

PATENTSCHRIFT 145747

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	145 747	(44)	07.01.81	Int. Cl. ³ 3(51)	C 07 C 59/70 C 07 C 69/708
(21)	AP C 07 C / 215 387	(22)	06.09.79		
(31)	36173/78	(32)	08.09.78	(33)	GB

(71) siehe (73)
(72) Edge, Michael D., GB
(73) Imperial Chemical Industries Limited, London, GB
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Herstellung von Hydroxyessigsäurederivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxyessigsäurederivaten mit wertvollen antiarthritischen Eigenschaften für die Behandlung arthritischer Gelenkleiden. Erfindungsgemäß werden neue Hydroxyessigsäurederivate der Formel I hergestellt, worin R¹ Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist, R² wahlweise einen Halogensubstituenten tragendes Phenyl ist und R³ Wasserstoff oder (1-4C)Alkyl ist, und, wenn R³ Wasserstoff ist, pharmazeutisch annehmbare Basenadditionssalze davon. Eine typische erfindungsgemäße Verbindung ist 2-[4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy]-2-phenylpropionsäure. - Formel I -

21 5 387 -1-

Berlin, den 14. 1. 1980

AP C 07 C/ 215 387

56 064 12

Verfahren zur Herstellung von Hydroxyessigsäurederivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxyessigsäurederivaten, insbesondere Hydroxyessigsäurederivaten, die nützliche antiarthritische Eigenschaften besitzen für die Anwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen zum Einsatz bei der Behandlung arthritischer Gelenkleiden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß verschiedene 2-(substituierte Benzyl-oxy)essigsäuren und ihre 2-Trifluormethylderivate den Spiegel mindestens eines Faktors senken, von dem angenommen wird, daß er an atherosklerotischen Erkrankungen beteiligt ist, zum Beispiel den Cholesterinspiegel im Blutserum, den Spiegel von Triglyceriden im Blutserum oder Fibrinogen im Blutplasma und in bestimmten Fällen auch anti-arthritische Eigenschaften besitzen. (GB-PS 1 140 748 und 1 499 508). Es ist auch bekannt, daß verschiedene 2-(Phenoxy)-phenylessigsäurederivate hypocholesterinämische Eigenschaften besitzen. (GB-PS 1 098 111 und 1 435 050).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Hydroxyessigsäurederivaten mit bestimmter Strukturähnlichkeit mit den obengenannten bekannten Verbindungen, die nütz-

21 5 387

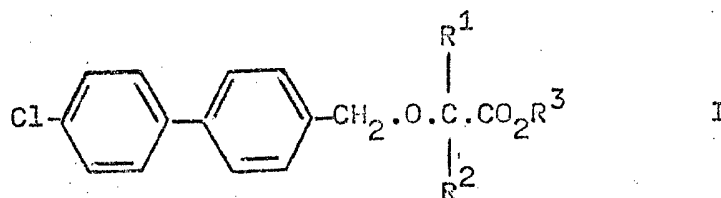
2
- 1a -

liche anti-arthritische Eigenschaften, gepaart mit erwünschten pharmakokinetischen Eigenschaften, und ein Minimum an nachteiligen Eigenschaften aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Hydroxyessigsäurederivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden. Als Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften wurde eine Gruppe neuer 2-~~4~~-(4-Chlorphenyl)benzyloxyessigsäuren gefunden, die aber einen zusätzlichen 2-Phenylsubstituenten tragen.

Erfindungsgemäß wird ein Hydroxyessigsäurederivat der Formel I:



hergestellt,

worin R^1 Wasserstoff oder ein (1-4C)Alkylradikal ist, R^2 ein wahlweise ein Halogenradikal tragendes Phenylradikal ist und R^3 Wasserstoff oder ein (1-4C)Alkylradikal ist, oder, wenn R^3 Wasserstoff ist, ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz davon.

Es ist ersichtlich, daß die Verbindungen der Formel I ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten und, als

21 5 387

- 3 -

solches, in einer razemischen Form oder in zwei optisch aktiven Formen isoliert werden können. Es versteht sich, daß diese Beschreibung sowohl der razemischen Form der Verbindungen der Formel I als auch jeder optisch aktiven Form, die die obengenannten nützlichen Eigenschaften aufweist, gewidmet ist; und es ist im Fachgebiet allgemein hinlänglich bekannt, wie eine razemische Form aufzuspalten ist, oder wie ein optisches Isomer aus einem optisch aktiven Ausgangsmaterial zu synthetisieren ist, und dann die biologischen Eigenschaften der optischen Isomere bestimmt werden.

Eine besondere Gruppe für R^1 , wenn es ein (1-4C)Alkylradikal ist, ist zum Beispiel ein Methyl- oder Äthylradikal.

Eine besondere Gruppe für ein wahlweises, an R^2 vorhandenes Halogenradikal ist zum Beispiel ein Fluor-, Chlor- oder Bromradikal.

Eine besondere Gruppe für R^3 , wenn es ein (1-4C)Alkylradikal ist, ist zum Beispiel ein Methyl- oder Äthylradikal.

Eine spezifische Gruppe für R^2 ist zum Beispiel gegeben, wenn es ein Phenyl-, 4-Fluorphenyl-, 4-Chlorphenyl- oder 4-Bromphenylradikal ist.

