



Patent dodatkowy
do patentu nr _____
Zgłoszono: 16.07.70 (P. 142102)

Pierwszeństwo: 18.07.69 dla zastrz. nr 1—5,
11, 12, 17, 18
08.09.69 dla zastrz. nr 6, 7,
13, 14, 19, 20
25.05.70 dla zastrz. nr 8, 9,
15

Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73
Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

Int. Cl.²
C07D 209/02
C07D 211/04

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G., 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 AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkanoloaminowa, ewentualnie funkcynie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamidowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenylo-niskoalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki według wynalazku wykazują szczególnie wybitne działanie przeciwzapalne, a dalej znieczulające i przeciugrzypicze i można je w prosty

2

sposób przeprowadzać w odpowiednie farmakologicznie czynne związki.

Określenia „nisko” lub „niższy” stosowane przed lub po rodnikach organicznych, grupach lub związkach oznacza, że tak określone rodniki organiczne, grupy lub związki zawierają korzystnie do 7, zwłaszcza nie więcej niż 4 atomy węgla.

Niższą grupą alkilową jest na przykład grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylowa, izobutylowa, II-rzęd. butylowa, III-rzęd. butylowa, n-pentylowa, izopentylowa, neopentylowa, n-heksylowa, izohexylowa, n-heptylowa albo izoheptylowa.

Niższą grupą alkenylową jest na przykład grupa winylowa, allylowa, metyloallylowa, 3-butenylowa albo 1-pentenylowa.

Grupa cykloalkilowa albo grupa cykloalkenylowa zawiera korzystnie 3—7 członów pierścieniowych i ewentualnie może być podstawiona nie więcej jak 4 niższymi grupami alkilowymi. Resztami takimi są na przykład grupy: cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, lub cykloheptylowa, 2-cyklopropenylowa, 1-, 2- albo 3-cyklopentenylowa lub 1-, 2- albo 3-cykloheksenylowa, które mogą zawierać do 4, korzystnie 1 albo 2 niższe grupy alkilowe, a zwłaszcza grupy metylowe.

Resztą cykloalkilo-niskoalkilową albo cykloalkenylo-niskoalkilową jest jedna z poprzednio wymienionych niższych grup alkilowych zawierająca ko-

rzystnie do 4 atomów węgla, związana w dowolnym położeniu, korzystnie przy końcowym atomie węgla z jedną z wymienionych grup cykloalkilowych lub cykloalkenylowych, takimi resztami są na przykład grupy cyklopropylometylowa, 2-cyklopentylometylowa lub 3-cyklopentylometylowa.

Reszta fenylenowa Ph związana z grupą AN w położeniu 2, korzystnie w położeniu 3, a zwłaszcza w położeniu 4, może ewentualnie zawierać w pozostałych położeniach jeden lub kilka, korzystnie 1 lub 2, jednakowe lub różne podstawniki, na przykład jak niższe grupy alkilowe, takie jak uprzednio wymienione, wolne, zetyfikowane lub zestyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe, jak grupy niskoalkoksylowe, na przykład metoksylowe, etoksylowe, n-propoksylowe, izopropoksylowe, n-butoksylowe lub izobutoksylowe, grupy niskoalkilomerkaptanowe, na przykład grupy metylomerkaptanowe lub etylomerkaptanowe albo atomy chlorowca na przykład fluoru, bromu, lub jodu, grupy trójfluorometylowe, grupy nitrowe, grupy aminowe, korzystnie dwuniskoalkilaminowe, na przykład dwuetyloaminowe, N-etylo-N-metyloaminowe, dwuetyloaminowe, dwu-n-propyloaminowe, dwuizopropyloaminowe, dwu-n-butylaminowe lub dwuizobutyloaminowe, grupy niskoalkenylaminowe, na przykład pirolidynowe, piperidynowe, pirolinowe i piperideinowe oraz monoazomonooksa- lub monotiaalkilenoaminowe, na przykład grupy piperazynowe, 4-niskoalkilopiperazynowe morfolinowe lub tiomorfolinowe albo niskoalkanoilaminowe, na przykład grupy acetyloaminowe lub trójmetyloacetyloaminowe, jak i ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowane grupy karboksylowe, jak grupy karbometyloksylowe lub karboetoksylowe, ewentualnie na przykład grupy karbamoilowe podstawione przy azocie resztami niskoalkilowymi, jak dwuniskoalkilokarbamoilowe, na przykład grupy dwumetylokarbamoilowe lub grupy cyjanowe, niskoalkilosulfonylowe, na przykład grupy metylosulfonylowe lub etylosulfonylowe, albo ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowane grupy sulfonowe, jak ewentualnie N-podstawione grupy sulfamylowe, na przykład dwuniskoalkilosulfamylowe, jak dwumetylosulfamylowe. Reszta Ph oznacza w szczególności grupy 1,3-fenylenowe, lub 1,4-fenylenowe, (niskoalkilo)-1,3- lub -1, 4-fenylenowe, (niskoalkoksy)-1,3- lub 1,4-fenylenowe, (jedno lub dwuchlorowco)-1,3 lub 1,4-fenylenowe, (trójfluorometylo)-1,3- albo-1,4-fenylenowe, (nitro)-1,3- albo 1,4-fenylenowe, (amino)-1,3- albo -1,4-fenylenowe, (dwuniskoalkilamino)-1,3 albo -1,4-fenylenowe albo (niskoalkilenoamino)-1,3 lub 1,4-fenylenowe.

