



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.07.70 (P. 203078)

Pierwszeństwo: 18.07.69 dla zastrz. 1, 6, 7, 8,
10, 11
Stany Zjednoczone
Ameryki
12.09.69 dla zastrz. 2, 3, 4, 9
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1980

Int. Cl.² C07D 209/48
C07D 217/20

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze

1, w którym A^N oznacza grupę 2-izoindolinylo-
wą lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinylo-
wą, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące
z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawiera-
ją grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenyleno-
wą ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilo-
wą, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alki-
lotio, atomem chlorowca lub grupą trójfluoromety-
lową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alki-
lową lub grupę cykloalkilową, a R oznacza atom
wodoru lub niższą grupę alkilową, lub nietoksycz-
nych farmakologicznie dopuszczalnych soli tych
związków.

Związki według wynalazku wykazują szczególnie
wybitne działanie przeciwzapalne, a dalej znie-
czulające i przeciwrzybicze i można je w prosty
sposób przeprowadzać w odpowiednie farmakolo-
gicznie czynne związki.

Określenie „nisko” lub „niższy” stosowane przed
lub po organicznych rodnikach, grupach lub związ-
kach oznacza, że tak określone organiczne rodniki,
grupy lub związki zawierają korzystnie do 7, zwa-
szczą do 4 atomów węgla.

Niższą grupą alkilową jest na przykład grupa
metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-

2

-butylowa, izobutylowa, II-rzęd.butylowa, III-rzęd.
butylowa, n-pentylowa, izopentylowa, neopentylowa,
n-heksylowa, izohexylowa, n-heptylowa lub i-
zoheptylowa.

Grupa cykloalkilowa zawiera korzystnie 3-7
członów w pierścieniu. Takimi grupami są na przy-
kład grupy: cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklo-
pentylowa, cykloheksylowa lub cykloheptylowa.

Reszta fenylowa Ph związana z grupą A^N w
położeniu 2, korzystnie w położeniu 3, a zwłaszcza
w położeniu 4, może ewentualnie zawierać w po-
zostałych położeniach jeden lub kilka, korzystnie
1 lub 2, jednakowe lub różne podstawniki, na
przykład jak niższe grupy alkilowe, takie jak u-
przednio wymienione, niższe grupy alkoksylowe,
jak np. metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa,
izopropoksylowa, n-butoksylowa lub izobuto-
ksylowa, niższe grupy alkilomerkaptanowe, np.
grupy metylomerkaptanowe lub etylomerkaptano-
we, albo atomy chlorowca, np. fluoru, bromu, lub
jodu, albo grupy trójfluorometylowe. Reszta Ph
oznacza w szczególności grupy 1,3- lub 1,4-fenyle-
nowe, /niskoalkilo/-1,3- lub -1,4-fenylene-
nowe, /niskoalkoksy/-1,3- lub -1,4-fenylene-
nowe, /jedno lub dwu-
chlorowco/-1,3 lub 1,4-fenylene-
nowe albo /trójfluoro-
metylo/-1,3- lub -1,4-fenylene-
nowe.

Funkcyjnymi pochodnymi kwasów o wzorze 1,
są zwłaszcza mające zastosowanie w farmacji, nie-

toksyczne pochodne tych kwasów, korzystnie ich estry, na przykład niższe estry alkilowe. Solami są na przykład sole amonowe lub sole metali, jak również sole addycyjne z kwasami.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 705 869 znane są pochodne kwasów α -fenyloalkanokarboksylowych, w których rodnik fenyłowy podstawiony jest monocykliczną grupą pirolową. Związki te wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają o wiele lepsze własności przeciwzapalne, a ponadto wykazują działanie przeciwgrzybicze.

Własności farmakologiczne, zwłaszcza przeciwzapalne, można wykazać w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych, korzystnie ssakach, jak myszy, szczury i świnki morskie, dalej w badaniach in vitro. Na przykład w opisanym przez Wintera et al., Proc. Soc. Expl. Biol. a. Med., Bd 111, s. 544 (1962) metodzie doświadczalnej badania własności przeciwzapalnych, stosowano związki wytwarzane sposobem według wynalazku w postaci roztworów wodnych lub zawiesin, zawierających na przykład karboksymetylocelulozę albo glikol polietylenowy jako środki ułatwiające rozpuszczenie.

W badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach obu płci związki te wprowadzano sondą żołądkową w dawkach dziennych wynoszących około 0,0001 do około 0,075 g/kg, korzystnie od około 0,0005 do około 0,05 g/kg, a zwłaszcza w dawkach od około 0,001 do około 0,25 g/kg. Po upływie około godziny w lewą tylną łapę zwierzęcia doświadczalnego wstrzykiwano 0,06 ml 1% zawiesiny karrageniny w wodnym roztworze soli fizjologicznej. Po 3—4 godzinach porównywano objętość i/lub ciężar obrzękłej lewej tylnej łapy z prawą tylną łapą. Różnicę między obydwojema kończynami porównywano z różnicą u zwierząt kontrolnych przy czym porównanie to stanowiło miarę działania przeciwzapalnego badanych związków.

Zbadano i porównano następujące związki I—III otrzymane sposobem według wynalazku i związek IV znany z belgijskiego opisu patentowego nr 705 869.

I kwas α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolino/-fenylo]-propionowy

II kwas α -[4-/1-keto-2-izoindolino/-fenylo]-propionowy

III kwas α -[3-chloro-4-/2-izoindolino/-fenylo]-propionowy

IV kwas α -[p-/1-pirylo/-fenylo]-propionowy

Wskaźnik terapeutyczny dla związków I—III jest znacznie wyższy niż dla związku IV, co dowodzi, że związki I—III wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują o wiele skuteczniejsze działanie niż znany związek porównawczy IV.

Według opracowanego przez Newboulda, Brit. J. Pharmacol. Chemother., Bd. 21, s. 126 (1963), testu wywoławczego przy zapaleniu stawów, szczury uczulano pod narkozą eterową, za pomocą 0,05 ml 1% wodnej zawiesiny karrageniny wstrzykiwanej do wszystkich 4 tylnych łap zwierzęcia. Po upływie 24 godzin wstrzykiwano podskórnie w ogon

Tablica

Związek	ED ₄₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	Wskaźnik terapeutyczny
I	5,6	780,9	127
II	1,3	57,64	44,3
III	4,2	448,13	107
IV	65,0	431	6,2

zwierzęcia 0,1 ml 1% zawiesiny Mycobacterium butyricum w oleju mineralnym. Związki doświadczalne podawano po upływie 7 dni sondą żołądkową w poprzednio opisany sposób w ciągu 14 dni. Szczury ważono raz w tygodniu i ustalano trzy razy w tygodniu wtórne artretyczne uszkodzenia, jak ich liczbę i nasilenie i porównywano z danymi dla zwierząt kontrolnych.

Działanie przeciwgrzybicze można ustalić na przykład w doświadczeniach in vitro za pomocą płytkowej metody rozcieńczeniowej, przy szczepach grzyba na przykład Trichophyton, Microsporum lub Epidermophyton, jak Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton sinii, Microsporum canis, Microsporum grypseum lub Epidermophyton floccosum. Działanie przeciwgrzybicze można również wykazać w badaniach in vivo, na przykład metodą opisaną przez Molinasa, J. Invest. Derm., Bd 25, s. 33 (1965). W metodzie tej wstrzykuje się świnkom morskim do wygolonego grzbietu homogeniczną zawiesinę agarową grzyba Trichophyton mentagrophytes z 10-dniowej hodowli na agarze Sabouraud.

Działanie 0,5—2% roztworami lub maściami zawierającymi substancję badaną rozpoczyna się po 24 godzinach i powtarza codziennie w ciągu 10 dni. W tym okresie czasu pobiera się sierść i części skóry z 5 różnych miejsc powierzchni zakażonej i inkubuje subhodowlę na płytkach z agarem odpowiednim do hodowli drobnoustrojów wywołujących grzybicę i przeprowadza badania rozwoju hodowli.