Eine bevorzugte Gruppe für R^3 ist Wasserstoff.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Verbindungen der Formel I, worin R^1 ein Methyl-

oder Äthylradikal ist, R^2 ein Phenylradikal ist und R^3 Wasserstoff oder ein Methyl- oder Äthylradikal ist, und, wenn R^3 Wasserstoff ist, die pharmazeutisch annehmbaren Basenadditionssalze davon.

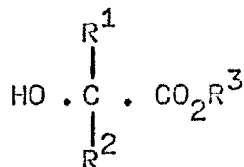
Eine weitere bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine der vorstehend definierten Gruppen ist, R^2 ein Phenyl- oder 4-Chlorphenylradikal ist, und R^3 Wasserstoff oder ein Methyl- oder Äthylradikal ist, und, wenn R^3 Wasserstoff ist, die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Ein besonderes Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist, ist zum Beispiel ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz, zum Beispiel ein Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Aluminiumsalz, zum Beispiel ein Aluminiumhydroxiddisalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz einer organischen Base, die ein pharmazeutisch annehmbares Kation bietet, zum Beispiel Triäthanolamin oder Tris(hydroxymethyl)methylamin.

Spezifische erfindungsgemäße Verbindungen werden in den nachstehenden Beispielen beschrieben. Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen davon sind 2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylpropionsäure und 2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz davon.

Die Verbindungen der Formel I können durch jedes chemische Verfahren hergestellt werden, das bekanntlich für die Synthese chemisch analoger Verbindungen eingesetzt werden kann. Solche Verfahren werden als weiteres Merkmal der Erfindung zur Verfügung gestellt und im folgenden durch Beispiele erläutert, worin R^1 , R^2 und R^3 , sofern nichts anderes angegeben ist, die obengenannten Bedeutungen haben:

a) Ein Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel II



II

wird mit einem 4-(4-Chlorphenyl)benzylhalogenid umgesetzt.

Ein besonders geeignetes Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel II ist zum Beispiel ein Alkalimetallsalz, zum Beispiel ein Natrium- oder Kaliumsalz, oder, wenn R^3 Wasserstoff ist, zum Beispiel ein Dialkalimetallsalz, beispielsweise ein Dinatrium- oder Dikaliumsalz. Das geforderte Basenadditionssalz kann in geeigneter Weise durch Umsetzen einer Verbindung der Formel II mit einer geeigneten Base, zum Beispiel einem Alkalimetallhydrid oder -(1-4C)-alkoxid, zum Beispiel Natriumhydrid oder -äthoxid, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, das dann als Lösungsmittel für Verfahren (a) fungieren kann, hergestellt werden. Wenn in solchen Fällen ein Alkalimetallhydrid als Base verwendet wird, dann ist ein geeignetes Lösungsmittel zum Beispiel Dimethylsulphoxid oder Dimethylformamid, und wenn ein Alkalimetall-(1-4C)alkoxid verwendet wird, ist ein geeignetes Lösungsmittel zum Beispiel das entsprechende (1-4C)Alkanol.

Wahlweise kann das Basenadditionssalz der Verbindung der Formel II während des Ablaufs von Verfahren (a) gebildet werden, indem als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel II anstelle ihres Salzes verwendet wird und die Reaktion mit dem substituierten Benzylhalogenid in Anwesenheit einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels gemäß vorstehender Definition durchgeführt wird.

Das Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen 0 und 100 °C durchgeführt werden, besonders günstig ist eine Temperatur zwischen 15 und 30 °C. Das Verfahren wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, zum Beispiel

Dimethylformamid, Dimethylsulphoxid oder Hexamethylphosphoramid, wahlweise zusammen mit z.B. Tetrahydrofuran, ausgeführt. Wahlweise kann ein (1-4C)Alkanol, zum Beispiel Äthanol, als Lösungsmittel verwendet werden, wobei es sich versteht, daß in dem Falle, da R^3 ein (1-4C)Alkylradikal ist, das nicht dem (1-4C)Alkanol entspricht, welches als Lösungsmittel verwendet wird, ein gewisser Esteraustausch eintreten kann.

Ein besonders geeignetes 4-(4-Chlorphenyl)benzylhalogenid ist zum Beispiel 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid oder -bromid.

b) Ein Basenadditionssalz von 4-(4-Chlorphenyl)benzylalkohol wird mit einer halogenierten Verbindung der Formel III:



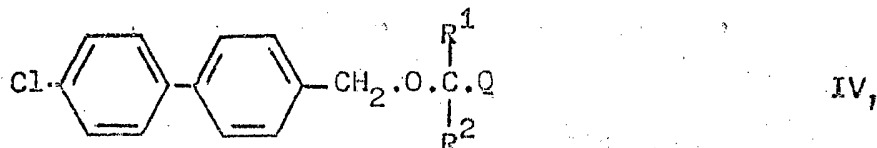
worin Hal. ein Chlor-, Brom- oder Jodradikal ist, umgesetzt.

