



335573

335573

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

CO7C 65/02; CO7C 63/04; CO7C 43/2; CO7C 49/76
PATENTE DE INVENCION

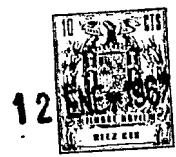
Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
COMPUESTOS DE METILENO SUBSTITUIDOS"

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 520.670 del 14 de Enero de
1.966.

IG.

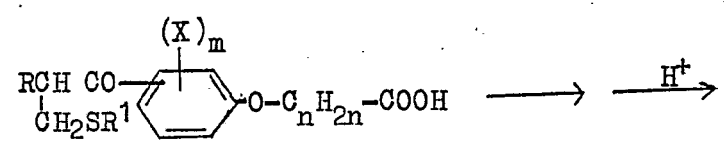


335573

1 Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoicos de valiosa actividad farmacológica.

Los estudios farmacológicos han demostrado que estos
5 productos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser utilizados en el tratamiento de condiciones asociadas con retención de electrolitos y fluidos e hipertensión. Cuando se administran en dosis terapéuticas, en vehículos convencionales, los presentes productos reducen eficazmente la cantidad de iones sodio y cloruro en el cuerpo,
10 movilizan los fluidos acumulados en los tejidos y, en general, alivian las condiciones habitualmente asociadas con el edema.

En términos más amplios, el presente procedimiento
15 consiste en tratar un ácido [[2-(organotiometil)alcanoil]fenoxi]alcanoico (II, infra) en condiciones básicas con un reactivo que es capaz de separar del mismo un organo-mercaptano, seguido de tratamiento de la sal carboxilato intermedia así formada con un ácido para obtener el ácido [(2-metil
20 lenalcanoil)fenoxi]alcanoico (I, infra). La siguiente ecuación ilustra la reacción:

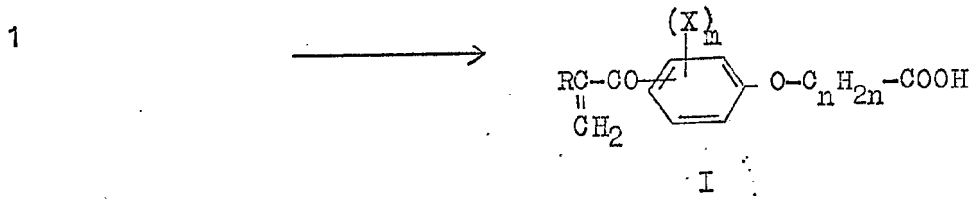


25

II



335573



5 donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo inferior trihalometilado, cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de un solo núcleo de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo tal como ciclo-

10 pentilo, ciclohexilo, etc., alquilcicloalquilo, por ejemplo alquilcicloalquilo de un solo núcleo con 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo tal como 4-metilciclohexilo, etc. y arilo de un solo núcleo; R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo, hidroxialquilo, hidro-

15 xialquilo sustituido con un radical mercapto, haloalquilo, polihaloalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo sustituido con un radical alcanamido, amino-

20 alquilo, carboxialquilo sustituido con un radical amino, aralquilo tal como fenilalquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, carboxifenilo, alcanóilo, benzoílo, 2-(γ-L-gluta-

25 nilamino)-2-(N-carboximetilcarbamoil)-alquilo y carboxime-

toxibenzoilalquilo, donde el anillo bencénico puede llevar de 1 a 4 sustituyentes X o no, donde X es el radical definido más adelante; los radicales X son miembros semejantes o desemejantes seleccionados entre el grupo formado por

25 hidrógeno, halógeno, trihalometilo, alquilo inferior, y



335573

1 alcoxi inferior y, cuando están sustituidos en átomos de
carbono adyacentes del anillo bencénico, dos radicales X
pueden combinarse para formar una cadena hidrocarbilo
que contiene de 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos
5 de unión al núcleo bencénico, por ejemplo trimetileno,
tetrametileno, 1,3-butadienileno, es decir, $-CH=CH-CH=CH-$,
etc.; m es un número entero cuyo valor es de 1 a 4; n es
un número entero de 1 a 4 y H^+ es el catión derivado de
un ácido orgánico o inorgánico adecuado tal como ácido
10 clorhídrico, etc.

En general, la conversión del ácido $[2-(\text{organotio-}$
 $\text{metil)alcanoil}]\text{fenoxi}]$ alcanoico (II) en el producto (I)
deseado se lleva a cabo en un medio de reacción débilmen
te básico, tratando el primero con un reactivo capaz de
15 combinarse con mercaptanos, seguido de la reacción de la
sal de ácido carboxílico intermedia así formada con un
ácido, tal como ácido clorhídrico, para obtener el produc-
to deseado. Los reactivos adecuados que presentan afinidad
para los mercaptanos son, por ejemplo, óxidos metálicos y
20 nitratos metálicos tales como óxido mercurio, óxido de
plomo, nitrato de plata, etc. La reacción puede realizar-
se en un medio acuoso o, alternativamente, en un disolven
te orgánico adecuado; sin embargo, la elección de un di-
solvente particular no es un factor crítico para el éxito
25 del procedimiento y, en general, puede emplearse cualquier



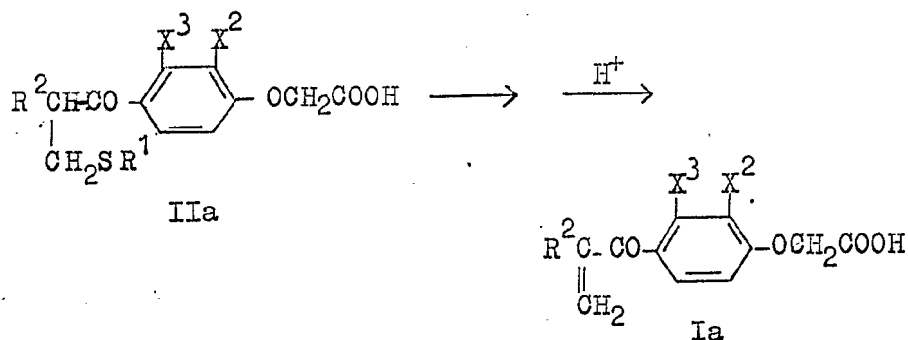
1957

335573

1 medio de reacción orgánico o inorgánico que sea práctica
mente inerte y en el cual las sustancias reaccionantes
sean razonablemente solubles.

Los ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoicos
5 (I) preparados de acuerdo con este procedimiento se obtie
nen generalmente en forma de sólidos cristalinos y, si se
desea, pueden purificarse por recristalización en un di
solvente adecuado. Los disolventes adecuados son, por
ejemplo, tetracloruro de carbono, cloruro de butilo, ben
10 ceno, ciclohexano, etc. o mezclas de los mismos.

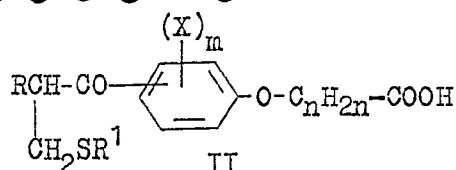
Una realización preferida de esta invención consis
te en la reacción de una solución débilmente básica de
un ácido [4-[2-(organotiometil)alcanoil]fenoxi]acético
(IIa, infra) con un reactivo capaz de combinarse con mer
15 captanos, seguido de tratamiento de la sal carboxilato in
termedia así formada con un ácido para obtener el ácido
[4-(2-metilenalcanoil)-fenoxi]acético deseado (Ia). La si
guiente ecuación ilustra el proceso:





1957

335573



5 donde R, R¹, X, m, n y H⁺ son los definidos anteriormente; R³ y R⁴ son radicales hidrocarbilo, es decir radicales orgánicos compuestos exclusivamente de carbono e hidrógeno tales como los radicales alquilo o, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual van unidos, un radical heterocíclico tal como piperidino, morfolino, etc,
10 y HA es la porción derivada de un ácido orgánico o inorgánico capaz de formar sales con las aminas, por ejemplo ácido clorhídrico, etc. En general, la reacción puede realizarse a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas y en cualquier disolvente en el cual las sustancias reaccionantes sean razonablemente solubles y que
15 sea prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes empleadas.

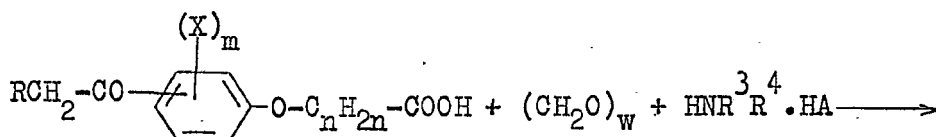
Los ácidos [2-(secundario-aminometil)alcanoil]fenoxi]alcanoicos (III) y las sales de los mismos, que
20 se emplean como materiales de partida en la preparación de los precursores del ácido [2-(organotiometil)alcanoil]fenoxi]alcanoico (II) se preparan mediante reacción de un ácido (alcanoilfenoxi)alcanoico (IV, infra) con formaldehído o paraformaldehído y la sal de adición
25 de ácido de una amina secundaria como, por ejemplo, la



1967

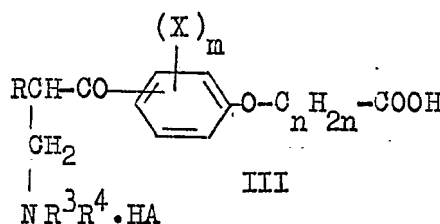
335573

1 sal de adición de ácido de una dialquilamina, piperidina
 o morfolina, para dar la correspondiente sal de adición
 del ácido $[2-(\text{secundario-aminometil})\text{alcanoil}]$ fenoxi]al-
 canoico (III) (es decir, una amina de Mannich). La si-
 5 guiente ecuación ilustra este método de preparación:



IV

10



donde R, R³, R⁴, X, m, n, y HA son los definidos anterior-
 15 mente; HNR³R⁴.HA representa la sal de una amina secunda-
 ria tal como una amina seleccionada entre el grupo forma-
 do por dialquilamina, por ejemplo, una dialquilamina infe-
 rior, piperidina, morfolina, etc, y w vale 1 o un número
 mayor de 1. Si se desea, la sal de amina de Mannich así
 20 obtenida puede convertirse en la correspondiente amina li-
 bre en la forma habitual por tratamiento con una base. La
 preparación de las anteriores aminas de Mannich interme-
 dias (III) está descrita con más detalle en la solicitud
 de patente copendiente nº 237.288, de Estados Unidos, pre-
 25 sentada el 13 de Noviembre de 1962.



1967

335573

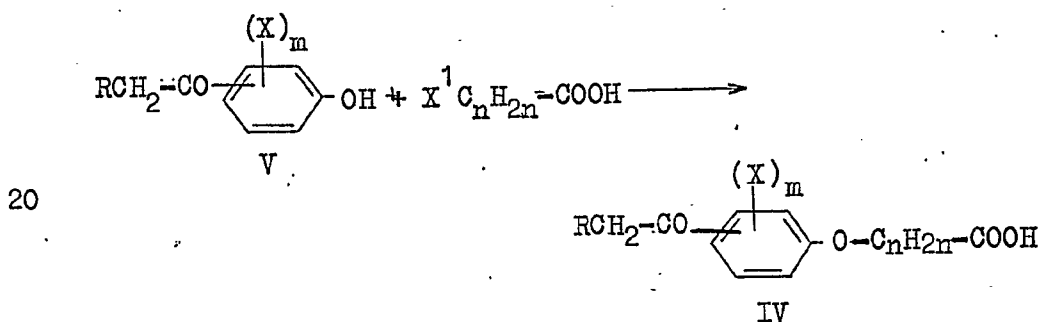
1 Los reactivos ácidos (alcanoilfenoxi)alcanoicos
(IV) descritos anteriormente en relación con la prepa-
ración de las sales de los ácidos [[2-(secundario-amino
metil)alcanoil]fenoxi] alcanoicos intermedias (III) pue-
5 den prepararse siguiendo varios métodos. Uno de ellos
consiste en la reacción de Friedel-Crafts entre un halu-
ro de alcanoílo o un haluro de alcanoílo adecuadamente
sustituído con un ácido fenoxialcanoico adecuado susti-
tuído en el núcleo o sin sustituir, en presencia de un
10 haluro metálico, para producir el correspondiente ácido
(alcanoilfenoxi)alcanoico. Como catalizadores a base de
haluros metálicos, son particularmente eficaces para pro-
vocar la reacción de Friedel-Crafts el cloruro de alumi-
nio anhidro y el trifluoruro de boro. La reacción se pro-
15 duce en las condiciones más favorables en el seno de los
disolventes disulfuro de carbono, diclorometano o éter
de petróleo y calentando ligeramente, por ejemplo a tem-
peraturas de reflujo en un baño de vapor. Cuando el ani-
llo bencénico del reactivo ácido fenoxialcanoico lleva
20 un sustituyente alcoxi, la reacción de Friedel-Crafts
da lugar a la conversión del radical alcoxi en grupo hi-
droxilo; sin embargo, la porción alcoxi puede ser reem-
plazada fácilmente por los métodos convencionales, por
ejemplo tratando el ácido fenoxialcanoico hidroxilado en
25 el núcleo con un sulfato de dialquilo tal como sulfato



335573

1 de dimetilo para obtener el ácido fenoxialcanoico alcoxi-
lado en el núcleo deseado.

