



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208143

(11) (B2)

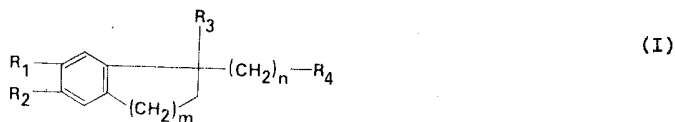
(51) Int. Cl.³
C 07 C 63/337

- (22) Přihlášeno 14 02 75
(21) (PV 6224-77)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 02 74
(2094/74) Švýcarsko)
(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 15 05 84

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

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

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



kde

jeden z obou zbytků

R_1 a R_2 znamená furoylový nebo thenoylový zbytek nebo 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, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

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

R_4 znamená karboxyskupinu, 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,

ve volné formě nebo ve formě jejich solí.

Acylovým zbytkem R_1 nebo R_2 je benzoyl, který je popřípadě vícekrát 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.

Alkanoyloxyskupinou 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-, 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 butyloxy-, isopropyloxy-, propyloxy-, 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 substituované alkylaminoskupiny s 1 až 4, zvláště 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části a 2 až 4, zvláště 2 atomy uhlíku v alkylénové části. Nesubstituovaná nižší alkylaminoskupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahuje například 1 až 7, zvláště 1 až 4 atomy uhlíku. Jako sekundární aminoskupiny se jmenují dimethylaminoethylaminoskupina, diethylaminoethylaminoskupina, butylaminoskupina, isopropylaminoskupina, propylaminoskupina, etylaminoskupina nebo metylaminoskupina.

N,N-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, diethylaminoskupinu, etylmethylaminoskupinu nebo dipropylaminoskupinu.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, především antipyretický a protizánětlivý účinek. Například vykazují při zkoušce horečky vyvolané kvasinkami při orálním podání v dávce od 3 do 30 mg/kg na kryse zřejmý antipyretický účinek, stejně jako při zkoušce na kaolinový edém při 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)-6-hydroxyindan-1-karboxylové,

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

etylésteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, které vždy mají účinnou dávku ED_{30-40} 3 mg/kg p. o. nebo nižší. Tyto sloučeniny jsou také srovnatelně málo toxické.

Sloučeniny podle vynálezu mají dále pozoruhodný účinek snižující sérumlipid, zvláště metylester kyseliny 5-(p-toluoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové a metylester kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, které u krys po orálním podání vždy 10 mg/kg p. o. snižují hladinu sérumtriglyceridů o 21 nebo 27 % a hladinu sérumcholesterolu o 24 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, která 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, alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R_3 znamená vodík, R_4 znamená karboxykupinu, alkoxykarbonyl s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo karbamoylovou skupinu, která jako aminoskupinu obsahuje mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2.

Vynález se obzvláště týká způsobu výroby:

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

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

Nové sloučeniny se mohou vyrábět podle metod o sobě známých.

Nové sloučeniny se vyrobí, jestliže se ve sloučenině obecného vzorce II,



kde

Z znamená skupinu vzorce $-(CH_2)_n-Z'$,

ve které

Z' znamená funkčně obměněnou karboxylovou skupinu vzorce $-OZ_1Z_2Z_3$ odlišnou od skupiny R_4 značící alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu nebo N-mono- nebo N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

Z_1 , Z_2 a Z_3 znamenají halogen, jako chlor nebo brom, nebo společně nitrilovou skupinu, nebo

Z_1 a Z_2 představují dohromady oxoskupinu nebo iminoskupinu a

Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, nebo pokud

Z_1 a Z_2 dohromady značí iminoskupinu,

Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, nebo znamená skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ a

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

převéde Z hydrolýzou, alkoholýzou a/nebo aminolýzou na skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$.

Esterifikované hydroxyskupiny Z_3 jsou například hydroxyskupiny esterifikované nižšími alkanoly, jako metanolem nebo etanolem, nebo nižšími alkandiolů, jako etylenglykolem nebo propylenglykolem.

Esterifikované hydroxyskupiny Z_3 jsou například hydroxyskupiny esterifikované silnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jako kyselinou halogenovodíkovou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, nebo silnými organickými sulfonovými kyselinami, například kyselinou benzen-sulfonovou, p-toluensulfonovou, p-brombenzensulfonovou, metansulfonovou, etansulfonovou nebo etansulfonovou, nebo také karboxylovými kyselinami, jako nižšími alkankarboxylovými kyselinami, například kyselinou octovou.

