



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52272

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.VIII.1962 (P 99 549)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.I.1967

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c 63/50

UKD CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Boots Pure Drug Company Limited, Nottingham
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych kwasów fenyloalkanowych, ich soli oraz estrów, mających właściwości lecznicze

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów fenyloalkanowych, ich soli oraz estrów, mających właściwości uśmierzania bólu, leczenia stanów gorączkowych i zapalnych w organizmach ludzkich i zwierzęcych.

Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^4 oznacza butyl o rozgałęzionym łańcuchu, pentyl o rozgałęzionym łańcuchu cykloalkil (C_6-C_7) lub tioalkil (C_2-C_3), gdy R^5 oznacza atom wodoru, ewentualnie R^4 oznacza alkil (C_2-C_3), rozgałęziony alkil (C_6-C_7), cykloalkil (C_3-C_7), grupę alkoksy (C_3-C_5), tioalkil (C_1-C_5), grupę alliloksy, grupę fenoksy, tiofenyl, oksycykloalkil (C_3-C_7) lub tiocykloalkil (C_3-C_7), gdy R^5 oznacza metyl, zaś X oznacza grupę $COOR^3$, w której R^3 oznacza wodór lub alkil (C_1-C_4), grupę amonową, jeden równoważnik metalu mogącego tworzyć nietoksyczną sól albo grupę organiczną, zdolną do tworzenia soli, z tym, że jeżeli R^5 oznacza wodór, a X oznacza $COOH$, wówczas R^4 nie może oznaczać III-rzęd. butylu lub cykloheksylu lub gdy R^5 oznacza wodór, R^4 oznacza II-rzęd. butyl, III-rzęd. butyl lub III-rzęd. pentyl, wówczas R^3 nie może oznaczać etylu, mając cenne właściwości przeciwzapalne i (lub) znieczulające i (lub) przeciwożaczkowe, a równocześnie nie wykazują tych wad, jakie cechują podobne środki oparte na kwasie acetylosalicylowym, fenylbutazonie i adrenokortikosteroidach. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są bo-

2

wiem mniej toksyczne, mają lepsze zdolności lecznicze, są trwalsze na działanie wody i pary wodnej i łatwiej rozpuszczalne w wodzie. Sole metali alkalicznych i sole metali ziem alkalicznych kwasów o ogólnym wzorze 1 są szczególnie łatwo rozpuszczalne w wodzie i nadają się do przygotowywania środków leczniczych podawanych doustnie.

Środki lecznicze, wytwarzane przy użyciu związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, zawierają jako składnik czynny jeden lub kilka związków o ogólnym wzorze 1 oraz dopuszczalny w lecznictwie rozcieńczalnik lub nośnik. Ogólnie biorąc, kwasy, sole i alkohole o ogólnym wzorze 1 są bardziej czynne niż odpowiadające im estry.

Według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że podstawiony cyjanek benzylu o ogólnym wzorze 2, w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie przez działanie mocnym kwasem, zwłaszcza kwasem siarkowym, w środowisku wodnym lub w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, w temperaturze 50–130°C. W przypadku, gdy w otrzymanym związku o ogólnym wzorze 1 X oznacza $COOH$, wówczas związek ten przeprowadza się ewentualnie w sól z amoniakiem lub nietoksyczną zasadą organiczną albo z nietoksyczną pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową aminą.

Proces hydrolizy związku o ogólnym wzorze 2 można też prowadzić przez działanie wodorotlenkiem metalu alkalicznego lub alkanolanem, zwłaszcza wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, w środowisku wodnym lub w środowisku niższego alkanolu, w temperaturze 50–130°C. Mieszaninę poreakcyjną zakwasza się następnie rozcieńczonym kwasem mineralnym, wytrącając związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę COOH. Związek ten przeprowadza się następnie ewentualnie w sól lub ester, jak podano wyżej.

Jedna z odmian sposobu według wynalazku polega na tym, że na związek Grignarda o wzorze 3, w którym R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, działa się dwutlenkiem węgla, otrzymany związek rozkłada rozcieńczonym kwasem mineralnym i odsąca wytrącony związek o wzorze 1, w którym X oznacza COOH.

Inna odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że podstawiony acetofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R⁴ ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się do wrzenia z siarką i drugorzędową aminą, otrzymany podstawiony tioamid hydrolizuje za pomocą mineralnego kwasu, korzystnie w obecności kwasu octowego i oddziela wytrącony związek o wzorze 1, w którym X oznacza COOH.

Hydrolizę podstawionego tioamidu można też prowadzić w środowisku alkalicznym, przez działanie wodorotlenkiem metalu alkalicznego, korzystnie wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, po czym mieszaninę poreakcyjną zakwasza się i oddziela wytrącony związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza COOH.

