

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53534

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 15.XII.1964 (P 106 633)

Pierwszeństwo: 23.XII.1963 Stany Zjednoczone Ameryki

Opublikowano: 20.VII.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP C 07 c

59/26

UKD

Twórca wynalazku: Edward Jethro Cragoe, Jr.

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

Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]- -octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o właściwościach moczopędnych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku powodują wydalenie z organizmu większej ilości elektrolitu niż w przypadku stosowania znanych środków moczopędnych, mianowicie ilość ta 2—5-krotnie przekracza najwyższą ilość wydalonego elektrolitu osiągalną przy pomocy dotychczas stosowanych środków.

Przedmiotem wynalazku jest więc sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1, R oznacza niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl i tym podobne, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. niższy alkil podstawiony grupą trójklorowcometylową, taki jak 2,2,2-trójkloroetyl, 1-(trójklorometylo)-etyl i tym podobne, cykloalkil o 3—6 atomach węgla np. cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheksyl itp., grupę o wzorze 3, w którym X¹ oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, karboksylową lub niższą alkilosulfonylową np. metylosulfonylową, a m oznacza liczbę 1—4 lub grupę o wzorze 4, w którym X¹, m i n mają wyżej podane znaczenie; X oznacza wodór, chlorowiec, grupę trójklorowcometylową, niższy alkil, grupę nitrową lub niższą alkoksylową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą być ewentualnie połączone

2

i tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$).

Sposób według wynalazku polega na wprowadzeniu wiązania α,β -olefinowego do grupy acylowej kwasu (acylofenoksy)-octowego; ściślej, polega on na przeprowadzeniu kwasu {4-[2-(organosulfonilometylo)-acylo]-fenoksy}-octowego lub kwasu {4-[2-(organosulfonilometylo)-acylo]-fenoksy}-octowego w odpowiedni kwas [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się ze związków o wzorze 2, w którym R, X, m i n mają znaczenie wyżej podane, a Z oznacza grupę o wzorze $-\text{SO}-\text{R}^2$ lub $-\text{SO}_2-\text{R}^2$, w którym R² oznacza niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, heksyl i tym podobne, niższy alkil podstawiony grupą 2-amino-2-karboksylową np. 2-amino-2-karboksyetyl, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca np. 3-chloropropyl, 3,3,3-trójkloropropyl itd., niższy alkil podstawiony grupą alkoksykarbonylową np. metoksykarbonylometyl ($\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$), etoksykarbonylometyl itd., niższy alkil podstawiony grupą karboksylową np. karboksymetyl ($-\text{CH}_2\text{COOH}$), cykloalkil np. cyklopentyl, cykloheksyl itp., cykloalkiloalkil np. cyklopentylometyl, cykloheksylometyl itp., fenyl, podstawiony fenyl np. o wzorze 5, w którym X² oznacza chlorowiec, niższy alkil, grupę trójklorowcometylową, niższą grupę alkoksylową, karboksylową lub niższą grupę alkilosulfonylową np. mety-

losulfonową itd., podstawiony rodnikiem fenylo-
wym niższy alkil, w którym niższy alkil oznacza
niższy łańcuch alkilenowy o 1—5 atomach węgla
np. benzyl, fenyloetyl itp., podstawiony rodnikiem
fenylowym niższy alkil np. o wzorze 6, w którym
X², m i n mają wyżej podane znaczenie, o wzorze
7, w którym R, X, m i n mają wyżej podane zna-
czenie, lub grupę o wzorze -C_nH_{2n}-Z, w którym
Z i n mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 2 poddaje się reakcji ze słabą
zasadą, którą może być dowolny związek zdolny
do wytworzenia słabo zasadowego środowiska
reakcyjnego; korzystnie stosuje się taką zasadę,
która będzie hamować uboczne reakcje reagentów
lub produktu reakcji głównej, zmniejszając tym
samym ilość niepożądanych produktów ubocznych.
Szczególnie odpowiednim z tego względu reagen-
tem jest kwaśny węglan sodowy. Oczywiście jest,
że należy unikać wytworzenia mocnego środowi-
ska zasadowego.

Stwierdzono, że reakcja przebiega najkorzystniej
w przypadku ogrzewania reagentów np. w tem-
peraturze nieco wyższej od pokojowej. Zastosowa-
nie ogrzewania nie jest jednak konieczne i służy
po prostu do zwiększenia prędkości reakcji.