Hydrolýza, alkoholýza, popřípadě aminolýza se může provádět obvyklým způsobem popsaným zvláště v literatuře pro analogické reakce, například reakcí s vodou, s alkoholem nebo s amoniakem nebo s aminem, který obsahuje alespoň jeden atom vodíku.

Hydrolýzou se může převést například skupina vzorce $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ na karboxymetylovou skupinu nebo funkčně modifikovaná karboxylová skupina Z' na volnou karboxylovou skupinu nebo kyanoskupinu Z' , kde Z' představuje skupinu $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$ a Z_1 , Z_2 a Z_3 společně představují nitrilovou skupinu, na karbamoylovou skupinu R_4 nebo iminoéterskupinu Z' vzorce $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$, kde Z_1 a Z_2 představují společně iminoskupinu a Z_3 znamená alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, na skupinu značící alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části. Hydrolýza se může provádět obvyklým způsobem, s výhodou v přítomnosti katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, nebo v přítomnosti silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo karboxylové kyseliny, například kyseliny octové, a při hydrolýze kyanoskupiny Z' na volnou karboxyskupinu, je-li žádoucí, za přítomnosti kyseliny dusité.

Alkoholýzou se může převést například seskupení anhydridu kyseliny Z' , kde Z' je skupina $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$, ve které Z_1 , Z_2 a Z_3 znamená nitrilovou skupinu nebo Z_1 a Z_2 společně značí oxoskupinu a Z_3 znamená esterifikovanou hydroxylovou skupinu, na skupinu R_4 značící alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo ketenová skupina vzorce $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ na alkoxykarbonylmetylovou skupinu $-\text{CH}_2-\text{R}_4$, kde alkoxyskupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku.

Alkoholýza se může provádět obvyklým způsobem, například v přítomnosti bazického prostředku, jako alkoholátu alkalického kovu, například alkoholátu sodného nebo draselného a/nebo v přítomnosti anorganické zásady, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného nebo uhličitanu vápenatého, nebo organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu nebo, pokud se vychází z nitrilů hydrohalogenidů dusíkatýchází, například z amoniumchloridu nebo pyridiniumbromidu v přítomnosti ekvimolárního množství vody, s výhodou při zvýšené teplotě.

Aminolýzou se může převést například seskupení anhydridu kyseliny Z' , kde Z' je skupina $-CZ_1Z_2Z_3$, ve které Z_1 a Z_2 společně značí oxoskupinu, na karbamoylovou skupinu R_4 , která je popřípadě alkylovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo ketenová skupina $-CH=C=O$ na karbamoylmetylvou skupinu $-CH_2-R_4$, která je popřípadě alkylovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku.

Aminolýza se může provádět o sobě známým způsobem, s výhodou v přítomnosti bazického kondenzačního prostředku, jako anorganické zásady, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného nebo uhličitanu vápenatého, nebo dusíkaté báze, jako přebytku amoniaku, popřípadě aminu použitelného pro aminolýzu nebo terciární organické dusíkaté báze, například triethylaminu nebo pyridinu, přičemž se je-li třeba, pracuje při zvýšené teplotě.

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

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

Tak se karboxyl může esterifikovat reakcí a alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku nebo s jeho reaktivním derivátem, jako je ester alkanokarboxylové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanové části nebo dialkylkarbamát s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo ester minerální nebo sulfonové kyseliny, například ester kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, benzensulfonové, toluensulfonové nebo metansulfonové a alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenem s 2 až 7 atomy uhlíku, na alkoxykarbonylovou 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 bortrifluoridéterátu, v netečném rozpouštědle, zvláště v přebytku použitého alkanolu, a je-li třeba, v přítomnosti činidla vážícího vodu a/nebo destilačním, například azeotropickým odstraňováním reakční vody a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s reaktivním derivátem alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku se může provádět obvyklým způsobem, přičemž se vychází z esteru kyseliny karboxylové nebo kyseliny uhličité, například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako jmenovaného svrchu, v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například dietyléteru nebo v tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například v benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například v trichloreтанu, tetrachloreтанu, 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(dimethylámidu) kyseliny fosforečné a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s alkenem s 2 až 7 atomy uhlíku se může provádět například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například Lewisovy kyseliny, jako například fluoridu boritého, kyseliny sulfonové, jako například kyseliny benzensulfonové, toluensulfonové, metansulfonové, nebo především bazického katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu

alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, s výhodou v netečném rozpouštědle, jako v éteru, například v dietyléteru nebo v tetrahydrofuranu, v uhlovodíku, například v alkanu, benzenu nebo toluenu, nebo v halogenovaném uhlovodíku, například v tetrachloreтанu, chloroformu, metylenchloridu nebo chloridu uhličitým.