Dwucykliczną grupą alkilenoaminową jest zwłaszcza odpowiednia 5—6 członowa reszta pierścieniowa zawierająca w części cyklicznej 1—3 wiązania podwójne, ewentualnie podstawione niżej wymienionymi podstawnikami. Resztą tą jest przede wszystkim reszta benzenoalkenylenoaminowa albo odpowiednia reszta dwuwodoro- lub czterowodoro-benzenoalkenylenoaminowa, w której część alkenyloaminowa zawiera 5—6 członów w pierścieniu i która ewentualnie w części aromatycznej, jak na przykład w reszcie fenylenowej Ph, może być podstawiona zwłaszcza przez niższe grupy alkilowe,

wolne, zetyfikowane lub zestyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe, na przykład grupy niskoalkoksylowe lub niskoalkanoilowe, przez atomy chlorowca a w części alifatycznej również przez grupy ketonowe i tionowe. Takimi grupami są na przykład grupy:

1-indolinylova, 2-izolindolinylova, 1,2,3,4-tetrahydro-1-chinolinylova lub 1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolinylova, jak również 4,5,6,7-tetrahydro-1-indolinylova, 4,5,6,7-tetrahydro-2-izolindolinylova, 4,7-dwuwodoro-1-indolinylova, 4,7-dwuwodoro-2-izolindolinylova, 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-1-chinolinylova, 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-2-izochinolinylova, 1,2,3,4,5,8-heksahydro-1-chinolinylova lub 1,2,3,4,5,8-heksahydro-2-izochinolinylova, które ewentualnie mogą zostać podstawione.

Niższymi estrami alkilowymi, zwłaszcza stosowanymi w farmacji, są nietoksyczne estry metylowe lub etylowe. Solami są na przykład sole amonowe lub sole metali, jak również sole addycyjne.

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 przeciwpalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

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

Własności farmakologiczne, zwłaszcza przeciwpalne można wykazać w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, korzystnie ssakach, jak myszy, szczury i świnki morskie, dalej w badaniach in vitro. Na przykład w opisannej przez Wintera et. al., Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., tom III, s. 544 (1962) metodzie doświadczalnej badania własności przeciwpalnych, stosowano związki wytwarzane sposobem według wynalazku w postaci roztworów wodnych lub zawiesin, zawierających na przykład karboksymetylocelulozę albo glikol polietylenowy, jako środki ułatwiające rozpuszczanie.

W badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach obu płci związki te wprowadzono 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 0,025 g/kg. Po upływie godziny w lewą tylną łapkę 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 obydwoma kończynami porównywano z różnicą u zwierząt kontrolnych przy czym porównanie to stanowiło miarę działania przeciwpalnego badanych związków.

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

I kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izolindolinylo)-fenylo]-propionowy,

II kwas α -[4-(1-keto-2-izoidolinylo)-fenylo]-propionowy,

III kwas α -[3-chloro-4-(2-izoidolinylo)-fenylo]-propionowy,

IV kwas α -[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy.

Tablica

Związek	ED ₄₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	Wskaźnik terape- utychny
I	5,6	708,9	127
II	1,3	57,64	44,3
III	4,2	448,13	107
IV	65,0	431	6,2

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 przeciwzapalne niż znany związek porównawczy IV.

Według opracowanego przez Newboulda, Brit. J. Pharmacol. Chemother. tom 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 łap zwierzęcia. Po upływie 24 godzin wstrzykiwano podskórnie w ogon 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 rubrum, Trichophyton sinii, Microsporum canis, Microsporum gypseum lub Epidermophyton floccosum.

Działanie przeciwgrzybicze można również wykazać w badaniach in vivo, na przykład metodą opisaną przez Molinasa, J. Invest. Derm., tom 25, s. 33 (1965). W metodzie tej wstrzykuje się świnkom morskim do wygolonego grzbietu homogeniczną zawiesinę agarową grzyba Trichophyton mentagrophytes z 10-cio 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 metodą opracowaną na myszach przez Writhinga,

podobnie jak Siegmunda i innych według Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., tom 95, s. 729 (1957), przy podawaniu per os dawek wynoszących 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. Związki te można również stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych, farmakologicznie czynnych i cennych połączeń.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym AN, Ph, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym X₂ oznacza pierwszorzędową grupę aminową, a Ph, R i R₁ mają znaczenie takie jak w związku o wzorze 1, lub sól tego związku poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze HO-A-OH, w którym A oznacza dwuwartościową grupę, która razem z atomem azotu ma znaczenie takie jak wyżej podane dla grupy o wzorze AN, albo z odpowiednią reaktywną pochodną tego związku lub odpowiednią odwodnioną pochodną tego związku i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w inny związek w ramach definicji produktu końcowego.

Związek wyjściowy o wzorze 2 można poddać reakcji z pochodną glikolu, kwasu glikolowego lub związku dwukarboksylowego o wzorze HO-A-OH zwłaszcza z reaktywną pochodną związku hydroksylowego o wzorze HO-A-OH jak reaktywnym estrem, na przykład kwasu chlorowcowodorowego lub cyklicznym estrem związku hydroksylowego o wzorze HO-A-OH, względnie odpowiednimi odwodnionymi nienasyconymi pochodnymi wymienionych wyżej pochodnych glikolu lub kwasu glikolowego, jak również z laktonem lub hydroksy-kwasem związku o wzorze HO-A-OH lub jego estrem albo bezwodnikiem kwasowym. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności wody albo środka wiążącego kwasy, jak metalu alkalicznego lub alkoholu metalu alkalicznego albo węglanu, w obecności dodatku związku nienasyconego, korzystnie w obecności katalizatora, jak miedzi, kobaltu lub molibdenu i/lub kwasów albo środków zasadowych.

Otrzymane związki można w znany sposób przeprowadzać jedne w drugie. Na przykład można otrzymane wolne kwasy estryfikować przy użyciu alkoholi w obecności środków estryfikujących, jak mocnych kwasów, na przykład kwasu chlorowodorowego, siarkowego, benzenosulfonowego lub p-toulenosulfonowego, podobnie jak i dwucykloheksylokarbodwuimidu albo związków dwuazowych, można również otrzymane związki przeprowadzić w odpowiednie halogenki kwasowe za pomocą odpowiednich środków halogenujących, jak halogenku tionylu, na przykład chlorku tionylu, halogenku lub tlenohalogenku 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, lub przeprowadzić w inne estry działając alkoholami w obecności środków kwaśnych lub zasadowych, jak kwasów nieorganicznych lub kompleksowych związków kwasowych z metalami ciężkimi, jak również węglanami metali alkalicznych lub alkoholanami metali alkalicznych.

