



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.07.70 (P. 203076)

Pierwszeństwo: 18.07.69 dla zastrz. 1, 6, 7,
11, 12, 13 Stany Zjedno-
czone Ameryki
12.09.69 dla zastrz. 2, 3, 9,
10 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1979

Int. Cl.²

C07D 209/48

C07D 217/20

C07C 101/447

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym A=N oznacza grupę 2-izindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadują z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową. Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfluorometyłową, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują szczególnie wybitne działanie przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgrzybicze i można je w prosty sposób przeprowadzać w odpowiednie farmakologicznie czynne związki.

Określenie „nisko” lub „niższy” stosowane przed lub po rodnikach organicznych, grupach lub związkach oznacza, że tak określone rodniki organiczne, grupy lub związki zawierają korzystnie do 7, zwłaszcza do 4 atomów węgla.

Niższą grupą alkilową jest na przykład grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rzęd. butylowa, III-rzęd. butylowa, n-pentylowa, izopentylowa, neopentylowa,

2

wa, n-heksylowa, izohexylowa, n-heptyłowa albo izoheptyłowa.

Grupa cykloalkilowa zawiera korzystnie 3—7 atomów węgla w pierścieniu i ewentualnie może być podstawiona nie więcej jak 4 niższymi grupami alkilowymi. Grupami takimi są na przykład grupy: cyklopropylowa, cyklobutyłowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa lub cykloheptyłowa, które mogą zawierać do 4, korzystnie 1 lub 2 niższe grupy alkilowe, a zwłaszcza grupy metylowe.

Resztą cykloalkilo-niskoalkilową jest jedna z poprzednio wymienionych grup, zawierająca niższą grupę alkilową, korzystnie o co najwyżej 4 atomach węgla, związaną w dowolnym położeniu, korzystnie przy końcowym atomie węgla, z jedną z wymienionych grup cykloalkilowych; takimi resztami są na przykład grupy cyklopropylometyłowa lub 2-cyklopentylometyłowa.

Reszta fenylenowa Ph związana z grupą A=N w położeniu -2, korzystnie w położeniu 3, a zwłaszcza w położeniu 4, może ewentualnie zawierać w pozostałych położeniach jeden lub kilka, korzystnie 1 lub 2, jednakowe lub różne podstawniki, na przykład jak niższe grupy alkilowe, takie jak uprzednio wymienione, niższe grupy alkoksylowe, na przykład metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa lub izobutoksylowa, niższe grupy alkilomerkaptanowe, na przykład grupy metylomerkaptanowe lub etylomerkaptanowe, albo atomy chlorowca, na przy-

kład fluoru, bromu lub jodu albo grupy trójfłorometylowe. Reszta Ph oznacza w szczególności grupy 1,3- lub 1,4-fenylenowe, (niskoalkilo)-1,3- lub 1,4-fenylenowe, (niskoalkoksy)-1,3- lub -1,4-fenylenowe, (jedno lub dwuchlorowco)-1,3- lub 1,4-fenylenowe albo (trójfłorometylo)-1,3- lub -1,4-fenylenowe.

Funkcyjnymi pochodnymi kwasów o wzorze 1 są zwłaszcza mające zastosowanie w farmacji nietoksyczne pochodne tych kwasów, korzystnie ich estry, na przykład niższe estry alkilowe.

Dalszymi funkcyjnymi pochodnymi są także N-tlenki albo niskoalkilowe lub arylniskoalkilowe czwartorzędowe sole amoniowe, w których aryl przedstawia korzystnie ewentualnie podstawioną resztę fenyłową jak na przykład reszta Ph oraz sole amonowe lub sole metali, jak również sole addycyjne z kwasami.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 705 869 znane są pochodne kwasów α -fenyloalkanokarboksyłowych, w których rodnik fenyłowy podstawiony jest monocykliczną grupą pirolową. Związki te wykazują działanie przeciwwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają lepsze własności przeciwwzapalne, a ponadto wykazują działanie przeciwgrzybicze.