Ein besonders geeignetes Basenadditionssalz des substituierten Benzylalkohols ist zum Beispiel das Natrium- oder Kaliumsalz. Dieses Salz wird zweckmäßigerweise durch Umsetzen von 4-(4-Chlorphenyl)benzylalkohol mit, zum Beispiel, dem geeigneten Alkalimetallhydrid oder -äthoxid in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Äthanol, wie vorstehend für Verfahren (a) erwähnt, vorgebildet. Wahlweise kann das Basenadditionssalz, wie bei Verfahren (a), während des Verfahrens (b) in situ gebildet werden, indem als Ausgangsmaterial 4-(4-Chlorphenyl)benzylalkohol anstelle seines Basenadditionssalzes verwendet wird und die Reaktion mit dem Halogenid der Formel III in Anwesenheit einer geeigneten Base und eines geeigneten Lösungsmittels gemäß vorstehender Definition durchgeführt wird.

Das Verfahren kann bei ähnlichen Temperaturen und in ähnlichen Lösungsmitteln, wie für Verfahren (a) beschrieben, durchgeführt werden. Man wird jedoch erkennen, daß es, wenn

R^3 Wasserstoff ist, notwendig ist, mindestens zwei Moläquivalente des Basenadditionssalzes des substituierten Benzylalkohols zu verwenden.

c) Für eine Verbindung der Formel I, in der R^3 Wasserstoff ist, wird eine Verbindung der Formel IV,

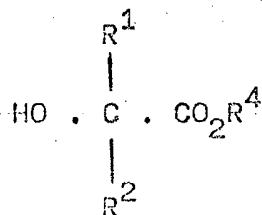


worin Q ein (1-6C)Alkoxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Cyanoradikal ist, hydrolysiert.

Eine besonders geeignete Gruppe für Q, wenn es ein (1-6C)-Alkoxy-carbonylradikal ist, ist zum Beispiel ein Methoxy-carbonyl- oder Äthoxy-carbonylradikal.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise zum Beispiel durch Umsetzen der Verbindung der Formel IV mit einer geeigneten Base, zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, wahlweise mit Wasser gemischt, durchgeführt. Die Hydrolyse kann bei Temperaturen zwischen 15 und 100 °C durchgeführt werden, besonders günstig sind Temperaturen zwischen 60 und 80 °C.

Die notwendigen Ausgangsstoffe der Formel IV, in denen Q kein Cyanoradikal ist, können zweckmäßigerweise nach der Methodik und den allgemeinen Reaktionsbedingungen von Verfahren (a), aber unter Verwendung von 4-(4-Chlorphenyl)-benzylchlorid und des Natriumsalzes der geeigneten Hydroxyverbindung der Formel V:



worin R^4 ein (1-6C)Alkyl-, Benzyl- oder Phenylradikal ist, als Reaktionspartner gewonnen werden.

Die entsprechenden Cyanoverbindungen der Formel IV können auf ähnliche Weise gewonnen werden, indem das Natriumsalz der Hydroxyverbindung der Formel V durch das Natriumsalz einer Verbindung der Formel VI



ersetzt wird.

d) Für eine Verbindung der Formel I, worin R^3 ein (1-4C)Alkylradikal ist, wird eine Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist (nachstehend als Säure der Formel I bezeichnet), verestert.

Die Veresterung kann nach jedem allgemein für die Herstellung analoger Verbindungen bekanntem Verfahren durchgeführt werden.

So kann eine Säure der Formel I oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem (1-4C)Alkanol, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, umgesetzt werden.

Bei Verwendung eines reaktionsfähigen Derivats wird das Verfahren vorzugsweise in Anwesenheit einer geeigneten Base, zum Beispiel Pyridin oder Triäthylamin, und zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel Chloroform, Methylenchlorid, Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur von z.B. 0 bis 100 °C und vorzugsweise bei einer Temperatur von 15 bis 30 °C durchgeführt. Ein besonders geeignetes reaktionsfähiges Derivat einer Säure der Formel I ist zum Beispiel ein Säurehalogenid, wie ein Säurechlorid oder -bromid, ein Säureazid, ein Säurean-

hydrid oder ein Mischsäureanhydrid einer Säure der Formel I und einer (1-4C)Alkansäure wie Essigsäureanhydrid.

Bei Verwendung einer Säure der Formel I als Ausgangsmaterial kann die Veresterung durchgeführt werden:

I) in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie Dicyclohexylcarbodiimid, vorzugsweise unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen und bei einer Temperatur von z.B. 15 bis 30 °C über einen ausgedehnten Zeitraum und in einem inerten Lösungsmittel gemäß obiger Definition oder

II) in Anwesenheit eines starken Säurekatalysators wie Schwefelsäure, Salzsäure oder Toluol-p-sulfonsäure und zweckmäßigerweise unter Verwendung eines Überschusses an (1-4C)Alkanol und Durchführung des Verfahrens beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches, zum Beispiel bei 40 bis 100 °C.

Die Veresterung kann wahlweise durch Umsetzen einer Säure der Formel I mit dem geeigneten Diazo-(1-4C)alkan, zum Beispiel Diazomethan, durchgeführt werden. In diesem Fall wird das Verfahren vorzugsweise in einem inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittel, zum Beispiel Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur von z.B. 15 bis 30 °C durchgeführt.

