

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53538

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 14/04

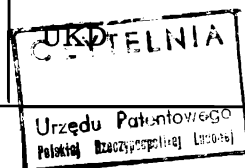
Zgłoszono: 12.XI.1964 (P 106 248)

Pierwszeństwo: 26.XI.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 20.VII.1967

MEP 10 g

CO 7 C 10 1/4



Twórca wynalazku: Edward Jethro Cragoe Jr.

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

Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych kwasów [4-/3-aminoacylo/-fenoksy]-octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych kwasów [4-(3-aminoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, alkil, niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową, aryl, aralkil, cykloalkil, alkilocykloalkil, grupę fenoksyłową, fenyltioalkilową, alkilofenyllooksyłową, fenyloalkilolio lub halogenofenyloalkilową np. metyl, etyl, propyl, butyl i izopropyl, izobutyl, pentyl, 2,2,2-trójfluoroetyl, 3,3,3-trójfluoropropyl, 2,2,2-trójfluoroizopropyl, fenyl, benzyl, fenyletyl, cyklopentyl, 4-metylocykloheksyl, benzyltio, toliloksy, fenyloetylio i 4-chlorobenzyl, R¹ oznacza niższy alkil, przy czym dwa rodniki R¹ razem z atomem azotu, z którym są związane, mogą oznaczać pierścień heterocykliczny jak 1-pirolidynowy, piperydynowy, morfolinowy, R² oznacza niższy alkil lub benzyl, X oznacza wodór, chlorowiec jak chlor, brom, fluor i jod, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, trójfluorometylową, nitrową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiadujących atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy (to jest —CH=CH—CH=CH—). A oznacza nietoksyczny, farmakologicznie dopuszczalny anion np. halogenek jak chlorek, bromek, jodek lub siarczan itd., m oznacza liczbę całkowitą o wartości mniejszej od 3, a n oznacza 1.

Związki o wzorze 1 stosowane są jako środki moczopędne i jako półprodukty przy otrzymy-

2

waniu kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych, mających cenne właściwości farmakologiczne.

Związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji kwasu 4-(3-aminoacylo)-fenoksy-octowego o wzorze 2, w którym R, R¹, X, m i n mają znaczenie wyżej podane z czynnikiem czwartorzędującym o wzorze A—R², w którym A i R² mają wyżej podane znaczenie. Korzystnymi środkami czwartorzędującymi są na przykład halogenki alkilowe i siarczany alkilowe takie jak jodek metylowy, jodek etylowy, siarczan dwumetylowy itd. Warunki reakcji jak temperatura, ciśnienie, rozpuszczalnik itd. nie muszą być ściśle określone dla pomyślnego przebiegu reakcji, jednak stwierdzono, że proces przebiega najkorzystniej przy użyciu jako rozpuszczalników alkoholi o niskim ciężarze cząsteczkowym, np. metanolu lub etanolu i w temperaturze 20°—100°C.

Aminy stosowane w sposobie według wynalazku jako wyjściowy materiał wytwarza się na drodze znanej reakcji Mannicha, która polega na kondensacji formaldehydu lub paraformaldehydu z kwasem (4-acylofenoksy)-octowym w obecności soli addycyjnej aminy drugorzędowej z kwasem.

Korzystnie jako aminy drugorzędowe stosuje się: dwualkilaminy takie jak dwumetyloamina, piperydynę, pirolidynę i morfolinę. Reakcja otrzymywania wyjściowych amin przedstawiona jest na rysunku jako schemat 1, przy czym R, R¹, X, m

i n mają znaczenie wyżej podane, Y oznacza liczbę całkowitą o wartości jeden albo liczbę większą od jedności, a Z oznacza resztę kwasową kwasu organicznego lub nieorganicznego, np. halogenek lub octan.

Czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze 1 posiadają jak już wspomniano właściwości moczopędne. Badania farmakologiczne wykazały, że powodują one wydalanie elektrolitów w większych ilościach niż znane środki moczopędne. Są zatem stosowane przy leczeniu stanów wynikłych z nadmiernie wysokiego stężenia elektrolitu w organizmie albo powstałych w wyniku nadmiernie wysokiego stopnia zatrzymywania cieczy w organizmie, jak w leczeniu stanów obrzękowych, powstałych na przykład w wyniku niedomogów pracy serca.

Sporządzane na bieżąco czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze 1 stosuje się również jako produkty przejściowe przy otrzymywaniu kwasów [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych. Wspomniane sole można łatwo przeprowadzić w ich odpowiednie pochodne metylenowe przez działanie roztworem wodnym słabej zasady; ogólnie biorąc, reakcja przebiega w środowisku wodnym, jednak rodzaj rozpuszczalnika nie musi być wyraźnie określony i stwierdzono, że reakcja przebiega najkorzystniej w obecności mieszanin wody i rozpuszczalników organicznych. Do przeprowadzenia tych soli w ich odpowiednie pochodne metylenowe można użyć różnych słabych zasad jednak korzystnie stosuje się kwaśny węglan sodu i kwaśny węglan potasu.

Następnie w celu wytrącenia kwasu [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowego zadaje się mieszaninę reakcyjną kwasem na przykład wodnym roztworem kwasu solnego.

Omówiona powyżej reakcja przedstawiona jest na rysunku jako schemat 2, przy czym R, R¹, R², X, A⁻, m i n mają znaczenie wyżej podane. Kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe posiadają również właściwości moczopędne.

Korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są kwasy o wzorze 3, w którym R oznacza wodór, niższy alkil lub niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową, R¹ i R² oznaczają niższy alkil, X¹ i X² oznaczają wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometylową lub też razem mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy (to jest $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$) a A oznacza nietoksyczny, farmakologicznie dopuszczalny anion, np. chlorowiec. Opisane wyżej związki mają szczególnie dobre właściwości moczopędne i są dzięki temu specjalnie przydatne w leczeniu stanów związanych z zatrzymaniem wydalania elektrolitów i cieczy z organizmu.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej wynalazek.

Przykład. Czwartorzędowy jodek amoniowy kwasu 3-fluoro-4-[2-trójmetyloaminoetylo]-butyrylo]-fenoksyoctowego.

A). Kwas (3-fluoro-4-butyrylofenoksy)-octowy. Sproszkowany chlorek glinu (108,5 g — 0,815 mola) i dwusiarczek węgla (230 ml) umieszcza się w jednolitrowej, czterosztykowej kolbie, zaopatrzonej w

mieszadło, wkraplacz, chłodnicę zwrotną i termometr. Kwas (3-fluorofenoksy)-octowy (42,5 g — 0,25 mola) dodaje się porcjami mieszając, a następnie chlorek butyrylu (33,3 g — 0,312 mola) wkrapla się mieszając w czasie 0,5 godziny w temperaturze około 22—26°C. Po mieszanii w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej naczynie reakcyjne umieszcza się w łaźni wodnej i pozostawia na 3 godziny w temperaturze 50°C. Następnie dekantuje się dwusiarczek węgla, a pozostały kompleks glinowy umieszcza w mieszaninie 500 g lodu i 125 ml stężonego kwasu solnego. W ten sposób otrzymuje się kwas (3-fluoro-4-butyrylofenoksy)-octowy, który po przekrystalizowaniu z 1000 ml benzenu topi się w temperaturze 131,5—133,5°C. Wydajność wynosi 40 g (67%).

Analiza dla C₁₂H₁₃O₄F:

Obliczono: C — 60,00% H — 5,45% F — 7,91%

Znaleziono: C — 60,29% H — 5,50% F — 7,92%

B). Chlorowodorek kwasu 3-fluoro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksy-octowego.

