



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208145

(11) (B2)

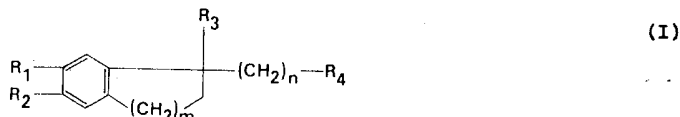
(51) Int. Cl.³
C 07 C 63/337

- (22) Přihlášeno 14 02 75
(21) (PV 6226-77)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 02 74
(2094/74) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 15 05 84

- (72) Autor vynálezu HAAS GEORGES dr. a ROSSI ALBERTO dr., OBERWIL (ŠVÝCARSKO)
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG., BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby nových substituovaných benzocykloalkenylkarboxylových kyselin a popřípadě jejich esterů nebo amidů

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných benzocykloalkenylkarboxylových kyselin a popřípadě jejich esterů a amidů obecného vzorce I,



kde

jeden z obou zbytků

R_1 a R_2 znamená furoylový nebo thenoylový zbytek nebo benzoylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a

druhý znamená vodík, hydroxy skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

R_3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená karboxy skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou, N-mono- nebo N,N-dialkyln-karbamoylovou skupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

m znamená 1 nebo 2 a

n znamená 0 nebo 1,

ve volné formě nebo ve formě jejich solí.

Acylovým zbytkem R_1 nebo R_2 je zvláště benzoylová skupina, která je popřípadě několikrát nebo především jednou substituována alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například metoxykupinou a/nebo halogenem, například chlorem, bromem nebo fluorem nebo nesubstituovaná thenoylová skupina.

Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku má například přímý nebo rozvětvený řetězec, stejně jako je vázaný v libovolné poloze. Příkladem alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, vázaným stejně v libovolné poloze, je n-butyl, sek.-butyl, isobutyl nebo terc.butyl, isopropyl, propyl, etyl nebo metyl.

Alkanoyloxykupinou s 2 až 4 atomy uhlíku je například butyryloxy-, propionyloxy- a acetoxykupina.

Alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například n-butoxy-, sek.butoxy-, isobutoxy- nebo terc.butoxy-, isopropoxy-, propoxy-, etoxy- nebo metoxykupina.

Hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například monohydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž hydroxylová skupina je s výhodou v poloze alfa. Jako příklad se uvádí především hydroxymetylová skupina.

Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části obsahuje jako alkoxylovou část například jednu z isomerních butoxy-, isopropoxy-, propoxy-, etoxy- nebo metoxykupin.

N-Monoalkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části obsahuje jako aminoskupinu s výhodou nižší alkoxykupinou nebo nižší mono- nebo dialkylaminoskupinou substituovanou alkylaminoskupinou s 1 až 4, zvláště 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a 2 až 4, zvláště 2 atomy uhlíku v alkylénové části. Nesubstituovaná nižší alkylaminoskupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahuje například 1 až 7, zvláště 1 až 4 atomy uhlíku. Jako sekundární aminoskupiny se jmenují dimethylaminoethylaminoskupina, diethylaminoethylaminoskupina, butylaminoskupina, isopropylaminoskupina, propylaminoskupina, etylaminoskupina nebo metylaminoskupina.

N,N-Dialkylkarbamoylová skupina, vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části obsahuje na aminoskupině dva stejné nebo různé alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku; jde zvláště o dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, etylmethylaminoskupinu nebo dipropylaminoskupinu.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, především antipyretický a protizánětlivý účinek. Například vykazují při zkoušce horečky vyvolané kvasinkami při orálním podání v dávce od 3 do 30 mg/kg na kryse zřejmý antipyretický účinek, stejně jako při zkoušce na kaolinový edem po orálním podání v dávce 3 až 100 mg/kg zřetelný protizánětlivý účinek.

Protizánětlivý účinek je zvláště význačný u těchto sloučenin podle vynálezu:

metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové,
kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové,
kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové,
metylesteru kyseliny 1-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové a

etylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové,

které vždy mají účinnou dávku ED_{30-40} 3 mg/kg p. o. nebo nižší. Tyto sloučeniny jsou také srovnatelně málo toxické.

Sloučeniny podle vynálezu mají dále pozoruhodný účinek snižující sérumlipid, zvláště metylester kyseliny 5-(p-toluoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové a metylester kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové,

které u krys po orálním podání vždy 10 mg/kg p. o. snižují hladinu sérumtriglyceridů o 21 nebo 27 % a hladinu sérumcholesterolu o 24 až 36 %.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, především jako antiflogistika, popřípadě antirheumatika, antipyretika a mírná analgetika.

Vynález se především týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, kde jeden z obou zbytků R_1 a R_2 znamená benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a druhý znamená vodík, hydroxy skupinu, alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxy skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu, která jako aminoskupinu obsahuje mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2.

Obzvláště se vynález týká způsobu výroby:

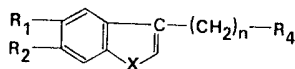
sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě metylem, metoxy skupinou a/nebo chlorem substituovanou benzoylovou skupinu a druhý znamená vodík nebo hydroxy skupinu, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxy skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako metoxy- nebo etoxykarbonylovou skupinu, nebo karbamoylovou skupinu, n je 0 nebo 1 a m je 1;

sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako metoxy skupinou nebo metylem, nebo halogenem, jako chlorem, jednonásobně substituovanou benzoylovou skupinu a druhý znamená hydroxy skupinu, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxy skupinu nebo alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, n je 0 a m je 1.

