

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

103088

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.07.70 (P. 203073)

Pierwszeństwo: 18.07.69 dla zastrz. 1; 2; 7—
—9; 12; 17 Stany Zjedno-
czone Ameryki 12.09.69 dla
zastrz. 3; 4; 10; 11 Szwajca-
ria

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
P. O. Box 11

Int. Cl.:

C07D 209/44

C07D 209/48

C07D 217/24

C07D 217/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy A.G., 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 dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna, zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkanoiloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową niższą grupę alkenylową, cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilonoalkilową lub cykloalkenylo-niskoalkilową, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub ich nietoksycznych, farmakologicznie dopuszczalnych soli. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują szczególnie wybitne działanie przeciwwzapalne, a dalej znieczulające i przeciugrzybiczne i można je w prosty sposób prze-

2

prowadzać w odpowiednie farmakologicznie czynne związki.

Określenia „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-butylowa, izobutylowa, II-rzęd. butylowa, III-rzęd. butylowa, n-pentylowa, izopentylowa, neopentylowa, n-heksylowa, izohexylowa, n-heptylowa albo izohexylowa.

Niższą grupą alkenylową jest na przykład grupa winylowa, allylowa, metyloallylowa, 3-butenylowa albo 1-pentenylowa.

Grupa cykloalkilowa albo grupa cykloalkenylo-
wa zawiera korzystnie 3—7 członów w pierścieniu i ewentualnie może być podstawiona nie więcej jak 4 niższymi grupami alkilowymi. Grupami takimi są na przykład grupy: cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklopentylowa, lub cykloheksylowa lub cykloheptylowa, 2-cyklopropylowa, 1,2- lub 3-cyklopropylowa albo 1,2- lub 3-cykloheksylowa, które mogą zawierać do 4, korzystnie 1 albo 2 niższe grupy alkilowe, a zwłaszcza grupy metylowe.

Resztą cykloalkilonoalkilową albo cykloalkenyloalkilonoalkilową jest jedna z poprzednio wymienionych niższych grup alkilowych korzystnie zawierająca do 4 atomów węgla, niższa grupa alkilo-

wa, związana w dowolnym położeniu, korzystnie przy końcowym atomie węgla z jedną z wymienionych grup cykloalkilowych lub cykloalkenylowych, takimi resztami są na przykład grupy cyklopropylometylowa, 2-cyklopentylometylowa lub 3-cyklopentylometylowa.

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 jak na przykład niższe grupy alkilowe, takie jak uprzednio wymienione, wolne, zetyfikowane lub zestyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe, jak grupy niskoalkoksylowe, na przykład metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa lub izobutoksylowa, grupy niskoalkilomerkaptanowe, na przykład grupy metylomerkaptanowe albo etylomerkaptanowe albo atomy chlorowca, na przykład fluoru, bromu lub jodu, grupy trójfluorometylowe, grupy nitrowe, grupy aminowe, korzystnie dwuniskoalkilaminowe, na przykład dwumetyloaminowa, N-etylo-N-metyloaminowa, dwumetyloaminowa, dwu-n-propyloaminowa, dwuizopropyloaminowa, dwu-n-butyloaminowa lub dwuizobutyloaminowa, grupy niskoalkenylaminowe, na przykład pirolidynowa, piperidynowa, pirolinowa i piperidynowa, oraz monoaza-, monooksa- lub monotiaalkilenoaminowe, na przykład grupy piperazynowe, 4-niskoalkilopiperazynowe, morfolinowe lub tiomorfolinowe albo niskoalkanoilaminowe, na przykład grupy acetyloaminowe lub piwaloiilaminowe, jak i ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowane grupy karboksylowe, jak grupy karbometoksylowa lub karboetoksylowa, ewentualnie na przykład grupy karbamoilowe podstawione przy azocie resztami niskoalkilowymi, jak dwuniskoalkilokarbamoilowa, na przykład grupy dwumetylokarbamoilowa albo grupy cyjanowe, niskoalkilosulfonylowe, na przykład grupy metylosulfonylowe lub etylosulfonylowe, albo ewentualnie funkcyjnie przekształcone grupy sulfonowe, jak ewentualnie N-podstawione grupy sulfamylowe, na przykład dwuniskoalkilosulfamylowe, jak dwumetylosulfamylowa.