Związki zawierające grupy ketonowe można na przykład przeprowadzić działaniem pięciosiarczku fosforu w odpowiednie związki tionowe. W dwucyklicznej reszcie AN nie zawierającej grupy ketonowej można takie grupy przez utlenienie na przykład tlenem (na przykład 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, w których grupa R_1 jest wodorem, można w położeniu α względem funkcyjnie zmodyfikowanej grupy karboksylowej poddać metalizacji, na przykład działaniem metali alkalicznych lub ich pochodnymi, jak organicznymi połączeniami metali alkalicznych, na przykład fenylikiem litowym albo trójfenylo-metylikiem sodowym albo wodorkiem metalu alkalicznego, jak wodorkiem sodu, amidami metali alkalicznych lub alkoholanami metali alkalicznych, a następnie poddać wymianie ze zdolnym do reakcji 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 procesowi chlorowcowania w części aromatycznej Ph, na przykład przy zastosowaniu chlorowca, korzystnie w obecności kwasu Lewisa, na przykład halogenków żelaza, III glinu, antymonu^{III} lub cyny^{IV} albo środka chlorowcującego, na przykład kwasu chlorowodorowego w obecności nadtlenu wodoru albo halogenku metalu alkalicznego, na przykład chlorku sodowego, halogenku nitrozyłu, na przykład chlorku nitrozyłu lub bromku nitrozyłu, chlorowcoimidu, na przykład bromoimidu kwasu bursztynowego albo bromoimidu kwasu ftalowego. Dalej można wprowadzić grupę nitrową do reszty aromatycznej Ph, na przykład działaniem kwasu azotowego lub azotanów w warunkach kwaśnych w obecności kwasu siarkowego lub trójfluorooctowego.

W otrzymanym związku nitrowym można grupę nitrową zredukować do grupy aminowej działaniem katalitycznie aktywowanego wodoru lub chemicznych środków redukujących (wodorem in statu nascendi). Redukcję jak i inne przekształcenie należy prowadzić tak aby wytworzony związek zawierał nienasyconą grupę alkenylenoaminową.

Otrzymane związki z pierwszorzędową grupą aminową można poddać reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami alkoholi lub glikoli oraz zdolnymi do reakcji pochodnymi funkcyjnymi kwasów, takimi jak halogenki, na przykład chlorki lub bez-

wodniki i tak przekształcić w związki zawierające drugorzędową lub trzeciorzędową grupę aminową albo czwartorzędową grupę amoniową jak i grupy acyloaminowe.

Otrzymane związki z wolną grupą aminową traktowane kwasem azotowym dają związki dwuazoniowe, które po reakcji Sandmeyer'a, na przykład przez hydrolizę w wyższych temperaturach, działaniem halogenków miedzi^{II} lub cyjanku miedzi^{II} względnie niższego alkoholu albo niższego arylomerkaptanu, korzystnie w warunkach obojętnych albo słabo zasadowych albo też słabo kwaśnych można przeprowadzić w odpowiednie hydroksy-, chlorowco-, cyjano-, niskoalkoksy-, względnie niskoalkilomerkapto- pochodne.

W otrzymanych produktach fenolowych można poddać procesowi eteryfikacji fenolowe grupy hydroksylowe i merkaptanowe, przy zastosowaniu odpowiednich fenolanów metali, jak fenolanów metali alkalicznych lub tiofenolanów metali alkalicznych i traktowaniu zdolnymi do reakcji estrami niskich alkanoli lub cykloalkanoli, jak halogenkami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi, siarczanami lub sulfonianami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi oraz związkami dwuazowymi, jak niższymi dwuazo-alkanami.

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.

Otrzymane związki nienasycone można, jak poprzednio opisano, przeprowadzać w związki nasycone, na przykład działaniem katalitycznie aktywnego wodoru lub redukującymi środkami chemicznymi (wodór in statu nascendi) eliminując wiązania podwójne na przykład w grupie R_1 .

W otrzymanych związkach o dających się odszczepiać, ewentualnie zestryfikowanych grupach hydroksylowych w reszcie AN można takie grupy ewentualnie razem z wodorem odszczepiać, to znaczy wprowadzając podwójne wiązanie, w sposób wyżej podany.

Otrzymany wolny kwas można w znany sposób przeprowadzić w sól, na przykład przez wymianę z około stechiometryczną ilością odpowiedniego tworzącego sole środka, jak amoniaku, aminy lub wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, węglanów lub kwaśnych węglanów metali alkalicznych lub ziem alkalicznych. W ten sposób otrzymane sole amonowe lub sole metali dają się przeprowadzać w wolne kwasy działaniem kwasu, na przykład kwasu solnego, kwasu siarkowego lub kwasu octowego do otrzymania odpowiedniego pH.

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

Kwasowymi solami addycyjnymi są stosowane w farmacji nietoksyczne addycyjne sole kwasowe, na przykład sole addycyjne kwasów nieorganicznych, jak kwasu solnego, bromowodorowego, siarkowego, fosforowego, azotowego lub nadchlorowego, zwłaszcza karboksylowych albo sulfonowych kwasów organicznych, jak mrówkowego, octowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, benzoowego, 4-aminobenzoowego, antranilowego, 4-hydroksybenzoowego, salicylowego, aminosalicylowego, embonowego lub nikotynowego, jak również metanosulfonowego, etanosulfonowego, hydroksyetasulfonowego, etylenosulfonowego, benzenosulfonowego, chlorowcobenzenosulfonowego, toluenosulfonowego, naftalenosulfonowego, sulfanilowego lub cykloheksylosulfaminowego.