Zejména se vynález týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, které se zmiňují v příkladech.

Nové sloučeniny se mohou vyrábět podle metod o sobě známých.

Nové sloučeniny se způsobem podle vynálezu vyrábějí tak, že se ve sloučenině obecného vzorce II



(II)

nebo obecného vzorce IIa,



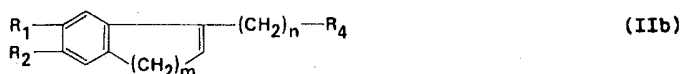
kde

X znamená skupinu $-(CH_2)_m$ nebo $-CH=CH-$ a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n a m mají uvedený význam,

redukuje dvojná vazba nebo dvojně vazby v poloze alfa, beta nebo beta, gama a/nebo popřípadě ve zbytku X, a je-li zapotřebí, ve sloučenině obecného vzorce I se alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, značící R_1 nebo R_2 , převede současně nebo dodatečně na hydroxyskupinu a/nebo pokud je zapotřebí, hydroxyskupina R_1 nebo R_2 se eterifikuje na alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo esterifikuje na alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a/nebo se popřípadě ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, tato skupina převede na karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo na jinou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo kde R_4 představuje karboxyskupinu, tato skupina se převede na alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo na karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde R_4 představuje karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, tato skupina se převede na karboxyskupinu a/nebo, pokud je zapotřebí, se získaná isomerní směs rozdělí na čisté isomery a/nebo se získaný racemát rozdělí na optické antipody a/nebo se popřípadě získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo se získaná volná sloučenina se solitvornými vlastnostmi převede na sůl.

Například se může postupovat tak, že se ve sloučenině obecného vzorce IIb,



kde

R_1 , R_2 , R_4 , n a m mají uvedené významy, redukuje dvojná vazba v poloze alfa, beta na $(CH_2)_n-R_4$.

Redukce se může provádět obvyklým způsobem, například katalytickou hydrogenací, přičemž se nechá působit v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například katalyzátoru na bázi paládía, platiny nebo niklu, jako paládía na uhlí nebo na uhlíčitěnanu vápenatém nebo kysličníku platiny nebo Raneyova niklu, katalyticky aktivovaný vodík až do pohlčení přibližně stechiometricky potřebného množství, s výhodou při zvýšeném tlaku vodíku a normální nebo zvláště zvýšené teplotě, přednostně v organickém rozpouštědle netečném za hydrogenačních podmínek, jako je například etanol, metanol, kyselina octová nebo dioxan. V úvahu přichází zvláště přetlak až do 15,0 MPa a teploty mezi teplotou místnosti a přibližně 150 °C.

Zvláště za přítomnosti atomů halogenu je výhodná dále také hydrogenace v přítomnosti kysličníku platiny, například v etanolu, metanolu nebo s výhodou v kyselině octové a při normálních nebo nejvýše mírně zvýšených teplotách a tlacích.

V získaných sloučeninách se mohou v rozsahu vymezeného významu konečné látky zavádět, obměňovat nebo odštěpovat substituenty.

Tak se například může navzájem převést karboxy skupina, alkoxykarbonylová skupina s 2 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylová skupina a N-mono- a N,N-dialkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Tak se karboxy skupina může esterifikovat reakcí s alkoholem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jeho reaktivním derivátem, jako esterem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanové části nebo esterem minerální nebo sulfonové kyseliny, například esterem kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, benzensulfonové, toluensulfonové nebo metansulfonové s alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenem s 2 až 7 atomy uhlíku, na alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.

Reakce s alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku se může provádět obvyklým způsobem, s výhodou v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako protické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, kyseliny sírové, fosforečné, borité, benzensulfonové a/nebo toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortrifluoridéterátu, v netečném rozpouštědle, zvláště v přebytku použitého alkanolu, a je-li třeba v přítomnosti činidla vážícího vodu a/nebo destilačním, například azeotropickým odstraňováním reakční vody a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s reaktivním derivátem alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku se může provádět obvyklým způsobem, přičemž se vychází z esteru kyseliny karboxylové nebo uhličitě, například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako jmenovaného svrchu, v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například v dietyléteru nebo tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například v trichloreтанu, tetrachloreтанu, chloroformu, chloridu uhličitém nebo metylenchloridu, nebo v přebytku použitého derivátu alkanolem nebo odpovídajícího alkanolu, přičemž, je-li to žádoucí, například za azeotropického oddestilování reakční vody. Vychází-li se z esteru minerální kyseliny nebo sulfonové kyseliny, tak použije se kyseliny, která se má esterifikovat, s výhodou ve formě solí, například solí sodných nebo draselných, a je-li třeba, pracuje se v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, jako anorganické zásady, například uhličitanu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo terciární organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, v netečném rozpouštědle, jako v jedné z výše uvedených terciárních dusíkatých bází, nebo v polárním rozpouštědle, například v tris(dimetylamidu) kyseliny fosforečné a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s alkenem s 2 až 7 atomy uhlíku se může provádět například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například Lewisovy kyseliny, jako například fluoridu boritého, kyseliny sulfonové, jako například kyseliny benzensulfonové, toluensulfonové, metansulfonové, nebo především bazického katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, s výhodou v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například v dietyléteru nebo tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například alkanu, benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například tetrachloreтанu, trichloreтанu, chloroformu, metylenchloridu nebo chloridu uhličitém.