Efekty analgetyczne można ustalić na przykład na myszach metodą Siegmunda i współpr., Proc. Soc. Expl. Biol. Med., Bd 95, s. 729 (1957) przy podawaniu per os dawek od około 0,05—0,2 g/kg/dzień.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako środki o działaniu przeciwgrzybiczym i uśmierzającym ból, a zwłaszcza jako skuteczne środki przeciwzapalne w leczeniu objawów artretycznych i dermatopatologicznych. Można je również stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych, farmakologicznie czynnych i cennych związków.

Szczególnie korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym Ph przedstawia resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 niższe grupy alkilowe, alkoksylowe, alkilomerkaptanowe, trójfluorometylowe, albo atomy chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cy-

kloalkilową o 3—7 członach w pierścieniu, oraz niższe estry alkilowe albo stosowane w farmacji nietoksyczne sole tych związków, np. nietoksyczne sole amonowe, sole metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych lub sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie wyróżniające się własności przeciwzapalne wykazują związki o wzorze 2, gdzie Am oznacza resztę 2-izoindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym w resztach tych jeden albo oba sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu atomy węgla mogą zawierać grupę ketonową, R_a oznacza atom wodoru albo grupę alkilową lub alkoksylową zawierającą do 4 atomów węgla, grupę trójkfluorometyłową albo atom chlorowca, R'_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla albo grupę cykloalkilową o 3—4 członach w pierścieniu, a R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla, jak grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową lub n-butyłową albo stosowane w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sole metali alkalicznych, na przykład sole sodowe lub potasowe, albo sole addycyjne sole z kwasami.

Spośród tych związków należy zwłaszcza wymienić związki o wzorze 2, w którym Am oznacza grupę 2-izoindolinyłową, zwłaszcza 1-keto-2-izoindolinyłową, jak również 1,3-dwuketo-2-izoindolinyłową, 1-keto-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową albo 1,3-dwuketo-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, R_a oznacza atom wodoru albo grupę trójkfluorometyłową albo atom chloru lub bromu a R'_1 oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową lub cyklopropylową, jak również estry metylowe lub etylowe albo sole, zwłaszcza stosowane w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sodowe lub potasowe albo sole addycyjne z kwasami; związki te, a zwłaszcza kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)fenylo]-propionowy, wykazują w wymienionych układach testowych, przy dawkach dziennych wynoszących od około 0,001 do około 0,025 g/kg wybitne własności przeciwzapalne.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A $\overset{\curvearrowright}{N}$, Ph, R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze A $\overset{\curvearrowright}{N}$ -Ph-CH(R_1)-Y, w którym

A $\overset{\curvearrowright}{N}$, Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenia, a Y oznacza wolną, zestryfikowaną lub występującą w postaci soli grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z tlenkiem węgla i otrzymany kwas o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w niższy ester alkilowy i/lub otrzymany związek zawierający atom wodoru w położeniu α poddaje się metalizacji a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_2OH i/lub otrzymany związek chlorowcuje się w reszcie aromatycznej Ph i/lub otrzymany związek przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

Zestryfikowaną grupą hydroksylową Y jest korzystnie grupa hydroksylowa zestryfikowana mocnym kwasem mineralnym lub kwasem sulfonowym, jak kwasem chlorowcowodorowym, siarkowym, niskoalkanosulfonowym lub kwasem benzenosulfonowym, na przykład kwasem solnym, bromowodorowym, metanosulfonowym, etanosulfonowym, benzenosulfonowym lub kwasem p-toluenosulfonowym. Grupą hydroksylową występującą w postaci soli jest grupa hydroksylowa przekształcona w odpowiednie ugrupowanie soli, jak ugrupowanie soli metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, na przykład soli sodowej, potasowej lub wapniowej.

Tlenek węgla stosuje się w warunkach obojętnych, zasadowych lub kwaśnych, na przykład w obecności kwasu siarkowego, korzystnie pod wysokim ciśnieniem i/lub w wysokiej temperaturze, na przykład pod ciśnieniem około 400 atmosfer i w temperaturze około 300°, korzystnie w obecności metalu ciężkiego jako katalizatora, jak soli niklu lub kobaltu albo ich pochodnej karbonylowej. Tlenek węgla można również wytworzyć in situ z odpowiednich odczynników, jak kwas mrówkowy w obecności wysokowrzących kwasów mineralnych, jak kwas siarkowy lub fosforowy.

