

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91 724

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.10.69 (P. 174133)

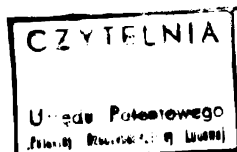
Pierwszeństwo: 11.10.68 dla zastrz. 1–2;
06.11.68 dla zastrz. 3–4;
21.08.69 dla zastrz. 5
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07c 63/50
C07c 103/10

Int. Cl.² C07C 63/50
C07C 103/10



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o-fenylenowy, lub zwłaszcza rodnik p-fenylenowy, a każdy z podstawników R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy, lub R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy lub dwuwartościową aryloalifatyczną grupę węglowodorową, oraz ich soli.

Rodniki 1-cykloalkenylowe mogą być niepodstawione albo jedno- lub kilkakrotnie podstawione. Należą do nich te rodniki, które zawierają 4–8, przede wszystkim 5–7 członów w pierścieniu, takie jak ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawione rodniki 1-cyklobutenylowe lub 1-cyklooktenylowe a zwłaszcza 1-cyklopentenylowe, 1-cykloheksenylowe lub 1-cykloheptenylowe. Jako podstawniki stosuje się na przykład alifatyczne rodniki węglowodorowe, zwłaszcza niżej omówione, przede wszystkim niżej omówione rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe, alkenyloksylowe, hydroksylowe, keto i pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe grupy aminowe, przy czym jako podstawniki nadają się grupy podane przy omawianiu grup karbamylowych.

Rodniki fenyłowe Ph mogą być ewentualnie podstawione jednym lub dwoma lub więcej podstawnikami, takimi jak rodniki alkilowe, na przykład niżej omówione rodniki alkilowe, zwłaszcza niżej omówione grupy alkoksy, atomy chlorowca, grupy trójkfluorometylowe, aminowe, nitrowe lub hydroksylowe.

Jako jednowartościowe aryloalifatyczne rodniki lub rodniki alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, aryloalkilowe lub aryloalkenylowe stosuje się zwłaszcza takie, w których rodniki alifatyczne są niżej i wykazują na przykład co najwyżej 6 atomów węgla.

Do niższych rodników alkilowych zalicza się na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy, albo proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe lub heksylowe.

Niższy rodnik alkenylový stanowi na przykład rodnik allilový lub metyloallilový, a niższy rodnik alkinylowy stanowi przede wszystkim rodnik propargilowy.

Do niższych rodników aryloalkilowych i aryloalkenylových zaliczają się zwłaszcza niższe rodniki fenyloalkilowe i fenyloalkenylove.

Jako niższe rodniki fenyloalkilowe występują na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetylove lub benzylove ewentualnie podstawione w pierścieniu fenylovým na przykład przez niższe rodniki alkilowe, grupę alkoksylową, atomy chlorowca, grupy trófluorometylove lub przez podobne rodniki.

Niższymi rodnikami fenyloalkenylovými są na przykład rodniki 1- lub 2-fenyloetylenowe albo cynamylowe, które mogą być podstawione w pierścieniu fenylovým, na przykład takie jak niższe rodniki fenylo-niskoalkilowe.

Do grup alkoksylowych zalicza się przede wszystkim niższa grupa alkoksylowa, na przykład metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa lub amyksylowa, a jako atomy chlorowca w rachubę wchodzi przede wszystkim atomy chloru, fluoru lub bromu.

Estryfikowanymi grupami karboksylowymi są zwłaszcza takie, które zestryfikowano przy pomocy alkoholi alifatycznych, cykloalifatycznych lub aryloalifatycznych. Jako estrowe alkohole stosuje się zwłaszcza niższe alkanole, cykloalkanole lub fenyloalkanole, które mogą zawierać jeszcze dalsze podstawniki na przykład metanol, etanol, propanole, butanole, heksanole, cyklopentanole, cykloheksanole lub podstawione na przykład jak podano wyżej dla rodników fenyloalkilowych, podstawione fenyloalkilkanole jak alkohole benzylove lub fenyloetanole.

