



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.X.1964 (P 105 862)

Pierwszeństwo: 03.X.1963 Stany Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 15.II.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP 610g

UKD

CO7c 59/26

Twórca wynalazku: Edward Jethro Cragoe, Jr.

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ame-
ryki)

Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilidenoalkanokarbonylo)-
-fenoksyl-octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwa-
sów [4-(2-alkilidenoalkanokarbonylo)-fenoksyl]-oc-
towych o właściwościach moczopędnych, przy czym
związki te, jak wykazują badania farmakologiczne,
powodują wydzielanie dwu- do pięciokrotnie
większej ilości elektrolitu od znanych środków moczopędnych. Dzięki temu związki wytwarzane spo-
sobem według wynalazku znajdują zastosowanie
w leczeniu stanów chorobowych wynikłych wsku-
tek nadmiernie wysokiego stężenia elektrolitu w
organizmie, bądź też wskutek nadmiernego zatrzy-
mania płynu w organizmie, na przykład do lecze-
nia stanów obrzękowych wywołanych przewlekłą
niewydolnością krążenia.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania
kwasów [4-(2-alkilidenoalkanokarbonylo)-fenoksyl]-octo-
wych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niż-
szy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl,
amyl itp., R¹ oznacza wodór lub niższy alkil, na
przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, amyl
itp., X oznacza wodór, chlorowec, na przykład
chlor, brom lub fluor, grupę nitrową, trójfluorome-
tylową, niższy alkil, na przykład metyl, etyl, pro-
pyl, izopropyl itp., niższą grupę alkoksylową, na
przykład metoksylową czy propoksylową, przy czym
połączone rodniki X przy sąsiednich atomach wę-
gla pierścienia benzenowego mogą tworzyć dwu-
wartościowy rodnik węglowodorowy, na przykład
alkilen, alkenylen, alkadienylen, zawierający 3—4
atomów węgla, na przykład trójmetylen ($-\text{CH}_2-$

2

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), czterometylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-$), 1,3-butadienylen ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$)
itp., m oznacza liczbę całkowitą 1—4, a n oznacza
liczbę całkowitą 1.

5 Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 pole-
ga na odchlorowcowaniu związku o wzorze 2, w
którym R, X, m i n mają znaczenie wyżej podane,
a rodnik X¹ oznacza chlorowec, na przykład chlor,
brom, jod.

10 Na ogół jako czynnik odchlorowcowujący stosuje
się jakikolwiek reagent lub mieszaninę reagentów
powodującą wyeliminowanie dwóch atomów chlo-
rowca oznaczonych jako X¹ we wzorze 2. Szczegól-
nie odpowiednim reagentem jest jodek potasu; po-
dobne wyniki uzyskuje się jednak stosując inny
15 reagent będący źródłem jonów jodkowych w roz-
tworze. Stosując taki reagent, korzystnie jest pro-
wadzić odchlorowcowywanie w obecności czynnika
usuwającego jod wytworzony podczas reakcji, ta-
kiego jak na przykład tiosiarczan sodowy, podfosfo-
ran sodowy, podsiarczyn sodowy czy kwaśny siar-
czyn sodowy.

20 Rodzaj rozpuszczalnika i temperatura reakcji nie
są szczególnie istotne dla przebiegu procesu. Na
ogół, stosuje się z dobrymi wynikami rozpuszczal-
niki obojętne wobec czynnika odchlorowcowujące-
go i kwasów fenoksyoctowych, a temperaturę re-
gułuje się tak, aby uzyskać odpowiednią prędkość
reakcji. Na ogół, reakcja przebiega najsprawniej w
30 podwyższonej temperaturze, przy czym korzystne

jest zastosowanie ogrzewania zewnętrznego i prowadzenie procesu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

W wyniku reakcji otrzymuje się kwasy [4-(2-dwualkilidenoalkanokarbonylo-fenoksy)]-octowe w postaci stałych kryształów, które można ewentualnie oczyścić przez przekrystalizowanie ich z odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład czterochlorku węgla, chlorku butylu lub metylcykloheksanu.

