



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.12.73 (P. 167344)

Pierwszeństwo: 10.09.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 63/00

Int. Cl.²
C07C 63/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse (Belgia)

Sposób wytwarzania aroilowych pochodnych kwasu fenylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu fenylooctowego podstawionego grupą aroilową, a wzorze ogólnym 1, w którym ArCO oznacza podstawnik aroilowy z grupą funkcyjną Ar, taką jak grupa tienylowa-2, niższa grupa 5-alkilotienylowa-2, korzystnie 5-metylotienylowa-2, 5-chlorowcotienylowa-2, korzystnie 5-chlorotienylowa-2, naftylowa-2 lub pirydylowa-3, przy czym omawiana grupa ArCO znajduje się w pozycji meta- lub para- w stosunku do funkcyjnej grupy karboksylowej kwasu octowego, R oznacza atom wodoru lub chlorowca, korzystnie chloru, niższą grupę alkilową, korzystnie metylową, z tym, że jeśli R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową to Ar oznacza grupę tienylow-2, niższą grupę 5-alkilotienylową-2 lub 5-chlorowcotienylową-2, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alilową lub niższą grupę alkilową, korzystnie grupę metylową lub etylową, R₃ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, korzystnie grupę metylową, z tym, że jeśli R₃ oznacza niższą grupę alkilową to R₂ oznacza również niższą grupę alkilową, Y oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla lub grupę dwu/niższą/alkiloamino-/niższą/alkoksylową, ewentualnie w postaci soli.

Określenie niższa grupa alkilowa oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—5 atomach węgla, np. metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, pentylową i po-

2

dobne. Określenie atom chlorowca oznacza atom fluoru, chloru bromu lub jodu.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar, R, R₂, R₃ i Y mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się ze związków o wzorze ogólnym 4, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₁ i R'₁ oznaczają grupę alkilową, przez poddanie ich hydrolizie, korzystnie w środowisku alkalicznym. Otrzymany związek o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie można ewentualnie zestryfikować znanym sposobem otrzymując związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R, i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza grupę alkilową lub dwu/niższą/alkiloamino/niższą/alkoksylową lub związek o wzorze ogólnym 5 można ewentualnie przeprowadzić w halogenek kwasowy o wzorze ogólnym 7, w którym Ar, R, R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, po czym wymienić atom chlorowca na grupę OR₄. Otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R₃ oznacza atom wodoru ewentualnie można alkilować znanym sposobem otrzymując jego pochodne podstawione grupą alkilową przy atomie węgla w pozycji α.

Związki o wzorze ogólnym 1 są związkami optycznie czynnymi i można je rozdzielić na (+) i (—) stereoizomery.

Stanowiące substraty do otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1, dwuestry o wzorze ogólnym 4,

są również związkami nowymi. Otrzymuje się je z odpowiednich ketonów arylowych na drodze reakcji z odpowiednią pochodną kwasu malonowego, dogodnie w reakcji odpowiedniego ketonu arylo-
wego, o wzorze ogólnym 2, w którym Ar i R mają
powyżej podane znaczenie, a X oznacza odpowied-
nią grupę przeznaczoną do wymiany np. fluor, ko-
rzystnie ketonu fluorofeniloarylowego, z odpo-
wiednim niższym dwualkilo-2-R₂-malonianem o
wzorze ogólnym 3, korzystnie z estrem dwuetylo-
wym kwasu 2-R₂-malonowego ewentualnie podsta-
wionym w pozycji 2 atomem metalu alkalicznego
w odpowiednim, obojętnym rozpuszczalniku orga-
nicznym. Przykładowy cykl reakcji prowadzących
do otrzymania związków o wzorze ogólnym 1,
przedstawiono na schemacie 1.

Dwuester o wzorze ogólnym 4, w którym Ar, R
i R₂ mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się,
korzystnie w warunkach hydrolizy alkalicznej, na
przykład przez ogrzewanie mieszaniny związku o
wzorze ogólnym 4, z roztworem wodorotlenku me-
talu alkalicznego. Tworzy się wówczas odpowied-
nia sól metalu alkalicznego, którą następnie za-
kwasza się i otrzymuje pożądaną kwas fenilo-
octowy o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂
mają wyżej podane znaczenie. Kwasy te można
poddąć następnie estryfikacji, na przykład przez
działanie odpowiednim alkoholem o wzorze ogól-
nym R₄OH, w którym R₄ ma wyżej podane zna-
czenie, w środowisku kwaśnym, ewentualnie po
przeprowadzeniu kwasu w odpowiednią sól metalu
alkalicznego przez działanie zasadą, na przykład
wodorkiem sodowym. Sól tę poddaje się reakcji
z odpowiednim halogenkiem alkilu o wzorze ogól-
nym R₄X, w którym R₄ ma wyżej podane zna-
czenie, a X oznacza atom chlorowca, w odpowiednim
rozpuszczalniku polarnym i otrzymuje pożądaną
ester o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R i R₂
mają powyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza gru-
pę alkilową lub niższą grupę dwualkilaminoalki-
lową.

W estrach o wzorze ogólnym 6, można wymie-
nić grupę estrową na inną przez transestryfikację
niższego estru alkilowego z wyższym alkanolem lub
odpowiednim dwualkilaminoalkanolem, na przy-
kład w obecności alkalicznego aktywatora reakcji.