Własności farmakologiczne, zwłaszcza przeciwwzapalne, można wykazać w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych, korzystnie ssakach, jak myszy, szczury i świnki morskie, dalej w badaniach *in vitro*. Na przykład w opisanym przez Wintera et al., *Proc. Soc. Expl. Biol. a. Med.*, Bd 111, s. 544 (1962) metodzie doświadczalnej badania własności przeciwwzapalnych, stosowano związki wytwarzane sposobem według wynalazku w postaci roztworów wodnych lub zawiesin, zawierających na przykład karboksymetylocelulozę albo glikol polietylenowy jako środki ułatwiające rozpuszczenie.

W badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach obu płci związki te wprowadzane sondą żołądkową w dawkach dziennych wynoszących około 0,0001 do około 0,075 g/kg, korzystnie od około 0,0005 do około 0,05 g/kg, a zwłaszcza w dawkach od około 0,001 do około 0,025 g/kg. Po upływie około godziny w lewą tylną łapkę zwierzęcia doświadczalnego wstrzykiwano 0,06 ml 1% zawiesiny karrageniny w wodnym roztworze soli fizjologicznej. Po 3–4 godzinach porównywano objętość i/lub ciężar obrzękłej lewej tylnej łapy z prawą tylną łapą. Różnicę między obydwoiakończynami porównywano z różnicą u zwierząt kontrolnych, przy czym porównanie to stanowiło miarę działania przeciwwzapalnego badanych związków.

Zbadano i porównano następujące związki I–III, otrzymane sposobem według wynalazku, i związek IV znany z belgijskiego opisu patentowego nr 705 869.

I kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy,

II kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy,

III kwas α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy,

IV kwas α -[p-(1-pirylo)-fenylo]-propionowy.

Tablica

Związek	ED ₄₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	Wskaźnik terapeutyczny
I	5,6	708,9	127
II	1,3	57,64	44,3
III	4,2	448,13	107
IV	65,0	431	6,2

Wskaźnik terapeutyczny dla związków I–III jest znacznie wyższy niż dla związku IV, co dowodzi, że związki I–III wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują o wiele skuteczniejsze działanie przeciwwzapalne niż znany związek porównawczy IV.

Według opracowanego przez Newboulda, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, Bd. 21, s. 126 (1963) testu wywoławczego przy zapaleniu stawów, szczury uczulano pod narkozą eterową, za pomocą 0,05 ml 1% wodnej zawiesiny karrageniny wstrzykiwanej do wszystkich 4 tylnych łap zwierzęcia. Po upływie 24 godzin wstrzykiwano podskórnym w ogon zwierzęcia 0,1 ml 1% zawiesiny *Mycobacterium Butyricum* w oleju mineralnym. Związki doświadczalne podawano po upływie 7 dni sondą żołądkową w poprzednio opisany sposób w ciągu 14 dni. Szczury ważono raz w tygodniu i ustalano trzy razy w tygodniu wtórne artretyczne uszkodzenia, jak ich liczbę i nasilenie i porównywano z danymi dla zwierząt kontrolnych.

Działanie przeciwgrzybicze można ustalić na przykład w doświadczeniach *in vitro* za pomocą płytkowej metody rozcieńczeniowej przy szczepach grzyba na przykład *Trichophyton*, *Microsporum* lub *Epidermophyton*, jak *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton sinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* lub *Epidermophyton floccosum*.

Działanie przeciwgrzybicze można również wykazać w badaniach *in vivo*, na przykład metodą opisaną przez Molinasa, *J. Invest. Derm.* Bd 25, s. 33 (1965). W metodzie tej wstrzykuje się świnkom morskim do wygolonego grzbietu homogeniczną zawiesinę agarową grzyba *Trichophyton mentagrophytes* z 10-dniowej hodowli na agarze Sabouraud. Działanie 0,5–2% roztworami lub maściami zawierającymi substancję badaną rozpoczyna się po 24 godzinach i powtarza codziennie w ciągu 10 dni. W tym okresie czasu pobiera się sierść i części skóry z 5 różnych miejsc powierzchni zakażonej i inkubuje subhodowlę na płytkach z agarem odpowiednim do hodowli drobnoustrojów wywołujących grzybicę i przeprowadza badania rozwoju hodowli.

Efekty analgetyczne można ustalić na przykład na podstawie testu wicia się na myszach jak metodą zmodyfikowaną przez Siegmunda i wsp., *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, Bd 95, s. 729 (1957), przy

podawaniu per os dawek wynoszących od około 0,05—0,2 g/kg/dzień.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako środki o działaniu przeciwwgrzybiczym i uśmierzającym ból, a zwłaszcza jako skuteczne środki przeciwwzapalne w leczeniu objawów artretycznych i dermatopatologicznych. Związki te można również stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych, farmakologicznie czynnych i cennych połączeń.