Wyżej wymienione, jak i inne sole, na przykład pikryniany, mogą być również stosowane do oczyszczania, jak i identyfikowania wolnych związków; w ten sposób można wolne związki przekształcać w ich sole, a te wydzielać z surowej mieszaniny i z wyodrębnionych soli otrzymywać następnie 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 izomeryczne można w znany sposób rozdzielić na poszczególne izomery, na przykład przez frakcjonowaną destylację lub krystalizację i/lub chromatografię. Związki racemiczne można rozdzielić na optycznie czynne izomery, na przykład drogą frakcjonowanej krystalizacji przez wydzielenie z mieszanin soli będących diastereoizomerami, na przykład kwasem d- albo l-winowym, albo d-afeniloetyloaminą, d- α (1-naftylo)-etyloaminą albo l-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, przy oziębianiu lub ogrzewaniu i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

Wynalazek obejmuje również takie odmiany sposobu, w którym jako związek wyjściowy stosuje się produkt pośredni utworzony w jakimkolwiek stadium reakcji, a następnie ewentualnie przeprowadza się pozostałe stadia reakcji, lub też związek wyjściowy stosuje się w postaci soli lub reaktywnych pochodnych.

Ponadto przy tworzeniu grupy AN mogą powstawać różne związki pośrednie z odpowiednich związków wyjściowych. Na przykład jeżeli grupa X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową i jeżeli odpowiedni związek wyjściowy podda się reakcji z odpowiednią pochodną glikolu lub z jego zdolną do reakcji pochodną funkcyjną, wtedy otrzymuje się w zwykły sposób produkt pośredni z drugorzędową grupą aminową X_2 o wzorze

-NH-A-OH lub jego zdolną do reakcji pochodną.

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

5 Związki o wzorze HO-A-OH można wytwarzać ze związków wyjściowych, w których zamiast grupy AN występuje reszta oznaczona symbolem X_2 lub inna reszta, która w łatwy sposób daje się przekształcić w resztę AN na drodze redukcji, korzystnie grupa nitrowa.

10 Związki pośrednie i związki wyjściowe otrzymywane według wyżej wymienionych metod można również przeprowadzać jedne w drugie za pomocą metod opisanych dla związków końcowych.

15 Związki stosowane w farmakologii, a otrzymywane sposobem według wynalazku, można stosować na przykład do wytwarzania preparatów farmaceutycznych, zawierających skuteczną ilość substancji czynnej ewentualnie w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub płynnymi stosowanymi w farmacji nośnikami odpowiednimi do stosowania wewnętrznego, pozajelitowego i miejscowego. Korzystnie stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną łącznie z rozcieńczalnikiem, na przykład laktosą, dekstrozą, sacharozą, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub gliceryną lub środkami smarowymi, jak na przykład krzemionka, talk, kwas stearynowy lub jego sole, jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub glikol polietylenowy; tabletki zawierają również środki wiążące, na przykład krzemian magnezowoglinowy, różne rodzaje skrobi, jak z kukurydzy, pszenicy, ryżu lub z Amyhom Marantae, żelatynę, tragant, metylocelulozę, 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 adsorpcyjne, barwniki, środki zapachowe i słodzące.

40 Preparaty do iniekcji są korzystnie wodnymi roztworami izotonicznymi lub zawiesinami, a czopki i maści przede wszystkim emulsjami lub zawiesinami tłuszczów. Preparaty farmaceutyczne mogą być sterylizowane i/lub zawierać środki pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, środki ułatwiające rozpuszczanie, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub bufory.

50 Przytoczone preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanym sposobem, na przykład konwencjonalnym sposobem mieszania, granulowania względnie drażetkowania. Preparaty te zawierają od około 0,1% do około 75% zwłaszcza od około 1% do około 50% substancji aktywnej oraz ewentualnie inne farmakologicznie cenne substancje.

Wynalazek objaśniają niżej podane przykłady, w których temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

60 Przykład I. Mieszaninę złożoną z 10 g estru etylowego kwasu 4-aminofeniloctowego, 16,4 g α,α -dwubromo-o-ksylenu, 17,8 g węglanu sodowego i 250 ml dwumetyloformamidu, mieszając, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu rozcieńcza

się wodą i ekstrahuje eterem; fazę organiczną przemywa się wodą, suszy i odparowuje, a pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(4-(2-izindolinylo)-fenylo)-octowego o wzorze 3, o temperaturze topnienia 118–120°.

Związek wyjściowy można wytworzyć następująco: Mieszaninę złożoną z 5000 ml bezwodnego etanolu i 1000 g kwasu 4-aminofenylooctowego, mieszając utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5,5 godziny pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze suchego gazowego chlorowodoru, po czym miesza się i ogrzewa dalej w ciągu 4 godzin, a następnie chłodzi w ciągu 16 godzin w temperaturze 10°. Mieszaninę sączy się, pozostałość na sączku przemywa zimnym, bezwodnym etanolem i rozpuszcza w 8000 ml wody, a następnie alkalinizuje za pomocą 50 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór miesza się dalej w ciągu 1 godziny, w temperaturze pokojowej, a następnie odsącza się otrzymany osad i przemywa wodą. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-aminofenylooctowego o temperaturze topnienia 47–49°.

Przykład II. Mieszaninę złożoną z 13,2 g chlorowodoru estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego, 7,4 g bezwodnika kwasu ftalowego, 10,1 g trójetylaminy i 200 ml toluenu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany osad zadaje się wodą i ekstrahuje eterem. Następnie fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje, a pozostałość krystalizuje się z eteru. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(3-chloro-4-(1,3-dwuketo-2-izindolinylo)-fenylo)-propionowego o wzorze 4, o temperaturze topnienia 107–110°.

