

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.06.73 (P. 163373)

Pierwszeństwo: 15.06.72 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.74

Opis patentowy opublikowano: 16.07.1979

Int. Cl.² C07C 63/52
A61K 31/19

Twórcy wynalazku: Stewart Sanders Adams, Bernard John Armitage,
John Stuart Nicholson

Uprawniony z patentu: The Boots Company, Limited, Nottingham
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu propionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu propionowego o cennych właściwościach biologicznych.

Wytwarzanie sposobem według wynalazku nowe związki mają ogólny wzór 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru, chlorowca lub grupę hydroksylową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 lub R_3 oznacza grupę hydroksylową, Y oznacza grupę COOH, przy czym związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne estry lub sole. Termin „chlorowiec” oznacza atom chloru, bromu lub fluoru. W przypadku przekształcenia w ester Y we wzorze 1 oznacza grupę COOR₄, w której R_4 oznacza rodnik estrowy. Sole można wytwarzać z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że ze związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2' i R_3' oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1' , R_2' lub R_3' oznacza grupę alkoksylową, a Y wyżej podane znaczenie, usuwa się zabezpieczającą grupę alkilową przez ogrzewanie z bromowodorem i kwasem octowym.

Otrzymane sposobem według wynalazku wolne kwasy można poddać estryfikacji z otrzymaniem estru, lub można przeprowadzić w farmaceutycznie dopuszczalne sole albo też poddać amidowaniu z wytworzeniem amidu, redukcji z wytworzeniem alkoholu, reakcji z aminoalkoholem z wytworzeniem oksazolinu o wzorze 1, w którym Y oznacza resztę o wzorze 2.

2

Ekstryfikację kwasów prowadzi się znanymi sposobami na przykład przedstawionymi na schemacie 1—3.

Amidy otrzymuje się przez przeprowadzenie kwasów w halogenki kwasowe, na przykład na drodze reakcji z chlorkiem tionylu i następnie z amoniakiem.

Alkohole otrzymuje się na drodze redukcji kwasów lub przez przeprowadzenie kwasów w estry, które następnie poddaje się redukcji. Do redukcji stosuje się wodorek litowo-glinowy w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład eterze i następnie zakwasza. Ewentualnie uwodornienie prowadzi się w obecności katalizatora miedź/tlenek chromu. Estry poddaje się redukcji sodem w niższym alkoholu.

Oksazoliny otrzymuje się znanymi sposobami, na przykład przedstawionym na schemacie 4.

Sole otrzymuje się na drodze reakcji kwasu z organiczną lub nieorganiczną zasadą.

Zabezpieczające grupy fenolowe grupy alkilowe są dobrze znane i oznaczają np. niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy. Niższą grupę alkoksylową, korzystnie metoksyłową, przekształca się w grupę hydroksylową przez odalkilowanie, korzystnie odmetylowanie np. przez ogrzewanie z HBr w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak wodny roztwór kwasu octowego.

Wyjściowy związek o wzorze 3 wytwarza się metodami analogicznymi do opisanych w brytyjskim opisie patentowym nr 1091403 i belgijskich opisach patentowych nr 764257 i 764258.

Przykładami typowymi związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są następujące związki:

30 kwas 2-(2-fluoro-4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,

- kwas 2-(4'-fluoro-2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(4'-chloro-2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-chloro-4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-bromo-4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2,4'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(4'-fluoro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2'-fluoro-2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2,4'-dichloro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2'-chloro-4-fluoro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-chloro-2',4'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-fluoro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2-chloro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2,2'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2',4'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2,4'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(4'-chloro-2-fluoro-2'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-(2'-2'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionowy,
 kwas 2-2-fluoro-4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionowy sodu,
 2-(2-fluoro-4'-hydroksy-4-dwufenylilo)propionian metylu,
 2-(2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionian sodu,
 2-(2-hydroksy-4-dwufenylilo)propionian metylu,
 2-(2',4'-dihydroksy-4-dwufenylilo)propionian etylu

Związki o wzorze 1 wykazują działanie przeciwpalne i znajdują zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych. Ponadto wykazują działanie znieczulające i przeciwgorączkowe i mogą być stosowane do leczenia stanów bólowych i gorączkowych.

