

349014

- 8 E



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New  
Jersey, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE ACIDOS ARILOXIALCANOICOS SUBSTITUI-  
DOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense nº 608.489 del 11 Enero 1.967.

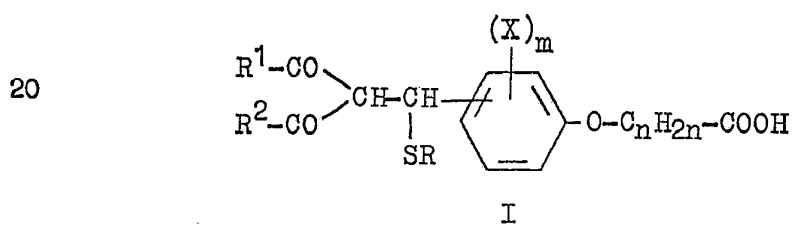
IG.



1 Este invento se refiere a una nueva clase de com-  
 puestos químicos que puede ser descrita en términos ge-  
 nerales como ácidos [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]-  
 alcanicos y a las sales, ésteres y amidas derivados de  
 5 los mismos, no tóxicos y farmacológicamente aceptables.

Los estudios farmacológicos demuestran que estos pro-  
 ductos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que  
 pueden ser usados en el tratamiento de condiciones aso-  
 ciadas con la retención de electrolitos y humores y con  
 10 la hipertensión. Cuando se administran a dosis terapéuti-  
 cas, en vehículos convencionales, estos productos redu-  
 cen eficazmente la cantidad de sodio y ión cloruro en el  
 organismo, rebajan los niveles excesivos y peligrosos de  
 humores hasta límites aceptables y, en general, alivian  
 15 las condiciones generalmente asociadas con el edema.

Los ácidos [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]alca-  
 noicos de este invento son compuestos que responden a la  
 siguiente fórmula general:



donde R es alquilo, por ejemplo alquilo inferior, como  
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentilo,  
 25 etc.; cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo inferior de

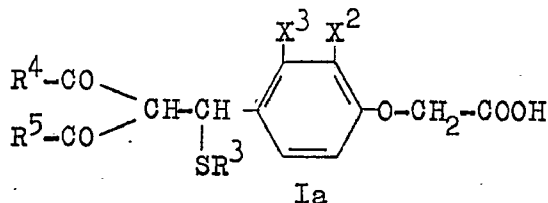


1 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopentilo y  
ciclohexilo, etc.; alqueno inferior, por ejemplo alilo,  
etc.; carboxialquilo inferior, por ejemplo carboximetilo,  
2-carboxietilo, etc.; aminoalquilo inferior, por ejemplo  
5 2-aminoetilo, etc.; carboxialquilo inferior amino-susti-  
tuido, por ejemplo 2-amino-2-carboxietilo, 3-amino-3-car-  
boxipropilo, etc.; hidroxialquilo inferior, p.e. 2-hidroxi-  
etilo, etc.; alcanilo inferior, por ejemplo acetilo, etc.;  
arilo, por ejemplo arilo de un solo núcleo como fenilo,  
10 que puede estar sin sustituir o sustituido con carboxilo  
y aralquilo, por ejemplo aralquilo de un solo núcleo co-  
mo bencilo, fenetilo, etc.;  $R^1$  y  $R^2$  son grupos iguales o  
diferentes seleccionados entre alquilo, por ejemplo al-  
quilo inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
15 butilo, pentilo, etc.; arilo, por ejemplo arilo de un so-  
lo núcleo como fenilo y aralquilo, por ejemplo aralquilo  
de un solo núcleo como bencilo, fenetilo, etc.; los ra-  
dicales X son iguales o diferentes y están seleccionados  
entre hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, bromo, flúor,  
20 yodo, etc.; alquilo, por ejemplo alquilo inferior y, toma-  
dos juntos, dos radicales X en átomos de carbono adyacen-  
tes del anillo bencénico pueden estar unidos para formar  
una cadena de hidrocarbilenos (es decir, un radical orgá-  
nico divalente compuesto exclusivamente de carbono e hi-  
25 drógeno) conteniendo 4 átomos de carbono entre sus puntos



1 de unión, por ejemplo tetrametileno, 1,3-butadienileno,  
es decir  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , etc.; m es un número entero cu-  
yo valor está comprendido entre 1 y 4 y n es un número  
entero de valor comprendido entre 1 y 3; y las sales de  
5 adición con ácido, los ésteres alquílicos inferiores,  
las amidas, las alquilamidas inferiores y las dialquil-  
amidas inferiores derivados de los mismos, no tóxicos y  
farmacológicamente aceptables.

Una realización preferida de este invento se refie-  
10 re a los ácidos [4-(1-organotio-2,2-dialcanoiletíl)fenoxi]  
acéticos que responden a la siguiente fórmula general:



15 donde  $\text{R}^3$  es aminoalquilo inferior, carboxialquilo infe-  
rior, carboxialquilo inferior amino-sustituído o carbo-  
xifenilo;  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son alquilo inferior y  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son ra-  
dicales iguales o diferentes seleccionados entre hidró-  
20 geno, halógeno y alquilo inferior; y las sales de adi-  
ción con ácidos, ésteres alquílicos inferiores y amidas  
de los mismos, no tóxicos y farmacológicamente acepta-  
bles. La clase precedente de compuestos presenta una ac-  
tividad diurética y salurética particularmente buena y  
25 por lo tanto representa un subgrupo preferido de compues-

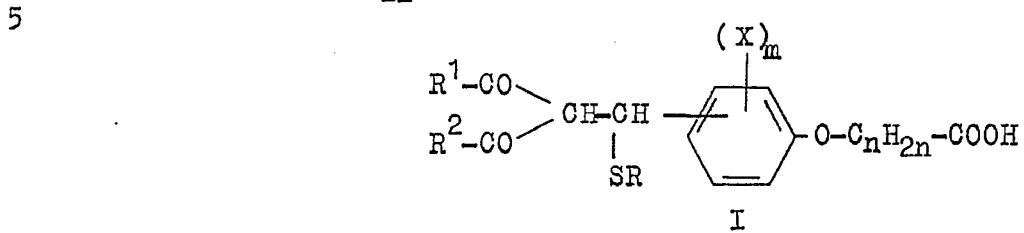
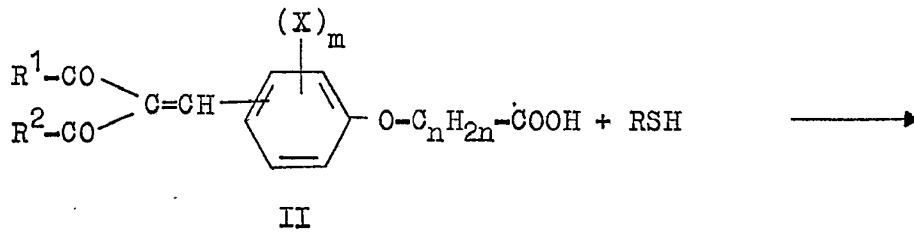


1        tos dentro de los límites de este invento.

