

307807



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.

5

por:

"Procedimiento para preparar olefinas"

-----: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 método nuevo de preparación de ácidos (4-(2-alkylencil)-fenoxi)-alcanoicos, compuestos dotados de propiedades diuréticas, natriuréticas y cloruréticas.

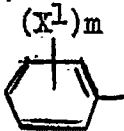
Estudios farmacológicos de estos productos demuestran que poseen la singular propiedad, entre los diuréticos de provocar una excreción de electrólitos superior

15

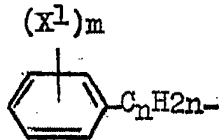


a la lograda por los diuréticos ya conocidos. Así, mientras que la mayoría de éstos alcanzan un límite de la cantidad de electrólitos cuya excreción pueden ocasionar, los compuestos obtenidos según este invento rebasan dos a cinco veces o más ese límite.

En términos generales, el invento comprende un procedimiento para introducir un enlace α, β -olefínico en la fracción acilo de un ácido (acilfenoxi)-alcanoico. Más concretamente, el invento se refiere a un procedimiento para convertir un ácido [4-(2-(organosulfinilmetil)-alcanoil)-fenoxi]-alcanoico en el ácido (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-acético correspondiente. Ilustra el procedimiento la ecuación representada por la Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R es un miembro elegido del grupo compuesto por levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, etc., Halolevialquilo, como trihalometil-levialquilo, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-(trifluorometil)-etilo, etc.; cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono en el núcleo, como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;



DONDE X^1 representa un miembro del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo, carboxilo y levialquilsulfonilo, como mesilo, y



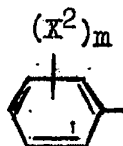
donde X^1 es como queda definido;

X es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo, nitro y

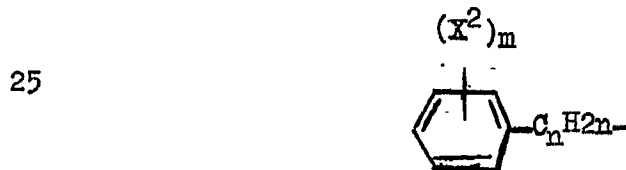


levialcoxilo, y dos radicales X ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno se pueden combinar para formar una cadena 1,3-butadienilénica (o sea -CH=CH-CH=CH-).

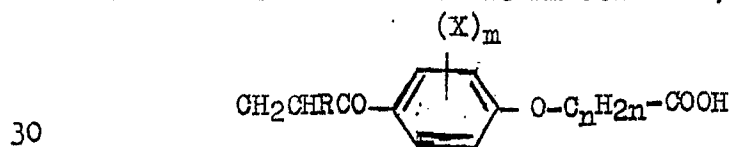
5 Z es un miembro del grupo formado por -SO-R² y -SO₂R², donde R² es un miembro elegido del grupo compuesto por levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc; 2-amino-2-carboxilevialquilo, como 2-amino-2-carboxietilo; halolevialquilo, como 3-cloropropilo, 3,3,3,-trifluoropropilo, etc.; alcóxicarbonillevialquilo, como metoxycarbonilmetilo (o sea CH₃OCOCH₂-), etoxycarbonilmetilo, etc.; carboxilevialquilo, como carboximetilo (o sea -CH₂COOH), etc.; cicloalquilo, como ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; cicloalquilalquilo, como
10 ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etc.; fenilo simple
15 o sustituido, como



donde X² se elige del grupo formado por halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcoxilo, carboxilo y levialquilsulfonilo, como mesilo, etc.; fenil-levialquilo, donde el levialquilo constituye una cadena levialquilénica de uno a cinco átomos de carbono, como bencilo, feniletilo, etc.; fenil-levialquilo sustituido en el núcleo, como



donde X² es como antes se ha definido;





donde R y X son como se ha definido ya; y $-C_nH_{2n}-Z$, donde Z es como se ha definido antes;

\underline{m} es en cada caso un número entero de valor 1-4; y

\underline{n} es en cada caso un número entero de valor 1-5.

5 La conversión del ácido $\sqrt{4-(2-(\text{organosulfinilmetil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoico}$ o $\sqrt{4-(2-(\text{organosulfonilmetil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoico}$ (A) en el correspondiente ácido (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-alcanoico (B) se consigue tratando el ácido reaccionante con una base
10 débil. En general, puede emplearse con buenos resultados cualquier reactivo capaz de producir un medio de reacción débilmente alcalino; pero se aconseja elegir una base que inhiba reacciones secundarias de los cuerpos reaccionantes o los productos del procedimiento, y reduzca
15 así la formación de subproductos molestos. Un reactivo que ha resultado ser particularmente adecuado para este objeto, y produce en buena proporción los ácidos (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-alcanoicos buscados es bicarbonato
20 sódico acuoso. Los entendidos en la materia apreciarán que deben evitarse condiciones fuertemente básicas. También se ha comprobado que la reacción se desarrolla muy ventajosamente calentando los cuerpos reaccionantes, por ejemplo a una temperatura poco más alta que la ordinaria. Sin embargo, no es necesario aplicar calor para el
25 éxito del procedimiento; sólo sirve para apresurar la reacción y favorecer la conversión de los sulfinilos y sulfonilos reaccionantes en los respectivos productos metilensustituidos.