Stosowane w tym procesie kwasy {4-[2-bromo-2-(1-bromoalkilo)-alkanokarbonylo]-fenoksy}-octowe o wzorze 2 wytwarza się na drodze reakcji Friedel Craftsa, polegającej na reakcji halogenku 2-chlorowco-2-(1-chlorowcoalkilo)-alkanokarbonylu z odpowiednim kwasem fenoksyoctowym.

Reakcja przedstawiona jest na rysunku jako schemat 1, przy czym symbole R, R¹, X, X¹, m i n mają wyżej podane znaczenie.

Stosowany w powyższej reakcji jako związek wyjściowy halogenek 2-chlorowco-2-(1-chlorowcoalkilo)-alkanokarbonylu wytwarza się drogą dwustopniowej syntezy polegającej na chlorowcowaniu odpowiednio do znaczenia R i R¹ podstawionego kwasu akrylowego do pochodnej kwasu 2-chlorowco-2-(1-chlorowcoalkilo)-alkanokarboksylowego, a następnie przeprowadzeniu tego kwasu w odpowiedni halogenek kwasowy, na przykład drogą reakcji kwasu 2-chlorowco-2-(1-chlorowcoalkilo)-alkanokarboksylowego z chlorkiem tionylu.

Ta dwustopniowa synteza przebiega według reakcji przedstawionej na rysunku jako schemat 2, przy czym symbole R, R¹ i X¹ mają znaczenie wyżej podane.

Wytwarzane sposobem według wynalazku kwasy fenoksyoctowe mogą tworzyć sole addycyjne z zasadami zawierającymi nietoksyczny i farmaceutycznie dopuszczalny kation. Odpowiednimi zasadami są na ogół wszystkie zasady tworzące sole addycyjne z kwasem karboksylowym, których właściwości farmakologiczne nie powodują niekorzystnych zmian fizjologicznych w organizmie, takie jak wodorotlenki, węglany itp. metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, amoniak, pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe aminy, takie jak monoalkiloaminy, dwualkiloaminy, trójalkiloaminy, heterocykliczne aminy, na przykład piperydyna itp.

Wytworzone z kwasami sole addycyjne są funkcjonalnymi równoważnikami odpowiednich kwasów fenoksyoctowych, przy czym dopóki te kwasy fenoksyoctowe mają zastosowanie terapeutyczne, dopóty różnorodność soli addycyjnych jest ograniczona wyłącznie warunkiem, aby zasady stosowane do wytwarzania tych soli były nietoksyczne i fizjologicznie dopuszczalne.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. Obejmują one również sposób wytwarzania halogenków 2-chlorowco-2-(1-chlorowcoalkilo)-alkanokarbonylowych, stosowanych jako reagenty w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu {2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy}-octowego.

A. Kwas 2-bromo-2-(bromometylo)-masłowy (Favorski, Journal Praktische Chemie (23) t. 51, str. 541), ogrzewa się z nieco więcej niż jednym równoważnikiem molowym chlorku tionylu do momentu zakończenia wydzielania się chlorowodoru i dwutlenku siarki. Po frakcjonowanym oddestylowaniu pozostałości pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się chlorek 2-bromo-2-(bromometylo)-butyrylu.

