



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 59/90**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

**644 344**

⑫① Numéro de la demande: 5600/80

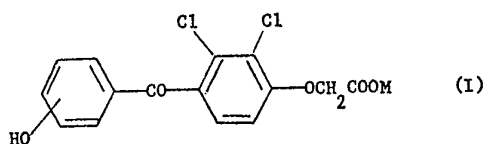
⑫② Date de dépôt: 22.07.1980

⑫③ Priorité(s): 23.07.1979 US 059823

⑫④ Brevet délivré le: 31.07.1984

⑫⑤ Fascicule du brevet  
publié le: 31.07.1984⑫⑦ Titulaire(s):  
Abbott Laboratories, North Chicago/IL (US)⑫⑦ Inventeur(s):  
Roland Lawrence Walters, Des Plaines/IL (US)  
Wayne Robert Heitmann, Park City/IL (US)⑫⑦ Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel⑫⑤ **Procédé de fabrication d'acides 4-aroylephénoxyacétiques.**

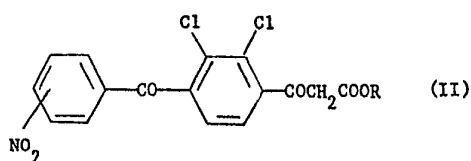
⑫⑦ On prépare un composé de formule:



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ou phényle et le groupe NO<sub>2</sub> est en position p ou o, avec 1,5 à 8 équivalents molaires d'une oxime de formule R'R''C=NOM' dans laquelle R' et R'' sont individuellement l'hydrogène ou un groupe phényle ou alkyle inférieur et M' est un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, en présence de DMF ou de DMSO, à une température de réaction de -10 à 130°C, pendant une durée d'au moins 30 min.

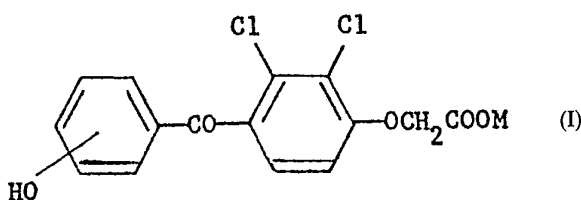
Ces composés sont utilisables en thérapeutique.

dans laquelle M est l'hydrogène, un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, et le groupe HO est en position p ou o, en traitant un ester de formule:

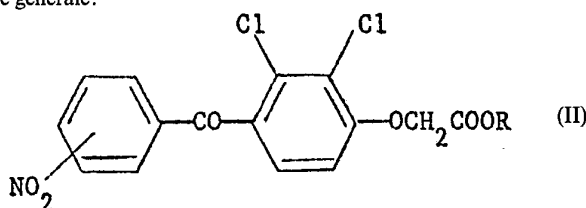


## REVENDICATIONS

1. Procédé pour la fabrication d'un composé de formule:



dans laquelle M est l'hydrogène, un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, et le groupe HO est en position p ou o, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter un ester de formule générale:



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ou phényle, et le groupe NO<sub>2</sub> est en position p ou o, avec 1,5 à 8 équivalents molaires d'une oxime de formule R'R''C = NOM' dans laquelle R' et R'' sont individuellement l'hydrogène ou un groupe phényle ou alkyle inférieur et M' est un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, en présence de diméthylformamide (DMF) ou de diméthylsulfoxyde (DMSO), à une température de réaction de -10 à 130°C, pendant une durée d'au moins 30 min.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite réaction est effectuée à des températures de 0-5°C pendant 5-10 min et ensuite 15-25°C pendant 2 h, et R' est un groupe alkyle inférieur.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que M' est le sodium ou le potassium.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite oxime est utilisée dans une gamme de 3-5 équivalents molaires.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on utilise ledit DMF ou ledit DMSO en quantité telle que la concentration dudit ester soit de 2,5 à 35% en poids/volume.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on utilise le DMF comme milieu de réaction.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit groupe nitro est en position para.

