



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8004211**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van 4-aroyl gesubstitueerde fenoxyzijnzuren.**

⑤1 Int.Cl³.: C07C59/01, C07C51/00.

⑦1 Aanvrager: Abbott Laboratories te North Chicago, Illinois, Ver. St. v. Am.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8004211.

②2 Ingediend 22 juli 1980.

③2 Voorrang vanaf 23 juli 1979.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 59823 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 27 januari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Werkwijze voor het bereiden van 4-aroyl gesubstitueerde fenoxya-
azijnzuren.

Het is uit het Amerikaanse octrooischrift 4.058.559 bekend, dat
verbindingen als 2,3-dichloor-4-(hydroxybenzoyl)fenoxyaazijnzuur, zijn
analogen en zouten goede bloeddrukverlagende en diuretische middelen
met een goede uricosurie activiteit zijn. De uitvinding betreft een
5 nieuwe economische werkwijze voor het bereiden van deze verbindingen,
welke een hydroxylgroep aan de aroylgroep bevatten.

De onderhavige methode betreft dus de bereiding van een ver-
binding met de formule 1 van het formuleblad, waarin M waterstof, een
alkali- of aardalkalimetaal voorstelt, en de OH-groep op de p- of o-
10 plaats is aangehecht, waarbij ^{men} een ester met de formule 2, waarin R
een alkyl- of fenylgroep voorstelt en de NO₂-groep op de p- of o-
plaats is aangehecht, met 1,5-8 mol equivalenten van een oxim met de
formule R'R''-C=NOM', waarin R' en R'' waterstof, fenyl of alkyl en
M' een alkali- of aardalkalimetaal voorstellen, bij aanwezigheid van
15 DMF of DMSO bij -10 tot +130°C en gedurende tenminste 30 minuten omzet.

De alkylgroep telt meestal 1-4 koolstofatomen, en is liefst
methyl of ethyl. De gebruikte uitdrukking "fenyl" kan slaan op een
eigenlijke fenylgroep, maar ook op fenylgroepen met inerte substituenten,
b.v. methyl, ethoxy enz. Bij voorkeur is R' een alkylgroep, omdat de
20 reactie sneller verloopt indien R' alkyl is, dan wanneer R' fenyl of
gesubstitueerd fenyl voorstelt. De alkali- en aardalkalimetalen zijn
de voor farmaceutische preparaten gebruikelijke metalen, met name
natrium, kalium, calcium en magnesium, hoewel ook barium of lithium
kunnen worden gebruikt, maar deze leiden tot zouten, die later bij
25 voorkeur in andere zouten worden omgezet.

De onderhavige reactie wordt het liefst uitgevoerd onder roeren,
bij voorkeur mechanisch of magnetisch, schudden of fibreren van de
reactor. Hoewel de reactie meestal korter dan 1 uur duurt, wordt de
exotherme reactie het best onder controle gehouden door de reactanten
30 eerst 5-10 minuten beneden 5°C te roeren, en vervolgens het mengsel
op kamertemperatuur te laten komen, waarbij continu meestal in totaal
2-15 uren wordt geroerd.

Wanneer M in het oxime waterstof is, vraagt de reactie meer
tijd voor een volledig verloop en moeten vrij grote molaire overmaten

van het oxime, tussen 4-8 mol worden toegepast. Hoewel het oxime op zichzelf kan worden gebruikt, moet dan wel een base, zoals natrium- of kaliumhydride, -alkoxyde, -carbonaat, -bicarbonaat of -hydroxyde dan tevens aanwezig zijn, om het oximezout in situ te vormen. Mothoeveel-
5 heden van meer dan 8 mol oxime plus base per mol van de genoemde ester met formule 2 zijn mogelijk, maar leveren geen enkel voordeel op. Optimale resultaten worden verkregen bij toepassing van 3-5 mol van het oxime, vanzelfsprekend bij aanwezigheid van equivalente hoeveelheden base.