B. Do roztworu 79,5 g (0,3 mola) chlorku 2-bromo-2-(bromometylo)-butyrylu w 240 ml dwusiarczku węgla dodaje się 43,2 g (0,24 mola) kwasu (2,3-dwumetylofenoksy)-octowego, po czym stosując mieszanie mechaniczne dodaje się niewielkimi porcjami chlorek glinowy w temperaturze 10°C. Następnie miesza się mieszaninę w temperaturze około 25°C w ciągu 3 godzin i przez dekantację usuwa się dwusiarczek węgla. Pozostałość dodaje się do mieszaniny 1 kg lodu z 30 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymany produkt wyosabia się przez ekstrakcję eterem, roztwór eterowy ekstrahuje 5-procentowym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, ekstrakt ten wyosabia się i zakwasza kwasem solnym. Po przekrystalizowaniu wyosobnionego osadu z mieszaniny heksanu z benzenem, otrzymuje się czysty kwas {2,3-dwumetylo-4-(2-bromo-2-(bromometylo)-butyrylo)-fenoksy}-octowy o temperaturze topnienia 124,5° — 126,5°C.

Dla C₁₅H₁₈Br₂O₄ wyliczono:

C — 42,68%, H — 4,30%, Br — 37,86%

Stwierdzono: C — 43,00%, H — 4,53%, Br — 37,78%

C. Do 100 ml okrągłodennej kolby trójszyjnej, wyposażonej w mieszadło mechaniczne i chłodnicę ochładzaną wodą, wprowadza się zawiesinę 12 g (0,072 mola) jodku potasowego w 50 ml bezwodnego alkoholu. Zawiesinę tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia mieszając szybko, po czym dodaje się 4,22 g (0,01 mola) kwasu (2,4-dwumetylo-4-(2-bromo-2-bromometylobutyrylo)-fenoksy)-octowego. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia w ciągu 20 minut, ochładza się ją do temperatury pokojowej i wlewa do roztworu 10 g (0,04 mola) tiosiarczanu sodowego w 150 ml wody. Uzyskany produkt ekstrahuje się 2 × 100 ml eteru, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni do suchości. Po miareczkowaniu osadu 5 ml zimnego chlorku n-butyli, otrzymuje się 2,18 g (83%) kwasu (2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy)-octowego, który po przekrystalizowaniu z czterochlorku węgla topi się w temperaturze 83,5° — 84,5°C.

Dla C₁₅H₁₈O₄ wyliczono: C — 68,68%, H — 6,92%

stwierdzono: C — 68,94%, H — 6,89%

Inne kwasy (4-(alkilidenoalkanokarbonylo)-fenoksy)-octowe wytwarza się postępując jak w przykładzie I, czyli prowadząc procesy według schematu 3, przy czym znaczenie podstawników R, R¹, X, X¹, X² i X³ oraz temperatury topnienia otrzymanych kwasów zebrane są w poniższej tablicy.

Tablica

Przykład	R	R ¹	X	X ¹	X ²	X ³	Temperatura topnienia °C
II	—C ₂ H ₅	H	Cl	Br	H	Cl	109—111
III	—C ₂ H ₅	H	Cl	Br	Cl	Cl	121—122
IV	—C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Br	Cl	Cl	124—125,5
V	—C ₂ H ₅	H	Cl	Br	—CH=CH—CH=CH—		106—109
VI	—CH—CH ₃ CH ₃	H	Cl	Cl	Cl	Cl	139—140
VII	—CH—CH ₃ CH ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	122,5—123,5
VIII	—C ₂ H ₅	H	Cl	Br	Cl	CH ₃	89—91
IX	—C ₂ H ₅	H	Cl	Br	CH ₃	Cl	113—114

