

356684



MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
NEW JERSEY, EE.UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-
PARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS".

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadou-
nidense Nº 658.022 del 3 de agosto de
1.967.

R/G.

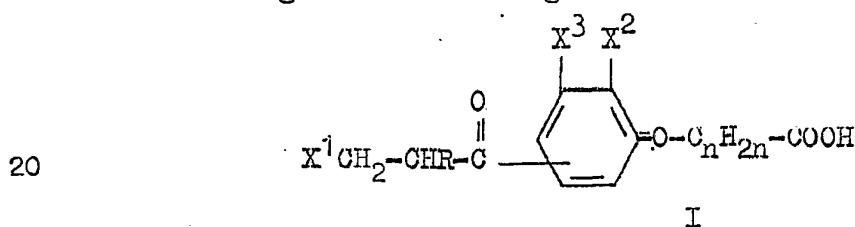


31

1 I te invento se refiere a una nueva clase de compues
tos químicos que pueden ser descritos en general como áci-
dos {[2-(halometil)alcanoil] fenoxi}alcanoicos y a los éste-
res y amidas de los mismos no tóxicos y farmacológicamente
5 a eptables.

Los estudios farmacológicos demuestran que estos pro-
ductos son agentes diuréticos y saluréticos eficaces que pue-
den ser utilizados en el tratamiento de las condiciones aso-
ciadas con la retención de electrolitos y humores y con la
10 hipertensión. Cuando se administran en dosis terapéuticas
en los vehículos habituales, estos productos reducen eficaz-
mente la cantidad de iones sodio y cloruro en el cuerpo, re-
ducen los excesos peligrosos en el nivel de los humores a
límites aceptables y, en general, alivian las condiciones
15 asociadas con el edema.

Los productos de este invento son compuestos que tie-
nen la siguiente fórmula general:



donde R es alquilo, por ejemplo alquilo inferior como meti-
lo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, e c; alquilo in-
ferior sustituido con trifluormetilo, por ejemplo 2,2,2-tri-
25 fluoretilo, 2,2,2-trifluorisopropilo, etc.; cicloalquilo,



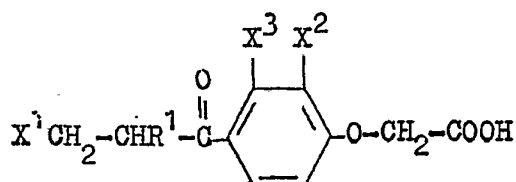
1 por ejemplo cicloalquilo inferior conteniendo 5 ó 6 átomos
de carbono en el núcleo tal como ciclopentilo, ciclohexilo,
4-metilciclohexilo, etc.; arilo de un solo núcleo, por ejem
plo fenilo, etc.; aralquilo de un solo núcleo, por ejemplo
5 bencilo, 4-clorobencilo, 4-propilbencilo, etc. o ariloxi
de un solo núcleo, por ejemplo fenoxi, etc.; X^1 es halógeno,
por ejemplo cloro, bromo, yodo, etc.; X^2 y X^3 son miembros
iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halóge-
no, por ejemplo cloro, bromo, flúor, yodo, etc., alquilo
10 inferior, por ejemplo metilo, etilo, etc. y, tomados juntos,
dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del ani-
llo bencénico pueden estar unidos para formar una cadena
hidrocarbónica, es decir, un radical orgánico divalente
compuesto exclusivamente por carbono e hidrógeno, conteni-
15 do de 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de unión,
por ejemplo trimetileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno,
es decir $-CH=CH-CH=CH-$; y n es un número entero que puede
valer de 1 a 4; y los ésteres alquílicos, amidas, alquil-
(inferior)amidas y dialquil(inferior)amidas derivados de
20 los mismos, no tóxicos y farmacológicamente aceptables.