Aktywność tych związków określono na podstawie znanych farmakologicznych testów na zwierzętach eksperymentalnych. Testy te są zazwyczaj stosowane do określania aktywności związków posiadających terapeutyczne właściwości aspiryny, a mianowicie działanie przeciwpalne, znieczulające i przeciwgorączkowe.

Działanie terapeutyczne związków stwierdza się różnymi metodami. Na przykład działanie przeciwpalne określa się za pomocą testu opisanego przez Adamsa i Cobba, Nature 1958, 181, 733. Aktywność badanych związków porównuje się z aktywnością aspiryny przeciwko rumieniom wywołanemu promieniami ultra fioletowymi na dopilowanej skórze świnek morskich.

Inny sposób określenia działania przeciwpalnego polega na wywołaniu zapalenia stawów u szczura przez śródskórne wstrzyknięcie do ogona 0,1 ml zawiesiny o stężeniu 6 mg/ml ludzkich martwych prątków gruźlicy w ciekłej parafinie BP. U nieleczonych zwierząt kontrolnych po upływie 3 tygodni rozwija się zapalenie wielostawia. Zwierzętom kontrolnym podaje się tylko nośnik, a badane związki podaje się doustnie począwszy od dnia wstrzyknięcia przez 21 dni. W 21 dniu oznacza się stopień zapalenia na każdej tylnej łapie. Stopień zahamowania zapalenia spowo-

dowany przez badane związki określa się przez porównanie ze zwierzętami kontrolnymi.

Badanie działania znieczulającego badanych związków przeprowadza się na szczurach stosując modyfikację metody opisaną przez Randall'a i Selitto w Arch. int. Pharmacodyn. 1957, 111, 409. W metodzie tej działanie znieczulające leku jest porównywane z działaniem aspiryny przez określenie nasilenia progu bólu przy działaniu ciśnieniem na łapę w stanie zapalnym.

Działanie przeciwgorączkowe określa się na szczurach, których temperatura ciała wzrasta po podskórnym wstrzyknięciu zawiesiny drożdży. Badane związki porównuje się z określonymi dawkami aspiryny.

Korzystnymi terapeutycznie związkami są wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę COOH. Przypuszcza się, że gdy stosuje się sole, estry, amidy lub alkohole wywodzące się z danego kwasu, to ulegają one w organizmie zwierzęcym metabolizmowi i zostają przekształcone w odpowiednie kwasy.

Stwierdzono, że wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 zazwyczaj występują w postaci mieszaniny racemicznej, gdyż posiadają asymetryczny atom węgla. Rozdzielenie tych mieszanin może nastąpić za pomocą znanych sposobów i wydzielenie optycznie czynnych izomerów związków wchodzi również w zakres wynalazku.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki w celach terapeutycznych mogą być podane w znany sposób tak jak aspiryna lub inne środki przeciwpalne, znieczulające i przeciwgorączkowe, np. doustnie, miejscowo, doodbytniczo lub pozajelitowo, korzystnie doustnie.

Wielkość optymalnej dawki zależy od drogi podawania lecz zazwyczaj leży w granicach 0,03—60 mg/kg/dzień, a częściej 0,70—30 mg/kg/dzień. Dawka jednostkowa wynosi 1—1000 mg, przy podawaniu doustnym korzystnie 2—2000 mg na dzień, ewentualnie w dawkach podzielonych.

W praktyce związki o wzorze 1 podawane są w znanych preparatach, zawierających ponadto farmaceutycznie dopuszczalny nośnik. Farmaceutycznie dopuszczalne nośniki stosowane do wytwarzania preparatów do doustnego, miejscowego, doodbytniczego lub pozajelitowego podawania są dobrze znane. Preparaty zawierają 0,1—90% wagowych związku aktywnego o wzorze 1. Najbardziej korzystnymi są preparaty do podawania doustnego. Są to np. tabletki, kapsułki, pastylki kształtu romboidalnego, proszki, granulki musujące, syropy oraz wodne i olejowe zawiesiny. Środki pomocnicze stosowane do wytwarzania tych preparatów są dobrze znane. Tak więc do wytwarzania tabletek jako dodatki stosuje się środki dezintegrujące, takie jak krochmal kukurydziany i środki smarne, takie jak stearynian magnezu.