      Los productos (I) de este invento se obtienen convenientemente por reacción de un ácido [(2,2-diacilvinil)-fenoxi]alcanoico (II, infra) con un mercaptano apropiado.

5        Si se desea, la reacción puede ser catalizada por la presencia de una base débil, por ejemplo, mediante adición de carbonato sódico, etc.; no obstante, el uso de un reactivo básico es solamente optativo y no es estrictamente necesario para el éxito del proceso. Si se emplea una  
10       base débil, los productos se obtienen en forma de sus sales carboxilato y, por lo tanto, si se desea obtener los productos (I) ácidos [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]-alcanoicos, es necesario tratar las sales intermedias así  
15       obtenidas con un ácido como el clorhídrico para obtener el ácido carboxílico libre (I). De preferencia, el proceso se lleva a cabo en una solución acuosa o en un alcohol inferior como el etanol; no obstante, la elección de un medio adecuado de reacción se encuentra al alcance de los expertos en la técnica y, en general, puede emplearse  
20       de forma análoga cualquier disolvente en el que los reactivos sean razonablemente solubles y que sea prácticamente inerte frente a los materiales de partida mencionados. La siguiente ecuación ilustra este método de preparación:

25



10 donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, m y n son los definidos anteriormen-  
te. Análogamente, sustituyendo el reactivo ácido (II)  
por el éster, amida, alquilamida inferior o dialquilami-  
da inferior correspondiente antes descritos y por lo de-  
más realizando la reacción de forma análoga, pueden ob-  
15 tenerse los ésteres y amidas de estos ácidos [(1-organotio-2,2-diacil-  
etil)fenoxi]alcanoicos (I).

Además de los métodos anteriores, las sales, éste-  
res y amidas de estos productos (I) pueden obtenerse a  
partir de los propios ácidos [(1-organotio-2,2-diacil-  
20 etil)fenoxi]alcanoicos, por métodos conocidos por los  
expertos en la técnica. Así, por ejemplo, las sales ci-  
tadas pueden obtenerse tratanto los productos ácidos  
(I) con una base que contenga un catión farmacológicamen-  
te aceptable, por ejemplo, tratando con hidróxidos, car-  
25 bonatos, etc., de metales alcalinos y alcalino-térreos,



1 con aminas primarias, secundarias y terciarias como las  
monoalquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, ami-  
nas heterocíclicas nitrogenadas, por ejemplo piperidina,  
etc. Los métodos citados y otros equivalentes para la  
5 preparación de estas sales, ésteres y amidas derivados  
de los productos (I) de este invento resultarán eviden-  
tes para aquellos que posean un conocimiento ordinario  
de la técnica y en tanto que dichos derivados sean no tó-  
xicos y fisiológicamente aceptables por el organismo,  
10 las citadas sales, ésteres y amidas son los equivalentes  
funcionales de los correspondientes ácidos [(1-organotio-  
2,2-diaciletil)fenoxi]alcanoicos (I).

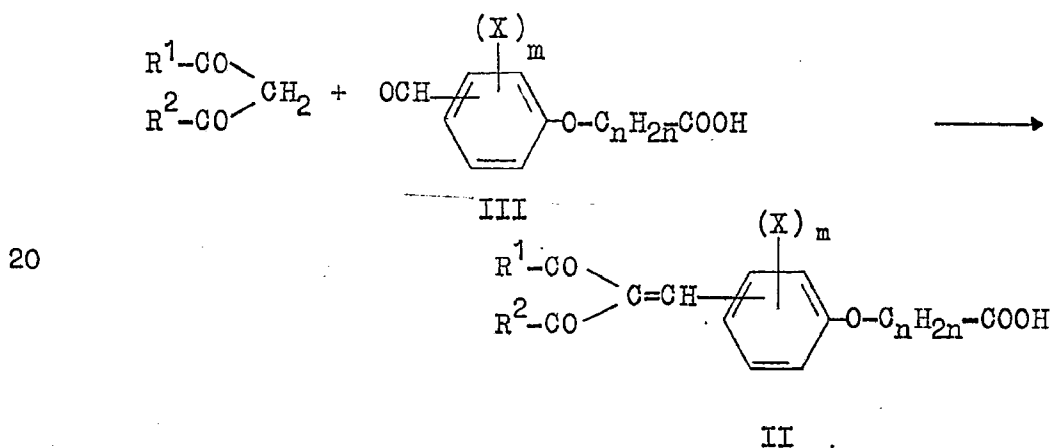
Los ácidos [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]alca-  
noicos (I) de este invento y las sales de los mismos se  
15 obtienen en general en forma de sólidos cristalinos y,  
si se desea, pueden ser purificados por recristalización  
en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolven-  
tes, como, por ejemplo, en benceno o en una mezcla de ben-  
ceno y ciclohexano, etc.

20 Los materiales de partida (II), ácidos [(2,2-diacil-  
vinil)fenoxi]alcanoicos, del proceso anterior se obtie-  
nen convenientemente siguiendo uno cualquiera de tres  
caminos posibles.