Los reactivos ácidos (alcanoilfenoxi)alcanoicos
(IV) también pueden prepararse mediante otro procedimien-
5 to. En este método se hace reaccionar una (núcleo-hidro-
xi)alcanofenona (V, infra) con un ácido alcanoico haloge-
nado adecuado o con un derivado esterificado del mismo,
en presencia de una base, para obtener el correspondiente
ácido (alcanoilfenoxi)alcanoico o el correspondiente de-
10 rivedo éster de ácido alcanoico y, cuando se ha obtenido
el éster, se hidroliza dicho éster intermedio con una so-
lución acuosa de una base, tal como solución acuosa de hi-
dróxido sódico, para regenerar el correspondiente ácido (al-
canoilfenoxi)alcanoico (IV). La siguiente ecuación, en la
15 que el material de partida empleado es un ácido haloalca-
noico, ilustra este método de preparación:

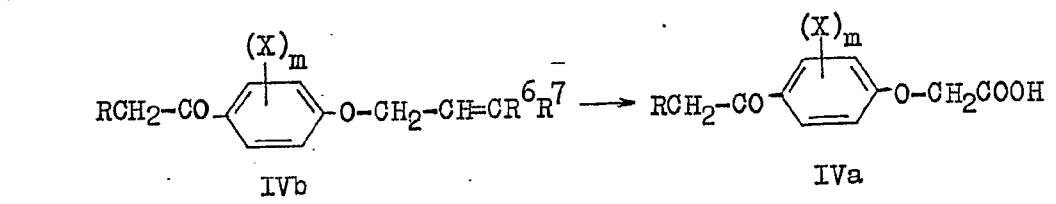


25 donde R, X, m y n son los definidos anteriormente y X¹
es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, etc. Las bases
adecuadas que pueden ser empleadas en el proceso son,

335573

1 por ejemplo, hidruro sódico en glima (es decir, 1,2-dimetoximetano), solución acuosa de hidróxido sódico, amida sódica en benceno, metóxido sódico en metanol o etóxido potásico en etanol.

5 Otro método de preparación de los reactivos ácidos (alcanoilfenoxi)alcanoicos, que es particularmente aplicable a la preparación de ácidos (4-alcanoilfenoxi)acéticos (IVa, infra), consiste en la oxidación de un (4-alcanoil)aliloxibenceno. La siguiente ecuación ilustra este método de preparación:



15 donde R, X y m son los definidos anteriormente y R⁶ y R⁷ representan cada uno de ellos sustituyentes semejantes o desemejantes seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, etc, y arilo de un solo núcleo, por ejemplo fenilo, p-tolilo, etc. En general, cualquier reactivo capaz de

20 convertir el grupo alilo del (4-alcanoil)aliloxibenceno a carboxilo puede emplearse como agente oxidante en el proceso. Los reactivos adecuados son, por ejemplo, permanganato potásico, trióxido de cromo (es decir, ácido

25 crómico o anhídrido crómico), cromato sódico, dicromato



335573

1 sódico, dicromato potásico, etc. La acetona es un disolvente particularmente adecuado para llevar a cabo la reacción aunque los expertos en la técnica advertirán fácilmente que también puede emplearse cualquier disolvente entre una amplia variedad de otros disolventes orgánicos.

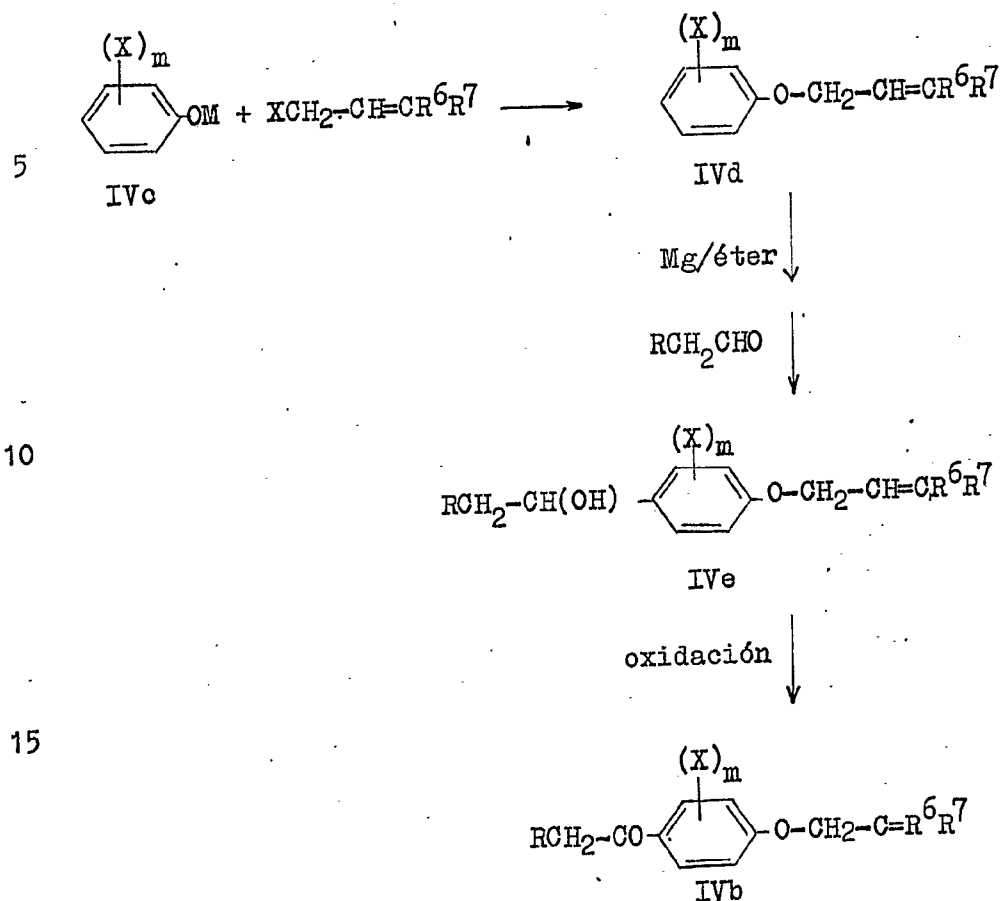
Los reactivos (4-alcanoil)aliloxibenceno (IVb) del proceso de oxidación anterior se preparan convenientemente mediante reacción de una sal de metal alcalino de un 4-halofenol (IVc, infra) con un haluro de alilo apropiado, seguido de la reacción del 4-halofenil-aliléter intermedio (IVd) así formado con magnesio metálico en una solución etérea; el reactivo de Grignard así producido se trata a continuación con un aldehído adecuado, tal como un aldehído de fórmula RCH_2CHO donde R es el definido anteriormente, y el 4-(1-hidroxialquil)fenil-aliléter (IVe) así obtenido se oxida para producir el 4-alcanoilfenil-aliléter (IVb) deseado. Los reactivos descritos anteriormente para la oxidación del 4-alcanoilfenil-aliléter (IVb) al ácido (4-alcanoilfenoxi)acético (IVa) deseado también pueden emplearse en esta etapa de oxidación; no obstante, el 4-(1-hidroxialquil)fenil-aliléter (IVd) se oxida preferiblemente al correspondiente 4-alcanoilfenil-aliléter (IVa) llevando a cabo la reacción de oxidación en presencia de un catalizador de trióxido de

335573



1967

1 cromo o cromato sódico. Las siguientes ecuaciones ilustran este método de preparación:



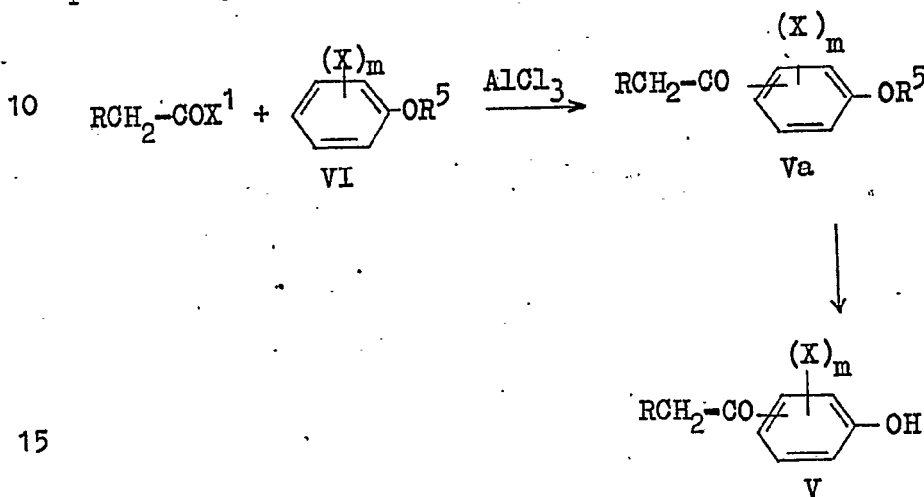
donde R, X, X¹ y m son los definidos anteriormente.

20 Las (núcleo-hidroxi)alcanofenonas (V) empleadas como reactivos en la reacción de esterificación precedente son compuestos conocidos o pueden ser preparados adecuadamente mediante métodos conocidos. Uno de tales métodos consiste en tratar un haluro de alcanilo apropiado con un anisol, fenetol u otro éter equivalente (VI, 25 infra) adecuado, sustituido en el núcleo o sin sustituir,



335573

1 en presencia de cloruro de aluminio y en un disolvente
adecuado tal como disulfuro de carbono o diclorometano
y convertir la (núcleo-alcoxi)alcanofenona (Va, infra)
así obtenida en la correspondiente (núcleo-hidroxi)al-
5 canofenona (V) por tratamiento de la primera con una
cantidad adicional de cloruro de aluminio y con aplica-
ción de calor. Este método de preparación es ilustrado
por la siguiente ecuación:



donde R, X, X¹ y m son los definidos anteriormente y R⁵
es alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, etc.

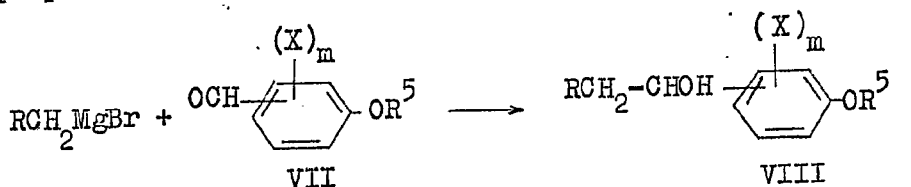
Todavía otro método de preparación de las (nú-
20 cleo-hidroxi)alcanofenonas (V) consiste en tratar un fe-
nol adecuado con un haluro de alcanóilo para producir el
correspondiente éster fenólico, calentando a continua-
ción el citado éster así formado con cloruro de alumi-
nio para producir una transposición nuclear cuyo resul-
25 tado es la formación de la (núcleo-hidroxi)alcanofenona



335573

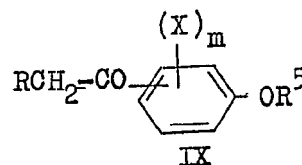
1 deseada. Este método de preparación es particularmente
adecuado para preparar los reactivos 2'-hidroxialcano-
fenona.