Do wytwarzania kapsulek stosuje się standardowe kapsułki żelatynowe i wypełnia je samym składnikiem aktywnym bądź zmieszonym z rozcieńczalnikiem. Preparaty ciekłe mogą zawierać jako dodatki wodę i cukier przy wytwarzaniu syropów, wodę, środki dyspergujące i zawierające, np. karboksymetylocelulozę do wytwarzania zawiesin wodnych oraz nietoksyczny olej, np. olej roślinny taki jak olej arachidowy i środki suspendujące do wytwarzania zawiesin olejowych.

Preparaty do podawania doodbytniczego są konwencjonalnymi farmaceutycznymi preparatami, takimi jak np. czopki na bazie masła kakaowego lub glikolu polietylenowego.

Preparaty do stosowania miejscowego są również konwencjonalnymi preparatami, takimi jak maści, kremy i płyny do przemywania. Maści i kremy mogą być mieszające lub niemieszające się z wodą, np. emulsje wytworzone z dających się emulgować wosków i olejów oraz z mieszającego się z wodą glikolu polietylenowego. Płyny do przemywania mogą być roztworami składnika aktywnego w alkoholu alifatycznym o 1—4 atomach węgla, zawierającym niewielką ilość wody.

Preparaty do stosowania pozajelitowego są konwencjonalnymi preparatami zwykle stosowanymi do tego celu, takimi, jak sterylne zawiesiny w wodzie lub oleju albo sterylne roztwory w glikolu propylenowym.

W niektórych preparatach może być konieczne stosowanie związków aktywnych w postaci cząstek o bardzo małych wymiarach, np. otrzymanych przez fluidalne energetyczne mielenie, np. rozdrabnianie mikrocząsteczkowe.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być oczywiście stosowane łącznie z innymi środkami przeciwpalnymi, znieczulającymi i przeciwgorączkowymi lub z innymi lekami, tak jak inne środki przeciwpalne, znieczulające i przeciwgorączkowe, np. aspiryna.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają inne cenne właściwości. Np. mają działanie rozkładania włókienka i rozpuszczania skrzepów oraz hamowania nagromadzania się płytek krwi, wywoływanego przez różne czynniki np. przez adrenalinę.

Działania rozkładania włókienka określa się za pomocą testu służącego do określania czasu rozpuszczania euglobuliny opisanego przez Van Kaullo w *Chemistry of Thrombolysis: Human Fibrinolytic Enzyme* 1963, str. 79, opublikowanego przez Charlesa C. Thomas, Springfield, Illinois.

Działanie rozpuszczania skrzepów określa się za pomocą testu wieszania skrzepów opisanego przez Van Kaula w *J. Med. Chem.* 1965, 8, 164.

Efekt gromadzenia się płytek krwi określa się za pomocą testu Borna, *Nature*, 1962, 194, 927.

Leki wykazujące wyżej opisane właściwości mają zastosowanie w leczeniu i/lub profilaktyce różnych schorzeń o cechach zakrzepowych. W tym celu są podawane w sposób analogiczny o opisanego powyżej dla środków przeciwpalnych.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Jeżeli nie oznaczono inaczej w przykładach części i procenty oznaczają części i procenty wagowe, a stosowany eter oznacza eter dwuetylowy.

Przykład I. a) Mieszaninę 174,5 g 4-jodoanizolu, 162,5 g 4-bromo-3'-nitroacetofenonu i 144 g pyłu miedziowego ogrzewa się, mieszając, w temperaturze 80°C w ciągu 5 godzin, a następnie podnosi się stopniowo temperaturę do 110°C w ciągu 4 godzin.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 110°C w ciągu 3 dni. Następnie oziębia się ją do temperatury pokojowej i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt sączy się i przesącza odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia chlorku metylenu. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się produkt o temperaturze wrzenia 200—210°C przy 0,6 mm Hg, który zestala się po oziębieniu. Produkt ten rekrystalizuje się z metanolu i otrzymuje 4-acetylo-4'-metoksy-2-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 127—129°C. Produkt ten jest nowym związkiem przejściowym, nazywanym dalej związkiem A.

