



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208142

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 63/337

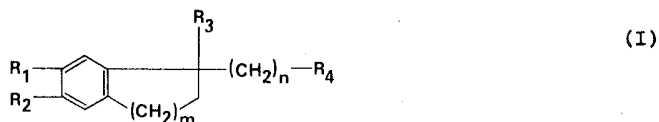
- (22) Přihlášeno 14 02 75
(21) (PV 6223-77)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 02 74
(2094/74) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 15 05 84

- (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 benzocycloalkenylkarboxylových
kyselin a popřípadě jejich esterů nebo amidů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných benzocycloalkenylkarboxylových
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 benzoyl, 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 alkanoyloxy 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 alkylové části, karbamoyl, N-mono- nebo N,N-dialkylkarbamoyl, 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 benzoyl, který je popřípadě několikrát nebo především jednou substituován 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 nesubstituovaný thenoylový zbytek.

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

Alkanoylskupinou 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.

Hydroxyalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku je například monohydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž hydroxylová skupina je s výhodou v poloze alfa. Jako příklad se především uvádí hydroxymetyl.

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

N-Monoalkylkarbamoyl 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 s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a s 2 až 4, zvláště s 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, dietylaminoethylaminoskupina, butylaminoskupina, isopropylaminoskupina, propylaminoskupina, etylaminoskupina nebo metylaminoskupina.

N,N-Dialkylkarbamoyl, 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, dietylaminoethylaminoskupinu, 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 edém po orálním podání v dávce 3 až 100 mg/kg zřejmý 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)-5-hydroxyindan-1-karboxylové,

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

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

kteřé 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,

kteřé u krys po orálním podání vždy 10 mg/kg p. o. snižují hladinu sérumtriglyceridů o 21 nebo 27 % a hladinu sérumcholesterolu o 24 nebo 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, kteřá je popřípadě substituována alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem a druhý znamená vodík, hydroxykupinu, alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxyskupinu, alkoxykarbonyl s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo karbamoylovou skupinu, kteřá 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.

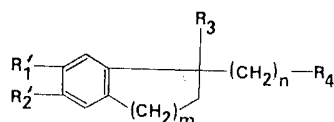
Obzvláště se vynález týká způsobu výroby:

sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě metylem, metoxyskupinou a/nebo chloran substituovaný benzoyl a druhý znamená vodík nebo hydroxykupinu, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxyskupinu, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku, jako metoxy- nebo etoxykarbonyl, nebo karbamoyl, 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 alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako metoxyskupinou nebo metylem, nebo halogenem, jako chlorem, jednonásobně substituovaný benzoyl a druhý znamená hydroxykupinu, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině, n je 0 a m je 1.

Nové sloučeniny se mohou vyrábět podle metod o sobě známých.

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



kde

jeden ze zbytků

R_1' a R_2' znamená furylhydroxymetyl, thienylhydroxymetyl nebo alfa-hydroxybenzyl, kteřý je popřípadě substituován alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a

druhý znamená

vodík, hydroxykupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a

R_3 , R_4 , n, m mají výše uvedený význam, oxiduje shora uvedený furoyl, thenoyl nebo benzoyl, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem.

Oxidace se může provádět obvyklým způsobem, například pomocí obvyklého oxidačního prostředku, například anorganickým oxidačním prostředkem, jako komplexem dimetylsulfoxidu a chloru v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu, nebo jodistanem sodným, s výhodou v přítomnosti kysličníku rutheničného a vody, solí dvojmocné mědi, například octanem měďnatým nebo síranem měďnatým, kysličníkem vizmučitým, kysličníkem mangančitým nebo především kyselinou chromovou nebo kysličníkem chromovým, s výhodou v rozpouštědle netečném k použitému oxidačnímu prostředku, například v nižší karboxylové kyselině, jako v kyselině octové, nebo v pyridinu nebo v chinolinu nebo v podobných heterocyklických bázích, nebo se může provádět organickými oxidačními prostředky, například s N-chlorsukcinimidem v přítomnosti dialkylsulfidu, jako dimetylsulfidu, nebo halogenany, například z terc.butylchloruanem nebo halogenovaným chinonem, například chlornilem, nebo zvláště aldehydy nebo především ketony, například cykloalkanony nebo chinony, jako je aceton, cyklohexanon nebo benzochinon, v přítomnosti vhodných katalyzátorů, jako solí kovů, zvláště solí hliníku a rozvětvených nižších alkanolů nebo fenolů, například aluminiumisopropylátu, aluminiumterc.butylátu nebo aluminiumfenolátu. Oxidace se přitom provádí také s výhodou v rozpouštědle, zvláště v přebytku použitého ketonu a/nebo použitého alkoholátu kovu, odvozeného od odpovídajícího alkoholu. Při provádění oxidace se však musí dávat pozor, aby se nenarušily jiné oxidovatelné skupiny.