30 Se ha demostrado que el procedimiento es muy fácil en solución acuosa, pero los expertos comprenderán



que pueden emplearse también, con resultados similares, ciertos otros disolventes en los que sean razonablemente solubles los cuerpos en reacción. En general, el reactivo alcalino se añade a una solución que comprenda el ácido 5 $\sqrt{4}$ -(2-(organosulfinilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-alcanoico o $\sqrt{4}$ -(2-(organosulfonilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-alcanoico y disolvente, y la mezcla se calienta durante el tiempo que tarde en terminarse la reacción. La mezcla reaccionante se enfría y acidifica luego, para separar 10 de la masa en reacción el ácido (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-alcanoico buscado. Los productos de este procedimiento son sólidos, y, si se quiere, se pueden purificar por recristalización en un disolvente adecuado. Lo son, por ejemplo, metilciclohexano, tetracloruro de carbono, 15 benceno, y una mezcla de benceno con otros hidrocarburos.

También se ha comprobado que los ácidos (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-alcanoicos se preparan ventajosamente en buena proporción añadiendo una sal de un metal pesado a la mezcla reaccionante que contiene ácido $\sqrt{4}$ -(2- 20 (organosulfinilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-alcanoico o $\sqrt{4}$ -(2-(organosulfonilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-alcanoico, antes descritos. Son sales adecuadas de metal pesado muy eficaces algunas de plata, plomo y mercurio, como nitrato argéntico, acetato de plomo, etc.

25 Una forma preferida de realización del invento comprende el tratamiento de un ácido $\sqrt{4}$ -(2-(organosulfinilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-acético o $\sqrt{4}$ -(2-(organosulfonilmetil)-alcanoil)-fenoxi/-acético, designado más abajo por A, en medio acuoso, con una base débil, para producir 30 el ácido (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-acético buscado.



El procedimiento se ajusta a la ecuación de la Fórmula 2, donde R es un miembro elegido del grupo constituido por levialquilo y trihalometil-levialquilo;

5 X, X¹ representan cada uno un miembro elegido entre hidrógeno, halógeno y metilo, y se pueden combinar ambos para formar una cadena 1,3-butadienilénica (o sea -CH=CH-CH=CH-); y

10 Z es un miembro del grupo integrado por -SO-R² y -SO₂-R², donde R² designa un levialquilo. La base empleada en el procedimiento puede ser cualquiera de los reactivos alcalinos antedichos, por ejemplo, bicarbonato sódico.

15 Este invento se refiere también a la preparación de sales de los mencionados ácidos (4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi)-alcanoicos, que se preparan por reacción de los citados ácidos con una base que tenga un catión atóxico farmacológicamente aceptable. En general, se considera
20 comprendida en la finalidad de este invento cualquier base que forme una sal con un ácido carboxílico, y cuyas propiedades farmacológicas no causen un efecto fisiológico adverso al ser ingeridas por el sistema orgánico. Son bases adecuadas, por consiguiente, hidróxidos y carbonatos, etc. de metales alcalinos y alcalinotérreos; amoníaco y
25 aminas primarias, secundarias y terciarias, como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas; aminas heterocíclicas nitrogenadas, como piperidina, etc. Las sales ácidas de adición así producidas constituyen el equivalente funcional de sus correspondientes ácidos fenoxiacéticos, y un experto en la materia apreciará que, en cuanto
30 los ácidos fenoxialcanoicos del invento sean útiles en



terapéutica, la variedad de sales ácidas de adición que abarca el invento sólo está limitada por el requisito de que han de ser no tóxicas y fisiológicamente aceptables.

5 Los ácidos $\sqrt{4-(2-(\text{organosulfinilmetil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoicos}$ y $\sqrt{4-(2-(\text{organosulfonilmetil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoicos}$ empleados como cuerpos reaccionantes en el procedimiento se preparan por reacción de un $\sqrt{4-(2-(\text{disustitutoaminometil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoico}$ con
10 un mercaptán, o con sulfuro de hidrógeno, o con sus sales respectivas, en presencia de bicarbonato sódico, y oxidación del ácido $\sqrt{4-(2-(\text{organomercaptometil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoico}$ así formado con un oxidante adecuado. En esencia, la reacción oxidativa se desarrolla por fases:
15 la primera produce el sulfóxido, y la segunda da la sulfona correspondiente. Ilustra el procedimiento la ecuación representada en las Fórmulas 3, donde R, R², X tienen el significado de antes, y R³ designa un miembro elegido del grupo formado por levialquilo, como metilo, etilo, etc.
20 y con el nitrógeno a que están unidos, forman un radical heterocíclico, como piperidina. En general, para oxidar el ácido $\sqrt{4-(2-(\text{organomercaptometil})-\text{alcanoil})-\text{fenoxi}}/\text{-alcanoico}$ a sus respectivos organosulfinil- y organosulfonil-derivados, puede emplearse cualquier oxidante capaz de con-
25 vertir un sulfuro en sus sulfóxido y sulfona análogos. Un oxidante de este género, que produce los derivados sulfóxido y sulfona en buena proporción, y que ha demostrado ser particularmente apropiado para la oxidación es peróxido de hidrógeno; pero se ha visto que es necesario ajustar bien
30 la relación molar entre peróxido de hidrógeno y sulfuro en



solución. Por ejemplo, empleando una cantidad sustancialmente equimolar de peróxido de hidrógeno y sulfuro reaccionante, el producto obtenido es sobre todo el sulfóxido derivado. En cambio, si se emplea una relación de no menos de 2 moles de peróxido de hidrógeno por mol de sulfuro, el compuesto producido es la sulfona respectiva.