b) 65 g związku A dodaje się w ciągu 45 minut, w trakcie mieszania i ogrzewania do roztworu 300 g chlorku cynawego w mieszaninie 440 ml stężonego kwasu solnego i 600 ml etanolu. Otrzymany roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oziębioną pozostałość wylewa się do roztworu 650 g wodorotlenku sodowego w mieszaninie wody z lodem. Wytrąca się produkt, który ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemycia się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje się rozpuszczalnik. Stałą pozostałość rekrystalizuje się z etanolu i otrzymuje 4-acetylo-2-amino-4'-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 157—161°C. Produkt ten jest nowym związkiem przejściowym, nazywanym dalej związkiem B.

c) Do roztworu 8,8 g związku B w mieszaninie 28 ml czterowodorofuranu, 9,5 ml wody i 38,5 ml 42% (ciężar) objętość kwasu hydrofluoroborowego dodaje się powoli w trakcie mieszania roztwór 2,7 g azotynu sodu w 4,5 ml wody, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 5°C. Wytworzony fluoroboran dwuazoniowy odśacza się, przemycia 20 ml 10% (ciężar/objętość) kwasu hydrofluoroborowego następnie 60 ml 10% roztworu metanolu w eterze i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Produkt zawieszają w 85 ml ksylenu i zawiesinę ogrzewa do temperatury 70°C, w której zachodzi rozkład. Następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 45 minut i oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem ksylenu.

Pozostałość ekstrahuje się gorącym benzenem. Ekstrakt oziębia się, przemycia rozcieńczonym wodnym roztworem węglanu sodu, wodą, suszy na bezwodnym węglanem sodu i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje produkt o temperaturze wrzenia 146—156°C przy 0,2 mm Hg, który zestala się po oziębieniu. Produkt rekrystalizuje się z etanolu i otrzymuje się 4-acetylo-2-fluoro-4'-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 103—106°C. Jest to nowy związek przejściowy, nazywany dalej związkiem C.

d) 3,93 g związku C dodaje się w trakcie mieszania do roztworu 0,65 g sodu w 42 ml izopropanolu. Otrzymaną papkę oziębia się do temperatury 5°C i wkrapla 3,5 ml chlorooctanu etylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 godzin, doprowadza temperaturę mieszaniny do temperatury pokojowej i odstawia na noc. Następnie usuwa się pod obniżonym ciśnieniem izopropanol, a pozostałość utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut z mieszaniną 1,8 ml 18 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 25 ml 10% (objętościowo) wodnego etanolu. Etanol oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozcieńcza 200 ml wody. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się stopniowo 8,75 g piro-siarczyny sodowego, w trakcie mieszania i ogrzewania na łaźni parowej. Po zakończeniu ogrzewania w ciągu 6 godzin otrzymaną zawiesinę oziębia się, miesza z 20 ml eteru i powoli dodaje 3 ml 18 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Warstwę eterową oddziela się, przemycia rozcieńczonym kwasem octowym, wodą, suszy nad bezwodnym węglanem sodu i usuwa eter. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje aldehyd 2-(2-fluoro-4'-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze wrzenia 153—156°C przy 0,2 mm Hg i o temperaturze topnienia 55—59°C. Jest to nowy związek przejściowy D.

e) Roztwór 2,6 g związku D w 8 ml etanolu dodaje się w trakcie mieszania do roztworu 1,8 g octanu sodu i 0,97 g

siarczanu hydroksyloaminy w 10 ml wody. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut i oziębia w lodzie. Otrzymany stały oksym odsącza się, przemywa uwodnionym etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę 2,6 g oksynu 57 mg siarczanu niklu i 16 ml wody ogrzewa się do wrzenia, po czym dodaje 2,15 ml 18 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 2 ml wody i otrzymaną mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Otrzymany roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony kwas ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy ekstrahuje się czterokrotnie porcjami po 50 ml 2,5% (ciężar/objętość) wodnego roztworu węglanu potasu. Wodne roztwory łączy się i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, a wytrącony kwas ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje do sucha. Stałą pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny w stosunku 1:1 benzenu i lekkiej frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 60—80°C. Otrzymuje się kwas 2-(2-fluoro-4'-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 120—122°C. Jest to nowy związek przejściowy E.

f) Mieszaninę 0,306 g związku E, 9 ml 48% (ciężar/objętość) kwasu bromowodorowego i 3 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin i oziębia. Wytrąca się stały produkt, który przemywa się wodą i suszy w temperaturze 100°C. Otrzymuje się kwas 2-(2-fluoro-4'-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 195—197°C.

