



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220794
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 07 78
(21) (PV 5854-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 01 78
(P 28 04 051.9)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 27 08 82
(45) Vydáno 15 12 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 57/46
C 07 C 59/86
C 07 C 101/447
//A 61 K 31/19
A 61 K 31/215

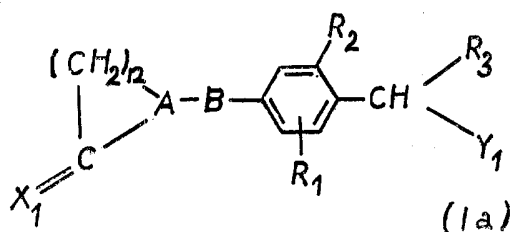
(72)
Autor vynálezu KIRSCH GERALD dr., KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr., RUFER CLEMENS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73)
Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny fenylactové

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny fenylactové. Také se zde popisují farmaceutické prostředky, které tyto deriváty kyseliny fenylactové obsahují.

Nové deriváty kyseliny fenylactové odpovídají obecnému vzorci Ia

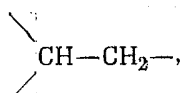


kde znamená

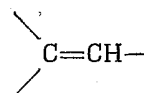
n čísla 1 až 5,
seskupení



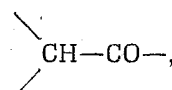
skupiny



2



nebo



R₁ atom vodíku, atom halogenu, trifluor-methylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R₂ a R₃ atomy vodíku, methylové skupiny nebo společně ethylenovou skupinu,

X₁ dva atomy vodíku nebo oxoskupinu a Y₁ hydroxyamidokarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, její soli s fyziologicky snášitelnými zemi, její estery s fyziologicky snášitelnými alkoholy nebo její amidy s fyziologicky snášitelnými aminy.

Pod pojmem atom halogenu se rozumí výhodně atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu.

Vynález se týká rovněž jak racemických derivátů kyseliny fenylactové obecného vzorce Ia, tak také jejich opticky aktivních antipodů.

Jako fyziologicky snášitelné soli tvoře-

né karboxylovou skupinou Y_1 je možné uvést například soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, jako je sodná nebo vápenatá sůl, amonné soli, soli mědnaté, piperazinové soli nebo methylglukaminové soli, jakož i soli těchto sloučenin s aminokyselinami.

Fyziologicky snášenlivé alkoholy, kterými může být karboxylová skupina Y_1 esterifikována, jsou například přímé, rozvětvené nebo cyklické, nasycené nebo nenasyčené uhlovodíkové zbytky, které mohou být popřípadě přerušeny atomem kyslíku nebo atomem dusíku, nebo mohou být substituovány hydroxylovou skupinou, aminoskupinou nebo karboxylovou skupinou, jako jsou například alkanoly (obzvláště s 1 až 6 uhlíkovými atomy), alkenoly, alkinoly, cykloalkanoly, cykloalkylalkanoly, fenylalkanoly, fenylalkenoly, alkandiol, kyseliny hydroxykarboxylové, aminoalkanoly nebo alkylaminoalkanoly a dialkylaminoalkanoly s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylovém zbytku.

Alkoholy, které jsou vhodné k esterifikaci karboxylové skupiny jsou například takové, které obsahují tyto zbytky:

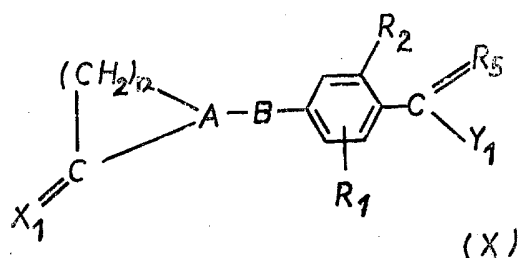
methylkarboxymethyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-karboxyethyl, propyl, allyl, cyklopropylmethyl, isopropyl, 3-hydroxypropyl, propinyl, 3-aminopropyl, butyl, sek.-butyl, terc.butyl, 2-butyl, cyklobutyl, pentyl, isopentyl, terc.pentyl, 2-methylbutyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, cyklo-2-enyl, cyklopentylmethyl, heptyl, benzyl, 2-fenylethyl, oktyl, bornyl, isobornyl, menthyl, nonyl, decyl, 3-fenylpropyl, 3-fenyl-2-propenyl, undecyl nebo dodecyl.

