



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.X.1964 (P 105 998)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 26.VI.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP

UKD

CO7C
59/26

Twórca wynalazku: Edward Jethro Cragoe, Jr.

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

**Sposób wytwarzania kwasów (4-acylofenoksy)-octowych
zawierających grupę sulfinyłową lub sulfonyłową w pozycji
3 rodnika acylowego**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów (4-acylofenoksy)-octowych zawierających w pozycji 3 rodnika acylowego grupę sulfinyłową lub sulfonyłową, oraz nietoksycznych, farmakologicznie tolerowanych soli addycyjnych tych kwasów. Związki te są aktywnymi środkami moczopędnymi, przy czym toksyczne efekty uboczne nie występują wcale lub tylko w niewielkim stopniu.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alkil na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, heksyl itp., niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. 2,2,2-trójtłuroetyl, 2,2,2-trójtłuroizopropyl itp., cykloalkil o 3—6 atomach węgla w pierścieniu np. cyklopentyl, cykloheksyl itp., cykloalkiloalkil o 3—5 atomach węgla w pierścieniu np. cyklopropylo-
metyl, cyklobutylo-
metyl, cyklopentyloetyl itp., grupę o wzorze 2, w którym X¹ oznacza wodór, chlorowec, niższy alkil, grupę trójtłuro-
metylową, niższą grupę alkoksylową, karboksylową lub niższą grupę alkilosulfonyłową np. metylosulfonyłową, lub grupę o wzorze 3, w którym X¹ ma znaczenie wyżej podane; R¹ oznacza wodór lub niższy alkil np. metyl, etyl, izopropyl, butyl itp., X oznacza wodór, chlorowec, grupę trójtłuro-
metylową, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, przy czym podstawione przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego dwa rodniki X mogą być połączone i tworzyć łańcuch 1,3-butadie-

2

nylenowy (—CH=CH—CH=CH—); Z oznacza grupę —SO—R² lub —SO₂—R², w których R² oznacza niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, heksyl itp., podstawiony niższy alkil np. niższy alkoksylalkil jak 2-metoksyletyl, 2-amino-2-karboksylalkil np. 2-amino-2-karboksyletyl, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. 3-chloropropyl, 3,3,3-trójtłuropropyl itp., alkoksylkarbonyloalkil np. metoksylkarbonylo-
metyl (CH₃OCOCH₂—), etoksylkarbonyloalkil itp., niższy alkil podstawiony grupą karboksylową (np. —CH₂COOH), cykloalkil np. cyklopentyl, cykloheksyl itp., cykloalkiloalkil np. cyklopentyloetyl, cykloheksyloetyl itp., fenyl, podstawiony fenyl np. o wzorze 4, w którym X² oznacza chlorowec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową podstawioną grupę trójtłuro-
metylową, grupę karboksylową, grupę alkilosulfonyłową np. metylosulfonyłową itp., niższy alkil podstawiony rodnikiem fenyłowym, gdzie niższy alkil oznacza niższy łańcuch alkilenowy o 1—5 atomach węgla np. benzyl, fenyloetyl itp., niższy alkil podstawiony rodnikiem fenyłowym np. o wzorze 5, w którym X² ma znaczenie wyżej podane, o wzorze 6, w którym R, R¹ i X mają znaczenie wyżej podane, lub o wzorze —C_nH_{2n}—Z, w którym Z ma znaczenie wyżej podane, przy czym m oznacza wszędzie liczbę całkowitą 1—4, a n = 1.

Według wynalazku korzystnie wytwarza się związki o wzorze 7, w którym R oznacza niższy

alkil lub niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, R^1 oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowec lub metyl, a także dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy ($-\text{CH}=\text{CH}-$), Z oznacza grupę $-\text{SO}-R^2$ lub $-\text{SO}_2-R^2$, w których R^2 oznacza niższy alkil, a m oznacza liczbę całkowitą 1—4.

Sposób według wynalazku polega na utlenianiu odpowiednich tiozwiązków o wzorze 8, w którym R , R^1 , R^2 , X , m i n mają wyżej podane znaczenie. Reakcje te prowadzi się zasadniczo w dwóch etapach, z których w pierwszym otrzymuje się związek sulfinyłowy, a w drugim — sulfonyłowy. Proces ten przebiega według schematu 1, w którym R , R^1 , R^2 , X , m i n mają znaczenie wyżej podane.

Stwierdzono, że szczególnie odpowiednim i wydajnym utleniaczem w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku jest nadtlenuk wodoru; stwierdzono jednak również, że stosunek nadtlenuku wodoru do tiozwiązku w roztworze musi być ściśle kontrolowany. Na przykład w przypadku stosowania równomolowych ilości nadtlenuku wodoru i tiozwiązku otrzymuje się głównie pochodny związek sulfinyłowy natomiast stosując co najmniej 2 mole nadtlenuku wodoru na 1 mol tiozwiązku, otrzymuje się pochodny związek sulfonyłowy.

Pożądane wyniki uzyskuje się zasadniczo przy zastosowaniu jakiegokolwiek rozpuszczalnika obojętnego, w którym rozpuszczają się substancje reagujące. Wytworzony związek sulfinyłowy i sulfonyłowy otrzymuje się na ogół w postaci białej stałej substancji, którą ewentualnie oczyszcza się drogą krystalizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład alkoholu izopropylowego, acetonitrylu czy chlorku butylu.

Stosowane jako reagenty w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku związki o wzorze 8, w którym R , R^1 , R^2 , X , m i n mają znaczenie wyżej podane, wytwarza się wieloma sposobami. Jeden z nich polega na reakcji kwasu {4-[2-(dwupodstawionego-aminometylu) - acylo]-fenoksy}-octowego z merkaptanem, siarkowodorem lub z ich solami w obecności kwaśnego węglanu sodowego według reakcji przedstawionej na rysunku jako schemat 2, w którym R , X , m i n mają znaczenie wyżej podane, R^2 oznacza niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, heksyl itp., podstawiony niższy alkil np. niższy alkoksylalkil jak 2-metoksyetyl, 2-amino-2-karboksylalkil np. 2-amino-2-karboksyetyl, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. 3-chloropropyl, 3,3,3-trójfluoropropyl itp., alkoksylkarbonyloalkil np. metoksylkarbonylometyl ($\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$), etoksylkarbonyloalkil itp., niższy alkil podstawiony grupą karboksylową (np. $-\text{CH}_2\text{COOH}$), cykloalkil np. cyklopentyl, cykloheksyl itp., cykloalkiloalkil np. cyklopentylometyl, cykloheksylometyl itp., fenyl, podstawiony fenyl np. o wzorze 4, w którym X^2 oznacza chlorowec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową podstawioną grupą trójfluorometylową, grupę karboksylową, niższą alkilosulfonyłową np. metylosulfonyłową itp., niższy alkil

