de líquido, como ocurre en casos de edemas producidas por insuficiencia cardiaca congestiva, entre otros.

5 Estas sales de amonio cuaternarias son útiles también como intermediarios químicos en la preparación de ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acéticos. Se convierten fácilmente en sus respectivos metilenderivados, tratándolas con una solución acuosa de una base débil; en general, la reacción se desarrolla en medio acuoso, pero la
10 naturaleza del disolvente no es condición obligada, y se ha comprobado que la reacción se desenvuelve muy ventajosamente en cualquier medio similar, por ejemplo, en presencia de mezclas de agua y disolventes orgánicos. Aunque pueden
15 emplearse diversas bases débiles para convertir las sales en sus metilenderivados correspondientes, se han empleado dicarbonato sódico y bicarbonato potásico con este fin, y los resultados han sido particularmente buenos. A continuación del tratamiento del compuesto de amonio cuaternario con la base débil, la mezcla reaccionante se trata
20 con un ácido, por ejemplo, con una solución acuosa de ácido clorhídrico, para precipitar el ácido 4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi - acético. La reacción puede ilustrarse por la ecuación de las formulas 4, donde R, R¹, R², X, A⁻, m y n tienen los significados ya expuestos. Como los compuestos de
25 amonio cuaternarios de los cuales se derivan, estos productos, a juzgar por estudios farmacológicos de los ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acéticos designados por III en la ecuación anterior, poseen también una gran actividad como diuréticos, natriuréticos y cloruréticos. Además
30



306726

tienen la singular propiedad, entre los diuréticos, de producir una descarga de electrolito cinco veces mayor que la conseguida con los ya conocidos. Así, mientras que la mayoría de éstos alcanzan un limen o techo en la cantidad
5 de electrolito cuya excreción provocan (no rebasado aunque se eleve la dosis), los ácidos 4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi - acéticos pueden provocar una descarga dos a cinco y más veces mayor que el citado limen.

Una forma preferida de realización del invento
10 to es la clase de ácidos [4-(2-amonioalcanoil)-fenoxi] - acéticos representada en la formula 5, donde R es un miembro elegido del grupo formado por hidrogeno, levialquilo y trifluorometil-levialquilo;

R^1 y R^2 representan levialquilos;
15 X^1 y X^2 designan cada uno un miembro del grupo constituido por hidrogeno, halogeno, levialquilo, trifluorometilo, y ambos pueden combinarse para formar una cadena α, β -butadienilénica (o sea $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$); y

A^- es un anión atóxico farmacológicamente
20 aceptable, por ejemplo, un halogeno. La clase precitada de compuestos presentan excelente propiedades diureticas, natriuréticas y cloruretidas, por lo que resultan especialmente útiles en el tratamiento de estados reacionados con la retención de electrolitos y líquidos.

25 Los siguientes ejemplos ilustran las sales de amonio cuaternarias y los métodos para prepararlas, según el invento.

EJEMPLO 12. Yoduro de ácido [3-fluoro-4-(2-(trimetilamonio-
metil)-bitiril] -fenoxi] -acético.

30 Fase A. Acido (3-fluoro-4-butirilfenoxi)-acético.



306726

En un matraz de cuatro bocas y 1 lit. de capacidad, provisto de agitador, embudo cuentagotas, condensador de reflujo y termómetro interno, se pone cloruro de aluminio en polvo (108,5 g 0,815 mol) y disulfuro de carbono (230ml.)
5 Se añade en porciones ácido (3-fluorofenoxi)-acético (42,5 g 0,25 mol), agitando, y luego, a gotas y agitando también cloruro de butirilo (33,3 g, 0,312), mol) durante media hora a unos 22-26°C. Después de agitar una hora a temperatura ambiente, se pone el matraz en un baño de agua, y se man-
10 tiene la temperatura tres horas a 50°C. Luego se decanta el disulfuro de carbono, y el complejo de aluminio remanente se añade a una mezcla de 500 g de hielo y 125 ml de ácido clorhídrico concentrado. Así se obtiene ácido (3-fluoro-4-butirilfenoxi)-acético, que, cristalizado en
15 1000 ml de benceno, funde a 131,5-133,5°C; el rendimiento es de 40 g (67%).

Análisis para $C_{12}H_{13}FO_4$:

Calculado: C, 66,00; H, 5,45; F, 7,91.

Hallado: C, 60,29; H, 5,50; F, 7,92.