Związki o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R,
R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, a R₃ ozna-
cza atom wodoru ewentualnie alkiluje się znanym
sposobem otrzymując pochodne podstawione grupą
alkilową przy atomie węgla w pozycji α. Alkilo-
wanie prowadzi się na przykład przez traktowanie
estru odpowiednią ilością czynnika metalizującego,
takiego jak np. wodorek sodu w odpowiednim
rozpuszczalniku obojętnym na przykład w dwu-
metyloformamidzie, sulfotlenku dwumetylu, heksa-
metylofosforamidzie i podobnych i następnie trak-
towanie odpowiednią ilością halogenku alkilu otrzy-
mując odpowiedni α-alkilo podstawiony związek.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar, R,
R₂, R₃ i Y mają wyżej podane znaczenie można
również otrzymać przez poddanie związków o wzo-
rze ogólnym 4, w którym Ar, R, R₂, R₁ i R'₁ mają
wyżej podane znaczenie hydrolizie sposobem omó-

wionym powyżej otrzymując związek o wzorze
ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej po-
dane znaczenie i następnie tak jak to przedstawi-
no na schemacie otrzymany kwas przeprowadzić
w halogenek kwasowy o wzorze ogólnym 7, w któ-
rym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X
oznacza atom chlorowca, na który działa się na-
stępnie odpowiednim alkoholem o wzorze R₄OH,
w którym R₄ oznacza grupę alkilową lub niższą
grupę dwualkilaminoalkilową otrzymując związek
o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R, R₂ i R₄ ma-
ją wyżej podane znaczenie, po czym przeprowadza
się ewentualnie alkilowanie dla wprowadzenia
grupy alkilowej przy atomie węgla w pozycji α.

Ze względu na obecność asymetrycznego atomu
węgla w pozycji α, związki o wzorze ogólnym 1,
otrzymane sposobem według wynalazku występują
w postaci stereochemicznych izomerów (enancjo-
merów). Pożądane izomery otrzymuje się przez
rozdzielanie odpowiednich postaci (—) i (+) znanym
sposobem np. przy użyciu (+) i (—)-α-metylo-
benzyloaminy.

Jak podano powyżej związki o wzorze ogólnym 4,
stanowiące substraty w sposobie według wynalaz-
ku są związkami nowymi i otrzymuje się je z od-
powiednich ketonów arylowych o wzorze ogól-
nym 2, w którym Ar, R i Z mają wyżej podane
znaczenie, z odpowiednią pochodną kwasu malo-
nowego.

Ketony aryłowe o wzorze ogólnym 2, otrzymuje
się z łatwością w reakcji Friedel-Craftsa pomiędzy
odpowiednim związkiem aromatycznym o wzorze
ArH, w którym Ar oznacza grupę tienylową,
5-chlorowcotienylową-2 lub niższą grupę 5-alkilo-
tienylową-2, a odpowiednim halogenkiem kwaso-
wym, korzystnie chlorkiem, o wzorze ogólnym 9,
w którym R i Z mają powyżej podane znaczenie,
w obecności kwasu Lewisa, korzystnie halogenku
metalów na przykład chlorku glinu, chlorku cyny
itp., w odpowiednim rozpuszczalniku zazwyczaj
stosowanym w reakcji typu Friedel-Craftsa, na
przykład w chlorku metylenu, 1,2-dwuchloroetan-
ie, dwusiarczku węgla, nitrobenzenie, bezwodnym
benzenie (z SnCl₄) i podobnych. Innym sposobem,
ketony o wzorze ogólnym 2, otrzymuje się w re-
akcji Friedel-Craftsa pomiędzy odpowiednim pod-
stawionym benzenem o wzorze ogólnym 10, w któ-
rym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę
alkilową, a Z ma powyżej podane znaczenie i ko-
rzystnie oznacza atom fluoru i odpowiednim halo-
genkiem arylokwasu, korzystnie chlorkiem o wzo-
rze ogólnym Ar-CO-Cl, w którym Ar ma powyżej
podane znaczenie.

Kilka spośród ketonów fluorofeniloarylowych
jest również nowych i stanowią one cenną półpro-
dukty do otrzymywania substratów stosowanych w
sposobie według wynalazku. Powyższe ketony
przedstawione są wzorem ogólnym 2, w którym Ar
oznacza grupę tienylową-2, 5-chlorotienylową, 5-me-
tylotienylową-2 i pirydylową-3, R oznacza atom
wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową
z tym, że jeśli Ar oznacza grupę tienylową-2, to
R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alki-
lową; i, jeśli R oznacza atom chlorowca to Ar

oznacza grupę tienylową-2, 5-chlorowocwotienylo-
wą-2 lub niższą grupę 5-alkilotienylową-2, a Z
oznacza atom fluoru.

W reakcji pomiędzy związkiem o wzorze ogólnym 2 i związkiem o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się mieszaninę dwuestru o wzorze ogólnym 4 i monoestru o wzorze ogólnym 5, przy czym ten ostatni pochodzi z rozkładu dwuestru.

Monoester oddziela się znanymi sposobami, na przykład przez destylację, a następnie poddaje się go hydrolizie otrzymując pożądaną pochodną kwasu fenylooctowego o wzorze ogólnym 5.

Poniżej podano przykłady dla zobrazowania sposobu według wynalazku. Przykłady I—IX dotyczą wytwarzania substratów. Podane we wszystkich przykładach części są częściami wagowymi.