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, (trójfluorometylo)-1,3- lub -1,4-fenylenowe, (nisko)-1,3- lub -1,4-fenylenowe, (amino)-1,3- lub -1,4-fenylenowe, (dwuniskoalkilamino)-1,3- lub -1,4-fenylenowe albo (niskoalkilenoamino)-1,3- lub -1,4-fenylenowe.

Dwucykliczną grupą alkenylenoaminową jest zwłaszcza odpowiednio 5—6 członowa reszta pierścieniowa zawierająca w części cyklicznej 1—3 wiązania podwójne, ewentualnie podstawiona niżej wymienionymi podstawnikami. Resztą tą jest przede wszystkim reszta benzoalkenylenoaminowa albo odpowiednia reszta dwuwodoro- lub czterowodoro-benzeno-alkenylaminowa, w której część alkenylenoaminowa zawiera 5—6 członów w pierścieniu i która ewentualnie w części aromatycznej jak na przykład w reszcie fenylenowej Ph, może być pod-

stawiona zwłaszcza przez niższe grupy alkilowe, wolne, zetyfikowane lub zestyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe, na przykład grupy niskoalkoksylowe lub niskoalkanoilowe, jak również przez atomy chlorowca, a w części alifatycznej również przez grupy ketonowe i tiolowe. Takimi grupami są na przykład grupy: 1-indolinylova, 2-izolindolinylova, 1,2,3,4-czterowodoro-1-chinolinylova lub 1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinylova, jak również 4,5,6,7-czterowodoro-1-indolinylova, 4,5,6,7-czterowodoro-2-izolindolinylova, 4,7-dwuwdoro-1-indolinylova, 4,7-dwuwdoro-2-izolindolinylova, 1,2,3,4,5,6,7,8-ośmiowodoro-1-chinolinylova, 1,2,3,4,5,6,7,8-ośmiowodoro-2-izochinolinylova, 1,2,3,4,5,8-sześciowodoro-1-chinolinylova lub 1,2,3,4,5,8-sześciowodoro-2-izochinolinylova, które ewentualnie, na przykład jak podano, mogą zostać podstawione.

Solami są na przykład sole amonowe lub sole metali, jak również sole addycyjne z kwasami.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 705 869 znane są pochodne kwasów α -fenyloalkanokarboksylowych, 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 opisaniej 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 wprowadzano 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 karageniny w wodnym roztworze soli fizjologicznej. Po 3—4 godzinach porównywano objętości i/lub ciężar obrzękłej lewej tylnej łapy z prawą tylną łapą. Różnicę między obydwojema kończynami 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-izolindolinylo)-fenylo]-propionowy

II kwas α -[4-(1-keto-2-izolindolinylo)-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

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

IV kwas α -[4-p-(1-pirylo)-fenyl]-propionowy

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 niż znany związek porównawczy IV.

Według opracowanego przez Newboulda, Brit. J. Pharmacol. Chemother., Bd. 21. s. 126 (1963), testu wywoławczego przy zapaleniu stawów, szczury oczulano pod narkozą eterową, za pomocą 0,05 ml 1% wodnej zawiesiny karragenu wstrzykiwanej do wszystkich 4 tylnych łap zwierzęcia. Po upływie 24 godzin wstrzykiwano podskórnie 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 różnymi 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 metodą opracowaną na myszach przez Writhinga, podobnie jak Siegmunda i innych według Proc. Soc. Expl. Biol. Med., Bd 93, s. 739 (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 prze-

ciwgrzybiczym i uśmierzającym ból, a zwłaszcza jako skuteczne środki przeciwzapalne w leczeniu objawów artretycznych i dermatopatologicznych. Związki te można również stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania innych, farmakologicznie czynnych i cennych połączeń.

