



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.70 (P. 174175)

Pierwszeństwo: 30.10.70 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²

C07C 59/25

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalifatyczną resztę węglowodorową o jednym wiązaniu podwójnym w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenyłową, R₁ oznacza resztę alkilową, a R₂ oznacza wolną, zestryfikowaną lub zamidowaną grupę karboksylową i ich soli.

Resztami alkilowymi są na przykład rodniki: metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym, związane w dowolnym położeniu reszty butylowe, pentylowe lub heksylowe.

Nienasycona reszta cykloalifatyczna zawierająca tylko jedno nienasycone wiązanie w pozycji 1 może zawierać kilka pierścieni, korzystnie dwa, a przede wszystkim jest ona resztą monocykliczną. Reszty dwupierścieniowe zawierają korzystnie 5—7 członowe pierścienie o 1—4, korzystnie 2 wspólnych atomach węgla. Przykładowo, wymienia się ewentualnie niskoalkilowane reszty 1,2-dehydrodekalinylową-(1) i 1,2-dehydrodekalinylową-(2), resztę 2-dwucyklo(2,2,2)-oktenylową-(2)-, resztę 2-bornenylową i 2-norbornenylową.

Reszty monocykliczne, to jest reszty 1-cykloalkenylowe są resztami przede wszystkim 4—12, korzystnie 5—7 członowymi pierścieniami, jak na przykład ewentualnie niskoalkilowana reszta 1-

2

-cyklobutenylowa, 1-cyklooktenylowa, 1-cyklodecenylowa, 1-cykłododecenylowa lub zwłaszcza ewentualnie niskoalkilowana reszta 1-cyklopentanylowa, 1-cykloheksenylowa lub 1-cykloheptenylowa.

Reszta fenoksyłowa może zawierać w pozycji orto, korzystnie w pozycji meta, a zwłaszcza w pozycji para, nienasyconą w pozycji 1 cykloalifatyczną resztę węglowodorową. Pierścień fenyłowy może zawierać jeden, dwa lub kilka dalszych podstawników jednakowych lub różnych. Jako podstawniki można wymienić, na przykład niższe grupy alkilowe, na przykład wyżej podane, atomy chlorowców, jak fluoru, bromu, a zwłaszcza chloru, grupy trójsfluorometyłowe, grupy nitrowe, aminowe, jak na przykład dwuniskoalkilaminowe i acyloaminowe, w których resztami acylowymi są na przykład niższe grupy: alkanolowe, jak acetylowe, propionylowe albo butyrylowe lub benzoylowe.

Zestryfikowanymi grupami karboksylowymi są zwłaszcza grupy karboksylowe zestryfikowane związkami hydroksylowymi (R₀OH, w których R₀ oznacza resztę aromatyczną albo przede wszystkim resztę o charakterze alifatycznym, na przykład resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, która może być jeszcze dalej podstawiona, na przykład w części alifatycznej grupami aminowymi i/lub hydroksylowymi, a w ewentualnie zawartym pierścieniu, niższymi resztami al-

kilowymi, na przykład wymienionymi wyżej, niższymi grupami alkoksyłowymi, zwłaszcza niższymi grupami alkoksyłowymi zawierającymi wspomniane niższe grupy alkilowe, atomami chlorowców, zwłaszcza wymienionych i/lub grupami trójfluorometyłowymi.

Resztami aromatycznymi R_0 są zwłaszcza reszty fenyłowe, które mogą być podstawione, na przykład jak wyżej podano.

Jako reszty węglowodorowe o charakterze alifatycznym odpowiednie są zwłaszcza takie reszty, których pierwszy człon związany z podstawionym atomem nie jest członem układu aromatycznego, takie jak przede wszystkim reszty alifatyczne, cykloalifatyczne i aryloalifatyczne, jak na przykład reszty alkilowe i alkenyłowe, zwłaszcza niższe reszty tego rodzaju, na przykład już wymienione reszty cykloalkilowe, na przykład odpowiadające już podanym resztom cykloalkenyłowym, albo reszty aryłowe zwłaszcza fenylniskoalkilowe, zawierające wymienione reszty alkilowe.