20 Fase B. Clorhidrato de ácido [3-fluoro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenoxi]-acético.

En un matraz redondo, provisto de tubo de salida apto para aplicar succión intermitente, se calienta aproximadamente hora y media en baño de vapor una mezcla
25 íntima de ácido (3-fluoro-4-butirilfenoxi)-acético (9,6 g, 0,04 mol), paraformaldehído (1,4 g, 0,047 mol), clorhidrato de dimetilamina seco (3,56 g, 0,044 mol) y ácido acético glacial (0,5 ml). Entretanto, se aplica succión, durante un minuto, a intervalos de 15 minutos. La mezcla vis-
30 cosa homogénea obtenida se tritura con 100 ml de éter. El producto se recrystaliza en una mezcla de alcohol isopropílico y éter, y da 9,6 g (73%) de clorhidrato de ácido



306726

[3-fluoro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenoxi]-acético, p. fus. 173,5-175,5°C.

Análisis para $C_{15}H_{21}ClFNO_4$:

Calculado: C, 53,97; H, 6,34; N, 4,20.

Hallado: C, 54,16; H, 6,63; N, 4,07.

5

Fase C. Yoduro de ácido [3-fluoro-4-[2-(trimetilamonio)metil]-butiril]-fenoxi]-acético.

Un matraz redondo de tres bocas y 300 ml de capacidad, provisto de agitador, condensador, embudo cuentagotas y tubo de cloruro cálcico, se carga con clorhidrato de ácido [3-fluoro-4-[2-(dimetilamino)metil]-butiril]-fenoxi]-acético (10,3 g, 0,031 mol) e hidróxido sódico (1,24 g, 0,031 mol) en alcohol isopropílico (100 ml.). Se añade a gotas, durante dos horas, yoduro de metilo (52 g, 0,366 mol), mientras la mezcla se agita y calienta a 90°C. en baño de vapor. La mezcla se enfría, y el cloruro sódico precipitado se retira por filtración. El filtrado se concentra destilando en vacío, se trata con éter, y da yoduro de ácido [3-fluoro-4-[2-(trimetilamonio)metil]-butiril]-fenoxi]-acético.

10

15

20

El siguiente ejemplo ilustra el método de convertir los compuestos de amonio cuaternarios del invento en sus correspondientes ácidos 4-(2-metilenacil)-fenoxi]-alcanoicos, farmacológicamente útiles.

EJEMPLO 22. Ácido 3-fluoro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

25

30

El yoduro de ácido [3-fluoro-4-[2-(trimetilamonio)metil]-butiril]-fenoxi]-acético del ejemplo 12-C se disuelve en agua (150 ml); se añade bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se calienta la mezcla 75 minutos

300726



5 en baño de vapor. Después de enfriar, se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado, se extracta con 300 ml de éter, y el extracto etereo se deseca sobre sulfato sódico. Se elimina el éter en vacío, y el residuo (5,4 g) se disuelve en benceno caliente (40 ml), se trata con ciclohexano templado (125 ml), y se enfria. El sólido amarillo claro formado se recrystaliza en una mezcla de benceno y ciclohexano, se filtra, se seca, y da ácido [3-fluoro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p. fus. 84-85,5°C. (corr.).

10 Analisis para $C_{13}H_{13}FO_4$:

Calculado: C, 61,90; H, 5,20.


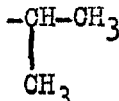
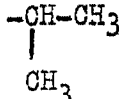
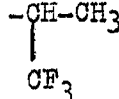
Hallado: C, 62,35; H, 5,35.

15 Sustituyendo el ácido (3-fluoro-4-butilfenoxi)-acético del ejemplo 1º por el ácido (4-alcanoilfenoxi)-acético apropiado, y siguiendo la técnica allí descrita, se prepara la sal de amonio correspondiente. La ecuación indicada por las Formulas 6, y la tabla siguiente, exponen la última fase de la preparación de los compuestos de amonio cuaternarios según el invento, e ilustran los materiales de partida en el procedimiento y los productos derivados de ellos:

20



306726

Ej.	R	R ⁰	R ¹	R ²	A	X ¹	X ²
3	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		-CH ₂ - 	Cl	H	Cl
4	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Br	Cl	Cl
5	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	I	CH ₃	CH ₃
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	I	-CH=CH-CH=CH ₂ -	
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	I	Cl	CH ₃
8	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		-CH ₃	I	CH ₃	Cl
9		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	I	H	Cl
10		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	I	Cl	Cl
11	-CH ₂ -CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	I	CH ₃	CH ₃
12		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	I	H	CH ₃