Otrzymane związki można w znany sposób przeprowadzać jedne w drugie. Na przykład otrzymane wolne kwasy można estryfikować przy użyciu alkoholi w obecności środków estryfikujących, jak mocnych kwasów, na przykład kwasu chlorowodorowego, siarkowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego, jak również dwucykloheksylokarbodwuimidu albo związków dwuazowych. Można również otrzymane związki przeprowadzić w odpowiednie halogenki kwasowe za pomocą odpowiednich środków chlorowcujących, jak halogenków tlenyłu, na przykład chlorku tlenyłu, halogenku lub tlenochalogenku fosforu, na przykład chlorku lub tlenochlorku fosforu.

Otrzymane estry można hydrolizować do wolnych kwasów działaniem na przykład odpowiednich środków zasadowych, jak wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, albo przeprowadzać w inne estry działając alkoholami w obecności środków kwaśnych lub zasadowych, jak kwasów nieorganicznych lub kompleksowych związków kwasowych metali ciężkich, jak również węglanami lub alkoholami metali alkalicznych.

W reszcie $\overset{\curvearrowright}{AN}$ nie zawierającej grupy ketonowej, można takie grupy przez utlenianie, na przykład tlenem (np. tlenem powietrza) lub innymi łagodnymi środkami utleniającymi, jak poprzednio wymienionymi, wprowadzić do części zawierającej atom azotu jako człon pierścienia, zwłaszcza w jedno lub obydwa położenia sąsiadujące z atomem azotu pierścienia, przy czym otrzymuje się z odpowiednich związków aminowych odpowiednie związki laktamowe albo związki imidowe.

Otrzymane estry lub sole można w położeniu α względem funkcyjnie przekształconej grupy karboksylowej poddać metalizacji, na przykład działając metalami alkalicznymi lub ich pochodnymi,

jak organicznymi związkami metali alkalicznych, na przykład fenylkiem litowym lub trójfenylometylem sodowym, albo wodorkami metali alkalicznych, jak wodorkiem sodowym, amidkami lub alkoholami metali alkalicznych, a następnie poddać reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , jak i z odpowiednim halogenkiem, i w ten sposób wprowadzić w położenie α -grupę organiczną R_1 .

Otrzymane związki można poddać chlorowcowaniu w części aromatycznej Ph, na przykład przy zastosowaniu chlorowca, korzystnie w obecności kwasu Lewisa, na przykładach halogenku żelaza III, glinu, antymonu III lub cyny IV albo środka chlorowcującego, na przykład kwasu chlorowodorowego w obecności nadtlenu wodoru albo chloranu metalu alkalicznego, na przykład chloranu sodowego, halogenku nitrozyłu, na przykład chloru nitrozyłu lub bromku nitrozyłu, chlorowcoimidu, na przykład bromosukcynimidu lub bromoftalimidu.

W otrzymanych produktach fenolowych można poddać eteryfikacji fenolowe grupy hydroksylowe i merkaptanowe, przy zastosowaniu odpowiednich fenolanów metali, jak fenolanów metali alkalicznych lub tiofenolanów metali alkalicznych, działając reaktywnymi estrami niższych alkanoli lub cykloalkanoli, jak halogenkami nieskoalkilowymi lub cykloalkilowymi, siarczanami lub sulfonianami nieskoalkilowymi lub cykloalkilowymi oraz związkami dwuazowymi, jak niższymi dwuazoalkanami.

Otrzymane etery fenoli można rozszczepić na przykład działaniem mocnych kwasów lub kwaśnych soli, jak kwasu bromowodorowego i kwasu octowego oraz chlorowodoru pirydyny. Alifatyczne związki hydroksylowe można odwadniać, jak na przykład poprzednio opisano.

Otrzymany wolny kwas można w znany sposób przeprowadzić w sól, na przykład przez reakcję wymiany z około stechiometryczną ilością odpowiedniego środka tworzącego sól, jak amoniaku, aminy albo wodorotlenku, węglanu lub wodorowęglanu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych. Tak otrzymane sole amonowe lub sole metali dają się przeprowadzać w wolne kwasy działaniem kwasu, na przykład kwasu solnego, kwasu siarkowego lub kwasu octowego, do osiągnięcia odpowiedniego pH.