podstawiony rodnikiem fenyłowym, gdzie niższy alkil oznacza niższy łańcuch alkilenowy o 1—5 atomach węgla np. benzyl, fenyloetyl itp., niższy alkil podstawiony rodnikiem fenyłowym np. o wzorze 5, w którym X^2 ma znaczenie wyżej podane, R^3 oznacza niższy alkil np. metyl, etyl itp., albo dwa rodniki R^3 są połączone z atomem azotu, z którym są związane tworząc rodnik heterocykliczny np. piperidynowy, m oznacza wszędzie liczbę całkowitą 1—4, a $n=1$.

Drugi sposób wytwarzania związków o wzorze 8 polega na reakcji kwasu [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowego z merkaptanem według schematu 3, w którym R , R^1 , R^2 , X , m i n mają znaczenie podane bezpośrednio powyżej. Temperatura i rodzaj rozpuszczalnika zasadniczo nie są istotne tak, że syntezy te prowadzi się przy użyciu jakiegokolwiek rozpuszczalnika w temperaturze otoczenia lub wyższej. Na ogół korzystnie jest prowadzić proces w środowisku wodnym w obecności słabej zasady, np. kwaśnego węglanu sodowego, a następnie zakwasić mieszaninę w celu wyosobnienia tiozwiązku. Po ochłodzeniu mieszaniny wyosabnia się produkt, zwykle w postaci substancji stałej.

W przypadku stosowania w którymś z powyższych procesów dwutioli o wzorze $\text{HS}-\text{Y}-\text{SH}$ otrzymuje się związki o wzorze 9, w którym Y oznacza resztę alkilenową o wzorze $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$ a R , R^1 , X , m i n mają znaczenie wyżej podane.

Zastępując merkaptan $R^2\text{SH}$ w którymś z powyższych procesów siarkowodorem lub kwaśnym siarczkiem sodowym NaHS , otrzymuje się związek o wzorze 10, w którym R , R^1 , X , m i n mają znaczenie wyżej podane.

W wyniku syntezy tiozwiązków o wzorze 8 otrzymuje się mieszaninę racemiczną, podczas gdy siarczki o wzorach 9 i 10 otrzymuje się w postaci mieszanin izomerów racemicznych i mezomerycznych. Mieszaniny te utlenia się do odpowiednich związków sulfinyłowych i sulfonyłowych, a następnie wyosabnia lub rozdziela znanymi metodami otrzymując czyste izomery, albo najpierw rozdziela się je na czyste izomery, a następnie utlenia do odpowiednich związków sulfinyłowych i sulfonyłowych.

Problem izomerów komplikuje się przy wytwarzaniu związków sulfinyłowych, ponieważ powstaje nowy ośrodek asymetryczny i liczba możliwych izomerów wzrasta. Rozdzielenia tych izomerów dokonuje się jednak znanymi sposobami. Dotyczy to częściej spotykanej sytuacji, kiedy podstawniki R^1 są identyczne. W przypadku związków, w których podstawniki R^1 są różne, liczba możliwych izomerów jest większa.

Zakres niniejszego wynalazku obejmuje również sposób wytwarzania soli addycyjnych kwasów fenoksyoctowych na drodze reakcji tych kwasów z zasadą zawierającą nietoksyczny i tolerowany farmakologicznie kation. Odpowiednimi zasadami są zatem wodorotlenki, węglany itp. metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, amoniak, pierwszo- i trzeciorzędowe aminy, takie jak monoalkiloaminy, dwualkiloaminy, trójalkiloaminy, heterocykliczne aminy zawierające azot np. pi-

perydyna. Wytworzone sole addycyjne pełnią funkcję taką jak odpowiednie kwasy fenoksyoctowe, przy czym liczba tych soli ograniczona jest wyłącznie warunkiem, by zasady stosowane przy wytwarzaniu soli były nietoksyczne i fizjologicznie tolerowane.

Poniższe przykłady objaśniają sposób wytwarzania kwasów [4-(acylo)-fenoksy]-octowych zawierających w pozycji 3 rodnika acylowego grupę sulfinylową lub sulfonylową.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylo - sulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.

A. W 5-litrowej okrągłodennej czteroszyjnej kolbie, wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i dwa wkraplacze, umieszcza się 400 g (2,45 mola) 2,3-dwuchlorofenolu, po czym dodaje się 400 ml metanolu i 245 ml (2,45 mola) 10N wodorotlenku sodowego. Temperatura wzrasta do 55°C. Ogrzewając tę mieszaninę do temperatury 80°–85°C w łaźni parowej, umieszcza się w jednym wkraplaczu 615 ml (6,15 mola) 10N wodorotlenku sodowego, a w drugim 816 ml (10,90 g — 8,6 mola) siarczanu dwumetylowego. W ciągu następnych 3,5 godzin, mieszając całość, wkrapla się równocześnie oba związki, po czym kontynuuje się ogrzewanie i mieszanie przez dalszą godzinę. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się 600 ml wody, odsącza się zestalony olej i rozpuszcza się go w 500 ml eteru. Przesącz ekstrahuje się 400 ml eteru, a następnie suszy się połączone roztwory eterowe nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru i wysuszeniu osadu w eksyktorze próżniowym nad pięciotlenkiem fosforu, otrzymuje się 428 g (98%) 2,3-dwuchloroanizolu o temperaturze topnienia 32°–33°C.

B. W czteroszyjnej kolbie wyposażonej w mieszadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną (z rurką zawierającą chlorek wapnia) i rurkę Goocha połączoną z 250 ml kolbą Erlenmeyera, zawierającą 160 g (1,2 mola) bezwodnego chlorku glinu, umieszcza się 128 g (1,2 mola) chlorku butyrylu, 197,7 g (1,11 mola) wytworzonego powyżej 2,3-dwuchloroanizolu i 400 ml dwusiarczku węgla. Ochładzając mieszaninę reakcyjną w kąpieli lodowej, dodaje się małymi porcjami chlorek glinu, mieszając całość w takim tempie, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 20°–25°C. Następnie usuwa się kąpiel lodową, a mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, przez następne 45 minut w kąpieli wodnej o temperaturze 55°C i wreszcie pozostawia się ją na noc w temperaturze pokojowej.