Debe entenderse que los anteriores ejemplos son sólo ilustrativos, y que el invento no ha de considerarse limitado por ellos. El ácido β -fluoro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenoxi-acético del ejemplo 12-C puede sustituirse por cualquier ácido α -(3-aminoalcanoil)-fenoxi-alcanoico de la clase de aminas reaccionantes definida en la anterior ecuación, para preparar la sal cuaternaria correspondiente. Tales aminas reaccionantes se preparan por la reacción de Mannich expuesta en la fase B, y los ácidos (4-alcanoilfenoxi)-acéticos empleados como materiales de partida para obtener-

306726



las se preparan por el metodo explicado en el ejemplo 12-A.
 Por consiguiente, cualquier experto en la materia, vistôs
 los métodos de preparación descritos en las fases A a C del
 ejemplo 12, comprenderá que puede comenzarse con reactivos
 conocidos para obtener las aminas que dan origen a las sa-
 les amonio cuaternarias del invento.

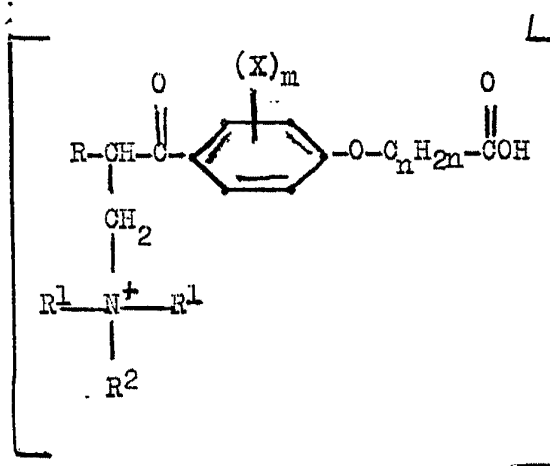
N O T A

10

Se reivindica como objeto de esta patente de
 invención:

1.- Procedimiento para preparar sales de amonio
 cuaternarias, y especialmente un compuesto de formula