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-dialkylována 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-dimetylpyrazolu, a získaný reaktivní derivát se potom obvyklým způsobem, například dále popsaným způsobem pro reesterifikaci, reamidaci, popřípadě vzájemnou přeměnou alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku a karbamoylové skupiny, která je popřípadě alkylována 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 1 až 7 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 1 až 7 atomy uhlíku se dále může reesterifikovat obvyklým způsobem, například reakcí s kovovou solí, jako se sodnou nebo draselnou solí jiného alkanolu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo s ním samotným v přítomnosti katalyzátoru, například silné zásady, jako hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného, nebo draselného, nebo silné kyseliny, jako minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo karboxylové kyseliny, například kyseliny octové, kyseliny benzensulfonové nebo toluensulfonové, nebo Lewisovy kyseliny, například bortrifluoridéterátu, na jinou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxyly.

Karbamoylová skupina, která je popřípadě alkylována 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 kyselinu.

V získaných sloučeninách se může dále navzájem přeměnit hydroxyskupina, alkanoyloxy skupina s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina 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 alkanoyloxylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo eterifikovat reakcí s alkylačním činidlem s 1 až 4 atomy uhlíku na alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Funkčně obměněná alkankarboxylová kyselina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části je například anhydrid této kyseliny, chlorid nebo bromid této alkankarboxylové kyseliny, nebo alkylketen s 2 až 4 atomy uhlíku, reaktivní ester alkankyseliny s 2 až 4 atomy uhlíku, to znamená ester se strukturou přitahující elektrony, například fenylester, (p-nitro)fenylester nebo 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.

Eterifikační činidla jsou například reaktivní esterifikované alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku esterifikované minerální kyselinou, například kyselinou jedovodíkovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, nebo organickými sulfonovými kyselinami, například kyselinou p-toluensulfonovou, p-brombenzensulfonovou, benzensulfonovou, metansulfonovou, etansulfonovou nebo etensulfonovou nebo fluorsulfonovou, jakož i diazolaalkan 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 dietylsulfonát 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 triethylaminu při teplotách -20 až 100 °C.

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

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

Jmenované reakce se provádějí obvyklým způsobem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti ře-

didla, kondenzačního prostředku a/nebo katalytického prostředku, při snížené, 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 svých solí, které lze navzájem převést 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 bázezi. Získané volné kyselé sloučeniny se mohou obvyklým způsobem, například reakcí s odpovídajícími bazickými prostředky, převést s bázezi 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 kyselymi prostředky. Rovněž tak se získají bazické sloučeniny ve volné formě reakcí jejich solí s kyselinami. Získané soli s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem, například s alkáliemi nebo 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, kyselina chloristá, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, metansulfonová, etansulfonová, hydroxyetansulfonová, etylensulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanilová, methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

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

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

Tak se může například při solvolýze sloučenin obecného vzorce II, kde Z představuje skupinu $-CH=C=O$, vycházet z odpovídajících diazoketonů, kde Z představuje skupinu $-CO-CH-N_2$ a ten se nechá reagovat s vodou, alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, amoniakem nebo nižším N-mono- nebo N,N-dialkylaminem nebo je-li třeba, v přítomnosti katalyzátoru, například stříbra nebo jeho sloučenin, například kysličníku stříbrného a/nebo při zvýšené teplotě. Přitom vznikne jako meziprodukt odpovídající keten, kde Z znamená skupinu $-CH=C=O$, který se potom solvolyzuje způsobem podle vynálezu na skupinu $-CH_2R_4$, značící karboxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoyl nebo karbamoylmetylou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

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 směsi 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 rozdělovat 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 rekrystalizací 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, za kterých se mohou uvolnit antipody působením vhodného prostředku. Zvláště vhodné opticky aktivní kyseliny jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové nebo chinové. S výhodou se izoluje účinnější z obou antipodů.