Según un método de preparación de los materiales  
25 de partida citados (II), se trata un ácido fenoxialcanoico



1 sustituido con formilo (III, infra) o un derivado ade-  
cuadamente esterificado del mismo, por ejemplo un és-  
ter alquílico inferior, se trata con un diacilmetano  
5 en un disolvente no miscible con el agua como benceno,  
tolueno, xileno, ácido acético, dimetilformamida, etc.,  
en presencia de una cantidad catalítica de una sal amí-  
nica de un ácido carboxílico, tal como acetato de pipe-  
ridina. También es conveniente separar el agua formada  
10 durante el proceso, por ejemplo mediante el uso de agen-  
tes químicos deshidratantes, tamices moleculares, desti-  
lación azeotrópica, etc. La reacción puede llevarse a  
cabo a la temperatura ambiente pero, en general, es con-  
veniente realizar el proceso a temperaturas elevadas,  
por ejemplo a la temperatura de reflujo del sistema di-  
solvente. La siguiente ecuación ilustra la reacción:

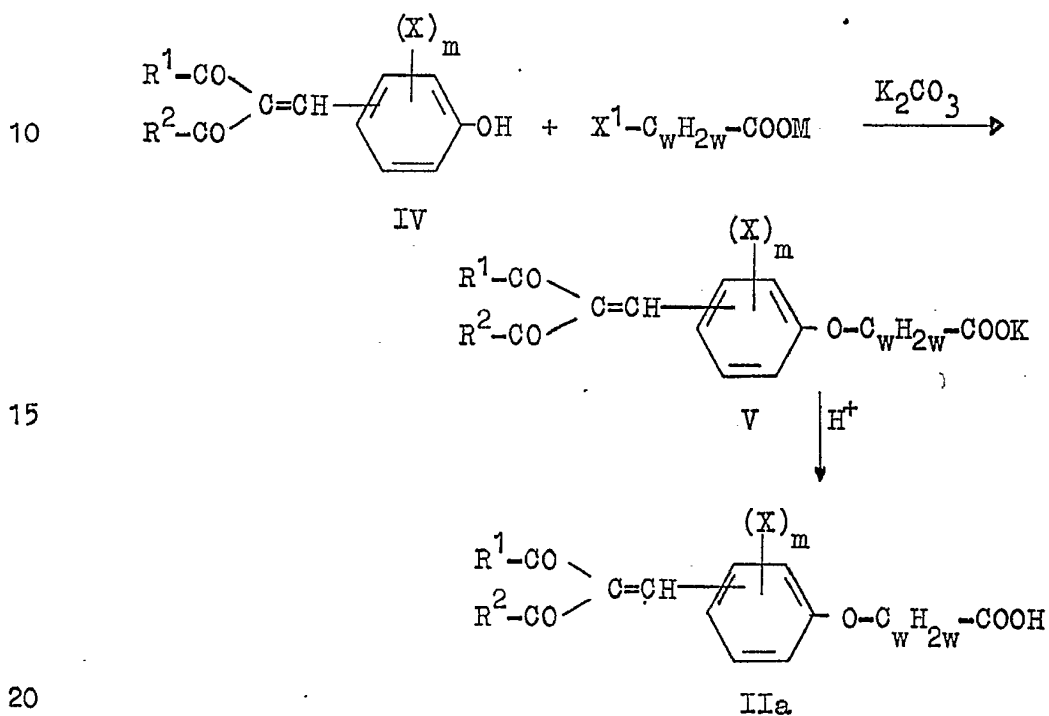


25 donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, m y n son los definidos anteriormente.



1           Un segundo método para la preparación de los ma-  
teriales de partida (II), ácidos [(2,2-diacilvinil)fe-  
noxi]alcanoicos, consiste en tratar una 2-(hidroxibenci-  
liden)-1,3-dicetona (IV, infra) con un reactivo de eteri-  
5           ficación adecuado, en presencia de una base, seguido de  
la conversión de la sal del ácido [(2,2-diacilvinil)fe-  
noxi]alcanoico (V, infra), así formada en el correspon-  
diente ácido por acidulación de la mezcla de reacción.  
Entre las bases adecuadas que se pueden emplear se en-  
10           cuentran, por ejemplo, los carbonatos de metales alcali-  
nos como carbonato potásico, los alcóxidos de metales  
alcalinos como metóxido sódico, metóxido potásico, etó-  
xido sódico, etc. Este procedimiento es adecuado para  
preparar los reactivos ácidos [(2,2-diacilvinil)fenoxi]-  
15           alcanoicos (IIa, infra) que contengan una cadena alqui-  
lénica de un solo átomo de carbono o de tres átomos de  
carbono entre el grupo carboxilo y la porción oxigenada.  
Por lo tanto, el reactivo de eterificación empleado es  
un ácido haloalcanoico de fórmula  $X^1-C_WH_{2W}-COOM$ , donde  
20            $X^1$  es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo, etc.,  
 $-C_WH_{2W}-$  es un radical metileno o trimetileno y M es hi-  
drógeno o el catión derivado de un hidróxido de metal  
alcalino, de un carbonato de metal alcalino, etc., tal  
como el catión sodio o potasio. La ecuación siguiente,  
25           en la que el reactivo de eterificación empleado es un

1 ácido haloalcanoico y el reactivo básico es carbonato  
 potásico, ilustra este método de preparación; no obstan-  
 te, debe entenderse que también pueden emplearse las sa-  
 les de metales alcalinos del ácido haloalcanoico reac-  
 5 cionante en un proceso por lo demás análogo y que tam-  
 bién pueden emplearse otros reactivos básicos como el  
 carbonato sódico o los alcóxidos de metales alcalinos:



25 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $X^1$ ,  $M$ ,  $m$  y  $w$  son los definidos ante-  
 riormente y  $H^+$  es el catión derivado de un ácido orgá-  
 nico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, etc. La  
 elección del disolvente adecuado para el proceso depen-  
 de en gran parte del carácter de las sustancias reaccio-



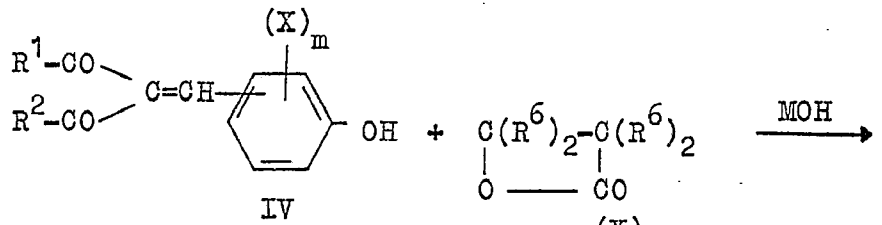
1 nantes pero, en general, puede emplearse cualquier di-  
solvente que sea prácticamente inerte y en el que los  
reactivos sean razonablemente solubles; no obstante, el  
etanol y la acetona son medios especialmente adecuados  
5 para llevar a cabo el procedimiento. Asimismo, la reac-  
ción puede realizarse a la temperatura ambiente pero,  
en general, es conveniente llevarla a cabo a temperatu-  
ras ligeramente superiores a la ambiente.