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

Tak se například může navzájem převést karboxylová skupina, alkoxykarboxylová 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 karboxyl může esterifikovat reakcí s alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jeho reaktivním derivátem, jako esterem alkankarboxylové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanové části nebo dialkylkarbamátem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové 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 alkoxykarboxylovou skupinu s 2 až 8 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, sírové, fosforečné, borité, benzensulfonové a/nebo toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortrifluorid-éterátu, 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 kyseliny uhličitě, například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako jmenovaného svrchu, v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například dietyléteru, nebo v tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například v trichloretanu, tetrachloretanu, chloroformu, chloridu uhličitém nebo metylenchloridu, nebo v přebytku použitého derivátu alkanolu nebo odpovídajícího alkanolu, přičemž je-li to žádoucí, například za azeotropického oddestilování reakční vody. Vychází-li se z esteru minerální kyseliny nebo sulfonové kyseliny, 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(dimethylamidu) 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 diethyléteru nebo v tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například v alkanu, benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například v tetrachloreтанu, trichloreтанu, chloroformu, metylchloridu nebo chloridu uhličitém.

Karboxyskupina se může dále převést reakcí s amoniakem nebo N-mono- nebo N,N-dialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku, obvyklým způsobem, například dehydratací amoniové soli vzniklé jako meziprodukt, 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 karboxylové 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 alkylovaná 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 kovou 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, kyseliny benzensulfonové nebo toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortifluoridéterátu na jinou alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 8 atomy uhlíku.

Karbamoylová skupina, která je popřípadě alkylovaná 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 karboxylovou skupinu.

V získaných sloučeninách se může dále navzájem přeměnit hydroxyskupina, alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina 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 alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo esterifikovat reakcí s alkylačním činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku na alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Funkčně obměněná alkankarboxylová kyselina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části je například anhydrid této kyseliny, chlorid nebo bromid této alkankarboxylové kyseliny, nebo alkylketon 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 kyanmetylester alkankarboxylové kyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku v alkanové části nebo N-alkanoylimidazol nebo -3,5-dimetylpyrazol, vždy 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, benzensulfonovou, metansulfonovou, etansulfonovou nebo etensulfonovou nebo fluorsulfonovou, jakož i diazalkan s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako alkylační činidla s 1 až 4 atomy uhlíku se jmenují například alkylchloridy, alkyljodidy, alkylbromidy vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, například metyljodid, dialkylsulfonáty s 1 až 4 atomy uhlíku, například dimetylsulfát nebo dietylsulfát nebo metylfluorsulfonát, alkylsulfonáty, jako alkylsulfonát s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylsulfonát, p-toluensulfonát, p-brombenzensulfonát, metansulfonát nebo etansulfonát, 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, reakcí s diazoalkany s 1 až 4 atomy uhlíku v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například v dietyléteru, nebo reakcí 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 halogenidu nebo sulfátu alkankyseliny 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 -20 ± 100 °C.

Naopak se také alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo především alkanoyloxyskupiny s 2 až 4 atomy uhlíku mohou přeměnit, například hydrolýzou na hydroxyskupinu. Tato přeměna se může provádět obvyklým způsobem. Přeměna alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku na hydroxy-

skupinu se však také může provádět se shora popsanou reakcí výchozích látek obecného vzorce II při obsahu alkoxy skupiny 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 alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, také odpovídající sloučeniny, ve kterých jako R_1 nebo R_2 je hydroxy skupina.

