

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 14/04

Zgłoszono: 16.X.1964 (P 105 997)

Pierwszeństwo: 28.X.1963 Stany
Zjednoczone
AmerykiMKP ~~C 10~~

C 07c 59/26

Opublikowano: 10.VI.1967

UKD

Twórca wynalazku: Everett M. Schultz

Właściciel patentu: Merck Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)Sposób wytwarzania kwasów
[4-(2-alkilideno-acylo)-fenoksy]-octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych kwasów fenoksyoctowych o podstawionym pierścieniu, posiadających właściwości moczopędne.

Jak wykazują badania farmakologiczne, kwasy te wywołują wydzielanie większej ilości elektrolitu niż w przypadku zastosowania innych znanych środków moczopędnych, dzięki czemu znajdują korzystne zastosowanie w leczeniu stanów chorobowych wywołanych nadmiernym zatrzymywaniem elektrolitów lub płynów w organizmie, na przykład w leczeniu obrzęków wywołanych na przykład przewlekłą niewydolnością krążenia.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają wodór, lub niższy alkil, na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl i tym podobne, X oznacza wodór, chlorowec na przykład chlor, brom i tym podobne, niższy alkil na przykład metyl, etyl, propyl i tym podobne, niższą grupę alkoksylową na przykład metoksylową, etoksylową i tym podobne, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą razem tworzyć dwuwartościowy rodnik organiczny złożony wyłącznie z węgla i wodoru, taki jak alkilen, alkenylen czy alkadienylen o 3—4 atomach węgla, na przykład 1,3 butadienylen ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), trójmetylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), czterometylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), m oznacza liczbę całkowitą 1—4, a n = 1.

2

Sposób według wynalazku polega na reakcji halogenku acylu o wzorze 2, w którym R i R₁ mają znaczenie wyżej podane, a X² oznacza chlorowec, np. chlor, brom itp., z kwasem fenoksyoctowym o wzorze 3, w którym X, m i n mają znaczenie wyżej podane w obecności halogenku metalu; w wyniku otrzymuje się opisane wyżej kwasy [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowe. Stwierdzono, że jako halogenki metali katalizujące reakcję kondensacji korzystnie stosuje się bezwodny chlorek glinowy i trójfluorek borowy.

Jako rozpuszczalnik stosuje się jakikolwiek rozpuszczalnik obojętny wobec reagentów i katalizatora, a temperaturę reakcji ustala się tak, by uzyskać żadaną prędkość procesu. Stwierdzono, że szczególnie odpowiednimi rozpuszczalnikami są dwusiarczek węgla i eter naftowy, oraz, że reakcja przebiega najkorzystniej przy zastosowaniu lekkiego ogrzewania na przykład łaźni parowej.

Wytworzone powyższym sposobem kwasy [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowe występują zwykle w postaci stałych kryształów, które w razie potrzeby mogą być oczyszczone drogą ponownej krystalizacji z rozpuszczalnika, na przykład metylocykloheksanu, chlorku butylu lub mieszaniny benzenu z cykloheksanem.

Korzystnie reakcji poddaje się halogenek akryliu o wzorze 4, w którym R i R¹ oznaczają wodór lub niższy alkil, a X² ma znaczenie wyżej podane, z kwasem fenoksyoctowym o wzorze 5, w którym

X oznacza wodór, chlorowiec na przykład chlor, brom i tym podobne, niższy alkil na przykład metyl, etyl, propyl i tym podobne, przy czym dwa rodniki X mogą tworzyć ewentualnie łańcuch 1,3-butadienyłowy. W wyniku reakcji otrzymuje się związki o wzorze 6, w którym R, R¹ i X mają znaczenie wyżej podane. Związki te wykazują wyjątkowo dobre właściwości moczopędne, dzięki czemu są szczególnie cennymi środkami mającymi zastosowanie przy leczeniu stanów chorobowych, wywołanych zatrzymywaniem elektrolitów i płynów. Stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku halogenki kwasowe wytwarza się znanymi sposobami. Na przykład w celu wytworzenia żądanego podstawionego chlorku 2-alkilideno-acylowego, poddaje się reakcji 2-alkilidenoalkanowe halogenki kwasowe z trójchlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu. Modyfikacją tej syntezy jest sposób, w którym najpierw tworzy się odpowiednią sodową sól kwasu alkanokarboksylowego, a następnie poddaje się tę sól reakcji z tlenochlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu, w wyniku której otrzymuje się żądany podstawiony chlorek 2-alkilidenoacylowy.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