Jako produkt wyjściowy można zgodnie z wynalazkiem stosować również podstawiony kwas malonowy o ogólnym wzorze 5, w którym R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, przy czym związek ten poddaje się dekarboksylacji przez ogrzewanie go do temperatury topnienia i następnie produkt reakcji przekrystalizowuje z odpowiedniego rozpuszczalnika, zwłaszcza z lekkiej benzyny.

Dalsza odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że kwas α-hydroksykarboksylowy o ogólnym wzorze 6, w którym R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia z fosforem i jodem w środowisku lodowatego kwasu octowego, ekstrahuje mieszaninę poreakcyjną mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, a następnie roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i z wyciągu wytrąca kwasem mineralnym kwas o ogólnym wzorze 1.

Inna wreszcie odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się ester o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę COOR³, w której R³ oznacza alkil (C₁–C₄). Związek ten ogrzewa się do wrzenia z kwasem mineralnym i oddziela wytworzony związek o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza COOH. Zmydlanie estru można też prowadzić przez ogrzewanie go z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, po czym produkt reakcji zakwasza

się rozcieńczonym kwasem mineralnym i wytrąca kwas o wzorze ogólnym 1.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się również stosując jako produkt wyjściowy związek o ogólnym wzorze 7, w którym R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, a R⁶ oznacza grupę CH₂OH lub CHO. Związek taki ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z wodnym roztworem dwuchromianu, zwłaszcza dwuchromianu sodowego lub potasowego, w obecności rozcieńczonego kwasu mineralnego.

Estry o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się według wynalazku również i w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza COOH, ogrzewa się do wrzenia z alkanolem o ogólnym wzorze R³OH, w którym R³ oznacza alkil (C₁–C₄). Ogrzewanie prowadzi się w obecności rozcieńczonego kwasu mineralnego, produkt reakcji ekstrahuje się niemieszącym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, przemywa wyciąg wodnym roztworem węglanu sodowego, a następnie wodą i przedestylowuje otrzymany ester.

Jako produkt wyjściowy do wytwarzania estrów stosuje się również halogenek kwasowy o ogólnym wzorze 8, w którym R⁴, R⁵ i Hal mają wyżej podane znaczenie. Związek ten estryfikuje się przez ogrzewanie go z alkoholem o ogólnym wzorze R³OH, w którym R³ oznacza alkil (C₁–C₄), po czym wytworzony ester ekstrahuje się i przedestylowuje.

Do wytwarzania środków leczniczych zawierających związki otrzymywane sposobem według wynalazku stosuje się dopuszczalne w lecznictwie rozcieńczalniki lub nośniki, które miesza się ze składnikiem czynnym. Poza tym środki te mogą też zawierać substancje barwiące i nadające zapach, a także inne, znane składniki o właściwościach leczniczych. W zależności od zamierzonego sposobu podawania, środki te mogą mieć postać tabletek, kapsulek, pastylek, roztworów, kremów, eliksirów, syropów, zawiesin czy maści, przy czym nadawanie środkom tych postaci odbywa się znanymi sposobami. Szczególnie korzystne jest stosowanie dojelitowe tych środków w postaci tabletek, zawierających składnik czynny w postaci soli wraz z krochmalem z kukurydzy jako rozcieńczalnikiem.

Przedmiot wynalazku jest szczegółowo wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 49,4 g 4-izobutyloacetofenonu, 13,8 g siarki i 38 ml morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym dodaje 344 ml stężonego kwasu solnego i 206 ml lodowatego kwasu octowego i dalej ogrzewa w ciągu 7 godzin. Mieszaninę poreakcyjną studzi się, rozcieńcza wodą i oddzielony olej rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy traktuje się wodnym roztworem węglanu sodowego, po czym wytrąca surowy kwas przez dodanie kwasu solnego. Surowy produkt rozpuszcza się ponownie w eterze, przesącza, przemywa przesącz wodą i odparowuje do sucha, otrzymując krystaliczną pozostałość. Pozostałość tę przekrystalizowuje się z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40–60°C, otrzymując kwas 4-izobutylofenylooctowy o temperaturze

topnienia 85,5–87,5°C. Związek ten zawiera 75,1% C oraz 8,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{18}O_2$ odpowiada skład 75% C i 8,3% H.

W ten sam sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 4-cykloheptylofenylooctowy o temperaturze topnienia 90,5–92,5°C i zawartości 77,3% C oraz 8,75% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 77,6% C i 8,6% H, kwas 4-(1-etylopropylo) -fenylooctowy o temperaturze wrzenia 153–154°C pod ciśnieniem 2,5 mm Hg, zawierający 75,4% C oraz 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H, kwas 4-(1,2-dwumetylopropylo) -fenylooctowy o temperaturze wrzenia 156–157°C 2,5 mm Hg, zawierający 75,5% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H, kwas 4-(2,2-dwumetylopropylo) -fenylooctowy o temperaturze topnienia 110,5–111°C, zawierający 75,6% C i 8,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H, kwas 4-(2-metylobutylo) -fenylooctowy o temperaturze topnienia 38–40°C, zawierający 75,5% C i 8,7% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H, kwas 4-(1-metylocykloheksylo) -fenylooctowy o temperaturze wrzenia 194–196°C/3 mm Hg, zawierający 77,8% C i 8,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 77,6% C i 8,6% H, kwas 4-izopenzylofenylooctowy o temperaturze topnienia 62,5–63,5°C, zawierający 76,1% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H, kwas 4-(1-metylobutylo) -fenylooctowy o temperaturze wrzenia 114°C/1,5 mm Hg, zawierający 75,4% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H.