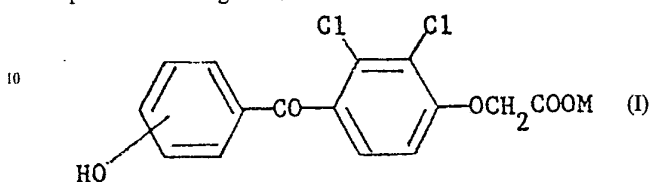
8. Procédé de fabrication de 2,3-dichloro-4-(4-hydroxybenzoyl)-phénoxyacétate de potassium selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on agite une solution à 2,5-35% en poids d'un ester d'alkyle inférieur, de préférence l'ester de méthyle, de l'acide 2,3-dichloro-4-(4-nitrobenzoyl)phénoxyacétique dans le DMF ou le DMSO avec 1,5-8 équivalents molaires d'un sel de potassium d'oxime pendant au moins 1 h à la température ambiante et on sépare le 2,3-dichloro-4-(4-hydroxybenzoyl)phénoxyacétate de potassium insoluble du milieu de réaction liquide.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ladite oxime est utilisée en quantité de 3-5 mol par mole dudit ester d'alkyle inférieur.

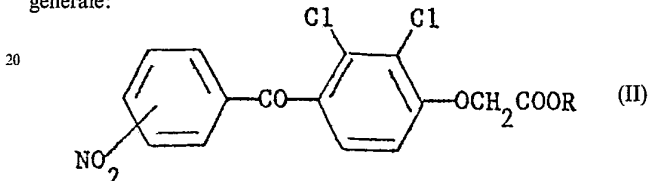
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ladite oxime est l'acétaldoxime ou l'acétoxime.

(hydroxybenzoyl)phénoxyacétique, ses analogues et leurs sels sont des agents hypotenseurs et diurétiques doués d'activités uricosuriques. L'invention concerne un procédé particulièrement économique pour préparer les composés portant un groupe hydroxy sur le reste aroyle.

Le procédé de l'invention a donc pour objet la fabrication d'un composé de formule générale:



dans laquelle M est l'hydrogène, un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, et le groupe OH est en position p ou o, consistant essentiellement à traiter un ester de formule générale:



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ou phényle et le groupe NO<sub>2</sub> est en position p ou o, avec 1,5 à 8 équivalents molaires d'une oxime de formule R'R''C = NOM', dans laquelle R' et R'' sont individuellement l'hydrogène ou un groupe phényle ou alkyle inférieur et M' est un cation de métal alcalin ou un demi-cation de métal alcalino-terreux, en présence de DMF ou de DMSO, à une température de réaction de -10 à 130°C, pendant une durée d'au moins 30 min. Dans la présente description, le terme alkyle inférieur s'entend pour désigner des groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, de préférence méthyle et éthyle. Le terme phényle s'entend pour désigner le groupe phényle proprement dit ou un groupe phényle portant un substituant inerte, par exemple éthyle, éthoxy, etc. Cependant, on préfère que R' soit un groupe alkyle, car la réaction se déroule plus rapidement que dans le cas où R' est un groupe phényle ou phényle substitué. Les métaux alcalins et alcalino-terreux mentionnés ci-dessus sont principalement ceux qui sont utiles dans les préparations pharmaceutiques, c'est-à-dire sodium, potassium, calcium et magnésium, bien que l'on puisse aussi utiliser d'autres métaux tels que baryum ou lithium puisqu'ils conduisent à des sels qui peuvent être transformés en d'autres sels préférés sur le plan pharmaceutique.

La nouvelle réaction est mise en œuvre au mieux en agitant avec des moyens convenables tels qu'un agitateur mécanique ou magnétique, ou en plaçant le récipient de réaction sur une secoueuse ou un appareil vibreur, etc. Bien que la réaction puisse être effectuée en moins de 1 h, la réaction exothermique est réglée au mieux en agitant les réactifs d'abord pendant 5 à 10 min à une température de 5°C ou moins et, ensuite, en laissant le mélange atteindre la température ambiante en agitant pour atteindre une durée totale d'environ 2 à 15 h.

Lorsque M, dans l'oxime ci-dessus, est l'hydrogène, la réaction nécessite une plus longue durée avant d'être complète et l'on utilise de préférence un plus fort excès moléculaire de l'oxime, c'est-à-dire 4 à 8 mol. Cependant, on peut utiliser une oxime proprement dite, mais on doit utiliser conjointement une base telle qu'hydrure, alkylate, carbonate, bicarbonate ou hydroxyde de sodium ou de potassium, formant *in situ* le sel de l'oxime. Des quantités molaires de plus de 8 mol d'oxime + base par mole de l'ester de formule II ci-dessus sont admises, mais n'apportent pas d'avantage. On obtient des résultats optimaux en utilisant 3 à 5 mol de l'oxime par mole de l'ester II en présence, bien entendu, de la quantité équivalente de base.