Do uzyskanej mieszaniny dodaje się 400 ml n-heptanu i 160 g (1,2 mola) chlorku glinu. Ustawia się chłodnicę do destylacji i mieszając ogrzewa się mieszaninę w kąpieli wodnej podgrzewanej przy pomocy łaźni parowej i oddestylowuje się dwusiarczek węgla. Następnie dodaje się dalsze 400 ml heptanu, ustawia się chłodnicę na oroszenie, mieszając mieszaninę ogrzewa się ją w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin i pozostawia do ochłodzenia. Heksan dekantuje się, a osad hydrolizuje dodając powoli roztwór 120 ml stężonego

kwasu solnego w 1500 ml wody. Drogą filtracji ssącej wyosabnia się brunatny osad, płucze się go dokładnie wodą i rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy ekstrahuje się dwukrotnie ogółem 2 litrami 5-procentowego wodorotlenku sodowego. Uzyskany ekstrakt miesza się z węglem odbarwiającym „Norite” w ilości około 10 g i przesącza przez ziemię okrzemkową „Super-cel”. Po zakwaszeniu strąca się jasnobrunatny osad, który wyosabnia się przez odsączenie, płucze wodą i suszy w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin.

Wysuszoną substancję rozpuszcza się w 1 litrze gorącego benzenu i usuwa się nierozpuszczalną substancję przez odsączenie. Po ochłodzeniu strąca się lekko zabarwiony osad, który rozpuszcza się w 750 ml gorącego benzenu, pozostawia się roztwór do osiągnięcia temperatury pokojowej, a następnie ochładza w chłodni do temperatury 10°C. Po odsączeniu otrzymuje się 203 g (85%) produktu o temperaturze topnienia 109°–110,5°C, który rozpuszcza się w 1500 ml gorącego benzenu, miesza się z węglem odbarwiającym „Norite” i odsącza. Po ochłodzeniu otrzymuje się 180 g (75%) białego stałego 2,3-dwuchloro-4-butyrylofenolu o temperaturze topnienia 109°–110°C.

Dla $C_{16}H_{16}Cl_2O_2$ wyliczono: C — 51,52%; H — 4,32%; Cl — 30,42%

Stwierdzono: C — 51,70%; H — 4,24%; Cl — 30,32%

C. W 1-litrowej okrągłodennej czteroszyjnej kolbie wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną (z rurką z chlorkiem wapnia) i wkraplacz, umieszcza się 100 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu, po czym dodaje się 10,3 g (0,215 mola) 53 procentowego roztworu wodoru sodowego w oleju mineralnym, uruchamia się mieszadło i w ciągu 30 minut wkrapla się roztwór 50 g (0,215 mola) 4-butyrylo-2,3-dwuchlorofenolu w 150 ml suchego 1,2-dwumetoksyetanu. Po przerwaniu wydzielania się gazu wkrapla się w ciągu 30 minut 35,9 g (0,215 mola) bromooctanu etylowego. Mieszaninę tę miesza się i ogrzewa w łaźni parowej w ciągu 3,5 godzin. Większą część 1,2-dwumetoksyetanu oddestylowuje się, po czym dodaje się 400 ml eteru i wodę w ilości wystarczającej do rozpuszczenia strąconego bromku sodowego. Warstwę eterową wyosabnia się, płucze wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Eter oddestylowuje się, a osad destyluje się w próżni zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 180°–195°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg. Po pewnym czasie destylat krystalizuje tworząc 64 g białego stałego (2,3-dwuchloro-4-butyrylofenoksy)-octanu etylowego o temperaturze topnienia 53°–54°C, która wzrasta do 55–56°C po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem w stosunku 1 : 5.

Dla $C_{16}H_{16}Cl_2O_4$ wyliczono: C — 52,68%; H — 5,05%; Cl — 22,22%

Stwierdzono: C — 52,79%; H — 5,03%; Cl — 22,07%

D. W 100 ml metanolu rozpuszcza się 30 g (0,095 mola) (2,3-dwuchloro-4-butyrylofenoksy)-octanu etylowego i dodaje się roztwór 13,2 g (0,2 mola) 85 procentowego wodorotlenku potasowego w 100 ml metanolu, po czym miesza się całość przez godzinę i oddestylowuje się metanol pod obniżonym

ciśnieniem. Osad rozpuszcza się w gorącej wodzie, a uzyskany roztwór ochładza się i zakwasza kwasem solnym, przy czym strąca się 26 g (95%) kwasu (2,3-dwuchloro-4-butyrylofenoksy)-octowego, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem w stosunku 1:3,6 topi się w temperaturze 110,5°—111,5°C. (Niekiedy wyosabia się dwupostaciową formę o temperaturze topnienia 100°—101°C).

Dla $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ wyliczono: C — 49,51%; H — 4,15%; Cl — 24,36%.

Stwierdzono: C — 49,81%; H — 4,22%; Cl — 24,40%.

E. W 100 ml okrągłej kolbie wyposażonej w rurkę wylotową odpowiednią do połączenia z aspiratorem wodnym, umieszcza się mieszaninę 5,20 g (0,0179 mola) kwasu (2,3-dwuchloro-4-butyrylofenoksy)-octowego, 0,63 g (0,072 mola) paraformaldehydu, 1,59 g (0,0195 mola) suchego chlorowodoru dwumetyloaminy i 4 krople kwasu octowego, po czym ogrzewa się tę mieszaninę na łaźni parowej w ciągu około 1,5 godziny, zmniejszając ciśnienie wewnętrzne w naczyniu do około 15 mm Hg co 15 minut na okres 1 minuty. Po ochłodzeniu mieszaniny i miareczkowaniu uzyskanego osadu eterem, otrzymuje się 5,8 g (85%) białego stałego chlorowodoru kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu tego chlorowodoru przez rozpuszczenie go w gorącym metanolu i stopniowe dodawanie eteru, produkt topi się w temperaturze 165°—167°C.

Dla $C_{15}H_{20}OCl_3NO_4$ wyliczono: C — 46,83%; H — 5,24%; Cl — 27,65%; N — 3,64%.

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

F. W roztworze 2,52 g (0,03 mola) kwaśnego węglanu sodowego w 150 ml wody rozpuszcza się 3,76 g (0,015 mola) chlorowodoru kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego. Uzyskany roztwór miesza się i w ciągu 15 minut wpuszcza się pod jego powierzchnię strumień gazowego merkaptanu metylu. Czynność tę kontynuuje się przez następne 1,5 godziny ogrzewając roztwór na łaźni parowej.

Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, zakwasza się ją wobec papierka Kongo dodając 6N kwas solny. Uzyskaną masę ekstrahuje się eterem, a połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się białą stałą substancję o temperaturze topnienia 82°—86°C, a po przekrystalizowaniu jej z mieszaniny benzenu z cykloheksanem otrzymuje się 15 g (86%) białych bryłek kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego o temperaturze topnienia 86°—89°C.

Dla $C_{14}H_{16}Cl_2O_4S$ wyliczono: C — 47,87%; H — 4,59%; S — 9,13%.

Stwierdzono: C — 48,13%; H — 4,56%; S — 9,07%.

G. W 25 ml kwasu octowego rozpuszcza się 6,22 g (0,01772 mola) kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego i do roztworu tego wkradla się roztwór 1,91 g (0,01861 mola) 33,2 procentowego nadtlenu wodoru w 5 ml

kwasu octowego. Uzyskaną bezbarwną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej, a po 17 godzinach steża do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem. Po rozpuszczeniu lepkiego osadu w 10 ml octanu etylowego i dodaniu 10 ml chloru butylu, otrzymuje się 4,90 g (75%) białego stałego kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego. Kwas ten po oczyszczeniu drogą trzykrotnego przekrystalizowania z mieszaniny acetonitrylu i chlorku butylu, topi się w temperaturze 123,5°—124,5°C.

Dla $C_{14}H_{16}Cl_2O_5S$ wyliczono: C — 45,79%; H — 4,39%; S — 8,73%; Cl — 19,31%.

Stwierdzono: C — 45,93%; H — 4,46%; S — 8,52%; Cl — 19,38%.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.

Do roztworu 5,97 g (0,017 mola) wytworzonego w przykładzie I kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego w 30 ml kwasu octowego wkradla się 33,2 procentowy wodny roztwór 5,23 g (0,051 mola) nadtlenu wodoru ochładzając mieszaninę. Uzyskany bezbarwny roztwór pozostawia się następnie w temperaturze pokojowej, a po 66 godzinach dolewa się powoli 250 ml wody do całkowitego strącenia osadu. Po wypłukaniu tego osadu wodą i wysuszeniu, otrzymuje się 5,46 g (84%) kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego o temperaturze topnienia 137°—140°C. Po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego otrzymuje się 5,34 g białych bryłek produktu o temperaturze topnienia 139,5°—140,5°C.

Dla $C_{14}H_{16}Cl_2O_6S$ wyliczono: C — 43,87%; H — 4,21%; S — 8,37%.

Stwierdzono: C — 43,68%; H — 4,21%; S — 8,49%.

Przykład III. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-sulfonylometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowego oraz kwasu 2,3 - dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-sulfonylometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowego.

A. Mieszaninę 1,92 g (0,005 mola) chlorowodoru kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego, kwaśnego węglanu sodowego i 40 ml wody ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 5 minut, po czym dodaje się 8,75 mg (0,005 mola) L-cysteiny $\cdot HCl \cdot H_2O$ w 10 ml wody i całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się powoli 6N kwas solny i tworząca się początkowo żywica rozpuszcza się. Dodaje się 20 ml stężonego kwasu solnego i ochładza mieszaninę. Po odsączeniu strąconego jasnego osadu i wysuszeniu go otrzymuje się 1,70 g (75%) kwasu {2,3 - dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-merkaptometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowego o temperaturze topnienia 188°—189°C.

Dla $C_{16}H_{20}Cl_3NO_6S$ wyliczono: C — 41,74%; H — 4,38%; Cl — 23,08%.

Stwierdzono: C — 41,85%; H — 4,50%; Cl — 22,88%.

B. Postępując jak w przykładzie IG, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy kwasem {2,3-dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-tiometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowym.

lo]-butyrylo]-fenoksy}-octowym, otrzymuje się kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-sulfinylometylo]-fenoksy]-octowy.

C. Postępując jak w przykładzie II, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy kwasem 2,3-dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo) - sulfinylometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowym, otrzymuje się kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-sulfonylometylo]-butyrylo]-fenoksy}-octowy.

Przykład IV. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[3-(2-karboksy-2-aminoetylo) - sulfinylopropionylo]-fenoksy}-octowego oraz kwasu {2,3-dwuchloro-4-[3-(2-karboksy-2-aminoetylo) - sulfonylopropionylo]-fenoksy}-octowego.

A. W wysuszonej strumieniem azotu 2-litrowej czteroszylnej kolbie z tworzywa sztucznego, wyposażonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę chłodzoną wodą, rurkę suszącą z chlorkiem wapnia oraz rurkę Goocha, umieszcza się 71 g (0,4 mola) 2,3-dwuchloroanizolu, 440 ml dwusiarczku węgla i 83 g (0,8 mola) chlorku acetylu, po czym w ciągu 10 minut wprowadza się przez rurkę Goocha 106 g (0,8 mola) sproszkowanego chlorku glinowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej i pozostawia na noc.

Następnie ogrzewa się mieszaninę w ciągu 1 godziny w temperaturze 55°C w kąpeli wodnej, ochładza do temperatury 25°C, dodaje się 53 g chlorku glinowego i ponownie ogrzewa w temperaturze 55°C w ciągu 1 godziny. Chłodnicę ustawia się na destylację pionową, dodaje się 350 ml wysuszonego nad chlorkiem glinowym heptanu i ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej. Po wyosobnieniu dwusiarczku węgla kontynuuje się ogrzewanie w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin. Następnie ochładza się mieszaninę, dekantuje się heptan, a pozostałość w postaci stałej wprowadza się do mieszaniny 500 g lodu i 45 ml stężonego kwasu solnego. Uzyskany produkt ekstrahuje się 600 ml eteru w kilku porcjach, odparowuje do stanu suchego, dodaje się doń 1,2 litra 5-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny. Po ostudzeniu ekstrahuje się roztwór eterem, zakwasza stężonym kwasem solnym wobec czerwieni Kongo, a produkt ekstrahuje się 600 ml eteru, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Po przekrystalizowaniu osadu z benzenu, otrzymuje się 60 g (73%) 2',3'-dwuchloro-4'-hydroksyaceto-fenonu o temperaturze topnienia 153°—155°C.

Dla $C_8H_6Cl_2O_2$ wyliczono: C — 46,86%; H — 2,95%.