Los ácidos [(2,2-diacilvinil)fenoxi]alcanoicos  
10 reaccionantes que contengan dos átomos de carbono linea-  
les en la cadena alquilénica entre el grupo carboxilo y  
la porción oxigenada también se obtienen por eterificación  
de una 2-(hidroxibenciliden)-1,3-dicetona (IV, infra)  
pero, en lugar de emplear la sal metálica de un ácido  
15 haloalcanoico como se ha descrito en el proceso de ete-  
rificación precedente, se utiliza una propiolactona o  
un derivado de la misma apropiadamente sustituido. Tam-  
bién este procedimiento se realiza en presencia de una  
base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico y  
20 preferiblemente, calentando a las temperaturas de refluj-  
o. Por acidulación de la sal intermedia (VI, infra) así  
obtenida se obtiene después el producto deseado (IIb,  
infra). La siguiente ecuación ilustra este método de  
preparación:

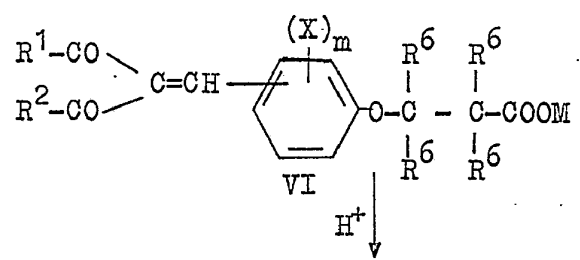
25



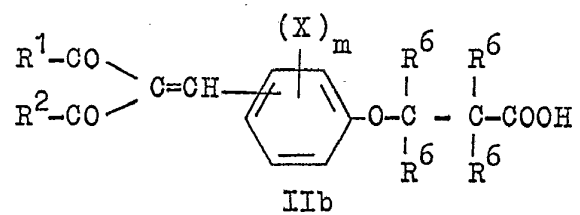
1



5



10



15

donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{M}$ ,  $m$  y  $\text{H}^+$  son los definidos anteriormente y los radicales  $\text{R}^6$  son hidrógeno o metilo pero solamente uno de ellos es metilo.

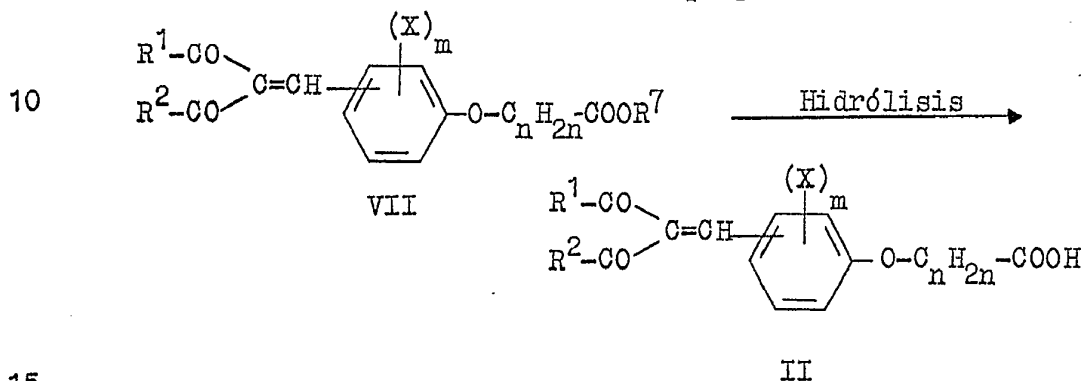
20

Un tercer método de preparación de los ácidos [(2,2-diacilvinil)fenoxi]alcanoicos de partida del invento consiste en la hidrólisis de un éster de ácido [(2,2-diacilvinil)fenoxi]alcanoico (VII, infra). La hidrólisis se lleva a cabo de la forma habitual tratando el citado éster (VII) con una solución acuosa de un ácido, por ejemplo, con una solución acuosa de ácido clorhídrico, en cuyo caso puede emplearse un disolvente como el ácido acético o, alternativamente, la hidrólisis

25



1 puede realizarse con una solución acuosa de una base co  
 mo, por ejemplo, con una solución acuosa de bicarbonato  
 sódico, en cuyo caso es conveniente emplear un alcohol  
 inferior como disolvente. No obstante, cuando se emplea  
 5 una solución acuosa básica es necesario tratar la sal  
 carboxilato intermedia así formada con un ácido para ob-  
 tener el ácido carboxílico deseado (II). La siguiente  
 ecuación ilustra este método de preparación:



donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, m y n son los definidos anteriormente  
 y  $\text{R}^7$  es un radical hidrocarbilo, es decir, un radical  
 orgánico compuesto exclusivamente de carbono e hidró-  
 20 geno, tal como un radical alquilo, etc.

Los ácidos fenoxialcanoicos formil-sustituídos  
 (III), los ésteres de ácidos [(2,2-diacilvinil)fenoxi]-  
 alcanoicos (VII) y las 2-(hidroxibenciliden)-1,3-dice-  
 tonas (IV) empleados como productos intermedios en la  
 25 preparación de los ácidos [(2,2-diacilvinil)fenoxi] alca-

8 ENE



1 noicos de partida anteriores y los métodos para su pre-  
paración están descritos en la solicitud de patente es-  
tadounidense copendiente nº 482.040, presentada el 20  
de agosto de 1965, del mismo solicitante.

5 Los ejemplos que siguen ilustran los ácidos [(1-  
organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]alcanoicos (I) del inven-  
to y los métodos para su preparación. No obstante, los  
ejemplos son solamente ilustrativos y aquéllos que posean  
un conocimiento ordinario de la técnica observarán que  
10 todos los productos representados por la fórmula I ci-  
tada más arriba pueden ser preparados de forma análoga  
empleando los materiales de partida apropiados en lugar  
de los indicados en los ejemplos.