Wenn ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz einer Säure der Formel I gefordert wird, wird die Säure anschließend nach herkömmlichen Verfahren mit der erforderlichen Base, die ein pharmazeutisch annehmbares Kation bildet, umgesetzt; und wenn ein optisches Isomer gefordert wird, wird die racemische Form einer Säure der Formel I durch Umsetzen mit einer optisch aktiven Base, zum Beispiel (+)- oder (-)- α -Methylbenzylamin aufgespalten und dann, wenn erforderlich, nach dem vorstehenden Verfahren (d) verestert, oder eines der Verfahren (a) - (c) wird unter Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials durchgeführt.

Wie oben angeführt, besitzen die Verbindungen der Formel I nützliche Anti-arthritische Eigenschaften, die sich durch die folgenden Standard-Laborverfahren demonstrieren lassen, die auf dem Verfahren von Newbould (Brit. J. Pharmacol. 1963, 21, 127 - 136) basieren. Das Verfahren beinhaltet das Herbeiführen von Arthritis bei Ratten durch intradermale Injektion einer Suspension von durch Hitze abgetöteten Tuberkelbazillen in Paraffinöl in den Ballen eines Hinterfußes jeder Ratte und anschließendes Messen der Wirkungen einer oralen Tagesdosis einer Testverbindung auf die Dickenzunahme des injizierten Fußes und auf die Hemmung der Zunahme von α_1 -Säureglycoproteinen im Blutserum, in beiden Fällen nach mindestens 28 Tagen. Bei diesem Testverfahren haben die Verbindungen der Formel I eine signifikante Wirksamkeit bei einer Tagesdosis von 100 mg/kg oder weniger und ohne irgendwelche offensichtlichen toxischen Wirkungen. So bewirkte zum Beispiel die Verbindung (+)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure eine 38 %ige Inhibierung des Anwachsens der Fußdicke und eine 47 %ige Inhibierung des Ansteigens des α_1 -Glycoproteinspiegels im Blutserum nach 28 Tagen oraler Verabreichung in einer Tagesdosis von 80 mg/kg, ohne daß irgendwelche offensichtlichen toxischen oder anderen ungünstigen Wirkungen beobachtet wurden.

Ebenso wurden nach 14 Tagen oraler Dosierung von 300 mg/kg der gleichen Verbindung keine solchen ungünstigen Wirkungen bei normalen Ratten festgestellt.

Wie oben erwähnt, besitzen die Verbindungen der Formel I auch günstige pharmakokinetische Eigenschaften, wie es zum Beispiel durch ihre relativ kurze Halbwertszeit für das Ausscheiden aus dem Blutserum von Labortieren angezeigt wird. So hat zum Beispiel die Verbindung (+)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure eine Halbwertszeit für das Ausscheiden aus dem Blutserum von Ratten von etwa 10 Stunden, während die bekannte Verbindung 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-methylpropionsäure bei Ratten eine Halbwertszeit von etwa 5 Tagen hat.

Eine relativ kurze Ausscheidungs-Halbwertszeit ist von besonderer Bedeutung, weil sie es ermöglicht, unter Anwendung eines einfachen Dosierungsschemas, das Dosieren mit regelmäßigen Intervallen von weniger als einem Tag zwischen Einzeldosen einschließt, schnell einen therapeutischen Serumspiegel der Verbindung zu erreichen.

Gleichermaßen sichert bei Auftreten irgendeiner nachteiligen, auf die Verbindung zurückzuführenden Reaktion eine relativ kurze Halbwertszeit der Ausscheidung aus dem Blutserum, daß der Serumspiegel bei Beendigung der Dosierung schnell auf einen akzeptablen Spiegel absinkt.

Ohne sich auf eine bestimmte Theorie bezüglich des Wirkungsmechanismus der Verbindungen der Formel I festlegen zu wollen, wird angenommen, daß ihre Wirksamkeit eher auf eine grundsätzliche Wirkung auf arthritische Krankheitsprozesse, die die Gewebsschäden hervorrufen, als auf eine rein lindemde Wirkung der daraus resultierenden, durch die Arthritis herbeigeführten Entzündung zurückzuführen ist.

Es wird daher angenommen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zusätzlich zu ihrer Verwendung bei der Behandlung arthritischer Gelenkleiden wie rheumatischer Arthritis, psoriatischer Arthritis und ankylosierender Spondylitis wertvoll bei der Behandlung anderer Bindegewebserkrankungen wie Atherosklerose sein werden.

Bei Verwendung zur Erzeugung anti-arthritischer Wirkungen bei warmblütigen Tieren werden die Verbindungen der Formel I im allgemeinen in einer oralen Tagesdosis zwischen z.B. 5 und 100 mg/kg verabreicht. Für den Menschen würde sich dabei beispielsweise eine Gesamttagesdosis von 125 bis 2500 mg, falls erforderlich in Teildosen verabreicht, ergeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form pharma-

zeutischer Zusammensetzungen verabreicht werden, und gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die eine Verbindung der Formel I in pharmazeutisch annehmbarer Form enthält.

Unter "pharmazeutisch annehmbarer Form" ist entweder ein pharmazeutisches Präparat zu verstehen, in dem die Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel verbunden ist, oder ein pharmazeutisches Präparat, zum Beispiel eine Kapsel, in dem die Verbindung in einer Einheitsdosisform vorliegt, ohne unbedingt mit einem Verdünnungsmittel verbunden zu sein.

Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Formen sind für die orale Verabreichung geeignete Formen, zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Suspension, Lösung, Sirups oder Elixiere. Für die parenterale Verabreichung geeignete Formen, zum Beispiel sterile wäßrige Injektionen oder Suppositorien können jedoch ebenfalls verwendet werden. Die Zusammensetzungen können nach herkömmlichen Verfahren, und auf Wunsch, unter Verwendung herkömmlicher Verdünnungsmittel oder Arzneimittelträger gewonnen werden. Dosisformen sollten vorzugsweise 50 bis 500 mg Verbindung der Formel I pro Dosis Einheit enthalten.

Bei Verwendung für die Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch eines oder mehrere zusätzliche Mittel enthalten, die eine günstige Wirkung auf die Krankheit oder damit verbundene Bedingungen haben können, zum Beispiel ein unter den folgenden ausgewähltes Mittel:

ein entzündungshemmendes oder schmerzstillendes Mittel, zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Dextropropoxyphen, Codein, Phenylbutazon, Indomethacin, Ibuprofen, Ketoprofen,

21 5 387 ¹³ - 13 -

Naproxen oder Sulindac; ein entzündungshemmendes Steroid,
zum Beispiel Prednisolon;
ein Organogoldderivat;
ein uricosurisches Mittel, zum Beispiel Probenecid;
Chloroquin; und D-Pencillamin.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Beispielen, die jedoch keine Beschränkung bedeuten, näher erläutert werden. In den Beispielen wurden

I) alle Verdampfungen, sofern nichts anderes angegeben ist, als Rotationsverdampfung in vacuo durchgeführt;

II) Reaktionen, die laut Angabe bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, bei einer Temperatur von 18 bis 25 °C ausgeführt;

III) Ausbeuten (sofern angegeben) lediglich zum Zwecke der Veranschaulichung aufgeführt und sind nicht als das für das dargestellte Verfahren erreichbare Maximum zu verstehen, und liegen

IV) alle Verbindungen, sofern nicht anders angegeben ist, in racemischer (+)-Form vor.

Beispiel 1

Eine Lösung von Äthyl-2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylpropionat (7,9 g) in Methanol (100 ml) mit Kaliumhydroxidgehalt (11,0 g) wurde zwei Stunden lang unter Rückflußkühlung gekocht und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) und Äther (30 ml) getrennt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit 4 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 - 3 angesäuert und mit Äther (3 x 30 ml) extrahiert. Diese Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde

AP C 07 C/ 215 387

56 064 12

14

21 5 387 - 12a -

durch Behandlung mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan auskristallisiert, so daß 2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylpropionsäure, (3,5 g), Schmelzpunkt 125 - 126 °C, entstand.

Das obengenannte substituierte Propionat wurde wie folgt

gewonnen:

Natriumhydrid (1,05 g, 50 %ige /Gew./Gew./Dispersion in Mineralöl) wurde zu einer gerührten Lösung von Äthyl-2-hydroxy-2-phenylpropionat (3,48 g) bei 4 °C in Dimethylformamid (100 ml) hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid (4,74 g) zugesetzt und eine Stunde lang bei 4 °C und anschließend 20 Stunden lang bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Gemisch wurde durch vorsichtigen Zusatz von N Salzsäure neutralisiert und danach mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, so daß Äthyl-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylpropionat als Öl (7,9 g) entstand.

Beispiel 2

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 1 beschriebenen wurde 2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure als Feststoff in einer Gesamtausbeute von 53 %, Schmelzpunkt 128 - 130 °C (nach Rekristallisation aus Äthylacetat/Hexan), gewonnen, wobei Methyl-2-hydroxy-2-phenylbutyrat anstelle von Äthyl-2-hydroxy-2-phenylpropionat verwendet wurde und die intermediäre Isolierung des Esters Methyl-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrat als öliges Feststoff zufriedenstellender Reinheit erfolgte.

Beispiel 3

Mandelsäure (12,16 g) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (8,44 g, 50 %ige /Gew./Gew./ Dispersion in Mineralöl) in Dimethylsulphoxid (100 ml) bei 15 - 20 °C hinzugegeben, und das Gemisch wurde dann 4 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid (18,96 g) wurde zu dem Gemisch hinzugegeben und 20 Stunden lang bei Raumtemperatur weitergerührt.

Der pH-Wert des entstandenen Gemisches wurde durch vorsichtigen Zusatz von N Salzsäure auf 1 - 3 eingestellt, und an-

schließlich wurde gründlich mit Äther extrahiert. Die zusammengenommenen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der gewonnene feste Rückstand wurde aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan wieder auskristallisiert, so daß 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylelessigsäure (22,2 g), Schmelzpunkt $136 - 137^\circ\text{C}$, entstand.

Beispiel 4

(+)-Mandelsäure (3,04 g) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (1,92 g, 50 %ige /Gew./Gew./ Dispersions in Mineralöl) in Dimethylsulphoxid (50 ml) bei $15 - 20^\circ\text{C}$ hinzugegeben, und das Gemisch wurde anschließend bei der gleichen Temperatur 4 Stunden lang gerührt. Danach wurde 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid (4,74 g) zu dem Gemisch hinzugegeben und eine Stunde lang bei Raumtemperatur weitergerührt. Der pH-Wert des entstandenen Gemisches wurde durch vorsichtigen Zusatz von N Salzsäure auf 1 - 3 eingestellt, und danach wurde gründlich mit Äther extrahiert. Die zusammengenommenen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der gewonnene feste Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan wieder auskristallisiert, so daß (+)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylelessigsäure (3,45 g), Schmelzpunkt $119 - 121^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 104^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3), entstand.