Szczególnie korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym grupa A—N przedstawia dwucykliczną resztę alkenylenoaminową o 5—6 członowych pierścieniach i 1—3 wiązaniach podwójnych występujących zwłaszcza w pierścieniu izocyklicznym, korzystnie grupę benzoalkenylenoaminową o 5—6 członowym pierścieniu w części alkilenoaminowej, przy czym reszta taka może być podstawiona, zwłaszcza w pozycji sąsiadującej z atomem azotu, przez 1—2 grupy ketonowe, Ph przedstawia resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2 grupy niskoalkilowe, hydroksylowe, merkaptanowe, niskoalkoksylowe, niskoalkilomerkaptanowe, trójfluorometylowe, nitrowe, aminowe, dwuniskoalkiloaminowe, niskoalkanoiloaminowe, karboksylowe, cyjanowe, karbamoiłowe, dwuniskoalkilokarbamoiłowe, niskoalkilosulfonowe, sulfonowe, sulfamylowe, dwuniskoalkilosulfamylowe albo przez atomy chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, grupę niskoalkilową lub niskoalkenyłową albo grupę cykloalkilową, cykloalkenyłową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenylo-niskoalkilową, gdzie reszta cykloalifatyczna zawiera 3—7 członów w pierścieniu, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich sole, zwłaszcza stosowane w farmacji nietoksyczne sole tych związków.

Szczególnie cennymi związkami o własnościach przeciwzapalnych są związki o wzorze 1, w którym grupa A—N przedstawia dwucykliczną resztę alkenylenoaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych w reszcie izocyklicznej i 5—6 członach w każdym pierścieniu zwłaszcza grupę benzoalkenylenoaminową o 5—6 członowym pierścieniu w części cykloalifatycznej, przy czym w resztach takich jeden z dwu atomów węgla, sąsiadujących z atomem azotu, może 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, (nitro)-1,3- lub -1,4-fenylenową, (amino)-1,3- lub -1,4-fenylenową albo (dwuniskoalkiloamino)-1,3- lub -1,4-fenylenową, R₁ oznacza atom wodoru, grupę niskoalkilową, cykloalkilową o 3—7 członach w pierścieniu albo grupę cykloalkilo-niskoalkilową o 3—7 członach w pierścieniu, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub sole, zwłaszcza odpowiednie do stosowania w farmacji nietoksyczne sole amonowe, sole metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych i sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie wyróżniające się własności przeciwzapalne wykazują związki o wzorze 2, gdzie Am oznacza resztę 1-indolinyłową, 2-izoindolinyłową, 1,2,3,4-czterowodoro-1-chinolinyłową lub 1,2,3,4-czterowodoro-izochinolinyłową, przy czym w resztach tych jeden albo oba sąsiadujące z atomem

azotu w pierścieniu atomy węgla mogą zawierać grupę ketonową, R_a oznacza atom wodoru albo grupę alkilową lub alkoksylową zawierającą do 4 atomów węgla, grupę trójkfluorometylową, grupę nitrową lub aminową albo atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą do 4 atomów węgla albo oznacza grupę cykloalkilową lub cykloalkilometylową, w której cykloalkil zawiera 3—4 człony 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 sole addycyjne z kwasami.

Śród tych związków należy wymienić związki o wzorze 2, w którym Am oznacza grupę 2-izindolinyłową, zwłaszcza 1-keto-2-izindolinyłową, jak również 1,3-dwuketo-2-izindolinyłową, 1-keto-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinołową, albo 1,3-dwuketo-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolinołową, R_a oznacza atom wodoru albo grupę nitrową lub aminową jak również trójkfluorometylową, a R_1 oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, n-propylową lub cyklopropylometylową, a R oznacza grupę metylową lub etylową 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-izindolinoilofenilo)-propionowy, wykazują w wymienionych układach testowych, przy dawkach dziennych wynoszących od około 0,001 do około 0,025 g/kg, wybitne własności 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 związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym X_1 oznacza ugrupowanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$, poddaje się hydrolizie lub alkoholizacji i/lub otrzymany związek w postaci estru albo soli zawierający atom wodoru w położeniu α poddaje się metalizacji a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH i/lub otrzymany związek chlorowcuje się w reszcie aromatycznej oznaczonej symbolem Ph i/lub otrzymany związek przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

α -Dwuazoacetylowe związki wyjściowe poddaje się przegrupowaniu metodą reakcji Wolffa przez hydrolizę lub alkoholizę, korzystnie przez napromieniowanie albo ogrzewanie ewentualnie w obecności metalu ciężkiego, na przykład miedzi lub srebra jako katalizatorów.