Szczególnie cennymi związkami o właściwościach przeciwwzapalnych są związki o wzorze 1, w którym grupa $A=N$ przedstawia zwłaszcza resztę benzoalkenylenoaminową o 5—6 członowym pierścieniu w części cykloalifatycznej, przy czym w resztach takich jeden lub dwa atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu mogą zawierać grupę ketonową, a Ph oznacza resztę 1,3- lub -1,4-fenylenową, (niskoalkilową)-1,3- lub -1,4-fenylenową, (niskoalkoksy)-1,3- lub -1,4-fenylenową, (jedno- lub dwuchlorowco)-1,3- lub -1,4-fenylenową, (trójfluorometylo)-1,3- lub -1,4-fenylenową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub cykloalkilową o 3—7 atomach węgla w pierścieniu a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, albo sole, zwłaszcza odpowiednie do stosowania w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sole metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych i sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie wyróżniające się właściwości przeciwwzapalne wykazują związki o wzorze 2, gdzie Am oznacza resztę 2-izoindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym w resztach tych jeden albo oba sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniach atomy węgla mogą zawierać grupę ketonową, R_a oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową zawierającą do 4 atomów węgla, grupę trójfluorometyłową albo atom chlorowca R_1' oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla albo oznacza grupę cykloalkilową, w której cykloalkil zawiera 3—4 atomy węgla w pierścieniu, a R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla, jak grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową lub izobutyłową, albo sole, w szczególności stosowane w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sole metali alkalicznych, na przykład sole sodowe lub potasowe, albo addycyjne sole z kwasami.

Pośród tych związków należy zwłaszcza wymienić związki o wzorze 2, w którym Am oznacza grupę 2-izoindolinyłową, zwłaszcza 1-keto-2-izoindolinyłową, jak również 1,3-dwuketo-2-izoindolinyłową, 1-keto-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową lub 1,3-dwuketo-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, R_a oznacza atom wodoru albo grupę trójfluorometyłową, a R_1' oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, n-propylową lub cyklopropylometyłową, jak również ester metylowy lub etylowy albo sole, zwłaszcza stosowane w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sodowe lub potasowe albo sole addycyjne z kwasami; związki te, a zwłaszcza kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)fenylo]-propionowy, wykazują w wymienionych układach testo-

wych, przy dawkach dziennych wynoszących od około 0,001 do około 0,025 g/kg, wybitne właściwości przeciwwzapalne.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym $A=N$, Ph, R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że w związku o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym X_1 oznacza grupę o wzorze $-C/Y_2/C=O/-OR$, w którym R_1 i R mają wyżej podane znaczenie a Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową albo grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową, redukuje się grupę Y_2 i/lub otrzymany związek o wzorze 1 zawierający atom wodoru w położeniu α poddaje się metalizacji a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1OH i/lub otrzymany związek chlorowcuje się w aromatycznej reszcie oznaczonej symbolem Ph i/lub otrzymany związek przekształca się w sól lub otrzymaną sól przekształca się w wolny związek, i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

W wolnym lub funkcyjnie zmodyfikowanym ugrupowaniu o wzorze $-C/Y_2/-C=O/-OH$ przeprowadza się na drodze redukcji resztę Y_2 w grupę R_1 razem z wodorem. Tak więc Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową albo grupę ketonową lub ewentualnie katalizowaną grupę tionową. Związki wyjściowe o takich grupach można przez redukcję przekształcać w żądany sposób, na przykład działając katalitycznie aktywowanym wodorem, jak wodór w obecności katalizatorów takich jak nikiel, pallad lub platyna, elektrolitycznie wytwarzanym wodorem albo chemicznymi środkami redukującymi (wodór in statu nascendi), jak metale wywiązujące wodór, korzystnie w obecności środka oddalającego wodór, jak kwasu, zasady, jak wodorotlenku metalu alkalicznego albo alkoholu, na przykład przy użyciu cynku, cynku amalgamowanego, żelaza lub cyny, korzystnie w obecności wodnego roztworu kwasu mineralnego lub karboksylowego, na przykład kwasu solnego lub octowego, stopem cynk-nikiel lub aluminium-nikiel, korzystnie w obecności wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, albo metalem alkalicznym, jak sodem lub potasem, albo odpowiednim amalgamatem w obecności niższego alkoholu. Przy redukcji związku wyjściowego zawierającego wolną lub ketalizowaną grupę tionową, stosuje się korzystnie nikiel Raneya.

