

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56625

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.VIII.1966 (P 115 897)

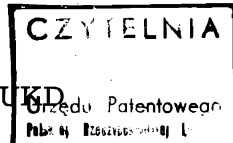
Pierwszeństwo: 06.VIII.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 30.I.1969

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c

102/46



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu aryloksyoctowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasu aryloksyoctowego, stanowiących cenne substancje lecznicze i produkty pośrednie do wytwarzania takich związków.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę metylenową ($-\text{CH}_2-$), grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) albo grupę winylową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), R_1 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R_2 i R_3 oznaczają niższą grupę alkilową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową albo grupę alkoksylową albo też R_3 i R_4 razem z atomem azotu ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia oznaczają nasycony rodnik heterocykliczny o 5 — 7 członkach pierścienia, nie były dotychczas znane. Związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują krótkotrwałą aktywność narkotyczną. Mogą znaleźć zastosowanie jako narkotyki o krótkotrwałym działaniu zwłaszcza w przypadkach ambulatoryjnych przeprowadzania prostych i krótkich lecz bolesnych zabiegów chirurgicznych. Podaje się je przede wszystkim pozajelitowo, zwłaszcza dożylnie w postaci zawiesiny albo w roztworze w mieszaninie z wodą i klinicznie dopuszczalnym rozpuszczalnikiem.

W związkach o ogólnym wzorze 1, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 jako niższe grupy alkilowe oznaczają grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, II-rzęd. butylową, n-amyłową i izoamyłową natomiast R_4 jako niższa grupa alkoksylowa, oz-

2

nacza grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową i II-rzęd. butoksylową, n-amyloksylową albo grupę izoamyloksylową.

Jeżeli R_3 i R_4 łącznie z atomem azotu i ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia tworzą pierścień heterocykliczny, symbole te mogą oznaczać rodnik 1-pirolidynyowy, piperidynyowy, sześciometylenoiminowy albo morfolinowy.

W celu wytworzenia związku o ogólnym wzorze 1 według wynalazku poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 2, w którym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, w obecności środka wiążącego kwas albo sól takiego związku poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem związku zawierającego grupę wodorotlenową o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1.

Jako środki wiążące kwasy odpowiednie są przede wszystkim węglany metali alkalicznych, takie jak węglan sodowy a jako rozpuszczalniki niższe alkanole, jak metanol albo etanol.

W przypadku stosowania soli sodowych związków o ogólnym wzorze 2, stosuje się rozpuszczalniki nie zawierające grup wodorotlenowych, takie jak na przykład węglowodory, jak benzen, toluen, albo ksylen albo niższe alifatyczne amidy kwasów karboksylowych jak dwumetyloformamid.

Jako substancje wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 2 w których rodniki X, R_1 i R_2

są zgodne z takimi rodnikami, których znaczenie zostało podane przy wzorze 1. Takie substancje wyjściowe wytwarza się na przykład przez reakcję 4-hydroksy- 3-alkoksybenzyloalkoholu, 2-(4-hydroksy- 3-alkoksyfenilo) -1-etanolu, 3-(4-hydroksy- 3-alkoksyfenilo) -1-propanolu albo 3-(4-hydroksy- 3-alkoksyfenilo) -2-propen-1-olu z niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi w obecności kwasu p-toluenosulfonowego.

Przykładem drugiego składnika reakcji, a mianowicie zdolnych do reakcji estrów związków zawierających grupy wodorotlenowe o ogólnym wzorze 3 są: dwumetyloamid kwasu chlorooctowego, dwuetyloamid kwasu chlorooctowego, piroolidyd kwasu chlorooctowego, piperidyd kwasu chlorooctowego, sześciometylenoimid kwasu chlorooctowego i morfolid kwasu chlorooctowego, jak również ester kwasu metanosulfonowego oraz kwasu p-toluenosulfonowego i dwumetyloamidu kwasu glikolowego, dwuetyloamidu, pirolidynu, piperidydu, sześciometylenoimidu i morfidu kwasu glikolowego.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że na związek o ogólnym wzorze 4, w którym X , R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, albo na zdolną do reakcji funkcyjną pochodną takiego związku działa się aminą o ogólnym wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1.

Wolne kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 4 wprowadza się w reakcję przede wszystkim w obecności środków odszczepiających wodę i w obojętnych rozpuszczalnikach. Jako środki odszczepiające wodę stosuje się na przykład dwuimidy kwasu karboksylowego, jak dwuimid kwasu dwucykloheksylokarboksylowego albo dwuimid kwasu dwu-p-tolilokarboksylowego, dalej także dwuimidazol N,N' -karbonylu, a jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się węglowodory, jak benzen albo toluen, węglowodory chlorowane, jak chloroform, chlorek metylenu albo czterochlorek węgla i cieczy w rodzaju eteru, jak dioksan albo czterowodorofuran.