Jmenované 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 snížení, normální nebo zvýšené teplotě, popřípadě v uzavřené nádobě.

Podle těchto výrobních podmínek a výchozích látek se získají popřípadě konečné látky, které mohou vytvářet soli, ve volné formě nebo ve formě jejich solí, které lze navzájem převádět 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 bázi. Získané volné kyselé sloučeniny se mohou obvyklým způsobem, například reakcí s odpovídajícími bazickými prostředky, převést působením báze 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 nebo ve formě svých solí s kyselinami. Získané soli s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem, například s alkáliemi nebo s 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 halogenovodíkové, sírové, fosforečné, kyselina dusičná, chloristá a dále 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 vychází ze sloučeniny získané jako meziprodukt v kterémkoliv stupni způsobu a provedou se chybějící kroky nebo se výchozí látka použije ve formě soli a/nebo racemátu, popřípadě antipodů, nebo se tvoří zvláště za reakčních podmínek.

Například při shora popsané oxidaci sloučenin obecného vzorce II se může také vycházet z odpovídající výchozí látky, kde R_0 je aryl, popřípadě heteroarylmetyl- zbytek vzorce $-CH_2-R$, odvozený od acylového zbytku vzorce $R-CO-$ odlišného od zbytků R_1' a R_2' . Přitom se vytvoří intermediární odpovídající hydroxymetylový zbytek vzorce $-CH(OH)-R$, který se postupem podle vynálezu dále oxiduje.

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.

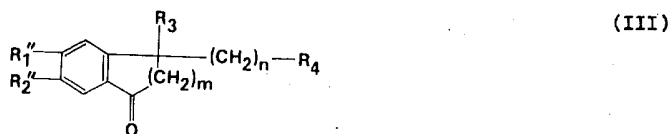
Získané stereoisomerní směsi, jako diastereomerní směsi nebo směsi s polohovou isomerií a/nebo racemické směsi, se mohou na základě fyzikálněchemických rozdílností složek dělit známým způsobem na čisté isomery, jako polohové isomery, nebo diastereomery nebo racemáty, například chromatografií a/nebo frakční 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-toluylvinné, jablečné, mandlové, kafsulfonové nebo chinové. S výhodou se izoluje účinnější z obou antipodů.

Výhodné 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 známy nebo se mohou, v případě, že jsou nové, vyrobit o sobě známými metodami. Výchozí látky obecného vzorce II se mohou například získat, jestliže se redukuje oxoskupina ve sloučenině obecného vzorce III,



kde

jeden ze zbytků

R_1' , R_2' znamená vodík a druhý skupinu R_0 a R_0 , R_3 , R_4 , n , m mají uvedené významy. Redukce oxoskupiny se může provádět podle Wolf-Kishnera převedením na hydrazon nebo semikarbazon. Reakce s alkoholátem alkalického kovu, například s etylátem sodným, se provádí s výhodou pod tlakem a/nebo při zvýšené teplotě, nebo podle Huang-Minlona zahříváním s hydrazinem a hydroxidem alkalického kovu ve vysokovroucím rozpouštědle, jako je dietylen-glykol nebo dietylen-glykolmonomylester, nebo působením vodíku ve stavu zrodu nebo vodíku kataliticky excitovaného v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládía na uhlí, a je-li třeba při zvýšeném tlaku a/nebo zvýšené teplotě. Místo vodíku R_1' nebo R_2' se zavádí formyllová skupina, například podle Vilsmeiera, a takto získaný aldehyd se nechá reagovat se sloučeninou kovu, například lithia, odvozenou od sloučeniny obecného vzorce R-H.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde n značí 0, m je rovno 1 a R_3 je vodík nebo alkyl, se mohou vyrobit, jestliže se kondenzuje 3- R_1' -4- R_2' -benzaldehyd, popřípadě odpovídající alkylfenylketon s nižším alkylesterem kyseliny malonové, na získaný ester benzylidenmalonové kyseliny se aduje Michaelovou adicí kyselina kyanovodíková, získaný ester kyseliny alfa-kyano-alfa- R_3 -3- R_1' -4- R_2' -benzylmalonové se zmydelní a dekarboxyluje na kyselinu beta-karboxy-beta- R_3 -beta-(3- R_1' -4- R_2' -benzyl)propionovou a u této sloučeniny se uzavře kruh

pomocí kyseliny sírové nebo kyseliny polyfosforečné po převedení na chlorid s chloridem hlinitým.