Przykład I. Do mieszaniny 25,25 części tiofenu, 58,1 części chlorku 2-chloro-4-fluorobenzoilu i 200 części bezwodnego benzenu wkroplono, mieszając w temperaturze pokojowej, 78,16 części wagowych dymiącego chlorku cynowego (reakcja nieznacznie egzotermiczna, utrzymywano temperaturę 25°C w ciągu 3 godzin). Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do roztworu stężonego kwasu solnego z rozkruszonym lodem. Całość mieszano w ciągu kilku minut, warstwy organiczną i wodną rozdzielono. Warstwę organiczną rozpuszczono w 80 częściach toluenu i przemyto kolejno 200 częściami 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodu i 200 częściami wody, następnie suszono i odparowano. Pozostałość destylowano otrzymując keton 4-fluorofenylo-2-tienylo-2 o temperaturze wrzenia 129—130° pod ciśnieniem 0,5 mmHg.

Przykład II. Do mieszaniny 29,5 części 2-metylotiofenu, 39,65 części chlorku p-fluorobenzoilu i 280 g części chlorku metylenu stopniowo dodane, mieszając, w temperaturze 20°C (łaźnia wodna) 40 części chlorku glinu. Po zakończeniu dodawania kontynuowano mieszanie w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylano do mieszanego energicznie roztworu 50 części kwasu solnego z rozkruszonym lodem. Warstwy rozdzielono, warstwę wodną przemyto chloroformem. Połączone warstwy organiczne suszono i odparowano. Do pozostałości dodano benzen i następnie jeszcze raz benzen odparowano. Pozostałość roztało w eterze naftowym. Stały produkt odsączono i krystalizowano z etanolu w temperaturze -20°C otrzymując keton p-fluorofenilo-5-metylotienylo-2 o temperaturze topnienia 60°C.

Przykład III. Do mieszaniny 25,2 części chlorku 2-tienoilu, 22 części m-fluorotoluenu i 200 części chlorku metylenu stopniowo dodawano, mieszając 37,4 części chlorku glinu (reakcja egzotermiczna, temperatura podnosi się do 30°C). Po całkowitym dodaniu kontynuowano mieszanie w ciągu 3 godzin ogrzewając pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wylano mieszając do rozkruszonego lodu. Produkt ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto kolejno roztworem kwaśnego węgla sodu i wodą, suszono i odparowano. Pozostałość dwukrotnie destylowano otrzymując keton 4-fluoro-o-tolilotienylo-2 o

temperaturze wrzenia 105—106°C pod ciśnieniem 0,2 mmHg.

Przykład IV. Do oziębionej na łaźni lodowej mieszaniny 88 części chlorowodoru chlorku niklotynoilowego w 400 częściach fluorobenzenu stopniowo dodano mieszając 165 części chlorku glinu utrzymując temperaturę reakcji w granicach od 5 do 10°C. Po całkowitym dodaniu, łaźnię chłodzącą usunięto i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej, a następnie wylano do mieszaniny kwasu solnego z rozkruszonym lodem. Po oziębieniu warstwy organiczne odrzucono a warstwę wodną alkalizowano 40% roztworem wodorotlenku sodu. Produkt ekstrahowano kilkakrotnie chloroformem. Ekstrakty przemyto dwukrotnie wodą, suszono i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w eterze. Roztwór przesączono, filtrat pozostawiono do krystalizacji, po rozcieńczeniu w eterze naftowym, w temperaturze -20°C, otrzymując keton p-fluorofenilopirydylo-3, o temperaturze topnienia 74,5°C.

Przykład V. 9,6 części zdyspergowanego wodoru sodu zawieszono trzykrotnie w roztworze bezwodnego benzenu i za każdym razem dekantowano. Następnie dodano kolejno 200 części heksametylofosforamidu i wkroplono 34,8 części 2-metylomalonianu dwuetylu. Mieszaninę reakcyjną łagodnie ogrzewano w wyniku czego nastąpiła energiczna reakcja. Po zakończeniu jej, mieszaninę reakcyjną oziębiono i dodano 41,2 części ketonu p-fluorofenilopirydylo-2. Całość ogrzewano do temperatury 100°C i mieszano w tej temperaturze przez okres 10 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 400 częściami benzenu, przemyto dwukrotnie wodą, suszono i odparowano. Pozostały olej destylowano otrzymując 2-metylo-2-[p-(2-tienoil)-fenilo]malonian dwuetylu, o temperaturze wrzenia 205—210°C pod ciśnieniem 0,4 mmHg.

Sposobem opisanym w przykładzie V stosując w miejsce ketonu p-fluorofenilopirydylo-2 odpowiednią ilość ketonu p-fluorofeniloarylowego i w miejsce 2-metylomalonianu równoważną ilość odpowiedniego malonianu dwuetylu otrzymano następujące związki:

2-metylo-2-[4-(2-tienoil)-m-tolilo]malonian dwuetylu o temperaturze wrzenia 186—193°C, pod ciśnieniem 0,2 mmHg;

2-[3-chloro-4-(2-tienoil)fenilo]-2-metylomalonian dwuetylu, o temperaturze wrzenia 225—235°C, pod ciśnieniem 0,6—0,8 mmHg;

2-metylo-2-[p-(5-metylo-2-tienoil)fenilo]malonian dwuetylu, o temperaturze wrzenia 235—240°C, pod ciśnieniem 1 mm Hg;

2-metylo-2-[p-2-naftoil)fenilo]malonian dwuetylu; 2-metylo-2-[p-(pirydylo-3-karbonilo)fenilo]malonian dwuetylu;