Una realización preferida de este invento se refiere
a los ácidos {4-[2-(halometil)alcanoil]fenoxi}acéticos que
responden a la siguiente fórmula general:

25



1



Ia

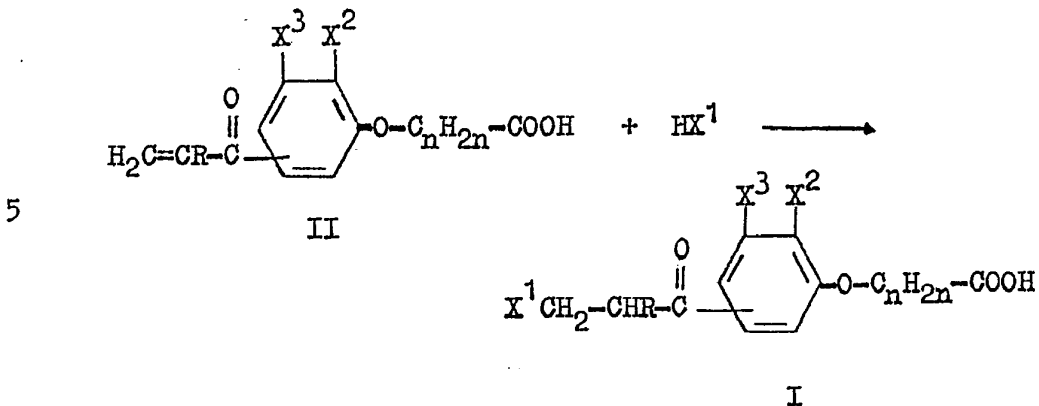
5 donde R¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido
con trifluormetilo; X¹ es halógeno; X² es hidrógeno, haló-
geno o alquilo inferior y X³ es halógeno o alquilo infe-
rior; y los ésteres alquílicos inferiores, amidas, alquil-
(inferior)amidas y dialquil(inferior)amidas derivados de
10 los mismos, no tóxicos y farmacológicamente aceptables. La
clase citada de compuestos presenta una actividad diuréti-
ca y salurética especialmente buena y representa un subgru-
po preferido de compuestos dentro de los límites de este
invento.

15 Estos productos (I) se obtienen adecuadamente tratán-
do una solución de ácido [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alca-
noico (II, infra) con un haluro de hidrógeno apropiado. La
reacción se lleva a cabo en cualquier medio en el que las
sustancias reaccionantes sean razonablemente solubles y que
20 sea prácticamente inerte frente a los reactivos empleados,
por ejemplo, en éter, dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo,
tetracloruro de carbono, bromoformo, etc. y el haluro de
hidrógeno puede ser añadido como tal a la mezcla de reac-
ción o puede ser agregado en un disolvente adecuado como
25 éter, tetrahidrofurano, etc. La siguiente ecuación ilustra



31

1 este método de preparación:



10 donde R, X¹, X², X³ y n son los definidos anteriormente.

15 Los ácidos {[2-(halometil)alcanoil]fenoxi}alcanoicos (I) del invento se obtienen generalmente como sólidos cristalinos y pueden ser purificados por recristalización en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Los disol-

ventes adecuados son, por ejemplo, benceno, ciclohexano, alcohol isopropílico, mezclas de hexano y benceno, etc.

20 Los ácidos [(2-metilenalcanoil)fenoxi]alcanoicos empleados como materiales de partida en el método preparatorio citado son compuestos conocidos que están descritos en nuestra patente estadounidense nº 3.255.241, presentada el 7 de Junio de 1966.

25 Los ésteres y amidas dentro de este invento son, por ejemplo, los ésteres alquílicos y las amidas, monoalquilamidas, dialquilamidas y amidas heterocíclicas, como, por ejemplo, amidas derivadas de aminas heterocíclicas como



1 pirrolidina, piperidina, morfolina, etc.; cuyos ésteres y
amidas se preparan de forma similar a la descrita anterior
mente para la preparación de los ácidos carboxílicos (I)
sustituyendo el ácido [(2-metilenalcanoil)fenoxi]acético
5 (II) reaccionante descrito en la ecuación anterior por el
éster o amida de partida apropiados.