EJEMPLO 1

15 Acido [2,3-dicloro-4-(1-metiltilio-2-acetil-3-oxobutil)-  
fenoxi]-acético

Etapa A: [2,3-Dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]aceta-  
to de etilo

Una mezcla de 41,6 g (0,15 moles) de (2,3-dicloro-  
20 4-formilfenoxi)acetato de etilo, 16,5 g (0,165 moles)  
de acetilacetona, 200 ml de etanol y 3 ml de piperidina  
se calienta a 45°C durante 25 minutos para obtener una  
solución transparente. La solución se deja en reposo a  
la temperatura ambiente durante 22 horas y después se  
25 enfría. Los cristales que se forman se separan por fil-



1 tración dando 48,5 g (90 %) de [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi] acetato de etilo, p.f. 118-123°C.

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

5 Una solución de 48,5 g (0,135 moles) de [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi] acetato de etilo en 225 ml de ácido acético y 100 ml de ácido clorhídrico al 5 % se calienta en un baño de vapor durante 40 minutos y después se enfría y se diluye con 300 ml de agua.

10 El producto cristalino se separa por filtración y se disuelve en una solución diluída de bicarbonato sódico.

Se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble y el filtrado se acidula hasta viraje del papel de rojo Congo mediante adición de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se separa por filtración, se seca y se recristaliza en acetato de etilo obteniéndose 32,0 g (71 %) de ácido [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acético, p.f. 184,5-186,5°C.

Análisis para  $C_{14}H_{12}Cl_2O_5$ :

20 Calculado: C, 50,77; H, 3,65; Cl, 21,41

Encontrado: C, 50,78; H, 3,77; Cl, 21,27

Etapa C: Acido [2,3-dicloro-4-(1-metiltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi]acético

25 Sobre 40 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se agregan 3,3 g (0,01 moles) de ácido



1 [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi] acético con lo  
cual precipita la sal sódica del ácido. A continuación  
se pasan aproximadamente 0,5 g (0,01 moles) de metilmer-  
captano por la mezcla, durante 20 minutos, hasta que se  
5 obtiene una solución transparente. La solución se acidu-  
la dando un precipitado gomoso que se recoge en éter, se  
seca sobre sulfato sódico y finalmente se evapora el éter  
hasta formar un residuo que cristaliza pronto. Por recris-  
talización en benceno se obtienen 2,0 g (53 %) de ácido  
10 [2,3-dicloro-4-(1-metiltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi] -  
acético, p.f. 115,5-117,5°C.

Análisis para  $C_{15}H_{16}Cl_2O_5S$ :

Calculado: C, 47,50; H, 4,25

Encontrado: C, 47,89; H, 4,28

15

EJEMPLO 2

Acido [2,3-dicloro-4-(1-benciltio-2-acetil-3-oxobutil)fe-  
noxi] acético

20

Sobre una mezcla de 2,3 g (0,007 moles) de ácido  
[2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi] acético y 30 ml  
de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se  
agregan 1,0 g (0,008 moles) de bencilmercaptano. Al ca-  
bo de 10 minutos se obtiene una solución transparente.  
Entonces se acidula la solución con ácido clorhídrico  
dando un producto oleoso que se recoge en éter y se seca  
25 sobre sulfato sódico, evaporando después el éter. El re-



1 siduo cristaliza y se purifica por recristalización en  
benceno-ciclohexano dando 1,1 g (30 %) de ácido [2,3-  
dicloro-4-(1-benciltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi]acé-  
tico, p.f. 104-107°C.

5 Análisis para  $C_{21}H_{20}Cl_2O_5S$ :  
Calculado: C, 55,39; H, 4,43  
Encontrado: C, 55,39; H, 4,45

#### EJEMPLO 3

10 Acido [2,3-dicloro-4-(1-carboximetiltio-2-acetil-3-oxo-  
butil)fenoxi]acético

Sustituyendo el bencilmercaptano citado en el  
Ejemplo 1, Etapa C, por ácido tioglicólico y siguien-  
do el procedimiento allí descrito, se obtiene el produc-  
to ácido [2,3-dicloro-4-(1-carboximetiltio-2-acetil-3-  
15 oxobutil)fenoxi]acético, p.f. 164,5-166,5°C, con un ren-  
dimiento del 22 %.

Análisis para  $C_{16}H_{16}Cl_2O_7S$ :

Calculado : C, 45,40; H, 3,81

Encontrado : C, 45,39; H, 3,89

20 EJEMPLO 4

Acido [2,3-dicloro-4-[1-(2-carboxifeniltio)-2-acetil-3-  
oxobutil]fenoxi]acético

Sustituyendo el metilmercaptano citado en el Ejem-  
plo 1, Etapa C, por ácido tiosalicílico y siguiendo el  
25 procedimiento allí descrito, se obtiene el producto ácido



1 [2,3-dicloro-4-[1-(2-carboxifeniltio)-2-acetil-3-oxobu-  
til]fenoxi] acético, p.f. 163,5-166,5°C, con un rendi-  
miento del 26 %, por recristalización en acetato de eti-  
lo.

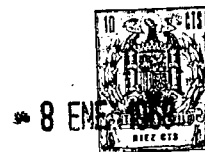
5 Análisis para  $C_{21}H_{18}Cl_2O_7S$ :  
Calculado: C, 51,97; H, 3,74  
Encontrado: C, 52,17; H, 3,96

EJEMPLO 5

10 Hidrocioruro de [2,3-dicloro-4-[1-(2-aminoetiltio)-2-  
acetil-3-oxobutil]fenoxi] acetato de etilo

Una solución de 7,2 g (0,02 moles de 2,3-dicloro-  
4-(2,2-diacetilvinil)-fenoxi acetato de etilo, 1,6 g  
(0,021 moles) de 2-mercaptoetilamina y 0,2 ml de trie-  
tilamina en 100 ml de etanol se deja en reposo durante  
15 24 horas a la temperatura ambiente. El etanol se separa  
por destilación a vacío y el aceite residual se recoge  
en éter, se lava con varias porciones de agua y se seca  
sobre sulfato sódico. A continuación se hace pasar una  
corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso por la solu-  
ción etérea seca con lo que se obtiene un precipitado  
20 del hidrocioruro de [2,3-dicloro-4-[1-(2-aminoetiltio)-  
2-acetil-3-oxobutil]fenoxi] acetato de etilo.