Jako alkoholy vhodné k esterifikaci přicházejí v úvahu také takové alkoholy, které vedou k labilním, to znamená za fyziologických podmínek štěpitelným esterům, jako je 5-hydroxyindan, acyloxymethanol, zvláště acetoxymethanol, pivaloxyloxymethanol, 5-indanyloxykarbonylmethanol, kyselina glykolová, dialkylaminoalkanoly, zvláště dimethylaminopropanol, jakož i hydroxyftalid.

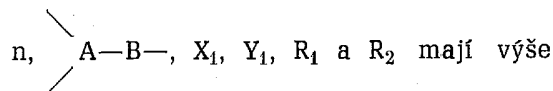
Jako fyziologicky snášenlivé aminy, kterými se může karboxylová skupina amidovat, přicházejí v úvahu výhodně alkylaminy, dialkylaminy, alkanolaminy, dialkanolaminy s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylovém nebo alkanolovém zbytku nebo pětičlenné, popřípadě šestičlenné dusíkaté heterocykly. Jako vhodné aminy je možno například uvést:

methylamin, ethylamin, isopropylamin, ethanolamin, dimethylamin, diethylamin, diethanolamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin nebo N-methylpiperazin.

Způsob výroby nových derivátů kyseliny fenyloctové obecného vzorce Ia podle vynálezu spočívá v tom že se známým způsobem hydrogenuje sloučenina obecného vzorce X

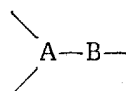


kde

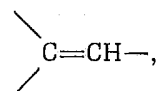


uvedený význam a

R_5 znamená methylenovou skupinu, nebo když seskupení



značí skupinu

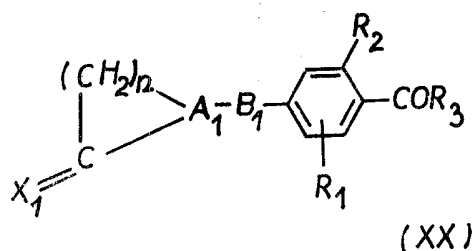


potom značí také dva atomy vodíku nebo jeden atom vodíku a jednu methylovou skupinu, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom halogenu, dehalogenuje, popřípadě se sloučenina obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom vodíku, halogenuje nebo nitruje a získaná nitrosloučenina se redukuje na aminosloučeninu a popřípadě se získaná karboxylová kyselina nebo její reaktivní deriváty, převede na svoje soli, estery, amidy, nebo hydroxamové kyseliny.

Způsob podle vynálezu se provádí známým způsobem.

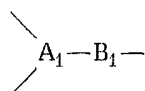
Tak se mohou například sloučeniny vzorce X hydrogenovat v inertním rozpouštědle za přítomnosti hydrogenačních katalyzátorů, jako například Raneyovu niklu, platino-vých katalyzátorů, paládiových katalyzátorů a podobně, plynným vodíkem. Vhodná inertní rozpouštědla jsou například nižší estery (ethylester kyseliny octové a podobně), nižší karboxylové kyseliny (jako je kyselina octová a podobně), nižší alkoholy (jako je methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol a podobně), cyklické ethery (jako je dioxan, tetrahydrofuran a podobně) nebo voda.