Przykład II. 4-fluorjodobenzen i 4-bromo-3-nitroacetofenon poddaje się reakcji w sposób opisany w przykładzie I a) i otrzymuje nowy 4-acetylo-4'-fluoro-2-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 88—90°C po rekrytalizacji z metanolu. Związek ten redukuje się chlorkiem cynowym w stężonym kwasie solnym w sposób opisany w przykładzie I b) i otrzymuje nowy 4-acetylo-2-amino-4'-fluorodwufenyl o temperaturze topnienia 88—91°C po rekrytalizacji z metanolu. Grupę aminową w tym związku przekształca się w grupę metoksyową w następujący sposób:

Roztwór 12 g azotynu sodu w 40 ml wody dodaje się w trakcie mieszania do roztworu 36,6 g 4-acetylo-2-amino-4'-fluorodwufenylu w 480 ml 5 n kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej 0—5°C i miesza jeszcze w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Otrzymany zimny roztwór soli dwuazoniowej wlewa się powoli w trakcie mieszania do utrzymywanych w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną 400 ml 5 n kwasu siarkowego. Ogrzewanie kontynuuje się jeszcze przez pół godziny. Otrzymany roztwór wlewa się do wody z lodem, przy czym następuje wytrącenie stałego produktu, który suszy się i rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy ekstrahuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrakt zakwasza aż do wytrącenia produktu, który ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje otrzymując produkt, który rekrytalizuje się z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 80—100°C. Otrzymuje się nowy związek przejściowy 4-acetylo-4'-fluoro-2-hydroksy-dwufenyl o temperaturze topnienia 152—154°C. Mieszaninę 36,5 g tego związku, 25,2 g siarczanu dwumetylowego, 25 g węglanu potasu i 200 ml bezwodnego acetonu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Następnie odparowuje się aceton, pozostałość

wylewa się do wody i ekstarhuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Eter odparowuje się, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 142—144°C przy 0,2 mm Hg. Produkt wykrytalizowuje po oziębieniu. Rekrytalizuje się go z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C i otrzymuje nowy przejściowy 4-acetylo-4'-fluoro-2-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 75—77°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I d) i e) 4-acetylo-4'-fluoro-2-metoksydwufenyl przekształca się w nowy związek przejściowy aldehyd 2-(4'-fluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze wrzenia 144—146°C przy 0,3 mm Hg, a następnie w nowy związek przejściowy — kwas 2-(4'-fluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 133—136°C, po rekrytalizacji z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 100—120°C.

Roztwór 10 g kwasu 2-(4'-fluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)propionowego w mieszaninie 270 ml 48% (ciężar/objętość) wodnego roztworu kwasu bromowodorowego i 90 ml lodowatego kwasu octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godziny. Otrzymany roztwór wylewa się na pokruszony lód, co powoduje wytrącenie stałego produktu. Produkt ten odsącza się, przemywa wodą, suszy i rekrytalizuje z mieszaniny chloroformu i frakcji naftowej o temperaturze wrzenia 62—68°C. Otrzymuje się kwas 2-(4'-fluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 138—142°C.

Przykład III. 4-acetylo-2-amino-4'-metoksydwufenyl przekształca się w nowy przejściowy 4-acetylo-2-hydroksy-4'-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 161—162°C po rekrytalizacji z etanolu, a ten z kolei w nowy przejściowy, 4-acetylo-2,4'-dwumetoksydwufenyl o temperaturze topnienia 77—79°C po rekrytalizacji z etanolu, na drodze dwuazowania i metylowania analogicznie jak opisano w przykładzie II.

W sposób opisany w przykładzie I d) i e) przekształca się 4-acetylo-2,4'-dwumetoksydwufenyl w nowy przejściowy aldehyd 2-(2,4'-dwumetoksy-4-dwufenylo)propionowy, a ten z kolei w nowy przejściowy kwas 2-(2,4'-dwumetoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 113—115°C po rekrytalizacji z mieszaniny w stosunku 1:1 benzenu i frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C. Kwas ten przekształca się w kwas 2-(2,4'-dwuhydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 190—192°C po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C, w reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I f).