Karboxy skupina se může dále převést reakcí s amoniakem nebo N-mono- nebo N,N-dialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku, obvyklým způsobem, například dehydratací intermediálně vzniklé amoniové soli, například azeotropickou destilací s benzenem nebo s toluenem nebo suchým zahříváním na karbamoylovou skupinu, která je popřípadě N-mono- nebo N,N-dialkylovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Svrchu popsané přeměny volné karboxy skupiny R_4 na její ester nebo amid se mohou provádět také tak, že se získaná kyselina obecného vzorce I nejprve obvyklým způsobem převede na reaktivní derivát, například pomocí halogenidu fosforu nebo síry, jako chloridu nebo bromidu fosforitého, chloridu fosforečného nebo thionylchloridu na halogenid kyseliny nebo reakcí se shora uvedenými alkoholy nebo aminy na reaktivní ester, to znamená na ester

se strukturami přitahujícími elektrony, jako je ester odvozený od fenolu, thiofenolu, p-nitrofenolu nebo kyanmetylalkoholu, nebo na reaktivní amid, například na amid odvozený od imidazolu nebo 3,5-dimethylpyrazolu, a získaný reaktivní derivát se potom obvyklým způsobem, například dále popsaným způsobem pro reesterifikaci, reamidaci, popřípadě vzájemnou přeměnou alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 8 atomy uhlíku a karbamoylové skupiny, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku, amoniakem nebo N-mono- nebo N,N-dialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Alkoxykarbonylová skupina s 2 až 8 atomy uhlíku se může převádět obvyklým způsobem, například hydrolýzou v přítomnosti katalyzátoru, jako například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, nebo silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo karboxylové kyseliny, například kyseliny octové, na karboxyskupinu nebo například reakcí s amoniakem nebo N-mono- nebo N,N-dialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku na odpovídající karboxyskupinu ve formě amidu.

Alkoxykarbonylová skupina s 2 až 8 atomy uhlíku se dále může reesterifikovat obvyklým způsobem, například reakcí s kovovou solí, jako se sodnou nebo draselnou solí jiného alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo s ním samotným v přítomnosti katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného nebo silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo karboxylové kyseliny, například kyseliny octové, benzensulfonové nebo toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortrifluoridéterátu, na jinou alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku.

Karbamoylová skupina, která je popřípadě substituovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, se může přeměnit obvyklým způsobem, například hydrolýzou v přítomnosti katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, nebo silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, na karboxyskupinu.

V získaných sloučeninách se může dále navzájem přeměnit hydroxyskupina, alkanoyloxykupina s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu R_1 nebo R_2 .

Tak se například může hydroxyskupina esterifikovat reakcí s výhodně funkčně obměněnou alkankarboxylovou kyselinou s 2 až 4 atomy uhlíku v alkanové části na alkaloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo esterifikovat reakcí s alkylačním činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku na alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Funkčně obměněná alkankarboxylová kyselina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části je například anhydrid karboxylové kyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku, chlorid nebo bromid alkan-karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkylketen s 2 až 4 atomy uhlíku, reaktivní ester alkankyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku, to znamená ester se strukturou přitahující elektrony, například fenylester, (p-nitro)fenylester nebo kyanmetylesteralkankarboxylové kyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku v alkanové části nebo N-alkanoylimidazol nebo -3,5-dimethylpyrazol s 2 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části.

Esterifikační činidla jsou například reaktivní esterifikované alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku esterifikované minerální kyselinou, například kyselinou jodovodíkovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, nebo organickými sulfonovými kyselinami, například kyselinou p-toluensulfonovou, p-brombenzensulfonovou, metansulfonovou, etansulfonovou nebo etensulfonovou nebo fluorsulfonovou, jakož i diazoalkan s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako alky-

lační činidla s 1 až 4 atomy uhlíku se jmenují například alkylchloridy, alkyljodidy, alkylbromidy, vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, například metyljodid, dialkylsulfáty s 1 až 4 atomy uhlíku, například dimethylsulfát nebo diethylsulfát nebo metylfluorsulfonát, alkylsulfonáty, jako alkylsulfonáty s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylsulfonát, p-toluensulfonát, p-brombenzensulfonát, metansulfonát nebo etanolsulfonát, jakož i diazometan.