Resztami węglowodorowymi o charakterze alifatycznym, zawierającymi jako podstawniki grupy wodorotlenowe są przede wszystkim reszty hydroksyalkilowe, zwłaszcza niższe reszty γ -, a przede wszystkim β -hydroksyalkilowe, na przykład reszta β -hydroksyetyłowa, γ -hydroksypropylowa albo β, γ -dihydroksypropylowa, w resztach dwu- i wielohydroksyalkilowych grupy wodorotlenowe mogą być również związane przez aldehydy lub ketony, zwłaszcza przez niższe alkanony i niższe alkanole, jak aceton lub aldehyd mrówkowy, tworząc ugrupowanie ketalowe lub acetalowe.

Jako grupy aminowe stanowiące podstawniki reszt węglowodorowych o charakterze alifatycznym, odpowiednie są grupy niepodstawione, jednak korzystnie jedno, a zwłaszcza dwupodstawione, na przykład cykloalifatycznymi lub aryloalifatycznymi resztami węglowodorowymi, takimi jak reszty wyżej wymienione, przy czym pierścienie aromatyczne mogą być podstawione, jak wyżej podano dla reszty R_0 , korzystnie jednak alifatycznymi, ewentualnie poroździelanymi heteroatomami resztami węglowodorowymi, jak niższe reszty alkilowe albo niższe ewentualnie poroździelane atomami tlenu, siarki lub azotu reszty alkilenowe. Podstawnikami wymienionych grup aminowych są zwłaszcza niższe grupy alkilowe.

Jako związek hydroksylowy o wzorze R_0OH korzystny jest zwłaszcza niższy alkanol, jak metanol, etanol, n - lub izopropanol lub butanol, cykloalkanol, na przykład cykloheksanol, niższy fenyloalkanol, na przykład alkanol benzyłowy lub fenyloetanol, niższy alkanodiol, albo niższy alkanotriol, jak glikol etylenowy lub glicerol albo niższy amino-alkanol, jak niższy dwuniskoalkiloaminoalkanol, jak β -dwumetyloaminoetanol, albo niższy alkanol podstawiony grupą niskoalkilenoaminową, albo grupą oksa-, aza, albo tianiskoalkilenoaminową, jak ewentualnie zaalkilowany w pierścieniu pirolidyno-, piperidyno-, morfolino- albo N' -niskoalkilopiperazyno-niskoalkanol, na przykład β -pirolidynoetanol, β -piperidynoetanol, β -

-morfolinoetanol albo β -(N' -metylopiperazyno)-etanol.

W zamidowanych grupach karboksylowych, amidowy atom azotu może być niepodstawiony, mono- lub dwupodstawiony, na przykład zwłaszcza niższymi resztami węglowodorowymi o alifatycznym charakterze, które mogą być również poroździelane heteroatomami, jak tlenu, siarki lub azotu i/lub mogą być podstawione grupami hydroksylowymi, aminowymi, merkaptanowymi lub atomami chlorowca.

W związkach o dwuwartościowych resztach węglowodorowych o alifatycznym charakterze, wyrażenia „niższy” lub „nisko” są używane dla reszt zawierających nie więcej niż 8 atomów węgla. Jako podstawniki grupy amidowej należy wymienić na przykład reszty alkilowe, alkenyłowe albo alkenilowe, które mogą być również poroździelane atomami tlenu, siarki lub azotu i/lub mogą być podstawione na przykład grupami hydroksylowymi, aminowymi, merkaptanowymi lub atomami chlorowca.