Otrzymane związki można w znany sposób przeprowadzić jedne w drugie. Otrzymane wolne kwasy można estyfikować przy użyciu niższych alkanoli w obecności środków estyfikujących, jak mocnych kwasów, na przykład kwasu chlorowodorowego, siarkowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego, jak również dwucykloheksylokarbodwumidu albo związków dwuazowych.

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

Związki zawierające grupy ketonowe można na przykład przeprowadzić działaniem pięciosiarczku fosforu w odpowiednie związki tionowe. W dwucyklicznej reszcie $A-N$ nie zawierającej grup ketonowych można wprowadzić takie grupy przez utlenianie na przykład tlenem, (np. powietrzem) lub innymi łagodnymi środkami utleniającymi, jak poprzednio wymienionymi, 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 laktamowe 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 fenylem litowym albo trójkfenylometylem sodowym albo wodorkiem metalu alkalicznego, jak wodorkiem sodu, amidkami lub alkoholami 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 chlorowcującego, na przykład kwasu chlorowodorowego w obecności nadtlenu wodoru albo chloranu metalu alkalicznego, na przykład chloranu sodowego, halogenku nitrozyłu, na przykład chlorku nitrozyłu lub bromku nitrozyłu, chlorowcoimidu, np. bromosukcynimidu lub bromoftalimidu.

Dalej można wprowadzić grupę nitrową do reszty aromatycznej Ph, na przykład działaniem kwasu azotowego lub azotanów w warunkach kwaśnych w obecności kwasu siarkowego lub trójkfluorooctowego. W otrzymanym związku nitrowym można grupę nitrową zredukować do grupy aminowej działaniem katalitycznie aktywowanego wodoru lub chemicznych środków redukujących (wodorem in statu nascendi).

Redukcję jak i inne przekształcenie należy prowadzić tak aby wytworzony związek zawierał nie-nasyconą grupę alkenylenoaminową.

Otrzymane związki z pierwszorzędową grupą aminową można poddać reakcji z reaktywnymi estrami alkoholi lub glikoli oraz zdolnymi do reakcji pochodnymi funkcyjnymi kwasów, takimi jak halogenkami, na przykład chlorki lub bezwodniki i w ten sposób przekształcić w związki zawiera-

jące drugorzędową lub trzeciorzędową grupę aminową albo czwartorzędową grupę amoniową jak również zacylowane grupy aminowe. Otrzymane związki z wolną grupą aminową traktowane kwasem azotowym dają związki dwuazoniowe, które po reakcji Sandmeyer'a, na przykład przez hydrolizę w wyższych temperaturach, działaniem halogenków miedzi^{II} lub cyjanku miedzi^{II}, względnie niższego alkanolu albo niższego arylomerkaptanu, korzystnie w warunkach obojętnych albo słabo kwaśnych albo też słabo zasadowych można przeprowadzić w odpowiednie hydroksy-, chlorowco-, cyjano-, niskoalkoksy-, względnie niskoalkilomerkapto-pochodne.

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 zdolnymi do reakcji estrami niskich alkanoli lub cykloalkanoli, jak halogenkami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi, siarczanami lub sulfonianami niskoalkilowymi lub cykloalkilowymi oraz związkami dwuazowymi, jak niższymi dwuazoalkanami. Otrzymane etery fenoli można rozszczepić na przykład działaniem mocnych kwasów lub kwaśnych soli, jak kwasu bromowodorowego i kwasu octowego oraz chlorowodorkiem pirydyny. Alifatyczne związki hydroksylowe można odwadniać, jak na przykład poprzednio opisano.

Otrzymane związki nienasycone można, jak poprzednio opisano, przeprowadzić w związki nasycone, na przykład działaniem katalitycznie aktywowanego wodoru lub redukującymi środkami chemicznymi (wodór in statu nascendi) eliminując wiązania podwójne, na przykład w grupie R₁ i/lub w grupie estrowej.

W otrzymanych związkach o dających się odszczepiać ewentualnie zestryfikowanych grupach hydroksylowych w reszcie A—N można takie grupy ewentualnie razem z wodorem odszczepiać to znaczy wprowadzając podwójne wiązania, w sposób wyżej podany.