Reakce se svrchu jmenovanými funkčně obměněnými alkankyselinami s 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, se může provádět obvyklým způsobem, reakce s diazoalkany s 1 až 4 atomy uhlíku v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například v diethyléteru nebo reakce reaktivně esterifikovaných alkanolů s 1 až 4 atomy uhlíku, například v přítomnosti bazických kondenzačních prostředků, jako anorganické zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo terciární nebo kvartérní dusíkaté báze, například pyridinu, alfa-pikolinu, chinolinu, triethylaminu nebo tetraethylamoniumhydroxidu nebo benzyltriethylamoniumhydroxidu a/nebo rozpouštědla obvyklého pro tuto reakci, a také se může použít přebytku použitého anhydridu nebo chloridu alkankyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku nebo pro eterifikaci, například používaného alkylhalogenidu nebo alkylsulfátu s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo jako bazického kondenzačního činidla používané terciární dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, s výhodou při zvýšené teplotě. Zvláště se doporučuje metylace pomocí metyljodidu v amylalkoholu v přítomnosti uhličitanu draselného při teplotě varu, stejně jako acylace pomocí hydridu alkanové kyseliny při 50 až 150 °C nebo pomocí alkanoylchloridu v pyridinu nebo pyridinu a triethylaminu při teplotách mezi -20 a ± 100 °C.

Naopak se také alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo především alkanoyloxykupiny s 2 až 4 atomy uhlíku mohou přeměnit, například hydrolýzou, na hydroxykupinu. Tato přeměna se může provádět obvyklým způsobem. Přeměna alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku na hydroxykupinu se však také může provádět se shora popsanou reakcí výchozích látek obecného vzorce II, které obsahují alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu R_1' nebo R_2' . Drastickými reakčními podmínkami, například při použití chloridu hlinitého jako katalyzátoru, se získají vedle nebo místo konečných látek obecného vzorce I, kde R_1 nebo R_2 znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, také odpovídající sloučeniny, ve kterých jako R_1 nebo R_2 je hydroxykupina.

Shora uvedené reakce se mohou provádět popřípadě současně nebo postupně a v libovolném pořadí.

Jmenované reakce se provádějí obvyklým způsobem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti ředidla, kondenzačního prostředku a/nebo katalytického prostředku, při snížené, normální nebo zvýšené teplotě, popřípadě v uzavřené nádobě.

Podle výrobních podmínek a výchozích látek se získají popřípadě konečné látky, které mohou vytvářet soli ve volné formě nebo ve formě svých solí, které lze přeměnit navzájem obvyklým způsobem nebo přeměnit na jiné soli. Získají se tak kyselé konečné látky, jako kyseliny karboxylové nebo hydroxamové, ve volné formě nebo ve formě svých solí s bázemi. Získané volné kyselé sloučeniny se mohou obvyklým způsobem, například reakcí s odpovídajícími bazickými prostředky, převést s bázemi na soli, například soli s organickými aminy nebo kovové soli. Jako kovové soli přicházejí v úvahu především soli alkalických kovů a soli kovů žíravých zemin, jako sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli. Ze solí lze uvolnit volné kyseliny obvyklým způsobem, například reakcí s kyselými prostředky. Rovněž tak se získají bazické sloučeniny ve volné formě reakcí jejich solí s kyselinami. Získané soli s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem, například s alkáliemi nebo iontoměničem, převést na volné sloučeniny. Z nich lze získat soli reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, obzvláště takovými, které jsou vhodné pro tvorbu terapeuticky použitelných solí.

Z takových kyselin se jako příklady jmenují: kyseliny halogenvodíkové, sírové, fosforečné, kyselina dusičná, chloristá, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, metansulfonová, etansulfonová, hydroxyetansulfonová, etylensulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanilová, methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

Tyto a jiné soli se mohou používat také k čištění nových sloučenin, například jestliže se volné sloučeniny převedou na své soli, tyto soli se izolují a opět se převedou na volné sloučeniny. Následkem těsných vztahů mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí nutno rozumět v předcházejícím i následujícím textu pod volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli.

Vynález se týká také takových forem provedení postupu, podle kterých se výchozí látka použije ve formě soli a/nebo racemátu, popřípadě antipodů, nebo se tvoří zvláště za reakčních podmínek.

Nové sloučeniny mohou být, vždy podle volby výchozích látek a pracovního postupu, ve formě jednoho nebo několika možných stereoisomerů, například s ohledem na polohu R_1 a R_2 (polohová isomerie) nebo jako jejich směsi, a vždy podle počtu asymetrických atomů uhlíku jako čisté optické isomery, například optické antipody, nebo jako isomerní směsi, jako racemáty, diastereomerní nebo racemické směsi.

Získané stereoisomerní směsi, jako diastereomerní směsi nebo směsi s polohovou isomerií a/nebo racemické směsi, se mohou na základě fyzikálněchemických rozdílností složek dělit známým způsobem na čisté isomery, jako polohové isomery, nebo diastereomery nebo racemáty, například chromatografií a/nebo frakční krystalizací.

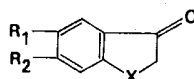
Získané racemáty lze rozštěpit známými metodami na optické antipody, například rekrytalizací z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí konečné látky s některou opticky aktivní kyselinou, popřípadě bází, která tvoří racemické soli, a oddělením tímto způsobem získaných solí, například na základě jejich různé rozpustnosti na diastereomery, ze kterých se mohou uvolnit antipody působením vhodného prostředku. Zvláště vhodné opticky aktivní kyseliny jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové nebo chinové. S výhodou se izoluje účinnější z obou antipodů.

Výhodně opticky aktivní báze jsou například brucin, strychnin, morfin, metylamin nebo alfa-fenyletylamin nebo jejich kvartérní amoniové báze. S výhodou se izoluje účinnější, popřípadě méně toxický z obou antipodů.