Jako podstawniki odpowiednie są zwłaszcza niższe reszty alkilowe i alkenyłowe, jak na przykład wyżej wspomniane reszty alkilenowe, jak na przykład reszta butenyłowa-(1,4)-, pentenyłowa-(1,5), heksenyłowa-(1,6) albo heptenyłowa-(2,6), reszty cykloalkilowe lub cykloalkiloalkilowe albo odpowiadające im reszty przerywane przez wyżej wymienione heteroatomy, jak na przykład niższe reszty alkoksyalkilowe, alkilomerkaptoalkilowe albo jedno- lub dwualkiloaminowe, jak na przykład grupa 2-metoksyetyłowa, 2-etoksyetyłowa, 3-metoksypropylowa, 2-metylomerkaptoetyłowa, albo dwumetylo-, metyloetylo- lub dwuetyloaminoalkilowa, grupa alkilenoaminoalkilowa albo oksa-, aza- lub tio-alkilenoaminoalkilowa, przy czym jako reszty alkilenowe albo reszty oksa-, aza- lub tiaalkilenowe odpowiednie są na przykład reszty wyżej lub niżej wymienione, albo reszty oksa-, aza- lub tiaalkilenowe, o 4–8 atomach węgla i o 5–7 członowym pierścieniu, w którym heteroatom, oddzielony jest od obu końców łańcucha co najmniej dwoma atomami węgla, jak reszta 3-oks-3-aza- lub 3-tiapentylenowa-(1,5), 3-metylo-, 3-etylo-3-aza-heksylenowa-(1,6), 3-aza-heksylenowa-(1,6), albo 4-metylo-4-aza-heptylenowa-(2,6), albo podstawione reszty tego rodzaju, jak 3-chloroetylo-, albo 3-hydroksyetylo-3-aza-pentylenowa-(1,5), albo reszty fenyłowe lub fenyloalkilowe, które mogą być niepodstawione lub zwłaszcza podstawione, jak już podano dla reszt fenylniskoalkilowych. Amidowy atom azotu może być również podstawiony grupą hydroksylową lub aminową.

A zatem grupa aminowa amidów jest zwłaszcza wolną lub jedno- albo dwuniskoalkilowaną grupą aminową albo ewentualnie niskoalkilowaną przy atomie węgla grupą pirolidynową, piperidynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N' -niskoalkilopiperazynową albo N' -(hydroksyniskoalkilo)-piperazynową, na przykład grupą N' -metylopiperazynową, albo N' -(β -hydroksyetylo)-piperazynową albo N' -fenylopiperazynową. Wyrażenie „nisko alkilenowa przy atomie węgla” oznacza w niniejszym opisie, że dana reszta jest

podstawioną przy atomie węgla niższymi resztami alkilowymi, takimi jak wyżej wymienione, a zwłaszcza resztami alkilowymi o 1—3 atomach węgla.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza obniżające poziom trójglicerydów w surowicy, co stwierdzono doświadczalnie na zwierzętach, na przykład na szczurach samcach, głodzonych w ciągu 24 godzin przy powtarzanej dawce per os od 1,0—100 mg/kg. Związki te wykazują również działanie obniżające poziom cholesterolu w surowicy, jak to stwierdzono na normalnie żywionych szczurach samcach przy podawaniu im par os powtarzanych dawek 1,0—100 mg/kg i u psów przy dawkach 10 mg/kg podawanych per os. Wprawdzie znane są, wśród zbliżonych strukturalnie, związki o podobnym działaniu spośród których wyróżnia się zwłaszcza kwas α -(1,2,3,4-czterowodoronaftylo-fenilo)-izomasłowy, lepiej znany jako Nafenopin, z powodu swojego znakomitego działania, na temat którego dalsze informacje znajdują się w literaturze fachowej (patrz D. Berkowitz, Circulation 42, Suppl 3, III — 12 (1970) jak i M. Schonnberg, G. Forster et. al, Deutsche Med. Wschr. 95, 1761 (1970).

Nowe związki odznaczają się jednak ogólnie znacznie wyższą a częściowo drastycznie wyższą skutecznością. Ten efekt użytkowy związków otrzymywanych sposobem według wynalazku jest niespodziewany i nie był oczekiwany na podstawie znanego stanu techniki.

Cechy strukturalne, takie jak przyłączony pierścień benzenowy oraz wiązanie podwójne w położeniu 2 pierścienia cykloheksenyloвого, którego nie posiadają związki otrzymywane sposobem według wynalazku, nie mogą być podstawą do wnioskowania o skuteczności Nafenopinu.