25



1

EJEMPLO 6

Acido [2,3-dicloro-4-[1-(2-amino-2-carboxietiltio)-2-acetil-3-oxobutil]fenoxi] acético

5

Sustituyendo el metilmercaptano citado en el Ejemplo 1, Etapa C por hidrocioruro de cisteína y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto ácido [2,3-dicloro-4-[1-(2-amino-2-carboxietiltio)-2-acetil-3-oxobutil]fenoxi] acético.

EJEMPLO 7

10

Acido 2-[2,3-dicloro-4-(1-isopropiltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi] propiónico

Etapa A: 2-[2,3-Dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi] propionato de etilo

15

Una mezcla de 7,25 g (0,025 moles) de 2-(2,3-dicloro-4-formilfenoxi)propionato de etilo, 2,5 g (0,025 moles) de acetilacetona, 0,6 g de piperidina y 13 ml de etanol se agita y se calienta a 45°C durante 20 minutos. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfría durante toda la noche.

20

Se recoge el producto cristalino obteniéndose 7,5 g (87,5 %) de 2-[2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]-propionato de etilo, p.f. 110-112°C. Después de recristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano, el producto funde a 112-113°C.

25

Análisis para  $C_{17}H_{18}Cl_2O_5$ :





1

EJEMPLO 8

Acido [3-(1-ciclohexiltio-2-acetil-3-oxobutil)-4-cloro-  
fenoxi]acético

5

Etapa A: Acido [3-(2,2-diacetilvinil)-4-clorofenoxi]acé-  
tico

10

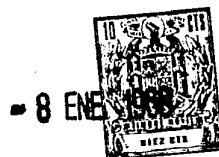
Una mezcla de 4 g (0,0165 moles) de (3-formil-4-clorofenoxi)acetato de etilo, 1,65 g (0,0165 moles) de acetilacetona, 0,4 ml de piperidina y 15 ml de etanol se agita y se calienta a 45°C durante 20 minutos. La solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfría durante la noche. Se diluye la solución con éter, se lava con agua, se seca y se concentra dando 5,5 g de un aceite que es [3-(2,2-diacetilvinil)-4-clorofenoxi]acetato de etilo.

15

El [3-(2,2-diacetilvinil)-4-clorofenoxi]acetato de etilo se disuelve en 25 ml de ácido acético y 14 ml de ácido clorhídrico al 5 % y la solución se calienta a 100°C durante 1 hora. A continuación se extrae la solución con éter y la fase etérea se extrae con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se acidula la capa acuosa y el producto se extrae con éter. La solución etérea se evapora y el producto se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano obteniéndose 2,5 g (48,5 %) de ácido [3-(2,2-diacetilvinil)-4-clorofenoxi]acético con un punto de fusión de 98-100°C. Por recrystal-

20

25



1 talización en cloruro de butilo el producto funde a  
102-104°C.

Análisis para  $C_{14}H_{13}ClO_5$ :

Calculado: C, 56,67; H, 4,42

5 Encontrado: C, 56,63; H, 4,63

Etapa B: Acido [3-(1-ciclohexiltio-2-acetil-3-oxobutil-  
4-clorofenoxi]acético

10 Sustituyendo el metilmercaptano y el ácido [2,3-  
dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acético citados en  
el Ejemplo 1, Etapa C, por ciclohexilmercaptano y áci-  
do [3-(2,2-diacetilvinil)-4-clorofenoxi]acético, respec-  
tivamente, y siguiendo el procedimiento allí descrito,  
se obtiene el producto ácido [3-(1-ciclohexiltio-2-ace-  
til-3-oxobutil)-4-clorofenoxi]acético.

15 EJEMPLO 9

[2,3-Dicloro-4-(1-acetiltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi]-  
acetamida

Etapa A: [2,3-Dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]aceta-  
mida

20 Una mezcla de 4 g (0,012 moles) de ácido [2,3-di-  
cloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acético, obtenido en  
la forma descrita en el Ejemplo 1, Etapa B, 24,6 g (0,206  
moles) de cloruro de tionilo y 15 ml de benceno se ca-  
lienta a reflujo durante 3 horas con lo que se obtiene  
25 una solución transparente. Los materiales volátiles se



1 separan por destilación a vacío dejando cloruro de  
[2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acetilo en  
forma de aceite viscoso.

5 Sobre el cloruro de [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetil-  
vinil)fenoxi]acetilo oleoso en 50 ml de benceno se  
agrega amoniaco anhidro durante 15 minutos. Después de  
separar el cloruro amónico por filtración, el filtrado  
se concentra dando 1,0 g de [2,3-dicloro-4-(2,2-diacet-  
tilvinil)fenoxi]acetamida sólida, p.f. 189-192°C.

10 Por recristalización del producto en acetato de  
etilo se obtienen 800 mg (20 %) de [2,3-dicloro-4-(2,2-  
diacetilvinil)fenoxi]acetamida pura, p.f. 194,5-196,5°C.

Análisis para  $C_{14}H_{13}Cl_2NO_4$ :

Calculado: C, 50,93; H, 3,97; N, 4,24

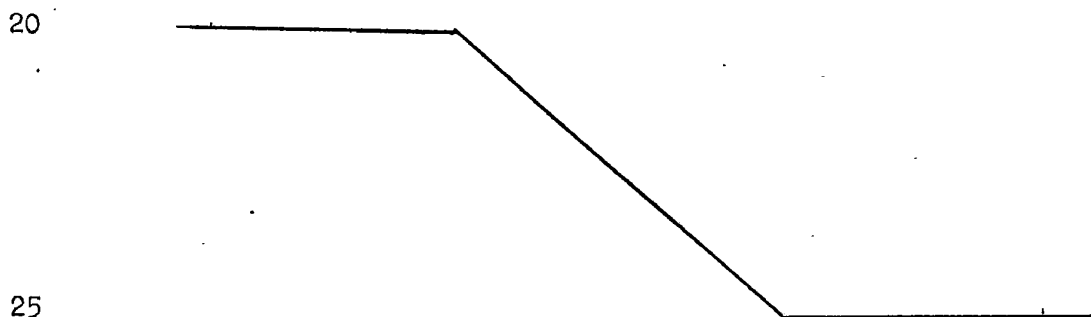
15 Encontrado: C, 50,89; H, 4,03; N, 4,22

Etapa B: [2,3-Dicloro-4-(1-acetiltio-2-acetil-3-oxobu-  
til)fenoxi]acetamida

20 Una solución de [2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)-  
fenoxi]acetamida (3,3 g, 0,01 moles), 0,9 g (0,012 mo-  
les) de ácido tiolacético y una gota de trietilamina en  
60 ml de etanol se deja en reposo a la temperatura am-  
biente durante 6 horas. A continuación se separa el eta-  
nol por destilación a vacío y el residuo se tritura con  
25 agua dando [2,3-dicloro-4-(1-acetiltio-2-acetil-3-oxobu-  
til)fenoxi]acetamida cristalina.