2-etylo-2-[p-(2-tienoil)fenilo]malonian dwuetylu, o temperaturze wrzenia 175—199°C, pod ciśnieniem 0,1 mm Hg;

2-alkilo-2-[p-(2-tienoil)fenilo]malonian dwuetylu o temperaturze 215—220°C, pod ciśnieniem 0,2 mm Hg;

Przykład VI. Mieszaninę 30,3 części 2-metylo-

2-[p-(2-tienoilo)fenylo]malonianu dwuetylu i 200 części 5% roztworu wodorotlenku sodu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszając, ochłodzono. Całość odsączono i oddzielono warstwą wodną. Warstwę wodną przemyto benzenem, zakwaszono roztworem stężonego kwasu solnego i mieszano w ciągu 15 minut. Produkt ekstrahowano chloroformem. Ekstrakt przemyto wodą, suszono, odsączono i odparowano. Pozostałość oleistą dwukrotnie rozcierano w eterze naftowym. Stały produkt odsączono i dwukrotnie krystalizowano z acetonitrylu, najpierw w temperaturze -20°C i następnie w temperaturze 0°C otrzymując kwas p-(tienoilo)- α -metylofenylooctowy, o temperaturze topnienia $124,3^{\circ}\text{C}$.

Sposobem opisanym w Przykładzie VI stosując w miejsce 2-metylo-2-[p-/tienoilo]fenylo]malonianu dwuetylu równoważną ilość odpowiedniego aroilo-fenylo]malonianu dwuetylu otrzymano następujące związki:

kwas 3-chloro-4-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctowy, o temperaturze topnienia $82,5^{\circ}\text{C}$;

kwas p-/5-metylotienoilo-2/- α -metylofenylooctowy o temperaturze topnienia $93,7^{\circ}\text{C}$;

kwas 2-[p-/2-tienoilo/fenylo]masłowy, o temperaturze topnienia $122,8^{\circ}\text{C}$;

kwas 2-[p-/tienoilo/fenylo]-4-pentenowy o temperaturze topnienia $117,1^{\circ}\text{C}$;

kwas 3-metylo-4-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctowy, o temperaturze topnienia $100,2^{\circ}\text{C}$;

Przykład VII. Aroilomalonianu dwuetylu otrzymywano sposobem opisanym w Przykładzie V z tą różnicą, że jako substraty stosowano równoważną ilość odpowiedniego ketonu p-fluorofenyloarylowego i równoważną ilość odpowiedniego malonianu dwuetylu, a następnie z otrzymanymi aroilomalonianami dwuetylu postępowano sposobem opisanym w Przykładzie VI otrzymując następujące związki:

Kwas p-/2-naftoilo/- α -etylofenylooctowy

Kwas p-/5-metylotienoilo-2/- α -etylofenylooctowy

Kwas p-/3-pirydylokarbonylo/- α -etylofenylooctowy

Kwas p-/3-pirydylokarbonylo/- α -alilofenylooctowy

Kwas p-/5-metylo-2-tienoilo/- α -alilofenylooctowy

Kwas p-/2-naftoilo/- α -alilofenylooctowy.

Przykład VIII. 60 części 2-metylo-2-[p-/3-pirydylokarbonylo/-fenylo]malonianu dwuetylu (pozostałość z poprzedniej reakcji) destylowano, otrzymując około 20,3 części p-/3-pirydylokarbonylo/- α -metylofenylooctanu etylu, o temperaturze wrzenia $235-244^{\circ}\text{C}$, pod ciśnieniem 3 mm Hg.

Mieszaninę reakcyjną 10 części p-/3-pirydylokarbonylo/- α -metylofenylooctanu etylu i 50 części 4% roztworu wodorotlenku sodu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc, w temperaturze pokojowej.

Całość ekstrahowano eterem. Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną zakwaszono roztworem kwasu solnego. Wytrącony produkt odsączono, przemyto eterem i zawieszono w acetonie. Zawiesinę zakwaszono nadmiarem propanolu-2,

uprzednio nasyconego gazowym chlorowodorem. Otrzymaną sól przemyto acetonem i suszono otrzymując chlorowodorek kwasu p-/3-pirydylokarbonylo/- α -metylofenylooctowego, o temperaturze topnienia 210°C .

Przykład IX. Mieszaninę 5,2 części kwasu p-/2-tienoilo/- α -metylo-fenylooctowego, 40 części absolutnego etanolu i 0,5 części roztworu kwasu solnego mieszano w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowano i pozostałość rozpuszczono w eterze. Eterowy roztwór wytrząsano z wodnym roztworem ługu, oddzielono i dwukrotnie wytrząsano z wodą. Eterową warstwę osuszono, przesączono i odparowano uzyskując ester etylowy kwasu p-/tienoilo/- α -metylofenylooctowego (jako pozostałość).

Powtarzając reakcję estryfikacji opisane powyżej przy użyciu równoważnych ilości odpowiedniego aroilo-fenylooctowego otrzymano następujące estry o ogólnym wzorze 1 (p-/2-tienoilo/- α -alilofenylooctan etylu, p/2-tienoilo/- α -etylofenylooctan etylu, n-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctan etylu, p-/2-naftoilo/- α -metylofenylooctan etylu, p-/5-metylo-2-tienoilo/- α -metylofenylooctan etylu i 3-chloro-4-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctan etylu.