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilideno-alkanokarbonylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, R¹ oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, grupę nitrową, trójfluorometylową, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć dwuwartościowy rodnik węglowodorowy, na przykład alkilen, alkenylen lub alka-dienylen o 3—4 atomach węgla, m oznacza liczbę całkowitą 1—4, a n oznacza liczbę całkowitą 1, **znamienny tym**, że odchlorowcowuje się związek o wzorze 2, w którym R, R¹, X, m i n mają znaczenie wyżej podane, a X¹ oznacza chlorowiec, po czym otrzymany kwas przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 3, w którym R oznacza niższy alkil, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 4, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a X¹ oznacza chlorowiec.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 5, w którym R ma znaczenie jak w zastrzeżeniu 2, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 6, w którym R i X¹ mają znaczenie jak w zastrzeżeniu 2.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 7, w którym R ma znaczenie jak w zastrzeżeniu 2, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 8, w którym R i X¹ mają znaczenie jak w zastrzeżeniach 2 i 3.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 9, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 10, w którym R i X¹ mają znaczenie jak w zastrzeżeniach 2—4.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 11, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 12, w którym R i X¹ mają znaczenie jak w zastrzeżeniach 2—5.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 13, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, a X² oznacza chlorowiec, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 14, w którym R i X¹ mają znaczenie jak w zastrzeżeniach 2—6, a X² oznacza chlorowiec.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 15, w którym R oznacza niższy alkil, a X² oznacza chlorowiec, wytwarza się przez odchlorowcowanie związku o wzorze 16, w którym R, X¹ i X² mają znaczenie jak w zastrzeżeniu 7.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2,3-dwumetylo-4[2-bromo-2-(bromoetylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {3-chloro-4-[2-bromo-2-(bromometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-bromo-2-(bromometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-bromo-2-(1-bromoetylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftyloksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie

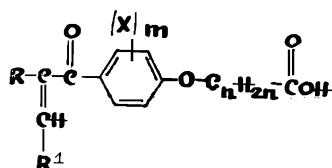
kwasu {4-[2-bromo-(2-bromometylo)-butyrylo]-1-naftyloksy}-octowego.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenoizowalerylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2,3-dwuchloro-4-[2-chloro-(2-chlorometylo)-izowalerylo]-fenoksy}-octowego.

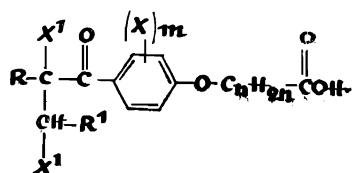
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenoizowalerylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {3-chloro-4-[2-chloro-(2-chlorometylo)-izowalerylo]-fenoksy}-octowego.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-chloro-3-metylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2-chloro-3-metylo-4-[2-bromo-(2-bromometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.

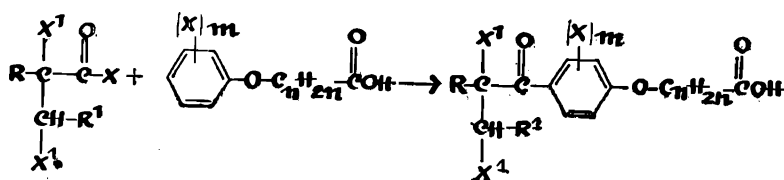
17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-metylo-3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się przez odchlorowcowanie kwasu {2-metylo-3-chloro-4-[2-bromo-(2-bromometylo)-butyrylo]-fenoksy}-octowego.