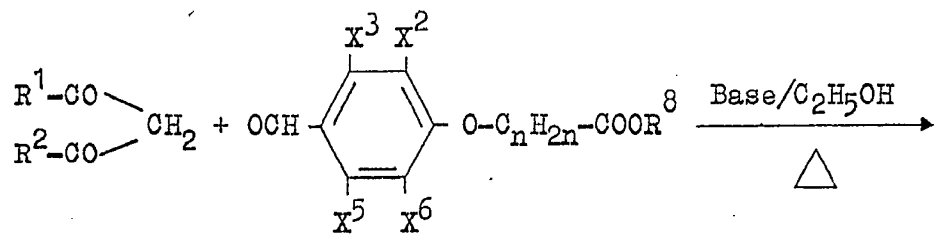
1 De una forma similar a la descrita en el Ejem-  
plo 1 para la preparación de ácido [2,3-dicloro-4-(1-  
metiltio-2-acetil-3-oxobutil)fenoxi]acético, pueden  
5 obtenerse todos los productos (I) de este invento. Así,  
sustituyendo el (2,3-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de  
etilo y la acetilacetona citados en el Ejemplo, 1 Eta-  
pa A, por un éster de ácido (4-formilfenoxi)alcanoico  
(IIIa, infra) y el reactivo de diacilmetano apropiados  
y siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en  
10 las Etapas A, B y C de ese ejemplo, pueden obtenerse  
todos los ácidos [4-(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]  
alcanoicos (Ib, infra) de este invento. La siguiente  
ecuación ilustra la reacción del Ejemplo 1, Etapas A-C  
y, junto con la Tabla I, infra, describe el éster de  
15 ácido (4-formilfenoxi)alcanoico (IIIa) y los derivados  
diacilmetílicos precursores del proceso, los ácidos  
(2,2-diacilvinil)fenoxi alcanoicos intermediarios  
(IIb) y los correspondientes productos (Ib) derivados  
de aquéllos:





8 ENE

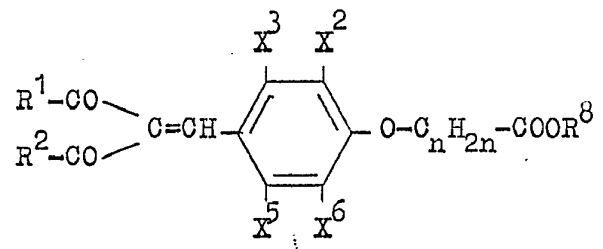
1



5

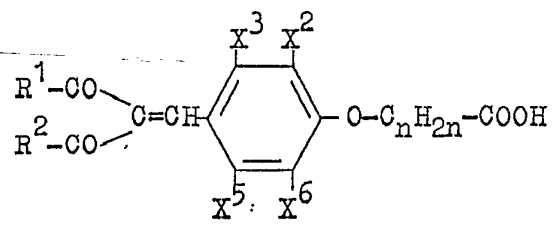
IIIa

10



Hidrólisis

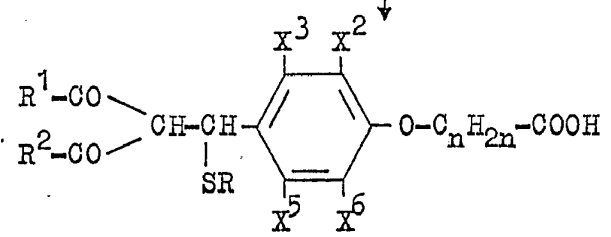
15



IIb

20

RSH



25

Ib

- 26 -

- 26 - 154

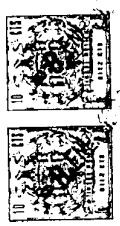


ТАБЛИЦА I

Эл.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	-C <sub>n</sub> H <sub>2n-</sub>
10	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -
11		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -
13	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -
16	-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )(COOH)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -	H	H	-CH <sub>2</sub> -
17	-COCH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
18	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
19	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
20	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )(COOH)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
21	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
					-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -

1

5

10

15




20

25

30

1

TABLE I

	<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>8</sup></u>
5	10	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	11		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	13	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
10	14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	15	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	16	-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )(COOH)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	17	-COCH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	18	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	19	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	20	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )(COOH)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	21	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

20

25

30

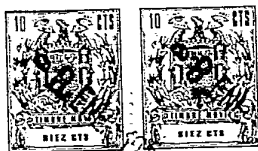


TABLA I

<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>8</sup></u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>X<sup>3</sup></u>	<u>X<sup>5</sup></u>	<u>X<sup>6</sup></u>	<u>-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-</u>
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	F	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CH=CH-		H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> -
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -



1            Los productos del invento pueden ser administra-  
dos en una amplia variedad de dosis terapéuticas en  
vehículos convencionales, por ejemplo por administra-  
ción oral en forma de una cápsula o tableta, así como  
5            por inyección intravenosa. Igualmente, la dosis de los  
productos puede variar dentro de amplios límites, por  
ejemplo en forma de cápsulas o tabletas rayadas conte-  
niendo 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg, es  
decir desde 5 a unos 500 mg de ingrediente activo para  
10           el ajuste sintomático de la dosis al paciente en trata-  
miento. Estas dosis son muy inferiores a la dosis tó-  
xica o letal de los productos.