Przykład IV. W sposób opisany w przykładzie I d) i e) 4-acetylo-4'-metoksydwufenyl przekształca się w nowy przejściowy aldehyd 2-(4'-metoksy-4-dwufenylo)propionowy, a ten w nowy przejściowy kwas 2-(4'-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 181—184°C po rekrytalizacji z benzenu. Związek ten poddaje się reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym w sposób opisany w przykładzie I f) i otrzymuje kwas 2-(4'-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 204—207°C po rekrytalizacji z octanu etylu i frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 60—80°C.

Przykład V. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I a) poddaje się reakcji 4-chlorjodobenzen i 4-bromo-3-nitroacetofenon i otrzymuje się nowy związek

prześciowy 4-acetylo-4'-chloro-2-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 103—105°C po rekrytalizacji z metanolu. Związek ten redukuje się za pomocą chlorku cynawego i stężonego kwasu solnego w sposób opisany w przykładzie I b) i otrzymuje się nowy związek prześciowy 4-acetylo-2-amino-4'-chlorodwufenyl o temperaturze topnienia 139—140°C po rekrytalizacji z metanolu. Związek ten, przekształca się w nowy związek prześciowy 4-acetylo-4'-chloro-2-hydroksydwufenyl, a ten z kolei w nowy 4-acetylo-4'-chloro-2-metoksydwufenyl o temperaturze wrzenia 167—170°C przy 0,4 mm Hg, metodami dwuazowania i metylowania opisanymi w przykładzie II.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I d) i e) 4-acetylo-4'-chloro-2-metoksydwufenyl przekształca się w nowy prześciowy aldehyd 2-(4'-chloro-2-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze wrzenia 174—175°C przy 0,7 mm Hg, który zestala się po ochłodzeniu. Związek ten przekształca się następnie w nowy prześciowy kwas 2-(4'-chloro-2-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 127—128°C po rekrytalizacji z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 80—100°C. Kwas ten przekształca się w kwas 2-(4'-chloro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowy o temperaturze topnienia 134—135°C po krystalizacji z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 80—100°C, w reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I f).

Przykład VI. Roztwór eterowy kwasu 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego traktuje się nadmiarem dwuazometanu i otrzymaną mieszaninę odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość uciera się z frakcją ropy naftowej wrzącą w temperaturze 40—60°C, odsącza i suszy. Produkt rekrytalizuje się dwukrotnie z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 80—100°C i otrzymuje 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)propionian metylu o temperaturze topnienia 105,5—107,5°C.

Przykład VII. W sposób opisany w przykładzie II przekształca się 4-acetylo-2-amino-2',4'-dwufluorodwufenyl w nowy prześciowy 4-acetylo-2',4'-dwufluoro-2-hydroksydwufenyl o temperaturze topnienia 171—173°C po krystalizacji z handlowego spirytusu metylowanego. Związek ten przekształca się w nowy prześciowy 4-acetylo-2',4'-dwufluoro-2-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 89—91°C po rekrytalizacji z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I d) i e) związek ten przekształca się w surowy aldehyd 2-(2',4'-dwufluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy, a ten z kolei w kwas 2-(2',4'-dwufluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 148—149°C po rekrytalizacji z mieszaniny chlorku metylenu i frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C. Kwas ten przekształca się w kwas 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 138—140°C po krystalizacji z chloroformu, w reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I f).

Przykład VIII. Roztwór 4,5 g kwasu 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego w 50 ml absolutnego etanolu, zawierający 2 ml stężonego kwasu siarkowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy (16 godzin). Pozostałość po oddestylowaniu etanolu wylewa się do wody z lodem i ekstrahuje produkt eterem. Wyciągi eterowe przemywa się rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu i od-

parowuje. Stałą pozostałość oczyszcza się przez dwukrotną krystalizację z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C i otrzymuje 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionian etylu o temperaturze topnienia 72—73°C.