Przykład II. 40 g 4-II-rzęd. butyloacetofenu, 11 g siarki i 30 ml morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, chłodzi, dodaje 170 ml kwasu octowego i 280 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa dalej w ciągu 7 godzin. Mieszaninę zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia kwasu octowego i rozcieńcza wodą. Wydzielony olej oddziela się eterem, roztwór eterowy traktuje wodnym roztworem węglanu sodowego i wyciąg eterowy zakwasza kwasem solnym. Oleisty produkt rozpuszcza się w eterze, odparowuje i otrzymaną pozostałość estryfikuje przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z 100 ml etanolu i 3 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 5 godzin. Nadmiar alkoholu oddestylowuje się, pozostałość rozpuszcza w wodzie i wydzielony olej ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się roztworem wodnym węglanu sodowego, a następnie wodą i suszy. Po odparowaniu eteru oddestylowuje się oleisty produkt, otrzymując 4-II-rzęd. butylofenylooctan etylu o temperaturze wrzenia 114–116°C/1,5 mm Hg. Zawiera on 76,4% C i 9% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada skład 76,4% C i 9,1% H.

7,8 g 4-II-rzęd. butylofenylooctanu etylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny z 10 ml 5N roztworu wodorotlenku sodowego i 10 ml metanolu, zakwasza kwasem solnym

i wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy i przedestylowuje. Otrzymuje się kwas 4-II-rzęd. butylofenylooctowy o temperaturze wrzenia 134°C/0,5 mm Hg, zawierający 74,9% C i 8,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,0% C i 8,3% H.

W analogiczny sposób z odpowiednich estrów otrzymuje się kwas 4-III-rzęd. pentylofenylooctowy o temperaturze wrzenia 156°C/2,5 mm Hg, zawierający 75,6% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H.

Przykład III. 10,5 g chlorku 4-III-rzęd. butylofenylooctowego dodaje się kroplami do 12 ml n-butanolu i mieszaninę ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 30 minut. Produkt przedestylowuje się, otrzymując bezbarwny olej 4-III-rzęd. butylooctanu butylu o temperaturze wrzenia 126°C/1 mm Hg. Zawiera on 77,7% C i 9,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{22}O_2$ odpowiada 77,4% C i 9,7% H.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

4-III-rzęd. butylofenylooctan metylu o temperaturze wrzenia 106°C/2,5 mm Hg, zawierający 76,1% C i 8,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H,

4-III-rzęd. butylofenylooctan izopropylu o temperaturze wrzenia 114°C/1,5 mm Hg, zawierający 76,6% C i 9,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 77,0% C i 9,4% H,

4-III-rzęd. butylofenylooctan n-propylu o temperaturze wrzenia 112°C/1 mm Hg, zawierający 76,9% C i 9,5% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 77,0% C i 9,4% H.

Przykład IV. Etanolan sodowy, otrzymany z 3,67 g sodu i 64 ml bezwodnego alkoholu etylowego, dodaje się w ciągu 20 minut, mieszając, do mieszaniny 28,14 g 4-III-rzęd. butylofenylooctanu etylu i 102 ml węglanu etylu w temperaturze 100°C. Naczynie reakcyjne jest wyposażone w kolumnę Fenske'go, przez którą oddestylowuje się najpierw alkohol, a następnie węglan etylu. Po godzinie, gdy w głowicy destylatora osiąga się temperaturę 124°C, przerywa się ogrzewanie i po ochłodzeniu dodaje mieszając 12 ml lodowatego kwasu octowego i 50 ml wody. Otrzymany ester oddziela się rozpuszczając go w eterze, wyciąg eterowy przemywa wodnym roztworem węglanu sodowego i następnie wodą, po czym oddestylowuje się 4-III-rzęd. butylofenylomalonian etylu o temperaturze wrzenia 144°C/1,5 mm Hg. Zawiera on 70,4% C i 8,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{17}H_{24}O_4$ odpowiada 69,9% C i 8,2% H.