Stwierdzono poza tym, że reakcja przebiega naj-
lepiej w roztworze wodnym; inne rozpuszczalniki
mogą być jednak również stosowane z dobrym
skutkiem. Zasadniczo reagent zasadowy wprowa-
dza się do roztworu zawierającego rozpuszczalnik
i kwas {4-[2-(organosulfinylometylo)-acylo]-feno-
ksy}-octowy lub kwas {4-[2-(organosulfonylome-
tylo)-acylo]-fenoksy}-octowy i ogrzewa się tę mie-
szaninę do momentu zakończenia reakcji. Następ-
nie ochładza się mieszaninę i po zakwaszeniu
wyosabnia żądany stały kwas [4-(2-metylenoacy-
lo)-fenoksy]-octowy, który ewentualnie oczyszcza
się przez krystalizację z odpowiedniego rozpusz-
czalnika, takiego jak metylocykloheksan, cztero-
chlorek węgla, benzen czy mieszanina benzenu
z innymi węglowodorami.

Stwierdzono także, że kwasy te wytwarza się
korzystnie i z dużą wydajnością przez dodanie do
opisanej wyżej mieszaniny wyjściowej soli cięż-
kiego metalu, przy czym najsukuteczniejszymi so-
lami są sole srebra, ołowiu i rtęci, takie jak azo-
tan srebra, octan ołowiany itp.

Według wynalazku korzystnie wytwarza się
związki o wzorze 8, w którym R oznacza niższy
alkil lub niższy alkil podstawiony grupą trójchlo-
rowcometylową, X i X¹ oznaczają wodór, chloro-
wec lub metyl, albo też rodniki X i X¹ są ewen-
tualnie połączone i tworzą łańcuch 1,3-butadieny-
lowy.

Związki otrzymane sposobem według wynalazu-
ku można następnie przeprowadzić w sole na
drodze reakcji z zasadą zawierającą kation nie-
toksyczny, farmaceutycznie dopuszczalny. Odpo-
wiednimi zasadami są na przykład wodorotlenki,
węglany itd. metali alkalicznych i metali ziem
alkalicznych, amoniak, pierwszo-, drugo-, trzecio-
rzędowe aminy, takie jak jednoalkiloaminy, dwu-
alkiloaminy, trójalkiloaminy, aminy heterocyklicz-
ne np. piperydyna itd. Wytworzone sole są funk-
cjonalnymi równoważnikami kwasów [4-(2-mety-

lenoacylo)-fenoksy]-octowych, a ich przydatność
ograniczona jest jedynie warunkiem, by stosowa-
ne przy ich wytwarzaniu zasady były nietoksycz-
ne i dopuszczalne fizjologicznie.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie
ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu [2,3-dwu-
chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.

A. Do 5-litrowej okrągłodennej kolby cztero-
szyjnej, wyposażonej w mieszałko, chłodnicę
zwrotną i dwa wkraplacze, wprowadza się 400 g
(2,45 mola) 2,3-dwuchlorofenolu, po czym dodaje
się 400 ml metanolu i 245 ml (2,45 mola) ION wo-
dorotlenku sodowego, wskutek czego temperatura
wzrasta do 55°C. Mieszaninę tę ogrzewa się do
temperatury 80°—85°C w łaźni parowej, w jed-
nym wkraplaczu umieszcza się 615 ml (6,15 mola)
ION wodorotlenku sodowego, a w drugim 816 ml
(1090 g; 8,6 mola) siarczanu metylu i oba te
związki wkrapla się równocześnie, mieszając, w
ciągu 3,5 godziny. Ogrzewanie i mieszanie kon-
tinuuje się przez następną godzinę, po czym
ochładza się mieszaninę, dodaje 600 ml wody, od-
sącza, a wyosobniony osad rozpuszcza się w 500 ml
eteru.

Następnie ekstrahuje się przesącz 400 ml eteru,
miesza się oba roztwory i suszy je nad bezwod-
nym siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru
i wysuszeniu osadu w eksykatorze próżniowym
nad pięciotlenkiem fosforu, otrzymuje się 428 g
(98%) 2,3-dwuchloroanizolu o temperaturze topnie-
nia 32°—33°C.