10 De reactie kan goed in DMF of DMSO worden uitgevoerd. Beide oplosmiddelen lossen de genoemde reactanten op en geen van beide is een oplosmiddel voor het reactieprodukt. Het gevormde di-zout van de verbinding met formule 1 zal dus tijdens de reactie neerslaan en kan gemakkelijk uit het medium worden gewonnen door te centrifugeren of te
15 filtreren al of niet na concentratie van het reactiemengsel. De hoeveelheid oplosmiddel voor de reactie wordt bij voorkeur zo gekozen, dat de concentratie van de verbinding 2 in het oplosmiddel tussen 2,5 en 35 gewichts/volume % is gelegen. Bij concentraties beneden 2,5 % zal de reactie te lang duren terwijl bij concentraties boven 25% het geheel
20 moeilijk te roeren wordt.

Omdat het kaliumzout van de verbinding 1 van bijzonder belang is, als uricosurisch diureticum is het gebruikte oxime bij voorkeur het kaliumzout van een alkyloxime, b.v. acetaloxime, aceetoxime of propionylalldoxime. Hoewel andere esters met de formule 2 kunnen worden ge-
25 bruikt, wordt de voorkeur gegeven aan de gebruikelijke methyl-, ethyl- en propylesters.

De reactie wordt het best aangevangen bij temperaturen beneden 5°C, hoewel ook kamertemperatuur kan worden toegepast, maar dan kan de aanvankelijk opgewekte exotherme reactiewarmte een complicatie vormen.
30 Om oververhitting te verhinderen kan de reactie daarom het best worden aangevangen bij een temperatuur tussen -10 en +10°C. In dat geval wordt het mengsel zonder verder uitwendig koelen geroerd, zodat vrij snel de kamertemperatuur wordt bereikt. Dit kan vanzelfsprekend worden versneld door het reactievat in een opwarmend bad te plaatsen of van
35 een verwarmingsmantel te voorzien. De reactie wordt vervolledigd door

het roeren nog tenminste 30 minuten, liefst 3 uren bij 15-50°C voort te zetten, indien R' alkyl en R'' waterstof voorstellen, of zelfs 10-20 uren, indien R' of R'' aryl voorstelt. Het voortschrijden van de reactie kan worden gevolgd door monsters te trekken en die op verder neerslaan te onderzoeken, aangezien het produkt in DMF of DMSO onoplosbaar is, 5 maar beide uitgangsmaterialen daarin wel oplosbaar zijn. Temperaturen tot 50°C en zelfs hoger kunnen worden toegepast om de reactie te versnellen, maar omdat de reactie met 2-4 molequivalenten van een oximezout reeds bevredigend bij 15-25°C of kamertemperatuur verloopt, bestaat er geen 10 noodzaak om verhitting toe te passen.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I:

In een rondbodem van 50 cm³ voorzien van een magnetische roerder werd 1,9 g kaliumacetaldoxime in 12 cm³ DMF onder een stikstofatmosfeer 15 geroerd, terwijl deze oplossing op 0°C werd gekoeld. Na een toevoeging van 2,0 g 2,3-dichloor-4-(4-nitrobenzoyl)fenoxyaazijnzuurethylester werd dit mengsel zeer donker. Het ijsbad werd na 5 minuten verwijderd en men liet het geheel op kamertemperatuur komen. Na in totaal 2 uur te hebben geroerd werd het mengsel gefiltreerd en het opgevangen neerslag met 20 20 cm³ ether gewassen, waardoor het nagenoeg zuivere dikaliumzout van de verbinding met de formule 1 werd verkregen. Dit materiaal werd gekristalliseerd door een oplossing daarvan in 15 cm³ water op een stoombad te verwarmen, voldoende ijsazijn toe te voegen voor een pH 4,5-5,0 en de gevormde gele oplossing langzaam op kamertemperatuur en daarna 1 uur 25 in een ijsbad te koelen. De gevormde koude suspensie werd vervolgens gefiltreerd en de 0,838 g zuivere kristallen van kalium 2,3-dichloor-4-(4-hydroxybenzoyl)fenoxycetaat onder verminderde druk bij 70°C gedroogd. Verder produkt kan uit het DMF-filtraat worden verkregen door een deel van het oplosmiddel af te destilleren en op de boven weerge- 30 geven wijze tewerk te gaan of door een niet polair oplosmiddel aan het filtraat toe te voegen.