Jeżeli Y_2 oznacza grupę ketonową, wówczas grupę tę można usunąć na drodze redukcji metodą Clemmensea albo Wolff-Kishnera (łącznie z modyfikacją Huang-Minlona), w której stosuje się chemiczny środek redukujący (wodór in statu nascendi) względnie hydrazynę, przy czym tę ostatnią wprowadza się korzystnie w obecności mocnej zasady jak wodorotlenku metalu alkalicznego, jak wysoko wrzącego wodnego albo glikolowego roztworu wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Otrzymane związki można w znany sposób przeprowadzać jedne w drugie. Na przykład otrzymane wolne kwasy można estryfikować przy użyciu alkoholi w obecności środków estryfikujących, jak

mocnych kwasów, na przykład kwasu chlorowodorowego, siarkowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego, jak również dwucykloheksylokarbodwuimidu albo związków dwuazowych, można również otrzymane związki przeprowadzić w odpowiednie halogenki kwasowe za pomocą odpowiednich środków halogenujących, jak halogenku tionylu, na przykład chlorku tionylu, halogenku lub tlenohalogenku fosforu albo na przykład chlorku lub tlenochlorku fosforu.

Otrzymane estry można hydrolizować do wolnych kwasów działaniem na przykład odpowiednich środków zasadowych, jak wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, lub przeprowadzać w inne estry, działając alkoholami w obecności środków kwaśnych lub zasadowych, jak kwasów nieorganicznych lub kompleksowych związków kwasowych z metalami ciężkimi, jak również węglanami metali alkalicznych lub alkoholanami metali alkalicznych.

Związki zawierające grupy ketonowe można na przykład przeprowadzić działaniem pięciosiarczku fosforu w odpowiednie związki tionowe. W dwucyklicznej reszcie $A=N$ nie zawierającej grupy ketonowej można takie grupy przez utlenianie, na przykład tlenem (na przykład tlenem powietrza) lub innymi łagodnymi środkami utleniającymi, jak poprzednio wymienionymi, wprowadzić do części zawierającej atom azotu jako człon pierścienia, zwłaszcza w jedno lub obydwa położenia sąsiadujące z atomem azotu pierścienia, przy czym otrzymuje się z odpowiednich związków aminowych odpowiednie związki laktanowe albo związki imidowe.

Otrzymane estry lub sole można w położeniu α względem funkcyjnie zmodyfikowanej grupy karboksylowej poddać metalizacji, na przykład działając metalami alkalicznymi lub ich pochodnymi, jak organicznymi związkami metali alkalicznych, na przykład fenylkiem litowym albo trójfenylometylem sodowym albo wodorkiem metalu alkalicznego, jak wodorkiem sodu, amidami metali alkalicznych lub alkoholanami metali alkalicznych, a następnie poddać reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , jak i z odpowiednim halogenkiem, i w ten sposób wprowadzić w położenie α grupę organiczną R_1 .

Otrzymane związki można poddać chlorowcowaniu w części aromatycznej Ph, na przykład przy zastosowaniu chlorowca, korzystnie w obecności kwasu Lewisa, na przykład halogenków żelaza^{III}, glinu, antymonu^{III} lub cyny IV albo środka chlorowcowującego, na przykład kwasu chlorowcowodorowego w obecności nadtlenu wodoru albo halogenku metalu alkalicznego, na przykład chloranu sodowego, halogenku nitrozylu, na przykład chlorku nitrozylu lub bromku nitrozylu, chlorowcoimidu, na przykład bromoimidu kwasu bursztynowego albo bromoimidu kwasu ftalowego.