B. W kolbie czteroszyjnej, wyposażonej w mie-
szadło mechaniczne, termometr, chłodnicę zwrotną
(z rurką z chlorkiem wapnia) i przewód Go-
ocha połączony z 250 ml kolbą Erlenmeyera za-
wierającą 160 g (1,2 mola) bezwodnego chlorku
glinowego, umieszcza się 128 g (1,2 mola) chlorku
butyrylu, 197,7 g (1,11 mola) wytworzonego w eta-
pie A 2,3-dwuchloroanizolu i 400 g dwusiarczku
węgla.

Ochładzając mieszaninę reakcyjną w kąpeli lo-
dowej i mieszając, dodaje się niewielkimi porcja-
mi chlorek glinowy z taką prędkością, by tem-
peratura mieszaniny nie przekraczała 20°—25°C. Po
usunięciu kąpeli lodowej, miesza się zawartość
kolby w temperaturze pokojowej w ciągu 1 go-
dziny, a następnie w kąpeli wodnej w tempera-
turze 55°C w ciągu 45 minut i pozostawia się ją
na noc w temperaturze pokojowej.

Następnie dodaje się 400 ml n-heptanu i 160 g
(1,2 mola) chlorku glinowego, ustawia się chłod-
nicę na destylację i mieszając ogrzewa się mie-
szaninę w kąpeli wodnej ogrzewanej przy pomo-
cy łaźni parowej oddestylowując dwusiarczek
węgla. Po dodaniu dalszych 400 ml n-heptanu,
nastawia się chłodnicę zwrotną i mieszając za-
wartość kolby ogrzewa się ją w ciągu 3 godzin
w kąpeli o temperaturze 80°C, po czym ochładza
się mieszaninę i dekantuje heptan, a osad hydro-
lizuje się dodając powoli roztwór 120 ml stężo-
nego kwasu solnego w 1500 ml wody.

Drogą filtracji ssącej wyosabnia się brunatny
osad, który płucze się dokładnie wodą i rozpusz-
cza w eterze. Roztwór eterowy ekstrahuje się

dwukrotnie w sumie 2 litrami 5-procentowego roztworu wodorotlenku sodowego, a uzyskany ekstrakt miesza się z 10 g węgla odbarwiającego i przesącza drogą filtracji ssącej przez warstwę ziemi okrzemkowej.

Po zakwaszeniu przesącza i odsączeniu oraz wypłukaniu jasnobrunatnego osadu wodą i 3-godzinym suszeniu w temperaturze 100°C, rozpuszcza się go w 1 litrze gorącego benzenu, a substancję nierozpuszczalną usuwa się przez odsączenie. Następnie ochładza się mieszaninę, wyosobniony, lekko zabarwiony osad rozpuszcza w 750 ml gorącego benzenu, pozostawia roztwór do ochłodzenia do temperatury pokojowej, po czym 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 z węglem odbarwiającym i odsącza. Po ochłodzeniu otrzymuje się 180 g (75%) białego stałego 2,3-dwuchloro-4-butyrylofenolu o temperaturze topnienia 109°—110°C.

Analiza dla $C_{16}H_{10}Cl_2O_2$:

wyliczono: C—51,52%; H—4,32%; Cl—30,42%.
stwierdzono: C—51,70%; H—4,24%; Cl—30,32%.

C. Do 1-litrowej okrągłodennej kolby czteroszyjnej, wyposażonej w mieszałkę, chłodnicę zwrotną zaopatrzoną w rurkę z chlorkiem wapnia i wkraplacz, wprowadza się 100 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu, dodaje się 10,3 g (0,215 mola) 53-procentowego roztworu wodoru sodowego w oleju mineralnym, uruchamia się mieszałkę i w ciągu 30 minut wkrapla roztwór 50 g (0,215 mola) 4-butyrylo-2,3-dwuchlorofenolu w 150 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu. Po zaprzestaniu wydzielania się gazu, wkrapla się w ciągu 30 minut 35,9 g (0,215 mola) bromooctanu etylu i przez 3,5 godziny ogrzewa się całość, mieszając, w łaźni parowej.