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 známé nebo se mohou, v případě, že jsou nové, vyrobit o sobě známými metodami.

Tak se může nitril, stejně jako iminoéter nebo iminoester obecného vzorce II, kde Z značí skupinu $-(CH_2)-CZ_1Z_2Z_3$, ve které $Z_1+Z_2+Z_3$ znamená nitriloskupinu nebo Z_3 znamená esterifikovanou nebo eterifikovanou hydroxylovou skupinu a Z_1+Z_2 znamená iminoskupinu, například vyrobit uzavřením kruhu kyseliny beta-kyano-beta-(3-R₁-4-R₂-fenyl)-beta-R₃-propionové, popřípadě kyseliny gama-kyano-gama-(3-R₁-4-R₂-fenyl)-gama-R₃-máslé nebo jejího funkčního karboxyderivátu, které se mohou vyrobit například reakcí esteru kyseliny alfa-R₃-3-R₁-4-R₂-benzylidenmalonové s kyanidem alkalického kovu, dekarboxylací a hydrolýzou, nebo reakcí alfa-R₃-3-R₁-4-R₂-fenylacetonitrilu s esterem kyseliny akrylové a hydrolýzou, jakož i, je-li zapotřebí, funkční modifikací získané kyseliny, a reakcí získaného nitrilu s kyselinou na iminoester, a je-li potřeba, s alkoholem na iminoéter.

Při svrchu uvedeném objasnění postupu pro výrobu výchozích látek mají R₁, R₂, R₃, Z, 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, neinfekčních stavů zanícení 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 maziva, jako je infusoriová hlinka, masť, kyselina stearová nebo její soli, jako stearat hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyetylglykol; tablety obsahují rovněž pojivo, jako je křemičitan hořečnatý, škroby, jako kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo marantový škrob, želatina, tragant, metylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon a jestliže je to žádoucí, látku podporující rozrušení tablety, jako škroby, agar, kyselinu alginovou nebo její soli, jako natriumalginát, enzymy, pojiva a/nebo šumivé směsi nebo absorpční prostředky, barvivo, ochucovadla a sladiva. Injekční přípravky jsou s výhodou isotonické vodné roztoky nebo suspenze, čípky nebo masti jsou v první řadě mastné emulze nebo suspenze.

Farmakologické přípravky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako prostředky pro konzervaci a stabilizaci, smáčedla a/nebo emulgátory, prostředky podporující rozpouštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Tyto farmaceutické přípravky, které pokud je to žádoucí, mohou obsahovat další farmaceuticky hodnotné látky, se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísicích, granulačních

nebo dražirovacích 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 teplokrevního jedince činí 25 až 250 mg.

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

P ř í k l a d 1

K 5 g nitrilu kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové v 50 ml etylenglykolu se přidá 5 g jemně práškového hydroxidu sodného a za míchání se zahřívá v netečné atmosféře 18 hodin na 160°. Potom se nechá ochladit na teplotu místnosti, vylije se na 100 g ledu a vody a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml éteru. Vodná fáze se upraví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml chloroformu. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu do sucha. Frakcionovanou krystalizací z etanolu se dostane kyselina 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylová o bodu tání 185 až 187°.

Výchozí látka se může například získat takto:

Roztok 30,9 g metylesteru kyseliny 6-metoxyindan-1-karboxylové v 60 g metanolu a 31 g amoniaku se zahřívá v autoklávu 30 hodin na 90°, přičemž maximální tlak činí 20 barů. Takto získaná suspenze se ve vakuu odpaří na třetinu objemu, přidá se éter a filtruje se. Odfiltrovaný 6-metoxyindan-1-karboxamid má bod tání 168 až 169°.

Roztok 5 g uvedeného amidu v 50 ml oxychloridu fosforečného se míchá 1 hodinu při 60° za vyloučení vlhkosti. Potom se odpaří do sucha a odparek se rozdělí mezi metylenchlorid a vodu. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Po zpracování zbývajících odparku s aktivním uhlím se získaný bezbarvý olej přímo použije k další reakci. Jeho IČ-spektrum (v CH₂Cl₂): $\gamma_{\max} = 2\ 250\ \text{cm}^{-1}$ (str.).