La réaction peut être effectuée aussi bien dans le DMF (diméthylformamide) que dans le DMSO (diméthylsulfoxyde). Ces deux

La présente invention concerne un procédé pour la préparation d'acides 4-aryloxyphénoxyacétiques.

On sait, d'après le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4058559, que des composés tels que l'acide 2,3-dichloro-4-

solvants dissolvent les réactifs ci-dessus et aucun d'eux n'est un solvant du produit de réaction. Le disel du composé I précipite pendant la réaction et peut facilement être séparé du milieu par centrifugation ou filtration avec ou sans concentration préalable du mélange de réaction. On choisit de préférence la quantité de solvant utilisée pour la réaction de manière que la concentration du composé II dans ledit solvant soit comprise entre 2,5 et 35% en poids/volume. A des concentrations inférieures à 2,5%, la réaction nécessite, pour être terminée, une longue durée non pratique, tandis que, à des concentrations supérieures à 25%, le mélange devient trop dur à agiter.

Comme le sel de potassium du composé I est d'un intérêt particulier comme diurétique uricosurique, l'oxime utilisée est de préférence le sel de potassium d'une alkyloxime inférieure, par exemple acétaldoxime, acétoxime ou propionylaldoxime. Bien que l'on puisse utiliser d'autres esters II, on préfère les esters de méthyle, d'éthyle et de propyle plus facilement accessibles. La réaction est au mieux amorcée à des températures inférieures à 5°C, bien que la température ambiante soit parfaitement satisfaisante, sauf pour la chaleur initiale produite par la réaction. Pour éviter une surchauffe, la réaction peut être amorcée à une température de l'ordre de -10 à +10°C. Dans ce cas, le mélange est ensuite agité sans refroidissement extérieur, de manière à atteindre progressivement la température ambiante. Cela peut, bien sûr, être accéléré en plaçant le récipient de réaction dans un bain chauffant ou une calotte chauffante. La réaction peut être terminée en continuant l'agitation pendant au moins 30 min, de préférence environ 3 h à 15-50°C lorsque R' ou R'' est un groupe alkyle et R'' = H, ou 10 à 20 h lorsque R' est un groupe aryle. On peut suivre le déroulement de la réaction en prélevant des échantillons pour une précipitation supplémentaire, car le produit est insoluble dans le DMF ou le DMSO, tandis que les deux réactifs sont solubles. On peut utiliser des températures allant jusqu'à 50°C, ou même davantage, pour accélérer la réaction mais, comme la réaction se déroule à une vitesse satisfaisante à 15-25°C ou à la température ambiante avec 2-4 équivalents molaires d'un sel d'oxime, une source de chaleur n'est pas nécessaire.

Pour une meilleure description du nouveau procédé, on se reportera aux exemples suivants qui, cependant, ne sont donnés qu'à titre d'illustration et ne limitent pas la portée de l'invention.

#### Exemple 1:

Dans un ballon à fond rond de 50 ml muni d'un agitateur magnétique, on agite 1,9 g d'acétaldoxime de potassium dans 12 ml de DMF sous atmosphère d'azote, en refroidissant la solution à 0°C. Après addition de 2,0 g de 2,3-dichloro-4-(4-nitrobenzoyl)phénoxyacétate d'éthyle, le mélange devient très foncé. On retire le bain de glace après 5 min pour laisser le mélange atteindre la température ambiante. Après agitation pendant 2 h pleines, on filtre le mélange et on lave le solide avec 20 ml d'éther, ce qui donne un sel dipotassique du composé I presque pur. Ce produit est cristallisé par chauffage au bain de vapeur de sa solution dans 15 ml d'eau, addition de suffisamment d'acide acétique cristallisable pour atteindre un pH de 4,5-5,0, et on laisse refroidir lentement la solution jaune à la température ambiante et ensuite au bain de glace pendant 1 h. On filtre ensuite la suspension froide et on obtient 0,838 g de cristaux purs de 2,3-dichloro-4-(4-hydroxybenzoyl)phénoxyacétate de potassium que l'on sèche sous pression réduite à 70°C. On peut obtenir un supplément de produit à partir du filtrat de DMF en évaporant une partie du solvant et en opérant comme décrit, ou bien en ajoutant audit filtrat un solvant non polaire.

