



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.10.76 (P. 193107)

Pierwszeństwo: 21.10.75 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.77

Opis patentowy opublikowano: 25.10.1979

Int. Cl² C07C 103/38
C07C 103/60
C07C 103/78
A61K 31/19



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów fenoksyalkilokarboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów fenoksyalkilokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza wiązanie pojedyncze albo grupę węglowodorową o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, nasyconym lub nienasyconym o 1—3 atomach węgla, n oznacza liczbę 1 albo 2, R₁, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru albo niższe grupy alkilowe oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Związki wykazują działanie obniżające zawartość lipidów we krwi.

Przykładami przedstawionych przez B prostych albo rozgałęzionych, nasyconych albo nienasyconych grup węglowodorowych o 1—2 atomach węgla są alkileny, na przykład metylen, metylo-metylen, dwumetylometylen, etylen albo alkenyleny jak winylen. Niższe grupy alkilowe R₁, R₂ i R₃ posiadają łańcuch prosty lub rozgałęziony i zawierają 1—6, zwłaszcza 1—3 atomów węgla.

Sposób według wynalazku obejmuje również wytwarzanie wszystkich możliwych stereoizomerów oraz ich mieszanin.

Nowe związki oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole wykazują w badaniach na zwierzętach silne działanie obniżające zawartość lipidów w surowicy i poziom cholesterolu nie powodujący przy tym żadnych niepożądanych działań ubocznych. W związku z tym, związki wytwarzane sposobem według wynalazku i ich sole stosuje się jako środki lecznicze przeciwko miażdżycy naczyń. Poza

2

tym posiadają one wyraźne działanie hamujące agregację trombocytów i są odpowiednie ponadto do hamowania wzrostu guzów i zwalniania procesu starzenia komórek. Są one dalej cennymi półproduktami do wytwarzania antybiotyków o strukturze β-laktanu.

Wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że aminę o wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie z ewentualnie przejściowym zabezpieczeniem grupy aminowej względnie hydroksylowej, poddaje się reakcji w dowolnej kolejności z kwasem o wzorze ogólnym 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie, względnie jego pochodną i ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, przy czym ewentualnie otrzymany ester, w którym R₃ oznacza grupę alkilową poddaje się reakcji zmydlania i ewentualnie otrzymane związki przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Proces sposobem według wynalazku prowadzi się korzystnie w dwu etapach. Kondensację związków o wzorze ogólnym 2 z pochodnymi kwasów karboksylowych o wzorze 3 z jednej strony i ze związkami o wzorze ogólnym 4 z drugiej strony prowadzi się korzystnie w ten sposób, że najpierw jedną z obydwu reaktywnych grup związku o wzorze ogólnym 2 blokuje się łatwo dającą się odszczepić grupę zabezpieczającą, otrzymany związek poddaje się reakcji z pochodną kwasu karboksylowego o

wzorze 3 względnie ze związkiem o wzorze ogólnym 4, grupę zabezpieczającą odszczepia się, a następnie ten reaktywny półprodukt poddaje się reakcji z jeszcze nie przereagowanym związkiem o wzorze ogólnym 4 względnie 3.

Jako reaktywne pochodne kwasów karboksylowych o wzorze 2 stosuje się zwłaszcza halogenki, bezwodniki, mieszanę bezwodniki kwasów karboksylowych i kwasu węglowego albo imidazolidy. Poddaje się je reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, na przykład w warunkach reakcji Schotten-Baumann'a, to znaczy z dodatkiem aminy trzeciorzędowej, takiej jak na przykład pirydyna, dwumetyloamilina albo trójetyloamina, przy czym jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się na przykład czterowodorofuran, dioksan albo nadmiar trzeciorzędowej aminy. Poza tym korzystne jest uprzednie zablokowanie fenolowej grupy hydroksylowej przez zestryfikowanie, a zwłaszcza przez zetyfikowanie związkiem o wzorze ogólnym 4. Z drugiej strony można również poddać reakcji reaktywne pochodne związku o wzorze ogólnym 2 z kwasami karboksylowymi o wzorze ogólnym 3.