Otrzymany wolny kwas można w znany sposób przeprowadzić w sól, na przykład przez wymianę 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 przeprowadzić 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 następne 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 są stosowane w farmacji nietoksyczne addycyjne sole kwasowe, 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, hydroetanosulfonowego, 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 identyfikacji wolnych związków; w ten sposób można wolne związki przekształcać w ich sole, a te wydzielać z surowej mieszaniny i wyodrębnionych soli otrzymywać następnie wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli, określenie „wolne związki” lub „sole” obejmują zarówno sole, jak i wolne związki.

Otrzymane mieszaniny izomeryczne 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, albo d- α -fenyloetyloaminą, d- α -(1-naftylo)-etylo-aminą albo l-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 umożliwiając ich rozpuszczanie i jeżeli zachodzi potrzeba w obecności katalizatorów, środków kondensujących lub zobojętniających, w atmosferze gazu obojętnego, na przykład azotu, przy oziębieniu lub ogrzewaniu i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

Wynalazek obejmuje również takie odmiany sposobu, w których związki wyjściowe stosuje się w postaci soli. Jako produkty wyjściowe można stosować α -dwuazoketony, które wytwarza się metodą Arndta-Eisterta z halogenków kwasowych drogą reakcji ze związkami dwuazowymi, przy czym otrzymany produkt można bez wyodrębniania poddać przegrupowaniu Wolffa.

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 α -dwuazoketonowe można otrzymać w reakcji odpowiedniego halogenku kwasu benzoowego ze związkiem R₁-dwuazowym

(metoda Arndta-Eisterta). W produktach pośrednich, które w miejsce grupy A—N — zawierają wolną grupę aminową, można utworzyć grupę A—N na drodze reakcji ze związkiem o wzorze HO—A—OH lub jego reaktywną pochodną.

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

Związki o wzorze 1 i ich sole przydatne w farmakologii, 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 odpowiednimi do stosowania wewnętrznego, pozajelitowego i miejscowego. Korzystnie stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną łącznie z rozcieńczalnikami, na przykład laktozą, dekstrozą, sacharozą, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub gliceryną lub środkami smarnymi, 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 i jak z kukurydzy, pszenicy, ryżu lub z *Amylum Marantae*. Żelatynę, tragakant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpirolidyn 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 bufor. 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 niżej podane przykłady, w których temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do roztworu 4 g chlorku kwasu 4-(2-izoindolinylo)-benzoesowego w minimalnej ilości chlorku etylenu wkrapla się w temperaturze 5—10°C, mieszając, roztwór dwuazometanu w eterze etylowym aż do uzyskania żółtego zabarwienia. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w temperaturze 20—25°C w ciągu 3 godzin po czym odparowuje się ją pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 20 ml dioksanu a otrzymany roztwór wkrapla w temperaturze 50—60°C mieszając, do mieszaniny 0,25 g tlenku srebra, 0,6 g bezwodnego węgla sodowego, 0,4 g tio-

siarczanu sodowego i 30 ml wody. Następnie pozwoli podwyższyć się temperaturę do 90—100°C i miesza mieszaninę jeszcze w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu nastawia się kwasem solnym wartość pH = 4 po czym ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt organiczny przemywa się wodą, suszy i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu otrzymując kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 247—250°C.

Stosując dwuazometan zamiast dwuazotetanu otrzymuje się kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 237—239°C.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco:

15. Mieszaninę 16,8 g estru etylowego kwasu 4-fluorobenzoowego, 23,8 g izoindoliny i 75 ml sulfo-tlenku dwumetylowego ogrzewa się w ciągu 30 godzin na łaźni pary, następnie wlewa na lód i ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt organiczny osusza się, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ester etylowy kwasu 4-(2-izoindolinylo)-benzoesowego, który przerabia się dalej bez oczyszczania.