Si el mercaptán o el sulfuro de hidrógeno se sustituyen por un ditiol de tipo HS-Y-SH en la reacción del párrafo anterior, y se emplean 2 moles del ácido [4-{2-(disustituto-aminometil)-alcanoil}-fenoxi]-alcanoico, se obtiene un sulfuro de la constitución indicada por la Fórmula 4, donde Y representa una fracción alquileno de la fórmula-C_nH_{2n}-, y los radicales R, X son como ya se ha indicado, de igual modo que m y n.

Cuando el mercaptán R²SH se reemplaza por sulfuro de hidrógeno o por sulfhidrato sódico (o sea NaHS) en el procedimiento descrito para preparar los sulfuros reaccionantes, con 2 moles de ácido [4-{2-(disustituto-aminometil)-alcanoil}-fenoxi]-alcanoico, se obtiene un sulfuro de la estructura indicada por la Fórmula 5, donde R, X, m y n son como antes se han definido.

Los siguientes ejemplos ilustran el método posible de preparar los ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-alcanoicos del invento, pero sólo con carácter informativo, sin entender que el invento se limita a lo expuesto en ellos.

EJEMPLO 1º. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 2,3-Dicloroanisol.

Un balón de cuatro bocas y 5 lit. de capacidad

307807



5 se provee de agitador, condensador de reflujo y dos embudos cuentagotas. Se pone en el matraz 2,3-diclorofenol (400 g, 2,45 mol), y se añaden metanol (400 ml) e hidróxido sódico 10n (245 ml, 2,45 mol). La temperatura sube a 55°C. La mezcla se calienta a 80-85°C en un baño de vapor. 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. La base y el sulfato de dimetilo se agregan simultáneamente en 3½ horas, a gotas y agitando. Se sigue aplicando calor y agitando durante una hora; luego se enfría la mezcla y se añade agua (600 ml.) El aceite separado se solidifica pronto. Se recoge el sólido por filtración, y se disuelve en éter (500 ml). El filtrado se extracta con éter (400 ml), y las dos soluciones etéreas se reúnen y se desecan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter, y el residuo se seca en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. El producto da 428 g (98%) de 2,3-dicloroanisol, p.fus. 32-33°C.

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

20 En un matraz de cuatro bocas, provisto de agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo (protegido con un tubo de cloruro cálcico) y un manguito 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), 25 preparado como se describe en la fase A, y disulfuro de carbono (400 ml). Mientras se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo, se añade el cloruro de aluminio en pequeñas porciones, agitando, a ritmo apropiado para que la temperatura de la mezcla reaccionante no exce- 30



da 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; a continuación, se mantiene durante la noche a temperatura ambiente.

5 Se añaden después n-heptano (400 ml) y cloruro de aluminio (160 g, 1,2 mol). El condensador se ajusta para destilación; la mezcla se agita y calienta en un baño de agua calentado mediante un baño de vapor, y se destila el disulfuro de carbono. Se agrega una segunda porción de n-heptano (400 ml); se ajusta el condensador a 10 reflujo, y la mezcla reaccionante se agita y calienta tres horas en un baño a 80°C, y se deja seguidamente enfriar. Se decanta el heptano, y el residuo se hidroliza añadiendo lentamente una solución de ácido clorhídrico concentrado 15 do (120 ml) en agua (1500 ml), El sólido pardo separado se recoge filtrando con 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 descolorante (NORITE, 2-3 cucharaditas), y se filtra por 20 succión a través de una torta de tierra de diatomeas (Super-Cel). Al acidificar, se separa un sólido pardo claro, que se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca tres horas a 100°C.

25 El sólido secado se disuelve en benceno caliente (1 litro), y el material insoluble se retira por filtración. Al enfriar, se separa un sólido ligeramente coloreado; éste se disuelve en benceno caliente (750 ml), y la solución se deja enfriar a temperatura ordinaria, y se pasa 30 ma 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 descolorante (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 seco (100 ml) en un balón de cuatro bocas y 1 litro de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo (protegido con un tubo de cloruro cálcico) y embudo cuentagotas. Se añade hidruro sódico (10,3 g de una solución al 53% en aceite mineral, 0,015 mol), se pone el agitador en marcha, y se agrega a gotas, en treinta minutos, una solución de 4-butiril-2,3-diclorofenol (50 g, 0,215 mol) en 1,2-dimetoxietano seco (150 ml). Terminado el desprendimiento de gas, se introduce a gotas en treinta minutos bromoacetato de etilo (35,9 g, 0,215 mol).