Jako takie reaktywne pochodne związków o wzorze ogólnym 2 wymienia się na przykład fosforazoamidy, które powstają in situ, gdy do roztworu związku o wzorze ogólnym 2 z zabezpieczoną grupą hydroksylową wprowadzi się halogenek fosforawy, na przykład chlorek fosforawy. Jako rozpuszczalnik i jednocześnie środek wiążący kwas stosuje się tu trzeciorzędową aminę, na przykład pirydynę. Jeżeli reakcję tę prowadzi się w obecności kwasu karboksylowego, wówczas otrzymuje się bezpośrednio pożądaną amidę z zabezpieczoną grupą hydroksylową.

Dla reakcji związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym 4 korzystny jest taki sposób postępowania, że najpierw zabezpiecza się grupę aminową związku o wzorze ogólnym 2, na przykład przez przeprowadzenie w grupę ftalimidową, którą po reakcji znów łatwo rozszczepia się w znany sposób, na przykład hydroksyloaminą. Grupę aminową można również zabezpieczyć innymi znanymi grupami z chemii peptydów, i które po zakończeniu reakcji znów odszczepia się.

Korzystne jest zabezpieczenie grupy aminowej grupą acylową, jak formylową albo acetylową, które po reakcji łatwo odszczepia się przy użyciu silnych zasad, jak na przykład wodorotlenku sodowego albo potasowego. Poza tym reakcję prowadzi się korzystnie, gdy fenolową grupę hydroksylową związku o wzorze ogólnym 2 przeprowadzi się w fenolan, na przykład drogą reakcji z alkoholem sodowym. Reakcję obydwu składników prowadzi się w rozpuszczalnikach, takich jak na przykład toluen albo ksylen, metyloetyloketon albo dwumetyloformamid, korzystnie w podwyższonej temperaturze.

Przekształcenie podstawnika R_3 po kondensacji prowadzi się na przykład przez zmydlenie estru kwasu karboksylowego, w którym R_3 oznacza grupę alkilową do odpowiedniego kwasu karboksylowego, w którym R_3 oznacza atom wodoru za pomocą kwasów mineralnych albo wodorotlenków metali alkalicznych w polarnym rozpuszczalniku

takim jak woda, metanol, etanol, dioksan albo aceton. Zmydlenie prowadzi się korzystnie silnymi zasadami, jak wodorotlenkiem sodowym albo potasowym, w mieszaninie metanolu i wody w temperaturze pokojowej albo umiarkowanie podwyższonej. I odwrotnie, można też kwasy karboksylowe zestryfikować w zwykły sposób albo ester z określoną grupą R_3 przekształcić drogą przeestryfikowania w ester z inną grupą R_3 .

Estryfikację kwasów karboksylowych prowadzi się korzystnie w obecności katalizatora kwasowego takiego jak na przykład chlorowódor, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy albo silnie kwaśnej żywicy jonitowej. Natomiast do przeestryfikowania należy stosować dodatek małej ilości substancji zasadowej, na przykład wodorotlenku metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, albo alkoholu metali alkalicznych.

W celu wytworzenia soli z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami organicznymi albo nieorganicznymi, jak na przykład wodorotlenkiem sodowym, wodorotlenkiem potasowym, wodorotlenkiem wapniowym, wodorotlenkiem amonowym, metyloglukaminą, morfoliną albo etanoloaminą, poddaje się reakcji kwasy karboksylowe z odpowiednimi zasadami. W rachubę wchodzi także mieszaniny kwasów karboksylowych z odpowiednim węglanem względnie wodorowęglanem metalu alkalicznego.

Przedstawione niżej doświadczenia ilustrują działanie obniżające poziom lipidów i cholesterolu we krwi oraz aktywność nowych związków o wzorze 1 jako środków hamujących agregację trombocytów.