Przykład X. Do mieszaniny 5,2 części kwasu p-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctowego w 50 częściach suchego amidu kwasu heksametylofosforowego dodano mieszając 0,86 części i 55,3% zawiesiny wodorotlenku sodowego i mieszano jeszcze w ciągu 1,5 godziny. Następnie dodano 3,26 części bromku oktylu i 0,01 części jodku potasowego. Po zakończeniu dodawania mieszano jeszcze w ciągu 18 godzin, w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylano do benzenu i całość wytrząsano kolejno dwukrotnie z wodą, dwukrotnie z roztworem wodorotlenku sodowego i dwukrotnie z wodą. Organiczną warstwę suszono, przesączono i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w eterze i mieszano z węglem aktywnym. Węgiel odsączono i przesącz ponownie odparowano. Pozostałość oczyszczono w kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazalem przy użyciu chloroformu. Oczyszczone frakcje zebrano, rozpuszczalnik odparowano i otrzymano jako pozostałość p-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctan etylu.

Powtarzając estryfikację opisaną powyżej przy użyciu równoważnych ilości odpowiedniego kwasu aroilo-fenylooctowego i odpowiedniego halogenku alkilu otrzymano następujące estry o ogólnym wzorze 1: p/2-tienoilo/- α -alkilofenylooctan propylu, p-/2-tienoilo/- α -etylofenylooctan butylu, m-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctan oktylu, p-/2-naftoilo/- α -metylofenylooctan propylu i 3-chloro-4-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctan pentylu.

Przykład XI. Mieszaninę 1 części wodorotlenku sodowego w 96 częściach propanolu 2, ogrzewano do temperatury wrzenia i mieszano, aż do uzyskania homogenicznej mieszaniny. Następnie dodano 6,25 części kwasu p-/2-tienoilo/- α -metylofenylooctowego i całość mieszano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny. Do mieszaniny dodano

0,5 części wagowych węgla aktywowanego i przesączono przez ziemię okrzemkową. Przesącz mieszało w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, produkt odsączono i suszono nad chlorkiem wapnia, pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 70°C i otrzymano sól sodową kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego o temperaturze topnienia 187,4°C.

Do mieszaniny 28,2 części soli sodowej kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego i 250 części amidu kwasu heksametylofosforowego dodano mieszając 56,8 części jodku metylu w temperaturze pokojowej (reakcja nieznacznie egzotermiczna). Całość mieszało w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylano do 1000 części wody i produkt trzykrotnie ekstrahowano 140 częściami wagowymi eteru dwuizopropylowego. Połączone ekstrakty przemyto 200 częściami wody, suszono i odparowano. Pozostałość krystalizowano z 35 części eteru dwuizopropylowego w temperaturze 0°C, przemyto zimnym eterem i po wysuszeniu otrzymano ester metylowy kwasu p-2-tienoilo/-metylofenylooctowego o temperaturze topnienia 62°C.

Powtarzając sposób postępowania opisany powyżej i zastępując jodek metylu równoważną ilością 1-bromopropanu otrzymano ester propylowy kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego w postaci żółtego oleju.

Przykład XII. 1,3 części 78% zawiesiny wodoru sodowego trzykrotnie rozproszono w bezwodnym benzenie, który za każdym razem dekantowano. Następnie dodano 75 części amidu kwasu heksametylofosforowego, a następnie 10,4 części kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego. Mieszaninę ogrzewano do temperatury 50°C i gdy reakcja zakończyła się (powstawanie soli sodowej), mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej. Dodano 7 części wagowych N-2-chloroetylo/-N,N-dwumetyloaminy i mieszało w ciągu 18 godzin w temperaturze 50°C.

Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i ekstrahowano 240 częściami benzenu. Organiczną warstwę przemyto kolejno 100 częściami wody, rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego i ponownie 100 częściami wody, suszono, przesączono i odparowano. Pozostałość dwukrotnie oczyszczano w kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazalem przy użyciu, za pierwszym razem chloroformu, a następnie mieszaniny chloroformu zawierającego 5% metanolu jako eluentu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość przeprowadzono w szczawian w propanolu-2. Surową sól odsączono i krystalizowano w propanolu-2 (węgiel aktywowany) w temperaturze -20°C i otrzymano szczawian p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctanu 2-(dwumetyloamino)etylu, o temperaturze topnienia 117,4°C.

Powtarzając estyfikację opisaną powyżej i zastępując N-2-chloroetylo/-N,N-dwumetyloaminę równoważną ilością N-3-chloropropyl/-N,N-dwumetyloaminy lub N-2-chloroetylo/-N,N-dwumetyloaminy otrzymano następujące związki: szczawian p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctanu 3-(dwumetyloamino)propylu o temperaturze topnienia 135–145°C i chlorowodorek estru 2-(dwumetyloamino)etylowego

kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego, o temperaturze topnienia 126,4°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 4,27 części dwuizopropylamidku litu i 50 części tetrahydrofuranu ochłodzono do temperatury -78°C. Następnie dodano 10,4 części 2-/p-2-tienoilo/-fenylooctanu metylu i mieszało w ciągu 40 minut. 6,25 części jodku metylu rozpuszczonego w 2,15 częściach amidu kwasu heksametylofosforowego dodano w temperaturze -78° do tej mieszaniny, którą mieszało następnie w ciągu 1 godziny i pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej. Całość wylano do wody i uzyskaną mieszaninę ekstrahowano eterem dwuizopropylowym. Organiczną warstwę przemyto wodą, suszono i odparowano. Pozostałość krystalizowano z eteru dwuizopropylowego w temperaturze 0°C i uzyskano p-2-tienoilo/-α-metylofenylo-octan metylu.