Podstawnikami alifatycznych alkoholi są zwłaszcza grupy aminowe, przede wszystkim, jak podano niżej dla grup amidowych, podstawione grupy aminowe w pierwszym rzędzie grupy dwu-niskoalkilaminowe, na przykład dwumetyloaminowe lub dwuetyloaminowe albo piperydynowe.

W amidowanych grupach karboksylowych (karbomylowych) atom azotu amidowego może być nie podstawiony, jedno- lub dwupodstawiony, np. zwłaszcza niższymi, np. zawierającymi co najwyżej 8 atomów węgla, rodnikami o charakterze alifatycznym, które mogą być przedzielone heteroatomami, takimi jak atomy tlenu, azotu lub siarki i/lub podstawione grupami funkcyjnymi, takimi jak grupy hydroksylowe, aminowe, merkaptolub atomy chlorowca.

Do podstawników grupy amidowej zaliczają się na przykład rodniki alkilowe, alkenylowe lub alkilenowe ewentualnie przedzielone atomami tlenu, siarki lub azotu i/lub podstawione przez grupy funkcyjne takie jak grupy hydroksylowe, aminowe, merkaptolub przez atomy chlorowca. Jako podstawniki amidowe są odpowiednie zwłaszcza rodniki alkilowe, takie jak rodniki metylowe, etylowe, n-propylowe, izopropylowe, proste lub rozgałęzione, w dowolnym położeniu związane rodniki butylowe, pentylowe, heksylowe lub heptylowe niższe rodniki alkenylowe, takie jak rodnik allilový lub metallilový, niższe rodniki alkilenowe na przykład butylen-(1,4), pentylen-(1,5), heksylen-(1,6) lub heptylen-(2,6), rodniki cykloalkilowe lub cykloalkilalkilowe albo przedzielone wskazanymi heteroatomami odpowiednie rodniki, takie jak niższe rodniki alkoksylalkilowe, alkilmerkaptolalkilowe lub rodniki mono- albo dwualkylaminoalkilowe, na przykład rodnik 2-dwumetoksyletylowy, 2-etoksyletylowy, 3-metoksypropyłowy, 2-metylmerkaptyletyłowy lub grupy dwumetylove, metyletylove albo dwuetyloaminoalkilowe, alkilenoaminoalkilowe lub grupy oksa-, aza- lub tialkilenaminoalkilowe przy czym jako rodnik alkilenový lub rodnik oksa-, aza- lub tia-alkilenový w rachubę wchodzi na przykład niżej wymienione rodniki albo dalej rodniki oksa-, aza- lub tia-alkilenowe jak 3-oks-, 3-aza- lub 3-tiapentylen-(1,5), 3-metylo-, 3-etylo-3-aza-heksylen-(1,6), 3-azaheksylen-(1,6) lub 4-metylo-4-aza-heptylen-(2,6), lub podstawione grupami funkcyjnymi rodniki tego rodzaju, jak rodnik 3-chloro-etyłowy lub 3-hydroksyletylo-3-aza-pentylen-(1,5), fenyłový lub fenyloalkilový, ewentualnie podstawione zwłaszcza w rodniku fenylovým, tak jak podano dla rodników fenyloalkilowych.

Grupa aminowa amidowanej grupy karboksylowej (karbamylowej) oznacza zwłaszcza wolną, mono- lub dwu-niskoalkilowaną grupę aminową, lub ewentualnie niskoalkilowaną przy atomie węgla grupę piperidynową, piperydynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilopiperazynową albo N'-(hydroksy-niskoalkilową)-piperazynową grupę, na przykład grupę N'-metylo-piperazynową lub N'-hydroksy-etylo-/piperazynową, albo N'-fenylo-piperazynową albo też grupę aminową podstawioną przez grupę hydroksylową lub aminową.