Doświadczenie A

Badane związki podawano doustnie samcom szczurów o wadze około 200 g (w każdym przypadku 10 zwierząt na substancję) w niżej określonych dawkach. Podawanie kontynuowano w ciągu 7 dni. Siódmego dnia zwierzęta uśmiercano uderzeniem w kark i skrawiano. Poziom trójglicerydów i cholesterolu we krwi tych zwierząt oznaczono enzymatycznie. Zwierzęta kontrolne otrzymały nośnik bez związku badanego. Uzyskane wyniki, ujęte jako procentowe obniżenie poziomu w porównaniu do zwierząt kontrolnych, przedstawiono w poniższej tablicy.

Doświadczenie B.

Samcom królików podano dożylnie dawki 1,4 mg/kg kwasu arachidonowego. Grupę 5 królików użyto jako kontrolną, a drugą grupę jako testową. Dwie godziny przed wstrzyknięciem kwasu arachidonowego grupie testowej podano kwas 2-(4-(2-[3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo]-propionyloamino)-etylo)-fenoksy-2-metylopropionowy w dawkach 10 mg/kg i 20 mg/kg.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu kwasu arachidonowego w wyżej określonej ilości nastąpiła śmierć zwierząt kontrolnych, tak jak w opisie Silvera et al w (Sci. 183, 1974, 1085). Przy podaniu zwierzętom testowym związku według wynalazku uzyskano 100% przeżycia nawet przy niższej dawce testowej wynoszącej 10 mg/kg.

Nowe związki mogą być podawane same lub w połączeniu z dopuszczalnymi farmakologicznie nośnikami, aktywnymi lub obojętnymi.

Tablica

Związek badany	Prep. Przykład Nr	Dawka w mg/kg	% obniżenie poziomu	
			Trójglicery- dów	Choleste- rolu
Kwas 2-(4-[2-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksybenzoilamino)-etylo]-fenoksy)-octowy	5 (a)	25	24	—
Kwas 2-(4-[2-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo- α -metyloacetamino)-etylo]-fenoksy)-2-metylopropionowy	4 (b)	25	49	21
Kwas 2-(4-[2-(3-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo)-akryloilamino)-etylo]-fenoksy)-2-metylopropionowy	4 (d)	50	13	—
		100	21	—
Kwas 2-(4-[2-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo-acetamino)-etylo]-fenoksy)-2-metylopropionowy	4 (a)	25	0	6
Kwas 2-(4-[3-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo)-propionyloaminometylo]-fenoksy)-2-metylopropionowy	4 (e)	25	27	3
Kwas 2-(4-(2-[3-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksyfenylo)-propionyloamino]-etylo)-fenoksy)-2-metylopropionowy	2	5	49	5
		12,5	43	12
		25	43	20
		50	49	30
„Clofibrat”		50	20	0

Dawki są podobne do dawek znanych środków przeciwolesterolowych, np. około 1–2 g dziennie dla dorosłego lub około 30 mg/kg dziennie, ale mogą być stosowane zarówno niższe jak i wyższe dawki. Korzystne jest raczej podawanie związków w dawce podzielonej w ciągu dnia, to znaczy około cztery razy każdorazowo po 500 mg, w odstępach czasu albo osiem razy po około 250 mg. Dogodną postać leku stanowią kapsułki żelatynowe.

W celu wytworzenia środków leczniczych związki o wzorze ogólnym 1 miesza się w znany sposób z odpowiednimi, stosowanymi w farmacji nośnikami, substancjami aromatycznymi, smakowymi i z barwnikami i formuje na przykład w postaci tabletek albo drażetek, albo z dodatkiem odpowiednich substancji pomocniczych zawiesza albo rozpuszcza w wodzie albo oleju, na przykład oleju oliwkowym.

Substancje o wzorze ogólnym 1 można podawać jelitowo albo pozajelitowo w postaci ciekłej albo stałej. Jako medium iniekcyjne stosuje się przeważnie wodę zawierającą stosowane zwykle w iniekcyjnych roztworach stabilizatory, substancje ułatwiające rozpuszczanie i/lub bufor. Tego rodzaju dodatkami są na przykład bufor winianowy albo boranowy, etanol, dwumetylosulfotlenek, substancje tworzące związki kompleksowe, jak kwas etylenodwuaminocetooctowy, wysokocząsteczkowe polimery, jak ciekły politlenek etylenu, w celu regulowania lepkości albo polietylenowe pochodne bezwodników sorbitu.