La mezcla se agita y se calienta $3\frac{1}{2}$ horas en un baño de vapor. Se retira la mayor parte del 1,2-dimetoxietano por destilación, y se añaden luego 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 elimina el éter por destilación, y el residuo se destila en vacío. Se recoge la porción que hierve a 180-195°C y 0,5 mm de mercurio. En reposo, el destilado forma cristales blancos, p.fus.



53-54°C, en cantidad de 64 g (95%). La recristalización en una mezcla 1:5 de benceno y ciclohexano da (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acetato de etilo, que funde a 55-56°C.

Análisis para C₁₄H₁₆Cl₂O₄:

5 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.

10 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). La mezcla se agita una hora, y luego se retira el metanol por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en agua caliente, y la solución se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico. El sólido separado es ácido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acético, 26 g (95%), que, después de recristalización en una mezcla 1:3,6 de benceno y ciclohexano, funde a 110,5-111,5°C. (A veces se aísla una variedad dimorfa que funde a 100-101°C.).

20 Análisis para C₁₂H₁₂Cl₂O₄:

 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 [2,3-dicloro-4-{2-(dimetilaminometil)-butiril}-fenoxi]-acético.

25 En un balón de 100 ml, provisto de un tubo de salida conectable a un aspirador de agua, se pone una mezcla íntima de ácido (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)-acético (5,20 g, 0,0179 mol), paraformaldehído (0,63 g, 0,072 mol), clorhidrato de dimetilamina seco (1,59 g, 0,0195 mol) y 30 4 gotas de ácido acético. La mezcla se calienta 1½ horas



en un baño de vapor, y entretanto, la presión interna del matraz se reduce a unos 15 mm de mercurio durante un minuto, a intervalos de quince minutos. Al enfriar, se obtiene 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. Después de dos recristalizaciones efectuadas disolviendo el sólido en metanol caliente y añadiendo poco a poco éter, el producto funde a 165-167°C.

10 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)-butiril]-fenoxi-acético.

15 Se disuelve clorhidrato de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)-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 metilmercaptán gaseoso por debajo de la superficie, durante 15 minutos. La adición de metilmercaptán prosigue mientras se calienta la solución agitada durante 1½ horas en un baño de vapor.

25 Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ordinaria, se acidifica al papel de rojo Congo añadiendo ácido clorhídrico 6n. La goma resultante se extrae con éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter a presión reducida, y queda un sólido blanco, p.fus. 82-86°C. La recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano da 15,0 g (86%) de ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi-acético, en forma de



prismas blancos, p.fus. 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.

5 Fase G. Acido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético.

10 Se disuelve ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)-butiril]-fenoxi]-acético (6,22 g, 0,01772 mol) en 25 ml de ácido acético, y se añade a gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 33,2% (1,91 g, 0,1861 mol) en ácido acético (5 ml). La solución incolora se deja reposar a temperatura ambiente.

15 Pasadas 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 (75%) de un sólido blanco, que se identifica como ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético. El producto se purifica mediante tres recristalizaciones en una mezcla de acetonitrilo y cloruro de butilo, y funde a 123,5-124,5°C.

20 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.

25 Fase H. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

30 Se suspende ácido $\sqrt{2,3}$ -dicloro-4-[2-metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético (0,20 g) en agua (5 ml), añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla resultante se calienta una hora en baño de vapor. La solución reaccionante se enfría y se acidifica

307807



- 15 -

al papel de rojo Congo por adición de ácido clorhídrico 6n. El semisólido resultante se extracta con éter, y el extracto etéreo se deseca sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter a presión reducida deja un sólido, que, recristalizado en metilciclohexano, da un producto cristalino blanco, identificado como ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 124,5-125,5°C.

Análisis para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

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

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

EJEMPLO 2º. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético.

Fase A. 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 1º, en ácido acético (30 ml), se añade a gotas una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 33,2% (5,23 g, 0,051 mol), enfriando. La solución incolora resultante se deja reposar a temperatura ordinaria.

Al cabo de 66 horas, la solución reaccionante se trata despacio con agua (250 ml), hasta que termine la precipitación. El sólido blanco obtenido se recoge, se lava con agua, se deseca, y da 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 5,43 g de producto, en forma de prismas blancos, que funden a 139,5-140,5°C.



Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_6S$:

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

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

Fase B. Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-
fenoxi]-acético.

5

Sustituyendo por una cantidad equimolecular de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(mesilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético empleado en la fase H del ejemplo 1º, y siguiendo en sustancia el procedimiento allí descrito, se prepara el compuesto ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, p.fus. 124,5-125,5º C.

10

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.

15

Siguiendo en lo esencial los procedimientos descritos en los ejemplos 1º y 2º, los organosulfinilos y organosulfonilos reaccionante mencionados en la tabla I se convierten en sus ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-acéticos respectivos. Ilustra el procedimiento la ecuación representada en la Fórmula 6, donde el radical x representa un número entero de valor 1-2.