El método citado y otros métodos equivalentes para la
preparación de los ésteres y amidas de estos productos re-
sultarán evidentes para los que posean un conocimiento or-
10 dinario de la técnica y, en tanto que dichos derivados
sean no tóxicos y fisiológicamente aceptables para el orga-
nismo, dichos ésteres y amidas son los equivalentes funcio-
nales de los ácidos { [2-(halometil)alcanoil] fenoxi } alcanoi-
cos (I).

15 Los ejemplos que siguen ilustran los ácidos { [2-(halo-
metil)alcanoil] fenoxi } alcanóicos y los ésteres y amidas de
los mismos y los métodos por los cuales se preparan. Sin
embargo, los ejemplos son solamente ilustrativos y resulta-
rá evidente para los expertos en la técnica que todos los
20 productos representados por la fórmula I, supra, también
pueden ser preparados de forma análoga sustituyendo los ma-
teriales de partida indicados en los ejemplos por otros pro-
ductos apropiados.

25



EJEMPLO 1

Acido {3-cloro-4-[2-(bromoetil)butiril] fenoxi} acético

Se disuelven 5 g (0,0186 moles) de ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético en 25 ml de éter etílico y se trata con una solución de 25 ml de éter etílico saturada de bromuro de hidrógeno. Se produce una reacción exotérmica con depósito de un sólido. Al cabo de 1 hora, se separa el sólido por filtración, se lava con éter y se seca dando 5,25 g de producto, p.f. 137-140,5°C. Por concentración y enfriamiento del líquido madre se obtienen 0,66 g más de producto que llevan el rendimiento total de ácido {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril] fenoxi} acético a 5,91 g (91 %). Mediante dos recristalizaciones en benceno se obtienen 4,35 g de ácido {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril] fenoxi} acético puro, p.f. 140-142°C.

Análisis para $C_{13}H_{14}BrClO_4$:

Calculado: C, 44,06; H, 4,04; Br, 22,86

Encontrado: C, 44,97; H, 3,94; Br, 22,62.

EJEMPLO 2

Acido {2,3-dicloro-4-[2-(clorometil)butiril] fenoxi} acético

Una solución de 3,03 g (0,01 moles) de [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético en 25 ml de éter etílico se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en 25 ml de éter y se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 horas.



1 Se separa el disolvente por destilación a vacío y el residuo se recristaliza en benceno dando 2,8 g (83 %) de ácido {2,3-dicloro-4-[2-(clorometil)butiril]fenoxi}acético, p.f. 128-129°C.

5 Análisis para $C_{13}H_{13}Cl_3O_4$:

 Calculado: C, 45,98; H, 3,86; Cl, 31,32

 Encontrado: C, 46,13; H, 3,98; Cl, 31,12.

EJEMPLO 3

Acido {3-cloro-4-[2-(clorometil)butiril]fenoxi}acético

10 Se disuelven 2 g (0,00744 moles) de ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético en 20 ml de éter etílico seco y se añaden 20 ml de una solución de éter etílico saturada de cloruro de hidrógeno. Pronto se forma un precipitado blanco y después de 1 hora de reposo a la temperatura ambiente, la mezcla tapada se refrigera a 5°C durante
15 1 hora más. Se separa el sólido por filtración, se lava con éter etílico seco y se seca dando 1,75 g (77 %) de ácido {3-cloro-4-[2-(clorometil)butiril]fenoxi}acético, p.f. 139,5-141,5°C. Por concentración y enfriamiento del filtrado se ob
20 tienen 0,45 g (19 %) adicionales de producto. El material combinado se recristaliza en benceno dando 2,2 g de ácido {3-cloro-4-[2-(clorometil)butiril]fenoxi}acético puro, p.f. 141,5-142,5°C.

 Análisis para $C_{13}H_{14}Cl_2O_4$:

 Calculado: C, 51,17; H, 4,62; Cl, 23,24

 Encontrado: C, 51,64; H, 4,92; Cl, 22,90.



1

EJEMPLO 4

Acido {3-[2-(bromometil)propionil]fenoxi}acético

5

Sustituyendo el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]acético empleado en el Ejemplo 1 por ácido (3-metacriloilfenoxi)acético y siguiendo el procedimiento descrito en dicho ejemplo se obtiene el ácido {3-[2-(bromometil)propionil]fenoxi}acético.