Otro método de preparación de los materiales de
5 partida (núcleo-hidroxi)alcanofenonas (V) consiste en
hacer reaccionar un reactivo de Grignard adecuado, tal
como RCH_2MgBr donde R es el definido anteriormente, con
el éter alquílico de un benzaldehído hidroxilado en el
núcleo adecuado (VII, infra), seguido de oxidación del
10 alcohol bencílico alcoxilado en el núcleo intermedio
(VIII, infra) así producido con dicromato sódico y es-
cisión del grupo éter en la (núcleo-alcoxi)alcanofenona
(IX, infra) resultante por tratamiento con cloruro de
aluminio. La siguiente ecuación ilustra este método de
15 preparación:



20

Oxidación ↓



25

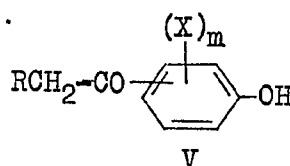


335573

1

Escisión
del éter

5



donde R, R⁵, X y m son los definidos anteriormente. El método de Grignard citado puede ser utilizado para preparar todos los reactivos isómeros (núcleo-hidroxi)alcanofenonas (V), es decir, las alcanofenonas hidroxiladas en las posiciones 2', 3' y 4', pero, fundamentalmente, este método de preparación es particularmente conveniente para preparar los isómeros 3'-hidroxialcanofenona. Por ejemplo, un 3-formilanisol reacciona con el reactivo de Grignard apropiado para producir el correspondiente alcohol 3-metoxibencílico y a continuación puede oxidarse dicho alcohol a la correspondiente (núcleo-alcoxi)alcanofenona y el grupo éter metílico puede escindirse para producir la correspondiente 3'-hidroxialcanofenona.

Todavía otro método de preparación de los compuestos 3'-hidroxialcanofenonas (V) consiste en nitrar una alcanofenona apropiada siguiendo un método convencional como, por ejemplo, con ácido nítrico fumante, para producir el correspondiente compuesto intermedio



335573

1 3'-nitroalcanofenona; reducir dicho nitroderivado a su correspondiente amina y después convertir el aminoderivado así obtenido en la 3'-hidroxialcanofenona deseada por métodos conocidos.

5 Este invento también se refiere a la preparación de las sales de adición de ácido, ésteres y amidas de estos productos (I) e incluye todos los derivados de este tipo que sean compatibles con el organismo animal y cuyas propiedades farmacológicas no produzcan un efecto
10 fisiológico adverso. Así, en general, cualquier base que reaccione con los ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoicos (I) precedentes y cuyas propiedades farmacológicas no produzcan un efecto adverso, se considera incluida dentro de los límites de esta invención; las bases
15 adecuadas, por lo tanto son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, carbonatos, etc, de estos mismos metales, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias tales como monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, etc., aminas heterocíclicas conteniendo nitrógeno, por ejemplo piperidina,
20 etc. Los ésteres y amidas incluidas dentro de los límites de esta invención son, por ejemplo, los ésteres alquílicos tales como ésteres metílicos, etílicos y propílicos, etc, y los derivados amida, monoalquilamida y dialquilamida tales como los derivados N-metilamida, N-etilamida y N-propilamida, etc., los derivados N,N-

25



335573

1 dimetilamida, N,N-dietilamida, etc.; cuyos ésteres y amidas se preparan en la forma habitual a partir del correspondiente ácido [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoico (I) o del haluro de ácido del mismo, por reacción de los últimos con un alcohol adecuado, amoniaco, monoalquilamida o dialquilamida.

Los ejemplos que siguen ilustran el original método de esta invención para la preparación de ácidos (2-metilenalcanoil)fenoxi alcanoicos (I). No obstante, los ejemplos son solamente ilustrativos y resultará evidente para cualquier experto en la técnica que todos los productos abarcados por la Fórmula I, indicada más arriba, también pueden prepararse de forma análoga sustituyendo los productos indicados en los ejemplos por otros productos de partida adecuados.

EJEMPLO 1

Acido 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxiacético

Etapa A: 2,3-Dicloroanisol

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 5 litros de capacidad se coloca un agitador, termómetro, condensador de reflujo y dos embudos de decantación. Se añade 2,3-diclorofenol (400 g, 2,45 moles) e hidróxido sódico 10N (245 ml, 2,45 moles). La temperatura asciende a 55°C. Se calienta la mezcla a 80-85°C en un baño de vapor y se coloca hidróxido sódico 10N (613 ml, 6,15 mo-



335573

1 les) en uno de los embudos de decantación y sulfato de
dimetilo (814 ml, 1083 g, 8,58 moles) en el otro. A con-
tinuación se añaden simultáneamente la base y el sulfa-
to de dimetilo gota a gota , a lo largo de un período de
5 $3\frac{1}{2}$ horas, con agitación. La calefacción y la agitación
se prosiguen durante 1 hora. A continuación se enfría la
mezcla y se añade agua (2400 ml). El aceite que se sepa-
ra solidifica pronto. Se recoge el sólido por filtración
y se disuelve en éter (1000 ml). El filtrado se extrae
10 con éter (600 ml) y las dos soluciones etéreas se com-
binan y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapo-
ra el éter y el residuo se seca en un desecador a va-
cío sobre pentóxido de fósforo. El rendimiento es de
428 g (98 %) de 2,3-dicloroanisol, p.f. 32-33°C.

15 Etapas B: 2',3'-Dicloro-4'-hidroxibutirofenona

En un matraz de cuatro bocas provisto de agita-
dor mecánico, termómetro, condensador de reflujo (pro-
tegido con un tubo de cloruro cálcico) y un manguito de
Gooch que lleva un erlenmeyer de 250 ml que contiene
20 cloruro de aluminio anhidro (160 g, 1,2 moles), se co-
loca cloruro de butirilo (128,0 g, 1,2 moles), 2,3-di-
cloroanisol (197,7 g, 1,11 moles) y disulfuro de car-
bono (400 ml). Enfriando la mezcla de reacción en baño
de hielo, se añade el cloruro de aluminio en pequeñas
25 porciones, con agitación, a una velocidad tal que la



1967

335573

1 temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 20-
25°C. Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 1 hora, después en
un baño de agua a 55°C durante 45 minutos y finalmen-
5 te se mantiene a la temperatura ambiente durante la no-
che.

A continuación se añade n-heptano (400 ml) y
cloruro de aluminio (160 g, 1,2 moles). Se prepara el
condensador para destilar, se agita la mezcla y se ca-
10 lienta en un baño de agua calentado con un baño de va-
por, separándose el disulfuro de carbono por destila-
ción. Se añade una segunda porción de heptano (400 ml),
se dispone el condensador para reflujo, se agita la
mezcla de reacción y se calienta en un baño a 80°C du-
15 rante 3 horas y después se deja enfriar. Se separa por
decantación el hexano y el residuo es hidrolizado median-
te la lenta adición de una solución de ácido clorhídri-
co concentrado (120 ml) en agua (1500 ml). El sólido
marrón que se separa se recoge por filtración con suc-
20 ción, se lava bien con agua y se disuelve en éter. La
solución etérea se extrae dos veces con un total de
2 litros de hidróxido sódico al 5 %. El extracto en
hidróxido sódico se agita con carbón decolorante (2-3
cucharaditas) y se filtra por succión a través de una
25 capa de tierra de diatomáceas. Al acidular se separa

335573



1967

1 un sólido de color marrón claro. Este sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca a 100°C durante 3 horas.

5 El sólido seco se disuelve en benceno caliente (1 litro) y la materia insoluble se separa por filtración. Al enfriar se separa un sólido ligeramente coloreado. Este se disuelve en benceno caliente (750 ml), se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente y después se enfría a 10°C en un refrigerador. El
10 producto (203 g, 85 %), p.f. 109-110,5°C, se recoge por filtración. Se toma el producto en 1500 ml de benceno caliente, se trata con carbón decolorante y se filtra. Al enfriar se separa un sólido blanco identificado como
15 f. 109-110°C.

Análisis para $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$:

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

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

20 Etapa C: (2,3-Dicloro-4-butilfenoxi)acetato de etilo

Se coloca 1,2-dimetoxietano seco (100 ml) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas, de 1 litro, provisto de agitador, condensador de reflujo (protegido por un tubo de cloruro cálcico) y un embudo de decantación.
25 ción. Se añade hidruro sódico (10,3 g de una solución



1967

335573

1 al 53 % en aceite mineral, 0,215 moles), se pone en mar
cha el agitador y se añade gota a gota, a lo largo de
un período de 30 minutos, una solución de 4-butiril-2,3-
diclorofenol (50 g, 0,215 moles) en 1,2-dimetoxietano se
5 co (150 ml). Después de haber cesado el desprendimiento
de gases, se introduce gota a gota, a lo largo de 30 mi-
nutos, bromoacetato de etilo (35,9 g, 0,215 moles).

La mezcla se agita y se calienta en un baño de
vapor durante 3,5 horas. La porción principal de 1,2-
10 dimetoxietano se separa por destilación y después se aña
de éter (400 ml) y agua suficiente para disolver el bro-
muro sódico precipitado. Se separa la capa etérea, se
lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
Se separa el éter por destilación y el residuo se desti-
15 la a vacío. Se recoge la porción que hierve a 180-195°C
y 0,5 mm de mercurio de presión. Dejado en reposo, el
destilado cristaliza dando un sólido blanco, p.f. 53-
54°C. El rendimiento es de 64 g (95 %). Por recristali-
zación en una mezcla 1:5 de benceno y ciclohexano se
20 obtiene (2,3-dicloro-4-butirilfenoxi)acetato de etilo
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.

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

25



335573

1 Etapa D: Acido (2,3-dicloro-4-butilfenoxi)acético

Se disuelve (2,3-dicloro-4-butilfenoxi)acetato de etilo (30 g, 0,095 moles) en metanol (100 ml) y se trata con una solución de hidróxido potásico al 85 %
5 (13,2 g, 0,2 moles) en metanol (100 ml). La mezcla se agita durante 1 hora y después se separa el metanol por destilación a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua caliente y la solución se enfría y acidula con ácido clorhídrico. El sólido que se separa es ácido (2,3-
10 dicloro-4-butilfenoxi)acético. El rendimiento es de 26 g (95 %) de un material que, después de recristalización en una mezcla 1:3,6 de benceno y ciclohexano, funde a 110,5-111,5°C. (A veces se ha aislado una forma dimorfa que funde a 100-101°C).

15 Análisis para $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$:

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

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

Etapa E: Hidrocloruro de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenoxi]acético

20 En un matraz redondo de 100 ml provisto de un tubo de salida adecuado para conectar a una trompa de agua, se coloca una mezcla íntima de ácido (2,3-dicloro-4-butilfenoxi)acético (5,20 g, 0,0179 moles), para-formaldehído (0,63 g, 0,072 moles), hidrocloruro de dimetilamina se
25 co (1,59 g, 0,0195 moles) y 4 gotas de ácido acético. La

335573



1 mezcla se calienta en baño de vapor durante 1,5 horas
aproximadamente y durante este período de tiempo la
presión interna de la vasija se reduce a unos 15 mm de
mercurio durante un período de 1 minuto, a intervalos
5 de 15 minutos. Al enfriar se obtiene un sólido que se
tritura con éter para dar 5,8 g (85 %) de hidrocioruro
de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]
fenoxi]acético en forma de sólido blanco. Después de
dos recristalizaciones realizadas disolviendo el sólido
10 do en metanol caliente y añadiendo gradualmente éter,
el producto funde a 165-167°C.