Nowe związki obniżają również poziom lipidów w wątrobie, jak to stwierdzono na przykład u szczurów samców, głodzonych w ciągu 24 godzin, przy powtarzalnej dawce 100 mg/kg per os. A zatem nowe związki są korzystne jako środek obniżający poziom lipidów. Związki te są ponadto odpowiednie jako produkty wyjściowe do wytwarzania innych wartościowych, zwłaszcza biologicznie czynnych substancji.

W celu oznaczenia zdolności obniżania poziomu trójglicerydów, jak i wpływu na poziom cholesterolu wyżej wymienionych związków o wzorze I przeprowadzono badania porównawcze na zwierzętach stosując niżej wymienione nowe związki oznaczone numerami I—VIII.

kwas — p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy-n-heptanowy I

kwas — p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy-n-oktanowy II

kwas — p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy-n-nonenowy III

kwas — p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy-n-dodekanowy IV

kwas — p-(1-cyklooktenylo)-fenoksy-n-heptanowy V

kwas — p-(1-cyklooktenylo)-fenoksy-n-oktanowy VI

kwas — p-(1-cyklooktenylo)-fenoksy-n-dekanowy VII

kwas — p-(1-cyklooktenylo)-fenoksy-n-dodekanowy VIII

Związki te były poddawane w ciągu 4 dni standardowemu testowi na obniżenie poziomu lipidów; ich działanie na poziom cholesterolu i poziom trójglicerydów w surowicy krwi, jak i na względną wagę wątroby u szczurów porównywalno z kwasem α -(1,2,3,4-czterowodoronaftylofenilo)-izomasłowym IX.

Sposób przeprowadzania badań. Samce szczurów (SIV50, 180—200 g) otrzymywały w ciągu 4 dni dwa razy dziennie 100 mg/kg wagi ciała badanej substancji w postaci 0,5%-owego roztworu w glikolu polietylenowym aplikowanego doustnie.

Czwartego dnia prób nastąpiła trzecia aplikacja, a mianowicie 10 godzin przed końcem prób, oraz karmienie 16 godzin przed końcem prób. Piątego dnia prób o godzinie 8.00 pobrano krew przez dekapitację i zważono wątrobę.

Surowicę krwi i wątrobę ekstrahowano według metody Folcha (J. Biol. Chem. 226 (1957/497) i cholesterol oraz trójglicerydy oznaczono na automatycznym analizatorze, a mianowicie trójglicerydy według Kesslera i Lederera (Technicon Symp. 1965), a cholesterol według Blocka i innych (Technicon Sympos. 1965).

Uzyskane wyniki ilustruje tablica I.

Tablica I

Preparat	Pojedyncze dawki mg/kg	%owe zmiany		
		cholesterolu we krwi	trójglicerydów we krwi	względnej wagi wątroby
I	10	-45	-54	+22
II	10	-47	-54	+22
III	10	-59	-19	+28
IV	10	-31	-39	+26
V	10	-49	-54	+41
VI	10	-43	-34	+41
VII	10	-39	-37	+17
VIII	10	-39	-51	+26
IX	10	-25	-45	+32

Preparaty I do VIII, w czterodniowym teście standardowym na obniżenie lipidów wykazały w swoim działaniu obniżającym poziom lipidów w surowicy szczurów, jednoznacznie wyższą nad preparatem porównawczym IX.

Szczególnie cenne są związki o wzorze I, w którym R oznacza ewentualnie niskoalkilowaną resztę 1-cykloalkenyłową, Ph oznacza resztę fenyłową ewentualnie podstawioną w pozycji meta lub zwłaszcza para niższą resztą alkilową alkoksylową, atomem chlorowca i/lub grupami trójsfluorometylowymi, R₁ oznacza resztę alkilową, jak ich

estry z niższymi alkanolami ewentualnie podstawionymi grupą niskoalkiloaminową, niskoalkilenoaminową lub ewentualnie c-niskoalkilową grupą piroolidynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilopiperazynową lub N'-(hydroksy niskoalkilo)-piperazynową lub fenylniskimi alkanolami i ich amidy, w których grupa aminowa jest niepodstawiona lub jest grupą mono- albo dwu-niskoalkiloaminową, hydroksyniskoalkiloaminową albo ewentualnie niskoalkilowaną przy atomie węgla grupą piroolidynową, piperidynową, morfolinową, tiomorfolinową, piperazynową, N'-niskoalkilopiperazynową lub N'-(hydroksyniskoalkilo)-piperazynową lub fenylniskoalkiloaminową.