Účelně se používají pro provedení reakcí podle vynálezu takové výchozí látky, které vedou ke skupinám konečných látek zpočátku zvláště zmíněným a zvláště ke speciálně popsaným nebo zdůrazněným konečným látkám.

Výchozí látky jsou známe nebo se mohou, v případě, že jsou nové, vyrobit metodami o sobě známými.

Výchozí látky obecných vzorců II, IIa a IIb, kde n je 1, se mohou například vyrobit reakcí sloučeniny obecného vzorce V,

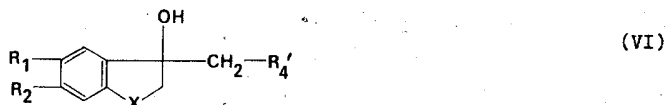


(V)

kde

R_1 , R_2 a X mají shora uvedený význam,

s esterem alfa-zinekooctové kyseliny a odštěpením vody, například zpracováním s kyselinou, jako působením kyseliny p-toluensulfonové v benzenu, z primární vzniklé hydroxysloučeniny obecného vzorce VI,



kde

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a

R_4' představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, a podle potřeby hydrolýzou a/nebo amidací získaného esteru. Sloučeniny obecného vzorce V se mohou získat reakcí sloučeniny obecného vzorce VII,



kde

R_0 znamená vodík, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

se sloučeninou obecného vzorce



kde

R znamená thenoylovou skupinu, nebo benzoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykem s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem.

Výchozí látky obecných vzorců II a IIb, kde X znamená metylenovou skupinu, m znamená 1 a n značí 0, se mohou například vyrobit, když se sloučenina obecného vzorce VIII,



kde

R_0 a R_4 mají shora uvedený význam,

nechá reagovat v přítomnosti chloridu hlinitého se sloučeninou obecného vzorce



kde

R má shora uvedený význam.

1-Oxoskupina se redukuje obvyklým způsobem, například natriumborohydridem a ze získané hydroxysloučeniny se obvyklým způsobem odštěpí voda při přesmyku allylu.

Farmakologicky použitelné sloučeniny podle vynálezu se mohou používat pro výrobu farmaceutických přípravků, například pro ošetření horečky, reumatických onemocnění, infekčních stavů zánícení a/nebo středně těžkých stavů bolesti, které obsahují působivé množ-

stíví účinné látky společně nebo ve směsi s anorganickými nebo organickými, pevnými nebo kapalnými, farmaceuticky použitelnými nosiči, které jsou vhodné pro enterální, například orální, parenterální nebo topikální podání. S výhodou se používají tablety nebo želatinové kapsle, které mají účinnou látku společně se zředovadly, jako je například laktóza, dextróza, sacharóza, manitol, sorbitol, celulóza a/nebo glycin a skluznými látkami, jako je infusoriová hlinka, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyetylen glykol; tablety obsahují rovněž pojivo, jako je křemičitan hořečnatý, škroby, jako kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo marantový škrob, želatina, tragant, metylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon, a jestliže je to žádoucí, látku podporující rozrušení tablety, jako škroby, agar, kyselinu alginovou nebo její soli, jako natriumalginát, enzymy, pojiva a/nebo šumivé směsi nebo absorpční prostředky, barviva, ochucovadla a sladiva. Injekční přípravky jsou s výhodou isotonické vodné roztoky nebo suspenze, čípky nebo masti jsou v první řadě mastné emulze nebo suspenze.

Farmakologické přípravky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako prostředky pro konzervaci a stabilizaci, smáčedla a/nebo emulgátory, prostředky podporující rozpouštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Tyto farmaceutické přípravky, které pokud je žádoucí, mohou obsahovat další farmaceuticky hodnotné látky, se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulačních nebo dražírovacích postupů a obsahují přibližně od 0,1 až do 75 %, zvláště asi od 1 do 50 % účinné látky. Doporučená dávka na den pro přibližně 75 kg teplokrevného jedince činí 25 až 250 mg.

Vynález je blíže popsán v následujících příkladech. Teploty se uvádějí ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

K roztoku 3 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxi-1-indan-1-karboxylové ve 30 ml metylacetátu se přidá 0,5 g paládia (0,5% na uhlí) a hydrogenuje se až do pohlcení 1 ekvivalentu vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu do sucha. Chromatografií odparku na 140 g silikagelu s metylenchloridem jako elučním činidlem a frakcionovanou krystalizací z éteru a petroléru se dostane metylester kyseliny 5-benzoyl-6-metoxiindan-1-karboxylové o bodu tání 108 až 110°.

Výchozí látka se může vyrobit například takto:

K roztoku 6,48 g metylesteru kyseliny 3-oxo-5-benzoyl-6-metoxiindan-1-karboxylové (lze získat například reakcí metylesteru kyseliny 3-oxo-6-metoxiindan-1-karboxylové s benzoylchloridem v přítomnosti chloridu hlinitého; bod tání: 125 až 126°, z éteru a petroléru) ve 100 ml metanolu se přidá za míchání při 5° po částech 250 mg natriumborohydridu. Potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a dále míchá 3 hodiny. Poté se vylíje na 100 g ledu, přidá 5 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a dvakrát extrahuje vždy 100 ml metylenchloridu. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová diastereomerní směs metylesteru kyseliny 3-hydroxy-5-benzoyl-6-metoxiindan-1-karboxylové, získané v odparku jako nazelenalý olej, se rozpustí v 60 ml kyseliny octové, přidá se 60 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a zahřívá na teplotu zpětného toku 5 minut. Potom se nechá ochladit na teplotu místnosti, přidá se 200 ml ledové vody a dvakrát extrahuje vždy 100 ml metylenchloridu. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Chromatografií odparku na 150 g silikagelu s metylenchloridem jako elučním činidlem a potom krystalizací ze směsi metylenchloridu, éteru a petroléru se dostane metylester kyseliny 5-benzoyl-6-metoxi-1-inden-1-karboxylové o bodu tání 173 až 175° (nažloutlé krystaly).