W 100 ml okrągłodennej kolbie, zaopatrzonej w rurkę wylotową do okresowego podłączania próżni, ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu około 1,5 godziny jednorodną mieszaninę kwasu (3-fluoro-4-butyrylofenoksy)-octowego (9,6 g — 0,04 mola), paraformaldehydu (1,4 g — 0,047 mola), suchochlorowodoru dwumetyloaminy (3,56 g — 0,044 mola) i kwasu octowego lodowatego (0,5 mola). W ciągu tego czasu włącza się ssanie na przeciąg 1 minuty z przerwami 15 minutowymi. Otrzymaną syropowatą, jednorodną mieszaninę rozciera się ze 100 ml eteru. Produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu izopropylowego i eteru co daje 9,6 g (73%) chlorowodoru kwasu 3-fluoro-4-[2-dwumetyloaminometylo]-butyrylo]-fenoksy-octowego o temperaturze topnienia 173,5—175,5°.

Analiza dla C₁₅H₂₁O₄NCIF:

Obliczono: C — 53,97% H — 6,34% N — 4,20%

Znaleziono: C — 54,16% H — 6,63% N — 4,07%

C). Czwartorzędowy jodek amoniowy kwasu (3-fluoro-4-[2-trójmetyloaminometylo]-butyrylo]-fenoksyoctowego

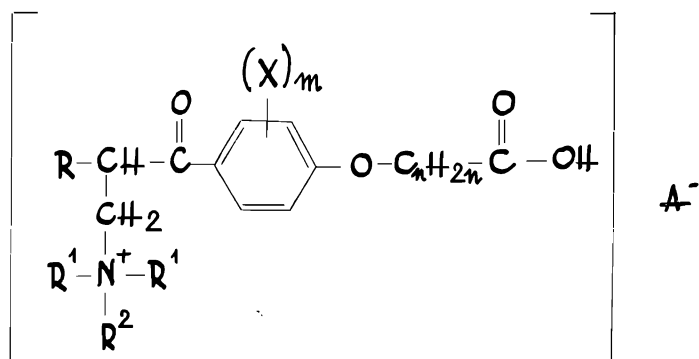
300 mililitrową, trójszyjną, okrągłodenną kolbę, zaopatrzoną w mieszadło, chłodnicę, wkraplacz i rurkę z chlorkiem wapnia, napełnia się chlorowodorkiem kwasu 3-fluoro-4-[2-dwumetyloaminometylo]-butyrylo]-fenoksyoctowego (10,3 g — 0,031 mola) i roztworem wodorotlenku sodowego (1,24 g 0,031 mola) w alkoholu izopropylowym (100 ml). W ciągu 2 godzin wkrapla się jodek metylu (52 g — 0,366 mola), podczas których mieszaninę miesza się i ogrzewa na łaźni parowej w temperaturze 90°C. Mieszaninę chłodzi się a wytrącony chlorek sodu usuwa się przez odsączenie. Przesącz zagęszcza się pod próżnią i zadaje eterem, w celu otrzymania czwartorzędowego jodku amoniowego kwasu 3-fluoro-4-[2-(trójmetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksyoctowego.

Sole amoniowe innych kwasów [4-(3-aminoacylo)-fenoksy]-octowych otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie według reakcji podanej na rysunku jako schemat 3.

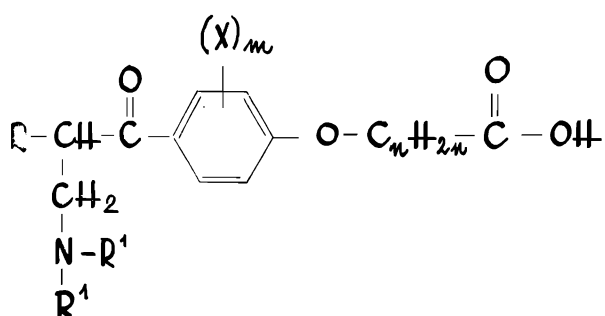
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych kwasów [4-(3-aminoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, alkil, niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową, aryl, aralkil, cykloalkil, alkilocykloalkil, grupę fenoksylową, fenylotioalkilową, alkilofenylooksyloową, fenylotioalkil lub halogenofenyloalkilową, np. metyl, etyl, propyl, butyl i izopropyl, izobutyl, pentyl, 2,2,2-trójfluoroetyl, 3,3,3-trójfluoropropyl, 2,2,2-trójfluoroizopropyl, fenyl, benzyl, fenylotioetyl, cyklopentyl, cykloheksyl, 4-metylocykloheksyl, benzylotio, toliloksy, fenylotioetyl i 4-chlorobenzyl; R¹ oznacza niższy alkil, przy czym dwa rodniki R¹ razem z atomem azotu, z którym są związane, mogą oznaczać pierścień heterocykliczny jak 1-pirolidynowy, piperidynowy i morfolinowy; R² oznacza niższy alkil lub benzyl, X oznacza wodór, chlorowec jak chlor, brom, fluor i jod, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, trójfluorometylową, nitrową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiadujących atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylowy (to jest —CH=CH—CH=CH) A oznacza nietoksyczny farmakologicznie dopuszczalny anion na przykład halogenek jak chlorek, bromek lub