Otrzymane związki zasadowy można przeprowadzić w sól addycyjną z kwasem na przykład przez reakcję z kwasem nieorganicznym lub organicznym lub przy użyciu odpowiedniego wymiennika anionowego i wyodrębnienie utworzonej soli i następne przeprowadzenie w sól addycyjną. Otrzymaną kwasową sól addycyjną można działaniem zasady, na przykład wodorotlenku metalu alkalicznego, amoniaku lub wymiennika jonowego, przekształcić w wolny związek.

Kwasowymi solami addycyjnymi są stosowane w farmacji nietoksyczne addycyjne sole z kwasami, na przykład sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi, jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy lub nadchlorowy albo z kwasami organicznymi, zwłaszcza karboksylowymi lub sulfonowymi kwasami organicznymi,

jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylloctowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, antranilowy, 4-hydroksybenzoesowy, salicylowy, aminosalicylowy, embonowy lub nikotynowy, a także metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, benzenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy lub cykloheksylosulfaminowy.

Wyżej wymienione, jak i inne sole, na przykład pikryniany, mogą być również stosowane do oczyszczania, jak i identyfikacji wolnych związków; w ten sposób można wolne związki przekształcać w ich sole, a te wydzielać z surowicy mieszaniny i z wyodrębnionych soli otrzymywać następne wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli, określenie „wolne związki” lub „sole” obejmują zarówno sole jak i wolne związki.

Otrzymane mieszaniny izomerów można w znany sposób rozdzielić na poszczególne izomery, na przykład przez frakcjonowaną destylację lub krystalizację i/lub chromatografię. Produkty racemiczne można rozdzielić na optycznie czynne izomery, na przykład drogą frakcjonowanej krystalizacji, przez wydzielanie z mieszanin soli będących dławstereoisomerami, na przykład kwasem d- lub l-winowym, albo d- α -fenyloetyloaminą, d- α -1-naftylo/-etyloaminą albo 1-cinchonidyną i ewentualnie wydzielić z soli wolne izomery optyczne.

Wymienione poprzednio reakcje przeprowadza się znanymi metodami, na przykład ewentualnie w środowisku rozcieńczalników, korzystnie takich, które wobec składników reakcji zachowują się obojętnie, a umożliwiają ich rozpuszczanie i jeżeli zachodzi potrzeba, w obecności katalizatorów, środków kondensujących lub zobojętniających, w atmosferze gazu obojętnego, na przykład azotu, podczas chłodzenia lub ogrzewania i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

Wynalazek obejmuje również takie odmiany sposobu, w których związki wyjściowe stosuje się w postaci soli.

W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się takie związki wyjściowe, które prowadzą do tych związków o wzorze 1, które zostały poprzednio opisane jako szczególnie wartościowe.

Związki wyjściowe są znane, a jeśli są związkami nowymi, to związki te można wytwarzać znanymi metodami. Związki wyjściowe o wzorze

$A^{\sim}N-Ph-CH(R_1)-Y$ wytwarza się przez wpro-

wadzenie lub utworzenie grupy $A^{\sim}N$, np. poddając reakcji odpowiedni związek, który w miejsce grupy $A^{\sim}N-$ zawiera wolną grupę aminową, ze związkiem o wzorze $HO-A-OH$ lub jego reaktywną pochodną.

Związki wyjściowe o wzorze $A^{\sim}N-Ph-CH(R_1)-Y$, w których Y oznacza grupę hydroksylową,

można wytwarzać poddając zawiązki o wzorze $A \overset{\curvearrowright}{N}-Ph-(=O)-(R_1)$, np. otrzymywane w zwyk-

ły sposób metodą Friedel-Craftsa, redukcji wodor-
kiem litowoglinowym lub związkami R_1 -magnezo-
-halogenkowymi, w których R_1 oznacza jedną z
wymienionych reszt ograniczonych, albo poddając
reakcji związku Grignarda zawierające resztę o
wzorze $A \overset{\curvearrowright}{N}-Ph-$ ze związkiem ketonowym o
wzorze $R_1-\overset{\curvearrowright}{C}H(=O)$. W tak otrzymanych związ-
kach benzyloalkoholowych można grupę hydroksy-
lową przeprowadzić w znany sposób w reaktywnie
zestryfikowaną grupę hydroksylową lub grupę hy-
droksylową w postaci soli na przykład działając
halogenkiem fosforu, halogenkiem tionylu lub ha-
logenkiem sulfonylu względnie metalem alkalicz-
nym lub metalem ziem alkalicznych.