Te nowe związki posiadają cenne własności farmakologiczne, przede wszystkim działanie przeciwbólowe takie jak działanie usmierzające wobec receptorów bólowych oraz działanie przeciwzapalne i tak wykazują one w teście Writhinga na myszy po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–200 mg/kg, zwłaszcza 10–200 mg/kg wyraźne działanie usmierzające wobec receptorów bólowych względnie w kaolinowym teście odmy na łapce szczura po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–200 mg/kg wyraźne działanie przeciwzapalne.

Nowe związki są również cennymi produktami pośrednimi dla otrzymania innych użytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Nowe związki można na przykład zastosować do otrzymania odpowiednich opisanych już w literaturze związków cykloalkilowych, redukując w znany sposób rodniki 1-cykloalkenylowe do cykloalkilowych np. na drodze katalitycznej redukcji.

Szczególnie należy wymienić związki o ogólnym wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aryloalkilowy lub aryloalkenylowy, albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy, a Ph oznacza rodnik p-fenylowy podstawiony jednym lub kilkoma grupami alkilowymi lub alkoksylowymi, atomami chlorowca lub rodnikiem trófluorometylowym albo zwłaszcza nie podstawiony.

Szczególnie silnym działaniem przeciwwzapalnym i uśmierzającym receptory bólowe charakteryzują się związki o wzorze 1, w którym R oznacza podstawiony niższymi grupami alkoksylowymi i/lub zwłaszcza niższymi grupami alkilowymi albo przede wszystkim nie podstawiony rodnik 1-cykloalkenylowy o 5, 6 lub 7 członach pierścienia, Ph oznacza rodnik p-fenylowy podstawiony jedną lub kilkoma grupami trófluorometylowymi, niższymi grupami alkoksylowymi, niższymi alkilowymi i/lub zwłaszcza atomami halogenu albo zwłaszcza nie podstawiony, R_1 i R_2 oznaczają niższe grupy alkilowe lub atomy wodoru a X oznacza grupę $-COX'$, w której X' stanowi niższą grupę alkoksylową, taką jak metoksylowa lub etoksylowa, albo wolną grupę aminową, mono- lub dwu-niskoalkilo- lub -hydroksy-niskoalkiloaminową albo ewentualnie C-niskoalkilowaną grupę piperidynową, piperidynową, morfolinową, N'-niskoalkilo-piperazynową, N'-hydroksyniskoalkilopiperazynową lub N'-fenylo-piperazynową albo przede wszystkim grupę hydroksylową.

O szczególnym znaczeniu są związki o wzorze 1, w którym Ph oznacza niepodstawiony rodnik p-fenylowy, R oznacza ewentualnie niżej zalkilowany rodnik 1-cyklopentylowy, 1-cykloheksenylowy lub 1-cykloheptylenylowy, R_1 niższy rodnik alkilowy przede wszystkim metylowy lub atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru, a X oznacza grupę karboksylową lub niższą grupę alkoksylową, zwłaszcza o co najwyżej 4 atomach węgla, lub wolną grupę karbamidową, a w szczególności kwas α -(1-cykloheksenyl(fenyl)-propionowy o wzorze 3, który na przykład w postaci soli sodowej po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–10 mg/kg w próbie Writhinga (fenyl-p-chinon) na myszy, wykazuje wyraźne działanie uśmierzające wobec receptorów bólowych, oraz w próbie kaolinowego obrzęku łapkowego na szczurze po doustnym zaaplikowaniu dawki 1–10 mg/kg, wykazuje wyraźne działanie przeciwwzapalne.

Nowe związki wytwarza się sposobem według wynalazku, analogicznym do znanych sposobów postępowania.

Korzystnie postępuje się tak, że w związku o wzorze 2, w którym Ph, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_0 oznacza odpowiadającą rodnikowi R grupę cykloalkilową, która przy jednym z atomów węgla w położeniach -1–-2 zawiera atom wodoru a przy drugim zawiera wolną grupę hydroksylową, odszczepia się wodę wprowadzając wiązanie podwójne w położeniach -1,2. Odszczepianie wody zachodzi w znany sposób na przykład w obecności mocnych kwasów, takich jak kwasy mineralne, na przykład kwas siarkowy, lub kwasy chlorowcowodorowe, na przykład kwas solny lub bromowodorowy.