Zamiast wolnych kwasów karboksylowych wprowadza się w reakcję zdolne do reakcji funkcyjnej pochodne związków o ogólnym wzorze 4, na przykład takie jak halogenki zwłaszcza chlorki, estry, zwłaszcza niższe estry alkilowe albo estry fenylowe jak również bezwodniki. Związki te poddaje się reakcji przede wszystkim w rozpuszczalnikach obojętnych. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są na przykład węglowodory, jak benzen albo toluen albo cieczy w rodzaju eteru, jak eter, dioksan albo czterowodorofuran.

Przykładami substancji wyjściowych o ogólnym wzorze 4 są takie związki, których znaczenie rodników X_1 , R_1 i R_2 pokrywa się ze znaczeniem tych rodników podanym przy wzorze 1. Takie substancje wyjściowe można na przykład wytwarzać przez przeprowadzanie związków o ogólnym wzorze 2 w obecności etanolanu sodowego z kwasem chlorooctowym, w kwas 4-hydroksymetylo- 2-alkoksyfenoksyoctowy, w kwas 4-(2-hydroksyetylo) -2-alkoksyfenoksyoctowy, w kwas 4-(3-hydroksypropylo) -2-alkoksyfenoksyoctowy albo w kwas 4-(3-

-hydroksy- 2-propenylo) -2-alkoksyfenoksyoctowy. Kwasy te estryfikuje się następnie za pomocą alifatycznych kwasów karboksylowych w obecności kwasu p-toluenosulfonowego.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się przede wszystkim dożylnie, przy czym cieczy iniekcyjne zawierają 1—5% substancji czynnej, wodę jak również rozpuszczalnik albo emulgator. Jako rozpuszczalniki albo emulgatory mogą być stosowane na przykład następujące związki: glikol propylenowy, benzoetan sodowy, albo sól sodowa kwasu hydroksybenzoowego, rozpuszczalne sole kwasów tłuszczowych, jak dehydrocholan sodowy, dezoksycholan morfoliny, etanoloaminocholan, sole kwasowe α -naftylooctowego z sodem albo z zasadami organicznymi, jak morfolina i dwuetanoloamina jak również preparaty inozytofosfatydowe bezhistaminowe i pozbawione substancji wywołujących gorączkę oraz ubogie w olej preparaty lecytynowe, w danym przypadku z częściowymi glicerydami wyższych kwasów tłuszczowych, jak jednooleina albo dwuoleina i/albo ich pochodne polioksyetylenowe.

Szczególnie odpowiednią jest zawiesina składająca się z 1—5% substancji czynnej, 10 — 25% przeważnie 15 — 20% pochodnej polioksyetylenowej kwasu rycynolowego albo jego glicerydów, na przykład handlowego Cremophor EL^(R), 5 — 15% przeważnie około 10% glikolu propylenowego, 1 — 5% przeważnie około 2,5% poli-(N-winylo-2-pirolidonu), na przykład produktu handlowego Kollidon 25^(R), o ciężarze cząsteczkowym od 20 000 do 25 000 i ewentualnie do około 1,5% glikozy.

Zawiesinę taką wytwarza się następująco:

a) 2,5 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego, lekko ogrzewając rozpuszcza się w mieszaninie 15,0 g Cramophoru EL^(R) (gęstość 1,050—1,070 w temperaturze 25°C, lepkość 550 — 850 cp w temperaturze 25°C liczba zmydlenia 56—66, liczba hydroksylowa 57—80), i 10,0 g glikolu propylenowego 2,5 g Kollidonu 25^(R) [biologicznie wypróbowany poli-(N-winylo-2-pirolidon)] i 1,5 g glikozy rozpuszcza się w 60 g destylowanej wody. Obydwa roztwory miesza się i uzupełnia wodę destylowaną do 100 ml. Po przesączeniu przez filtr szklany G 4 napełnia się roztworem bezbarwne ampułki 5 ml albo 10 ml, przy 1 atm. nadciśnienia w ciągu 20 minut. W ten sposób wytworzone roztwory zawierają 25 mg substancji czynnej w 1 ml.

b) Otrzymano roztwór o tej samej zawartości substancji czynnej przy użyciu 15,0 g glikolu propylenowego, 5,0 g Kollidonu 25^(R) z pominięciem glikozy i pozostawieniem tych samych ilości pozostałych składników.