27,53 g 4-III-rzęd. butylofenylomalonianu etylu w 25 ml bezwodnego alkoholu dodaje się mieszając do roztworu etanolanu sodowego, otrzymanego z 2,17 g sodu w 75 ml bezwodnego alkoholu etylowego. Następnie dodaje się 15 ml jodku metylu i ogrzewa mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin, po czym oddestylowuje alkohol, a pozostałość rozcieńcza wodą, ekstrahuje eterem, przemywa kwaśnym siarczynem sodowym i następnie wodą i odparowuje do sucha. Oleistą pozostałość miesza się z 75 ml 5N wodorotlenku sodowego i 120 ml 95%-owego etanolu. Po kilku

minutach wydziela się sól sodowa, którą po godzinie odsąca się, przemywa etanolem, rozpuszcza w gorącej wodzie i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, otrzymując kwas metylomalonowy, który odsąca się i suszy pod próżnią. Jego temperatura topnienia wynosi 177–180°C.

9 g kwasu malonowego ogrzewa się do 210–222°C na łaźni parowej w ciągu 20 minut, aż do ustania dekarboksylacji. Kwas propionowy studzi się i przekrystalizowuje z lekkiej benzyny o granicach wrzenia 60–80°C. Dalsze dwukrotne przekrystalizowanie z tego rozpuszczalnika daje w wyniku bezbarwne kryształy pryzmatyczne kwasu 2,4-III-rzęd. butylofenylooctowego o temperaturze wrzenia 101–103,5°C. Zawiera on 75,4% C i 8,7% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

kwas 2,4'-cykloheksylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 110,5–112,5°C, zawierający 77,8% C i 8,1% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{20}O_2$ odpowiada 77,6% C i 8,6% H,

kwas 2,4'-izobutylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 75–77,5°C, zawierający 75,3% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H,

kwas 2,4'-n-propylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 39–40,5°C, zawierający 74,7% C i 8,6% H, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{16}O_2$ odpowiada 75,0% C i 8,3% H,

kwas 2,4'-izopropylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 67,5–69,5°C. Zawiera on 75,2% C i 8,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{16}O_2$ odpowiada 75,0% C i 8,3% H,

kwas 2,4'-n-butylofenylopropionowy o temperaturze wrzenia 143°C/0,5 mm Hg, zawierający 76,6% C i 8,7% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H,

kwas 2,4'-II-rzęd. butylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 48–50°C, zawierający 75,8% C i 8,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{18}O_2$ odpowiada 75,8% C i 8,7% H,

kwas 2,4'-n-pentylofenylopropionowy o temperaturze wrzenia 154–155°C/1 mm, zawierający 76,0% C i 9,15% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada 76,4% C i 9,1% H,

kwas 2,4'-izopentylofenylopropionowy o temperaturze wrzenia 139–140°C/0,8 mm Hg, zawierający 76,3% C i 9,0 % H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada 76,4% C i 9,1% H,

kwas 2,4'-III-rzęd. pentylofenylopropionowy o temperaturze wrzenia 135°C/0,45 mm Hg, zawierający 76,4% C i 9,0% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada 76,4% C i 9,1% H,

kwas 2,4'-(1,1-dwuetyloetylo) fenylopropionowy o temperaturze wrzenia 157°C/1,5 mm Hg, zawierający 76,8% C i 9,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{22}O_2$ odpowiada 77,0% C i 9,4% H.

kwas 2,4'-cyklopentylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 103–104°C, zawierający 77,0% C i 8,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{18}O_2$ odpowiada 77,0% C i 8,3% H,

kwas 2,4'-cykloheptylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 97–98°C, zawierający 78,1% C

i 9,0% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{22}O_2$ odpowiada 78,0% C i 8,9% H,

kwas 2,4'-etylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 34,5–37,5°C, zawierający 74,2% C i 8,0% H, podczas gdy wzorowi $C_{11}H_{14}O_2$ odpowiada 74,2% C i 7,9% H,

kwas 2,4'-fenoksyfenylopropionowy o temperaturze topnienia 69–70°C, zawierający 74,4% C i 5,8% H, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}O_3$ odpowiada 74,4% C i 5,8% H oraz

kwas 2,4'-(1,1-dwuetylopropylo) -fenylopropionowy o temperaturze wrzenia 180°C/0,05 mm Hg zawierający 77,8% C i 10,1% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{24}O_2$ odpowiada 77,4% C i 9,7% H.

Przykład V. 34,28 g 4-izobutylocykloheksanonu, 16,0 g czystych opiłek cynkowych, 26,5 ml bromooctanu etylu i 120 ml suchego benzenu ogrzewa się aż do wystąpienia energicznej reakcji, wymagającej zewnętrznego chłodzenia. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym dodaje rozcieńczonego kwasu siarkowego o temperaturze 0°C i oddziela fazę benzenową, przemywa ją wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość (49 g) miesza się z 45 ml bezwodnej pirydyny i 93 ml bezwodnego eteru, chłodzi lodem i dodaje kroplami w ciągu ponad 30 minut 26 ml chlorku tionylu, utrzymując temperaturę poniżej 12°C. Po wymieszaniu w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C do mieszaniny reakcyjnej dodaje się ostrożnie wodę. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy i oddestylowuje 4-izobutylocykloheksen-1-ylooctan etylu o temperaturze wrzenia 106–109°C/2 mm Hg. Zawiera on 75,0% C i 10,4% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{24}O_2$ odpowiada 75,0% C i 10,7% H.