Związek wyjściowy można otrzymać w następujący sposób:

Roztwór zawierający 52 g estru etylowego kwasu 4-nitrofenylooctowego w 350 ml mieszaniny dwumetyloformamidu i toluenu (1:1), mieszając i chłodząc zadaje się porcjami 9,5 g 50% zawiesiny wodorotlenku sodowego w oleju mineralnym, a po 1,5 godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej, wrzapa się 26 g jodku metylowego i miesza otrzymaną mieszaninę w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się ostrożnie wody i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną suszy się, filtruje i odparowuje, a pozostałość przenosi się do 100 ml etanolu, roztwór zaszczenia kilkoma kryształami związku wyjściowego i pozostawia w niskiej temperaturze. Wydzielony osad odsącza się, a przesącz odparowuje otrzymując ester etylowy kwasu α -(4-nitrofenylo)-propionowego.

Mieszaninę zawierającą 50 g estru etylowego kwasu α -(4-nitrofenylo)-propionowego w 200 ml 95% wodnego roztworu etanolu poddaje się uwodornieniu w obecności 0,4 g katalizatora, stanowiącego pallad osadzony na węglu. Reakcję prowadzi się aż do ustania wchłaniania się wodoru. Mieszaninę sączy się, a po odparowaniu przesącza otrzymując ester etylowy kwasu α -(4-aminofe-

nylo)-propionowego, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 137–140°.

Otrzymaną, przy oziębieniu i mieszanii mieszaninę, złożoną z 25 g estru etylowego kwasu α -(4-aminofenylo)-propionowego i 100 ml bezwodnika kwasu octowego pozostawia się w spokoju, w temperaturze pokojowej, w ciągu godziny i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując ester etylowy kwasu α -(4-acetyloaminofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 88–90°.

Do mieszanego i ziębionego roztworu zawierającego 25 g estru etylowego kwasu α -(4-acetyloaminofenylo)-propionowego w 100 ml kwasu octowego wprowadza się chlor w stanie gazowym i przebieg chlorowania sprawdza się na chromatogramie cienkowarstwowym; żel krzemionkowy, układ rozwijający mieszaninę heksanu i eteru (1:4). Po stwierdzeniu braku związku wyjściowego w mieszaninie reakcyjnej mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i przenosi pozostałość do 150 ml etanolu, który wysyca się następnie gazowym chlorowodorem w ciągu 45 minut, po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się mieszaninę poreakcyjną, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymuje się chlorowodorek estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 164–168°.

Związek wyjściowy można również otrzymać następująco:

Do mieszaniny złożonej z 5000 ml bezwodnego etanolu i 1000 g kwasu 4-aminofenylooctowego utrzymywanej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając wprowadza się w ciągu 5,5 godziny suchy gazowy chlorowódor i mieszając w dalszym ciągu utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę poreakcyjną chłodzi się w ciągu 16 godzin, w temperaturze 10°, sączy, przemywa osad zimnym, bezwodnym etanolem, po czym rozpuszcza w 8000 ml wody. Następnie dodaje się 50 ml porcjami 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego do otrzymania odczynu zasadowego i miesza w ciągu godziny, w temperaturze pokojowej. Otrzymany osad odsącza się i przemywa wodą. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-aminofenylooctowego o temperaturze topnienia 47–49°.

Roztwór, zawierający 200 g estru etylowego kwasu 4-aminofenylooctowego w 250 ml bezwodnika kwasu octowego, pozostawia się w spokoju w ciągu 10 minut i następnie wlewa, mieszając, do 1500 ml mieszaniny wody z lodem. Otrzymany osad odsącza się i przemywa wodą i otrzymuje w ten sposób ester etylowy kwasu 4-acetyloaminooctowego o temperaturze topnienia wynoszącej 75–78°.

Roztwór, w skład którego wchodzi 170 g estru etylowego kwasu 4-acetyloaminofenylooctowego w 35 ml eteru, wprowadza się w ciągu 25 minut, do mieszaniny utworzonej z 20,38 g sodu, 2000 ml bezwodnego amoniaku i kilka kryształów dzie-

więciowodnego azotanu żelaza^{III}. Następnie dodaje się po kropki w ciągu 20 minut mieszaninę złożoną z 120,28 g jodku metylowego i 50 ml eteru i miesza w ciągu godziny. Mieszaninę zdaje się 50 g chlorku amonowego, następnie odparowuje, a pozostałość przenosi do eteru i rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór o zasadowym odczynie ekstrahuje się eterem, a połączone roztwory organiczne odparowuje. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(4-acetyloaminofenyl)-propionowego o temperaturze topnienia 84–86°. Substancję tę o 90% czystości poddaje się destylacji molekularnej. Zbiera się frakcję wrzącą w temperaturze 170–183° i pod ciśnieniem 0,15 mm Hg.

Do roztworu zawierającego 72 g estru etylowego kwasu α -(4-acetyloaminofenyl)-propionowego w 200 ml kwasu octowego mieszając, wprowadza się gazowy chlor w temperaturze 15–20°.

Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, przy czym jako fazę ruchomą stosuje się mieszaninę eteru heksanu (4:1). Wartość R_f produktu odpowiada 0,8 zaś dla substancji wyjściowej 0,51. Po zakończeniu chlorowania mieszaninę odparowuje się, a pozostałość poddaje destylacji. Frakcja wrząca w temperaturze 155–160° (10,7 mm Hg) jest ester etylowy kwasu α -(4-acetyloamino-3-chlorofenyl)-propionowego.

Mieszaninę złożoną z 60 g estru etylowego kwasu α -(4-acetyloamino-3-chlorofenyl)-propionowego nasycą się gazowym chlorowodorem i w ciągu 1 godziny gotuje się pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przenosi się do wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i mieszaninę ekstrahuje eterem. Fazę organiczną odparowuje się, a pozostałość bada drogą chromatografii na tlenku glinowym. Jako czynnik eluujący stosuje się mieszaninę cykloheksanu i estru etylowego kwasu octowego w układzie (95:5). Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(4-amino-3-chlorofenyl)-propionowego o temperaturze topnienia 168–170°. Ester ten zgodnie z poprzednio opisanymi sposobami można przeprowadzić w chlorowoderek.