Następujące przykłady wyjaśniają wytwarzanie nowych związków o ogólnym wzorze 1 i nie opisanych dotychczas produktów pośrednich jednak nie stanowią jedynej postaci wykonania.

Przykład I. a) Do roztworu 6,7 g (0,03 mola) 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenolu w 50 ml absolutnego benzenu dodaje się mieszając w temperaturze 40—50°C 1,44 g (0,03 mola) 50% wodoru sodowego w oleju parafinowym i przygotowuje zawiesinę w 100 ml absolutnego benzenu. Po

skończeniu wydzielania się wodoru dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 2,0 g jodku sodowego po czym wkrapla roztwór 4,5 g (0,03 mola) dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego w 30 ml absolutnego benzenu w ciągu 5 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, przesącza i przesącz odparowuje pod próżnią. Przez trzykrotną destylację pozostałości pod wysoką próżnią otrzymuje się czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego o temperaturze wrzenia $180-187^{\circ}\text{C}/0,002\text{ mm}$, $n_D^{20} : 1,5155$.

b) Do roztworu 25 g 3-(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)-1-propanolu w 250 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 2,5 g kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny.

Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 20°C , rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemywa się wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i znów wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Przez destylację pozostałości pod wysoką próżnią otrzymuje się czysty 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenol o temperaturze wrzenia $128-130^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mm}$, $n_D^{20} : 1,5190$.

Przykład II. a) Do roztworu 4,4 g (0,0156 mola) kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego w 25 ml absolutnego chloroformu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C roztwór 1,14 g (0,0156 mola) bezwodnej dwuetyloaminy w 50 ml absolutnego chloroformu. Po dodaniu lodowatozimnego roztworu 3,28 g (0,0156 mola) dwuimidu kwasu dwucykloheksylo-karboksyłowego w 50 ml absolutnego chloroformu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C , a potem w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin.

Ażeby usunąć nieprzereagowany dwuimid kwasu dwucykloheksylokarboksylowego przeprowadza się go w dwucykloheksylomocznik przez dodanie kilku kropki kwasu octowego lodowatego. Wytrącony dwucykloheksylomocznik odsącza się, przesącz przemywa kolejno wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezowym fazę organiczną odparowuje się pod próżnią, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w małej ilości lodowatozimnego acetonu. Odsącza się dalszą ilość dwucykloheksylomocznika i przesącz przemywa małą ilością zimnego acetonu. Po odparowaniu roztworu acetonowego pod próżnią otrzymuje się przez powtórzną destylację pozostałości pod wysoką próżnią czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego. Temperatura wrzenia $180-187^{\circ}\text{C}/0,002\text{ mm}$, $n_D^{20} : 1,5155$.

b) Do roztworu 1,4 g (0,06 mola) sodu w 50 ml absolutnego etanolu dodaje się roztwór 5,47 g (0,03 mola) 3-(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)-1-propanolu w 50 ml absolutnego etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się mieszając do temperatury 60°C w ciągu 15 minut. Następnie dodaje się 0,2 g jodku sodowego i 2,84 g (0,03 mola) kwasu chlorooctowego i mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą

zwrotną mieszając w ciągu 14 godzin, po czym mieszaninę przesącza się, osad przemywa etanolem, a przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości wody i wartość pH roztworu doprowadza się do 1 za pomocą 50% kwasu siarkowego. Surowy kwas, który wytrąca się rozpuszcza się w octanie etylu, fazę octanu etylu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość przemywa się małą ilością lodowatozimnego eteru i otrzymany surowy produkt krystalizuje się dwukrotnie z octanu etylu/pentanu (1 : 5).

Otrzymany kwas 2-metoksy-4-(3-hydroksypropylo)-fenoksyoctowy posiada temperaturę topnienia $180-110^{\circ}\text{C}$.

c) Do roztworu 2,67 g (0,116 mola) sodu w 250 ml absolutnego etanolu dodaje się roztwór 26 g (0,116 mola) 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenolu w 150 ml absolutnego etanolu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 60°C mieszając w ciągu 15 minut. Następnie dodaje się 0,4 g jodku sodowego i 13,5 g (0,116 mola) chlorooctanu sodowego i otrzymaną zawiesinę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Po odsączeniu wytrąconego chlorku sodowego, który przemywa się etanolem przesącz odparowuje się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, otrzymany roztwór przesącza się z węglem aktywnym, który przemywa się wodą.