Jestliže se vychází z 5 g nitrilu kyseliny 6-metoxyindan-1-karboxylové a 9,65 g benzoylchloridu, získá se reakcí se 40 g chloridu hlinitého ve 200 ml metylenchloridu, hydrolyzou s ledovou vodou a obvyklým zpracováním nitril kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové o bodu tání 86 až 87° (z éteru a petroléteru).

P ř í k l a d 2

K 1 g nitrilu kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové se přidá roztok 10 ml částečně koncentrované metanolicke kyseliny sírové a zahřívá 5 hodin za míchání v netečné atmosféře při teplotě zpětného toku. Směs se potom nechá ochladit na teplotu místnosti, přidá se 30 ml vody a dvakrát extrahuje vždy 20 ml éteru. Organické fáze se promyjí do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Chromatografií odparku na 30 g silikagelu s metylenchloridem jako elučním činidlem a potom krystalizací z éteru a petroléteru se dostane metylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové o bodu tání 89 až 91°.

P ř í k l a d 3

K 5 g nitrilu kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové se přidá 50 g kyseliny polyfosforečné a zahřívá pod dusíkovou atmosférou 1 hodinu na 80 až 90°. Směs se potom ochladí na 30° a přidá se za míchání a intenzivního roztírání 200 ml vody. Vzniklá sraženina se odfiltruje a chromatografuje na 200 g silikagelu s acetonem jako elučním činidlem.

Potom se provede frakcionovaná krystalizace ze směsi dimethylformamidu a vody a získá se amid kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové o bodu tání 205 až 207°.

P ř í k l a d 4

Roztok 10 g metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové ve 100 ml acetanhydridu se zahřívá 4 hodiny za bezvodých podmínek k zpětnému toku. Potom se odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se přidá k 200 ml toluenu a odpařuje se ve vakuu. Destilací odparku ve vysokém vakuu se dostane při bodu varu 195 až 200°/8,0 Pa vroucí frakce metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxyindan-1-karboxylové ve formě bezbarvého oleje.

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 benzyltrimethylamoniuhydroxidu (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 : γ_{OH} : 3 600 cm^{-1} , $\gamma_{\text{C=O}}$: 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 louhu sodného a 50 ml metanolu se 5 hodin zahřívá při zpětném toku. Potom se odpaří ve vakuu na objem asi 10 ml a odpařený zbytek se rozdělí mezi dvakrát 50 ml vody a 50 ml éteru. Vodná 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. Frakcionovanou krystalizací odparku z horkého dimethylformamidu a vody se získá amid kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové o bodu tání 205 až 207°.

Výchozí materiál se může vyrobit takto:

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

K roztoku svrchu získaného surového produktu ve 200 ml bezvodého benzenu se přidá při 0° 20 ml oxalylchloridu a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti za vyloučení

přístupu vody. Potom se odpaří ve vakuu do sucha. Pro úplné odstranění přebytkového oxalylchloridu se přidá 50 ml absolutního benzenu a odpaří se ve vakuu do sucha. Toto odpařování se dvakrát opakuje. V odparku zbývající surový chlorid kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxyindan-1-karboxylové se přímo dále zpracuje.

P ř í k l a d 8

K suspenzi 440 mg natriumhydridu (58% v minerálním oleji) v 6 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá pod dusíkovou atmosférou za 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 uhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Chromatografie odparku na 30 g silikagelu s benzenem a etylacetátem v poměru 10:1 jako elučním činidlem poskytne jako bezbarvý olej metylester kyseliny 1-metyl-5-benzoyl-6-metoxindydan-1-karboxylové (hmotové spektrum: $M^t = 324$), kteroužto látku lze dále charakterizovat po hydrolýze jako kyselinu o bodu tání 135 až 137°.