Jako stałe nośniki stosuje się na przykład skro-

bie, cukier mlekowy, mannit, metylocelulozę, talk, wysokodyspergujący kwas krzemowy, wysokocząsteczkowe kwasy tłuszczowe, jak kwas stearynowy, żelatynę, agar-agar, fosforan wapniowy, stearynian magnezowy, tłuszcze zwierzęce i roślinne albo stałe, wysokocząsteczkowe polimery, jak poliglikole etylenowe. Preparaty odpowiednie do podawania doustnego mogą ewentualnie zawierać substancje smakowe i słodzące.

Sposób według wynalazku objaśniają bliżej poniższe przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu 2-(4-[2-(3,5-dwu-III rz.-butylo-4-hydroksybenzoilamino)-etylo]-fenoksy)-2-metylopropionowego.

Mieszaninę złożoną z 44,8 g (0,25 mola) N-acetylotyraminy, 69,5 g (0,5 mola) bezwodnego, sproszkowanego węglanu potasowego i 750 ml absolutnego butanonu-(2) ogrzewa się przez 2 godziny podczas mieszania w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie dodaje się 73,2 g (0,375 mola) estru etylowego kwasu α -bromoizomasłowego i 1 g jodku potasowego i ogrzewa znowu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 40 i 70 godzinach ogrzewania do wrzenia wprowadza się każdorazowo dodatkowe 35 g węglanu potasowego i 36,6 g estru etylowego kwasu α -bromoizomasłowego.

Po całkowitym czasie reakcji wynoszącym 130 godzin mieszaninę reakcyjną zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, wylewa do wody z lodem i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się trzy razy 0,5 N roztworem wodorotlenku sodo-

wego, potem wodą, a następnie suszy nad chlorkiem wapniowym i zateża. Otrzymuje się 83,8 g oleistej pozostałości, która zawiera jeszcze ester etylowy kwasu α -bromoisomaskowego. Olej ten utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 0,1 tora, po czym oziębia. Utworzoną breję krystaliczną przemywa się ligroiną i suszy. W ten sposób otrzymuje się 69,8 g, to jest 95% wydajności teoretycznej, jeszcze nie zupełnie czystego estru etylowego kwasu 2-[4-(2-acetyloaminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 48–51°C. Roztwór 119,1 g (0,407 mola) estru etylowego kwasu 2-[4-(2-acetyloaminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego w 750 ml alkoholu miesza się z roztworem 224,4 g (4,00 mole) wodorotlenku potasowego w 800 ml wody i ogrzewa przez 8 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Po oziębieniu dodaje się ściśle 4,00 mole chlorowodoru, na przykład w postaci 2 N kwasu solnego, oziębia silniej i po pewnym czasie wydzielone kryształy odsacza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie przemywa je wodą i suszy. Wydajność 48,4 g, to jest 53% wydajności teoretycznej, a temperatura topnienia 274°C z rozkładem. Po oddestylowaniu alkoholu z ługu macierzystego i oziębieniu otrzymuje się dalsze 32,5 g, to jest 36% wydajności teoretycznej produktu o temperaturze topnienia 263–270°C. Surowy kwas 2-[4-(2-aminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowy przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu i wody w stosunku objętościowym 4:1 i otrzymuje produkt o temperaturze topnienia 284°C. Chlórowodorek topnieje w temperaturze 187–189°C.

Do roztworu 58 g (0,26 mola) tego kwasu karboksylowego w 600 ml absolutnego etanolu wprowadza się podczas mieszania i chłodzenia lodem pod powierzchnią suchy chlorowódor aż do stanu wysycenia. Całość pozostawia się pod zamknięciem przez 12 godzin. Następnie usuwa się alkohol i chlorowódor pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wodę, ekstrahuje trzy razy eterem, fazę wodną alkalizuje się wyraźnie i ekstrahuje ją trzy razy chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się małą ilością wody, suszy go nad węglanem potasowym i zateża. Przez destylację pozostałości otrzymuje się w zakresie temperatur 125–128°C/0,1 tora, 53,2 g czyli 82% wydajności teoretycznej, bezbarwnego estru etylowego kwasu 2-[4-(2-aminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego.