Análisis para $C_{15}H_{20}OCl_3NO_4$:

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

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

15 Etapas F: Acido [2,3-dicloro-4-[2-(metiltiometil)
butiril]fenoxi]acético

Se disuelve el hidrocioruro de ácido [2,3-dicloro-
ro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenoxi]acético (3,76 g,
0,015 moles) en una solución que contiene bicarbonato so-
20 dico (2,52 g, 0,03 moles) y agua (150 ml). Se agita la
solución y se admite bajo la superficie de la misma una
corriente de metilmercaptano gaseoso durante 15 minutos.
La adición de metilmercaptano se prosigue mientras la so-
lución agitada se calienta en un baño de vapor durante
25 1½ horas.

335573



1 Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se acidula hasta viraje del papel rojo Congo mediante adición de 6 moles de cloruro amónico. La goma resultante se extrae con éter y los extractos
5 combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter a presión reducida dando un sólido blanco, p.f. 82-86°C. Por recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano se obtienen 15,0 g (86 %) de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metiltiometil)butiril]fenoxi]acético
10 tico en forma de prismas blancos, p.f. 86-89°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}Cl_2O_4S$:

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

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

15 Etapa G: Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

Se suspende en agua (10 ml) el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metiltiometil)butiril]fenoxi]acético (1,05 g, 0,003 moles) y se disuelve añadiendo solución acuosa de bicarbonato sódico hasta pH 9,0. Se añade una solución
20 de nitrato de plata (1,02 g, 0,006 moles) en agua (50 ml) y la suspensión resultante se calienta en un baño de vapor con agitación durante 1 hora. Se añaden cantidades adicionales de solución acuosa de bicarbonato sódico a medida que son necesarias para mantener un pH de 9,0.
25 La mezcla de reacción enfriada se acidula hasta viraje



335573

1 del papel rojo Congo por adición de cloruro amónico. La
mezcla se sacude con cloruro de metileno y se filtra pa-
ra separar un sólido insoluble. Se separa la capa orgáni-
ca y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolven-
5 te se elimina a presión reducida obteniéndose 0,83 g
(91 %) de un sólido blanco, p.f. 116-119°C. Por recrista-
lización en tetracloruro de carbono se obtiene ácido
[2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético que funde
a 124-125°C.

10 Análisis para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:
Calculado: C, 51,51; H, 3,99; Cl, 23,39
Encontrado: C, 51,23; H, 4,18; Cl, 23,49.

EJEMPLO 2

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

15 Etapa A: Hidrocloruro de ácido [2,3-dicloro-4-
[2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)butiril]
fenoxi] acético

El hidrocloruro del ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dime-
tilaminometil)butiril] fenoxi] acético, Ejemplo 1, Etapa E,
20 (38,5 g, 0,1 moles) se suspende en agua (500 ml) y se
trata, con vigorosa agitación, con una solución de bicar-
bonato sódico (16,8 g, 0,2 moles) en agua (400 ml). A con-
tinuación se añade una solución que contiene L-cisteína
(12,1 g, 0,1 moles) y bicarbonato sódico (8,4 g, 0,1 mo-
25 les) en agua (300 ml), se calienta rápidamente la mezcla

335573



1 a 80°C en 10 minutos y después se deja enfriar a 25°C.

Al cabo de 2 horas, se trata la solución con ácido clorhídrico 12N (25 ml, 0,3 moles). Se separa un precipitado en forma de goma que se vuelve a disolver al continuar agitando. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a 35°C utilizando un evaporador rotatorio. El residuo seco se extrae con alcohol isopropílico seco (600 ml) a 30°C. El cloruro sódico se separa por filtración y al filtrado se añade éter absoluto (7,5 litros).

10 El precipitado blanco que se forma se separa por filtración y se seca. El rendimiento de hidrocloruro de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(2-amino-2-carboxietil)metil]-butiril]fenoxi]acético es de 32 g; sinteriza a 120°C y funde a 170-177°C. Este material es adecuado para uso en

15 la etapa siguiente. Puede purificarse más suspendiéndolo en agua, disolviéndolo mediante adición de una cantidad mínima de ácido clorhídrico diluido, filtrando y añadiendo ácido clorhídrico concentrado, con lo que cristaliza el producto, p.f. 186-188°C.

20 Análisis para $C_{16}H_{19}Cl_2NO_6 \cdot S \cdot HCl$:

Calculado: C, 41,71; H, 4,38; Cl, 23,08; N, 3,04

Encontrado: C, 41,85; H, 4,50; Cl, 22,88; N, 2,89

Etapa B: Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]acético

25 Se suspende en agua (150 ml) hidrocloruro de ácido

335573



1 [2,3-dicloro-4-[2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)butiril]
fenoxi]acético (9,2 g, 0,02 moles) y se añade, con agi-
tación, una solución saturada de bicarbonato sódico, has-
ta que el pH de la solución resultante es de 9,0. Se añe
5 de una solución de nitrato de plata (10,2 g, 0,06 moles)
en agua (150 ml). La suspensión resultante se agita vigo-
rosamente durante 30 minutos, añadiendo de vez en cuando
solución de bicarbonato sódico para mantener el pH en
9,0.

10 La mezcla de reacción se acidula, agitando vigoroso-
mente, por adición de ácido clorhídrico 6N y después
se extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloru-
ro de metileno se seca sobre sulfato magnésico y el di-
solvente se separa por evaporación para dar un rendimien-
15 to casi cuantitativo de ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilen-
butiril)fenoxi]acético. Después de recristalización en
tetracloruro de carbono o cloruro de butilo, el produc-
to funde a 124-125°C.

Análisis para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

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

Encontrado: C, 51,23; H, 4,18; Cl, 23,49

EJEMPLO 3

Acido [3-metoxi-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético

Etapa A: Acido (3-hidroxi-4-butirilfenoxi)acético

25 En un matraz de cuatro bocas de un litro de capa-



335573

1 ciedad, provisto de agitador, embudo de adición, conden-
sador de reflujo y termómetro interno, se coloca cloru-
ro de aluminio en polvo (191,08 g, 1,433 moles) y disul-
furo de carbono (500 ml). Se añade en porciones, con agi-
5 tación, ácido (m-metoxifenoxi)acético (80,6 g, 0,4424 mo-
les) y a continuación se añade gota a gota, con agitación,
cloruro de butirilo (58,71 g, 0,551 moles), a lo largo
de un período de 0,5 horas y a una temperatura de unos
22-26°C. Después de agitar durante 1 hora a la tempera-
10 tura ambiente, el matraz de reacción se coloca en un baño
de agua y se mantiene durante 3 horas a una temperatura
de 50°C. A continuación se decanta el disulfuro de car-
bono y el complejo de aluminio residual se añade sobre
una mezcla de 500 g de hielo y 125 ml de ácido clorhídri-
15 co concentrado. De esta forma se obtienen 15,6 g (15 %)
de un sólido céreo amarillo que hierve a 197-199°C y
0,1 mm de presión. Por redestilación se obtiene un mate-
rial que hierve a 203-204°C y 0,10 mm de presión. Recris-
talizando en una mezcla de benceno y ciclohexano se ob-
20 tiene ácido (3-hidroxi-4-butirilfenoxi)acético en forma
de sólido cristalino blanco, p.f. 120-121°C.

Análisis para $C_{12}H_{14}O_5$:

Calculado: C, 60,49; H, 5,92

Encontrado: C, 60,46; H, 5,88

25 Etapa B: Acido (3-metoxi-4-butirilfenoxi)acético

335573



1 Sobre una solución de ácido 3-hidroxi-4-butirilfe-
noxiacético (10,9 g, 0,0458 moles) disuelto en 100 ml de
agua que contiene hidróxido sódico (4,0 g, 0,1 moles) se
añade sulfato de metilo (5,78 g, 0,0458 moles) a lo lar-
5 go de un período de 15 minutos, a una temperatura de 25-
28°C, con agitación. Se eleva la temperatura a 50°C y la
mezcla de reacción se trata simultáneamente con sulfato
de metilo (8,67 g, 0,0687 moles) y una solución de hidró-
xido sódico (6,0 g, 0,15 moles) en 35 ml de agua, a lo
10 largo de un período de 45 minutos y a una temperatura de
50-60°C. A continuación la mezcla de reacción se calien-
ta a reflujo con agitación durante 2 horas más. La solu-
ción de reacción hirviendo se acidula con ácido clorhí-
drico concentrado y el aceite que se forma solidifica des-
15 pués de enfriar a la temperatura ambiente. De esta forma
se obtiene el ácido (3-metoxi-4-butirilfenoxi)acético,
p.f. 118-132°C, rendimiento 11 g (95 %). Después de cua-
tro recristalizaciones en benceno se obtiene el producto
en forma de agujas blancas, p.f. 137-138°C (Corr.).

20 Análisis para $C_{13}H_{16}O_5$:

Calculado: C, 61,89; H, 6,39

Encontrado: C, 61,47; H, 6,42

Etapas C: Hidrocloruro de ácido [3-metoxi-4-[2-(di-
metilaminometil)butiril]fenoxi]acético

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto

335573



335573

1 de un tubo de salida adecuado para la aplicación de suc-
ción intermitente, una mezcla íntima de ácido (3-metoxi-
4-butirilfenoxi)acético (5,05 g, 0,02 moles), paraformal-
dehído (0,70 g, 0,0233 moles), hidrocioruro de dimetilami-
5 na seco (1,78 g, 0,218 moles) y ácido acético (4 gotas)
se calienta en un baño de vapor durante 1,5 horas aproxi-
madamente, durante cuyo período se aplica 5 ó 6 veces suc-
ción durante un intervalo de 1 minuto aproximadamente. Al
enfriar se obtiene un sólido que, después de triturado
10 con éter, se recristaliza en metanol para dar hidrocioru-
ro de ácido [3-metoxi-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]
fenoxi]acético.

Etapa D: Acido [3-metoxi-4-[2-(etiltiometil)butiril]
fenoxi]acético

15 Sustituyendo el metilmercaptano y el hidrocioruro
de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]
fenoxi]acético del Ejemplo 1, Etapa F, por etilmercaptano
e hidrocioruro de ácido [3-metoxi-4-[2-(dimetilaminome-
til)butiril]fenoxi]acético, y siguiendo esencialmente el
20 procedimiento allí descrito, se obtiene el producto áci-
do [3-metoxi-4-[2-(etiltiometil)butiril]fenoxi]acético.

Etapa E: Acido [3-metoxi-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]
acético

Sustituyendo el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metiltio-
25 metil)butiril]fenoxi]acético del Ejemplo 1, Etapa G, por

335573



1 ácido [3-metoxi-4-[2-(etiltilometil)butiril]fenoxi]
acético, y siguiendo esencialmente el procedimiento
allí descrito, se obtiene el producto ácido [3-meto-
xi-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético, p.f. 110-
5 112°C.

Análisis para $C_{14}H_{16}O_5$:

Calculado: C, 63,63; H, 6,10

Encontrado: C, 63,70; H, 6,05

EJEMPLO 4

10 Acido (3-cloro-4-metacriloilfenoxi)acético

Etapa A: Acido (3-cloro-4-propionilfenoxi)acético

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro de capa-
cidad, provisto de agitador, embudo de adición, conden-
sador de reflujo y termómetro interno, se coloca cloru-
15 ro de aluminio en polvo (216 g, 1,625 moles) y disulfu-
ro de carbono (200 ml). Se añade en porciones, con agi-
tación, ácido (3-clorofenoxi)acético (93,29 g, 0,5 mo-
les) y después se añade gota a gota, con agitación, clo-
ruro de propionilo (57,8 g, 0,625 moles), a lo largo de
20 un período de 0,5 horas y a una temperatura de unos 22-
26°C. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura
ambiente, el matraz de reacción se coloca en un baño de
agua y se mantiene durante 3 horas a una temperatura de
50°C. A continuación se decanta el disulfuro de carbono
25 y el complejo de aluminio residual se añade sobre una



335573

1 mezcla de 500 g de hielo y 125 ml de ácido clorhídrico concentrado. El aceite amarillo que se forma se separa dando 77 g de ácido (3-cloro-4-propionilfenoxi)acético, p.f. 108-109,5°C (Corr.).