Sloučenina obecného vzorce III, kde n značí 0, m je rovno 2 a R_3 je vodík nebo alkyl, se mohou získat tak, že se alkylester nebo nitril kyseliny alfa- R_3 -alfa-(3- R_1 -4- R_2 -fenyl)-octové nechá reagovat s nitrilem nebo s alkylesterem kyseliny akrylové a získaný nitril nebo alkylester kyseliny gama-karboxy-gama-(3- R_1 -4- R_2 -fenyl)máselné se zmýdelní na odpovídající kyselinu gama-karboxy-gama-(3- R_1 -4- R_2 -fenyl)máselnou, která se cyklizuje například, jak již bylo popsáno.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde n je 1, se mohou dále získat, jestliže se vychází z odpovídajícího 5- R_2 -6- R_1 -1-indanonu, popřípadě 5- R_2 -7- R_1 -alfa-tetralonu a podle Reformacského se nechá reagovat s odpovídajícím alkylesterem alfa-kov-, například alfa-zinek-octové kyseliny na ester kyseliny inden-, popřípadě 3,4-dihydronaftalenoctové, který se hydrogenuje a je-li třeba, zmýdelní a/nebo jiným způsobem funkčně modifikuje.

Při svrchu uvedeném objasnění postupu pro výrobu výchozích látek mají R , R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , m , pokud není uvedeno jinak, vždy již uvedené, zvláště však výhodné významy.

Farmakologicky použitelné sloučeniny podle vynálezu se mohou používat pro výrobu farmaceutických přípravků, například pro léčení horečky, reumatických onemocnění, nefekčních stavů zánětu a/nebo středně těžkých stavů bolesti, které obsahují působivé množství 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 zředěvadly, jako je například laktóza, dextróza, sacharóza, manit, sorbit, celulóza a/nebo glycin a mazivy, 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, tragan, 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 rozpuštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Tyto farmaceutické přípravky, které pokud je to žádoucí, mohou obsahovat další farmaceuticky hodnotné látky, se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulacních 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

Dvojfázová směs metylesteru kyseliny 5-(fenylhydroxymethyl)indan-1-karboxylové, rozpuštěného v 50 ml éteru a 2,1 g dvojchromanu sodného, rozpuštěného ve 2,8 g kyseliny sírové a 17 ml vody, se 2 hodiny za intenzivního míchání promíchává při teplotě místnosti. Potom se rozdělí mezi dvakrát 50 ml éteru a třikrát 50 ml vody. Organické fáze se suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Odparek poskytne metylester kyseliny 5-benzoylindan-1-

-karboxylové, jako bezbarvý olej. IČ spektrum (CH_2CH_2) : ν_{max} : 1 660 cm^{-1} (s), 1 770 cm^{-1} (s), který je chromatograficky jednotný.

Jako výchozí látka použitý metylester kyseliny 5-(fenylhydroxymetyl)indan-1-karboxylové se může vyrobit takto:

K roztoku 36 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové v 260 ml absolutního pyridinu se přidá pod bezvodou atmosférou za míchání při teplotě místnosti 32,4 g chloridu kyseliny metansulfonové. Vše se po čtyřhodinovém míchání vylije na ledovou vodu a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje metylenchloridem. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Po zpracování s aktivním uhlím z odparku krystaluje za přidání éteru a petroléteru metylester kyseliny 5-benzoyl-6-metylsulfonyloxyindan-1-karboxylové o bodu tání 85 až 86°. Roztok 20 g tohoto esteru v 300 ml absolutního metanolu a 5,4 g triethylaminu se hydrogenuje s 8 g 5% paládía na uhlí při 40° za normálního tlaku až do pohlcení 2,4 l vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát odpaří ve vakuu. Odparek se rozdělí mezi dvakrát 200 ml metylenchloridu a dvakrát 200 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, suší síranem sodným a ve vakuu odpaří do sucha. Chromatografie zbytku na 400 g silikagelu s toluenem a etylacetátem v poměru 5:11 poskytne ve formě bezbarvého oleje metylester kyseliny 5-(fenylhydroxymetyl)indan-1-karboxylové.