WZÓR 1

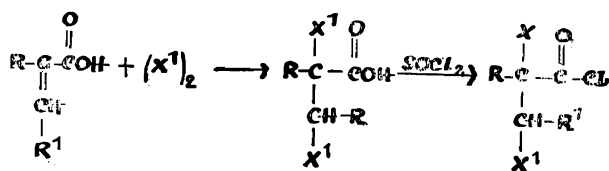


WZÓR 2



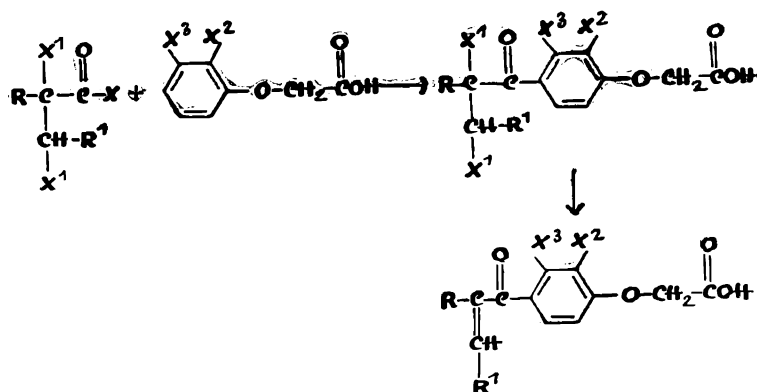
SCHEMAT

1

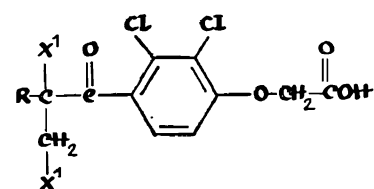


SCHEMAT

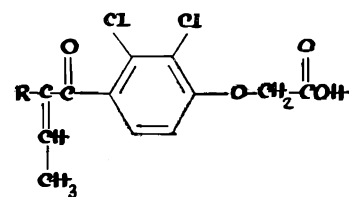
2



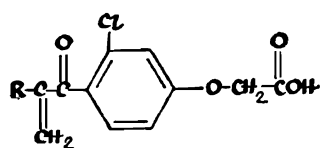
SCHEMAT 3



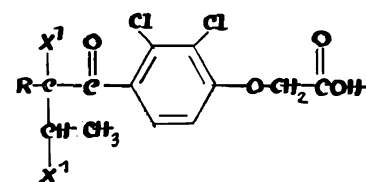
WZÓR 6



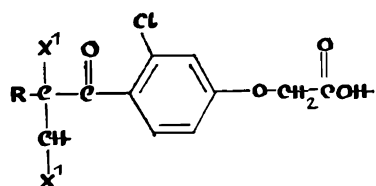
WZÓR 7



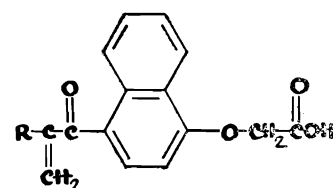
WZÓR 3



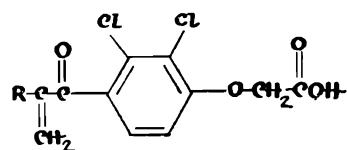
WZÓR 8



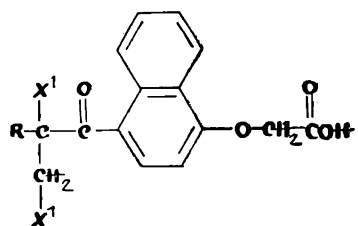
WZÓR 4



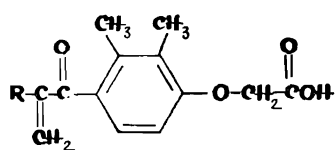
WZÓR 9



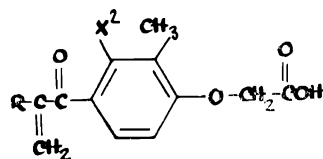
WZÓR 5



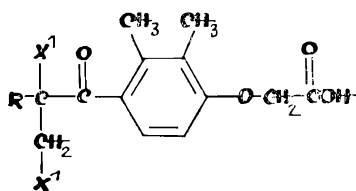
WZÓR 10



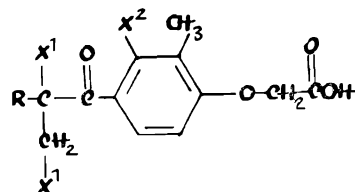
WZÓR 11



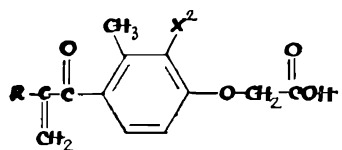
WZÓR 15



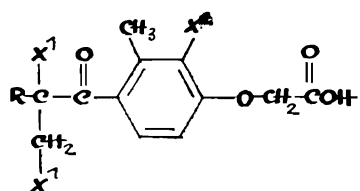
WZÓR 12



WZÓR 16



WZÓR 13



WZÓR 14