Związki pośrednie i związki wyjściowe otrzy-
mywane według wyżej wymienionych metod moż-
na również przeprowadzać jedne w drugie według
metod opisanych dla związków końcowych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować na przykład do wytwarza-
nia preparatów farmaceutycznych, zawierających
skuteczną ilość substancji czynnej ewentualnie w
mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi,
stałymi lub płynnymi stosowanymi w farmacji
nośnikami, odpowiednimi do stosowania wew-
ntrznego, pozajelitowego i miejscowego.

Korzystnie stosuje się tabletki lub kapsułki że-
latynowe, zawierające substancję czynną łącznie
z rozcieńczalnikiem, na przykład laktozę, dekstro-
zę, cukrozę, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub
gliceryną lub środkami smarowymi, jak na przy-
kład krzemionka, talk, kwas stearynowy lub jego
sole, jak stearynian magnezowy lub wapniowy i/lub
glikol polietylenowy; tabletki zawierają również
środki wiążące, na przykład krzemian magnezo-
wo-glinowy, różne rodzaje skrobi, jak z kukury-
dzy, pszenicy, ryżu lub z korzenia strzałki wod-
nej, żelatynę, trącant, metylcelulozę, sól sodową
karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpirolidon i
ewentualnie środki kruszące, na przykład skrobię,
agar, kwas alginowy lub alginian sodowy albo
mieszaniny musujące i/lub środki adsorbujące; bar-
wniki, środki zapachowe i słodzące.

Preparaty do iniekcji są korzystnie wodnymi
roztworami izotonicznymi lub zawiesinami, a czop-
ki i maście przede wszystkim emulsjami lub za-
wiesinami tłuszczów. Preparaty farmaceutyczne
mogą być sterylizowane i/lub zawierać środki po-
mocnicze, na przykład środki konserwujące, stabi-
lizujące, zwilżające i/lub emulgujące, środki ułat-
wiające rozpuszczanie, sole do regulowania ciśnie-
nia osmotycznego i/lub bufor.

Preparaty farmaceutyczne wytwarza się znany-
mi sposobami, na przykład konwencjonalnym spo-
sobem mieszania, granulowania względnie drażet-
kowania. Preparaty te zawierają około 0,1% do
około 75%, zwłaszcza od około 1% do około 50%
substancji aktywnej oraz ewentualnie inne farma-
kologicznie cenne substancje.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, w

których temperaturę podano w stopniach Celsju-
sza.

Przykład I. Mieszaninę 7,2 g α -[4/-2-izoindolinylo/-fenylo]-etanolu, 1,5 g wody, 1,7 g karbonylu
niklu, 0,5 g sześciowodnego chlorku niklu i
0,5 ml stężonego kwasu solnego w autoklawie pod-
daje się działaniu tlenu węgla pod ciśnieniem
54 atmosfer, ogrzewa się, wstrząsając, w ciągu 16
godzin, w temperaturze zewnętrznej 300°C. Po o-
chłodzeniu autoklaw doprowadza się do normalne-
go ciśnienia; odczyn mieszaniny doprowadza się do
wartości pH 4 wodnym roztworem wodorotlenku
sodowego.