W otrzymanych związkach można w zakresie definicji produktu końcowego wprowadzać, przekształcać lub odszczepiać podstawniki.

I tak na przykład w otrzymanych związkach można podstawnik X wzajemnie przekształcać jeden w drugi.

Zestryfikowane grupy karboksylowe i zamidowane grupy karboksylowe, to znaczy grupy karbamylowe, można w znany sposób, na przykład na drodze hydrolizy, korzystnie w obecności mocnych zasad lub mocnych kwasów, na przykład wyżej omówionych, przeprowadzać w wolne grupy karboksylowe.

Jeśli jest to potrzebne, można podczas hydrolizy grup karbamylowych dodawać utleniacz, taki jak kwas azotowy.

Wolne lub estryfikowane grupy karboksylowe można przeprowadzić w zwykły sposób w grupy karbamylowe, na przykład przez reakcję z amoniakiem lub aminami wykazującymi przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru i ewentualnie przez dehydratację przejściowo powstałej soli.

Wolne grupy karboksylowe można w zwykły sposób estryfikować, na przykład przez przemianę z odpowiednimi alkoholami, korzystnie w obecności kwasu, takiego jak kwas mineralny, na przykład siarkowy lub solny albo w obecności środka wiążącego wodą, jak dwucykloheksylokarbodwuimid lub przez przemianę z odpowiednim związkiem dwuazowym, na przykład dwuazoalkanem. Estryfikację można również przeprowadzić przez przemianę soli kwasu, na przykład sodowej z reaktywnym zestryfikowanym alkoholem, na przykład halogenkiem, jak chlorkiem.

Wolne grupy karboksylowe można także przekształcić na przykład w znany sposób w ugrupowanie halogenków kwasowych lub bezwodników kwasowych, na przykład za pomocą reakcji z halogenkami fosforu lub siarki takimi jak chlorek tionylu, pięciochlorek fosforu lub trójbromek fosforu, albo z halogenkami kwasowymi,

takimi jak ester kwasu chlorowodorowego. Grupy bezwodników kwasowych lub chlorków kwasowych można w znany sposób, na drodze reakcji z odpowiednimi alkoholami, ewentualnie w obecności środków wiążących kwasy, takich jak organiczne lub nieorganiczne zasady lub amoniak, przeprowadzić w estryfikowane grupy karboksylowe względnie karbamylowe.

W otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają wolne grupy hydroksylowe, można te grupy zeteryfikować. Eteryfikacja ta zachodzi w znany sposób, np. na drodze reakcji z reaktywnym estrem alkanolu, korzystnie w obecności mocnej zasady.

W otrzymanych związkach, które przy rodniku aromatycznym zawierają grupy nitrowe, można te grupy redukować do grup aminowych, np. za pomocą żelaza i kwasu solnego.

Zależnie od warunków sposobu i substancji wyjściowej otrzymuje się solotwórcze produkty końcowe tworzące sole ewentualnie w postaci wolnej lub w postaci ich soli, które w zwykły sposób można przekształcać wzajemnie jedna w drugą lub w inne sole. Tak otrzymuje się kwaśne produkty końcowe, to znaczy takie, w których znajduje się wolna grupa karboksylowa, w postaci wolnej lub w postaci ich soli z zasadami. Otrzymane wolne związki kwaśne można w zwykły sposób na przykład na drodze reakcji z odpowiednimi środkami zasadowymi, przeprowadzić w sole z zasadami, zwłaszcza w farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami, na przykład w sole z organicznymi aminami, lub w sole z metalami. Jako sole metaliczne wchodzi w rachubę zwłaszcza sole metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, takie jak sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe. Z tych soli można uwolnić kwasy w znany sposób, na przykład na drodze reakcji ze środkami kwaśnymi. Produkty końcowe o charakterze zasadowym można również otrzymać w postaci wolnej lub w postaci ich soli.