P ř í k l a d 2

K roztoku 4,7 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxiyindan-1-karboxylové v 50 ml metanolu se přidá 20 ml 2 N hydroxidu sodného a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu zpětného toku. Potom se odpaří ve vakuu do sucha a odparek se rozdělí mezi 100 ml 2 N kyseliny solné a třikrát 100 ml metylenchloridu. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší síranem sodným, zpracuje se s aktivním uhlím a odpaří se ve vakuu. Z odparku krystalizuje s etanolem a petroléterem kyselina 5-benzoyl-5-metoxiyindan-1-karboxylová o bodu tání 126 až 128°.

P ř í k l a d 3

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 a 2, se mohou dále vyrobit tyto sloučeniny:

metylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 89 až 91°,
 kyselina 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 185 až 187°,
 metylester kyseliny 5-(p-toluyyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 74 až 76°,
 kyselina 5-(p-toluyyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 186 až 188°,
 metylester kyseliny 5-(p-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 96 až 98°,
 kyselina 5-(p-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 187 až 189°,
 metylester kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxiyindan-1-karboxylové,
 metylester kyseliny 5-thenoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 111 až 113°,
 kyselina 5-thenoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 183 až 184°,
 metylester kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 78 až 80°,
 kyselina 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 188 až 190°,
 metylester kyseliny 6-benzoylindan-1-karboxylové, bod varu 165 až 170°/6,7 Pa,
 kyselina 6-benzoylindan-1-karboxylová, bod varu 200°/5,3 Pa,
 metylester kyseliny 5-benzoylindan-1-octové,
 metylester kyseliny 6-benzoylindan-1-octové,
 kyselina 5-benzoylindan-1-octová,
 kyselina 6-benzoylindan-1-octová,
 kyselina 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octová, bod tání 148 až 150°,
 etylester kyseliny 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyloctové, bod varu 190°/5,3 Pa,
 kyselina 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyloctová, bod tání 118 až 120°,
 metylester kyseliny 6-benzoyl-5-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 90 až 92°,
 kyselina 6-benzoyl-5-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 135 až 137°,
 metylester kyseliny 5-furoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 100 až 102°,
 metylester kyseliny 5-(2,6-dichlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 130 až 133°,
 kyselina 5-(2,6-dichlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 233 až 235°,
 metylester kyseliny 5-(m-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 75 až 77°,
 kyselina 5-(m-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 159 až 161°,
 metylester kyseliny 5-(o-fluorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 97 až 98°,
 metylester kyseliny 5-(o-metylbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 60 až 61°,
 kyselina 5-(o-metylbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 169 až 170°.

metylester kyseliny 5-benzoylindan-1-karboxylové, IČ-spektrum 1 660 a 1 730 cm^{-1} (v CH_2Cl_2),
kyselina 5-benzoylindan-1-karboxylová, bod tání 125 až 127°,

N-metylamid kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 183 až 185°,

N-etylamid kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 187 až 189°,

metylester kyseliny 6-benzoyl-5-metoxindan-1-karboxylové, bod tání 94 až 96° a

N-(p-chlorfenyl)amid kyseliny 5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové, bod tání 229 až 231°.

P ř í k l a d 4

Roztok 12 g kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve 100 ml n-butanolu a 8 kapek koncentrované kyseliny sírové se vaří 6 hodin v bezvodé atmosféře při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu asi na 20 ml a odpařený zbytek se rozdělí mezi třikrát 100 ml metylenchloridu a třikrát 100 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Z odparku krystalizuje v etanolu a petroléteru za studena n-butylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve formě žlutých destiček o bodu tání 43 až 44°.

P ř í k l a d 5

Analogicky jako v příkladu 3 se získá, jestliže se vychází z 12 g kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové a kyselinou sírovou okyseleného etanolu, etylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve formě žlutých destiček o bodu tání 83 až 84°.

P ř í k l a d 5a

K roztoku 3,0 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve 20 ml absolutního dimethylsulfoxidu se přidá 0,45 g paraformaldehydu a 0,4 ml benzyltrimetylamoniuhydroxidu (40% v metanolu) a míchá se s vyloučením vlhkosti 3 hodiny při 80°. Potom se nechá ochladit na teplotu místnosti, reakční směs se smísí se 100 g ledu, kyselinou octovou se upraví na pH 7 a třikrát se extrahuje vždy 50 ml éteru. Organické fáze se spojí, promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu do sucha. Získá se metylester kyseliny 1-hydroxymetyl-5-benzoyl-5-hydroxyindan-1-karboxylové ve formě žlutavého oleje (IČ-spektrum, v CH_2Cl_2 : ν_{OH} : 3 600 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1 725 cm^{-1}).