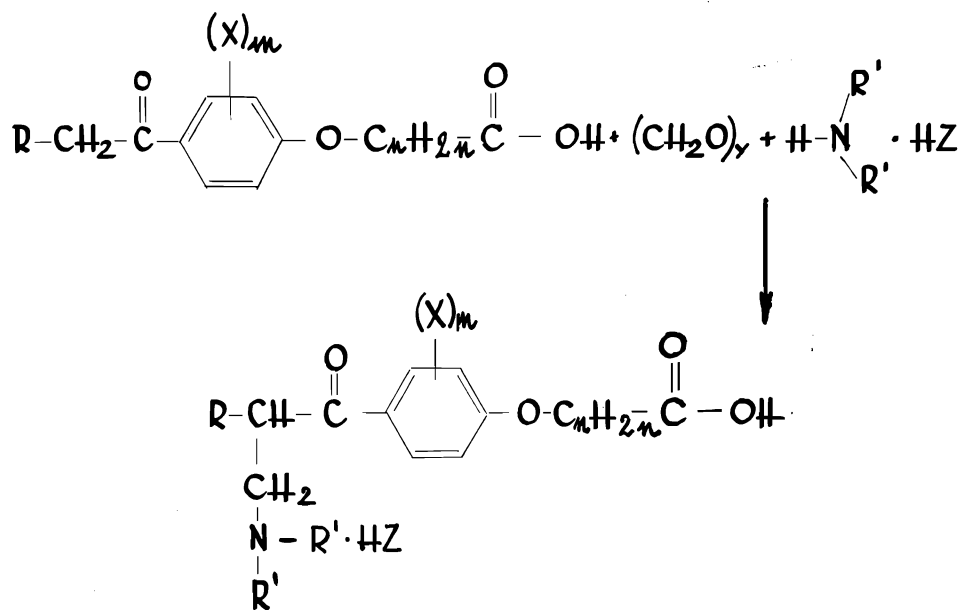
- jodek albo siarczan, m oznacza liczbę całkowitą o wartości mniejszej od 3, a n oznacza 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R, R¹, X, m i n mają znaczenie wyżej podane, wprowadza się w reakcję z czynnikiem czwartorzędującym o wzorze AR², w którym A i R² mają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R oznacza wodór, niższy alkil lub niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową, R¹ i R² oznaczają niższy alkil, X¹ i X² oznaczają wodór, chlorowec, niższy alkil, trójfluorometyl lub też razem mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylowy, a A oznacza nietoksyczny, farmakologicznie dopuszczalny anion, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 4, w którym R, R¹, X¹ i X² mają znaczenie wyżej podane, z czynnikiem czwartorzędującym o wzorze A—R², w którym A i R² mają znaczenie wyżej podane.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że czwartorzędowy jodek amoniowy kwasu 3-fluoro-4-[2-trójmetyloaminometylo]-butyrylo]-fenoksy-octowego, wytwarza się na drodze reakcji chlorowodoru kwasu 3-fluoro-4-[2-(dwumetyloaminometylo)-butyrylo]-fenoksy-octowego z jodkiem metylu.