Przykład III. Mieszaninę złożoną z 4,6 g estru etylowego kwasu α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-octowego i 80 ml 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia, rozcieńcza wodą, zakwasza kwasem solnym i wydzielony osad odsącza i krystalizuje z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się kwas α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-octowy o wzorze 5, o temperaturze topnienia 237–238°.

Przykład IV. Mieszaninę złożoną z 10 g chlorowodoru estru etylowego kwasu α -(4-amino-fenyl)-propionowego, 15 g α,α' -dwubromo-o-ksylenu, 16,5 g węglanu sodowego i 250 ml dwumetyloformamidu, mieszając utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą w ciągu 5 godzin. Następnie po oziębieniu sączy się, przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemycia się wodą, suszy, sączy i zagęszcza pod zmniejszo-

nym ciśnieniem. Wydzielony osad odsącza się, krystalizuje z etanolu i przenosi do minimalnej ilości benzenu i chromatografuje na żelu krzemionkowym, eluując benzenem produkt z kolumny. Pierwszą frakcję eluatu odparowuje się, a pozostałość krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-propionowego o wzorze 6, o temperaturze topnienia 111–113°.

Przykład V. Mieszaninę złożoną z 1,8 g estru etylowego kwasu α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-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 1,5 godziny, po czym zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza wodą. Otrzymaną zawiesinę zakwasza się 6 N roztworem kwasu solnego do wartości pH 3 i ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną suszy się, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się kwas α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-propionowy o wzorze 7, o temperaturze topnienia 247–250°.

Przykład VI. Mieszaninę, złożoną z 5 g estru etylowego kwasu 4-aminofenylooctowego, 4,9 g bezwodnika kwasu homoftalowego, 100 ml toluenu i 0,5 ml trójfenyloaminy, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym wytwarzającą się wodę pochłania się w rozdzielaczu, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z etanolu przy użyciu węgla aktywowanego. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(4-(1,3-dwuketo-1,2,3,4-tetrahydro-2-izochinolinyl)-fenyl)-octowego o wzorze 8, o temperaturze topnienia 89–91°.

Przykład VII. Do roztworu zawierającego 0,3 g estru etylowego kwasu α -(4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-propionowego w 50 ml lodowatego kwasu octowego, mieszając, wkrapla się 6 ml nasyconego roztworu chloru w lodowatym kwasie octowym, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przenosi się do wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i ekstrahuje eterem; fazę organiczną suszy się, sączy, zagęszcza i chromatografuje na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym. Produkt eluuje się mieszaniną benzenu z heksanem (1:1).

Jako główny produkt otrzymuje się ester etylowy kwasu α -(3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-propionowego o wzorze 9. Na chromatogramie cienkowarstwowym uzyskuje się następujące wartości R_f ; związek o wzorze 6 R_f 0,30, produkt wyjściowy R_f 0,26 oraz ester etylowy kwasu α -(3,5-dwuchloro-4-(2-izoindolinylo)-fenyl)-propionowego o wzorze 10 R_f 0,305.

Przykład VIII. Mieszaninę, złożoną z 12 g estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenyl)-propionowego, 11,6 g α,α' -dwubromo-o-ksylenu, 17 g węglanu sodowego i 250 ml dwumetyloformamidu, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 6 godzin, a po oziębieniu sączy się, przesącz rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Fazę organiczną

przemywa się wodą, suszy, sączy, odparowuje, a pozostałość poddaje destylacji. Frakcja wrząca w temperaturze 190—200°, pod ciśnieniem 0,4 mm Hg zawiera ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)fenylo]-propionowego, identyczny z otrzymanym według sposobu opisanego w przykładzie VII.

Kwas α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy otrzymany według sposobu opisanego w przykładzie III ma temperaturę topnienia 148—150°.

Przykład IX. Mieszaninę, złożoną z 22,8 g estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego, 19,8 g estru etylowego kwasu 2-chlorometylobenzoowego, 15 ml trójetiloaminy i 300 ml etanolu, pozostawia się w spokoju w ciągu 15 godzin i powoli odparowuje. Pozostałość przenosi się do wody i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Fazę organiczną przemywa się 5% roztworem kwasu solnego, wodą, suszy, sączy i zagęszcza. Pozostałość przenosi się do 250 ml etanolu, dodaje 100 ml 10% wodnego roztworu węglanu potasowego i powoli odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, zawierającą ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego, o temperaturze topnienia 111—115°, przenosi się do wody; roztwór sączy i doprowadza do wartości pH 4 za pomocą kwasu solnego, po czym ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy i zagęszcza. Otrzymuje się kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o wzorze 11, o temperaturze topnienia 178—180°.

Zamiast estru etylowego kwasu 2-chlorometylobenzoowego można w podanym sposobie zastosować chlorowoderek kwasu 2-chlorometylobenzoowego.

Związek wyjściowy można otrzymać, jak następuje: 4,8 g 50% zawiesiny wodorku sodowego w oleju mineralnym mieszając, wprowadza się w atmosferze azotu do 100 ml trójamidu kwasu heksametylofosforowego. Następnie dodaje się 17,1 g estru etylowego kwasu α -metylomalonowego, mieszaninę ogrzewa powoli do temperatury 100° i wkrapla w ciągu 30 minut roztwór zawierający 19,2 g 2,4-dwuchloro-nitrobenzenu w 20 ml trójamidu kwasu heksametylofosforowego i utrzymuje się temperaturę 100° w ciągu 7 godzin, po czym oziębia się rozcieńcza wodą, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przenosi do wody, a następnie ekstrahuje benzenem. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy, sączy i odparowuje, a pozostałość poddaje destylacji. Frakcja wrząca w temperaturze 147—148° /0,25 mm Hg, zawiera ester dwuetylowy kwasu α -(3-chloro-4-nitrofenylo)- α -metylomalonowego.