            Una forma de unidad de dosificación adecuada de  
los productos de este invento puede prepararse mezclan-  
15           do 50 mg de un ácido [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]  
alcanoico o una sal de adición con ácidos, éster o  
amida adecuados, derivados del mismo, con 144 mg de  
lactosa y 6 mg de estearato magnésico e introduciendo  
los 200 mg de mezcla en una cápsula de gelatina del  
20           nº 3. Análogamente, empleando más ingrediente activo  
y menos lactosa pueden ponerse otras formas de dosifi-  
cación en cápsulas de gelatina del nº 3 y, si fuera ne-  
cesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, podrían  
emplearse cápsulas mayores. Los comprimidos, píldoras  
25           u otras unidades de dosificación deseadas pueden ser



1 preparados de forma que incorporen los compuestos de  
 esta invención por los métodos convencionales y, si  
 se desea, pueden prepararse como elixires o como solu-  
 5 ciones inyectables por métodos conocidos por los far-  
 macéuticos.

También se encuentra dentro de los límites de  
 este invento combinar dos o más compuestos del mismo  
 en una unidad de dosificación o combinar uno o más de  
 los compuestos con otros diuréticos y saluréticos co-  
 10 nocidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutriti-  
 vos deseados, en forma de unidad de dosificación.

El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la  
 preparación de una forma de dosificación representati-  
 va:

15

EJEMPLO 22

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingre-  
diente activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido [2,3-dicloro-4-(1-carboximetiltio- 20 2-acetil-3-oxobutil)fenoxi] acético	50 mg
Lactosa	144 mg
Estearato magnésico	<u>6 mg</u>
Cápsula tamaño nº 3	200 mg

25 El ácido [2,3-dicloro-4-(1-carboximetiltio-2-ace-  
 til-3-oxobutil)fenoxi] acético se reduce a un polvo nú-

8 ENE



1 mero 60 y después la lactosa y el estearato magnésico  
se pasan por un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los  
ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos  
y después se introducen en cápsulas de gelatina seca  
5 del nº 3.

Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en  
seco sustituyendo el ingrediente activo del Ejemplo an-  
terior por cualquiera de los restantes nuevos compues-  
tos de este invento.

10 De la descripción anterior se deduce que los áci-  
dos [(1-organotio-2,2-diaciletil)fenoxi]alcanoico pro-  
ductos de esta invención y las sales ésteres y amidas  
derivados de los mismos constituyen una valiosa clase  
de compuestos que no han sido preparados hasta ahora.  
15 Los expertos en la técnica apreciarán también que los  
procesos descritos en los ejemplos anteriores son sim-  
plemente ilustrativos y susceptibles de amplias varia-  
ciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de  
este invento.

20 En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita, recaerá sobre las siguientes:

---

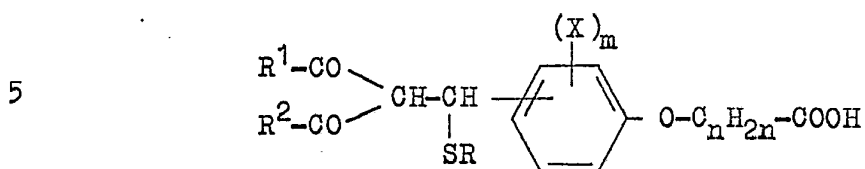
25



1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos ariloxialcanoicos sustituidos de fórmula:

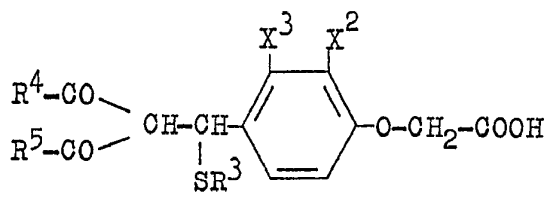


10 donde R es alquilo, cicloalquilo, alquenilo inferior, carboxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, carboxialquilo inferior amino-sustituido, hidroxialquilo inferior, alcanoilo inferior, arilo, carboxiarilo sustituido o aralquilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son grupos iguales o diferentes seleccionados entre alquilo, arilo y aralquilo; los radicales X son iguales o diferentes y están seleccionados entre hidrógeno, halógeno y alquilo y, tomados juntos, dos radicales X en átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico pueden estar unidos para formar una cadena de hidrocarbilenos conteniendo 4 átomos de carbono entre sus puntos de unión; m es un número entero de 1 a 4 y n es un número entero de 1 a 3; cuyo procedimiento consiste en tratar el ácido [2,2-diacilvinil)fenoxi]alcanoico correspondiente con un mercaptano apropiado.

25 2. Un procedimiento para la preparación de ácidos ariloxialcanoicos sustituidos de fórmula:



1



5

donde R<sup>3</sup> es aminoalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboxialquilo inferior amino-sustituído o carboxifenilo; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son alquilo inferior y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son grupos iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno y alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en tratar el ácido [4-(2,2-diacilvinil) fenoxi acético correspondiente con un mercaptano apropiado.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el mercaptano empleado es ácido tiosalicílico; R<sup>3</sup> es 2-carboxifenilo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son halógeno.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el mercaptano empleado es ácido tioglicólico; R<sup>3</sup> es carboximetilo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son halógeno.

20

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el mercaptano empleado es 2-mercaptoetilamina; R<sup>3</sup> es 2-aminoetilo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cloro.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el mercaptano empleado es hidrocloreuro de cisteína; R<sup>3</sup> es 2-amino-2-carboxietilo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cloro.

25

7. Un procedimiento para la preparación de



- R E

1 ácidos ariloxialcanoicos substituídos y particularmen-  
te ácido [2,3-dicloro-4-(1-carboximetiltio-2-acetil-3-  
oxobutil)fenoxi]acético que consiste en tratar ácido  
[2,3-dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acético con  
5 ácido tioglicólico, en presencia de solución acuosa de  
bicarbonato sódico.

8. Un procedimiento para la preparación de áci-  
dos ariloxialcanoicos substituídos y particularmente áci-  
do [2,3-dicloro-4-[1-(2-carboxifeniltio)-2-acetil-3-oxo-  
10 butil]fenoxi]acético que consiste en tratar ácido [2,3-  
dicloro-4-(2,2-diacetilvinil)fenoxi]acético con ácido  
tiosalicílico, en presencia de solución acuosa de bicar-  
bonato sódico.

9. Se reivindica por último como objeto sobre  
15 el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS  
ARILOXIALCANOICOS SUBSTITUIDOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de treinta  
20 y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Enero de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25