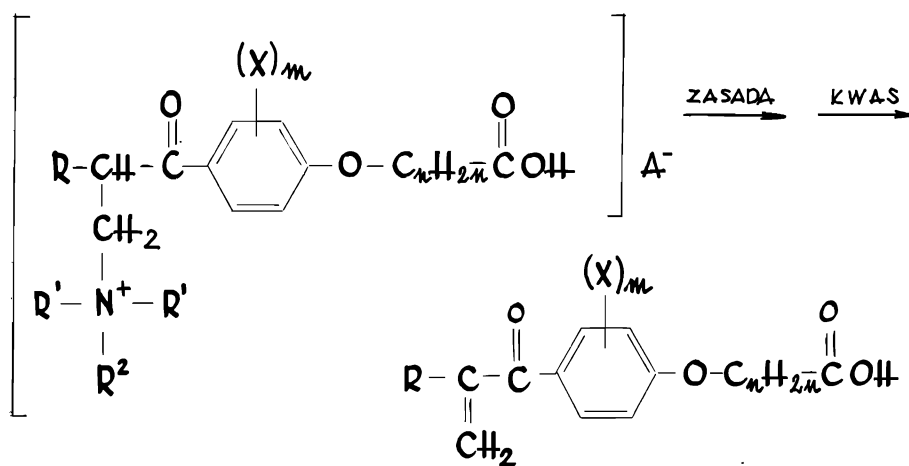
WZÓR 1.



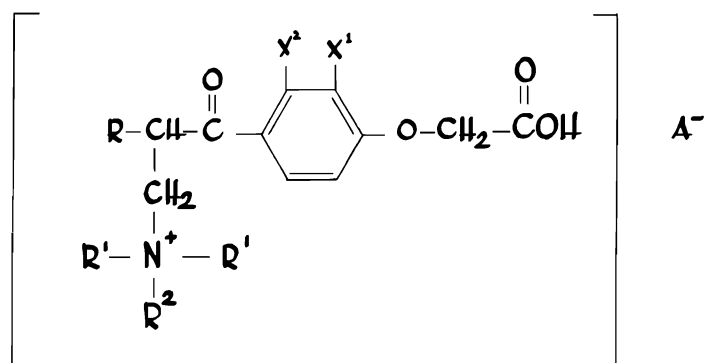
WZÓR 2



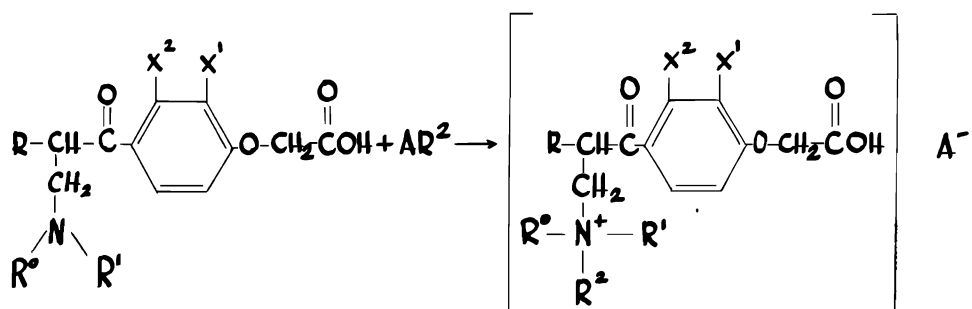
SCHEMAT 1



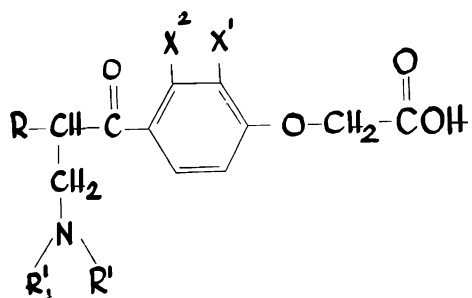
SCHEMAT 2



WZÓR 3



SCHEMAT 3



WZÓR 4