Beispiel 5

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 4 beschriebenen, aber ausgehend von (-)-Mandelsäure, wurde (-)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylelessigsäure (2,23 g) gewonnen, Schmelzpunkt $120 - 121^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} - 104^\circ$ ($C = 2,1$, CHCl_3).

Beispiel 6

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 3 beschriebenen wurde 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-(4-chlorphenyl)essigsäure, Schmelzpunkt $120 - 122^\circ\text{C}$, in einer

Ausbeute von 45 %, ausgehend von 4-Chlormandelsäure und 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid, gewonnen.

Beispiel 7

Eine Lösung von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenyl-essigsäure (8,0 g) in Äthanol (200 ml) mit Gehalt an konzentrierter Schwefelsäure (1 ml) wurde 90 Minuten lang unter Rückflußkühlung gekocht, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zusatz eines Überschusses an gesättigter wäßriger Hydrogencarbonatlösung sorgfältig neutralisiert. Das gewonnene Gemisch wurde eingedampft, und der Rückstand wurde gründlich mit Äthylacetat extrahiert. Die zusammengenommenen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, so daß Äthyl-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylacetat (6,65 g), Schmelzpunkt 50 - 51 °C, entstand.

Beispiel 8

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 1 beschriebenen wurde aus S-(+)-Methyl-2-hydroxy-2-phenylbutyrat und 4-(4-Chlorphenyl)-benzylchlorid S-(-)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure in einer Gesamtausbeute von 15 %, Schmelzpunkt 115 - 116 °C, $[\alpha]_D^{25} = -52,3$ (C = 1,098, Chloroform) mit intermediärer Isolierung des S-Methylesters gewonnen.

Das S-(+)-Methyl-2-hydroxy-2-phenylbutyrat wurde nach dem Verfahren von McKenzie und Ritchie (Chem. Ber., 1937, 70, 23) gewonnen, und die Festsetzung der absoluten Konfiguration basiert auf der von Mitsui et alia (Chemistry and Industry, 1964, 333) bestimmten absoluten Konfiguration von S-(+)-2-Hydroxy-2-phenylbutyrsäure.

Beispiel 9

(+)- α -Methylbenzylamin (67 ml) wurde zu einer Lösung von (+)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (200 g) in Äthanol (1,4 l) hinzugegeben. Nach 18 Stunden bei Raum-

temperatur wurde der Feststoff, der sich abgeschieden hatte, durch Filtration gesammelt, und der Feststoff und das Filtrat (A) wurden beide zurückbehalten. Der Feststoff wurde zweimal aus Äthanol wieder auskristallisiert und anschließend mit 2 M Schwefelsäure (800 ml) geschüttelt. Das gewonnene Gemisch wurde mit Äther (1,2 l) extrahiert, und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und anschließend eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan wieder auskristallisiert, so daß S-(-)-2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (36,0 g, in zwei Ausbeuten) entstand, Schmelzpunkt $116 - 117^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = 55,5^\circ$ ($C = 1$, Chloroform).

Beispiel 10

Das in Beispiel 9 gewonnene Filtrat (A) wurde mit 2 M Schwefelsäure (1 l) geschüttelt, und das Gemisch wurde mit Äther (0,8 l) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der gewonnene Rückstand (120 g) (der sowohl racemische (+)- als auch (-)-Formen von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure enthielt) wurde in Äthanol (1 l) gelöst. (-)- α -Methylbenzylamin (50 ml) wurde zu der entstandenen Lösung hinzugegeben. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde der Feststoff, der sich gebildet hatte, durch Filtration gesammelt und zweimal aus Äthanol wieder auskristallisiert. Das gewonnene kristalline Material wurde in 2 M Schwefelsäure suspendiert, und das Gemisch wurde auf ähnliche Weise, wie in Beispiel 9 beschrieben, mit Äther extrahiert. Aus dem getrockneten Ätherextrakt wurde nach Rekristallisation aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan R-(+)-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (30,9 g, in zwei Ausbeuten) gewonnen, Schmelzpunkt $117 - 118^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +54,5^\circ$ ($C = 1$, Chloroform).

Beispiel 11

Eine Lösung von Diazomethan in Äther (100 ml) (gewonnen

nach einem Standardverfahren durch Umsetzung von Bis-(N-methyl-N-nitroso)terephthalamid (5 g) mit einem Überschuß von Äthanolamin und anschließende Destillation der ätherischen Diazomethanolösung) wurde zu einer Lösung von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (4,0 g) in Äther (100 ml) hinzugegeben. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Gemisch eingedampft, und der ölige Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Silicagelsäule (200 g) unter Verwendung eines Gemisches mit einem Gehalt von 1 Volumenteil Äthylacetat zu vier Volumenteilen Toluol als Elutionsmittel gereinigt. Die als Ausgangsstoff verwendete substituierte Butyrsäure wurde durch dieses Lösungsmittelsystem nicht eluiert. Dementsprechend ergab die Eindampfung des Eluats Methyl-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-3-phenylbutyrat (2,5 g), Schmelzpunkt 68 - 72 °C.