P ř í k l a d 9

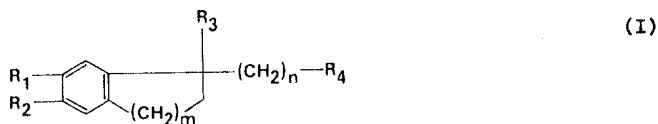
Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladech 1 až 8, se dále mohou vyrobit tyto sloučeniny:

n-butylester kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 43 až 44°,
etyléster kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 83 až 84°,
metylester kyseliny 5-(p-toluyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové, bod tání 74 až 76°,
kyselina 5-(p-toluyl)-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-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 5-benzoyl-6-metoxindydan-1-karboxylové, bod tání 107 až 109°,
kyselina 5-benzoyl-6-metoxindydan-1-karboxylová, bod tání 125 až 128°,
metylester kyseliny 6-benzoylindan-1-karboxylové, bod varu 165 až 170°/6,7 Pa,
kyselina 6-benzoylindan-1-karboxylová, bod varu 200°/5,3 Pa,
amid kyseliny 5-benzoyl-6-acetoxyindan-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°,
etyléster kyseliny 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyl-octová, bod varu 190°/5,3 Pa,

kyselina 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyloctová, bod tání 118 až 120°,
 kyselina 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-octová, bod tání 148 až 150°,
 etylester kyseliny 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyloctová, bod varu 190°/5,3 Pa,
 kyselina 6-hydroxy-7-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydronaftyloctová, bod tání 118 až 120°,
 metylester kyseliny 6-benzoyl-5-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 90 až 92°,
 kyselina 6-benzoyl-5-hydroxyindan-1-karboxylová, bod tání 135 až 137°,
 metylester kyseliny 5-furoyl-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°.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



kde

jeden z obou zbytků

R_1 a R_2 znamená furoylový nebo thenoylový zbytek nebo 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, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyloxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

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

R_4 znamená karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, karbamoyl, N-mono- nebo N,N-dialkylylkarbamoyl 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

Z znamená skupinu vzorce $-(CH_2)_n-Z'$,

ve které

Z' znamená funkčně obměněnou karboxylovou skupinu vzorce $-CZ_1Z_2Z_3$, odlišnou od alkoxykarbonylu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylu R_4 , který je popřípadě alkylován skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve které

Z_1 , Z_2 a Z_3 znamenají halogen nebo společně nitrilovou skupinu nebo

Z_1 a Z_2 představují dohromady oxoskupinu nebo iminoskupinu a

Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, nebo pokud Z_1 a Z_2 dohromady značí iminoskupinu, Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, nebo

Z znamená skupinu vzorce $-CH=C=O$ a

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

převeďte Z hydrolyzou, alkoholýzou a/nebo aminolýzou na skupinu vzorce $-(CH_2)_n-R_4$, 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 alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, přemění na hydroxyskupinu; hydroxyskupina R_1 nebo R_2 se eterifikuje na alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo esterifikuje na alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, se tato skupina převeďte na karboxylovou skupinu nebo na karbamoylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo na jinou alkoxykarbonylovou skupinu, nebo kde R_4 znamená karboxylovou skupinu, tato se převeďte na alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo na karbamoyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde R_4 značí karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, tato skupina se převeďte na karboxylovou skupinu a/nebo popřípadě se získané isomerní směs rozdělí na isomery a/nebo se získané racemáty rozštěpí na optické antipody a/nebo se získané soli převeďte na volné kyseliny nebo se získané volné kyseliny převeďte na soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje ve sloučenině obecného vzorce II obsažená skupina Z' nebo kyanoskupina Z', kde Z' značí skupinu vzorce $-CZ_1Z_2Z_3$ a Z_1 , Z_2 a Z_3 představují společně nitriloskupinu, na karbamoylovou skupinu R_4 , nebo iminoalkyléterskupinu Z' s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části vzorce $-CZ_1Z_2Z_3$, kde Z_1 a Z_2 dohromady představují iminoskupinu a Z_3 znamená alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, na alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, kde Z' značí skupinu vzorce $-CZ_1Z_2Z_3$, kde Z_1 a Z_2 dohromady představují oxoskupinu a Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, Z' alkoholýzuje na alkoxykarbonylovou skupinu R_4 s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II, kde Z' značí skupinu vzorce $-CZ_1Z_2Z_3$, kde Z_1 a Z_2 dohromady představují oxoskupinu a Z_3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu, Z' aminolyzuje na karbamoylovou skupinu R_4 , popřípadě substituovanou alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce I, kde R_3 představuje vodík, tento nahradí alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, reakcí s alkyhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanalem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti báze.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, kde jeden z obou zbytků R_1 a R_2 znamená skupinu R značící benzoylový zbytek, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo halogenem, nebo nesubstituovaný thenoylový zbytek, a druhý znamená hydroxyskupinu, která je popřípadě esterifikována alkanokarboxylovou kyselinou s 2 až 4 atomy uhlíku v alkanové části nebo esterifikována alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, R_3 znamená vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R_4 znamená karbamoylový zbytek, který je popřípadě esterifikovaný alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo který má jako aminoskupinu popřípadě N-mono- nebo N,N-dialkylovanou aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1' a R_2' znamená skupinu vzorce R a druhý značí hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R , R_3 , m a n mají shora uvedený význam, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 4.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená skupinu R značící benzoylový zbytek, který je popřípadě substituován metylem, metoxykupinou, chlorem a/nebo trifluormetylem, nebo thenoylový zbytek a druhý znamená acetoxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu nebo hydroxyskupinu, R_3 znamená vodík, R_4 představuje karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n představuje 0 a m značí 1, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená skupinu vzorce R a druhý hydroxyskupinu, alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R , R_3 , m , n mají shora uvedený význam, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 5, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 značí jinou alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku než metoxy- nebo etoxyskupinu nebo jinou alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku než acetoxyskupinu, se tato skupina přemění na hydroxyskupinu a/nebo v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 značí jinou skupinu než karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, se R_4 přemění na tuto skupinu.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 pro výrobu derivátů substituovaných benzocykloalkenylalkankarboxylových kyselin obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená skupinu R značící benzoylový zbytek, který je popřípadě jednou substituován alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem, a druhý značí hydroxyskupinu, R_3 znamená vodík, R_4 značí karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n znamená 0 a m značí 1, nebo soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená skupinu vzorce R a druhý značí hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a R , R_3 , m , n mají shora uvedený význam, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 4, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 představuje alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxykupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na hydroxyskupinu a/nebo se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 značí jinou skupinu než karboxylovou nebo alkoxykarbonylo-