Przykład XIV. Do mieszaniny 20 części kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego i 9,3 części (-)-α-metylobenzyloaminy w 200 częściach etanolu dodano mieszając 50 części wody. Wytrąconą sól odsączono i krystalizowano z mieszaniny etanolu i wody w stosunku objętościowym 10:2, uzyskując surową sól. Tę sól kilkakrotnie krystalizowano z mieszaniny etanolu i wody w stosunku objętościowym 10:2, aż do uzyskania stałej skręcalności. Otrzymano α-metylobenzyloaminę kwasu (-)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego, o temperaturze topnienia 170,5°C, $[\alpha]_D^{25} 1,98\%$ MeOH/ = -13,74°.

1,5 części soli α-metylobenzyloaminy z kwasem (-)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowym rozproszono w wodzie i zakwaszono kwasem solnym. Produkt ekstrahowano eterem i organiczną warstwę przemyto wodą, suszono oraz odparowano. Oleistą pozostałość rozarto z eterem naftowym. Stały produkt odsączono i suszono w temperaturze 50°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano kwas (+)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowy. $[\alpha]_D^{25} 1\%$ w MeOH/ = +44,5°.

Przykład XV. Do mieszaniny 30 części kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego i 14 części (+)-α-metylobenzyloaminy w 200 częściach etanolu mieszając dodano 50 części wody. Wytrąconą sól odsączono i krystalizowano z mieszaniny etanolu i wody w stosunku objętościowym 10:2 uzyskując surową sól. Tę sól krystalizowano kilkakrotnie z mieszaniny etanolu i wody w stosunku objętościowym 10:2, aż do uzyskania stałej skręcalności. Otrzymano sól α-metylobenzyloaminy z kwasem (+)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowym, o temperaturze topnienia 171,1°C, $[\alpha]_D^{25} 2,02\%$ MeOH/ = +13,55°.

1 część soli α-metylobenzyloaminy i kwasu (+)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego i rozproszono w wodzie i zakwaszono kwasem solnym. Produkt ekstrahowano eterem i organiczną warstwę przemyto wodą, suszono, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość krystalizowano po roztrąceniu z eterem naftowym. Stały produkt odsączono i suszono w temperaturze 50°C, pod zmniejszonym ciśnieniem,

Otrzymano kwas (—)-p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowy o $[\alpha]_D^{20}$ 1% MeOH/ = 45,6°.

Związki o wzorze ogólnym 1 są użytecznymi środkami przeciw stanom zapalnym, a ich aktywność potwierdzają testy z HOAc na wywołanie spazmów i/lub z bakteriami grzybicznymi (*wycobacterium butyricum*). Stwierdzono, że badane w tych testach związki, otrzymane sposobem według wynalazku, wykazują silne działanie przeciw spazmom wywoływanym przez bakterie grzybicze u szczurów.

Zgodnie z testem na spazmy wywoływane przez kwas octowy, wstrzykiwano dootrzewnowo 0,5 ml roztworu 1% kwasu octowego samicom szczurów Wister (ciężar 100 ± 5 g) nie karmionych w ciągu nocy. Szczurom, u których w ciągu pierwszych 10 minut od wstrzyknięcia kwasu octowego wystąpiło co najmniej 10 skurczów podawano po upływie następnych 5 minut dożołądkowo badany związek ewentualnie z odpowiednim nośnikiem dla którego prowadzono próbę kontrolną. Przez okres 15 minut między 45 a 60 minutą po podaniu dożołądkowo dawki leku określano liczbę skurczów tj. ruchów tylnych kończyn do tyłu. Każdą dawkę leku badano co najmniej na trzech szczurach. Stwierdzono występowanie znacznego wpływu leku jeżeli liczba skurczów w doświadczalnym, 15 minutowym okresie badania wynosiła poniżej 15, to znaczy wyraźnie różniła się ($P < 0,05$) od wyniku w próbie kontrolnej.

Podane poniżej wyniki wskazują najmniejszą skuteczną dawkę dożołądkową wyrażoną jako ED_{50} (mg/kg masy ciała) dla wybranego związku A to jest kwasu p-2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego w porównaniu z odpowiednim związkiem fenylowym B to jest kwasem p-benzoilo/-α-metylofenylooctowym w przeliczeniu na podstawę, którą jest 15 skurczów jednego zwierzęcia w badanym okresie. W tych warunkach doświadczalnych pierwszy związek jest 15 razy bardziej aktywny od drugiego.

Związek	Dawka żołądkowa ED_{50} /mg/kg	Stosunek aktywności
A	0,08	1
B	1,25	1/16

W próbie z bakteriami grzybicznymi, wywołującymi zapalenie stawów, samcom szczurów Wister (ciężar ciała 235 ± 15 g) wstrzykiwano podskórnie do ogona 0,05 ml oleistej zawiesiny bakterii grzybiczych. W dniu wstrzyknięcia i po upływie dwóch tygodni mierzono łapy i średnicę stawów tylnych kończyn. Szczury z rozwiniętym zapaleniem stawów to jest o znacznie powiększonych łapach i średnicach stawów badano na działanie leku.

Grupom trzech oddzielnie zamkniętych w klatkach szczurów podano w ciągu 14 kolejnych dni badany lek zmieszany w różnych stężeniach ze sproszkowanym pożywieniem. Po okresie leczenia ponownie mierzono średnicę tylnych kończyn i oceniano efekt działania leku przez porównanie stopnia końcowego obrzmienia u zwierząt leczonych i zwierząt próby kontrolnej.