Sole zasadowych produktów końcowych można przeprowadzić w znany sposób, na przykład przy pomocy alkaliów lub wymiennicy jonowych, w wolne zasady. Z tych ostatnich można uzyskać sole na drodze reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza takimi, które nadają się do otrzymania farmakologicznie dopuszczalnych soli, na przykład takimi jak kwasy chlorowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne karboksylowe lub sulfonowe, jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbiny, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy: fenylooctowy, benzoesowy, p-amino-benzoesowy antranilowy, b-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy; metionina lub tryptofan, lizyna lub arginina.

Sole mogą być również stosowane do oczyszczania nowych związków, na przykład za pomocą przeprowadzenia wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli w niniejszym opisie określenie wolny związek obejmuje również odpowiednie sole tego związku.

Zależnie od zastosowanych produktów wyjściowych jak i drogi postępowania sposobem według wynalazku, oraz ilości asymetrycznych atomów węgla, można wytworzyć nowe związki w postaci enancjomerów, racematów lub mieszanin izomerów (np. mieszaninę racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można rozdzielić na podstawie różnic fizyczno-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoisomeryczne (diastereomeryczne) czyste izomery (na przykład racematy), na przykład za pomocą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozszcześcić według znanych metod, na przykład przez krystalizację z rozpuszczalnika optycznie czynnego, za pomocą mikro-organizmów, lub na drodze reakcji wolnego kwasu karboksylowego z optycznie czynną zasadą, zdolną do tworzenia ze związkiem racemicznych soli i rozdzielenia w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których można uwolnić antypody na drodze działania odpowiednich środków. Szczególnie stosowną zasadą optycznie czynną jest na przykład D- lub L-cynchonina. Korzystne jest wyodrębnienie aktywniejszego z obu antypodów.

Otrzymane racematy zasadowych związków rozszcześcić można także na drodze reakcji z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozdzielania w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których uwolnić można antypody działając odpowiednimi środkami. Szczególnie stosowanymi optycznie czynnymi kwasami są na przykład postacie -D lub -L kwasu winowego, o-toluenowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforo-sulfonowego lub kwasu chinowego.

Wynalazek dotyczy również tych postaci postępowania, w których jako substrat stosuje się związek, otrzymany jako produkt pośredni na jakimkolwiek etapie procesu i przeprowadza brakujące etapy sposobu, albo

przerzywa się postępowanie na jakimkolwiek etapie, albo wytwarza się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo składnik reakcji wprowadza się ewentualnie w postaci jego soli.

W sposobie według wynalazku celowo stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania wyżej wymienionych grup produktów końcowych, zwłaszcza do otrzymania specjalnie korzystnych produktów końcowych.

Produkty wyjściowe są albo znane, albo jeżeli są nowe, to mogą być otrzymane znanymi sposobami.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają je w postaci wodnej lub ewentualnie w postaci ich soli, zwłaszcza dopuszczalnych farmakologicznie soli metali alkalicznych, w mieszaninie na przykład z nadającym się do stosowania dojelitowego i pozajelitowego lub miejscowego, nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym. W celu otrzymania takich preparatów stosuje się takie nośniki, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą być na przykład w postaci tabletek, drażetek-kapsułek, czopków, kremów, maści albo w postaci płynnej, jako roztwór, na przykład eliksir lub syrop, suspensji lub emulsji. W danym przypadku są one sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, pośredniczące w rozpuszczaniu lub sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforowe. Mogą także zawierać inne lecznicze cenne substancje. Preparaty farmaceutyczne sporządza się znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach tych temperaturę wyrażono w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 10 g estru metylowego kwasu α -[p-(2-hydroksy-1-cykloheptylo)-fenylo]-propionowego w 50 ml lodowatego kwasu octowego zadaje się 15 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, zadaje lodem i alkalizuje 2n roztworem wodorotlenku sodowego. Wodny alkaliczny roztwór ekstrahuje się eterem, zakwasza 2n kwasem solnym i ponownie wytrząsa z eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru-eteru naftowego otrzymuje się kwas α -[p-(1-cykloheptylo)-fenylo]-propionowy o wzorze 4 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 105–107°.