Do roztworu 8,83 g (35,2 mmoli) estru etylowego kwasu 2-[4-(2-aminoetylo)-2-fenoksy]-2-metylopropionowego w 75 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się w temperaturze 5°C 1,54 ml (17,6 mmoli) chloru fosforowego. Miesza się w temperaturze 5°C przez 30 minut, po czym wyprowadza się 8,8 g (35,2 mmoli) kwasu 3,5-dwu-III rząd-butyl-4-hydroksybenzoesowego, miesza dalszą godzinę w temperaturze 5°C i pozostawia następnie przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa przez 30 minut na łaźni parowej, oziębia i wylewa do wody z lodem. Zakwasza się stężonym kwasem solnym i wytrąconą substancję przenosi się do octanu etylu. Fazę octanu etylu przemywa się trzy-

кратно 0,5 N ługiem sodowym, raz 0,5 N kwasem solnym, potem wodą, suszy i następnie zateża. Pozostałość po zateżaniu przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i ligroiny i otrzymuje się 10,2 g, czyli 60% wydajności teoretycznej, estru etylowego kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rząd-butyl-4-hydroksybenzoiloamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 132–134°C.

Mieszaninę złożoną z 11,3 g (23,4 mmoli) estru etylowego, 130 ml metanolu i 58,4 ml (58,5 mrównoważników) 1 N ługu potasowego miesza się przez 2 godziny w temperaturze 40°C. Potem wkrapla się 60 ml 1 N kwasu solnego, sący pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa placek filtracyjny wodą, suszy go i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i ligroiny. Otrzymuje się tak 8,1 g co stanowi 76% wydajności teoretycznej kwasu 2-{4-[3,5-dwu-III rząd-butyl-4-hydroksybenzoiloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 200–202°C.

W celu wytworzenia N-acetylotyraminy, stosowanej jako substancję wyjściową, można wykorzystać obie następujące metody:

1. 64,0 g (0,466 mola) tyraminy zadaje się podczas mieszania 200 ml bezwodnika octowego, przy czym podczas samorzutnego ogrzania powstaje klarowny roztwór. Roztwór ten zaszczebia się kilkoma kryształami N-acetylotyraminy, po czym następuje natychmiastowa krystalizacja. Oziębia się szybko, odsacza pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa eterem i wodą, a następnie suszy. Wydajność 59 g, czyli 71% wydajności teoretycznej, N-acetylotyraminy o temperaturze topnienia 124–126°C. Przez zateżenie ługu macierzystego, rozpuszczenie pozostałości w rozcieńczonym ługu sodowym, przesączenie i zakwaszenie przesączu otrzymuje się dalsze 5,5 g, to jest 6% wydajności teoretycznej, produktu o temperaturze topnienia 122–124°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu N-acetylotyramina topnieje w temperaturze 129–131°C.

2. Do roztworu 54,9 g (0,4 mola) tyraminy w 200 ml pirydyny wkrapla się podczas mieszania w temperaturze 30–35°C 65,8 g (0,84 mola) chloru acetyl. Następnie ogrzewa się przez 15 minut na wrzącej łaźni wodnej, po czym oziębia i wylewa do mieszaniny wody z lodem. Zakwasza się wyraźnie przez dodanie stężonego kwasu solnego, a potem ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad chlorkiem wapniowym, a następnie zateża.