Poniższe wyniki podają najmniejszą skuteczną dawkę powyższego związku A w porównaniu z odpowiednią dawką odpowiedniego związku fenylowego B. W warunkach doświadczenia związek A jest silnym środkiem przeciw zapaleniu stawów u szczurów, wywołanym przez bakterie grzybicze i wykazują przy tym 16 razy większą aktywność niż związek B.

Związek	Najmniejsza skuteczna dawka	Stosunek aktywności
A	0,63	1
B	10,0	1/16

W poniższej tabeli podano wyniki prób dla niektórych związków o wzorze ogólnym 1, przykładowo wykazujące ich działanie przeciw stanom zapalnym.

Grupa ArCO	R	R ₂	R ₃	Y	Test na spazmy u szczurów ED_{50} w mg/kg	Test z bakteriami grzybicznymi; sku- teczna dawka w mg/kg
1	2	3	4	5	6	7
p-2-tienoilowa	Cl	metyl	H	OH	1,25	1,25
p-3-pirydylokarbonylowa/	H	metyl	H	OH	2,5	2,5
p-5-metylo-2-tienoilowa/	H	metyl	H	OH	1,25	5,0
p-2-naftoilowa/	H	metyl	H	OH	1,25	10,0
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	OH	1,25	—
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	OC ₂ H ₅	0,31	—
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	OC ₈ H ₁₇	0,63	—
p-2-tienoilowa/	H	etyl	H	OH	0,63	—
p-2-tienoilowa/	H	allil	H	OH	1,25	10,0
p-2-tienoilowa/ (+)	H	metyl	H	OH	0,31	2,5
p-2-tienoilowa/ (—)	H	metyl	H	OH	5,0	—
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	O-/OH ₂ / ₃ -N/OH ₃ / ₂	0,16	2,5
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	O-/CH ₂ / ₂ -N/C ₂ H ₅ / ₂	0,04	2,5
p-2-tienoilowa/	Me	metyl	H	OH	5,0	10,0
p-2-tienoilowa/	H	metyl	Me	OH	0,31	10,0
p-2-tienoilowa/	H	metyl	H	O-/CH ₂ / ₂ -N/CH ₃ / ₂	0,08	2,5
p-5-chloro-2-tienoilowa/	H	metyl	H	OH	0,63	5,0
m-2-tienoilowa	H	H	H	OH	10,0	1,25

Podobnie, jak to już wykazano dla innych środków przeciw stanom zapalnym, związki o wzorze ogólnym 1 zmniejszają skupianie się płytek krwi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych aroilowych pochodnych kwasu fenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym ugrupowanie ArCO- oznacza grupę aroilową, w której grupa funkcyjna Ar oznacza grupę tienylową-2, niższą grupę 5-alkilotienylową-2, 5-chlorowcotienylową-2, naftylową-2 lub pirydyłową-3, przy czym ugrupowanie ArCO- znajduje się w położeniu meta lub para w stosunku do funkcyjnej grupy karboksylowej kwasu octowego, R, oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, z tym, że gdy R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, wówczas ugrupowanie ArCO- znajduje się w pozycji para oraz, że gdy R oznacza atom chlorowca, wówczas Ar oznacza grupę tienylową-2, niższą grupę 5-alkilotienylową-2 lub grupę 5-chlorowcotienylową-2, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alilową lub niższą grupę alkilową, R₃ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, z tym, że gdy R₃ oznacza niższą grupę alkilową wówczas R₂ oznacza niższą grupę alkilową, Y oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1-8 atomach węgla lub grupę dwu/niższą/alkilamino/niższą/alkoksylową, ewentualnie w postaci soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie, korzystnie w środowisku alkalicznym otrzymując związek o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie w związku z tym grupę OH w grupie karboksylowej estryfikuje się znanym sposobem otrzymując związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₄ oznacza grupę alkilową lub dwu/niższą/alkilamino/niższą/alkilową oraz ewentualnie przeprowadza się alkilowanie przy atomie węgla w pozycji α otrzymując związek o wzorze ogólnym 1, w którym Ar, R, R₂, R₃ i Y mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie związek ten przeprowadza się w sól, ewentualnie rozdziela na (+) i (-) stereoisomery znanym sposobem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie estryfikuje się alkoholem o wzorze ogólnym R₄OH, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w postaci soli, estryfikuje się halogenkiem alkilu o wzorze R₄X, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę (+) i (-) postaci kwasu p-/2-tienoilo-