Przykład IX. Roztwór 2 g 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)propionian etylu w 40 ml suchego eteru dodaje się w ciągu 15 minut do mieszanej zawiesiny 10,8 g wodoru litowo-glinowego w 40 ml suchego eteru. Mieszaninę miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, a następnie rozkłada nadmiar wodoru litowo-glinowego przez ostrożne dodanie wody i następnie 10 ml 2 n kwasu siarkowego. Produkt ekstrahuje się eterem, przemywa, suszy, odparowuje rozpuszczalniki i destyluje. Otrzymuje się gęsty, półprzezroczysty olej, który po oziębieniu zestala się na twarde szkło. Ucieranie z wrzącą frakcją ropy naftowej o temperaturze wrzenia 62—68°C daje krystaliczny produkt, który rekrytalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 40—60°C. Otrzymuje się 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propanol-1 o temperaturze topnienia 118—118,5°C.

Przykład X. Roztwór 1,75 g kwasu 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego i 1 ml chlorku tionylu w 10 ml suchego benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie ochładza i wkrapla w trakcie mieszania do 20 ml zimnego amoniaku o gęstości $d = 0,880$ g/ml. Produkt odsącza się i najpierw rekrytalizuje z uwodnionego skażonego metanolem handlowego spirytusu, a następnie z frakcji ropy naftowej wrzącej w temperaturze 62—68°C. Otrzymuje się amid kwasu 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 222—224°C.

Przykład XI. Roztwór 1 g kwasu 2-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego i 1 ml 2-amino-2-metylopropanolu-1 w 20 ml ksylenu miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się, a stałą pozostałość rekrytalizuje z uwodnionego metanolu i otrzymuje się 2-[1-(2',4'-dwufluoro-2-hydroksy-4-dwufenylo)etylo]-4,4-dwumetylo-2-oksazalinę o temperaturze topnienia 188—194°C (z rozkładem).

Przykład XII. Kwas 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowy miesza się z równoważną ilością wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę odparowuje się do sucha i otrzymuje 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionian sodu o temperaturze topnienia 230°C (z rozkładem).

Przykład XIII. 140 mg kwasu 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)-propionowego w 5 ml eteru miesza się z 62 g benzyloaminy w 5 ml eteru. Wytrącony osad oddziela się, przemywa eterem, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i rekrytalizuje z mieszaniny absolutnego etanolu i eteru. Otrzymuje się 2-(2-hydroksy-4-dwufenylo)propionian benzyloaminiowy o temperaturze topnienia 183—185°C.

Przykład XIV. W sposób opisany w przykładzie II 4-acetylo-2'-amino-2-chloro-4'-fluorodwufenyl przekształca się w nowy prześciowy 4-acetylo-2'-chloro-4'-fluoro-2-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 81,5—83,5°C. Związek ten przekształca się metodami opisanymi w przykładzie I d) i e) w surowy aldehyd 2-(2'-chloro-4'-fluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy, a ten z kolei w nowy prześciowy kwas 2-(2'-chloro-4'-fluoro-2-metoksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 138—140°C. Związek ten przeprowadza się w kwas 2-(2'-chloro-4'-fluoro-

-2-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy o temperaturze topnienia 155—157,5°C w reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym w sposób opisany w przykładzie I f).

Przykład XV. 4-jodo-3-metoksyanizol i 4'-bromo-3'-nitroacetofenon poddaje się reakcji w sposób opisany w przykładzie I a) i b) i otrzymuje nowy przejściowy 4-acetylo-2',4'-dwumetoksy-2-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 129—131°C. Związek ten przekształca się w nowy przejściowy 4-acetylo-2-amino-2',4'-dwumetoksydwufenyl o temperaturze topnienia 149—151°C. 15,7 g tego związku dwuazuje się i roztwór dwuazoniowy dodaje powoli do roztworu 7,5 g chlorku miedziawego w 70 ml 4 n kwasu solnego w temperaturze 0°C. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu następnej godziny na łaźni parowej. Roztwór oziębia się i doprowadza wartość pH do 14 za pomocą 18 n sody kaustycznej.

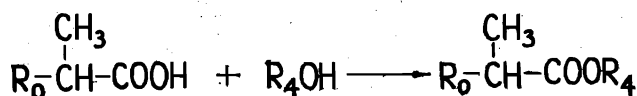
Produkt ekstrahuje się chlorkiem metylenu, ekstrakt suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się brązowy olej, który ekstrahuje się eterem. Eter odparowuje się, a pozostały olej destyluje. Destylat rekrytalizuje się z izopropanolu i otrzymuje nowy związek przejściowy 4-acetylo-2-chloro-2',4'-dwumetoksydwufenyl o temperaturze topnienia 115—118°C.