Stwierdzono: C — 47,69%; H — 3,01%.

B. Do 1-litrowej okrągłodennej kolby trójszylnej, wyposażonej w chłodnicę z rurką suszącą, rurkę doprowadzającą azot i wkraplacz, wprowadza się 450 ml etanolu i 3,79 g (0,165 mola) metalicznego sodu. Po zakończeniu reakcji dodaje się 30,75 g (0,15 mola) 2,3-dwuchloro-4-acetylofenolu i 30,06 g (0,18 mola) bromooctanu etylowego i ogrzewa się mieszaninę w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się roztwór 16,83 g (0,3 mola) wodorotlenku potasowego w wodzie i ogrzewa się

roztwór w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia. Pod ciśnieniem atmosferycznym oddestylowuje się etanol, a pozostały wodny roztwór zakwasza się wobec czerwieni Kongo stężonym kwasem siarkowym, ochładza i ekstrahuje 4 × 300 mleteru. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Po przekrystalizowaniu osadu z 500 ml ksyleny, otrzymuje się 32,2 g (85%) kwasu {2,3-dwuchloro-4-acetylofenoksy}-octowego o temperaturze topnienia 154°—156°C.

Dla $C_{10}H_8Cl_2O_4$ wyliczono: C — 45,67%; H — 3,07%; Cl — 26,96%.

Stwierdzono: C — 45,60%; H — 2,92%; Cl — 26,78%.

C. W ciągu 2 godzin ogrzewa się na łaźni parowej w warunkach bezwodnych mieszaninę 15,8 g (0,06 mola) kwasu {2,3-dwuchloro-4-acetylofenoksy}-octowego, 4,94 g (0,06 mola) chlorowodoru dwumetyloaminy, 1,98 g (0,066 mola) paraformaldehydu i 2 ml kwasu octowego lodowatego, stosując od czasu do czasu częściową próżnię w celu usunięcia wody wytworzonej podczas reakcji. Po rozpuszczeniu stałego produktu w 500 ml 90-procentowego wodnego roztworu etanolu, odsączeniu i dodaniu 400 ml eteru, otrzymuje się 9,9 g (46%) chlorowodoru kwasu [2,3-dwuchloro-4-(3-dwumetyloaminopropionylo)-fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 194°—196°C.

Dla $C_{13}H_{15}Cl_2NO_4 \cdot HCl$ wyliczono: C — 43,78%; H — 4,52%; N — 3,93%.

Stwierdzono: C — 43,91%; H — 4,57%; N — 3,71%.

D. W 25 ml wody zawiesza się 835 mg (0,00234 mola) chlorowodoru kwasu [2,3-dwuchloro-4-(3-dwumetyloaminopropionylo)-fenoksy]-octowego i mieszając szybko dodaje się roztwór 394 mg kwaśnego węglanu sodowego w 10 ml wody. Następnie dodaje się roztwór 410 ml (0,00234 mola) chlorowodoru cysteiny i 394 mg kwaśnego węglanu sodowego w 10 ml wody i ogrzewa się całość szybko do temperatury 60°C na łaźni parowej, a potem ochładza do temperatury 25°C. Do roztworu dodaje się 4N kwas solny do uzyskania pH 1,5. Strącony w ilości 900 mg (89%) chlorowodorek kwasu {2,3-dwuchloro-4-[3-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-tio]-propionylo]-fenoksy} - octowego rozpuszcza się w 16 ml etanolu zawierającego 0,5 6N kwasu solnego, a następnie odsącza się roztwór i dodaje doń powoli 220 ml eteru. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 176°—177°C.

Dla $C_{14}H_{15}Cl_2NO_6S \cdot HCl$ wyliczono: C — 38,86%; H — 3,73%; N — 3,24%; Cl — 24,58%.

Stwierdzono: C — 38,70%; H — 3,93%; N — 3,18%; Cl — 24,74%.

E. Postępując jak w przykładzie IG, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy kwasem {2,3-dwuchloro-4-[3-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-tio] - propionylo]-fenoksy}-octowym, otrzymuje się kwas [2,3-dwuchloro-4-[3-(2-karboksy-2-aminoetylo) - sulfinylopropionylo]-fenoksy]-octowy.

F. Postępując jak w przykładzie II, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy kwasem {2,3-dwuchloro-4-[3-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-tio] - propionylo]-fenoksy}-octowym, otrzymuje się kwas {2,3-dwuchloro-4-[3-[(2-karboksy-2-aminoetylo)-tio] - propionylo]-fenoksy}-octowy.

lo]-fenoksy)-octowym, otrzymuje się kwas {2,3-dwuchloro-4-[3-(2-karboksy-2-aminoetylo) - sulfonopropionylo]-fenoksy)-octowy.

Poniższy przykład objaśnia sposób wytwarzania związków sulfinytowych i sulfonytowych drogą kondensowania kwasu [4-(2-alkilideno)-acylofenoksy]-octowego z merkaptanem.

Przykład V. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-etylo-3-(metylosulfinylo) - butyrylo]-fenoksy)-octowego oraz kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylo-3-metylosulfonylobutyrylo) - fenoksy]-octowego.

A. W środowisku bezwodnym do mieszaniny 53,11 g (0,3 mola) 2,3-dwuchloroanizolu, 350 ml dwusiarczku węgla i 80,77 g (0,6 mola) chlorku 2-etylobutyrylu dodaje się w ciągu 5 minut, mieszając, 40 g (0,3 mola) sproszkowanego chlorku glinowego. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się ją, mieszając, w kąpeli wodnej o temperaturze 55°C w ciągu 1,5 godziny, czyli do momentu przzerwiania wydzielania się chlorowodoru, ochładza do temperatury pokojowej i w warunkach bezwodnych w ciągu 5 minut dodaje się, mieszając, 40 g (0,3 mola) sproszkowanego chlorku glinowego. Następnie, mieszając, ogrzewa się mieszaninę w kąpeli wodnej o temperaturze 55°C w ciągu 1,5 godziny, po czym drogą destylacji pod obniżonym ciśnieniem usuwa się dwusiarek węgla. Dodaje się równą objętościowo ilość suchego heptanu i mieszając ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dekantuje się heptan, a gumowaną pozostałość wprowadza się do mieszaniny 450 g lodu i 45 ml stężonego kwasu solnego. Uzyskany olej ekstrahuje się eterem, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a eter usuwa się pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałej pozostałości dodaje się nadmiar 5-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, ochładza i ekstrahuje eterem w celu usunięcia nierozpuszczalnego oleju. Czysty wodny roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym, a uzyskany olej ekstrahuje się eterem. Po wysuszeniu eterowego roztworu nad bezwodnym siarczanem sodowym, usunięciu eteru pod obniżonym ciśnieniem i oddestylowaniu pozostałego oleju, otrzymuje się 34,45 g (44%) ciekłego produktu o temperaturze wrzenia 140°—142°C pod ciśnieniem 0,5 mm. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu tego produktu z heksanu, otrzymuje się białe igiełki 2,3-dwuchloro-4-(2-etylobutyrylo)-fenolu o temperaturze topnienia 85°—86°C.