5 Análisis para $C_{11}H_{11}ClO_4$:

Calculado: C, 54,44; H, 4,57; Cl, 14,61

Encontrado: C, 54,88; H, 4,46; Cl, 14,36

Etapas B: Hidrocloruro de ácido [3-cloro-4-[2-(dimetilaminometil)propionil]fenoxi]acético

10 En un matraz redondo de 100 ml, provisto de un tubo de salida adecuado para la aplicación de succión intermitente, una mezcla íntima de ácido (3-cloro-4-propionilfenoxi)acético (14,52 g, 0,06 moles), paraformaldehído (2,1 g, 0,072 moles), hidrocloruro de dimetilamina seco (5,34 g, 0,066 moles) y ácido acético (4 gotas) se ca
15 lienta en un baño de vapor durante 1,5 horas aproximadamente, durante cuyo período se aplica succión 5 ó 6 veces durante intervalos de 1 minuto aproximadamente. Al enfriar se obtiene un sólido (19 g) que, después de triturar con éter, funde a 147-149°C. Por recristalización en
20 metanol se obtiene hidrocloruro de ácido [3-cloro-4-[2-(dimetilaminometil)propionil]fenoxi]acético, p.f. 158-160°C.

Análisis para $C_{14}H_{15}ClNO_4 \cdot HCl$:

25 Calculado: C, 50,09; H, 5,69; N, 4,16



335573

1 Encontrado: C, 49,98; H, 5,71; N, 4,10

Etapa C: Acido [3-cloro-4-[2-(isopropiltiometil)-
propionil]fenoxi]acético

5 Sustituyendo el metilmercaptano y el hidrocioruro
de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]
fenoxi]acético del Ejemplo 1, Etapa F, por isopropilmer-
captano e hidrocioruro de ácido [3-cloro-4-[2-(dimetil-
aminometil)propionil]fenoxi]acético, y siguiendo prácti-
camente el procedimiento allí descrito, se obtiene el
10 producto ácido [3-cloro-4-[2-(isopropiltiometil)propio-
nil]fenoxi]acético.

Etapa D: Acido (3-cloro-4-metacriloilfenoxi)acéti-
co

15 Sustituyendo el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metiltio-
metil)butiril]fenoxi]acético del Ejemplo 1, Etapa G, por
ácido [3-cloro-4-[2-(isopropiltiometil)propionil]fenoxi]
acético, y siguiendo esencialmente el procedimiento allí
descrito, se obtiene el producto ácido (3-cloro-4-meta-
criloilfenoxi)acético, p.f. 128-129°C.

20 Análisis para $C_{12}H_{11}ClO_4$:

Calculado: C, 56,54; H, 4,35; Cl, 13,93

Encontrado: C, 56,31; H, 4,45; Cl, 14,10

EJEMPLO 5

Acido (3-metacriloilfenoxi)acético

25 Etapa A: Acido (3-propionilfenoxi)acético



335573

1 Una solución de 3-propionilfenol (15,0 g, 0,1 moles) en 60 cc de etilenglicol-dimetil-éter se añade sobre una suspensión de hidruro sódico (2,4 g, 0,1 moles) en 40 cc del mismo disolvente. A continuación se añade
5 a lo largo de 25 minutos bromoacetato de etilo (18,4 g, 0,11 moles). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el bromuro sódico precipitado se separa por filtración y el disolvente se destila a vacío. Sobre el residuo se añaden 80 cc de solución de hidróxido sódico al
10 10 % y la mezcla se calienta en baño de vapor durante 10 minutos hasta que se forma una solución clara. Se acidula la solución para precipitar el producto que pronto cristaliza. Por recristalización en una mezcla de benceno y ciclohexano se obtiene ácido (3-propionilfenoxi)acético, p.f. 72-78°C.
15

Etapa B: Hidrocloruro de ácido [3-[2-(dimetilaminometil)propionil]fenoxi]acético

Una mezcla de ácido (3-propionilfenoxi)acético (17,0 g, 0,082 moles), paraformaldehído (3,2 g, 0,105 moles), hidrocloruro de dimetilamina (7,4 g, 0,9 moles) y 0,8 cc de ácido acético se calienta durante 1,7 horas en baño de vapor. La masa cristalina así obtenida se tritura con 120 cc de alcohol isopropílico hirviendo. El hidrocloruro de ácido [3-[2-(dimetilaminometil)propionil]fenoxi]acético insoluble pesa 18,0 g, p.f.
25

335573



1 148-152°C.

Etapa C: Acido [3-[2-(o-carboxifeniltiometil)propionil] fenoxi] acético

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa F, pero sustituyendo el metilmercaptano citado allí por ácido tiosalicílico sólido, se obtiene el producto ácido [3-[2-(o-carboxifeniltiometil)propionil] fenoxi] acético.

Etapa D: Acido (3-metacriloilfenoxi)acético

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, pero sustituyendo el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)butiril] fenoxi] acético citado allí por ácido [3-[2-(o-carboxifeniltiometil)propionil] fenoxi] acético, se obtiene el producto ácido
15 (3-metacriloilfenoxi)acético, p.f. 69-71°C.

Análisis para $C_{12}H_{12}O_4$:

Calculado: C, 65,44; H, 5,49

Encontrado: C, 65,43; H, 5,79

EJEMPLO 6

20 Acido [2-(2-metilenbutiril)-3,5-dimetilfenoxi] acético

Etapa A: 2-Butiril-3,5-dimetilfenol

Sobre una solución de 3,5-dimetilfenol (18,3 g, 0,15 moles) en 60 cc de piridina se añade, durante 15 minutos enfriando en un baño de hielo, cloruro de butirilo (19,2 g, 0,18 moles). La mezcla se deja en reposo
25



335573

1 durante 1 hora a la temperatura ambiente y después se
 diluye con 300 cc de agua para dar un producto oleoso
 que se recoge en éter. La solución etérea se lava a
 fondo con ácido diluido y agua, se seca y se evapora
 5 el éter dejando el éster de ácido butílico de 3,5-dime-
 tilfenol. Se mezcla el éster con cloruro de aluminio
 (38,7 g, 0,29 moles) y después se calienta durante 1,6
 horas en baño de vapor. La mezcla de reacción se vier-
 te sobre hielo y el producto sólido obtenido se recris-
 10 taliza en ciclohexano dando 2-butiril-3,5-dimetilfenol,
 p.f.: 57-58°C.

Análisis para $C_{12}H_{16}O_2$:

Calculado: C, 74,97; H, 8,39

Encontrado: C, 74,63; H, 8,35

15 Etapa B: Acido (2-butiril-3,5-dimetilfenoxi)acético

Sustituyendo el 3-propionilfenol del Ejemplo 5,
 Etapa A, por 2-butiril-3,5-dimetilfenol, y siguiendo
 esencialmente el procedimiento allí descrito, se obtie-
 ne el compuesto ácido (2-butiril-3,5-dimetilfenoxi)acé-
 20 tico que, después de recristalizar en ácido acético en
 solución acuosa, funde a 108-109°C.

Etapa C: Hidrocloruro de ácido [2-[2-(dimetilami-
 nometil)butiril]-3,5-dimetilfenoxi]acético

Sustituyendo el ácido (3-cloro-4-propionilfenoxi)
 25 acético del Ejemplo 4, Etapa B, por ácido (2-butiril-3,5-

335573



1 dimetilfenoxi)acético, y siguiendo esencialmente el pro-
cedimiento allí descrito, se obtiene el compuesto hidro-
cloruro de ácido [2-[2-(dimetilaminometil)butiril]-3,5-
5 dimetilfenoxi]acético con un punto de fusión de 165-
167°C.

Etapa D: Acido [3,5-dimetil-4-[2-(2,2-dicloroetil-
tiometil)butiril] fenoxi] acético

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa F, pero sustituyendo el hidroclo-
10 ruro de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(dimetilaminometil)buti-
ril] fenoxi]acético y el metilmercaptano citados allí por
hidrocloruro de ácido [2-[2-(dimetilaminometil)butiril]
-3,5-dimetilfenoxi]acético y 2,2-dicloroetilmercaptano,
respectivamente, se obtiene el producto ácido [3,5-dime-
15 til-4-[2-(2,2-dicloroetiltiometil)butiril] fenoxi]acético.

Etapa E: Acido [2-(2-metilenbutiril)-3,5-dimetil-
fenoxi]acético

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa G, pero sustituyendo el ácido
20 [2,3-dicloro-4-[2-(metilmercaptometil)butiril] fenoxi]acé-
tico citado allí por ácido [3,5-dimetil-4-[2-(2,2-diclo-
roetiltiometil)butiril] fenoxi]acético, se obtiene el pro-
ducto ácido [2-(2-metilenbutiril)-3,5-dimetilfenoxi]acé-
tico, p.f. 109,5-111,0°C.

25 Análisis para $C_{15}H_{18}O_4$:



1 p.f. 124-125°C.

335573

Análisis para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

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

Encontrado: C, 51,23; H, 4,18; Cl, 23,49

5 EJEMPLO 8

Acido (3-metacriloil-4-clorofenoxi)acético

Etapa A: 2-Cloro-5-nitropropiofenona

Se añade 2-cloropropiofenona (84,5 g, 0,5 moles) sobre 300 cc de ácido nítrico fumante (densidad 1,5) a una temperatura de 5-10°C, durante 18 minutos. La mezcla se deja en reposo a 0-5°C durante 30 minutos y después se vierte sobre agua helada. El producto sólido se re-
10 cristaliza en alcohol isopropílico dando 75 g de 2-cloro-5-nitropropiofenona, p.f. 52-56°C. Después de recristalización en alcohol isopropílico, el producto tiene
15 un punto de fusión de 54-56°C.

Análisis para $C_9H_7ClNO_3$:

Calculado: C, 50,60; H, 3,77; N, 6,56

Encontrado: C, 51,47; H, 4,01; N, 6,62

20 Etapa B: 2-Cloro-5-aminopropiofenona

Una solución de 2-cloro-5-nitropropiofenona (25,9 g, 0,121 moles) en 60 cc de ácido acético se añade sobre 240 cc de solución 7,5N de ácido clorhídrico en la cual se han disuelto 100 g de cloruro estannoso dihidra-
25 to. La solución se calienta durante 1 hora en baño de



1 vapor y después se pone básica mediante adición de so-
lución de hidróxido sódico. El producto oleoso se reco-
ge en éter y a continuación se evapora el éter para dar
un aceite amarillo que pesa 18 g. Por destilación el
5 producto tiene un punto de ebullición de 143-146°C a
0,5 mm de presión.

Análisis para $C_9H_{10}ClNO$:

Calculado: C, 58,86; H, 5,49; N, 7,63

Encontrado: C, 59,10; H, 5,58; N, 7,54

10 Etapa C: 3-Propionil-4-clorofenol

Se disuelve 2-cloro-5-aminopropiofenona (48,5 g,
0,26 moles) en 192 cc de agua y 26 cc de ácido sulfúri-
co concentrado y se diazota con una solución de nitrito
sódico (17,9 g, 0,26 moles) en 40 cc de agua. La mezcla
15 de diazonio se añade gota a gota, durante 30 minutos,
sobre una mezcla agitada de 340 cc de ácido sulfúrico
1N que contiene sulfato cúprico pentahidrato (48 g,
0,19 moles) y 250 cc de tolueno. A continuación se sepa-
ra la capa de tolueno y se extrae con una solución al
20 5 % de hidróxido sódico. Acidulando precipita un produc-
to oleoso que se purifica por destilación dando 13,0 g
de 3-propionil-4-clorofenol, p.e. 135-140°C a 0,5 mm de
presión.