Przesącz nastawia się za pomocą 50% kwasu siarkowego do wartości $\text{pH} = 1$, przy czym wytrąca się główną ilość surowego kwasu. Kwas odsycza się przemywa małą ilością lodowatozimnego eteru aby usunąć nieprzereagowany fenol, po czym rozpuszcza w octanie etylu. Otrzymany roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i kwas wytrąca się pentanem. Przez przekrystalizowanie surowego produktu z octanu etylu/pentanu (1 : 5) otrzymuje się po wysuszeniu pod próżnią w temperaturze $108-110^{\circ}\text{C}$ kwas 2-metoksy-4-(3-hydroksypropylo)-fenoksyoctowy o temperaturze topnienia $108-110^{\circ}\text{C}$. Można otrzymać dalszą ilość czystego związku ekstrahując wodny ług macierzysty surowego produktu octanem etylu, po czym otrzymany wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość przemywa się lodowatozimnym eterem i przekrystalizowuje z octanu etylu/pentanu.

d) Do roztworu 7,2 g (0,03 mola) kwasu 2-metoksy-4-(3-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego w 55 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 0,55 g kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, ochładza do temperatury 20°C , rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Następnie fazę eterową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, otrzymany roztwór odbarwia się węglem aktywnym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru/pentanu (1 : 5) i z octanu etylu/pentanu (1 : 5). Otrzymany czysty kwas 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowy suszy się pod próżnią w temperaturze 80°C , po czym wykazuje temperaturę topnienia $83-84^{\circ}\text{C}$.

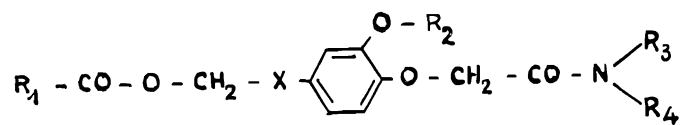
Przykład III. Do zawiesiny 4,3 g (0,0153 mola kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II pod d) w 50 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w ciągu 5 minut roztwór 1,9 g (0,0159 mola) chlorku tionylu w 25 ml absolutnego benzenu. Po powolnym ogrzaniu mieszaniny, reakcja następuje w temperaturze 70°C. Przez jednogodzinne ogrzewanie do wrzenia reakcja dobiega końca. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 20°C, rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią jak również nieprzereagowany chlorek tionylu i pozostałość suszy pod próżnią w temperaturze 20°C w ciągu 16 godzin nad wodorotlenkiem sodowym.

b) 4,50 g (0,015 mola) otrzymanego surowego chlorku kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego rozpuszcza się w 50 ml absolutnego benzenu i dodaje roztwór 2,22 g (0,03 mola) bezwodnej dwuetyloaminy w 40 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, rozcieńcza 50 ml absolutnego eteru i odsąca od wydzielonego chlorowodoru dwuetyloaminy. Przesącz przemywa się kolejno wodą, fazę organiczną suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość jeszcze o odczynie kwaśnym (pH 6) rozpuszcza się w eterze i przemywa dwukrotnie za pomocą 5 ml lodowatozimnego 1 n ługu sodowego i 50 ml wody. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią a pozostałość destyluje powtórnie pod wysoką

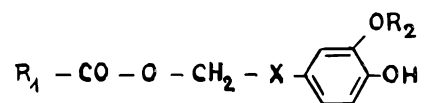
próżnią. Otrzymany czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3-acetoksypropylo)-fenoksyoctowego wrze w temperaturze 180—187°C/0,002 mm, n_D^{20} : 1,5155.

Zastrzeżenia patentowe

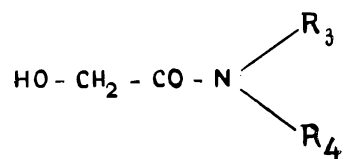
1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu aryloksyoctowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę metylenową, grupę etylenową albo grupę winylenową, R_1 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową R_2 i R_3 oznaczają niższą grupę alkilową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową albo grupę alkoksylową albo też R_3 i R_4 łącznie z atomem azotu, ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia oznaczają nasycony heterocykliczny rodnik o 5—7 członach pierścienia, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwasy albo też sól takiego fenolu ze zdolnym do reakcji estrem związku zawierającego grupę wodorotlenową o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy wzorze 1.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 albo zdolną do reakcji funkcyjną pochodną takiego związku poddaje się działaniu aminy o ogólnym wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1.



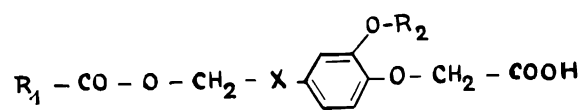
WZÓR 1



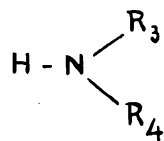
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5