8 g tego związku i 2,7 g siarki utrzymuje się w temperaturze 210°C w ciągu 5 godzin i następnie w temperaturze 240°C w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 100 mg sproszkowanej miedzi i ogrzewa w ciągu 5 minut. Następnie chłodzi się, rozcieńcza eterem, przesącza i oddestylowuje 4-izobutylofenylooctan etylu o temperaturze wrzenia 110°C/1 mm Hg. Zawiera on 76,7% C i 9,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada 76,4% C i 9,1% H.

Przykład VI. 50 g chlorku 4-izobutylobenzylu, 16,1 g cyjanku sodowego i 100 ml alkoholu oraz 30 ml wody ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym oddestylowuje się alkohol, rozpuszcza olej w eterze, przemywa wodą i oddestylowuje. Temperatura wrzenia produktu 113°C/2 mm Hg.

30 g 4-izobutylofenyloacetonitrylu, 100 ml alkoholu i 60 ml 5N roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, oddestylowuje alkohol i zakwasza pozostałość rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad rozpuszcza się w eterze, traktuje rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Krystaliczny osad kwasu 4-izobutylofenylooctowego odsąca się, przemywa wodą, suszy w próżni i przekrystalizowuje z lekkiej benzyny.

Przykład VII. Do ochłodzonego lodem roztworu 40,0 g bezwodnego chlorku glinowego w 125

ml nitrobenzenu dodaje się powoli 27,4 g chloru etylooksalilu, a następnie kroplami 36,1 g izobutylobenzenu. Po wymieszaniu w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej rozkłada się mieszaninę drobnym lodem, dodaje 200 ml eteru i wymywa fazę organiczną wodnym roztworem kwasnego węglanu sodowego i następnie wodą, po czym poddaje destylacji. Temperatura wrzenia 155°C/3 mm Hg.

11,0 g 4-izobutylofenylogliksalanu etylu uwodornia się w temperaturze pokojowej wodorem pod ciśnieniem 2 atm, w obecności 1,0 g czerni palladowej i 80 ml lodowatego kwasu octowego. Gdy absorpcja wodoru ustaje, dodaje się 7 g 70%-owego kwasu nadchlorowego i kontynuuje uwodarnianie aż do zakończenia absorpcji. Odsąca się katalizator i przesącz traktuje wodnym roztworem wodorotlenku sodowego w celu zobojętnienia kwasu nadchlorowego, po czym oddestylowuje się kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 50°C. Pozostałość hydrolizuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną i mieszanie z 50 ml 2N wodorotlenku sodowego w ciągu 6 godzin, po czym chłodzi się i zakwasza rozcieńczonym kwasem octowym. Wytrącony kwas 4-izobutylofenylooctowy odsąca się, przemywa wodą, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 62–68°C.

Przykład VIII. 1,35 g kwasu 4-III-rzęd. butylofenylooctowego i 0,75 g benzyloaminy miesza się z 30 ml eteru, odsąca sól i przekrystalizowuje ją z bezwodnego alkoholu. Otrzymuje się bezbarwne płatki 4-III-rzęd. butylofenylooctanu benzyloaminy o temperaturze topnienia 144–147°C. Produkt ten zawiera 4,8% N, podczas gdy wzorowi $C_{19}H_{23}NO_2$ odpowiada 4,7% N.

Przykład IX. 10,0 g N,N-dwuetyloaminoetanolu w 50 ml bezwodnego eteru dodaje się kroplami, mieszając, do roztworu 15,0 g chlorku 4-III-butylofenyloacetylowego w 100 ml bezwodnego eteru w temperaturze 0–5°C. Miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 20 ml wody i ekstrahuje eter dwukrotnie 2N kwasem solnym. Połączone wodne roztwory alkalizuje się za pomocą 2N wodorotlenku sodowego, a roztwór oleju w eterze przemywa wodą, suszy i przedestylowuje. Temperatura wrzenia 156–160°C/1,5 mm Hg. Otrzymany produkt poddaje się powtórnej destylacji, otrzymując 4-III-rzęd. butylofenylooctan 2-dwuetyloaminometylu w postaci bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia 153–154°C/1,5 mm Hg. Produkt ten zawiera 5,2% N, podczas gdy wzorowi $C_{18}H_{23}NO_2$ odpowiada 4,8% N.

Przykład X. 15 g 4-izobutylofenylooctanu etylu w 50 ml bezwodnego eteru dodaje się kroplami, mieszając, do roztworu 3 g wodoroku litowoglinowego w 150 ml eteru. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny i rozkłada rozcieńczonym kwasem siarkowym. Z mieszaniny odparowuje się eter, suszy pozostałość i oddestylowuje, otrzymując 2,4'-izobutylofenyloetanol o temperaturze wrzenia 104°C/0,8 mm Hg.