Wanneer in het boven weergegeven voorbeeld het p-nitrouitgangsmateriaal werd vervangen door een overeenkomstig orthoderivaat, dan wordt een gelijke opbrengst aan kalium 2,3-di-chloor-4-(2-hydroxybenzoyl) 35 fenoxycetaat verkregen. Evenzo kan de bovengenoemde ester worden ver-

vangen door de overeenkomstige methylester, waardoor een nagenoeg identiek resultaat wordt verkregen.

Evenzo worden identieke resultaten verkregen, indien het DMF als het reactiemedium wordt vervangen door het DMSO.

5 Voorbeeld II:

In de bovenweergegeven apparatuur werd 0,312 g natriumhydride in 17,5 cm³ DMF geroerd, terwijl druppelsgewijze 0,874 cm³ benzaldoxime werd toegevoegd. De exotherme reactie vormt een zwaar neerslag, terwijl waterstofgas ontsnapt. Na afloop van de waterstofontwikkeling werd 10 1,4806 g 2,3-dichloor-4-(4-nitrobenzoyl)fenoxiazijnzuur toegevoegd, waarop opnieuw waterstof ontwikkelt en een homogene donkere oplossing ontstaat. Bij verder roeren vormt zich langzaam een neerslag, dat na enige uren zwaar genoeg is om het roeren te bemoeilijken. Na 15 uren werd het mengsel met 175 cm³ water verdund en gefiltreerd. Door het 15 filtraat met geconcentreerd zoutzuur op een pH 2 aan te zuren, scheidt zich een melkvormige olie af, die bij staan vast wordt. Na affiltreren van het kristallijne materiaal, wassen daarvan met koud water en drogen bij 60°C onder vacuum werd 1,1986 g (88%) 2,3-dichloor-4-(4-hydroxybenzoyl)fenoxiazijnzuur verkregen.

20 Voorbeeld III:

In een rondbodem van 100 cm³ voorzien van een magnetische roerder, een koeler en een verwarmingsmantel werd 10 g 2,3-dichloor-4-(4-nitrobenzoyl)-fenoxiazijnzuurethylester, 5,5 g aceetoxime, 2,0 g natriumhydroxide en 75 cm³ DMF goed geroerd. De suspensie werd 18 uur op 25 75 ± 5°C en daarna 4 uren op 125 ± 5°C gehouden om het oximeadduct te ontleden. Het reactiemengsel werd hierna uitgegoten in 300 cm³ water en op pH 1 aangezuurd. Het produkt werd afgefiltreerd en gedroogd waarbij 8,0 g onzuiver 2,3-dichloor-4-(4-hydroxybenzoyl)fenoxiazijnzuur werd verkregen. Dit werd dunnelaagchromatografisch identiek bevonden met 30 het produkt volgens voorbeeld II.

Het bovenstaande illustreert, dat de onderhavige werkwijze de bekende drietrapsreactie verkort tot één enkele handeling. Indien in de verbinding met formule 1 M=H, kan het zuivere materiaal uit het mengsel worden geïsoleerd door het reactiemengsel met water te verdunnen 35 en vervolgens met een sterk zuur aan te zuren. Desgewenst kan de waterige

oplossing ook met actieve kool worden behandeld om hem te ontkleuren. In ieder geval is het gewenst de oplossing te filtreren alvorens hem aan te zuren. Elk sterk zuur kan worden gebruikt, met name zoutzuur of zwavelzuur. Indien M in de formule 1 natrium, kalium of 1/2 calcium is, wordt de waterige oplossing slechts tot een pH 4,5-5,0 aangezuurd, om te garanderen dat het gewenste zout wordt verkregen. Ook hier wordt de waterige oplossing bij voorkeur gefiltreerd en/of behandeld met actieve kool, alvorens aan te zuren.