20

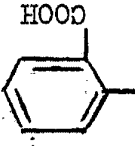
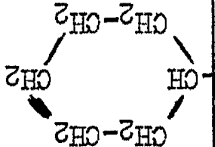
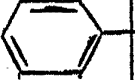
Ej.	R	R ₂	X	X ₁	Punto de fusión del producto en °C.
3	-O ₂ H ₅	-CH-OH-CH ₃	H	Cl	109-111
4	-O ₂ H ₅	-CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Cl	109-111
5	-O ₂ H ₅		H	Cl	109-111
6	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH	H	Cl	109-111
7	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH	CH ₃	CH ₃	83,5-84,5
8	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-CH ₂	H	Cl	109-111
9	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	Cl	109-111
10	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	H	Cl	109-111
11	-O ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	H	Cl	109-111
12	-O ₂ H ₅		H	Cl	109-111
13	-O ₂ H ₅	-CH=CH ₂	H	Cl	109-111
14	-O ₂ H ₅		H	Cl	109-111
15	-O ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH	Cl	Cl	124,5-125,5

Tabla I



307807

30

25

20

15

10

5



Tabla I (continuación)


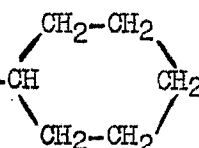
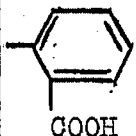
Ej.	R	R ²	X	X ¹	P. Fus. del producto B. en °C.
16	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	124,5-125,5
17	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	Cl	124,5-125,5
5 18	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	Cl	Cl	124,5-125,5
19	-C ₂ H ₅		Cl	Cl	124,5-125,5
20	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	Cl	129-130
10 21	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	Cl	109-111
22	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	H	Cl	109-111
23	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	H	Cl	109-111
24	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NHCOCH ₃	Cl	Cl	124,5-125,5
15 25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	Cl	109-111
26	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-COOH NHCOCH ₃	H	Cl	109-111
27	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	Cl	Cl	124,5-125,5
28	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH-COOH NH ₂	Cl	Cl	124,5-125,5
20 29	-C ₂ H ₅		Cl	Cl	124,5-125,5
30	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ Cl	Cl	Cl	124,5-125,5
25 31	-C ₂ H ₅	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	83,5-84,5
32	-CH ₂ CF ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	82-84
33	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Cl	CH ₃	89-91
34	-C ₂ H ₅	-CH ₃	CH ₃	Cl	113-114
35	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH=CH-	-CH=CH-	106-109
30 36*	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -)	H	Cl	109-111



Tabla I (Continuación)

Ej.	R	R ²	X	X ¹	P. Fus. del produc. B en °C
5 37	-C ₂ H ₅		H	Cl	109-111
10 38	-C ₂ H ₅		Cl	Cl	124,5-125,5

≡ Preparado con 1,4-butanditiol.

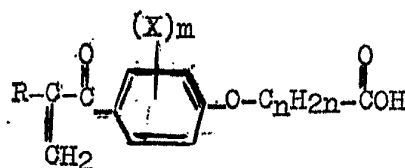
≡≡ Preparado con sulfuro de hidrógeno.

15 Los ácidos [4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]-alcanoil-
 20 cos preparados por el procedimiento del invento son diuréticos y saluréticos muy útiles. En virtud de esa propiedad, son útiles en terapéutica para tratar afecciones resultantes de una concentración excesiva de electrolitos o de una retención exagerada de líquidos en el cuerpo, como ocurre en estados edematosos derivados, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva.

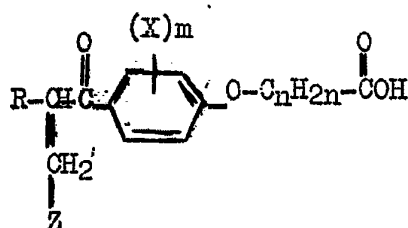
----- N O T A -----

Se reivindica como objeto de esta patente.

25 1.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula



30 el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

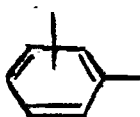


5

con una base débil, y acidificar después; en cuyo compuesto, R es un miembro del grupo formado por levialquilo, halolevialquilo, cicloalquilo,

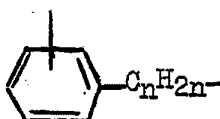


10



donde X^1 se elige del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, levialquilo, levialcoxilo, carboxilo y levialquil-sulfonilo, y

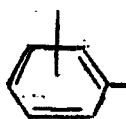
15



20

donde X^1 es como ya se ha definido; X se elige del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, levialquilo, nitro y levialcoxilo, y cuando hay dos radicales X ligados a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, forman al combinarse una cadena 1,3-butadienilénica; Z se elige entre $-\text{SO}-\text{R}^2$ y $-\text{SO}_2-\text{R}^2$, donde R^2 se elige del grupo formado por levialquilo, 2-amino-2-carboxi-levialquilo, halolevialquilo, alcoxicarbonillevialquilo, carboxilevialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