EJEMPLO 5

Acido {2-[2-(bromometil)propionil]-5-clorofenoxi}acético

10

Sustituyendo el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]acético del Ejemplo 1 por ácido (2-metacriloil-5-clorofenoxi)acético y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el ácido {2-[2-(bromometil)propionil]-5-clorofenoxi}acético.

15

EJEMPLO 6

{3-Cloro-4-[2-(bromometil)butiril]fenoxi}acetamida

20

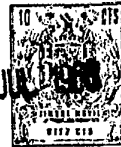
Sustituyendo el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]acético del Ejemplo 1 por [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acetamida y siguiendo el procedimiento allí descrito se obtiene {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril]fenoxi}acetamida.

EJEMPLO 7

{3-Cloro-4-[2-(bromometil)butiril]fenoxi}acetato de metilo

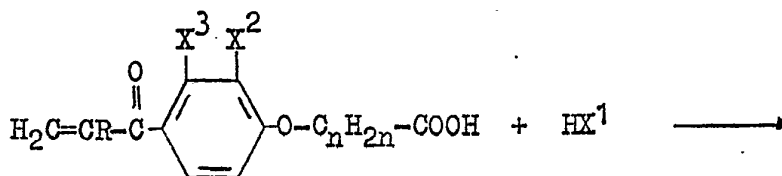
25

Sustituyendo el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]acético del Ejemplo 1 por [3-cloro-4-(2-metilenbuti-



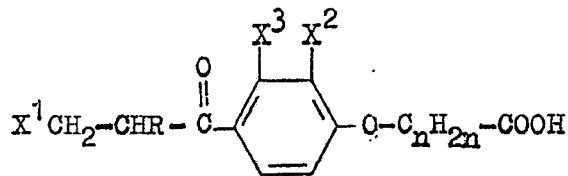
1 ril)fenoxi]acetato de metilo y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril]fenoxi}acetato de metilo.

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1 para
 5 la preparación de ácido {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril]-fenoxi}acético, pueden obtenerse todos los productos de este invento. Así, sustituyendo el ácido [3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético y el bromuro de hidrógeno descritos en el Ejemplo 1 por el ácido [4-(2-metilenalca
 10 noil)fenoxi]alcanoico (IIa, infra) y el haluro de hidrógeno apropiados y siguiendo el procedimiento allí descrito, pueden obtenerse todos los productos de este invento. La siguiente ecuación ilustra la reacción del Ejemplo 1, y, junto con la Tabla I, infra, ilustran los materiales de partida (IIa) del proceso y los productos (Ib, infra)
 15 derivados de los mismos:



20

IIa







Ib

25



1


TABLA I

Ej.	R	X ¹	X ²	X ³	-C _n H _{2n} -
8	-CH(CF ₃) (CH ₃)	Cl	H	-CH ₃	-CH ₂ -
9	-CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	Cl	-CH ₂ -
5	10 -CH ₂ -CF ₃	Br	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -
11	-CH ₂ -CH ₃	Cl	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -
12	-CH ₂ -CH ₃	Br	-CH=CH-CH=CH-		-CH ₂ -
13	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$	Br	H	Cl	-CH ₂ -
10	14 -CH ₂ -CH ₃	Cl	Cl	-CH ₃	-CH ₂ -
15	15 -CH ₂ -CH ₃	Cl	-CH ₃	Cl	-CH ₂ -
16	-CH ₂ -CH ₃	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		-CH ₂ -
17		Br	H	Cl	-CH ₂ -
15	18 -CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ CH-CH ₃	Cl	H	Cl	-CH ₂ -
19	-CH ₂ -CH ₃	Br	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		-CH ₂ -
20	20 -CH ₂ -  -Cl	Cl	H	Cl	-CH ₂ -
20	21 -CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ CH ₂	Cl	Cl	Cl	-CH ₂ -
22	-CH ₂ -CH ₃	Cl	H	Cl	-CH(CH ₃)-
23	-CH ₂ -CH ₃	Br	H	Cl	-CH [CH(CH ₃) ₂]-
24	-O- 	Cl	H	-CH ₃	-CH ₂ -
25	25 -CH ₂ - 	Cl	H	-CH ₃	-CH ₂ -