Lorsque, dans l'exemple ci-dessus, on remplace le produit de départ p-nitrobenzoylé défini par les dérivés o-nitrés correspondants, on obtient un rendement semblable en 2,3-dichloro-4-(2-hydroxybenzoyl)phénoxyacétate de potassium. De manière semblable, on peut remplacer l'ester utilisé ci-dessus par l'acétate (substitué) de mé-

thyle correspondant pour produire des résultats sensiblement identiques à ceux obtenus ci-dessus.

On obtient également des résultats sensiblement identiques lorsqu'on remplace le DMF ci-dessus par le DMSO comme milieu de réaction.

#### Exemple 2:

Dans l'appareillage décrit ci-dessus, on agite 0,312 g d'hydrure de sodium dans 17,5 ml de DMF en ajoutant goutte à goutte 0,874 ml de benzaldoxime. La réaction exothermique forme un précipité volumineux avec production d'hydrogène. Lorsque le dégagement d'hydrogène cesse, on ajoute 1,4806 g d'acide 2,3-dichloro-4-(4-nitrobenzoyl)phénoxyacétique, ce qui provoque à nouveau un dégagement d'hydrogène et produit une solution foncée homogène. En agitant encore, il commence à se former un précipité qui, après plusieurs heures, devient assez lourd pour gêner l'agitation magnétique. Après 15 h, le mélange est dilué avec 175 ml d'eau et filtré. Par acidification du filtrat avec HCl concentré jusqu'à pH 2, il se sépare une huile laiteuse qui se solidifie au repos. Après avoir recueilli le produit cristallisé par filtration, on le lave à l'eau froide et on le sèche à 60°C sous vide, on obtient 1,1986 g (88% de la théorie) d'acide 2,3-dichloro-4-(4-hydroxybenzoyl)phénoxyacétique.

#### Exemple 3:

Dans un ballon à fond rond de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un condenseur et d'une enveloppe chauffante, on agite 10,0 g de 2,3-dichloro-4-(4-nitrobenzoyl)phénoxyacétate d'éthyle, 5,5 g d'acétoxime, 2,0 g d'hydroxyde de sodium et 75 ml de DMF. On chauffe la suspension pendant 18 h à 75 ± 5°C, puis à 125 ± 5°C pendant 4 h pour décomposer l'adduct d'oxime. On verse le mélange de réaction dans 300 ml d'eau et on acidifie jusqu'à pH 1. On filtre le produit et on le sèche pour obtenir 8,0 g d'acide 2,3-dichloro-4-(4-hydroxybenzoyl)phénoxyacétique brut. Par chromatographie sur couche mince, on l'identifie avec le produit de l'exemple 2.

Les illustrations ci-dessus montrent que le nouveau procédé réduit le mode opératoire antérieur en trois étapes à une seule opération. Dans le cas du composé I ou M = H, on peut isoler le produit pur du mélange de réaction par dilution à l'eau et ensuite acidification par un acide fort. Si on le désire, on peut traiter la solution aqueuse par le charbon de bois pour éliminer une coloration éventuelle. De toute façon, il est conseillé de filtrer la solution avant de l'acidifier. On peut utiliser n'importe quel acide fort pour la dernière étape, l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique étant particulièrement économique. Lorsque M dans la formule I est le cation sodium ou potassium ou un demi-cation de calcium, on acidifie la solution aqueuse seulement jusqu'à pH 4,5-5,0 pour assurer l'obtention du sel désiré. Ici encore, la solution aqueuse est de préférence d'abord filtrée et/ou traitée au charbon de bois.

Comme mentionné à l'exemple 1, il se forme un disel intermédiaire, c'est-à-dire le sel du composé I dans lequel M et l'hydrogène du groupe hydroxy sont représentés par le même cation. Ce sel peut facilement être isolé par addition soit de toluène, soit d'un autre solvant aprotique non polaire au mélange de DMF ou DMSO le contenant, ou bien il peut être dissous par addition d'eau audit mélange.

Les produits de départ utilisés dans le procédé de l'invention peuvent être obtenus facilement par une réaction de Friedel-Crafts, à partir d'un chlorure de nitrobenzoyle et de 2,3-dichloroanisole et transformation du 2,3-dichloro-4-(nitrobenzoyl)phénol obtenu en dérivé acétique substitué II par le chloroacétate d'éthyle.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.