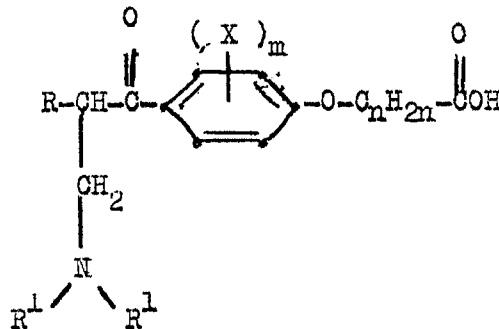
15



20

el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

25



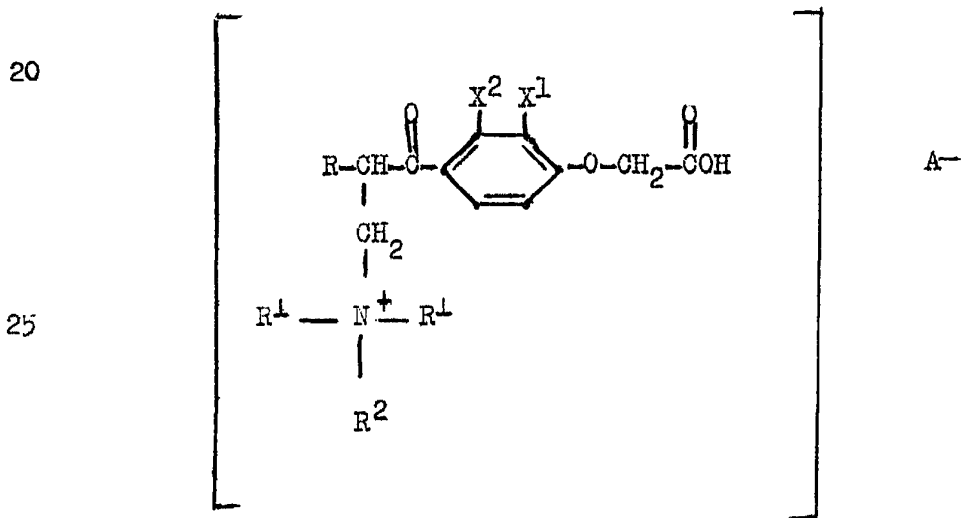
30



306726

con un cuaternizante, AR², donde R² designa un miembro
elegido del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, tri-
fluorometil-levialquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo,
alquilcicloalquilo, fenoxi, feniltioalquilo, alquilfenilo-
5 xi, fenilalquiltio y halofenilalquilo; cada uno de los ra-
dicales R¹ designa un miembro elegido del grupo constituido
por levialquilos, y juntos ambos con el átomo de N al que
están ligados, componen un anillo heterociclico elegido
entre 1-pirrolidinilo, piperidino y morfolino; R² se elige
10 entre levialquilo y bencilo; X es un miembro elegido del
grupo formado por hidrogeno, halogeno, levialquilo, levial-
coxilo, trifluorometilo, nitro y juntos dos radicales X
de átomos de carbono adyacentes en el anillo de benceno
forman una cadena 1,3-butadienilénica; A⁻ es un anión ató-
15 xico farmacologicamente aceptable; m es un número entero
menor de 3, y n es un número entero de valor 1-5.

2.- Procedimiento para preparar sales de amonio
cuaternarias, y especialmente un compuesto de formula

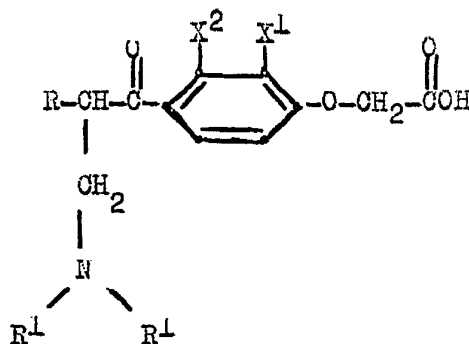


306726

25 NOV 1964

el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

5



10

con un cuaternizante, AR^2 , donde R^2 es un miembro elegido del grupo compuesto por hidrogeno, levialquilo y trifluorometil-levialquil; R^1 y R^2 representan levialquilo; X^1 y X^2 designa cada uno hidrogeno, halogeno, levialquilo o trifluorometilo, y combinados ambos, forman una cadena 1,3-butadienilénica; y A^- es un anión atóxico, farmacológicamente aceptable.

15

20

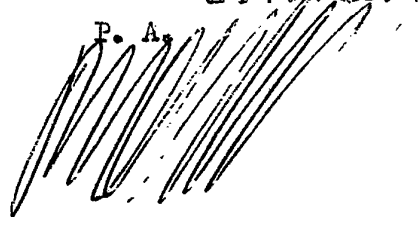
3.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternarias, y especialmente yoduro de ácido [3-fluoro-4-[2-(trimetilamonioetil)-butiril]-fenoxi]-acético, el cual comprende la reacción de clorhidrato de ácido [3-fluoro-4-[2-(dimetilaminometil)-butiril]-fenoxi]-acético con yoduro de metilo.

4.- Método para preparar sales de amonio cuaternarias.

25

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

BARCELONA, 25 NOV 1964.

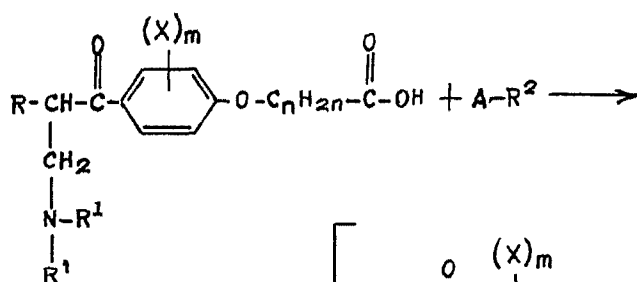
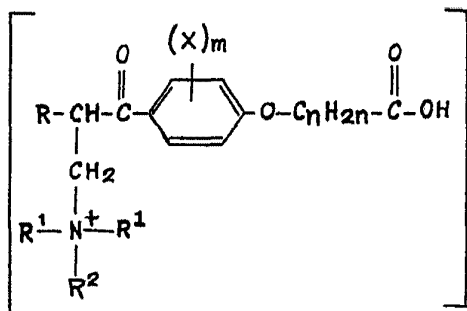
P. A.