Etapa D: Acido 3-propionil-4-clorofenoxiacético

25 Una solución de 3-propionil-4-clorofenol (18,4 g,

335573



1 0,1 moles) en 60 cc de etilenglicol-dimetil-éter se añá
de sobre una suspensión de 0,1 moles de hidruro sódico
en 40 cc del mismo disolvente. A continuación se añaden
0,11 moles de bromoacetato de etilo durante 25 minutos.
5 La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el bro
muro sódico que precipita se separa por filtración y el
disolvente se destila a vacío. Sobre el residuo se añá
den 80 cc de solución de hidróxido sódico al 10 % y la
mezcla se calienta en baño de vapor durante 10 minutos
10 hasta que se forma una solución clara. La solución se
acidula para precipitar el producto que pronto cristali
za. Por recristalización en una mezcla de benceno y ci
clohexano se obtiene el ácido 3-propionil-4-clorofenoxi
acético, p.f. 77,5-80,5°C.

15 Etapa E: Hidrocloruro de ácido 3-[2-(1-piperidil-
metil)propionil]-4-clorofenoxiacético

Una mezcla de 14,6 g (0,06 moles) de ácido 3-pro
pionil-4-clorofenoxiacético, 2,5 g (0,085 moles) de
paraformaldehido, 8,2 g (0,066 moles) de hidrocloruro
20 de piperidina y 1 cc de cloruro de hidrógeno alcohóli
co se calienta durante 1,5 horas en baño de vapor. La
torta cristalina sólida que se obtiene se tritura con
alcohol isopropílico hirviendo para dar 10,7 g de hidro
cloruro de ácido 3-[2-(1-piperidilmetil)propionil]-4-
25 clorofenoxiacético, p.f. 162-167°C.



1967

1 una solución al 85 % de metanol. Se evapora el metanol
y el residuo se disuelve en 50 ml de glicol-dimetil-
éter (es decir, glima). Se añade bromuro de alilo (6,05
g, 0,05 moles) y la mezcla se calienta a reflujo duran-
5 te 1½ horas. Después de separar el bromuro potásico, se
evapora el disolvente y se destila el residuo para obte-
ner 10,5 g de 3-trifluormetil-4-bromofenil-alil-éter,
p.e. 78°C/1 mm.

10 Etapa B: 3-Trifluormetil-4-(1-hidroxibutil)fenil-
alil-éter

Sobre una mezcla de 2,60 g (0,14 moles) de tornea-
duras de magnesio en 150 ml de éter se añaden 20 g (0,0712
moles) de 3-trifluormetil-4-bromofenil-alil-éter. La reac-
ción se inicia y se mantiene añadiendo lentamente 12,4 g
15 (0,0712 moles) de bromuro de etileno. Después de haberse
consumido el magnesio, se añaden 5,12 g (0,0712 moles) de
butiraldehído y la mezcla se calienta a reflujo durante
1½ horas, se enfría y se añade sobre una solución satura-
da de cloruro amónico. El producto se aísla por extrac-
20 ción con éter etílico y el extracto etéreo se destila pa-
ra obtener 11,0 g de un aceite que tiene un punto de ebu-
llición de 70-102°C/0,3 mm. El aceite (7,92 g) se coloca
en una columna de 4 cm de 350 g de alúmina y se eluye con
benceno hasta que el efluente no contiene soluto. A con-
25 tinuación se eluye el producto con una mezcla 2:1 de ben

335573



1 ceno y éter y después con una mezcla 1:2 de benceno y
éter hasta que el efluyente no contiene soluto. Los
efluyentes combinados de benceno-éter se evaporan obte-
niéndose 5,5 g de 3-trifluormetil-4-(1-hidroxibutil)fe
5 nil-alil-éter (n_D^{25} 1,4836).

Etapa C: 3-Trifluormetil-4-butirilfenil-alil-éter

Se disuelve 3-trifluormetil-4-(1-hidroxibutil)fe-
nil-alil-éter (5,3 g, 0,0193 moles) en 30 ml de acetona
y la solución se mantiene a 0°C mientras se añade len-
10 tamente, con agitación, una solución de 3,86 g (0,0396
moles) de trióxido de cromo en una mezcla de 10 ml de
agua y 3,26 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después
de agitar durante 2 horas más, se añade agua fría y la
mezcla se extrae con éter. Después de secar el extracto
15 así obtenido con sulfato sódico, se evapora el éter y
el residuo se destila a 0,3 mm para dar 4,9 g de 3-tri-
fluormetil-4-butirilfenil-alil-éter.

Etapa D: Acido (3-trifluormetil-4-butirilfenoxi)
acético

20 Se añade 3-trifluormetil-4-butirilfenil-alil-éter
(4,4 g, 0,018 moles) y 1,0 g de bicarbonato sódico so-
bre 80 ml de acetona y la mezcla se mantiene a -10°C
mientras se añaden lentamente 8,54 g (0,054 moles) de
permanganato potásico. La mezcla se agita durante 2 ho-
25 ras, se diluye con agua y se trata con dióxido de azufre

335573



1957

1 hasta que se obtiene una solución incolora. El produc-
to se extrae con éter y el extracto etéreo se extrae a
su vez con solución de bicarbonato sódico al 5 %. El
extracto así obtenido se enfría y se acidula con ácido
5 clorhídrico 12N y se extrae de nuevo con éter. El extrac
to etéreo se seca y evapora y el residuo se cristaliza
en benceno para obtener 1,5 g de ácido (3-trifluormetil-
4-butirilfenoxi)acético, p.f. 96-97°C.

10 Etapa E: Hidrocloruro de ácido [3-trifluormetil-
4-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenoxi]
acético

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con
ácido (3-trifluormetil-4-butirilfenoxi)acético (0,5 g,
0,0017 moles), paraformaldehído (0,06 g, 0,002 moles),
15 hidrocloruro de dimetilamina (0,149 g, 0,0018 moles) y
5 gotas de ácido acético y la mezcla se calienta en baño
de vapor durante 1 hora. A continuación se enfría la mez
cla y se tritura con éter con lo que se obtienen 0,52 g
de hidrocloruro de ácido [3-trifluormetil-4-[2-(dimetil-
20 aminometil)butiril]fenoxi]acético, en forma de precipi-
tado granular blanco, p.f. 105-128°C.

Etapa F: Acido [3-trifluormetil-4-[2-(metiltiome-
til)butiril]fenoxi]acético

25 Sustituyendo el hidrocloruro de ácido [2,3-dicloro-
ro-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenoxi]acético del

335573



1 Ejemplo 1, Etapa F, por hidrocioruro de ácido [3-tri
fluormetil-4-[2-(dimetilaminometil)butiril]fenoxi]
acético, y siguiendo el procedimiento allí descrito,
se obtiene el producto ácido [3-trifluormetil-4-[2-
5 (metiltiometil)butiril]fenoxi]acético.

Etapa G: Acido [3-trifluormetil-4-(2-metilenbu-
tiril)fenoxi]acético

Sustituyendo el ácido [2,3-dicloro-4-[2-(metilen-
tiometil)butiril]fenoxi]acético del Ejemplo 1, Etapa G,
10 por ácido [3-trifluormetil-4-[2-(metiltiometil)butiril]
fenoxi]acético, y siguiendo el procedimiento allí des-
crito, se obtienen 0,2 g de ácido [3-trifluormetil-4-
(2-metilenbutiril)fenoxi]acético, en forma de sólido
amarillo, p.f. 103-105°C. El producto se recristaliza
15 en 1 ml aproximadamente de benceno dando 0,08 g de áci-
do [3-trifluormetil-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético
que funde a 107-108°C.

Análisis para $C_{14}H_{13}F_3O_4$:

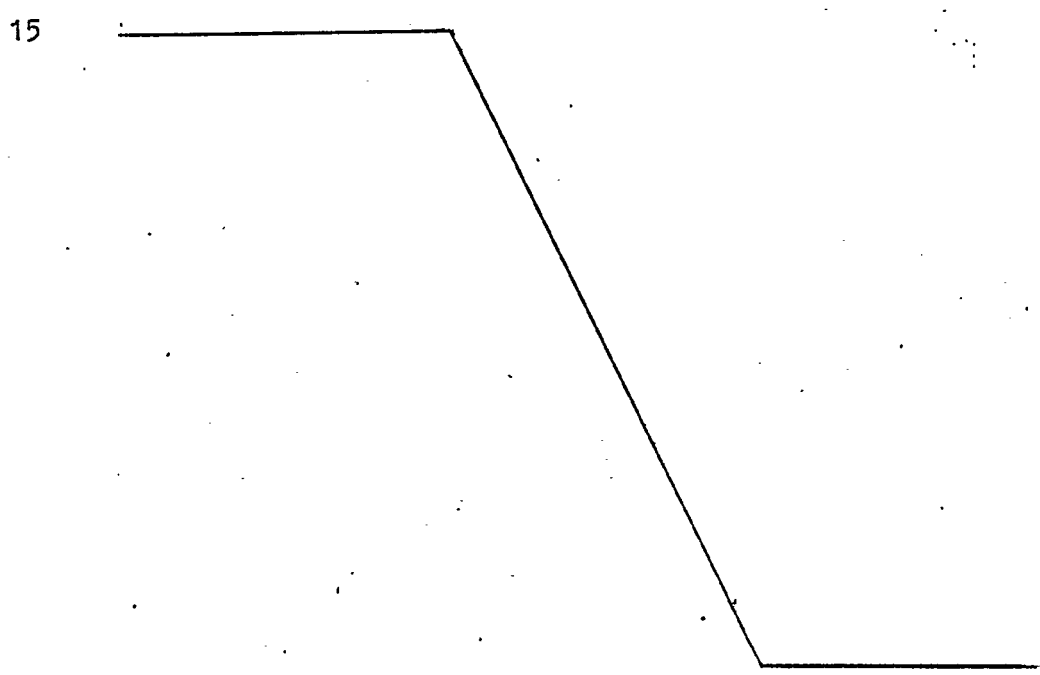
Calculado: C, 55,63; H, 4,33; F, 18,86

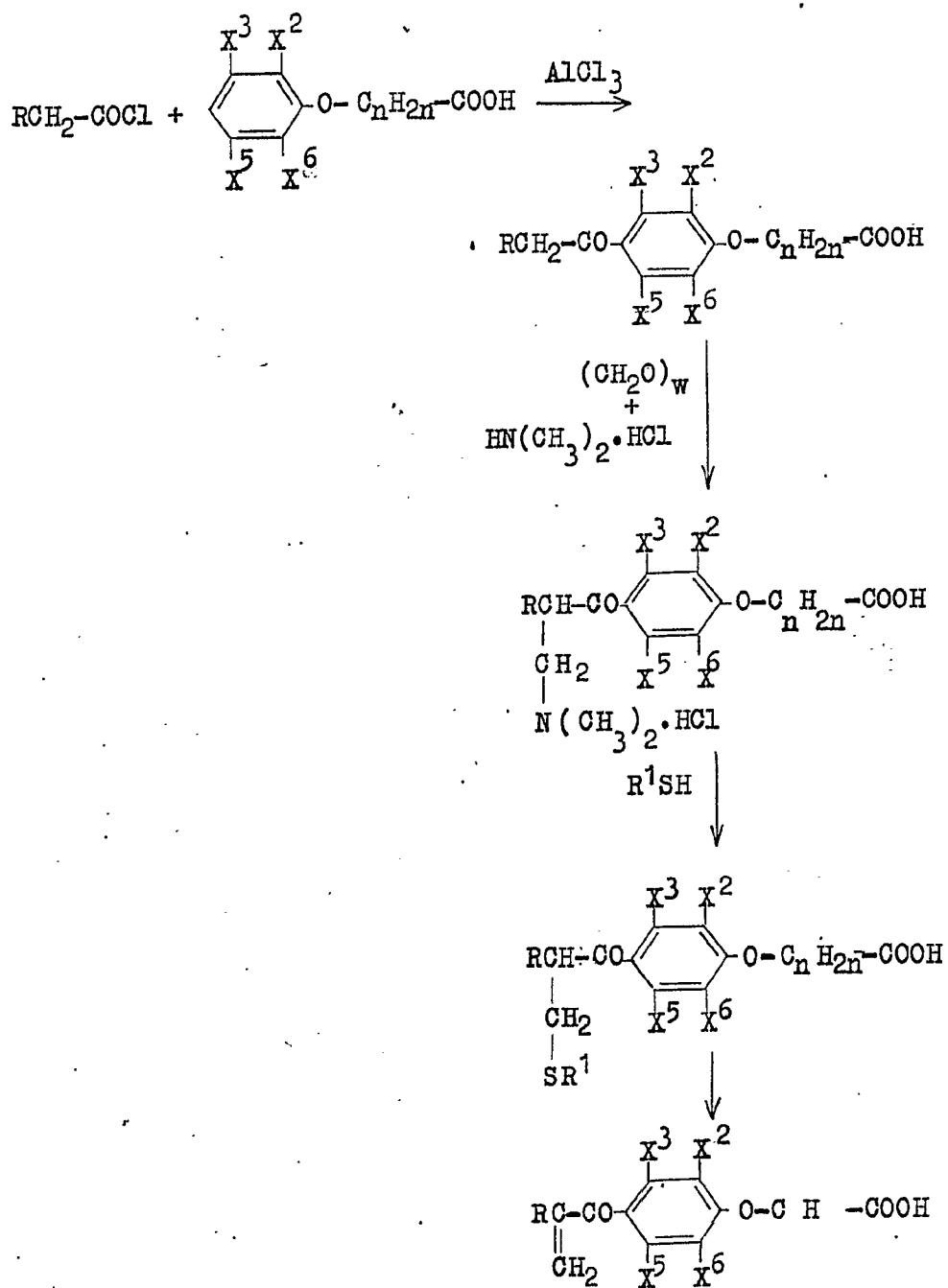
20 Encontrado: C, 56,10; H, 4,50; F, 18,25