Sloučeniny vzorce X potřebné jako výchozí látky se mohou například připravit z ketonů obecného vzorce XX

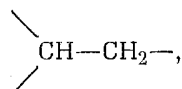


kde

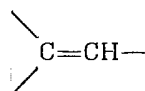
n, R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a seskupení



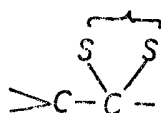
značí skupinu



skupinu

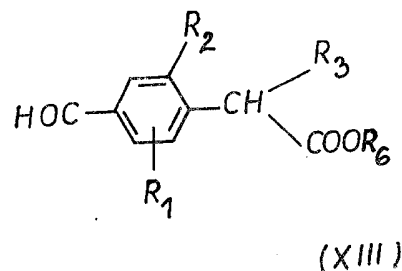


nebo skupinu



tak, že se tyto ketony nechají reagovat s hydrazidem kyseliny p-toluensulfonové, vzniklý hydrazon se zpracuje s butyllithiem a vzniklá lithiová sůl se rozloží kyslíčkem uhlíkatým (Tetrahedron Letters **34**, 1976, 2947). Příprava výchozí látky se též například provádí za podmínek, které se běžně používají při Wittigově reakci („Organikum“, Organisch chemisches Grundpraktikum — VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín, 1976, 492).

Tak se může například připravit z cykloalkyltrifenylfosfoniumhalogenidu v inertním rozpouštědle, jako například v diethyletheru, diisopropyletheru, tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu, za pomoci báze, například natriumhydridu nebo butyllithia, odpovídající trifenylfosfincykloalkylen a takto získaný roztok se nechá reagovat při teplotě v rozmezí -20 až 120 °C s aldehydem obecného vzorce XIII



kde

R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a R₆ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Popřípadě následující dehalogenace probíhá rovněž běžným způsobem například hydrogenačním odštěpením halogenu. Toto se může provádět tak, že se sloučeniny hydrogenují například v ethylalkoholu nebo kyselině octové za přítomnosti platinových nebo paládiových katalyzátorů.

Popřípadě následující dělení racemátů kyselin probíhá známými způsoby tak, že se tyto nechají reagovat s opticky aktivními bázemi a získané diastereomerní směsi se rozdělí frakcionovanou krystalizací.

Vhodné opticky aktivní báze jsou například opticky aktivní aminokyseliny d- nebo l-1-fenylethylamin, d- nebo l-1-naftylethylamin, brucin, strychnin nebo chinin.

Popřípadě následující halogenace sloučenin obecného vzorce Ia, kde R₁ značí atom vodíku, se provádí běžným způsobem tak, že se na tuto sloučeninu nechá působit v inertním rozpouštědle (například dichlorethanu, methylenchloridu, chloroformu, nitrobenzenu a podobně) za přítomnosti katalyzátoru Friedel-Craftsovy reakce (například chloridu železitého, bromidu železitého, chloridu hlinitého a podobně) halogen (například chlor, popřípadě brom).

Popřípadě následující nitrace sloučenin obecného vzorce Ia, kde R₁ značí atom vodíku, probíhá známým způsobem tak, že se na tyto sloučeniny nechá působit kyselina dusičná ve směsi s kyselinou sírovou.

Popřípadě následující redukce přítomné nitroskupiny probíhá za podmínek známých pro odborníky (Houben-Weyl, sv. XI/1, 1957, 360).

Popřípadě následující esterifikace volných kyselin probíhá rovněž podle známých metod. Tak se mohou například nechat reagovat kyseliny například s diazomethanem nebo s diazoethanem a získají se odpovídající methylestery nebo ethylestery. Obecně použitelnou metodou je také reakce kyselin s alkoholy za přítomnosti karbonyldiimidazu nebo dicyklohexylkarbodiimidu.

Dále je například možné nechat reagovat kyseliny za přítomnosti kyslíčnicku měďnatého nebo kyslíčnicku stříbrného s alkylationy.

Další metoda spočívá v tom, že se volné

kyseliny převedou s příslušnými dimethylformamidalkylacetalu na odpovídající alkylestery kyselin. Dále se mohou kyseliny nechat reagovat za přítomnosti silně kyselých katalyzátorů, jako je například chlorovodík, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina trifluormethylsulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová, s alkoholy nebo s estery alkoholů s nižšími alkankarboxylovými kyselinami.