Roztwór 25 g estru etylowego kwasu 4-(2-izoindolinylo)-benzoesowego w 100 ml toluenu zadaje się 20,8 g pięciochlorku fosforu i ogrzewa na łaźni pary w ciągu 3 godzin. Mieszaninę po reakcji zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym usuwa się nadmiar tlenochlorku fosforu i otrzymuje w ten sposób chlorek kwasu 4-(2-izoindolinylo)-benzoesowego, który przerabia się dalej bez oczyszczania.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 ester etylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-

-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 104—106°C;
 ester n-propylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 87—89°C;
 ester izopropylowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 118—121°C;
 ester izobutyloowy kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 110—113°C;
 ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-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-izoindolinylo)-fenylo]-masłowy o temperaturze topnienia 191—193°C;
 ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-masłowego o temperaturze wrzenia 230—240°C/0,35 mm Hg;
 kwas α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-cyklopropylooctowy o temperaturze topnienia 242—245°C;
 ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]- α -cyklopropylooctowego o temperaturze wrzenia 225—235°C/0,33 mm Hg;
 ester etylowy kwasu α -[4-(1,3-dwuketo-4,5,6,7-czterochloro-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 197—199°C;
 kwas α -cyklopropylo- α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 186—188°C;
 ester metylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 98—101°C;
 ester etylowy kwasu α -cyklopropylo- α -[4-keto-2-izoindolinylo-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 111—113°C.

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

Przykład III. Mieszaninę 4,5 g estru etylowego kwasu α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego, 1,6 g wodorotlenku potasowego w 2 ml wody i 250 ml etanolu w atmosferze azotu, utrzymuje się przez 2 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przemywa 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-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład IV. Mieszaninę 4,6 g estru etylowego

wego kwasu α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowego i 80 ml 25%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego utrzymuje się przez 3 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie chłodzi się i rozcieńcza wodą. Mieszaninę zakwasza się kwasem solnym, osad odsącza i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-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-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego, 5 ml 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 25 ml wody i 100 ml etanolu utrzymuje się przez 1,5 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Koncentrat rozcieńcza się wodą, otrzymaną zawiesinę zakwasza się 6n kwasem solnym do pH = 3 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt organiczny suszy się, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu i otrzymuje się kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-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 wysyczonego 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, sączy 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 $R_f = 0,30$ (strowiec: $R_f = 0,26$) 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 stężony roztwór estru etylowego kwasu α -[3-chloro-4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego w dwumetyloformamidzie przepuszcza się miesząc w ciągu 2 godzin, pecheryki powietrza, utrzymując temperaturę 60°C. Otrzymuje się ester etylowy kwasu α -[3-chloro-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o wzorze 7, który wyodrębnia 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 stosując odpowiednie związki wyjściowe, wytwarza się następujące związki: kwas α -[3-metylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 203—207° po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru etylowego, ester etylowy kwasu α -[3-metylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o tem-

peraturze topnienia 121—123° po przekrystalizowaniu z eteru etylowego;
 kwas α -[3-metoksy-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 221—224° po przekrystalizowaniu z etanolu;
 ester etylowy kwasu α -[3-metoksy-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 154—156° po przekrystalizowaniu z octanu etylu;
 kwas α -[3-metylotio-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze topnienia 214—217° po przekrystalizowaniu z octanu etylu;
 ester etylowy kwasu α -[3-metylotio-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 146—149° po przekrystalizowaniu z octanu etylu;
 kwas α -[3-trójfliuorometylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy o temperaturze 181—184° po przekrystalizowaniu z eteru etylowego;
 ester etylowy kwasu α -[3-trójfliuorometylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 123—125° po przekrystalizowaniu z eteru etylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N oznacza dwucykliczną grupę alkenyloaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfliuorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenyl-niskoalkilową, a R oznacza atom wodoru, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze A—N—Ph—X₁, w którym A—N i Ph mają wyżej podane znaczenie, a X₁ oznacza ugrupowanie o wzorze —C(=O)—C(=N₂)—R₁, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie 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 hydrolizuje się α -dwuazocetylo-4-(2-izoindolinylo)-benzen otrzymując kwas α -[4-(2-izoindolinylo)-fenylo]-octowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

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

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

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

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizuje się α -dwuazopropionylo-4-(1-keto-2-izoindolinylo)-benzen otrzymując kwas α -[4-(1-keto-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy, który ewentualnie przeprowadza się w sól.

7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N oznacza dwucykliczną grupę alkenyloaminową o 1—3 wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylową ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna zestryfikowana lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfliuorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkaniloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenyl-niskoalkilową, a R oznacza niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze A—N—Ph—X₁, w którym A—N i Ph mają wyżej podane znaczenie, a X₁ oznacza ugrupowanie o wzorze —C(=O)—C(=N₂)—R₁, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie i otrzymany wolny 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.