Mieszaninę ekstrahuje się eterem etylowym, eks-
trakt organiczny przemycza wodą, suszy, sączy i
odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z octanu
etylu. Otrzymuje się kwas α -[4/-2-izoindolinylo/-fe-
nylo]-propionowy o temperaturze topnienia 247—
250°C.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco:
Roztwór 2,4 g 4/-2-izoindolinylo/-acetofenonu w 30
ml etanolu zadaje się 0,75 g wodoru sodowego
i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2 go-
dzin pod chłodnicą zwrotną, następnie rozcieńcza
się wodą i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnie-
niem. Ponownie rozcieńcza się go wodą i ekstra-
huje eterem etylowym; ekstrakt organiczny suszy
się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem
otrzymując α -[4/-2-izoindolinylo/-fenylo]-etanol.

W podobny sposób wytwarza się, przy użyciu
odpowiednich substancji wyjściowych i ewentual-
nie po wykonaniu dodatkowej reakcji, jak na
przykład podano w poniższych przykładach, nastę-
pujące związki:

ester etylowy kwasu α -[4/-2-izoindolinylo/-feny-
lo]-octowego o temperaturze topnienia 118—120°C
po przekrystalizowaniu z eteru;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4/-1,3-dwuketo-
-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o tempera-
turze topnienia 107—110°C po przekrystalizowaniu
z eteru;

ester etylowy kwasu α -[4/-2-izoindolinylo/-feny-
lo]-propionowego o temperaturze topnienia 111—
113°C po przekrystalizowaniu z etanolu;

ester etylowy kwasu α -[4/-1,3-dwuketo-1,2,3,4-
-czterowodoro-2-izochinolinilo/-fenylo]-octowego o
temperaturze topnienia 80—81°C po przekrystalizo-
waniu z etanolu;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4/-1-keto-2-izo-
indolinylo/-fenylo]-propionowego o temperaturze
topnienia 111—113°C;

kwas α -[3-chloro-4/-1-keto-2-izoindolinylo/-feny-
lo]-propionowy o temperaturze topnienia 178—
180°C;

kwas α -[4/-1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-octowy
o temperaturze topnienia 206—208°C;

ester etylowy kwasu α -[4/-1-keto-2-izoindoliny-
lo/-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—
114°C;

ester metylowy kwasu α -[4/-1-keto-2-izoindoliny-
lo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia
129—132°C;

ester etylowy kwasu α -[4/-1-keto-2-izoindoliny-
lo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia
104—106°C;

ester n-propylowy kwasu α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 87—89°C;

ester izopropylowy kwasu α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 118—121°C;

ester izobutyłowy kwasu α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 110—113°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 67—70°C i temperaturze wrzenia 190—200°C/0,4 mm Hg;

kwas α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 191—193°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-masłowego o temperaturze wrzenia 230—240°C/0,35 mm Hg;

kwas α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]- α -cyklopropylooctowy o temperaturze topnienia 242—245°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolinylo]- α -cyklopropylooctowego o temperaturze wrzenia 225—235°C/0,33 mm Hg;

kwas α -cyklopropylo- α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 186—188°C;

ester metylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 98—101°C;

ester etylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—113°C;

Przykład II. Mieszaninę 1 g estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego, 50 ml etanolu i 15 ml 20% wodnego roztworu węglanu potasowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w wodzie a mieszaninę zakwasza 6n kwasem solnym do pH = 3 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt organiczny suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość przekształca się z octanu etylu otrzymując kwas α -[3-chloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład III. Mieszaninę 4,5 g estru etylowego kwasu α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego i 1,6 g wodorotlenku potasowego w 2 ml wody i 250 ml etanolu w atmosferze azotu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przemywa chloroformem, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu.

Ekstrakt organiczny suszy się i odparowuje a pozostałość przekształca się z octanu etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład IV. Mieszaninę 4,6 g estru etylowego kwasu α -[4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-octowego i 80 ml 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłod-

nicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie chłodzi się i rozcieńcza wodą.

Mieszaninę zakwasza się kwasem solnym, osad odsąca i przekształca z octanu etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-octowy o wzorze 3, który topi się w temperaturze 237—239°C.

Przykład V. Mieszaninę 1,8 g estru etylowego kwasu α -[4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego, 5 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 25 ml wody i 100 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Koncentrat rozcieńcza się wodą, otrzymaną zawiesinę zakwasza się 6n kwasem solnym do pH = 3 i ekstrahuje octanem etylu.