Dla $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$ wyliczono: C — 53,19%; H — 5,40%; Cl — 27,15%;

Stwierdzono: C — 55,21%; H — 5,64%; Cl — 26,98%.

B. Do roztworu 2,53 g (0,11 mola) sodu w 300 ml bezwodnego etanolu dodaje się najpierw 26,12 g (0,1 mola) 2,3-dwuchloro-4-(2-etylobutyrylo)-fenolu, a następnie 20,04 g (0,12 mola) bromooctanu etylowego i uzyskany czysty roztwór ogrzewa się, mieszając, w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 5 procentowy wodny

roztwór 11,22 g (0,2 mola) wodorotlenku potasowego i kontynuuje ogrzewanie i mieszanie w ciągu następnej godziny. Alkohol oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym, a pozostałość zakwasza się wobec czerwieni Konga dodając stężony kwas solny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej uzyskuje się osad, który ekstrahuje się eterem, a ekstrakt suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu eteru pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 31,9 g (100%) białego stałego kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylobutyrylo)-fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 128°—139°C.

Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem otrzymuje się 28,7 g (90%) igiełek produktu o temperaturze topnienia 144,5°—145,5°C. Dla $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$ wyliczono: C — 52,58%; H — 5,05%; Cl — 22,22%.

Stwierdzono: C — 52,75%; H — 5,00%; Cl — 22,08%.

C. Do roztworu 19,26 g (0,0603 mola) kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylobutyrylo)-fenoksy] - octowego w 530 ml kwasu octowego dodaje się mieszając 2 krople 48 procentowego kwasu bromowodorowego, a następnie wkrapla się roztwór 9,64 g (0,0603 mola) bromu w 50 ml kwasu octowego. Przez następne 15 minut miesza się całość, po czym wlewa do 1 litra wody zawierającej 2 g kwaśnego siarczynu sodowego.

Po odsączeniu osadu, wypłukaniu go wodą, wysuszeniu na powietrzu i przekrystalizowaniu z 55 ml benzenu otrzymuje się 23,71 g (99%) białego stałego kwasu [4-(2-etylo-2-bromobutyrylo-3-chloro)-fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 151,5°—152,5°C. Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się białe igiełki produktu o temperaturze topnienia 151,5°—152,5°C.

Dla $C_{14}H_{15}BrCl_2O_4$ wyliczono: C — 42,24%; H — 3,80%; Cl — 17,81%.

Stwierdzono: C — 42,53%; H — 4,00%; Cl — 17,73%.

D. W 140 ml dwumetyloformamidu rozpuszcza się 19,91 g (0,05 mola) kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-bromo-2-etylobutyrylo)-fenoksy]-octowego i dodaje się 6,36 g (0,15 mola) bezwodnego chlorku litowego. Mieszaninę tę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 2 godzin stosując okresowe wstrząsanie, a następnie ochładza się ją i wlewa do 1 litra zimnej wody. Strącony osad odsącza się, płucze 500 ml wody i rozpuszcza w rozcieńczonym roztworze kwaśnego węglanu sodowego. Roztwór ten wstrząsa się z węglanu odbarwiającym „Norite”, odsącza z osadu i zakwasza. Po wysuszeniu strąconego osadu na powietrzu i przekrystalizowaniu go z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, otrzymuje się 14,52 g (92%) białych igiełek kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo) - fenoksy]-octowego o temperaturze topnienia 124°—125,5°C, która nie ulega zmianie po drugim przekrystalizowaniu z tego samego rozpuszczalnika.

Dla $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$ wyliczono: C — 53,02%; H — 4,45%; Cl — 22,36%.

Stwierdzono: C — 53,28%; H — 4,43%; Cl — 22,34%.

B. W 500 ml kolbie trój szyjnej, wyposażonej w mieszadło mechaniczne i rurkę doprowadzającą gaz, umieszcza się 15,9 (0,05 mola) kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy] - octowego,

po czym dodaje się 300 ml wody i rozpuszcza się osad przez dodanie 4,20 g (0,05 mola) kwaśnego węglanu sodowego. Uzyskany roztwór miesza się i w ciągu 12 godzin wprowadza się pod jego powierzchnię gazowy merkaptan metylowy. Po zakwaszeniu roztworu rozcieńczonym kwasem solnym strąca się kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-etylo-3-(metylotio)-butyrylo]-fenoksy}-octowy.

F. Postępując jak w przykładzie IG, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy kwasem {2,3-dwuchloro-4-[2-etylo-3-(metylotio)-butyrylo] - fenoksy}-octowym, otrzymuje się kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-etylo-3-(metylosulfinylo)-butyrylo] - fenoksy}-octowy.

G. Postępując jak w przykładzie II, lecz zastępując kwas [2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotioetylo)-butyrylo]-fenoksy]-octowy kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-etylo-3-(metylotio)-butyrylo]-fenoksy} - octowym, otrzymuje się kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-etylo-3-metylosulfonylobutyrylo)-fenoksy]-octowy.

Postępując jak w przykładzie I lub w przykładzie V A—E, wytworzono tiozwiązki podane w tablicy. Utleniając te tiozwiązki mniej więcej równomolową ilością nadtlenku wodoru, jak opisano w przykładzie IG, wytwarza się odpowiednie związki sulfinylowe, natomiast utleniając tiozwiązki dwoma molowymi równoważnikami nadtlenku wodoru, jak opisano w przykładzie II, wytwarza się odpowiednie związki sulfonylowe.