Sól sodową otrzymuje się przez rozpuszczenie tego kwasu karboksylowego w obliczonej ilości etanolowego roztworu wodorotlenku sodowego i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem.

Stosowany jako związek wyjściowy ester metylowy kwasu α -[p-(2-hydroksy-1-cykloheptylo)-fenylo]-propionowego można otrzymać w następujący sposób.

Roztwór 12 g estru metylowego kwasu α -[p-(1,2-epoksy-1-cykloheptylo)-fenylo]-propionowego w 150 ml etanolu uwodornia się w obecności 1 g palladu osadzonego na węglu aż do pobrania równoważnej ilości wodoru. Odsąca się katalizator, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje surowy ester metylowy kwasu α -[p-(2-hydroksy-1-cykloheptylo)-fenylo]-propionowego, który w wyżej opisanej reakcji można bezpośrednio stosować dalej.

Przykład II. W analogiczny sposób jak w przykładzie I otrzymuje się następujące związki:

kwas α -[p-(1-cyklopentenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 137–140°,

kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-octowy

o temperaturze topnienia 118–120°,

kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]- α -metylo-butanokarboksylowy

o temperaturze topnienia 80–82°,

kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]- α -metylo-pent-4-enowy o temperaturze topnienia 92–98°,

kwas α -[3-chloro-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 97–99°,

kwas α -[3-metylo-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 96–98°,

kwas α -[3-metoksy-4-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 128–131°,

kwas α -[p-(6-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 111–112°,

kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 106–108°,

kwas α -[p-(2-metylo-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy,

kwas α -[p-(6-metylo-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy,

kwas α -[p-(4-metylo-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 100–104°,

kwas α -[p-(4-metoksy-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy,

kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian etylowy o temperaturze wrzenia 130–140°/0,1 mm Hg,

amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 155–157°,

kwas (+)- α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 101–102° i o skręcalności

$[\alpha_D]^{20} = +53^\circ$,

kwasy (-)- α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 101–102° i o skręcalności $[\alpha_D]^{20} = -53^\circ$,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian (β -dwuetyloamino)-etylowy o temperaturze topnienia chlorowodoru 132–134°,

(α -dwumetyloamino)-amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 77–78° i o temperaturze topnienia chlorowodoru 123–126°,

amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze topnienia 148–149°,

kwasy α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 101–103°,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian metylowy o temperaturze wrzenia 140–145° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg,

kwasy α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionohydroksamowy o temperaturze topnienia 145–146°,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-izomasłan metylowy o temperaturze wrzenia 150–155° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg,

kwasy α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-izomasłowy o temperaturze topnienia 142–144°,

hydrazyd kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 127–128°,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian 1-glicerynowy o temperaturze topnienia 170–175° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg,

β -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian 1-glicerynowy o temperaturze topnienia 50–52°,

sól sodowa kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 135–140°,

p-(1-cykloheksenylo)-fenylooctan etylowy,

amid kwasu α -[3-chloro(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 125–126°,

amid kwasu α -[4-(1-cykloheksenylo)-3-metylofenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 125–127°,

amid kwasu α -[4-(1-cykloheksenylo)-3-metoksyfenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 128–130°,

N-metyloamid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 118–120°,

α -[p-(6-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian metylowy,

N-(hydroksy-III.rz.-butylo)-amid kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 147–149°,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian III.rz.-butylowy o temperaturze wrzenia 160–165° pod ciśnieniem 0,06 mm Hg,