IČ-spektrum (v CH_2CH_2) : ν_{max} : 3 600 cm^{-1} (stř.); 1 730 cm^{-1} (s).

P ř í k l a d 2

K suspenzi 8,05 g N-chlorsukcinimidu ve 200 ml absolutního toluenu se přidá za míchání pod dusíkovou atmosférou při 0° 6 ml dimetylsulfidu a potom při -25° roztok 12 g surového metylesteru kyseliny 5-fenylhydroxymetyl-6-metoxindan-1-karboxylové v 50 ml absolutního toluenu. Po ukončení přidávání se nechá ještě dále míchat 90 minut při -25°. K reakčnímu roztoku se potom přidá 8,3 ml triethylaminu, nechá se dále míchat 5 minut a rozdělí se mezi dvakrát 100 ml 2 N kyseliny solné a dvakrát 100 ml éteru. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Chromatografie odparku na silikagelu s metylenchloridem jako elučním činidlem poskytuje metylester kyseliny 5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové.

Výchozí látka se může získat takto:

K roztoku 103 g metylesteru kyseliny 6-metoxindan-1-karboxylové v 500 ml absolutního metylenchloridu se za míchání v netečné atmosféře při 0° přikape 90 ml chloridu titaničitého a potom během 30 minut roztok 60 g dichlormetylmetylésteru ve 100 ml absolutního metylenchloridu. Potom se nechá 40 minut při 0° a dalších 60 minut se míchá při teplotě místnosti. Potom se vylije na 1 kg ledu a pětkrát se extrahuje vždy 500 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Destilace odparku poskytne ve frakci vroucí při 180°/12 Pa metylester kyseliny 5-, popřípadě 7-formyl-6-metoxindan-1-karboxylové. Směs se může rozdělít frakční krystalizací z éteru, metylenchloridu a pentanu nebo chromatografií na silikagelu s metylenchloridem jako eluentem. Metylester kyseliny 5-formyl-6-metoxindan-1-karboxylové taje při 82 až 84°.

K 2,4 g hořčičkových pilin, převrstvených absolutním tetrahydrofuranem, se pomalu přikape za míchání pod dusíkovou atmosférou roztok 15,7 g brombenzenu ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po ukončení přidávání se nechá ještě 1 hodinu dále míchat při 40°. Potom se ochladí na teplotu místnosti, reakční roztok se převede do kapačky a pomalu se přikape za míchání v netečné atmosféře při -10° k 23 g metylesteru kyseliny 5-formyl-6-metoxindan-1-karboxylové ve 150 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po ukončeném přidávání se nechá 1 hodinu při 0° a dále se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční roztok na-

lije na 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a dvakrát se extrahuje vždy 500 ml metylenchloridu. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným, dvakrát zpracují s aktivním uhlím a odpaří ve vakuu. V odparku získaný surový metylester kyseliny 5-fenylhydroxymetyl-6-metoxýindan-1-karboxylové (diasteromerní směs) se přímo dále zpracovává bez dalšího čištění.

Příklad 3

K roztoku 13 g metylesteru kyseliny 6-benzoylindan-1-karboxylové v 500 ml metanolu se přidá 75 ml 2 N hydroxidu sodného a směs se vaří 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Potom se odpaří ve vakuu do sucha a odparek rozdělí mezi 100 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a třikrát 100 ml metylenchloridu. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší síranem sodným, zpracuje s aktivním uhlím, odpaří ve vakuu a ve vakuu destiluje. Ve formě nažloutlého oleje se získá kyselina 6-benzoylindan-1-karboxylová o bodu varu 200°/5,3 Pa.