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

Do roztworu 18 g (0,1 mola) kwasu (2,3-dwumetylofenoksy)-octowego i 11,8 g (0,1 mola) chlorku 2-etyloakrylu w 200 ml dwusiarczku węgla dodaje się, mieszając, w warunkach bezwodnych niewielkimi porcjami 39,9 g (0,3 mola) chlorku glinowego, po czym ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej w ciągu 3 godzin, czyli do momentu zakończenia wydzielania się chlorowodoru. Następnie ochładza się mieszaninę, dekantuje dwusiarczek węgla i dodaje do osadu stężony kwas solny z lodem. Warstwę organiczną ekstrahuje się eterem, po czym ekstrahuje się roztwór eterowy roztworem kwaśnego węglanu sodowego i usuwa eter. Po zakwaszeniu ekstraktu, wysuszeniu wyosobnionego osadu i przekrystalizowaniu go z metylocykloheksanu, otrzymuje się czysty kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 83,5°—84,5°C. (rozkład).

Postępując jak w przykładzie I wytwarza się podane w poniższej tablicy kwasy [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowe.

Przykład	R	R ¹	R ²	X ²	X ³	Temperatura topnienia °C
II	—C ₂ H ₅	H	H	H	Cl	109—111
III	—C ₂ H ₅	H	H	Cl	Cl	121—122
IV	—C ₂ H ₅	CH ₃	H	Cl	Cl	124—125,5
V	—C ₂ H ₅	H	H	—CH=CH—CH=CH		106—109
VI	—CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	110—112
VII	—C ₂ H ₅	H	H	Cl	CH ₃	89—91
VIII	—C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	Cl	113—114
IX	—CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl	122,5—123,5
X	—CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl	Cl	139—140

Oczywistym jest, że sposobem opisanym w przykładzie I wytwarza się wszystkie kwasy [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowe objęte zakresem niniejszego wynalazku. Na przykład, zastępując chlorek 2-etyloakrylu i kwas (2,3-dwumetylofenoksy)-octowy z przykładu I odpowiednim halogenkiem kwasowym i kwasem fenoksyoctowym, wytwarza się odpowiednie kwasy [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowe.

Otrzymane sposobem według wynalazku kwasy fenoksyoctowe można następnie przeprowadzić w sole addycyjne na drodze reakcji z zasadą zawierającą nietoksyczny i tolerowany farmakologicznie kation. Zasadą taką może być jakakolwiek zasada tworząca sól addycyjną z kwasem karboksylowym, której właściwości nie wywołują szkodliwych efektów fizjologicznych w organizmie.

Odpowiednimi zasadami są zatem wodorotlenki, węglany itp. metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, amoniak, pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe aminy np. alkiloaminy, dwualkiloaminy, trójkalkiloaminy, zawierające azot, aminy heterocykliczne jak piperidyna itp. Wytworzone w ten sposób sole są funkcjonalnymi równoważnikami odpowiednich kwasów fenoksyoctowych, a pod względem przydatności terapeutycznej jedynym

ograniczeniem jest warunek, by zasady stosowane do wytwarzania tych soli były nietoksyczne i fizjologicznie tolerowane.

Zastrzeżenia patentowe

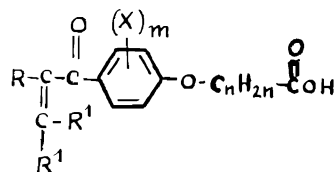
1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-alkilidenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, a dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łącznie łańcuch węglowodorowy o 3—4 atomach węgla, m oznacza liczbę całkowitą 1—4, a n — 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R i R¹ mają znaczenie wyżej podane, a X² oznacza chlorowiec, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X, m i n mają wyżej podane znaczenie, w obecności halogenku metalu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 6, w którym R i R¹ oznaczają wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec lub niższy alkil, a dwa rodniki X mogą tworzyć łącznie łańcuch 1,3-

-butadienyłowy, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 4, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, a X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, w obecności halogenku metalu.

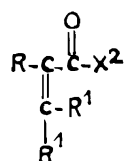
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 7, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 9 w obecności halogenku metalu.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 10, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 11 w obecności halogenku metalu.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 12, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 13 w obecności halogenku metalu.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 14 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 15, w którym X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 13 w obecności halogenku metalu.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 16, wytwarza

się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec ze związkiem o wzorze 17 w obecności halogenku metalu.