W otrzymanych produktach fenolowych można poddać eteryfikacji fenolowe grupy hydroksylowe i merkaptanowe, przy zastosowaniu odpowiednich fenolanów metali jak fenolanów metali alkalicznych lub tiofenolanów metali alkalicznych i traktowaniu reaktywnymi estrami niższych alkanoli

lub cykloalkanoli, jak halogenkami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi, siarczanami lub sulfonianami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi oraz związkami dwuazowymi, jak niższymi dwuazoalkanami. Otrzymane estry fenoli można rozszczepić na przykład działaniem mocnych kwasów lub kwaśnych soli, jak kwasu bromowodorowego i kwasu octowego oraz chlorowodoru pirydyny. Alifatyczne związki hydroksylowe można odwadniać, jak na przykład poprzednio opisano.

W otrzymanych związkach o dających się odszczepiać ewentualnie zestryfikowanych grupach hydroksylowych w reszcie $A=N$ można takie grupy ewentualnie razem z wodorem odszczepiać, działaniem katalitycznie aktywowanego wodoru lub redukującymi środkami chemicznymi (wodór in statu nascendi).

Otrzymany wolny kwas można w znany sposób przeprowadzić w sól, na przykład przez reakcję z około stechiometryczną ilością odpowiedniego tworzącego sole środka, jak amoniaku, aminy lub wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, węglanów lub kwaśnych węglanów metali alkalicznych lub ziem alkalicznych. W ten sposób otrzymane sole amonowe lub sole metali dają się przeprowadzać w wolne kwasy działaniem kwasu, na przykład kwasu solnego, kwasu siarkowego lub kwasu octowego do otrzymania odpowiedniego pH.

Otrzymany związek zasadowy można przeprowadzić w sól addycyjną z kwasem na przykład przez reakcję z kwasem nieorganicznym lub organicznym lub przy użyciu odpowiedniego wymiennicza jonowego i wyodrębnienie utworzonej soli i następnie przeprowadzenie w sól addycyjną. Otrzymaną kwasową sól addycyjną można działaniem zasady, na przykład wodorotlenku metalu alkalicznego, amoniaku lub wymiennicza jonowego, przekształcić w wolny związek.

Kwasowymi solami addycyjnymi, jak stosowane w farmacji nietoksyczne kwasowe sole addycyjne, są na przykład sole addycyjne kwasów nieorganicznych, jak kwasu solnego, bromowodorowego, siarkowego, fosforowego, azotowego lub nadchlorowego, zwłaszcza karboksylowych albo sulfonowych kwasów organicznych, jak mrówkowego, octowego, propionowego, bursztynowego, glikolowego, mlekowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, benzoowego, 4-aminobenzoowego, antranilowego, 4-hydroksybenzoowego, salicylowego, aminosalicylowego, embonowego lub nikotynowego, jak również metanosulfonowego, etanosulfonowego, hydroksyetynosulfonowego, etylenosulfonowego, benzenosulfonowego, chlorowcobenzenosulfonowego, toluenosulfonowego, naftalenosulfonowego, sulfanilowego lub cykloheksylosulfaminowego.

Wyżej wymienione, jak i inne sole, na przykład pikryniany, mogą być również stosowane do oczyszczania jak i identyfikowania wolnych związków; w ten sposób, można wolne związki przekształcać w ich sole, a te wydzielać z surowej mieszaniny i z wyodrębnionych soli otrzymywać następnie wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci

wolnej i w postaci ich soli, określenia „wolne związki” lub „sole” obejmują zarówno sole jak i wolne związki.

Otrzymane mieszaniny izomerów można w znany sposób rozdzielić na poszczególne izomery, na przykład przez frakcjonowaną destylację lub krystalizację i/lub chromatografię.

Związki racemiczne można rozdzielić na optycznie czynne izomery, na przykład drogą frakcjonowanej krystalizacji, przez wydzielenie z mieszanin soli będących diastereoizomerami, na przykład kwasem d-lub l-winowym, d- α -fenyloetyloaminą, d- α -(1-naftylo)-etyloaminą albo 1-cinchonidyną i ewentualnie wydzielić z soli wolne izomery optyczne.

Wymienione poprzednio reakcje przeprowadza się znanymi metodami, na przykład ewentualnie w środowisku rozcieńczalników, korzystnie takich, które wobec składników reakcji zachowują się obojętnie, a umożliwiają ich rozpuszczanie i jeżeli zachodzi potrzeba w obecności katalizatorów, środków kondensujących lub zobojętniających, w atmosferze gazu obojętnego, na przykład azotu, podczas oziębiania lub ogrzewania i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

Wynalazek obejmuje również takie odmiany sposobu, w których związki wyjściowe stosuje się w postaci soli. Ponadto czwartorzędowe związki można nie tylko stosować jako związki wyjściowe, ale można również wytwarzać jako produkty pośrednie z odpowiednich związków wyjściowych, w których Y_2 jest grupą ketonową lub tionową.