Następnie oddestylowuje się większość 1,2-dwumetoksyetanu i dodaje 400 ml eteru i wodę w ilości wystarczającej do rozpuszczenia strąconego bromku sodowego. Warstwę wodną wyosabnia się, płucze wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym oddestylowuje się eter, a osad destyluje się w próżni. Po wyosobnieniu frakcji wrzącej w temperaturze 180°—195°C przy ciśnieniu 0,5 mm Hg i odstaniu jej, otrzymuje się 64 g (95%) białego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 53°—54°C, z którego po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem w stosunku 1:5 otrzymuje się (2,3-dwuchloro-4-butyrylofenoksy)-octan etylu o temperaturze topnienia 55°—56°C.

Analiza dla $C_{14}H_{10}Cl_2O_4$:

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 etylu i dodaje się roztwór 13,2 g (0,2 mola) 85-procentowego wodorotlenku potasowego w 100 ml metanolu. Po 1-godzinnym mieszanii oddestylowuje się metanol pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza się w gorącej wodzie. Po ochłodzeniu roztworu i zakwaszeniu go kwa-

sem solnym, otrzymuje 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 wyosabnia się produkt dwupostaciowy o temperaturze topnienia 100°—101°C).

Analiza 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 okrągłodennej kolbie, wyposażonej w rurkę wylotową, którą można połączyć 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) bezwodnego chlorowodoru dwumetyloaminy i 4 krople kwasu octowego, po czym ogrzewa się tę mieszaninę w łaźni parowej przez około 1,5 godziny, kiedy to redukując ciśnienie wewnętrzne co 15 minut do około 15 mm Hg na okres 1 minuty. Po ochłodzeniu 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, otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 165°—167°C.

Analiza dla $C_{15}H_{20}OCl_2NO_4$:

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 i mieszając ten roztwór wpuszcza się doń w ciągu 15 minut strumień gazowego merkaptanu metylowego, po czym kontynuuje się tę czynność przez dalsze 1,5 godziny ogrzewając mieszany roztwór w łaźni parowej.

Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej zakwasza się ją wobec czerwieni Kongo przez dodanie 6N kwasu solnego. Uzyskaną masę ekstrahuje się eterem, a połączone ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się biały stały produkt o temperaturze topnienia 82°—86°C, z którego po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z cykloheksanem otrzymuje się 15 g (86%) białych bryłek kwasu (2,3-dwuchloro-4-[2-(metylomerkaptometylo)-butyrylo]-fenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 86°—89°C.

Analiza 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-(metylomerkaptometylo)-butyrylo]-fenoksy)-octowego i wkrapla się 33,2-procentowy roztwór 1,91 g (0,01861 mola) nadtlenu wodoru w 5 ml kwasu

octowego, po czym pozostawia się bezbarwny roztwór w temperaturze pokojowej.

Po upływie 17 godzin stęży się roztwór do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem, a po rozpuszczeniu lepkiego osadu w 10 ml octanu etylu i dodaniu 10 ml chlorku butylu, otrzymuje się 4,90 g (75%) białego stałego kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego, który po trzykrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonitrylu z chlorkiem butylu topi się w temperaturze 123,5°—124,5°C. Analiza dla $C_{14}H_{16}Cl_2O_6S$:

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%.

H. W 5 ml wody zawiesza się 0,20 g kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego, a następnie rozpuszcza przez dodanie nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i przez godzinę ogrzewa się uzyskaną mieszaninę w łaźni parowej. Następnie ochładza się roztwór reakcyjny i zakwasza wobec czerwieni Kongo przez dodanie 6N kwasu solnego, a uzyskany półstały produkt ekstrahuje się eterem. Po wysuszeniu ekstraktu nad bezwodnym siarczanem magnezowym, oddestylowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem i przekrystalizowaniu osadu z metylocykloheksanu, otrzymuje się biały krystaliczny kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 124,5°—125,5°C.

Analiza dla $C_{18}H_{12}Cl_2O_4$:

wyliczono: C—51,51%; H—3,99%; Cl—23,39%.
stwierdzono: C—51,23%; H—4,18%; Cl—23,49%.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego.