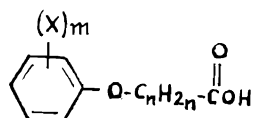
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 18, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec, ze związkiem o wzorze 19 w obecności halogenku metalu.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 20, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 8, w którym X² oznacza chlorowec, ze związkiem o wzorze 21 w obecności halogenku metalu.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 22 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 23, w którym X² oznacza chlorowec, ze związkiem o wzorze 24 w obecności halogenku metalu.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 25, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 23, w którym X² oznacza chlorowec, ze związkiem o wzorze 13 w obecności halogenku metalu.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 26, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 23, w którym X² oznacza chlorowec, ze związkiem o wzorze 27 w obecności halogenku metalu.



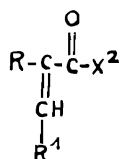
WZÓR 1



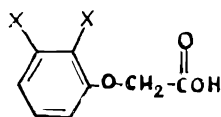
WZÓR 2



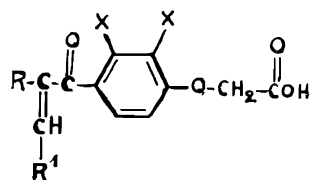
WZÓR 3



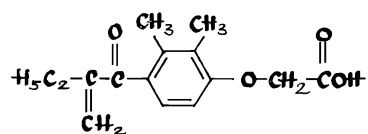
WZÓR 4



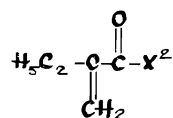
WZÓR 5



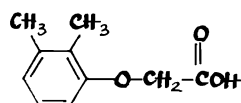
WZÓR 6



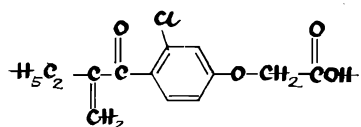
WZÓR 7



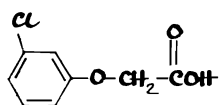
WZÓR 8



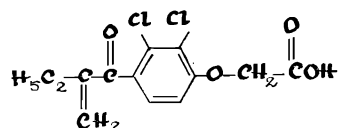
WZÓR 9



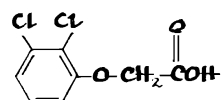
WZÓR 10



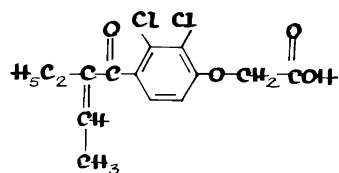
WZÓR 11



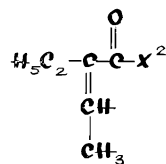
WZÓR 12



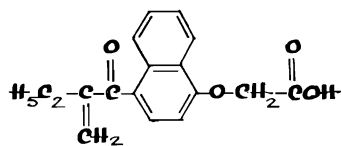
WZÓR 13



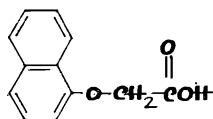
WZÓR 14



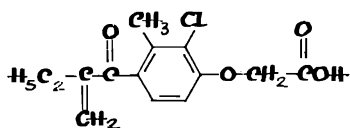
WZÓR 15



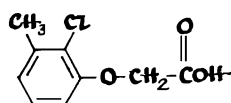
WZÓR 16



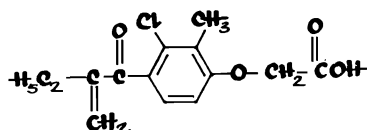
WZÓR 17



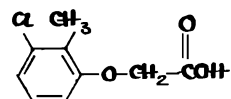
WZÓR 18



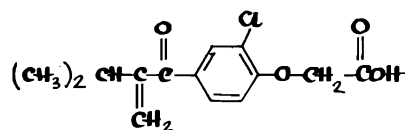
WZÓR 19



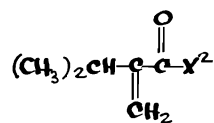
WZÓR 20



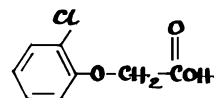
WZÓR 21



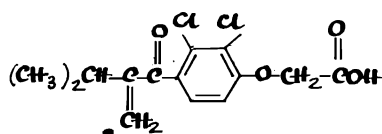
WZÓR 22



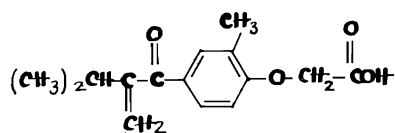
WZÓR 23



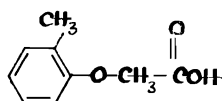
WZÓR 24



WZÓR 25



WZÓR 26



WZÓR 27