W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się takie związki wyjściowe, które prowadzą do związków o wzorze 1, a które zostały poprzednio opisane jako szczególnie wartościowe.

Związki wyjściowe są znane, a jeśli są związkami nowymi, to związki te można wytwarzać znanymi metodami. Związki wyjściowe o wzorze $A=N-Ph-X$, otrzymuje się przez wprowadzenie lub utworzenie grupy $A=N$, na przykład poddając reakcji odpowiedni związek, który w miejsce grupy $A=N$ — zawiera wolną grupę aminową, ze związkiem o wzorze $HO-A-OH$ lub jego reaktywną pochodną.

Związki wyjściowe, w których Y_2 oznacza grupę ketonową lub tionową, można wytwarzać w reakcji Friedel-Craftsa, z odpowiednich związków o wzorze $A=N-Ph-H$ i halogenków oksalilu, na przykład chlorku oksalilu. Otrzymany ester kwasu fenyloglioksalowego można zredukować działaniem związku Grignarda zawierającego grupę R_1 i ewentualnie zdehydratyzować.

Związki pośrednie i związki wyjściowe otrzymywane według wyżej wymienionych metod można również przeprowadzać jedne w drugie za pomocą metod opisanych dla związków końcowych.

Związki stosowane w farmakologii, otrzymywane sposobem według wynalazku, można stosować na przykład do wytwarzania preparatów farmaceutycznych, zawierających skuteczną ilość substancji czynnej ewentualnie w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub płynnymi stosowanymi w farmacji nośnikami, odpo-

wiednimi do stosowania wewnętrznego, pozajelitowego i miejscowego.

Korzystnie stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną łącznie z rozcieńczalnikami, na przykład laktozę, dekstrozę, cukrozę, mannitolem, sorbitolem, celulozę i/lub gliceryną lub środkami smarowymi, jak na przykład krzemionka, talk, kwas stearynowy lub jego sole, jak stearyniany, magnezu lub wapnia i/lub glikol polietylenowy; tabletki zawierają również środki wiążące, na przykład krzemian magnezowo-glinowy, różne rodzaje skrobi, jak z kukurydzy, pszenicy, ryżu lub korzenia strzałki wodnej, żelatynę, tragant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpirolidon i ewentualnie środki kruszące, na przykład skrobię, agar, kwas alginowy lub alginian sodowy albo mieszaniny musujące i/lub środki adsorpcyjne: barwniki, środki zapachowe i słodzące.

Preparaty do iniekcji są korzystnie wodnymi roztworami izotonicznymi lub zawiesinami, a czopki i maści, przede wszystkim emulsjami lub zawiesinami tłuszczów. Preparaty farmaceutyczne mogą być sterylizowane i/lub zawierać środki pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, środki ułatwiające rozpuszczanie, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub bufony.

Przytoczone preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanym sposobem, na przykład konwencjonalnym sposobem mieszania, granulowania względnie drażetkowania. Preparaty te zawierają około 0,1% do około 75%, zwłaszcza od około 1% do około 50% substancji aktywnej oraz ewentualnie inne farmakologicznie cenne substancje.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, w których temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 10 g kwasu 2-[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-akrylowego, 100 ml 95% owego wodnego roztworu etanolu i 0,5 g 10%-owego katalizatora palladowego na węglu poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej aż do momentu pobrania teoretycznej ilości wodoru. Produkt reakcji sączy się, odparowuje przesącz, a pozostałość krystalizuje się z octanu etylu. Otrzymuje się kwas 2-[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 247—250°C.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco: z 27,3 g 2-(4-bromofenylo)-izoindoliny i 2,4 g magnezu w 150 ml tetrahydrofuranu sporządza się odczynnik Grignarda i wkrapla do niego, mieszając, roztwór 10,2 g estru metylowego kwasu pirogronowego w 20 ml tetrahydrofuranu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną; następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 2 ml wody, sączy i zadaje przesącz roztworem 5 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje. Pozostałość dodaje się do 100 ml lodowatego kwasu octowego i chłodząc, zadaje 30 ml 85% wodnego roztworu kwasu siarkowego. Mieszaninę miesza

się przez 1 godzinę w temperaturze 50°C, rozcieńcza wodą, nastawia wartość pH=4 za pomocą roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt organiczny prze-mywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się kwas 2-[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-akrylowy.