Otrzymana pozostałość w ilości 88,5 g, to jest z wydajnością ilościową, stanowi dwuacetylotyraminę o temperaturze topnienia 99–100°C po przekrystalizowaniu z benzenu. Tak otrzymaną dwuacetylotyraminę rozpuszcza się w 500 ml metanolu, do roztworu tego wkrapla 800 ml (0,8 mola) 1 N roztworu wodorotlenku potasowego, przy czym temperatura wzrasta do około 30°C, i następnie utrzymuje się przez 2 godziny temperaturę wewnętrzną mieszaniny reakcyjnej 50°C. Potem oziębia się, lekko zakwasza stężonym kwasem solnym i odparowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Wykryształizowany produkt odsacza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa go dokładnie wodą i suszy. Wydajność 58,3 g, czyli 81% wydajności

teoretycznej, temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu 181°C.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu 2-{4-[2-{3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I przez kondensację kwasu 3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionowego z estrem etylowym kwasu 2-[4-(2-aminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego w obecności tróchlorku fosforu otrzymuje się z wydajnością 91% surowy ester etylowy kwasu 2-{4-[2-{3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego w postaci bezbarwnego oleju i z niego przez hydrolizę prowadzoną w temperaturze 30°C otrzymuje się kwas 2-{4-[2-{3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy z wydajnością 55% o temperaturze topnienia 168—171°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i ligroiny.

Wymieniony kwas można otrzymać także przez hydrolizę estru metylowego. Temperatura topnienia wynosi 105—107°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu — ligroina. Ester metylowy otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I przez kondensację kwasu 3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionowego z estrem metylowym kwasu 2-[4-(2-aminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego w obecności tróchlorku fosforu.

Przykład III. Wytwarzanie kwasu 2-{4-[2-{3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego.

Mieszaninę złożoną z 50 g (0,18 mola) kwasu 3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionowego, 24,6 g (0,18 mola) tyraminy i 150 ml kwasu ogrowa się przez 72 godziny we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną z oddzielaczem wody i następnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się jako pozostałość 68,0 g co stanowi 95% N-[2-(4-hydroksyfenilo)-etylo]-3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionamidu o temperaturze topnienia 139—141°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu — ligroina.

68 g (0,171 mola) tego amidu ogrowa się przez 2 godziny przy mieszaniu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 47,5 g (0,342 mola) węglanu potasowego w 2,5 l butanonu-2, następnie dodaje się 50 g (0,256 mola) estru etylowego kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego i 5 g jodku potasowego i ogrowa znowu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 24 i 48 godzinach ogrowania do wrzenia wprowadza się każdorazowo dodatkowo 24,8 g (0,128 mola) estru etylowego kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego i 23,7 g (0,171 mola) węglanu potasowego.

Po całkowitym czasie reakcji wynoszącym 120 godzin odsąca się osad, przemywa acetonem i zatęża połączone przesącze. Otrzymuje się 112 g olejistej pozostałości, która zawiera jeszcze ester etylowy kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego. Olej ten utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperatu-

rze 70°C pod ciśnieniem 0,1 tora, po czym oziębia. Otrzymuje się z ilościową wydajnością surowy ester etylowy kwasu 2-{4-[2-{3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego w postaci bezbarwnego oleju.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się z tego estru przez hydrolizę prowadzoną w temperaturze 30°C związek tytułowy z wydajnością 51% o temperaturze topnienia 168—171°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu — ligroina.

Przykład IV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się w reakcji estru etylowego kwasu 2-[4-(2-aminoetylo)-fenoksy]-2-metylopropionowego w obecności tróchlorku fosforu z odpowiednimi kwasami następujące związki:

a) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfeniloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 100—100,5°C po krystalizacji z eteru, z wydajnością 67% w stosunku do teoretycznej, i z tego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfeniloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy z wydajnością 84% o temperaturze topnienia jego soli sodowej 214°C z rozkładem.

b) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo- α -metyloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 118—120°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu — ligroina, z wydajnością 88% i z tego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo- α -metyloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy, o temperaturze topnienia 80—83°C po krystalizacji z octanu etylu z ligroina z wydajnością 50%.

c) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo- α,α -dwumetyloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego z wydajnością 41% w postaci bezbarwnego, lepkiego oleju a z niego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo- α,α -dwumetyloacetamino)-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy.

d) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-akryloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego o temperaturze topnienia 58—64°C w postaci stałej piany z wydajnością 88%, a z niego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-akryloamino]-etylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy z wydajnością 87%, o temperaturze topnienia 210,5—211°C po krystalizacji z acetonu.

e) ester etylowy 2-{4-[3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloaminometylo]-fenoksy}-2-metylopropionowego w postaci czystego oleju $n_D^{20} = 1,5320$, z wydajnością 72%, a z niego przez hydrolizę kwas 2-{4-[3-(3,5-dwu-III rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloaminometylo]-fenoksy}-2-metylopropionowy z wydajnością 75%, o temperaturze topnienia 189°C, po krystalizacji z metanolu.

Przykład V. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się w reakcji kwasu 4-(2-aminoetylo)-fenoksyoctowego w obecności tróchlorku fosforu z odpowiednimi kwasami następujące związki:

a) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3,5-dwu-III-rzęd.-butylo-4-hydroksybenzoiloamino)-etylo]-fenoksy}-octowego o temperaturze topnienia 129—129,5°C po krystalizacji z izopropanolu, z wydajnością 70%, a z niego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3,5-dwu-III-rzęd.-butylo-4-hydroksybenzoiloamino)-etylo]-fenoksy}-octowy o temperaturze topnienia 209—210°C po krystalizacji z mieszaniny izopropanolu i wody, z wydajnością 55%.

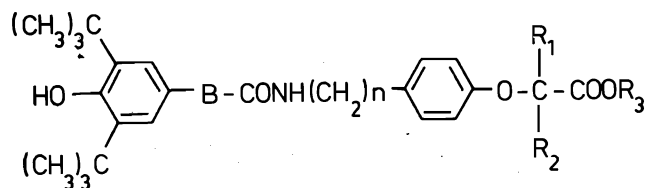
b) ester etylowy kwasu 2-{4-[2-(3-(3,5-dwu-III-rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino)-etylo]-fenoksy}-octowego z wydajnością 84% jako bezbarwny, bardzo lepki olej $n_D^{20} = 1,5390$, a z tego przez hydrolizę kwas 2-{4-[2-(3-(3,5-dwu-III-rzęd.-butylo-4-hydroksyfenilo)-propionyloamino)-etylo]-fenoksy}-octowy z wydajnością 75% o temperaturze topnienia jego soli sodowej 190°C z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

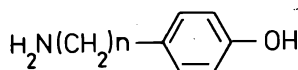
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów fenoksyalkilokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza wiązanie pojedyncze albo grupę węglowodorową o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, nasyconym albo nienasyconym o 1—3 atomach węgla, n oznacza liczbę 1 albo 2, R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru albo

niższe grupy alkilowe oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że aminę o wzorze ogólnym 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, z ewentualnie przejściowym zabezpieczeniem grupy aminowej względnie hydroksylowej poddaje się reakcji w dowolnej kolejności z kwasem o wzorze ogólnym 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie, względnie jego pochodną i ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole.

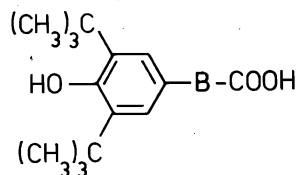
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów fenoksyalkilokarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza wiązanie pojedyncze albo grupę węglowodorową o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, nasyconym albo nienasyconym o 1—3 atomach węgla, n oznacza liczbę 1 albo 2, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru albo niższe grupy alkilowe, R_3 oznacza atom wodoru, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że aminę o wzorze ogólnym 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, z ewentualnie przejściowym zabezpieczeniem grupy aminowej względnie hydroksylowej poddaje się reakcji w dowolnej kolejności z kwasem o wzorze ogólnym 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie, względnie jego pochodną i ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 mają wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza grupę alkilową, a X oznacza atom chlorowca po czym otrzymany związek poddaje się reakcji hydrolizy, i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól.



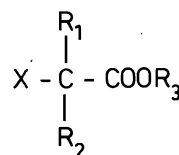
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4