Roztwór 4 g estru dwuetylowego kwasu α -(3-chloro-4-nitrofenylo)- α -metylomalonowego w 50 ml bezwodnego etanolu, wysycha się w ciągu 5 minut gazowym chlorowodorem, po czym dodaje się 0,5 g 10% katalizatora, stanowiącego pallad osadzony na węglu i uwodornia w ciągu 10 minut wodorem, pod ciśnieniem wyjściowym wynoszącym 3 atmosfery i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przenosi do

5% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem dwuetylowym. Fazę organiczną suszy się sączy i odparowuje. Otrzymuje się ester dwuetylowy kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)- α -metylomalonowego dającego w podczerwieni charakterystyczne widmo absorpcyjne, przy 1720 cm^{-1} , 3370 cm^{-1} i 3460 cm^{-1} .

Mieszaninę zawierającą 75 g estru dwuetylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)- α -metylomalonowego i 150 ml 50% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia, rozcieńcza wodą i przemywa eterem dwuetylowym, a następnie zakwasza kwasem solnym. Mieszaninę gotuje się ponownie w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przenosi się do bezwodnego roztworu chlorowodoru w etanolu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny etanolu i eteru dwuetylowego. Otrzymuje się chlorowoderek estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 164—168°. Związek ten można w znany sposób, na przykład działaniem środka zasadowego, jak wodorotlenek sodowy i następną ekstrakcją organicznym rozpuszczalnikiem, jak dwuetyloeter, przeprowadzić w wolny związek.

Przykład X. Do mieszanego stężonego roztworu estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]propionowego w dwumetyloformamidzie, wprowadza się w ciągu 2 godzin słaby strumień powietrza przy utrzymaniu temperatury 60°. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego odpowiadający wzrostowi 12, wyodrębniony drogą odparowania mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie destylacji frakcji wrzącej w temperaturze 200—210°/0,4 mm Hg.

Kwas α -[3-chloro-4-(5-chloro-1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy oraz jego estry, jak metylowy lub etylowy, jak również sole sodowe i potasowe można również otrzymać drogą wyboru odpowiednich związków wyjściowych i według poprzednio opisanych i zilustrowanych metod.

W analogiczny sposób, jak w opisanych uprzednio przykładach, stosując odpowiednie związki wyjściowe i ewentualnie dodatkowe przekształcanie otrzymywanych związków, wytworzono: kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 206—208°C i ester etylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—114°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeter-

fikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenilo-niskoalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową, a Ph, R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $HO-A-OH$, w którym dwuwartościowa reszta A razem z atomem azotu ma znaczenie takie jak wyżej podane dla grupy AN, albo z jego reaktywną pochodną lub jego odpowiednią odwodnioną pochodną, i/lub otrzymany wolny związek przekształca się w sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako reaktywną pochodną związku o wzorze $HO-A-OH$ stosuje się reaktywny ester lub cykliczny eter tego związku.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako reaktywną pochodną związku o wzorze $HO-A-OH$ stosuje się halogenek lub bezwodnik tego związku.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że ester etylowy kwasu 4-aminofenylooctowego poddaje się reakcji z α,α' -dwubromo-o-ksylenem.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorowoderek estru etylowego kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu ftalowego.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorowoderek estru etylowego kwasu α -(4-aminofenylo)-propionowego poddaje się reakcji z α,α' -dwubromo-o-ksylenem.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że ester etylowy kwasu α -(4-aminofenylo)-octowego poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu homoftalowego.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że ester etylowy kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego poddaje się reakcji z α,α' -dwubromo-o-ksylenem.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że ester kwasu α -(4-amino-3-chlorofenylo)-propionowego poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu 2-chlorometylobenzoowego.

10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że

ester etylowy kwasu 4-aminofenylooctowego poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu 2-chlorometylobenzoowego.

11. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenilo-niskoalkilową, a R oznacza niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową, R oznacza atom wodoru a Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenie lub jego sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $HO-A-OH$, w którym dwuwartościowa reszta A razem z atomem azotu ma znaczenie takie jak wyżej podane dla grupy AN, albo z jego reaktywną pochodną lub jego odpowiednią odwodnioną pochodną i w otrzymanym związku wolną grupę karboksylową przekształca się w zestryfikowaną grupę karboksylową i/lub otrzymany związek przekształca się w sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą

grupę alkenylovą, cykloalkilovą, cykloalkenylovą, cykloalkilo-niskoalkilovą lub cykloalkenylo-niskoalkilovą a R oznacza atom wodoru, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową, R oznacza niższą grupę alkilovą, a Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenie lub jego sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze HO-A-OH, w którym dwuwartościowa reszta A łącznie z atomem azotu ma znaczenie podane dla grupy AN; albo z jego reaktywną pochodną lub jego odpowiednią odwodnioną pochodną i otrzymany ester hydrolizuje się do wolnego kwasu i/lub otrzymany związek przeprowadza się w sól albo otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego hydrolizuje się otrzymując kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy.

14. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego hydrolizuje się otrzymując kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy.

15. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego hydrolizuje się otrzymując kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy.

16. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego hydrolizuje się otrzymując kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy.