Ekstrakt organiczny suszy się, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizuje się z octanem etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowy o wzorze 4, który topi się w temperaturze 247—250°C.

Przykład VI. Do roztworu 0,5 g estru etylowego kwasu α -[4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego w 50 ml lodowatego kwasu octowego, mieszając, wkrapla się 6 ml wysyconego chlorem lodowatego kwasu octowego i mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje eterem.

Organiczny ekstrakt suszy się, sączy i odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, przy czym jako eluent stosuje się mieszaninę benzenu i heksanu (1:1). Jako główny produkt otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o wzorze 5; wartość R_f = 0,30 (substancja wyjściowa: R_f = 0,26) oraz jako drugi produkt otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3,5-dwuchloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o wzorze 6; R_f = 0,395.

Przykład VII. Przez stężony roztwór estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-/2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego w dwumetyloformamidzie przepuszcza się w ciągu 2 godzin pęcherzyki powietrza, mieszając i utrzymując temperaturę 60°C.

Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoindolinylo/-fenylo]-propionowego o wzorze 7, który izoluje się przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem i destylację pozostałości; produkt otrzymuje się jako frakcję wrzącą w temperaturze 200—210°C/0,4 mm Hg.

Kwas α -[3-chloro-4-/5-chloro-1-keto-2-izoindolinylo/- α -fenylo]-propionowy, oraz jego ester metylowy, etylowy lub sole sodowe czy potasowe można otrzymywać wyżej opisanymi metodami stosując odpowiednie substancje wyjściowe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -aminofenylo/-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym A N oznacza

grupę 2-izoidolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfliuorometyłową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza atom wodoru, lub ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}-\text{Ph}-\text{CH}(\text{R}_1)-$

—Y, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$, Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenia a Y oznacza wolną, zestryfikowaną lub występującą w postaci soli grupę hydroksylową poddaje się reakcji z tlenkiem węgla i ewentualnie otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól lub utrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji α -[4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-etanol otrzymując kwas α -[4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji α -[3-chloro-4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-etanol otrzymując kwas α -[3-chloro-4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoidolinylo/-fenylo]-etanol otrzymując kwas α -[3-chloro-4-/1-keto-2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji α -[4-/1-keto-2-izoidolinylo/-fenylo]-etanol otrzymując kwas α -[4-/1-keto-2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -/aminofenylo/-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$ oznacza

grupę 2-izoidolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfliuorometyłową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza niższą grupę alkilową, lub ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}-\text{Ph}-\text{CH}(\text{R}_1)-$ Y, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$, Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenie a Y oznacza wolną, zestryfikowaną lub występującą w postaci soli grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z tlenkiem węgla i otrzymany kwas przekształca się w niższy ester alkilowy i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól i/lub otrzymaną

mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-octowy przekształca się w ester etylowy.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[3-chloro-4-/1,3-dwuketo-2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy przekształca się w ester etylowy.

9. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[4-/2-izoidolinylo/-fenylo]-propionowy przekształca się w ester etylowy.

10. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -/aminofenylo/-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$ oznacza

grupę 2-izoidolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfliuorometyłową, R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich soli, **znamienny tym**, że związek

o wzorze $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}-\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{Y}$, w którym AN i Ph mają

wyżej podane znaczenie a Y oznacza wolną, zestryfikowaną lub występującą w postaci soli grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z tlenkiem węgla i otrzymany związek w postaci ewentualnie soli lub niższego estru alkilowego, poddaje się metalizacji w położeniu α a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze $R_1-\text{OH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

11. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -/aminofenylo/-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$ oznacza

grupę α -izoidolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową podstawioną atomem chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}-\text{Ph}-$

$-\text{CH}(\text{R}_1)-$ Y, w którym $\overset{\curvearrowright}{\text{AN}}$ i R_1 mają wyżej podane znaczenie, Ph oznacza resztę fenylenową a Y oznacza wolną, zestryfikowaną lub występującą w postaci soli grupę hydroksylową poddaje się reakcji z tlenkiem węgla i otrzymany związek, ewentualnie w postaci soli lub niższego estru alkilowego, chlorowcuje się w reszcie aromatycznej Ph i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