vou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, převede R_4 na tuto skupinu.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 představuje benzoylovou skupinu a druhý znamená hydroxyskupinu, R_3 představuje vodík, R_4 znamená karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, n značí 0 a m představuje 1, a soli kyselin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená benzoylovou skupinu a druhý hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_3 , m , n mají shora uvedený význam, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 4, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde jeden ze zbytků R_1 a R_2 značí alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, se tato skupina převede na hydroxyskupinu a/nebo se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_4 znamená jinou skupinu než karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, převede R_4 na tuto skupinu.

10. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-benzoyl-6-hydroxyindan-1-karboxylové a jejich soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_2 znamená benzoyl, R_3 představuje vodík, m znamená 1, n značí 0, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 5 a v získané sloučenině se R_1 , značící alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, převede na hydroxyskupinu a/nebo se skupina R_4 , která je odlišná od alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo od karboxyskupiny, převede na karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a popřípadě se získaný metylester přemění na volnou kyselinu.

11. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 pro výrobu metylesteru kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxyindan-1-karboxylové a jejich soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_2 znamená o-chlorbenzoyl, R_3 představuje vodík, m znamená 1, n značí 0, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 4 a v získané sloučenině se R_1 , značící alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, převede na hydroxyskupinu a skupina R_4 , která je odlišná od karboxyskupiny nebo alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, se převede na karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a popřípadě se získaný metylester přemění na volnou kyselinu.

12. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, pro výrobu metylesteru kyseliny 5-benzoyl-6-metoxyindan-1-karboxylové nebo kyseliny 5-benzoyl-6-metoxyindan-1-karboxylové nebo jejich soli, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, R_2 znamená benzoyl, R_3 představuje vodík, m znamená 1, n značí 0, Z a R_4 mají význam uvedený v bodě 1 a Z' má význam uvedený v některém z bodů 1 až 4, a v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_1 znamená hydroxyskupinu, alkanoyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, odlišnou od metoxyskupiny, se hydroxyskupina převede na metoxyskupinu nebo se alkanoyloxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 2 až 4 atomy uhlíku nejprve převede na hydroxyskupinu a potom na metoxyskupinu a skupina R_4 , která je odlišná od karboxyskupiny nebo alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, se převede na karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a popřípadě se získaný metylester přemění na volnou kyselinu.