P ř í k l a d 6

Roztok 2,8 g metylesteru kyseliny 1-hydroxymetyl-5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové v 12 ml 2 N hydroxidu sodného a 50 ml metanolu se 5 hodin zahřívá při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu na objem asi 10 ml a odpařený zbytek se rozdělí mezi dvakrát 50 ml vody a 50 ml éteru. Vodné fáze se spojí, okyselí se koncentrovanou kyselinou solnou na pH 1 a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml éteru. Organické extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu do sucha. Chromatografie odparku na 100 g silikagelu s éterem jako elučním činidlem, poskytuje čistou kyselinu 1-hydroxymetyl-5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylovou ve formě žlutých krystalů o bodu tání 104 až 110°.

P ř í k l a d 7

Při teplotě 15 až 20° za vyloučení vlhkosti se zavádí do roztoku 27 g surového chloridu kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxindan-1-karboxylové ve 200 ml bezvodého benzenu až do nasycení vysušený amoniak. Reakční roztok se potom odpaří ve vakuu do sucha a odparek se roz-

dělí mezi 200 ml vody a třikrát 200 ml metylenchloridu. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Frakční krystalizací odpar-ku z horkého dimethylformamidu a vody se získá amid kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové o bodu tání 205 až 207°.

Výchozí látka se může vyrobit takto:

Roztok 20 g kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve 200 ml acetanhydridu se zahřívá 4 hodiny při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu do sucha, odparek se přidá k 50 ml toluenu a odpaří se do sucha. Toto se opakuje ještě dvakrát. Získaná surová kyselina 5-benzoyl-6-acetoxyindan-1-karboxylová se přímo dále zpracovává.

K roztoku svrchu získaného surového produktu ve 200 ml bezvodého benzenu se přidá při 0° 20 ml oxalylchloridu a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti za vyloučení přístupu vody. Potom se odpaří ve vakuu do sucha. Pro úplné odstranění přebytkového oxalylchloridu se přidá 50 ml absolutního benzenu a odpaří se ve vakuu do sucha. Toto odpařování se dvakrát opakuje. V odparku zbývajícím surový chlorid kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxyindan-1-karboxylové se přímo dále zpracuje.

P ř í k l a d 8

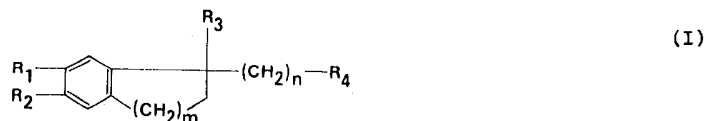
Roztok 1,4 g kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octové ve 300 ml absolutního metanolu se mísí s 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové a za vyloučení vody se zahřívá 8 hodin při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu na objem 5 ml a reakční směs se rozdělí mezi 20 ml vody a dvakrát 20 ml éteru. Organické fáze se spojí, promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Destilací odparku ve vysokém vakuu se získá ve frakci vroucí při 180°/5,3 Pa metylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octové jako žlutý olej o bodu varu 180 až 185°/5,3 Pa.

P ř í k l a d 9

K suspenzi 440 mg natriumhydridu (58% v minerálním oleji) v 6 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá pod dusíkovou atmosférou při 45° za míchání roztok 0,75 ml metyljodidu a potom během 30 minut roztok 2,36 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové v 6 ml absolutního tetrahydrofuranu přičemž nastane silný vývoj plynu. Po skončení přidávání se přidá ještě jednou 440 mg natriumhydridu (58% v minerálním oleji) a 1 ml metyljodidu a nechá se dále míchat 30 minut při 40°. Reakční směs se potom opatrně nalije na 50 g ledu a dvakrát se extrahuje, vždy 50 ml chloroformu. Organické fáze se spojí, po sobě promyjí studeným nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Chromatografie odparku na 30 g silikagelu s benzenem a etylacetátem v poměru 10:1 jako elučním činidlem poskytne jako bezbarvý olej metylester kyseliny 1-metyl-5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové (hmotové spektrum: $M^t = 324$), který lze dále charakterizovat zmýdelněním na kyselinu 1-metyl-5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylovou o bodu tání 135 až 137°.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových substituovaných benzocykloalkenylkarboxylových kyselin a popřípadě jejich esterů nebo amidů obecného vzorce I,



kde

jeden z obou zbytků

R_1 a R_2 znamená thenoylový zbytek nebo benzoylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a

druhý znamená vodík, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinu, nebo alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

R_3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená karboxykupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku,

m znamená 1 nebo 2 a

n znamená 0 nebo 1,

nebo soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



nebo obecného vzorce IIa,



kde

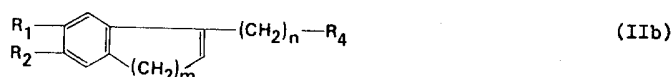
X znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_m$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$ a

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n a m mají uvedený význam,

redukuje dvojná vazba nebo dvojné vazby v poloze alfa, beta nebo beta, gama na R_4 a/nebo popřípadě ve zbytku X , a je-li zapotřebí ve sloučenině obecného vzorce I se alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxykupina s 2 až 4 atomy uhlíku, značící R_1 nebo R_2 , převede na hydroxykupinu a/nebo, pokud je zapotřebí, hydroxykupina R_1 nebo R_2 se eterifikuje na alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo esterifikuje na alkanoyloxylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, atom vodíku v poloze 1 indanového kruhového systému se nahradí alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku R_3 , ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, se tato skupina převede na karboxyskupinu nebo karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo na jinou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo kde R_4 představuje karboxyskupinu, tato skupina se převede na alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo kde R_4 představuje karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde R_4 představuje karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, tato skupina se převede na karboxyskupinu, získaná isomerní směs se rozdělí na čisté isomery a/nebo se získaný racemát rozštěpí na optické antipody a/nebo se popřípadě získaná sůl převede na volnou kyselinu nebo se získaná volná kyselina převede na sůl.