Karboxylové kyseliny je ale také možné převést na chloridy kyselin nebo smíšené anhydridy kyselin a tyto nechat reagovat s alkoholy za přítomnosti bazických katalyzátorů, například pyridinu, kolidinu, lutidinu nebo 4-dimethylaminopyridinu.

Soli karboxylových kyselin vznikají například při zmýdelnění esterů za pomoci bazických katalyzátorů nebo při neutralizaci kyselin pomocí uhličitánů nebo hydroxidů alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, hydroxid sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčitán draselný nebo hydroxid draselný.

Dále je také možné nechat reagovat estery obecného vzorce Ia za přítomnosti kyselých nebo bazických katalyzátorů s konečně požadovaným alkoholem. Přitom se jako kyselé nebo bazické katalyzátory používají výhodně chlorovodík, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová, alkoxidy alkalických kovů, alkoxidy kovů alkalických zemin nebo alkoxid hlinitý.

Popřípadě následující příprava amidů nebo hydroxamových kyselin z volných karboxylových kyselin nebo jejich reaktivních derivátů probíhá rovněž podle známých metod. Tak se mohou například nechat reagovat karboxylové kyseliny za známých podmínek s aminy nebo hydroxylaminem za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a získají se odpovídající aminokarboxylové sloučeniny.

Dále je například možné převést karboxylovým kyselinám odpovídající chloridy kyselin, smíšené anhydridy nebo estery za známých podmínek zpracováním s amoniakem, aminy nebo s hydroxylaminem na odpovídající amidy nebo hydroxamové kyseliny.

Způsobem podle vynálezu je možno připravit například tyto sloučeniny obecného vzorce Ia:

kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklohexylmethyl-fenyl)propionovou,
kyselinu 6-chlor-4-cyklopentylkarbonyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklohexylidenmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklopropylidenmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklopropylkarbonyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklopropylmethyl-indan-1-karboxylovou,

kyselinu 5-cyklopentylmethyl-6-nitro-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-amino-5-cyklopentylmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 5-cyklopentylmethyl-6-fluor-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cykloheptylmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cykloheptylmethyl-fenyl)propionovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cykloheptylidenmethylfenyl)propionovou,
kyselinu 6-chlor-5-cykloheptylidenmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklopentylidenmethylfenyl)propionovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklobutylmethylfenyl)propionovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklobutylmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklobutylidenmethyl-indan-1-karboxylovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklopropylmethylfenyl)propionovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklopropylidenmethylfenyl)propionovou,
kyselinu 6-chlor-5-cyklopentylmethyl-indan-1-karbohydroxamovou,
kyselinu 2-(3-chlor-4-cyklopentylmethylfenyl)propiohydroxamovou a
2-dimethylaminoethylester kyseliny 6-chlor-5-cyklopentylmethylindan-1-karboxylové.

Nové deriváty kyseliny fenylacetové obecného vzorce Ia jsou, jak již bylo dříve uvedeno, farmakologicky účinné látky, nebo meziproducty pro jejich výrobu. Farmakologická účinnost těchto sloučenin se projevuje zvláště v tom, že vykazují značnou protizánětlivou účinnost, jsou dobře přijatelné pro žaludek a vykazují pouze relativně nepatrnou toxicitu. Kromě toho se tyto sloučeniny často vyznačují rychlým nástupem účinku, vysokou intenzitou účinku a dlouhou dobou působení. Dále mají tyto sloučeniny velmi dobrou resorbovatelnost.

Protizánětlivá účinnost substancí podle vynálezu se může zjišťovat za pomoci známého Adjuvans-Arthritis-testu, který se provádí tímto způsobem:

Používají se samičí a samčí krysy kmene Lewis (LEW) o hmotnosti v rozmezí 110 až 190 g. Zvířatům je podávána pitná voda a lisované altrominové krmivo podle libosti.

Pro každou zkoušenou skupinu se používá 10 krys.