Beispiel 12

Natriumhydrid (3,16 g einer 50 %igen /Gew./Gew./ Dispersion in Mineralöl) wurde portionsweise zu einer gerührten Lösung von 2-Hydroxy-2-phenylpropionsäure (4,98 g) in Dimethylsulphoxid (100 ml) hinzugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde 4-(4-Chlorphenyl)benzylchlorid (9,5 g) hinzugegeben und 20 Stunden lang weitergerührt. Das Gemisch wurde dann sorgfältig mit Wasser (200 ml) und Äther (200 ml) behandelt, so daß das Natriumsalz von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylpropionsäure als unlöslicher Feststoff entstand. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit einem Gemisch aus Äthylacetat (200 ml) und 4 M Salzsäure (200 ml) behandelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Hexan wieder auskristallisiert, so daß 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylpropionsäure (5,35 g), Schmelzpunkt 127 - 130 °C, entstand.

Beispiel 13

Eine Lösung mit Natriumhydroxidgehalt (0,407 g) in Wasser (10,25 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (4,0 g) in Wasser (100 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten lang gerührt, und anschließend wurde ungelöstes Material durch Filtration abgeschieden. Das Filtrat wurde eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wurde weiter mit Toluol (2 x 20 ml) eingedampft und danach in vacuo über Phosphorpentoxid bei 90 °C zur Massekonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurde Natrium-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrat (3,95 g) gewonnen; Mikroanalyse: gefunden: C, 68,2; H, 5,1 %; $C_{23}H_{20}ClNaO_3$ erfordert: C, 68,57; H, 5,0 %.

Beispiel 14

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 13 beschriebenen, aber unter Verwendung einer Lösung von Kaliumhydroxid (0,576 g) in Wasser (14,8 ml) anstelle von Natriumhydroxid, wurde Kalium-2-/4-(4-Chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylbutyrat (3,7 g) gewonnen; Mikroanalyse: gefunden: C, 65,9; H, 4,9 %; $C_{23}H_{20}ClKO_3$ erfordert: C, 65,93; H, 4,81 %.

Beispiel 15

Nach einem ähnlichen Verfahren wie dem in Beispiel 13 beschriebenen, aber unter Verwendung einer Lösung von Tris(hydroxymethyl)methylamin (1,211 g) in Wasser (10 ml) anstelle von Natriumhydroxid und unter Verwendung von 3,81 g 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure wurde Tris(hydroxymethyl)methylammonium-2-/4-(4-chlorphenyl)-benzyloxy/-2-phenylbutyrat (4,56 g) gewonnen; Mikroanalyse: C, 63,8; H, 6,3; N, 2,5 %; $C_{27}H_{32}ClNO \cdot 0.25H_2O$ erfordert: C, 64,0; H, 6,4; N, 2,8 %.

Beispiel 16

Das Verfahren von Beispiel 13 wurde wiederholt, so daß eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure entstand. Eine Lösung

von Calciumchlorid (0,564 g) in Wasser (50 ml) wurde zu der wäßrigen Lösung hinzugegeben. Der sich bildende dichte Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit Wasser und dann mit Äthanol getrocknet, in vacuo über Phosphorpen-
toxid bei 90 °C zur Massekonstanz getrocknet, so daß Calcium-
2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrat (3,86 g) ent-
stand; Mikroanalyse: gefunden: C, 66,6; H, 5,2; Cl, 8,2 %;
 $C_{46}H_{40}Cl_2O_6Ca \cdot 1,5H_2O$ erfordert: C, 66,8; H, 5,2; Cl, 8,6%.

Beispiel 17

Ein Überschuß an ammoniakalischem Methanol wurde zu einer Lösung von 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure (4,0 g) in Methanol (50 ml) hinzugegeben. Das entstandene Gemisch wurde eingedampft, und der gewonnene Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äther und Hexan wieder auskristallisiert, so daß Ammonium-2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrat (3,68 g) entstand; Mikroanalyse: gefunden: C, 68,7; H, 6,1; N, 3,2 %; $C_{23}H_{24}ClNO_3 \cdot 0,25 H_2O$ erfordert: C, 68,7; H, 6,1; N, 3,5 %

Beispiel 18 (alle Teile Gewichtsteile)

Ein Gemisch aus 100 Teilen 2-/4-(4-Chlorphenyl)benzyloxy/-2-phenylbutyrsäure, 100 Teilen Lactose und 50 Teilen Maisstärke wurde mit einer ausreichenden Menge einer 5 %igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon granuliert. Das gewonnene granuliert Material wurde durch ein 1400- μ -Sieb (Siebnummer 12) gesiebt und dann bei 50 bis 60 °C getrocknet. Das getrocknete Material wurde dann durch ein 1000- μ -Sieb (Siebnummer 16) passiert und anschließend mit 2,5 Teilen Magnesiumstearat gemischt. Das Gemisch wurde dann auf herkömmliche Weise zu Tabletten gepreßt, die für die orale Verabreichung für therapeutische Zwecke geeignet sind.