25



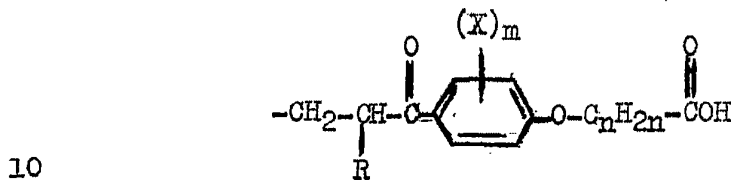
30



donde X^2 se elige del grupo formado por hidrógeno, halógeno, levialquilo, trifluorometilo, levialcoxilo, carboxilo y levialquilsulfonilo;

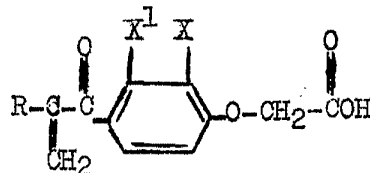


donde X^2 es como ya se ha definido

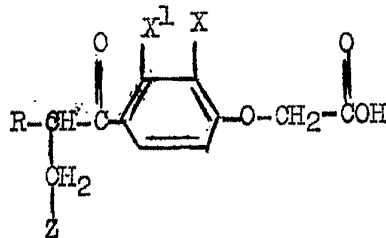


donde R y X tienen los significados de antes; y $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-Z$, donde Z es como ya se ha dicho; m es en cada caso un número entero de valor 1-4, y n , también en cada caso, un número entero de valor 1-5.

15 2.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula



20 el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



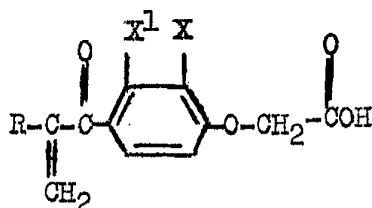
25 con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R se elige del grupo integrado por levialquilo y trihalonetillevialquilo; X, X^1 representan cada uno un miembro elegido entre hidrógeno, halógeno, y metilo, y juntos ambos, forman una cadena 1,3-butadienilénica; y Z se elige entre

30



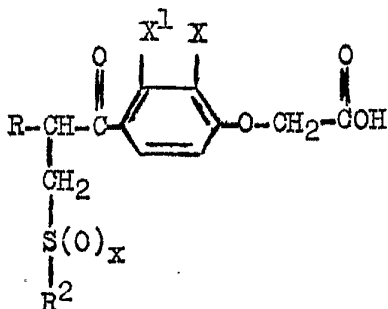
con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R y R² representan levialquilo; X y X¹, halógeno, y x es un número entero de valor 1-2.

5 5.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula



el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

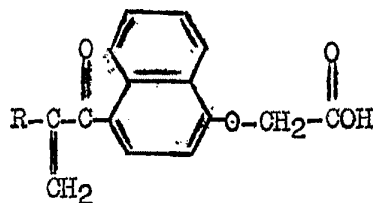
10



15

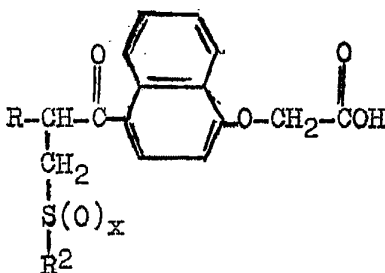
con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R, R², X y X¹ representan levialquilo, y x es un número entero de valor 1-2.

20 6.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula



25

el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

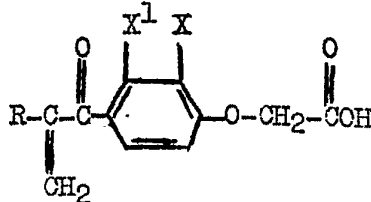


30

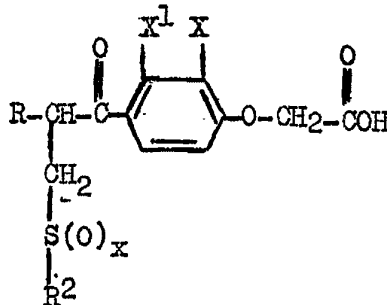


con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R y R² representan levialquilo, y x es un número entero de valor 1-2.

7.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula

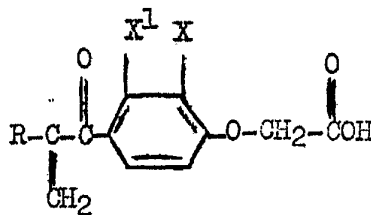


10 el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

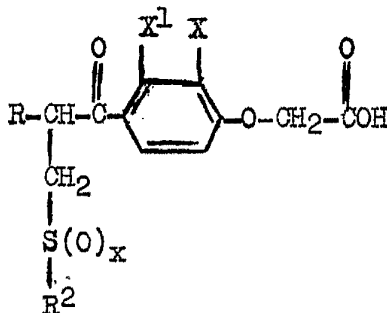


con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R, R² y X¹ representan levialquilo; X, halógeno, y x es un número entero de valor 1-2.