Produkt ten zawiera 80,3% C i 10,0% H, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{15}O$ odpowiada 80,9% C i 10,1% H.

Przykład XI. 75 g kwasu 4-izobutylofenylooctowego, 500 ml bezwodnego alkoholu i 15 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Nadmiar alkoholu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozcieńcza wodą i ekstrahuje ester eterem. Roztwór eterowy przemywa się węglanem sodowym, a następnie wodą, po czym suszy i poddaje destylacji, otrzymując oleisty eter 4-izobutylofenylooctowy o temperaturze wrzenia 108–110°C/0,6 mm Hg. Zawiera on 76,7% C i 9,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{19}O_2$ odpowiada 76,4% C i 9,1% H.

Przykład XII. 4 g kwasu 2,4'-n-propylofenylopropionowego, 20 ml bezwodnego etanolu i 0,7 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, oddestylowuje alkohol i rozpuszcza ester w eterze. Roztwór eterowy przemywa się węglanem sodowym i następnie wodą, suszy i przedestylowuje, otrzymując oleisty 2,4'-n-propylofenylopropionowy etylu o temperaturze wrzenia 102°C/1 mm Hg. Zawiera on 77,0% C i 9,3% H, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{20}O_2$ odpowiada 76,3% C i 9,7% H.

Przykład XIII. 4 g 2,4'-n-propylofenylopropionianu etylu rozpuszcza się w 25 ml eteru i dodaje kroplami, mieszając, do roztworu 1,7 g wodoroku litowoglinowego w 50 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny, rozkłada przez dodanie wody i rozcieńczonego kwasu siarkowego, po czym alkohol rozpuszcza się w eterze. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy i przedestylowuje, otrzymując 2,4'-n-propylofenylopropanol o temperaturze wrzenia 102°C/1 mm Hg. Zawiera on 80,6% C i 10,2% H, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{19}O$ odpowiada 80,9% C i 10,1% H.

Przykład XIV. Miesza się starannie jednako-
we ilości kwasu 4-izobutylofenylooctowego i masy tabletkowej, składającej się z krochmalu kukurydzianego z dodatkiem 1% stearynianu magnezowego. Z mieszaniny tej wytwarza się tabletki, zawierające po 0,16 g kwasu 4-izobutylofenylooctowego. Analogicznie przygotowuje się tabletki stosując inne związki otrzymywane sposobem według wynalazku, na przykład kwas 4-izobutylofenylopropionowy lub kwas 4-cykloheksylofenylooctowy.

Przykład XV. Przygotowuje się mieszaninę o następującym składzie:

4-izobutylofenylooctan sodu	18,7 g
stężony wyciąg ze skórki pomarańczowej	62,5 ml
woda chloroformowa do	1000 ml.

Dawkę stanowi 15 ml tej mieszaniny.

Przykład XVI. Miesza się starannie jednako-
we ilości masy tabletkowej, zawierającej krochmal z dodatkiem 1% stearynianu magnezu z kwasem 2,4'-izopropylofenylopropionowym. Z mieszaniny tej formuje się tabletki, zawierające po 0,16 g czynnego składnika.