1

TABLA I (continuación)

Ej.	R	X ¹	X ²	X ³	-C _n H _{2n} -
26	-CH ₂ -  -(CH ₂) ₂ -CH ₃	Br	H	Cl	-CH ₂ -
27	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Br	H	Cl	-CH ₂ -
5 28	-CH ₂ -CH ₃	Cl	H	I	-CH ₂ -
29	-CH ₂ -CH ₃	Cl	H	F	-CH ₂ -
30	-CH ₂ -CH ₃	Cl	H	Br	-CH ₂ -
31	-CH ₂ -CH ₃	I	Cl	Cl	-CH ₂ -

10

Los productos (I) del invento pueden ser administrados 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 intravenosa. También la dosis de los productos puede ser

15

variada dentro de amplios límites, por ejemplo, en forma de cápsulas o tabletas rayadas conteniendo 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg, es decir, de 5 a 500 mg aproximadamente de ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosis al paciente en tratamiento. Estas dosis están muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

20

Estas dosis están muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

25

Una forma de unidad de dosificación adecuada de los productos de este invento puede ser preparada mezclando 50 mg de un éster o amida del ácido {[2-(halometil)alcanoil]-fenoxi}alcanoico con 144 mg de lactosa y 6 mg de estearato



1 magnésico y colocando los 200 mg de mezcla en una cápsula
de gelatina del nº 3. Análogamente, empleando más ingre-
diente activo y menos lactosa, pueden ponerse otras formas
de dosis en cápsulas de gelatina nº 3 y, si fuera necesario
5 mezclar más de 200 mg de ingredientes, pueden emplearse
cápsulas mayores. Pueden prepararse comprimidos, píldoras
u otras dosis unidad deseadas para incorporar los compues-
tos de este invento por los métodos convencionales y, si se
desea se pueden preparar elixires o soluciones inyectables
10 por métodos bien conocidos por los farmacéuticos.

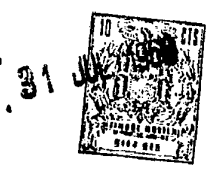
También se encuentra dentro de los límites de este
invento el combinar dos o más de los compuestos del mismo
en una forma de unidad de dosificación o combinar uno o más
de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos cono-
15 cidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos desea-
dos en forma de unidad de dosificación.

El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la
preparación de una dosis representativa:

EJEMPLO 32

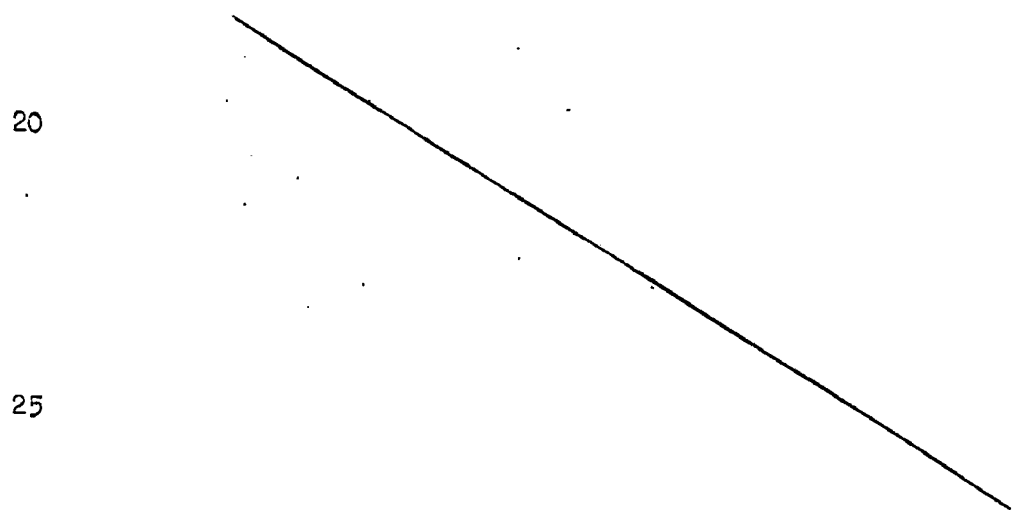
20 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente
activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido {2,3-dicloro-4-[2-(clorometil)butiril]- fenoxi}acético	50 mg
Lactosa	144 mg
Estearato magnésico	<u>6 mg</u>
25 Cápsula nº 3	200 mg