W podobny sposób wytwarza się, przy użyciu odpowiednich substancji wyjściowych i ewentualnie po wykonaniu dodatkowej reakcji, jak na przykład podano w poniższych przykładach, następujące związki:

ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 118—120°C po przekrystalizowaniu z eteru;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1,3-dwuketo-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 107—110°C po przekrystalizowaniu z eteru;

ester etylowy kwasu α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 111—113°C po przekrystalizowaniu z etanolu;

ester etylowy kwasu α -[4-(1,3-dwuketo-1,2,3,4-terahydro-2-izochinolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 89—91°C po przekrystalizowaniu z etanolu;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 111—113°C;

kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 178—180°C;

kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 206—208°C;

ester etylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—114°C;

ester metylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 129—132°C;

ester etylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 104—106°C;

ester n-propylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 87—89°C;

ester izopropylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 118—121°C;

ester izobutylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 110—113°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 67—70°C i temperaturze wrzenia 190—200°C/0,4 mm Hg;

kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 191—193°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-masłowego o temperaturze wrzenia 230—240°C/0,35 mm Hg;

kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]- α -cyklopropylooctowy o temperaturze topnienia 242—245°C;

ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]- α -cyklopropylooctowego o tem-

peraturze wrzenia 225—235°C/0,33 mm Hg;

ester etylowy kwasu α -[4-(1,3-dwuketo-4,5,6,7-czterochloro-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 197—199°C;

kwas α -cyklopropylo- α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 186—188°C;

ester metylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 98—101°C;

ester etylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—113°C;

Przykład II. Mieszaninę 1 g estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego, 50 ml etanolu i 15 ml 20%-owego wodnego roztworu węglanu potasu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i mieszaninę zakwasza 6n kwasem solnym do pH=3 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt organiczny suszy się, filtruje i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu otrzymując kwas α -[3-chloro-4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład III. Mieszaninę 4,5 g estru etylowego kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego i 1,6 g wodorotlenku potasowego w 250 ml etanolu, w atmosferze azotu, ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przemycza chloroformem, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt organiczny suszy się i odparowuje a pozostałość krystalizuje się z octanu etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład IV. Mieszaninę 4,6 g estru etylowego kwasu α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-octowego i 80 ml 25%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się przez 3 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie chłodzi się i rozcieńcza wodą. Mieszaninę zakwasza się kwasem solnym, osad odfiltrowuje i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-octowy o wzorze 3, który topi się w temperaturze 237—239°C.

Przykład V. Mieszaninę 1,8 g estru etylowego kwasu α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowego, 5 ml 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 25 ml wody i 100 ml etanolu ogrzewa się przez 1½ godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zalega pod zmniejszonym ciśnieniem. Koncentrat rozcieńcza się wodą, otrzymaną zawiesinę zakwasza 6n kwasem solnym do pH=3 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt organiczny suszy się, filtruje i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu i otrzymuje się kwas α -[4-(2-izoindolinyl)-fenylo]-propionowy o wzorze 4, który topi się w temperaturze 247—250°C.

Przykład VI. Roztwór 0,5 g estru etylowego kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego w 50 ml lodowatego kwasu octowego wkraplając, miesza się z 6 ml wysyconego chlorem lodowatego kwasu octowego i mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje eterem. Ekstrakt organiczny suszy się, filtruje i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, przy czym jako eluent stosuje się mieszaninę benzenu i heksanu (1:1).

Jako produkt główny otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 5; wartość $R_f=0,30$ (surowiec: $R_f=0,26$) oraz jako drugi produkt otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3,5-dwuchloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 6; $R_f=0,395$.

Przykład VII. Przez sżęzony roztwór estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego w dwumetyloformamidzie przepuszcza się mieszącą w ciągu 2 godzin, pęcherzyki powietrza, utrzymując temperaturę 60°C. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 7, który izoluje się przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem i destylację pozostałości; produkt otrzymuje się jako frakcję wrzącą w temperaturze 200–210°C/0,4 mm Hg.