8.- Procedimiento para preparar definas y más concretamente un compuesto de fórmula



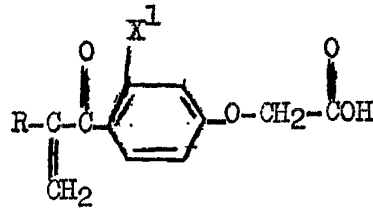
25 el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



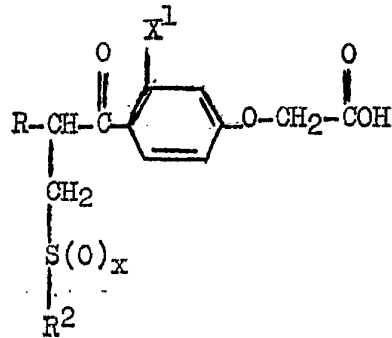


con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R, R² y X representan levialquilo; X¹, halógeno, y x es un número entero de valor 1-2.

9.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente un compuesto de fórmula



el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



con una base débil, y acidificar; en cuyo compuesto R, R² y X¹ representan levialquilo, y x es un número entero de valor 1-2.

10.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metilsulfonilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

11.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2,3-dicloro-4-[2-(mesilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

12.- Procedimiento para preparar olefinas y más



concretamente ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [3-cloro-4-(2-(metilsulfinilmetil)-butiril)-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

5 13.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [3-cloro-4-(2-(metilsulfonilmetil)-butiril)-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

10 14.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2,3-dimetil-4-(2-metilen-4,4,4-trifluorobutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2,3-dimetil-4-(2-(metilsulfinilmetil)-4,4,4-trifluorobutiril)-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

15 15.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2,3-dimetil-4-(2-metilen-4,4,4-trifluorobutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2,3-dimetil-4-(2-(metilsulfonilmetil)-4,4,4-trifluorobutiril)-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

20 16.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [4-(2-metilenbutiril)-1-naftiloxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [4-(2-(metilsulfinilmetil)-butiril)-1-naftiloxi]-acético con una base débil, y acidificar.

25 17.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [4-(2-metilenbutiril)-1-naftiloxi]-acético, el cual comprende la reacción de [4-(2-(metilsulfonilmetil)-butiril)-1-naftiloxi]-acético con una base débil, seguida de acidificación.



18.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2-cloro-3-metil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2-cloro-3-metil-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

19.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2-cloro-3-metil-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2-cloro-3-metil-4-[2-(metilsulfonilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

20.- Procedimiento para preparar olefinas y más concretamente ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, el cual comprende tratar ácido [2-metil-3-cloro-4-[2-(metilsulfinilmetil)-butiril]-fenoxi]-acético con una base débil, y acidificar.

21.-Procedimiento para preparar olefinas.

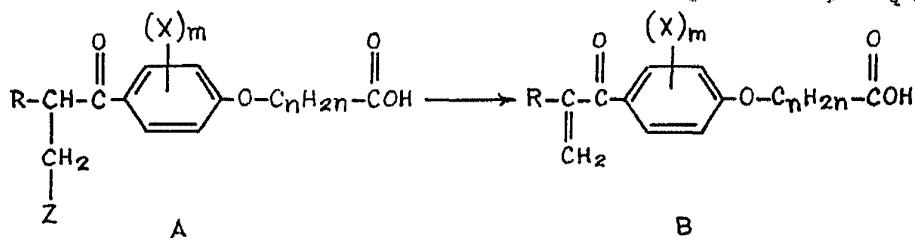
Esta memoria consta de veintisiete páginas escritas por una sola cara.

Barcelona, 23 DIC. 1964

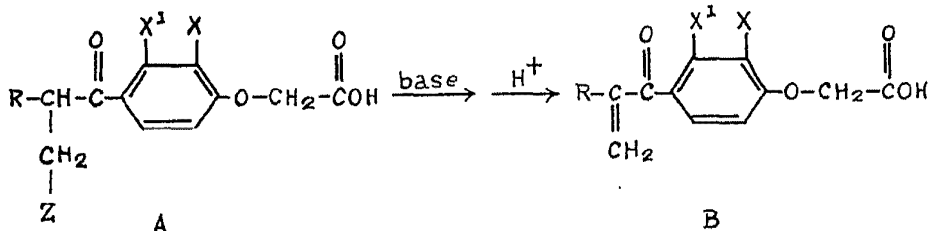
P.A.