Jako dráždivý prostředek se používá *Mycobacterium butyricum*. Suspenze 0,5 mg *Mycobacterium butyricum* v 0,1 ml kapalného parafinu (DAB 7) se subplantárně injikuje do pravé zadní tlapky.

Testovaná substance se podává od dne náctého dne pokusu denně po dobu 4 dnů orálně. Substance se podává jako čirý vodný roztok nebo jako suspenze krystalů za

přídavku Myrj 53 (85 mg%) v isotonickém roztoku chloridu sodného.

Postup pokusu

Krasy se rozdělí co možná rovnoměrně podle své tělesné hmotnosti do různých skupin. Po plethysmografickém změření objemu pravé zadní tlapy se do této tlapy subplantární injekcí vpraví 0,1 ml adjuvans. Pravá zadní tlapa se od 14. dne pokusu až do ukončení pokusu měří. Doba pokusu činí 3 týdny.

Určuje se velikost dávky testované substance, při které se dosáhne 40% zahojení (= ED₄₀).

Častou komplikací při terapii nesteroidními protizánětlivými látkami je výskyt žaludečních vředů. Tyto vedlejší účinky mohou být dokázány pokusy na zvířatech, přičemž se použije jako dávka množství testované substance, při kterém se pozoruje při Adjuvans-Arthritis-testu 40% uzdravení.

Tabulka

Číslo	Sloučenina	Adjuvans-Arthritis-test (mg/kg zvířete)	Počet žaludečních vředů při stejné dávce
1	kyselina 2-(4-isopropylfenyl)propionová	100	6,8
2	kyselina 2-(4-cyklohexylfenyl)propionová	40	7,6
3	kyselina 5-cyklohexylindan-1-karboxylová	50	8,3
4	kyselina 6-chlor-5-cyklohexylindan-1-karboxylová	4,0	7,8
5	kyselina 2-(4-cyklopentylfenyl)propionová	10,0	0,6
6	kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopentylfenyl)propionová	3,0	0,6
7	kyselina 6-chlor-5-cyklopentylmethylin-1-karboxylová	30	2,2
8	kyselina 6-chlor-5-cyklofenylidenmethylin-1-karboxylová	40	0,7

Nové sloučeniny jsou vhodné v kombinaci s nosnými prostředky běžnými v galenické farmacii k palikaci například při akutní a chronické arthritidě, neurodermitidě, astma průdušek, senné rýmě a podobně.

Příprava speciálních léčivých přípravků se provádí běžným způsobem tak, že se účinné látky zpracují s vhodnými přídavnými látkami, nosnými substancemi a ochucovadly na žádané aplikační formy, jako jsou například tablety, dražé, kapsle, roztoky, inhalační prostředky a podobně.

Pro orální aplikaci jsou vhodné obzvláště tablety, dražé a kapsle, které obsahují například 1 až 250 mg účinné látky a 50 mg až 2 g farmakologicky neúčinného nosiče, jako je například laktóza, amylóza, mastek, želatina, stearát hořečnatý a podobné látky, jakož i běžné přísady.

Zkouška vředovitosti se provádí tímto způsobem:

Používají se samčí krasy Wistar (SPF). Zvířata mají rozmezí hmotnosti 130 ± 10 g, 16 hodin před počátkem pokusu se přestane krysám podávat krmivo, ale dostávají vodu podle libosti.

Na jednu dávku se používá 5 zvířat. Substance se aplikuje jednou orálně, rozpuštěná v roztoku chloridu sodného, nebo jako suspenze krystalů za přídavku 85 mg% Myrj 53.

3 hodiny po aplikaci substance se injikuje 1 ml 3% roztoku barviva typu čisté difenylové modře intravenózně a zvířata se usmrť. Žaludky se vyjmou a mikroskopicky se zkoumá počet poškození epitelu a počet nádorů, které vyniknou pomocí barviva.

Dále v tabulce jsou uvedeny výsledky získané při těchto testech se sloučeninami 5 až 8 podle vynálezu ve srovnání se známými sloučeninami 1 až 4.