Kwas α -[3-chloro-4-(5-chloro-1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, oraz jego ester metylowy, etylowy, lub sole sodowe czy potasowe można otrzymywać wyżej opisanymi metodami stosując odpowiednie surowce wyjściowe.

W podobny sposób z odpowiednich związków wyjściowych otrzymuje się następujące związki:

kwas α -[3-metylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 203–207°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru etylowego;

ester etylowy kwasu α -[3-metylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 121–123°C po przekrystalizowaniu z eteru etylowego;

kwas α -[3-metoksy-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 221–224°C po przekrystalizowaniu z etanolu;

ester etylowy kwasu α -[3-metoksy-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 154–156°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu;

kwas α -[3-metylotio-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 214–217°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu;

ester etylowy kwasu α -[3-metylotio-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 146–149°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu;

kwas α -[3-trójlfluorometylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 181–184°C po przekrystalizowaniu z eteru etylowego; i

ester etylowy kwasu α -[3-trójlfluorometylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 123–125°C po przekrystalizowaniu z eteru etylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $A=N$ oznacza grupę 2-izoindolinylową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinylową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójlfluorometylową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich soli, znamienny tym, że w związku o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym $A=N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie, a X_1 oznacza grupę o wzorze $-C(=Y_2)/-C(=O)/-OR$, gdzie Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową, grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową, a R ma wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę Y_2 i ewentualnie otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-akrylowy otrzymując kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się kwas α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-akrylowy otrzymując kwas α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-akrylowy otrzymując kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że redukuje się kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-akrylowy otrzymując kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $A=N$ oznacza grupę 2-izoindolinylową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinylową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójlfluorometylową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza niższą grupę alkilową, lub ich soli, znamienny tym, że w związku

o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym $A=N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza grupę o wzorze $-C(=Y_2)/-C(=O)/-OR$, gdzie Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową, grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową a R oznacza atom wodoru, redukuje się grupę Y_2 i otrzymany kwas przekształca się w niższy ester alkilowy i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy przekształca się w ester etylowy.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[3-chloro-4-(1,3-dwuketo-2-izoindolinylo)fenylo]-propionowy przekształca się w ester etylowy.

9. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy przekształca się w ester etylowy.

10. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas α -[4-(1,3-dwuketo-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinylo)-fenylo]-octowy przekształca się w ester etylowy.

11. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $A=N$ oznacza grupę 2-izoindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfluorometyłową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową a R oznacza atom wodoru, lub ich soli, **znamienny tym**, że w związku o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym $A=N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza grupę o wzorze $-C(=Y_2)/-C(=O)/-OR$, gdzie Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową, grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową a R oznacza niższą grupę alkilową, redukuje się grupę Y_2 i otrzymany niższy ester alkilowy przekształca się w wolny kwas i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $A=N$ oznacza grupę

2-izoindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfluorometyłową, R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich soli, **znamienny tym**, że w związku o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym $A=N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza grupę o wzorze $-C(=Y_2)/-C(=O)/-OR$, gdzie Y_2 oznacza grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową a R ma wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę Y_2 i otrzymany związek, w postaci soli lub niższego estru alkilowego, poddaje się metalizacji w położeniu α , a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

13. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $A=N$ oznacza grupę 2-izoindolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinyłową, przy czym jeden lub oba atomy węgla sąsiadujące z atomem azotu w pierścieniu ewentualnie zawierają grupę ketonową, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, atomem chlorowca lub grupą trójfluorometyłową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę cykloalkilową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich soli, **znamienny tym**, że w związku o wzorze $A=N-Ph-X_1$, w którym $A=N$ ma wyżej podane znaczenie, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową alkilotio lub grupą trójfluorometyłową a X_1 oznacza grupę o wzorze $-C(=Y_2)/-C(=O)/-OR$, gdzie Y_2 oznacza niższą grupę alkilidenową, grupę cykloalkilidenową, grupę ketonową lub ewentualnie ketalizowaną grupę tionową, redukuje się grupę Y_2 i otrzymany związek, ewentualnie w postaci soli lub niższego estru alkilowego, chlorowce się w reszcie aromatycznej Ph i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