Przykład	R	R ²	X	X'	Wydajność produktu %	Temperatura topnienia °C
VI	—C ₂ H ₅	wzór 12	H	Cl	48	77—79
VII	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	H	Cl	70	86—89
VIII	—C ₂ H ₅	wzór 13	H	Cl	—	172—173,5
IX	—C ₂ H ₅	wzór 14	H	Cl	—	110—130
X	—C ₂ H ₅	wzór 14	CH ₃	CH ₃	—	—
XI	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CHCl ₂	H	Cl	—	—
XII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH=CH ₂	H	Cl	52	73,5—75
XIII	—C ₂ H ₅	—C(CH ₃) ₃	H	Cl	34	108—110
XIV	—C ₂ H ₅	wzór 15	H	Cl	75	67—69
XV	—C ₂ H ₅	wzór 16	H	Cl	80	69—71
XVI	—C ₂ H ₅	wzór 17	H	Cl	63	78—81
XVII	—C ₂ H ₅	—C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	63	101,5—103
XVIII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH=CH ₂	Cl	Cl	50	syrop
XIX	—C ₂ H ₅	wzór 16	Cl	Cl	33	syrop
XX	—C ₂ H ₅	wzór 15	Cl	Cl	86	114—115
XXI	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —COOH	H	Cl	—	97—104
XXII	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	H	Cl	65	80—81
XXIII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —COOH	H	Cl	—	57—75
XXIV	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ COOH	H	Cl	72	89—96
XXV	—C ₂ H ₅	wzór 18	Cl	Cl	—	—
XXVI	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	Cl	—	—
XXVII	—C ₂ H ₅	wzór 18	H	Cl	33	152—153
XXVIII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —COOH	Cl	Cl	—	185—189
XXIX	—C ₂ H ₅	wzór 19	Cl	Cl	100	—
XXX	—C ₂ H ₅	wzór 13	Cl	Cl	—	125—128
XXXI	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —Cl	Cl	Cl	—	74—76
XXXII	—C ₂ H ₅	—CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	—
XXXIII	—C ₂ H ₅	—CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	—
XXXIV	—C ₂ H ₅	—CH ₃	Cl	CH ₃	—	—
XXXV	—C ₂ H ₅	—CH ₃	CH ₃	Cl	—	—
XXXVI	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH=CH—CH=CH—	—	—	—
XXXVII*)	—C ₂ H ₅	(—CH ₂ —CH ₂ —) ₂	H	Cl	52	117—123
XXXVIII	—C ₂ H ₅	wzór 20	H	Cl	62	134—135
XXXIX**)	—C ₂ H ₅	wzór 21	Cl	Cl	19	144,5—146

*) z 1,4-butanodwutiolu

**) z siarkowodoru

W podobny sposób wytwarza się wszystkie pochodne sulfinylowe i sulfonylowe wchodzące w zakres niniejszego wynalazku. A zatem, zastępując odpowiednim fenolem 2,3-dwuchlorofenol z przykładu IA i zastępując odpowiednim halogen-

kiem acylowym i merkaptanem chlorek butyrylu i merkaptan metylu z przykładu I B—F, lecz poza tym postępując jak opisano w przykładzie I, wytwarza się odpowiednią pochodną sulfinylową i sulfonylową.

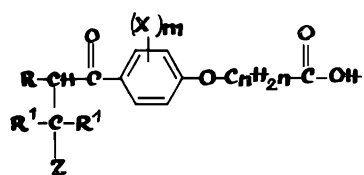
Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku są skutecznymi środkami moczopędnymi. Badania farmakologiczne tych związków wykazują ich wyjątkową właściwość polegającą na tym, że nowe związki powodują w porównaniu ze znanymi środkami moczopędnymi 2—5-krotnie większe wydzielanie elektrolitów z organizmu. Właściwość ta czyni związki wytworzone sposobem według wynalazku użytecznymi do leczenia stanów chorobowych wynikłych z nadmiernego stężenia elektrolitu w organizmie lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie, na przykład do leczenia obrzęków wywołanych na przykład przewlekłą niewydolnością krążenia.

Zastrzeżenia patentowe

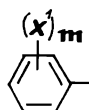
1. Sposób wytwarzania kwasów (4-acylofenoksy)-octowych zawierających grupę sulfinyłową lub sulfonyłową w pozycji 3 rodnika acylowego o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alkil, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, cykloalkil, cykloalkiloalkil, grupę o wzorze 2, w którym X^1 oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometyłową, niższą grupę alkoksylową, karboksylową, niższą alkilosulfonyłową lub grupę o wzorze 3, w którym X^1 ma znaczenie wyżej podane, R^1 oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, grupę różfluorometyłową, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, przy czym podstawione przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego dwa rodniki X mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienyłowy, Z oznacza grupę $—SO—R^2$ lub $—SO_2—R^2$, w której R^2 oznacza niższy alkil, niższy alkoksylalkil, niższy alkil podstawiony grupą 2-amino-2-karboksylową, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, niższy alkil podstawiony grupą alkoksylkarbonyłową, niższy alkil podstawiony grupą karboksyl-

lową, cykloalkil, cykloalkiloalkil, grupę o wzorze 4, w którym X^2 oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometyłową, niższą grupę alkoksylową, karboksylową, niższą grupę alkilosulfonyłową, grupę o wzorze 5, w którym X^2 ma znaczenie wyżej podane, lub grupę o wzorze 6, w którym Z ma znaczenie wyżej podane a m oznacza wszędzie liczbę całkowitą 1—4, a $n = 1$, **znamienny tym**, że związek o wzorze 8, w którym R, R^1 , R^2 , X, m i n mają wyżej podane znaczenie utlenia się za pomocą nadtlenu wodoru w ilości równomolowej w przypadku wytwarzania związków sulfinyłowych i stosując co najmniej 2 mole nadtlenu wodoru w przypadku wytwarzania związków sulfonyłowych, po czym wytworzony związek przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z zasadami.

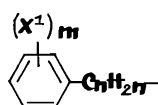
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas (4-acylofenoksy)-octowy o wzorze 22, w którym R oznacza niższy alkil lub niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, R^1 oznacza wodór lub niższy alkil, R^2 oznacza niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec lub metyl, a także oba rodniki X mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienyłowy, a w oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 23, w którym R, R^1 , R^2 i X mają znaczenie wyżej podane.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfinyłometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy wytwarza się przez utlenianie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy} - octowego.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfonyłometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy wytwarza się przez utlenienie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylotiometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.