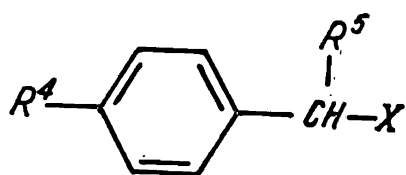
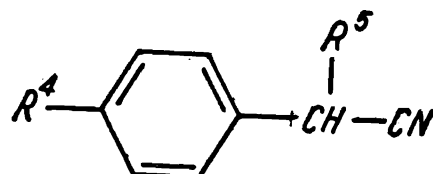
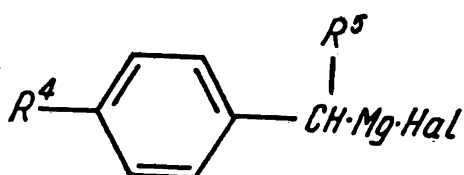
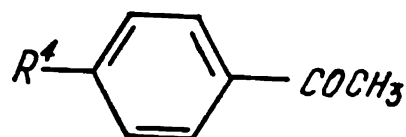
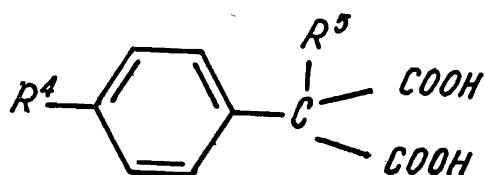
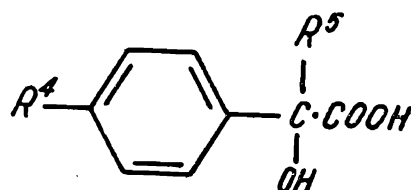
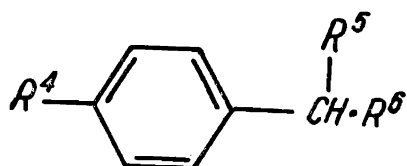
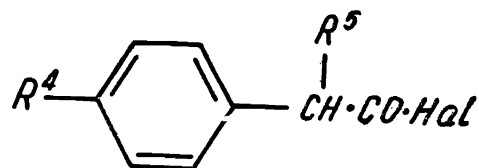
1. Sposób wytwarzania nowych kwasów fenylo-
alkanowych, ich soli oraz estrów, mających
właściwości lecznicze, o ogólnym wzorze 1,
w którym R^4 oznacza butyl o rozgałęzionym
łańcuchu, pentyl o rozgałęzionym łańcuchu, cy-
kloalkil (C_6-C_7) lub tioalkil, gdy R^5 oznacza
atom wodoru, ewentualnie R^4 oznacza alkil
(C_2-C_3), rozgałęziony alkil (C_6-C_7), cykloal-
kil (C_6-C_7), grupę alkoksy (C_3-C_6), tioalkil
(C_1-C_3), grupę alilooksy, grupę fenoksy, tio-
fenyl, oksycykloalkil (C_3-C_7) lub tiocykloal-
kil (C_3-C_7), gdy R^5 oznacza metyl, zaś X
oznacza grupę $COOR^3$, w której R^3 oznacza
wodór lub alkil (C_1-C_3), grupę amonową, je-
den równoważnik metalu mogącego tworzyć
nietoksyczną sól albo grupę organiczną zdol-
ną do tworzenia soli, z tym, iż jeżeli R^5 ozna-
cza wodór, a X oznacza $COOH$, wówczas R^4
nie może oznaczać III-rzęd. butylu lub cyklo-
heksylu lub gdy R^5 oznacza wodór, R^4 ozna-
cza III-rzęd. butyl, III-rzęd. butyl lub III-rzęd.
pentyl, wówczas R^3 nie może oznaczać etylu,
znamienny tym, że podstawiony cyjanek ben-
zylu o ogólnym wzorze 2, w którym R^4 i R^5
mają wyżej podane znaczenie, poddaje się
hydrolizie przez działanie mocnym kwasem,
zwłaszcza kwasem siarkowym, w temperatu-
rze 50–130°C, w środowisku wodnym lub w
rozpuszczalniku mieszającym się z wodą i w
przypadku, gdy w otrzymanym związku o
ogólnym wzorze 1 X oznacza $COOH$, związek
ten ewentualnie przeprowadza się w sól z
amoniakiem lub nietoksyczną zasadą nieorga-
niczną albo nietoksyczną pierwszo-, drugo-
lub trzeciorzędową aminą.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że
hydrolizę związku o ogólnym wzorze 2 pro-
wadzi się przez działanie wodorotlenkiem
metalów alkalicznych, zwłaszcza wodorotlen-
kiem sodowym lub wodorotlenkiem potaso-
wym, w środowisku wodnym lub w śro-
dowisku niższego alkanolu, w tempera-
turze 50–130°C, po czym mieszaninę reakcyj-
ną rozcieńcza się wodą, zakwasza rozcieńczo-
nym kwasem mineralnym i wytrącony zwią-
zek o ogólnym wzorze 1, w którym X ozna-
cza $COOH$, po oddzieleniu przeprowadza
ewentualnie w sól z amoniakiem lub z nie-
toksyczną zasadą nieorganiczną albo z nie-
toksyczną aminą pierwszo-, drugo- lub trze-
ciorzędową.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że na związek Grignarda o ogólnym
wzorze 3, w którym Hal oznacza atom chlo-
rowca, a R^4 i R^5 mają wyżej podane zna-
czenie, działa się dwutlenkiem węgla, otrzymany
związek rozkłada rozcieńczonym kwasem mi-
neralnym, odsącza wytrącony związek o ogól-
nym wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$
i przekrystalizowuje go w rozpuszczalniku,
zwłaszcza z lekkiej benzyny.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że podstawiony acetofenon o ogólnym