Analogickým způsobem se získá, jestliže se vychází z 4,7 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxýindan-1-karboxylové a 20 ml 1 N hydroxidu sodného v 50 ml metanolu, kyselina 5-benzoyl-6-metoxýindan-1-karboxylová o bodu tání 126 až 128° (z éteru a petroléteru).

Příklad 4

Obdobným způsobem, jako je popsán v příkladech 1 až 3, se mohou vyrobit tyto další 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°,
 n-butylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 43 až 44°,
 etylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 83 až 84°,
 metylester kyseliny 5-(p-toluyll)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 74 až 76°,
 kyselina 5-(p-toluyll)-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-acetoxýindan-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 1-hydroxymetyl-5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové,
 IČ spektrum $\nu_{OH} = 3\ 600\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{CO} = 1\ 725\text{ cm}^{-1}$, v metylenchloridu,
 kyselina 1-hydroxymetyl-5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 104 až 110°,
 amid kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxýindan-1-karboxylové, bod tání 205 až 207°,
 metylester kyseliny 5-benzoylindan-1-octové,
 metylester kyseliny 6-benzoylindan-1-octové,
 kyselina 5-benzoylindan-1-octová,
 kyselina 6-benzoylindan-1-octová,

metylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octové, bod varu 180 až 185°/5,3 Pa,
 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 1-metyl-5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylové, hmotové spektrum
 $M^+ = 324$,

kyselina 1-metyl-5-benzoyl-6-metoxindan-1-karboxylová, bod tání 135 až 137°,

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-fluoryl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, 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 5

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-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve formě žlutého 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 objemu asi 10 ml a odpařený zbytek se rozdělí mezi dvakrát

50 ml vody a 50 ml éteru. Vodné fáze se spojí, okyslí 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-acetoxyindan-1-karboxylové ve 200 ml bezvodého benzenu až do nasycení vysušený amoniak. Reakční roztok se potom odpaří ve vakuu do sucha a odparek se rozdělí mezi 200 ml vody a třikrát 200 ml metylenchloridu. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Frakční krystalizací odparku 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 přebytečného 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

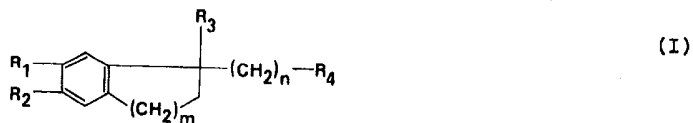
Roztok 1,4 g kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octové ve 300 ml absolutního metanolu se mísí s 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové a za vyloučení vody se zahřívá 8 hodin při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu na objem 5 ml a reakční směs se rozdělí mezi 20 ml vody a dvakrát 20 ml éteru. Organické 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, který má bod 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 míchání 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 uhlíčitanu 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: $M^t = 324$).

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 furoylový nebo thenoylový zbytek nebo benzoyl, 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 alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

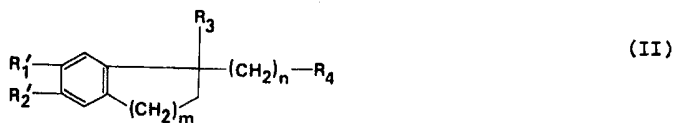
R_3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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

m znamená 1 nebo 2 a

n znamená 0 nebo 1,

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



kde

jeden ze zbytků

R'_1 a R'_2 znamená furylhydroxymetyl, thienylhydroxymetyl nebo alfa-hydroxybenzyl, který je popřípadě substituován alkylem 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 alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a