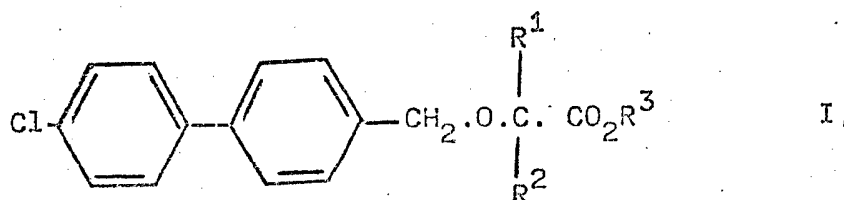
Beispiel 19

Das in Beispiel 18 beschriebene Verfahren kann unter Verwendung einer anderen erfindungsgemäßen Verbindung oder, wo angemessen eines Basenadditionssalzes gemäß der Beschreibung in den vorstehenden Beispielen 2 - 17 als Wirkstoff wiederholt werden.

21 5 387 - 22-

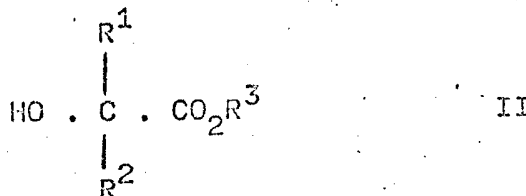
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Hydroxyessigsäurederivaten der Formel I:



gekennzeichnet dadurch, daß R^1 Wasserstoff oder ein (1-4C)Alkylradikal ist, R^2 ein wahlweise ein Halogenradikal tragendes Phenylradikal ist und R^3 Wasserstoff oder ein (1-4C)Alkylradikal ist, oder, wenn R^3 Wasserstoff ist, ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz davon, gekennzeichnet dadurch, daß

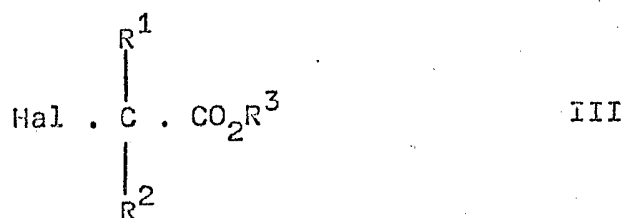
- a) ein Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel II



mit einem 4-(4-Chlorphenyl)benzylhalogenid umgesetzt wird;

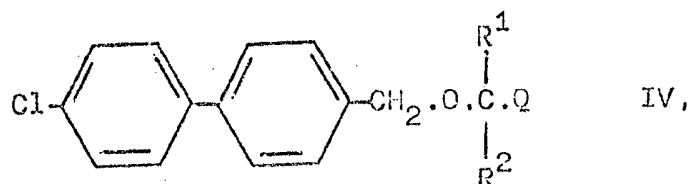
21 5 387 ²³ - 21 -

b) ein Basenadditionssalz von 4-(4-Chlorphenyl)benzyl-alkohol mit einer Verbindung der Formel III:



umgesetzt wird, worin Hal. ein Chlor-, Brom- oder Jodradikal ist;

c) für eine Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist, eine Verbindung der Formel IV:



worin Q ein (1-6C)Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Cyanoradikal ist, hydrolysiert wird, oder

d) für eine Verbindung der Formel I, worin R^3 ein (1-4C)Alkylradikal ist, eine Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist, verestert wird, und danach, wenn ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz einer Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist, gefordert wird, die Verbindung nach einem herkömmlichen Verfahren mit der erforderlichen Base, die ein pharmazeutisch annehmbares Kation bietet, umgesetzt wird, und wenn ein optisches Isomer gefordert wird, entweder die racemische Form einer

Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff ist, durch Umsetzen mit einer optisch aktiven Base aufgespalten und anschließend wahlweise nach obigem Verfahren d verestert wird, oder eines der obigen Verfahren a, b oder c unter Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials durchgeführt wird und worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, Teil a) gekennzeichnet dadurch, daß das Basenadditionssalz der Verbindung der Formel II ein Alkalimetallsalz ist und die Reaktion ausgeführt wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel oder in einem (1-4C)-alkanol und bei einer Temperatur von 0° bis 100°C .
3. Verfahren gemäß Punkt 1, Teil b), gekennzeichnet dadurch, daß das Basenadditionssalz von 4-(4-chlorphenyl)benzylalkohol das Natrium- oder Kaliumsalz dieser Verbindung ist und die Reaktion ausgeführt wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel oder in einem (1-4C)-alkanol und bei einer Temperatur von 0° bis 100°C .
4. Verfahren gemäß Punkt 1c), gekennzeichnet dadurch, daß die Hydrolyse ausgeführt wird unter Verwendung einer geeigneten Base in einem organischen Lösungsmittel, das gegebenenfalls mit Wasser gemischt sein kann, sowie bei einer Temperatur von 15° bis 100°C .
5. Verfahren gemäß Punkt 1d), gekennzeichnet dadurch,

21 5 387 - ²⁵25 -

daß die Veresterung ausgeführt wird unter Verwendung eines (1-4C)Alkanols in Gegenwart eines starken Säurekatalysators und bei einer Temperatur von 40 ° bis 100 °C.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß in den Ausgangsverbindungen R^1 ein Äthylradikal und R^2 ein Phenylradikal ist.
7. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß in den Ausgangsverbindungen R^1 ein Äthylradikal, R^2 ein Phenylradikal und R^3 Wasserstoff ist.