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

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że kwas α -[3-chloro-4-(1,3-dwuketo-2-izoindolinylo)-fenylo]-propionowy przekształca się w ester etylowy.

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

11. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że

kwasy α -[4-(1,3-dwuketo-1,2,3,4-czterowodoro-2-izoin-dolinylo)-fenylo]-octowy przekształca się w ester etylowy.

12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylo-
wych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N ozna-
cza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3
wiązaniach podwójnych i 5—6 członach 2 każdym
pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe
grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteri-
fikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe
albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenyleno-
wą ewentualnie podstawioną przez 1—2 podstaw-
niki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wol-
na zestryfikowana lub zeterifikowana grupa hy-
droksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluoro-
metylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwu-
alkiloaminowa, niższa grupa alkanoloaminowa,
ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa
karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa,
niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa gru-
pa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamy-
lowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub
niższa grupa alikilosulfonylowa, grupa sulfonowa,
atom chlorowca R_1 oznacza niższą grupę alki-
lową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilo-
wą, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub
cykloalkenylo-niskoalkilową a R oznacza atom wo-
doru lub niższą grupę alilową, lub ich farmakolo-
gicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że
związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym A—N
i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza
ugrupowanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-H$, pod-
daje się hydrolizie i otrzymany związek, w postaci
niższego estru alkilowego lub soli, poddaje się
metalizacji w położeniu α a następnie reakcji z re-
aktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , w
którym R_1 ma wyżej podane znaczenia i ewentual-
nie otrzymany związek przeprowadza się w wol-
ny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów roz-
dziela się na poszczególne izomery.

13. Sposób wytwarzania nowych pochodnych
 α -(aminofenylo)-alifatycznych kwasów karboksylo-
wych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N ozna-
cza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3
wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym
pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe
grupy alkilowe wolne zestryfikowane lub zeterifi-
kowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe
albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenyleno-
wą podstawioną przez 2 atomy chlorowca lub resztę
fenylenową podstawioną przez 1 atom chlorow-
ca i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez
niższą grupę alkilową, wolną zestryfikowaną lub
zeterifikowaną grupę hydroksylową lub merkaptan-
ową, grupę trójfluorometylową, nitrową, amino-
wą, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą grupę
alkanoiloaminową, ewentualnie funkcyjnie prze-
kształconą grupę karboksylową, grupę cyjanową,
karbamoilową, niższą grupę dwualkilokarbamoilo-
wą, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfo-
nową, sulfamylową lub niższą grupę dwualkilo-
sulfamylową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą gru-
pę alkilową, niższą grupę alkenylową grupę cyklo-

alkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilo-
wą lub cykloalkenylo-niskoalkilową, a R oznacza
atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich
farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny**
tym, że związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w któ-
rym A—N ma wyżej podane znaczenie, Ph ozna-
cza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną
przez niższą grupę alkilową, wolną zestryfikowaną
lub zeterifikowaną grupę hydroksylową lub mer-
kaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową,
aminową, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą
grupę alkanoloaminową, ewentualnie funkcyjnie
przekształconą grupę karboksylową, grupę cyjano-
wą, karbamoilową, niższą grupę dwualkilokarba-
moilową, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę
sulfonową, sulfamylową lub niższą grupę dwu-
alkilosulfamylową, a X_1 oznacza ugrupowanie o
wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$, w którym R_1 ma
wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie
i otrzymany związek, ewentualnie w postaci niż-
szego estru alkilowego lub soli, chlorowcuje się
w reszcie atomatycznej Ph, i ewentualnie otrzy-
many związek przeprowadza się w wolny związek
lub otrzymany wolny związek przeprowadza się
w sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów roz-
dziela się na poszczególne izomery.