Dále uvedené příklady slouží k objasnění způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

a) 1,18 kg chloridu hlinitého se suspenduje za míchání ve 2,40 litrech methylenchloridu, reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a během jedné hodiny se smísí se směsí 790 g ethylesterchloridu kyseliny oxalové, 895 g cyklopentylmethylbenzenu a 3,36 litru methylenchloridu. Potom se nechá tato reakční směs ještě po dobu 2 hodin míchat při teplotě 20 °C, vylíje se na 9 kg směsi ledu a vody (změří pH, nastaví na 3) a organická fáze se oddělí, vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 2,5 litry methylenchloridu a spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného

do neutrální reakce, suší a odpaří. Získá se 1476 g ethylesteru kyseliny [4-cyklopentylmethylfenyl]glyoxylové ve formě olejovitého produktu.

b) 1016 g hydroxidu draselného se za míchání rozpustí v 5 litrech methylalkoholu, přidá se 1355 g ethylesteru kyseliny [4-cyklopentylmethylfenyl]glyoxylové a tak dlouho se tato reakční směs míchá při teplotě 20 °C, až se vysráží sůl. Tato sůl se rozpustí v 8 litrech vody, roztok se odpaří na polovinu svého objemu a třikrát se promyje vždy 2 litry etheru. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a třikrát se extrahuje vždy 2 litry etheru. Organické fáze se promyje roztokem chloridu sodného, suší a odpaří. Získá se 1026 g kyseliny [4-cyklopentylmethylfenyl]glyoxylové ve formě olejovitého produktu.

c) Pod argonovou atmosférou čerstvě připravený Grignardův roztok ze 259 g hořčíku a 820 ml methyljodidu ve 4,5 litrech etheru se za silného míchání přikape ke 519 gramům kyseliny [4-cyklopentylmethylfenyl]glyoxylové, rozpuštěné ve 4 litrech etheru, přičemž přikapávání se provádí během 2 hodin při teplotě v rozmezí 0 až +5 °C. Reakční směs se ponechá po dobu dalších 2 hodin míchat při teplotě 20 °C, potom se přikape směs 10 kg ledové vody, okyselené 4 litry koncentrované kyseliny chlorovodíkové a fáze se oddělí. Vodná fáze se ještě čtyřikrát extrahuje vždy 2 litry etheru, spojené organické fáze se promyje vodou až do neutrální reakce, suší a odpaří. Vzniklý suchý zbytek se vymyje benzinem, nakonec se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 stupňů Celsia, a potom se odsaje. Získá se 404 g kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)-2-hydroxypropionové o teplotě tání 111 °C.

d) 726 g kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)-2-hydroxypropionové se vaří po dobu 2 hodin v 15 litrech dioxanu s 1 litrem koncentrované kyseliny sírové. Po ochlazení na teplotu 20 °C se pomalu přidá 35 kg ledové vody. Po jedné hodině míchání a ochlazení se odsaje vzniklý produkt, suší se a překrystalizuje z benzínu. Získá se 376 g

kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)akrylové o teplotě tání 100 °C.

e) 320 g kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)akrylové se rozpustí ve 3 litrech dioxanu a roztok se hydrogenuje při atmosférickém tlaku na 30 g paládía na uhlí (10 proc.). Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří na olej. Získá se 322 g kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionové.

Příklad 2

a) 7,45 g cyklopentylbromidu a 19,7 g trifenylfosfinu se zahřívá v tlakové nádobě pod argonovou atmosférou po dobu 6 hodin, při teplotě lázně 160 °C. Po ochlazení se pevný reakční produkt několikrát povaří s benzenem a potom se suší. Získá se 15,7 g cyklopentyltrifenylfosfoniumbromidu.