2. Způsob bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_4 , n , m mají význam uvedený v bodě 1 a R_3 znamená vodík, nebo soli solitvorných sloučenin, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIb,



kde

R_1 , R_2 , R_4 , m , n mají význam uvedený v bodě 1,

nebo ze soli této sloučeniny.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí reakcí s vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například paládía na uhlí.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se redukce provádí reakcí s vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například paládía na uhlí.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1, 2 a 3 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden z obou zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem substituovanou benzoylovou nebo thenoylovou skupinu a druhý znamená vodík nebo popřípadě alkanokarboxylovou kyselinou s 2 až 4 atomy esterifikovanou nebo alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku eterifikovanou hydroxyskupinu, R_3 znamená vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4 znamená karbamoylskupinu, popřípadě esterifikovanou alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo karbamoylovou skupinu, která je popřípadě jako aminoskupinou substituována N-mono- nebo N,N-dialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku a n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, IIa nebo IIb, kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, R , R_4 , m a n mají též shora uvedený význam a X má význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1, 2 a 3 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě metylen, metoxyskupinou a/nebo chlorem substituovanou benzoylovou skupinu nebo thenoylovou skupinu R a druhý znamená acetoxyskupinu nebo hydroxyskupinu, R_3 představuje vodík, R_4 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu, n značí 0 nebo 1 a m značí 1, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, IIa nebo IIb, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a druhý skupinu R a R , m a n mají shora uvedený význam, X představuje metylen a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu

s 2 až 4 atomy uhlíku odlišnou od acetoxyskupiny, se tato skupina převede na acetoxyskupinu nebo hydroxyskupinu a/nebo v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 má jiný význam než karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbamoylovou skupinu, se převede tato skupina na R_4 .

7. Způsob podle jednoho z bodů 2 a 4 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě metylem, metoxyskupinou a/nebo chlorem substituovanou benzoylovou skupinu nebo thenoylovou skupinu R a druhý znamená acetox-, metox-, etoxy- nebo hydroxyskupinu, R_3 představuje vodík, R_4 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n značí 0 a m značí 1, nebo solí takových sloučenin, které mají vlastnosti umožňující tvorbu solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce IIb, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a druhý skupinu R a R, m a n mají shora uvedený význam, R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 představuje alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku odlišnou od metoxy- nebo etoxyskupiny nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku odlišnou od acetoxyskupiny, se tato skupina převede na acetox-, metox-, etoxy- nebo hydroxyskupinu a/nebo v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 má jiný význam než karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na R_4 .

8. Způsob podle jednoho z bodů 1, 2 a 3 pro výrobu substituovaných derivátů kyseliny benzocykloalkenylkarboxylové obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená benzoylovou skupinu, popřípadě jednonásobně substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem, a druhý hydroxyskupinu, R_3 značí vodík, R_4 představuje karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n představuje 0 a m značí 1, a solí kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II nebo IIb, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 značí hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a druhý benzoylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem, R, m a n mají výše uvedený význam, X představuje metylen, R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 značí alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na hydroxyskupinu a/nebo v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 má jiný význam než karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, se tato skupina převede na R_4 .

9. Způsob podle jednoho z bodů 2 a 4 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové a jejich solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce IIb, kde R_1 značí hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_2 znamená benzoylovou skupinu, m značí 1, n značí 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině se alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku převede na hydroxyskupinu a skupina R_4 , která má jiný význam než karboxyskupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu, se převede na karboxyskupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu a podle potřeby se získaný metylester převede na volnou kyselinu.

10. Způsob podle jednoho z bodů 2 a 4 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové a jejich solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce IIb, kde R_1 značí hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_2 znamená o-chlorbenzoylovou skupinu, m značí 1, n značí 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině se alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku převede na hydroxyskupinu a skupina R_4 , která má jiný význam než karboxyskupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu, se

převeďte na karboxyskupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu a podle potřeby se získaný metylester převeďte na volnou kyselinu.

11. Způsob podle jednoho z bodů 2 a 4 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové nebo jejich solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená metoxyskupinu nebo hydroxyskupinu a R_2 představuje benzoylovou skupinu, m znamená 1, n značí 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a popřípadě se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_1 značí hydroxyskupinu, tato skupina převeďte na metoxyskupinu a skupina R_4 , která je odlišná od karboxyskupiny nebo metoxykarbonylové skupiny, se převeďte na karboxyskupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu a podle potřeby se získaný metylester převeďte na volnou kyselinu.