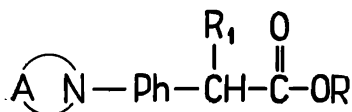
17. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zesteryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylovą ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zesteryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilo-karbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilo-sulfamylowa lub atom chlorowca, R_1 oznacza niższą grupę alkilovą, niższą grupę alkenylovą, grupę cykloalkilovą, cykloalkenylovą, cykloalkilo-niskoalkilovą lub cykloalkenylo-niskoalkilovą a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilovą, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową, R_1 oznacza atom wodoru a Ph i R mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze HO-A-OH, w którym dwuwartościowa reszta A razem z atomem azotu ma

znaczenie takie jak wyżej podane dla grupy AN, albo z jego reaktywną pochodną lub z jego odpowiednią odwodnioną pochodną, i otrzymany związek w postaci kwasu, estru lub soli poddaje się metalizacji w położeniu α a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1 -OH, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilovą, niższą grupę alkenylovą, grupę cykloalkilovą, cykloalkenylovą, cykloalkilo-niskoalkilovą lub cykloalkenylo-niskoalkilovą, i/lub otrzymany wolny związek przekształca się w sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

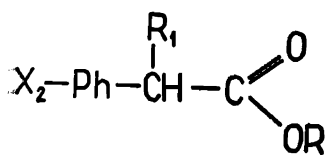
18. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym AN oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zesteryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylovą podstawioną przez 2 atomy chlorowca lub resztę fenylenową podstawioną przez 1 atom chlorowca i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkilovą, wolną, zesteryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą grupę alkaniloaminową, ewentualnie funkcyjnie przekształconą grupę karboksylową, grupę cyjanową, karbamoilową, niższą grupę dwualkilocarbamoilową, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfonową, sulfamylową lub niższą grupę dwualkilo-sulfamylową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilovą, niższą grupę alkenylovą, grupę cykloalkilovą, cykloalkenylovą, cykloalkilo-niskoalkilovą lub cykloalkenylo-niskoalkilovą a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilovą, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X_2 oznacza pierwszorzędową grupę aminową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez niższą grupę alkilovą, wolną, zesteryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą grupę alkaniloaminową, ewentualnie funkcyjnie przekształconą karboksylową, niższą grupę dwualkilocarbamoilową, niższą grupę alkilosulfonylową grupę sulfonową, sulfamylową lub niższą grupę dwualkilosulfamylową a R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze HO-A-OH, w którym dwuwartościowa reszta A razem z atomem azotu ma znaczenie takie jak wyżej podane dla grupy AN, albo z jego reaktywną pochodną lub jego odpowiednią odwodnioną pochodną i otrzymany związek w postaci kwasu, estru albo soli chlorowcaje się w aromatycznej reszcie znaczonej symbolem Ph i/lub otrzymany wolny związek przekształca się w sól albo otrzymaną sól przekształca się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

21

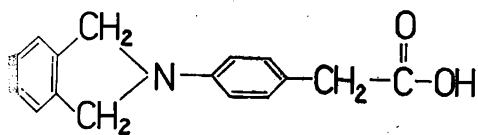
19. Sposób według zastrz. 18, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego poddaje się chlorowaniu otrzymując eter etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego.



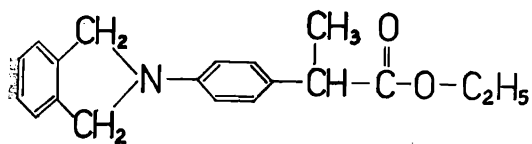
Wzór 1



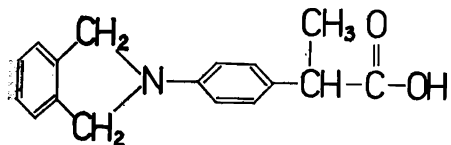
Wzór 2



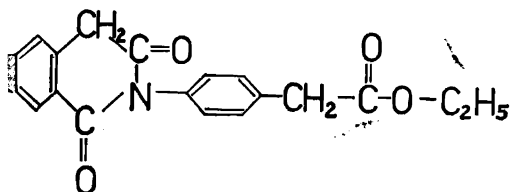
Wzór 5



Wzór 6



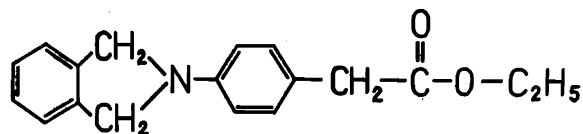
Wzór 7



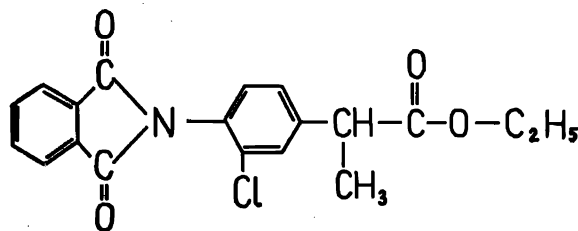
Wzór 8

22

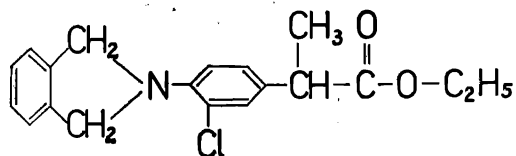
20. Sposób według zastrz. 18, **znamienny tym**, że ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego poddaje się chlorowaniu otrzymując ester etylowy kwasu α -[3,5-dwuchloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego.



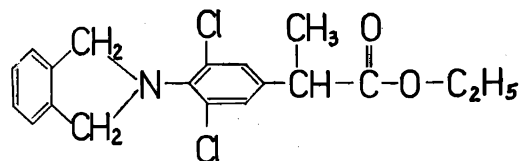
Wzór 3



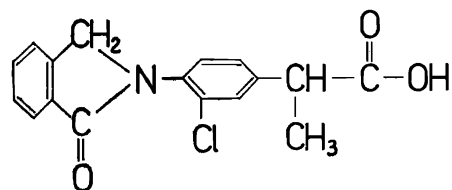
Wzór 4



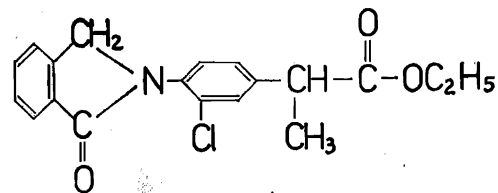
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12