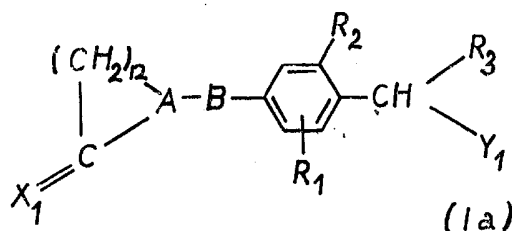
b) 4,11 g cyklopentyltrifenylfosfoniumbromidu se suspenduje v tetrahydrofuranu pod argonovou atmosférou a při teplotě 20 °C se přidají 4,3 ml 3 M roztoku butyllithia v n-hexanu. Po 2 hodinách míchání při teplotě 20 °C se při teplotě 5 °C přidá roztok 2,24 gramů kyseliny 6-chlor-5-formylindan-1-karboxylové v 15 ml tetrahydrofuranu. Po 16 hodinách míchání při teplotě 20 °C se reakční směs odpaří, zbytek se smísí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Etherová fáze se promyje a odpaří a zbytek (2 g) se chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo: 325 dílů cyklohexanu + 160 dílů toluenu + 190 dílů ethylesteru kyseliny octové + 19 dílů kyseliny octové).

Po překrystalování z benzínu se získá 1 g kyseliny 6-chlor-5-cyklopentylidenmethylindan-1-karboxylové o teplotě tání 112 °C.

c) 1,58 g kyseliny 6-chlor-5-cyklopentylidenmethylindan-1-karboxylové se hydrogenuje při teplotě 20 °C a atmosférickém tlaku ve 32 ml ethylalkoholu po přidavku 158 miligramů kysličníku platičitého. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystalizuje z benzínu. Získá se 0,89 gramu kyseliny 6-chlor-5-cyklopentylmethylindan-1-karboxylové o teplotě tání 126 °C.

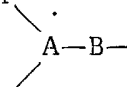
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyseliny fenylocetové obecného vzorce Ia

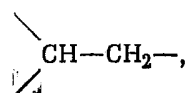


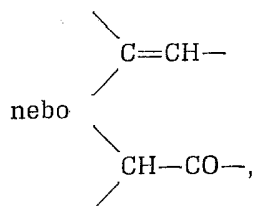
kde znamená

n čísla 1 až 5,
seskupení



skupiny



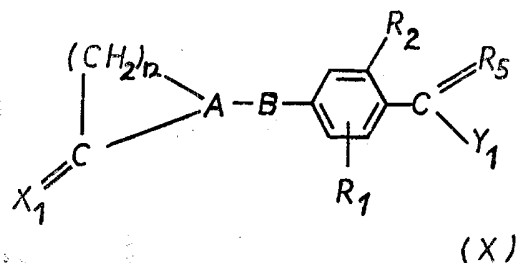


R_1 atom vodíku, atom halogenu, trifluor-methylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R_2 a R_3 atomy vodíku, methylové skupiny nebo společně ethylenovou skupinu,

X_1 dva atomy vodíku nebo oxoskupinu, a

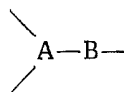
Y_1 hydroxyamidokarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, její soli s fyziologicky snášitelnými bázemi, její estery s fyziologicky snášitelnými alkoholy nebo její amidy s fyziologicky snášitelnými aminy, vyznačený tím, že se hydrogenuje sloučenina obecného vzorce X



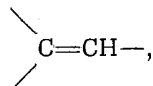
kde

n , $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{A}-\text{B}- \\ \diagdown \end{array}$, X_1 , R_1 , R_2 a Y_1 mají výše uvedený význam a

R_5 značí methylenovou skupinu, nebo když seskupení



značí skupinu



značí také dva atomy vodíku nebo jeden atom vodíku a jednu methylovou skupinu, a popřípadě se sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom halogenu, dehalogenují, sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom vodíku se halogenují nebo nitrují a získané nitrosloučeniny se redukují na aminosloučeniny a popřípadě se získané karboxylové kyseliny nebo jejich reaktivní deriváty převedou na svoje soli, estery, amidy nebo hydroxamové kyseliny.