- wzorce 4, w którym R^4 ma wyżej podane zna-
czenie, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do
wrzenia wraz z siarką i drugorzędową aminą,
otrzymany podstawiony tioamid poddaje hy-
drolizie za pomocą kwasu mineralnego, kor-
zystnie w obecności kwasu octowego, roz-
cieńcza produkt reakcji wodą, odsącza wytrą-
cony związek o wzorze 1, w którym X ozna-
cza $COOH$ i oczyszcza go przez rozpuszczenie
w wodnym roztworze wodorotlenku metalu
alkalicznego, zwłaszcza wodorotlenku sodowe-
go i ponownie wytrąca przez zakwaszenie
kwasem mineralnym.
5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że
hydrolizę podstawionego tioamidu prowadzi
się przez działanie wodorotlenkiem metalu
alkalicznego, korzystnie wodorotlenkiem so-
dowym lub potasowym, w roztworze wodnym,
w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę
reakcyjną zakwasza się i odsącza wytrącony
związek o wzorze 1, w którym X oznacza
 $COOH$.
 6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że podstawiony kwas malonowy o
ogólnym wzorze 5, w którym R^4 i R^5 mają
wyżej podane znaczenie, poddaje się dekar-
boksylacji przez ogrzewanie do temperatury
topnienia, po czym produkt reakcji chłodzi
się i przekrystalizowuje z rozpuszczalnika,
zwłaszcza z lekkiej benzyny.
 7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że kwas α -hydroksykarboksylowy o
ogólnym wzorze 6, w którym R^4 i R^5 mają
wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w tem-
peraturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną
z fosforem i jodem w środowisku lodowatego
kwasu octowego, rozcieńcza produkt reakcji
wodą, ekstrahuje mieszającym się z wodą
rozpuszczalnikiem organicznym, a następnie
wyciąg ten ekstrahuje wodnym roztworem
wodorotlenku metalu alkalicznego i zakwa-
sza rozcieńczonym kwasem mineralnym, po
czym wytrącony związek o ogólnym wzorze 1,
w którym X oznacza $COOH$, odsącza się
i przekrystalizowuje, zwłaszcza z lekkiej ben-
zyny.
 8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że ester o ogólnym wzorze 1, w któ-
rym X oznacza grupę $COOR^3$, w której R^3
oznacza alkil (C_1-C_3), ogrzewa się w tem-
peraturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z
kwasem mineralnym i otrzymany związek
o wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$, od-
sącza się i przekrystalizowuje z rozpuszczal-
nika, zwłaszcza z lekkiej benzyny.
 9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że
ester ogrzewa się z wodorotlenkiem metalu al-
kalicznego, korzystnie z wodorotlenkiem so-
dowym lub potasowym, chłodzi produkt re-
akcji, zakwasza go rozcieńczonym kwasem
mineralnym i otrzymany związek o ogólnym
wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$, odsą-
cza się i przekrystalizowuje.
 10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że związek o ogólnym wzorze 7, w

którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a R^6 oznacza grupę CH_2OH lub CHO , ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z wodnym roztworem dwuchromianu, korzystnie dwuchromianu sodowego lub potasowego, w obecności rozcieńczonego kwasu mineralnego i wytrącony związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$, odsącza się i przekrystalizowuje z organicznego rozpuszczalnika, korzystnie z lekkiej benzyny.

11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z alkanolem o ogólnym wzorze R^3OH , w którym R^3 oznacza alkil (C_1-C_4), w obecności rozcieńczonego kwasu mineralnego, produkt reakcji rozcieńcza wodą i ekstrahuje niemieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, po czym wyciąg ten przemywa się wodnym roztworem węglanu sodowego i następnie wodą, usuwa z otrzymanego roztworu wodę i przedestylowuje wytworzony ester.
12. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że halogenek kwasu o ogólnym wzorze 8, w którym R^4 i R^5 i Hal mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia z alkoholem o ogólnym wzorze R^3OH , w którym R^3 oznacza alkil (C_1-C_4), rozcieńcza mieszaninę poreakcyjną wodą i ekstrahuje niemieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, wyciąg organiczny przemywa wodnym roztworem węglanu sodowego i następnie wodą, usuwa z otrzymanego roztworu wodę i przedestylowuje wytworzony ester.

13. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 4-izobutylofenyloacetonitryl poddaje się hydrolizie w obecności wodorotlenku sodowego i następnie zakwasza w celu otrzymania kwasu 4-izobutylofenylooctowego.
14. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że podstawiony acetofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z morfoliną i siarką, a powstały tiomorfolid hydrolizuje do związku o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza $COOH$, a R^5 oznacza atom wodoru.
15. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako acetofenon o ogólnym wzorze 4 stosuje się 4-izobutyloacetofenon.
16. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że kwas 2-(4-cykloheksylofenylo) -2-metylomalonowy dekarboksyluje się przez ogrzewanie do temperatury topnienia, w celu otrzymania kwasu 2,4'-cykloheksylofenylopropionowego.
17. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że otrzymany kwas 4-izobutylofenylooctowy estryfikuje się etanolem w celu otrzymania estru etylowego kwasu 4-izobutylofenylooctowego.
18. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że chlorek 4-III-rzęd. butylofenyloacetylu ogrzewa się z metanolem w celu otrzymania estru metylowego kwasu 4-III-rzęd. butylofenylooctowego.
19. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że chlorek 4-III-rzęd. butylofenyloacetylu estryfikuje się N, N-dwuetyloaminoetanolem, w celu otrzymania estru 2-dwuetyloaminoetyloвого kwasu 4-III-rzęd. butylofenylooctowego.

**Wzór 1.****Wzór 2.****Wzór 3.****Wzór 4.****Wzór 5.****Wzór 6.****Wzór 7.****Wzór 8.**