A. Do roztworu 5,97 g (0,017 mola) wytworzonego w przykładzie I A—F kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylomerkaptometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego w 30 ml kwasu octowego wkrapla się 33,2-procentowy roztwór 5,23 g (0,051 mola) nadtlenu wodoru, ochładzając mieszaninę. Użytkany bezbarwny roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej na 66 godzin, po czym dodaje się doń 250 ml wody do całkowitego strącenia osadu. Po wyosobnieniu tego osadu, wypłukaniu go 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, z którego po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego otrzymuje się 5,34 g białych bryłek o temperaturze topnienia 139,5°—140,5°C.

Analiza 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%.

B. Postępując jak w przykładzie I H, lecz zastępując kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy równomolową ilością kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfonylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego, otrzymuje się kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 124,5°—125°C.

Analiza 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%.

Postępując dalej jak w przykładach I i II, przeprowadza się odpowiednio reagenty organosulfinylowe i organosulfonylowe, podane niżej w tabelicy, w kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe.

Tablica

Przykład	R	R ²	X	X ¹	Temperatura topnienia produktu (°C)
III	—C ₂ H ₅	wzór 10	H	Cl	109—111
IV	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₃	H	Cl	109—111
V	—C ₂ H ₅	wzór 11	H	Cl	109—111
VI	—C ₂ H ₅	wzór 12	H	Cl	109—111
VII	—C ₂ H ₅	wzór 12	CH ₃	CH ₃	83,5—84,5
VIII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CHCl ₂	H	Cl	109—111
IX	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	H	Cl	109—111
X	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH=CH ₂	H	Cl	109—111
XI	—C ₂ H ₅	—C(CH ₃) ₃	H	Cl	109—111
XII	—C ₂ H ₅	wzór 13	H	Cl	109—111
XIII	—C ₂ H ₅	wzór 14	H	Cl	109—111
XIV	—C ₂ H ₅	wzór 15	H	Cl	109—111
XV	—C ₂ H ₅	wzór 16	Cl	Cl	124,5—125,5
XVI	—C ₂ H ₅	—C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	124,5—125,5
XVII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH=CH ₂	Cl	Cl	124,5—125,5
XVIII	—C ₂ H ₅	wzór 14	Cl	Cl	124,5—125,5
XIX	—C ₂ H ₅	wzór 13	Cl	Cl	124,5—125,5
XX	—CH ₃	—CH ₂ —COOH	H	Cl	129—130
XXI	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	H	Cl	109—111
XXII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —COOH	H	Cl	109—111
XXIII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —COOH	H	Cl	109—111
XXIV	—C ₂ H ₅	wzór 17	Cl	Cl	124,5—125,5
XXV	—C ₂ H ₅	—CH ₃	H	Cl	109—111
XXVI	—C ₂ H ₅	wzór 17	H	Cl	109—111
XXVII	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —COOH	Cl	Cl	124,5—125,5
XXVIII	—C ₂ H ₅	wzór 18	Cl	Cl	124,5—125,5
XXIX	—C ₂ H ₅	wzór 11	Cl	Cl	124,5—125,5

Przykład	R	R ²	X	X ¹	Temperatura topnienia produktu (°C)
XXX	—C ₂ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ Cl	Cl	Cl	124,5—125,5
XXXI	—C ₂ H ₅	—CH ₃	CH ₃	CH ₃	83,5—84,5
XXXII	—CH ₂ CF ₃	—CH ₃	CH ₃	CH ₃	82—84
XXXIII	—C ₂ H ₅	—CH ₃	Cl	CH ₃	89—91
XXXIV	—C ₂ H ₅	—CH ₃	CH ₃	Cl	113—114
XXXV	—C ₂ H ₅	—CH ₃	—CH=CH—CH=CH—	Cl	106—109
XXXVI*	—C ₂ H ₅	—(CH ₂ —CH ₂) ₂	H	Cl	109—111
XXXVII**	—C ₂ H ₅	wzór 19	H	Cl	109—111
XXXVIII**	—C ₂ H ₅	wzór 20	Cl	Cl	124,5—125,5

* — wytworzony z 1,4-butanodwutiolu
 ** — wytworzony z siarkowodoru.

Wytworzone sposobem według wynalazku kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe są środkami moczopędnymi mającymi zastosowanie w leczeniu stanów wywołanych nadmiernym stężeniem elektrolitu w organizmie, na przykład w leczeniu obrzęków wywołanych przewlekłą niewydolnością krążenia.