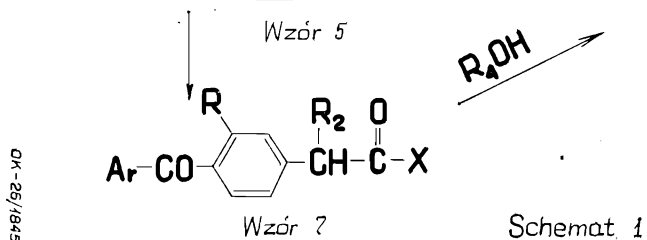
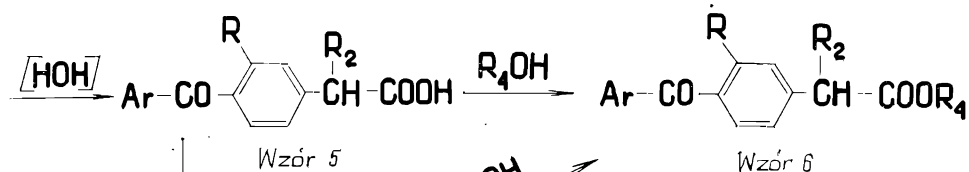
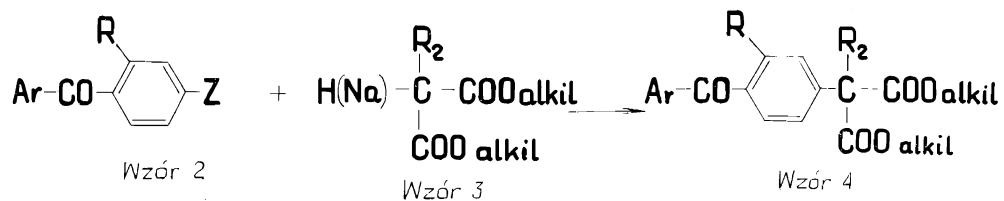
hydroatropowego rozdziela się przy użyciu (-)-α-metylobenzyloaminy w celu otrzymania kwasu (+)-p-/2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę (+) i (-) postaci kwasu p-/2-tienoilo/-hydroatropowego rozdziela się przy użyciu (+)-α-metylobenzyloaminy w celu otrzymania kwasu (-)-p-/2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego.

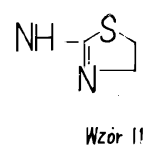
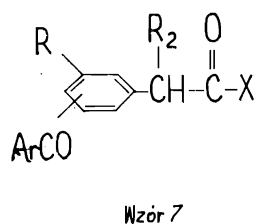
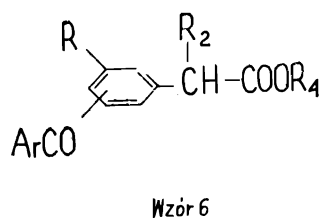
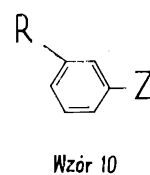
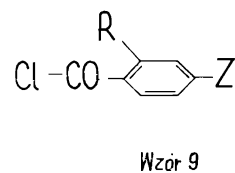
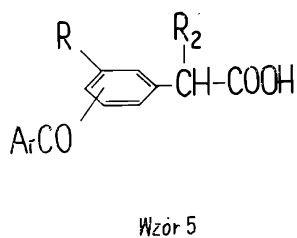
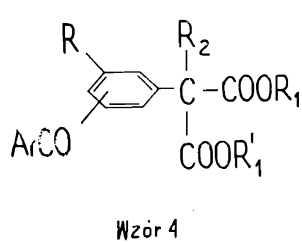
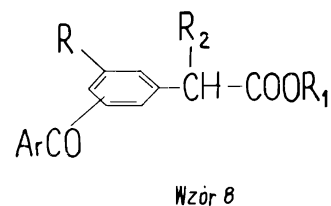
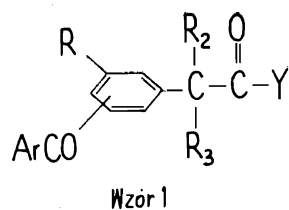
6. Sposób wytwarzania nowych aroilowych pochodnych kwasu fenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym ugrupowanie ArCO- oznacza grupę aroilową, w której grupa funkcyjna Ar oznacza grupę tienylową-2, niższą grupę 5-alkilotienylową-2, 5-chlorowcotienylową-2, naftylową-2 lub pirydyłową-3, przy czym ugrupowanie ArCO- znajduje się w położeniu meta lub para w stosunku do funkcyjnej grupy karboksylowej kwasu octowego, R, oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, z tym, że gdy R oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, wówczas ugrupowanie ArCO- znajduje się w pozycji para oraz, że gdy R oznacza atom chlorowca, wówczas Ar oznacza grupę tienylową-2, niższą grupę 5-alkilotienylową-2 lub grupę 5-chlorowcotienylową-2, R₂ oznacza atom wodoru, grupę alilową lub niższą grupę alkilową, R₃ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, z tym, że R₃ oznacza niższą grupę alkilową, wówczas R₂ oznacza niższą grupę alkilową, Y oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1-8 atomach węgla lub grupę dwu/niższą/alkilamino/niższą/alkoksylową, ewentualnie w postaci soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie, korzystnie w środowisku alkalicznym otrzymując związek o wzorze ogólnym 5, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie w związku z tym grupę OH w grupie karboksylowej przeprowadza się w halogenek kwasowy o wzorze ogólnym 7, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, po czym wymienia się atom chlorowca na grupę OR₄, ewentualnie przeprowadza się alkilowanie przy atomie węgla w pozycji α znanym sposobem, otrzymując związek o wzorze ogólnym 1, w którym Ar, R, R₂, R₃ i Y mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie związek ten przeprowadza się w sól i ewentualnie rozdziela na (+) i (-) stereoisomery znanym sposobem.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 7, w którym Ar, R i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z alkoholem o wzorze R₄OH, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że sól sodową kwasu p-/2-tienoilo/hydroatropowego poddaje się reakcji z N-/2-chloroetylo/-N,N-dwumetyloaminą, a następnie wytwarza się sól szczawianową produktu reakcji otrzymując szczawian estru 2-/dwumetyloamino/etylowego kwasu p-/2-tienoilo/-α-metylofenylooctowego.



OK-25/18456



CZYTELNIA