Als in voorbeeld I is opgemerkt, vormt zich tussentijds een dizout, d.w.z. een zout met de formule 1, waarin M en het waterstofatoom van de hydroxylgroep hetzelfde kation zijn. Dit zout kan gemakkelijk worden geïsoleerd door ofwel tolueen danwel een ander niet-polair aprotisch oplosmiddel aan het DMF of DMSO-houdende mengsel toe te voegen, maar het kan ook worden opgelost, door water aan dit mengsel toe te voegen.

De uitgangsmaterialen, die bij de onderhavige werkwijze worden gebruikt, kunnen gemakkelijk worden bereid volgens een Friedel-Crafts-reactie uit een nitrobenzoylchloride en 2,3-dichlooranisool, waarna het gevormde 2,3-dichloor-4-(nitrobenzoyl)fenol met ethylchlooracetaat in het gewenste gesubstitueerde azijnzuurderivaat met de formule 2 wordt omgezet.

CONCLUSIES:

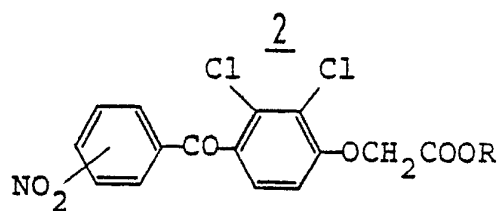
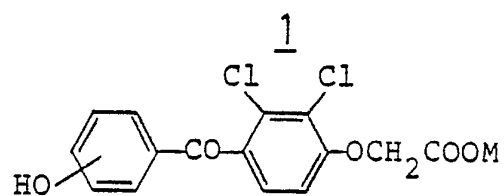
1. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule 1 van het formuleblad, waarin M waterstof, een alkali- of een aardalkali-metaal voorstelt en de OH-groep op de p- of o-plaats is aangehecht, met het kenmerk, dat men een ester met de formule 2 van het formuleblad,
5 waarin R alkyl- of een fenylgroep voorstelt en de NO₂-groep op de p- of o-plaats is aangehecht, met 1,5-8 molequivalenten van een oxime met de formule R'R"C=NOM', waarin R' en R" waterstof, fenyl of alkyl en M' een alkali- of aardalkalimetaal voorstellen, bij aanwezigheid van DMF of DMSO bij een temperatuur van -10 tot +130°C gedurende tenminste
10 30 minuten omzet.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd bij 0-5°C gedurende de eerste 5 tot 10 minuten en vervolgens 2 uren bij 15-25°C, indien R' een alkylgroep is.
3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat M' natrium
15 is.
4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat M' kalium is.
5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het oxime wordt gebruikt in een hoeveelheid van 3-5 molequivalenten.
6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat het DMF
20 of DMSO in zodanige hoeveelheden wordt gebruikt, dat de gewicht/volume-concentratie van de ester tussen 2,5 en 35% is gelegen.
7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat als reactiemedium DMF wordt gekozen.
8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de nitro-
25 groep op de p-plaats is aangehecht.
9. Werkwijze voor het bereiden van kalium 2,3-dichloor-4-(4-hydroxybenzoyl)fenoxycetaat, met het kenmerk, dat men een oplossing van 2,5-35 gew.% van een alkylester van 2,3-dichloor-4-(4-nitrobenzoyl)-fenoxycetaat in DMF of DMSO met 1,5-8 molequivalenten van een kalium-
30 oxime roert en wel gedurende tenminste 1 uur bij kamertemperatuur en vervolgens het onoplosbare kalium 2,3-dichloor-4-(4-hydroxybenzoyl)-fenoxycetaat uit het vloeibare reactiemedium isoleert.
10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat het oxime wordt gebruikt in een hoeveelheid van 3-5 mol per mol alkylester.
- 35 11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat als oxime

het aceetaldoxime wordt toegepast.

12. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat als oxime het aceetoxime wordt toegepast.

13. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat als ester de methylester wordt toegepast.

5



8004211