α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionian butylowy o temperaturze wrzenia 139–142° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg,

kwasy p-(3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 125°,

kwasy α -[p-(3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 127°,

kwasy α -[p-(3-hydroksy-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 142°,

kwasy p-(3-hydroksy-1-cykloheksenylo)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 148°,

kwasy p-(2-metylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 126°,

kwasy p-(4-metylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 134°,

kwasy α -[p-(2-metylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 124–125°,

kwasy α -[p-(2-etylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 120°,

kwasy α -[p-(6-metylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy,

kwasy α -[p-(2-oktylo-3-keto-1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 54–57°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylo-tłuszczowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik p-fenylenowy, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy, oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że w związku o wzorze 2, w którym Ph, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_0 oznacza odpowiadający rodnikowi R rodnik cykloalkilowy, który w położeniu -1 zawiera grupę hydroksylową a w położeniu -2 atom wodoru, odszczepia się wodę wprowadzając wiązanie podwójne w położeniach -1,2 i ewentualnie otrzymane estry lub amidy o wzorze 1 hydrolizuje się i/lub ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy i/lub otrzymane racematy rozdziela się na

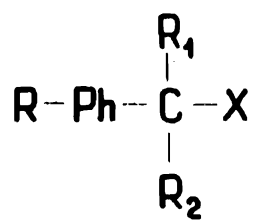
enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że kwas α -[p-(1-hydroksy-1-cykloheksylo)-fenylo]-propionowy poddaje się reakcji z kwasem solnym, otrzymując kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)-fenylo]-propionowy.

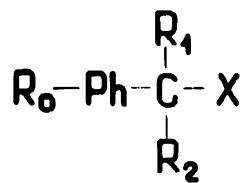
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenylenowy, a każdy z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aralkilowy lub aralkenylowy albo R_1 i R_2 razem tworzą rodnik alkilidenowy, oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że w związku o wzorze 2, w którym Ph, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_0 oznacza odpowiadający rodnikowi R rodnik cykloalkilowy, który w położeniu -1 zawiera atom wodoru a w położeniu -2 zawiera grupy hydroksylową, odszczepia się wodę wprowadzając wiązanie podwójne w położeniach -1,2, i ewentualnie otrzymane estry lub amidy o wzorze 1 hydrolizuje się, i/lub ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery, i/lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że α -[p-(2-hydroksy-1-cykloheptylo)-fenylo]-propionian metylowy poddaje się reakcji z kwasem solnym, otrzymując kwas α -[p-(1-cykloheptenylo)-fenylo]-propionowy.

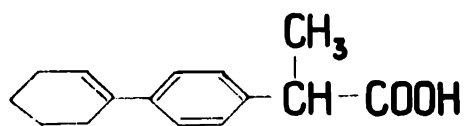
5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów α -fenylołuszczykowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową, R oznacza rodnik 1-cykloalkenylowy, Ph oznacza rodnik o- lub p-fenylenowy, a R_1 i R_2 razem tworzą dwuwartościowy aralifatyczny rodnik węglowodorowy, oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że w związku o wzorze 2, w którym Ph, R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie a R_0 oznacza odpowiadający rodnikowi R rodnik cykloalkilowy, który przy jednym z atomów węgla w położeniach -1,2 zawiera atom wodoru, a przy drugim grupę hydroksylową, odszczepia się wodę wprowadzając wiązanie podwójne w położeniach -1,2 i ewentualnie otrzymane estry lub amidy o wzorze 1 hydrolizuje się, i/lub ewentualnie otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racemiczne) rozszczepia się na czyste racematy, i/lub otrzymane sole przekształca się w wolne związki lub otrzymane wolne związki przekształca się w ich sole.



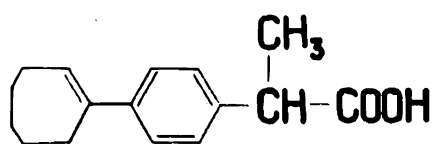
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4