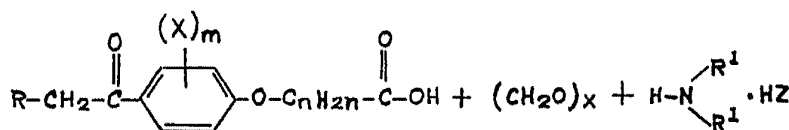
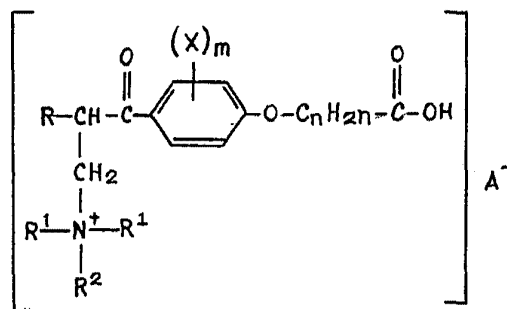
8859

306726

FORMULA 1

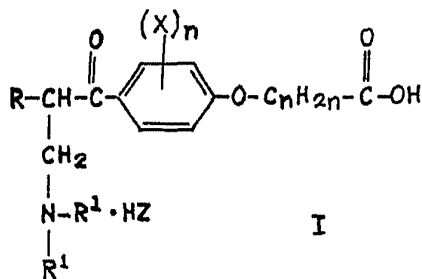


FORMULAS 2



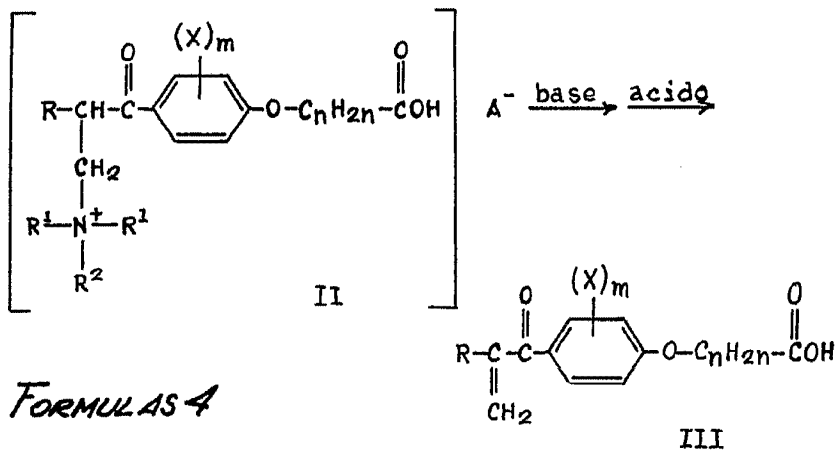
FORMULAS 3

P.A.B.

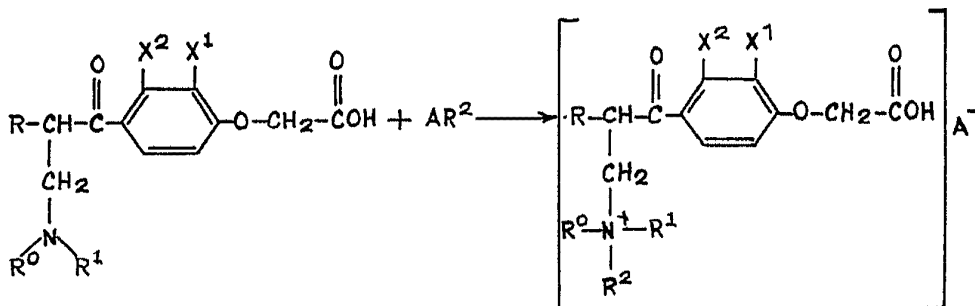
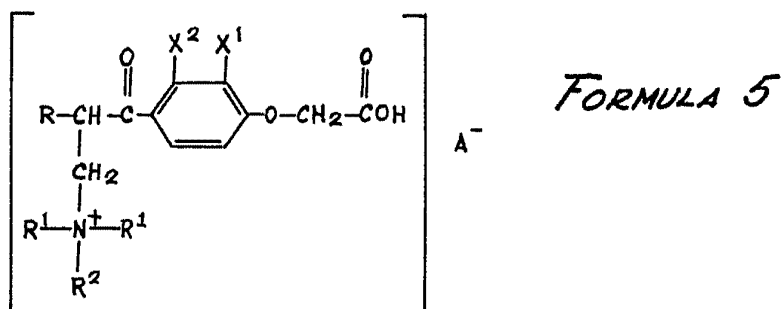




306725 ⁸⁸⁵⁹



FORMULAS 4



FORMULAS 6

PIA