En forma semejante a la descrita en el Ejemplo 4,
más arriba, para la preparación del ácido (3-cloro-4-
metacriloil)fenoxiacético, pueden obtenerse otros pro-
ductos ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoicos (I)
25 de la invención. Así, sustituyendo el ácido (3-clorofe-



1 noxi)acético, cloruro de propionilo e isopropilmercapta
no del Ejemplo 4, Etapas A y C, por el ácido fenoxialca
noico, haluro de alcanilo y mercaptano: apropiados, y
siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en las
5 Etapas A, B, C y D del citado ejemplo, pueden obtenerse
muchos de los ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoi
cos (I) de la invención. Las siguientes ecuaciones, don
de el número entero w es el definido anteriormente, ilus
tran las reacciones del Ejemplo 4, Etapas A, B, C y D
10 y, junto con la Tabla I (infra), describen el haluro de
alcanilo, el ácido fenoxialcanoico y el mercaptano de
partida del proceso y los correspondientes productos
(Ib) obtenidos a partir de aquéllos.








Ib

335573



TABLA I

Ej.	R	R ¹	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-C _n H _{2n} -	p.f. del producto (Tb), °C
10	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
11	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH.HCl	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
12	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH.HCl	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	83,5-84,5
13	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(OOCH ₂ COOH) NECO(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)COOH HCl	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	83,5-84,5
14	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
16	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
17	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
18	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
19	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
20	-C ₂ H ₅	- 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
21	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
22	-C ₂ H ₅	- 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
23	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ COOH	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
24	-C ₂ H ₅	-COOCH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111

335573

335573

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I

5




10

15

20

25

30

Ej.	R	R ¹	X ²	X ³	X ⁴
10	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	Cl	H
11	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH.HCl	H	Cl	H
12	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH.HCl	-CH ₃	-CH ₃	H
13	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CHCONHCH ₂ COOH NHCO(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)COOH HCl	-CH ₃	-CH ₃	H
14	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	Cl	Cl	H
15	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	H
16	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(NH ₂)COOH	Cl	Cl	H
17	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl	H
18	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H
19	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	H	Cl	H
20	-C ₂ H ₅	- 	H	Cl	H
21	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H	Cl	H
22	-C ₂ H ₅	- 	H	Cl	H
23	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ COOH	H	Cl	H
24	-C ₂ H ₅	-COCH ₃	H	Cl	H

335573



TABLA I

	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-C _n H _{2n} -	p.f. del producto (Ib), °C
)COOH	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	83,5-84,5
	-CH ₃	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	83,5-84,5
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111

335573

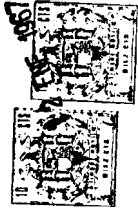







TABLA I (continuación)




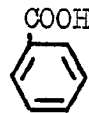
Ej.	R	R ¹	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-C _n H _{2n} -	P.f. del producto (Tb), °C
25	-C ₂ H ₅	-CO- 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
26	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
27	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OH	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
28	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOCH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
29	-CH ₃	-CH ₂ COOH	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	128-129
30	-C ₂ H ₅	-O(CH ₂) ₃	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
31	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
32	-C ₂ H ₅	-COCH ₃	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
33	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
34	-C ₂ H ₅	- 	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
35	-C ₂ H ₅	-O(CH ₂) ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
36	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CHCOOH NHCO(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)COOH HCl	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
37	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ NH ₂ COOH 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
38	-C ₂ H ₅	-- COOH 	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
39	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125

335573

10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1

TABLA I (continuac

Ej.	R	R ¹	X ²	X ³	
5					
25	-C ₂ H ₅	-CO- 	H	Cl	:
26	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	H	Cl	:
27	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OH	H	Cl	1
10					
28	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOCH ₃	H	Cl	1
29	-CH ₃	-CH ₂ COOH	H	Cl	1
30	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	F
15					
31	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	Cl	F
32	-C ₂ H ₅	-COCH ₃	Cl	Cl	F
33	-C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	Cl	Cl	F
20					
34	-C ₂ H ₅	- 	Cl	Cl	F
35	-C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	H	Cl	F
36	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CHCONHCH ₂ COOH ₁ NHCO(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)COOH HCl	H	Cl	F
25					
37	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
38	-C ₂ H ₅	- 	Cl	Cl	H
30					
39	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	Cl	Cl	H

375573









TABLA I (continuación)

	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-C _n H _{2n} -	p.f. del producto (Ib), °C
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	128-129
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
NHCOCH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
H	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
(NH ₂)COOH HCl	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	109-111
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125

335573



TABLA I (continuación)

Ej.	R	R ¹	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-O.H. _n - ^m	p.f. del producto (Ib), gC
40	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
41	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	140,5-141,5
42	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	-CH ₃	H	-CH ₃	H	-CH ₂ -	88-89,5
43	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	-CH ₂ -	106-109
44	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	-CH ₂ -	80-82
45	-C ₂ H ₅	- 	Cl	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	89-91
46	- 	-CH ₂ - 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	127-128
47	-  -CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	-
48	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	H	-CH(OH)(CH ₃)-	115,5-116,5
49	-CH ₃	- 	H	Cl	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	72,5-73,5
50	-C ₂ H ₅	- 	H	Cl	H	H	-CH(OH)(CH ₃) ₂ -	94-95,5
51	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(SH)CH ₂ OH	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125

335573

335573

1

5

10

15




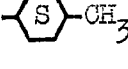
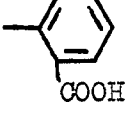

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

TABLA I (continuac:

Ej.	R	R ¹	X ²	X ³
40	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	Cl	Cl
41	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
42	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	-CH ₃	H
43	-C ₂ H ₅	-CH ₂ COOH	-CH=CH-CH=CH	
44	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(COOH)NHCOCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	
45	-C ₂ H ₅	- 	Cl	-CH ₃
46		-CH ₂ - 	H	Cl
47		-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl
48	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl
49	-CH ₃		H	Cl
50	-C ₂ H ₅		H	Cl
51	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(SH)CH ₂ OH	Cl	Cl

335573



TABLA I (continuación)

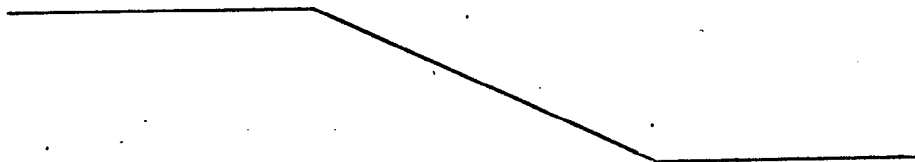
	X ²	X ³	X ⁵	X ⁶	-C _n H _{2n} -	p.f. del producto (Ib), °C
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125
	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -	140,5-141,5
	-CH ₃	H	-CH ₃	H	-CH ₂ -	88-89,5
	-CH=CH-CH=CH-		H	H	-CH ₂ -	106-109
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-CH ₂ -	80-82
	Cl	-CH ₃	H	H	-CH ₂ -	89-91
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	127-128
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -	-
	H	Cl	H	H	-CH(CH ₃)-	115,5-116,5
	H	Cl	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	72,5-73,5
	H	Cl	H	H	-CH/CH(CH ₃) ₂ -	94-95,5
	Cl	Cl	H	H	-CH ₂ -	124-125

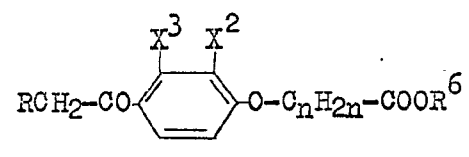
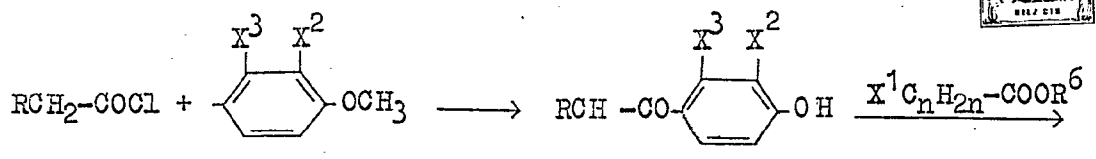
335573



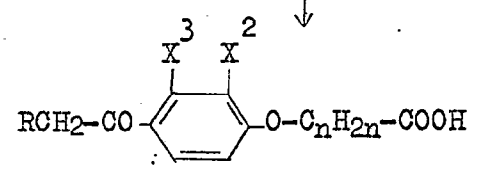
1 Igualmente, de forma similar a la descrita en el
Ejemplo 1, más arriba, para la preparación de ácido
[2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético, pueden
obtenerse todavía otros productos ácidos [(2-metilenal-
5 canoil)fenoxi] alcancoicos (I) de esta invención. Así, sus-
tituyendo el cloruro de butirilo, 2,3-dicloroanisol, bro-
moacetato de etilo, hidrocioruro de dimetilamina y metil-
mercaptano del Ejemplo 1, Etapas B, C, E y F por el halu-
ro de ácido alcancoico, éter fenólico, haloalcanoato de
10 alquilo, hidrocioruro de amina secundaria y mercaptano
apropiados, y siguiendo esencialmente el procedimiento
descrito en las Etapas B-G del mencionado ejemplo, pueden
obtenerse muchos de los ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]
15] alcancoicos (I) de la invención. Las siguientes ecua-
ciones, donde el número entero w es el definido anterior-
mente, ilustra las reacciones del Ejemplo 1, Etapas B-G
y, junto con la Tabla II (infra), describen los materia-
les de partida haluro de alcancoilo, éter fenólico, halo-
alcanoato de alquilo, hidrocioruro de amina secundaria y
20 mercaptano del proceso y los correspondientes productos
obtenidos a partir de aquéllos.