R_3 , R_4 , n a m mají výše uvedený význam,

oxiduje shora uvedený furoyl, thenoyl nebo benzoyl, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a pokud je zapotřebí, ve sloučenině obecného vzorce I se R_1 nebo R_2 , značící alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, přemění na hydroxy skupinu, hydroxy skupina R_1 nebo R_2 se eterifikuje na alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo esterifikuje na alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxy-

lové části, se tato skupina převede na karboxylovou skupinu nebo na karbamoylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo na jinou alkoxykarboxylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, nebo ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 znamená karboxylovou skupinu, se tato převede na alkoxykarboxylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo na karbamoyl popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 značí karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na karboxylovou skupinu a/nebo popřípadě se získaná isomerní směs rozdělí na isomery a/nebo se získané racemáty rozštěpí na optické antipody a/nebo se získané soli převedou na volné kyseliny nebo se získané volné kyseliny převedou na soli.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R_3 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_2 značí atom vodíku, tento atom nahradí reakcí s alkylhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanalem s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti báze alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle některého z bodů 1 a 2 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem substituovaný benzoyl nebo nesubstituovaný thenoyl a druhý znamená hydroxyl, který je popřípadě esterifikován alkankarboxylovou kyselinou s 2 až 4 atomy uhlíku nebo esterifikován alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, R_3 znamená vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4 znamená karboxy skupinu, alkoxykarboxyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, karbamoyl nebo N-mono- nebo N,N-dialkylkarbamoyl vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se vychází z výchozí látky obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená furylhydroxymetyl, thienylhydroxymetyl nebo alfa-hydroxybenzyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, a druhý znamená hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a R_3 , R_4 , m, n mají shora uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená popřípadě metylen, metoxyskupinou a/nebo chlorem substituovaný benzoyl, nebo theonyl a druhý značí acetoxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu nebo hydroxyl, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxyl nebo alkoxykarboxyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n značí 0 a m značí 1, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se vychází z výchozí látky obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená metoxyskupinu, metylem a/nebo halogenem substituovaný alfa-hydroxybenzyl nebo thienylhydroxymetyl a druhý znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyl a R_3 , R_4 , m, n mají shora uvedený význam, a v získané sloučenině, kde je alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, která je odlišná od metoxy- nebo etoxyskupiny, nebo alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku odlišná od acetoxyskupiny, se příslušná skupina převede na hydroxyskupinu.

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu substituovaných derivátů kyselin benzocykloalkenylkarboxylových 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 nebo halogenem substituovaný benzoyl a druhý znamená hydroxyl, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarboxyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n je 0 a m je 1, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se vychází z výchozí látky obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená alfa-hydroxymetyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem, a druhý znamená hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_3 , n, m mají výše uvedený význam a R_4 znamená karboxyl, karbamoyl nebo N-mono- nebo N,N-dialkylkarboxyl vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a v získané sloučenině

obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 značí alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na hydroxyl a/nebo se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 je zbytek odlišný od karboxy skupiny esterifikované alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, převede R_4 na tento zbytek.

6. Způsob podle bodu 1 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 II, kde R_1 znamená hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a R_2 znamená alfa-hydroxybenzoyl, R_3 představuje vodík, m značí 1, n znamená 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině se alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupina s 2 až 4 atomy uhlíku v poloze 6 převede na hydroxyl a skupina v poloze 1 odlišná od karboxy skupiny nebo metylkarboxylové skupiny se převede na karboxy skupinu nebo metylkarbonylovou skupinu a popřípadě se získaný metylester převede na volnou kyselinu.

7. Způsob podle bodu 1 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 II, kde R_1 znamená hydroxy skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a R_2 značí 2-chlor-alfa-hydroxybenzyl, R_3 představuje vodík, m značí 1, n znamená 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině se alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxy skupina s 2 až 4 atomy uhlíku v poloze 6 převede na hydroxyl a skupina v poloze 1, odlišná od karboxy skupiny nebo metoxykarbonylové skupiny se převede na karboxy skupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu a popřípadě se získaný metylester převede na volnou kyselinu.

8. Způsob podle bodu 1 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-benzoyl-6-metoxyindan-1-karboxylové nebo jejich solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená metoxy skupinu, R_2 představuje alfa-hydroxybenzyl, R_3 značí vodík, m znamená 1, n představuje 0 a R_4 má význam uvedený v bodě 1, a v získané sloučenině obecného vzorce I se skupina v poloze 1, která je odlišná od karboxy skupiny nebo metoxykarbonylové skupiny, převede na karboxy skupinu nebo metoxykarbonylovou skupinu a popřípadě se získaný metylester převede na volnou kyselinu.