14. Sposób wytwarzania nowych pochodnych
 α -(amino-fenylo)-alifatycznych kwasów karboksylo-
wych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N ozna-
cza dwucykliczną grupę alkenyleno-aminową o 1—3
wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym
pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niż-
sze grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub
zeterifikowane grupy hydroksylowe lub merkaptan-
owe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę
fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1—2
podstawniki spośród takich jak niższa grupa alki-
lowa, wolna zestryfikowana lub zeterifikowana
grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa
trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa
grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkanolo-
aminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona
grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoil-
owa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa
grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfa-
mylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub
atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, niższą
grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę
cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-nisko-
alkilową lub cykloalkenylo-niskoalkilową a R ozna-
cza niższą grupę alkilową lub ich farmakologicznie
dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek
o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym A—N i Ph
mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza ugru-
powanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$, w którym
 R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się alko-
holizacji niższym alkanolem i ewentualnie otrzy-
many ester przeprowadza się w sól i/lub otrzy-
maną mieszaninę izomerów rozdziela się na pos-
zczególne izomery.

15. Sposób wytwarzania nowych pochodnych
 α -(amino-fenylo)-alifatycznych kwasów karboksylo-
wych o ogólnym wzorze 1, w którym A—N ozna-
cza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1—3
wiązaniach podwójnych i 5—6 członach w każdym

pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zetyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1–2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna zestryfikowana lub zetyfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkanoiloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R_1 oznacza atom wodoru, n niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenilo-niskoalkilową a R oznacza niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym $A-N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza ugrupowanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$, ma wyżej podane znaczenie, poddaje się alkoholizacji niższym alkanolem i otrzymany ester hydrolizuje się do wolnego kwasu i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

16. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(amino-fenilo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym $A-N$ oznacza dwucykliczną grupę alkenyleno-aminową o 1–3 wiązaniach podwójnych i 5–6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zetyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez 1–2 podstawniki spośród takich jak niższa grupa alkilowa, wolna zestryfikowana lub zetyfikowana grupa hydroksylowa lub merkaptanowa, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, aminowa, niższa grupa dwualkiloaminowa, niższa grupa alkanoiloaminowa, ewentualnie funkcyjnie przekształcona grupa karboksylowa, grupa cyjanowa, karbamoilowa, niższa grupa dwualkilokarbamoilowa, niższa grupa alkilosulfonylowa, grupa sulfonowa, sulfamylowa, niższa grupa dwualkilosulfamylowa lub atom chlorowca, R oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową, lub cykloalkenilo-niskoalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym $A-N$ i Ph mają wyżej podane znaczenie a X_1 oznacza ugru-

powanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-H$, poddaje się alkoholizacji niższym alkanolem i trzymany związek, ewentualnie w postaci soli, poddaje się metalizacji w położeniu α a następnie reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenia i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny kwas i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

17. Sposób wytwarzania nowych pochodnych α -(aminofenilo)-alifatycznych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym $A-N$ oznacza dwucykliczną grupę alkenylenoaminową o 1–3 wiązaniach podwójnych i 5–6 członach w każdym pierścieniu, ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zetyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe albo grupy ketonowe, Ph oznacza resztę fenylenową podstawioną przez 2 atomy chlorowca lub resztę fenylenową przedstawioną przez 1 atom chlorowca i ewentualnie dodatkowo podstawioną przez niższą grupę alkilową, wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą grupę alkanoiloaminową, ewentualnie funkcyjnie przekształconą grupę karboksylową, grupę cyjanową, karbamoilową, niższą grupę dwualkilokarbamoilową, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfonową, sulfamylową lub niższą grupę dwualkilosulfamylową, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, grupę cykloalkilową, cykloalkenylową, cykloalkilo-niskoalkilową lub cykloalkenilo-niskoalkilową a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze $A-N-Ph-X_1$, w którym $A-N$ ma wyżej podane znaczenie, Ph oznacza resztę fenylenową ewentualnie podstawioną przez niższą grupę alkilową, wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, niższą grupę dwualkiloaminową, niższą grupę alkanoiloaminową, ewentualnie funkcyjnie przekształconą grupę karboksylową, grupę cyjanową, karbamoilową, niższą grupę dwualkilokarbamoilową, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfonową, sulfamylową lub niższą grupę dwualkilosulfamylową, a X_1 oznacza ugrupowanie o wzorze $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się alkoholizacji niższym alkanolem i otrzymany związek, ewentualnie w postaci soli chlorowcuje się w reszcie aromatycznej Ph i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w wolny związek lub otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na poszczególne izomery.