8861

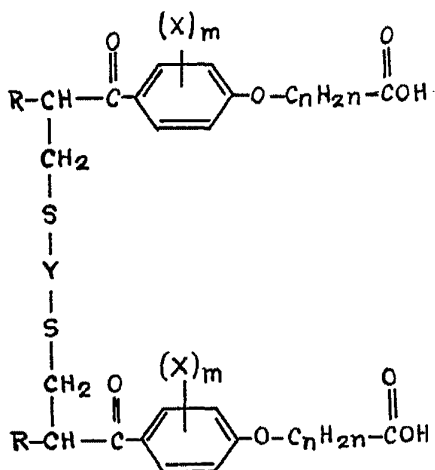
FORMULA 1



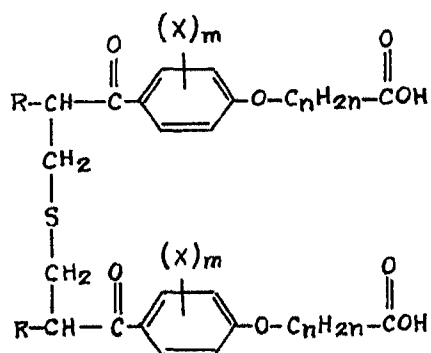
FORMULA 2



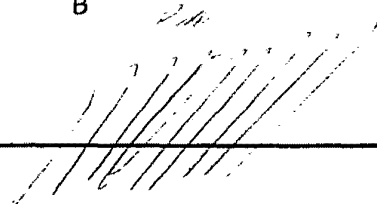
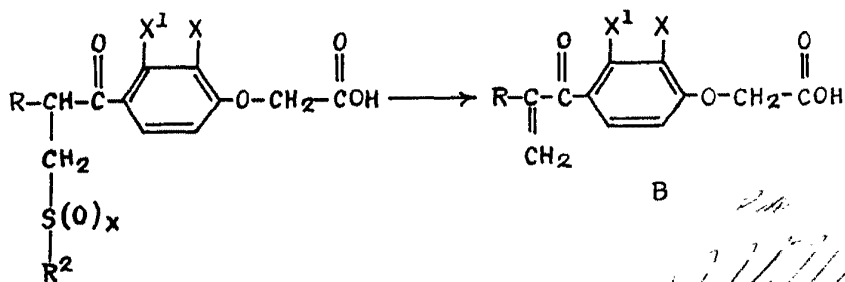
FORMULA 4



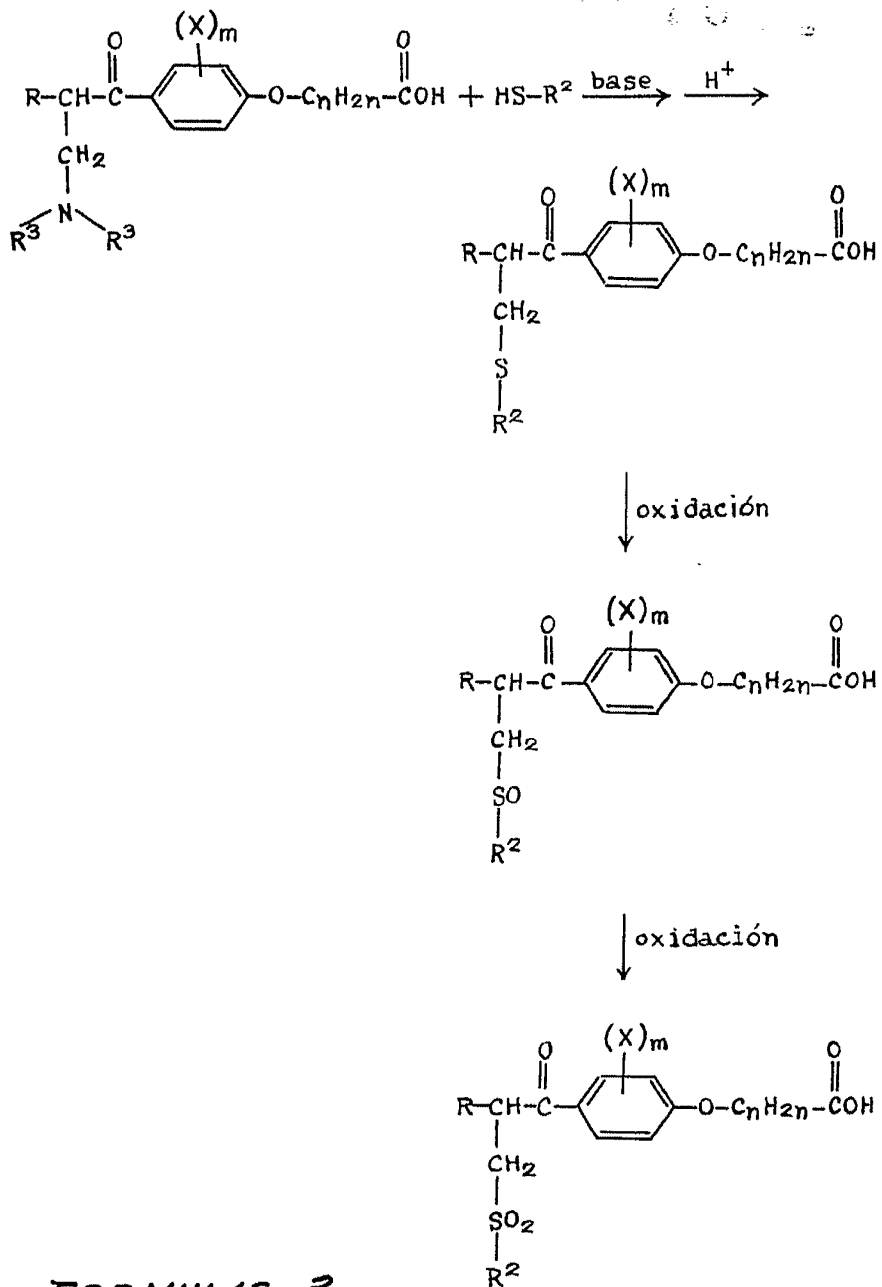
FORMULA 5



FORMULA 6



8861



FORMULAS 3

2-A