Zastrzeżenia patentowe

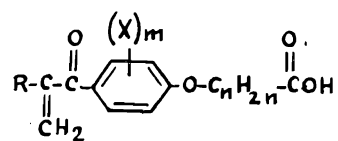
1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę 1, R oznacza niższy alkil, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, cykloalkil, grupę o wzorze 3, w którym X¹ oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, karboksylową lub niższą grupę alkilosulfonylową, a m oznacza liczbę 1—4, lub grupę o wzorze 4, w którym X¹, m i n mają wyżej podane znaczenie, X oznacza wodór, chlorowiec, grupę trójfluorometylową, niższy alkil, grupę nitrową lub niższą grupę alkoksylową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla mogą być połączone i tworzyć łańcuch 1,3-butadienylenowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R, X, m i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze —SO—R² lub —SO₂—R², w którym R² oznacza niższy alkil, niższy alkil podstawiony grupą 2-amino-2-karboksylową, niższy alkil podstawiony atomami chlorowca, niższy alkil podstawiony grupą alkoksylową, niższy alkil podstawiony grupą karboksylową, cykloalkil, cykloalkiloalkil, grupę o wzorze 5, w którym X² oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkoksylową, karboksylową lub niższą grupę alkilosulfonylową, grupę o wzorze 6, w którym X², m i n mają wyżej podane znaczenie, grupę o wzorze 7, w którym R, X, m i n mają wyżej podane znaczenie, lub grupę o wzorze —C_nH_{2n}—Z, w którym Z i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 8, w którym R oznacza niższy alkil lub niższy

alkil podstawiony grupą trójchlorowcometylową, a X i X¹ oznaczają wodór, chlorowiec lub metyl, albo też oba te rodniki tworzą łańcuch 1,3-butadienylenowy, związek o wzorze 9, w którym R, X i X¹ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze —SO—R² lub —SO₂—R², w którym R² oznacza niższy alkil, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.

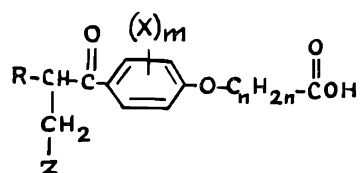
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 21, w którym R oznacza niższy alkil, a X¹ oznacza chlorowiec, związek o wzorze 22, w którym R i X¹ mają wyżej podane znaczenie, R² oznacza niższy alkil, a x oznacza liczbę całkowitą 1—2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 8, w którym R oznacza niższy alkil, a X i X¹ oznaczają chlorowiec, związek o wzorze 9, w którym R, X i X¹ mają wyżej podane znaczenie, a Z ma znaczenie, jak w zastrz. 2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
5. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 8, w którym R, X i X¹ oznaczają niższy alkil, związek o wzorze 9, w którym R, X i X¹ oznaczają niższy alkil, a Z ma znaczenie jak w zastrz. 2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
6. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 23, w którym R oznacza niższy alkil, związek o wzorze 24, w którym R i R² oznaczają niższy alkil, a x oznacza liczbę całkowitą 1—2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
7. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 8, w którym R i X¹ oznaczają niższy alkil, a X

- oznacza chlorowiec, związek o wzorze 9, w którym R, X i X¹ mają wyżej podane znaczenie, a Z ma znaczenie jak w zastrz. 2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
8. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 8, w którym R i X oznaczają niższy alkil, a X¹ oznacza chlorowiec, związek o wzorze 9, w którym R, X i X¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
9. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów [4-(2-alkilenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 21, w którym R i X¹ oznaczają niższy alkil, związek o wzorze 22, w którym R, R² i X¹ oznaczają niższy alkil, a x oznacza liczbę całkowitą 1—2, poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
10. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego, kwas {2,3-dwuchloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy, lub kwas {2,3 - dwuchloro-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
11. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego, kwas {3-chloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy, lub kwas {3-chloro-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-

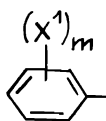
- octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
12. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [2,3-dwumetylo-4-(2-metyleno-4,4,4-trójlfluorobutyrylo)-fenoksy]-octowego, kwas {2,3-dwumetylo-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy, lub kwas {2,3-dwumetylo-4-[2-(metylosulfonylometylo)-4,4,4-trójlfluorobutyrylo]-fenoksy}-octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
13. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftyloksy]-octowego, kwas {4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-1-naftyloksy}-octowy, lub kwas {4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-1-naftyloksy}-octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
14. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [2-chloro-3-metylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego, kwas {2-chloro-3-metylo-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy, lub kwas {2-chloro-3-metylo-4-[2-(metylosulfonylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.
15. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu [2-metylo-3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowego, kwas {2-metylo-3-chloro-4-[2-(metylosulfinylometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowy poddaje się reakcji ze słabą zasadą, a następnie zakwasza środowisko reakcyjne.