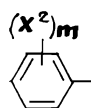
WZÓR 1



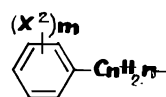
WZÓR 2



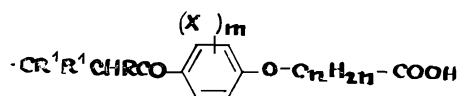
WZÓR 3



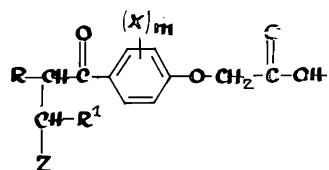
WZÓR 4



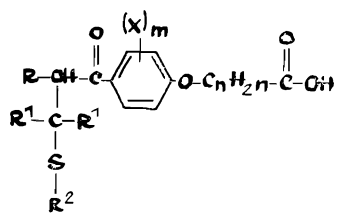
WZÓR 5



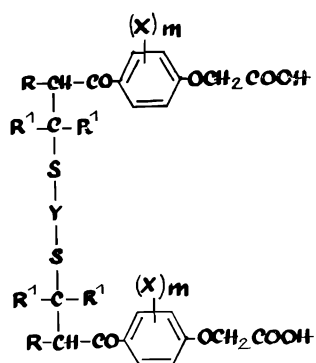
WZÓR 6



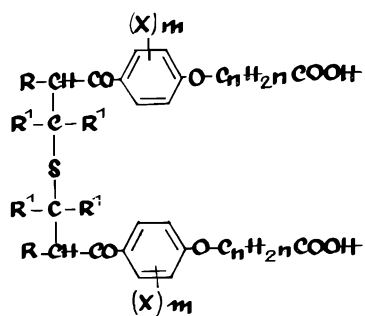
WZÓR 7



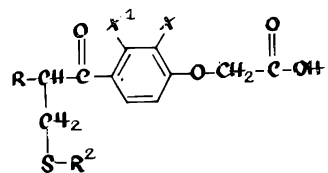
WZÓR 8



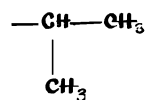
WZÓR 9



WZÓR 10



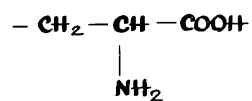
WZÓR 11



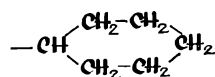
WZÓR 12



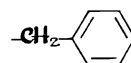
WZÓR 13



WZÓR 14



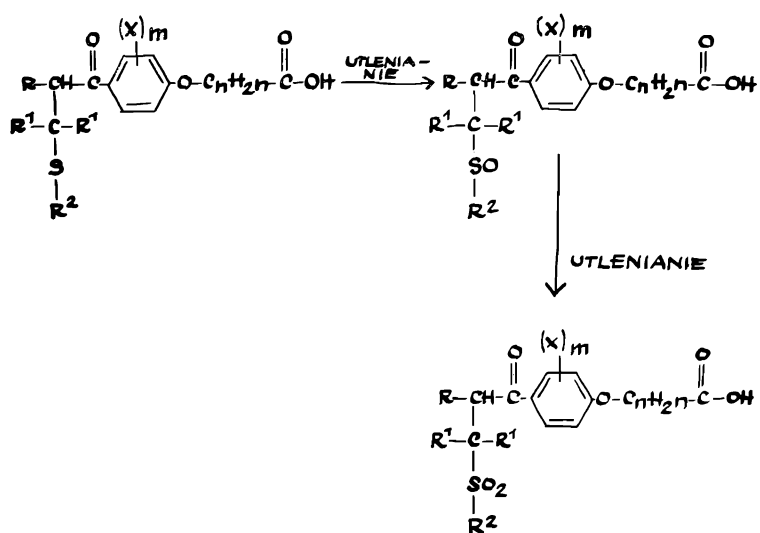
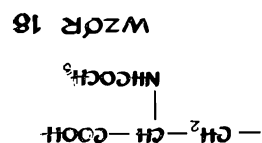
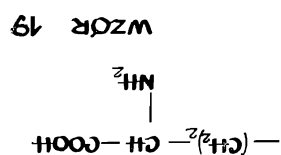
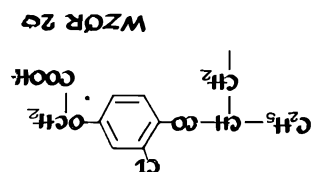
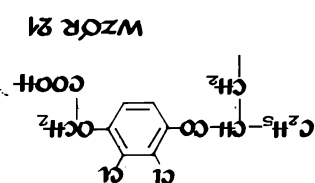
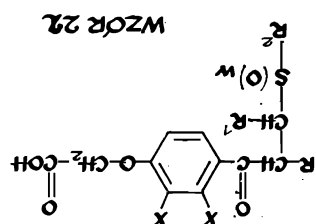
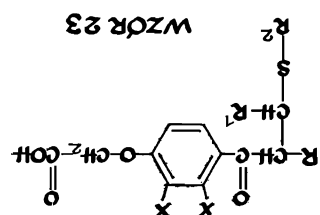
WZÓR 15



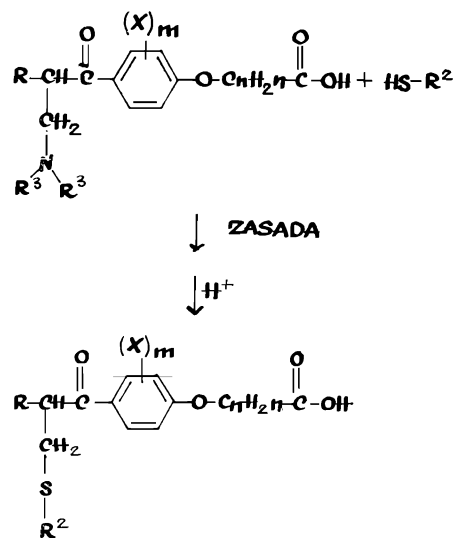
WZÓR 16



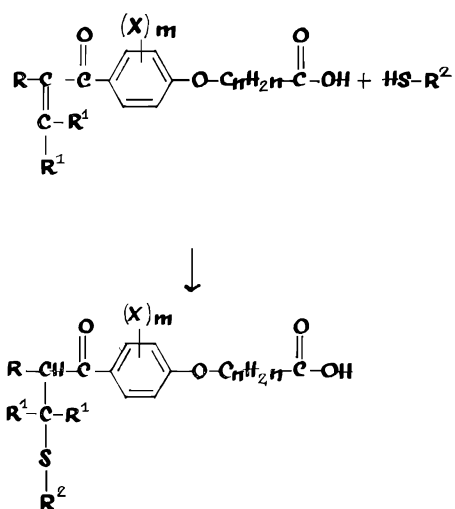
WZÓR 17



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2



SCHEMAT 3