1 El ácido {2,3-dicloro-4-[2-(clorometil)butiril]-
fenoxi}acético se reduce a un polvo del nº 60 y después se
pasan la lactosa y el estearato magnésico a través de un
tamiz nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados
5 se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en
cápsulas de gelatina secas del nº 3. Pueden prepararse cápsulas
similares llenadas en seco sustituyendo el ingredien-
te activo del Ejemplo anterior por uno cualquiera de los
otros nuevos compuestos de este invento.

10 En la descripción anterior resultará evidente que
los ácidos {[2-(halometil)alcanoi]fenoxi}alcanoiicos produ-
cidos en este invento constituyen una valiosa clase de con-
puestos que no han sido preparados hasta ahora. El experto
en la técnica también apreciará que los procedimientos des-
critos en los ejemplos anteriores son simplemente ilustra-
15 tivos y susceptibles de amplias variaciones y modificacio-
nes sin apartarse del espíritu de este invento.





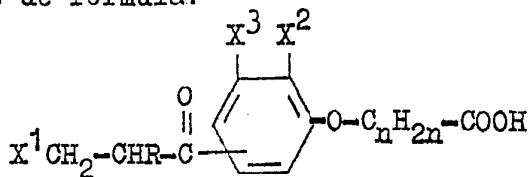
31 33

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos de fórmula:

5

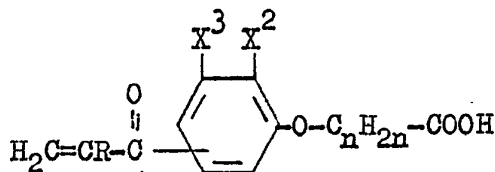


10

donde R es alquilo, alquilo inferior sustituido con trifluorometilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o ariloxi; X¹ es halógeno; X² y X³ son miembros iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y tomados juntos, dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbónica conteniendo de 3 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de unión y n es un número entero que puede valer de 1 a 4; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

15

20



donde R, X², X³ y n son los definidos anteriormente, con un haluro de hidrógeno.

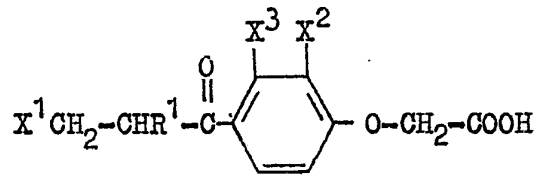
25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



31

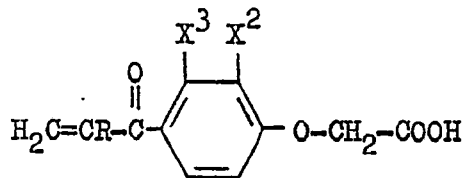
1



5

donde R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con trifluormetilo; X¹ es halógeno; X² es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y X³ es halógeno o alquilo inferior; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

10



15

donde R, X² y X³ son los definidos anteriormente, con un haluro de hidrógeno.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la preparación de ácido {2,3-dicloro-4-[2-(clorometil)butiril]fenoxi}acético que consiste en tratar ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético con cloruro de hidrógeno.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la preparación de ácido {3-cloro-4-[2-(bromometil)butiril]fenoxi}acético que consiste en tratar ácido 3-cloro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi acético con bromuro de hidrógeno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para



1 la preparación de ácido {3-cloro-4-[2-(clorometil)buti-
ril]fenoxi acético que consiste en tratar ácido [3-clo-
ro-4-(2-metilenbutiril)fenoxi]acético con cloruro de hi-
drógeno.

5 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 31 de julio 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25