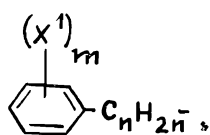
WZÓR 1



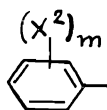
WZÓR 2



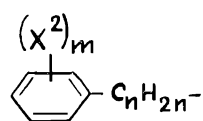
WZÓR 3



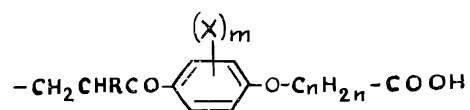
WZÓR 4



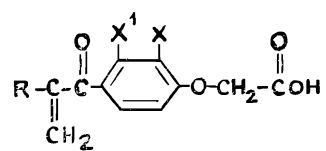
WZÓR 5



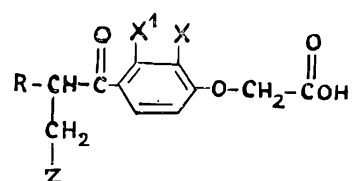
WZÓR 6



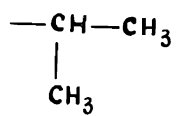
WZÓR 7



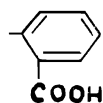
WZÓR 8



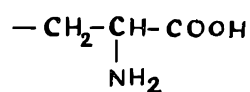
WZÓR 9



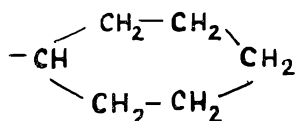
WZÓR 10



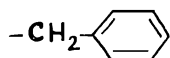
WZÓR 11



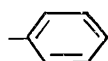
WZÓR 12



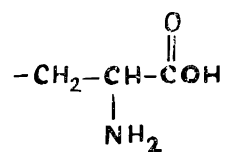
WZÓR 13



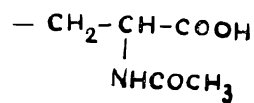
WZÓR 14



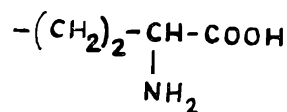
WZÓR 15



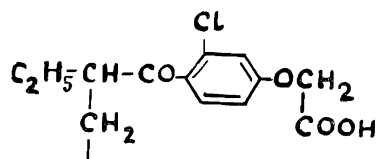
WZÓR 16



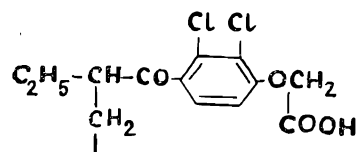
WZÓR 17



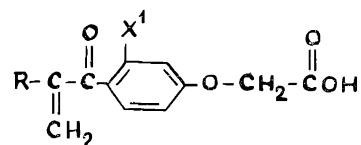
WZÓR 18



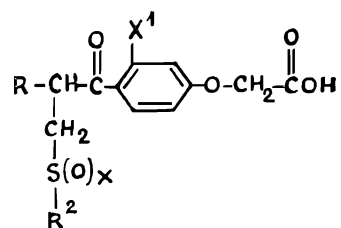
WZÓR 19



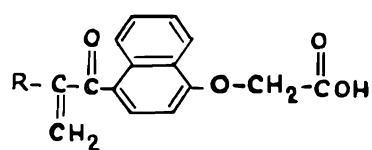
WZÓR 20



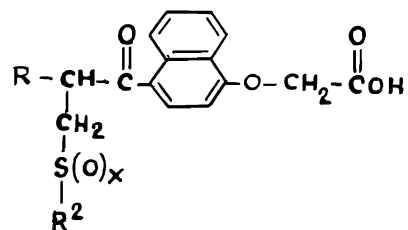
WZÓR 21



WZÓR 22



WZÓR 23



WZÓR 24