25

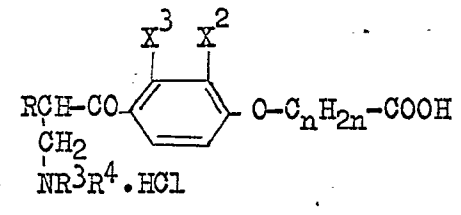




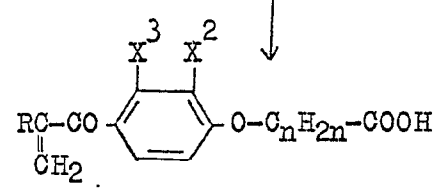
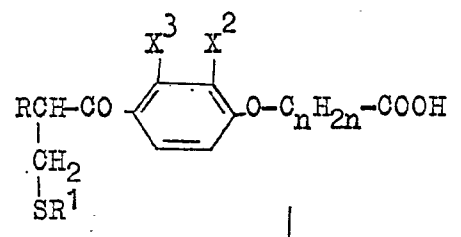
Hidrólisis



$(CH_2O)_w$
+
 $NHR^3R^4 \cdot HCl$



R¹SH



Ic

335573



TABLA II

Ej.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	X ¹	X ²	X ³	-O _n H _{2n} -	p.f. del pro ducto (Tc), °C
52	-CH ₂ CF ₃	-CH ₃		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Br	Cl	Cl	-CH ₂ -	82-84
53	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH(NH ₂)COOH		-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Br	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		-CH ₂ -	89-91
54				-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		-C ₂ H ₅	Br	H	Cl	-CH ₂ -	124-125

335573

TABLA II

1

5

10

15

20

25

30

Ej.	R	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶
52	-CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
53	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH(NH ₂)COOH	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
54			-CH ₂ (CH ₂) ₃ -CH ₂ -		-C ₂ H ₅

3336/3

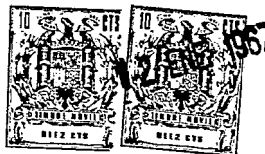


TABLA II

R^4	R^6	X^1	X^2	X^3	$-C_nH_{2n}-$	p.f. del pro ducto (Ic), °C
$-CH_3$	$-C_2H_5$	Br	Cl	Cl	$-CH_2-$	82-84
$-CH_3$	$-C_2H_5$	Br	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		$-CH_2-$	89-91
$-CH_2-$	$-C_2H_5$	Br	H	Cl	$-CH_2-$	124-125

335573



1 Los productos de la invención pueden administrarse
en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos
convencionales como, por ejemplo, por administración oral
en forma de cápsula o tableta, así como por inyección in-
5 travenosa. Igualmente, puede variarse la dosis de los pro-
ductos dentro de amplios límites como, por ejemplo, en
forma de cápsulas o tabletas estriadas conteniendo 5, 10,
20, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 miligramos, es decir des-
de 5 hasta unos 500 miligramos, de ingrediente activo pa-
10 ra el ajuste sintomático de la dosis al paciente en trata-
miento. Estas dosis están muy por debajo de la dosis tóxi-
ca o letal de los productos.

Una forma de unidad de dosificación adecuada de los
productos de esta invención puede administrarse mezclando
15 50 mg de un ácido [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoico
(I), o una sal de adición con ácido, éster o amida adecua-
dos del mismo, con 144 mg de lactosa y 6 mg de estearato
magnésico y colocando los 200 mg de mezcla en una cápsula
de gelatina nº 3. De forma semejante, empleando más ingre-
20 diente activo y menos lactosa, pueden ponerse en cápsulas
de gelatina nº 3 otras dosis y, si fuera necesario mez-
clar más de 200 mg de ingredientes, pueden emplearse cáp-
sulas mayores. Pueden prepararse comprimidos, píldoras u
otras unidades de dosificación deseadas para incorporar
25 los compuestos de esta invención por métodos convenciona-

335573



1 les y, si se desea, pueden prepararse como elixires o como soluciones inyectables por métodos bien conocidos de los farmacéuticos.

5 También se encuentra dentro de los límites de esta invención combinar dos o más de los productos de la misma en una unidad de dosificación o combinar uno o más de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos conocidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados en forma de unidades de dosificación.

10 El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la preparación de una unidad de dosificación representativa:

EJEMPLO 55

15 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético	50 mg
20 Lactosa	144 mg
Estearato magnésico	<u>6 mg</u>
Cápsula tamaño nº 3	200 mg

El ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético se reduce a un polvo nº 60 y la lactosa y el estearato magnésico se pasan por un tamiz nº 60 sobre el

335573

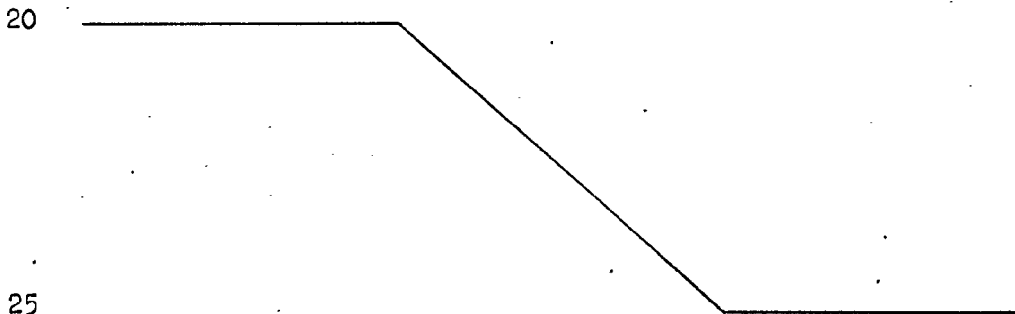


1937

1 polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante
10 minutos y después se introducen en cápsulas de gela-
tina secas nº 3.

Pueden prepararse cápsulas llenadas en seco se-
5 mejantes sustituyendo el ingrediente activo del ejem-
plo anterior por uno o más cualesquiera de los restan-
tes compuestos originales de esta invención y variando
las cantidades de los ingredientes para obtener la do-
sis deseada.

10 De la precedente descripción se desprende que
los productos ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi] alcanoi-
cos (I) de esta invención constituyen una valiosa cla-
se de compuestos que no habían sido preparados hasta
ahora. Los expertos en la técnica apreciarán también
15 que los procesos descritos en los anteriores ejemplos
son simplemente ilustrativos y susceptibles de amplias
variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu
de esta invención.

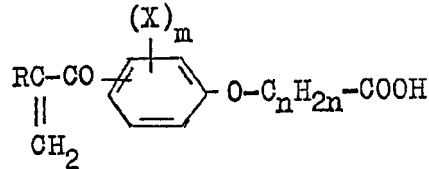


335573



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de compuestos de metileno substituidos de fórmula:

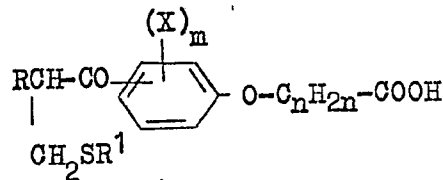


5 donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquilo inferior trihalometilado, cicloalquilo, alquilcicloalquilo y arilo con un solo núcleo; los radicales X son grupos semejantes o desemejantes seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, trihalometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y, cuando se encuentran en átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico, dos radicales X

10 pueden combinarse para formar una cadena de hidrocarburo conteniendo de tres a cuatro átomos de carbono entre sus puntos de unión al núcleo bencénico; m es un número entero de valor comprendido entre 1 y 4 y n es un número entero de valor comprendido entre 1 y 4; cuyo

15 procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



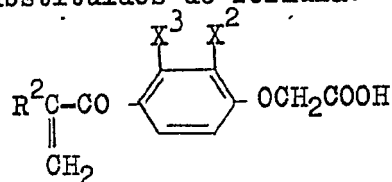
25 donde R, X, m y n son los definidos anteriormente y R¹

335573



1 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
 alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido con
 un radical mercapto, haloalquilo, polihaloalquilo, car
 5 boxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanamidocarboxi-
 alquilo, aminoalquilo, aminocarboxialquilo, aralquilo,
 alqueno, cicloalquilo, arilo, carboxifenilo, alcanol
 lo, benzóilo, 2-(gamma-L-glutamilamino)-2-(N-carboxime
 tilcarbamoil)alquilo y carboximetoxibenzoilalquilo don
 de el anillo bencénico puede ser no sustituido o susti
 10 tuído con 1 a 4 sustituyentes X, donde X es el defini-
 do anteriormente; con un reactivo capaz de combinarse
 con mercaptanos en un medio de reacción básico, segui-
 do de tratamiento de la sal carboxilato intermedia así
 formada con un ácido para obtener el producto deseado.

15 2. Un procedimiento de preparación de compuestos
 de metileno sustituidos de fórmula:

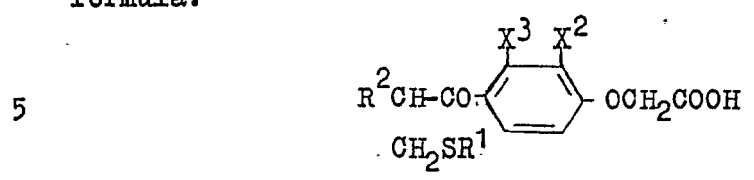


20 donde R² es un miembro seleccionado entre el grupo for
 mado por alquilo inferior y alquilo inferior trihalome
 tilado; X² y X³ representan cada uno de ellos grupos
 semejantes o desemejantes seleccionados entre el grupo
 formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y,
 25 tomados juntos, los radicales X² y X³ pueden unirse pa

335573



1 ra formar una cadena 1,3-butadienileno; cuyo procedi-
 miento consiste en hacer reaccionar un compuesto de
 fórmula:



donde R^2 , X^2 y X^3 son los definidos anteriormente y R^1
 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
 alquilo, hidroxialquilo, mercapto-hidroxialquilo, halo
 10 alquilo, polihaloalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbo-
 nilalquilo, alcanamidocarboxialquilo, aminoalquilo,
 aminocarboxialquilo, aralquilo, alquenoilo, cicloalqui-
 lo, arilo, carboxifenilo, alcanóilo, benzoílo, 2-(gam-
 ma-L-glutamilamino)-2-(N-carboximetilcarbamoíl)alquilo
 15 y carboximetoxibenzoilalquilo donde el anillo bencéni-
 co puede ser no sustituido o sustituido con 1 a 4 sus-
 tituyentes X, donde X es el definido anteriormente; con
 un reactivo capaz de combinarse con mercaptanos en un
 medio de reacción básico, seguido de tratamiento de la
 20 sal carboxilato intermedia así formada con un ácido pa-
 ra obtener el producto deseado.

3. El procedimiento de la Reivindicación 2 en
 el cual R^2 es alquilo inferior.

4. El procedimiento de la Reivindicación 2 en
 25 el cual R^2 es alquilo inferior; X^2 es hidrógeno y X^3

335573



1 es halógeno.

5. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior y X^2 y X^3 son halógeno.

5 6. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior y X^2 y X^3 son radicales alquilo inferior.

7. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior y X^2 y X^3 , tomados juntos, se unen para formar una cadena 1,3-butadienileno.

10 8. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior; X^2 es halógeno y X^3 es alquilo inferior.

9. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior; X^2 es alquilo inferior y X^3 es halógeno.

10. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior trihalometilado; X^2 es hidrógeno y X^3 es alquilo inferior.

20 11. El procedimiento de la Reivindicación 2 en el cual R^2 es alquilo inferior trihalometilado y X^2 y X^3 son radicales alquilo inferior.

25 12. Un procedimiento de preparación de compuestos de metileno substituídos particularmente de ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético que consiste en hacer reaccionar ácido [2,3-dicloro-4-[2-(meti-



1- lentiometil)butiril] fenoxi] acético con nitrato de plata en presencia de una base, seguido de tratamiento con un ácido de la sal carboxilato intermedia así formada para obtener el producto deseado.

5 13. Un procedimiento de preparación de compuestos de metileno substituidos particularmente de ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi] acético que consiste en hacer reaccionar el hidrocioruro de ácido [2,3-dicloro-4-[2-(2-amino-2-carboxietiltiometil)butiril] fenoxi] acético
10 con nitrato de plata en presencia de una base, seguido de tratamiento con un ácido de la sal carboxilato intermedia así formada para obtener el producto deseado.

14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :
15 "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE METILENO SUBSTITUIDOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de sesenta y tres páginas mecanografiadas.


20

Madrid, 12 de Enero 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25


335573