W sposób opisany w przykładzie I d) i e) związek ten przekształca się w surowy aldehyd 2-(2-chloro-2',4'-dwumetoksy-4-dwufenylo)-propionowy, a ten z kolei w kwas 2-(2-chloro-2',4'-dwumetoksy-4-dwufenylo)-propionowy w postaci oleju. Związek ten przekształca się w reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym w kwas 2-(2-chloro-2',4'-dwohydroksy-4-dwufenylo)-propionowy w postaci zeszkłonej-masy, w sposób opisany w przykładzie I f).

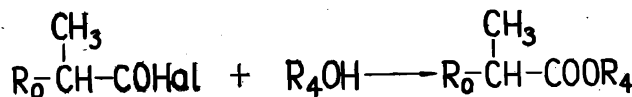
Przykład XVI. Metodami analogicznymi do opisanych w przykładzie I a) i b) poddaje się reakcji 4-chloro-2-jodoanizol i 4'-bromo-3'-nitroacetofenon i otrzymuje nowy przejściowy 4-acetylo-4'-chloro-2'-metoksy-2-nitrodwufenyl o temperaturze topnienia 108—109°C, który przekształca się w nowy związek przejściowy 4-acetylo-2-amino-4'-chloro-2'-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 104—106°C. Związek ten przeprowadza się w nowy 4-acetylo-2,4'-dwuchloro-2'-metoksydwufenyl o temperaturze topnienia 80—82°C w sposób opisany w przykładzie XV. Następnie związek ten przekształca się w surowy aldehyd 2-(2,4'-dwuchloro-2'-metoksy-4-dwufenylo)-propionowy, a ten z kolei w nowy kwas 2-(2,4'-dwuchloro-2'-metoksy-4-dwufenylo)propionowy w postaci oleju, w sposób opisany w przykładzie I d) i e). Otrzymany kwas poddaje się reakcji z kwasem bromowodorowym w kwasie octowym w sposób opisany w przykładzie I f) i otrzymuje kwas 2-(2,4'-dwuchloro-2'-hydroksy-4-dwufenylo)propionowy.

Zastrzeżenie patentowe

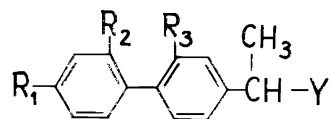
Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu propionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru, chlorowca lub grupę hydroksylową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 lub R_3 oznaczają grupę hydroksylową, Y oznacza grupę COOH, znamienny tym, że ze związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 lub R_3 oznacza grupę alkoksylową a Y ma wyżej podane znaczenie, usuwa się zabezpieczającą grupę alkilową przez ogrzewanie z bromowodorem i kwasem octowym i ewentualnie otrzymany wolny kwas poddaje się estryfikacji lub przeprowadza w farmaceutycznie dopuszczalne sole.



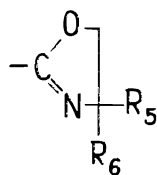
Schemat 1



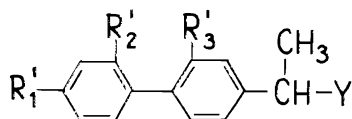
Schemat 2



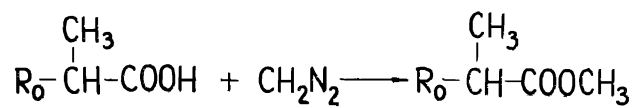
Wzór 1



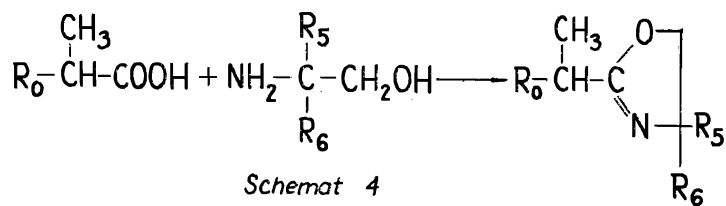
Wzór 2



Wzór 3



Schemat 3



Schemat 4