Korzystne są przede wszystkim związki o wzorze 1, w którym R oznacza ewentualnie niskoalkilowaną resztę 1-cykloalkenylową o 4–10, korzystnie 7 lub 8 członowym pierścieniu, Ph oznacza resztę p-fenyłową ewentualnie podstawioną niższymi resztami alkilowymi, zwłaszcza resztą metylową, niższą resztą alkoksylową, zwłaszcza metoksyłową, atomami chlorowca, a zwłaszcza chlorem i/lub grupą trójfliuorometylową, R₁ oznacza niższy alkil, R₂ oznacza grupę karboksylową, niskoalkiloksykarbonyłową, zwłaszcza metoksy- lub etoksykarbonyłową lub niepodstawione grupy fenoksy- lub fenylniskoalkiloksykarbonyłowe, jak fenoksy lub fenyloetoksykarbonyłową lub ewentualnie N-mono- lub N,N-dwuniskoalkilowane grupy karbonyłowe albo grupy karbonyłowe N-mono podstawione fenylem nie zawierającym podstawników lub ich sole.

Przed wszystkim należy wymienić związki o wzorze 1, w którym R oznacza resztę 1-cykloheptenylową, 1-cyklononenylową, jednak zwłaszcza resztę 1-cyklooktenuylową, Ph oznacza resztę p-fenilenową podstawioną grupą metylową, metoksyłową lub chlorem zwłaszcza niepodstawioną resztę p-fenilenową, R₁ oznacza grupę etylową, korzystnie metylową, a R₂ oznacza grupę metoksy lub etoksykarbonyłową lub zwłaszcza wolną grupę karboksylową.

Nowe związki można wytwarzać w znany sposób.

Sposób wytwarzania nowych związków polega na tym, że ze związku o wzorze 2, w którym R, Ph, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a Y' oznacza resztę karboksylową lub z jego soli, odszczepia się resztę oznaczoną symbolem Y'.

Resztą karboksylową jest na przykład reszta wywodząca się z alifatycznego lub aryloalifatycznego kwasu karboksylowego, na przykład kwasu niskoalkilokarboksylowego lub fenylniskoalkilokarboksylowego, jak reszta acylowa, zwłaszcza reszta karboksylowa. Odszczepienie reszty karboksylowej Y' można przeprowadzić według ogólnie znanych metod np. przez ogrzewanie, ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, na przykład eteru diwufenylowego lub pirydyny.

W otrzymanych związkach, w ramach definicji podanych dla związku końcowego, można wprowadzić podstawniki, przekształcać je lub odszczepiać. Tak więc na przykład w wytworzonych związkach można wolne grupy karboksylowe

przekształcać w grupy zesterylizowane lub zamiodowane.

Wolne grupy karboksylowe można znany sposóbem przeprowadzić w grupy karbamylowe; na przykład przez poddanie reakcji z amoniakiem lub z aminami zawierającymi przy atomie azotu co najmniej jeden atom wodoru i następną ewentualnie dehydratację otrzymanej jako związek przejściowo soli amoniowej.

Wolne grupy karboksylowe R₂ można estryfikować w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji z odpowiednim alkoholem, korzystnie w obecności kwasu takiego jak kwas mineralny, np. siarkowy albo chlorowodorowy, albo w obecności środka wiążącego wodę, jak dwucykloheksylokarbodwumimidu, albo za pomocą reakcji z odpowiednim związkiem dwuazowym, np. dwuazokanem. Estryfikację można również przeprowadzić przez poddanie reakcji soli takiego kwasu, korzystnie soli potasowej reaktywnie zesterylizowanym alkoholem, np. halogenkiem takim, jak chlorek odpowiedniego alkoholu.

Wolne grupy karboksylowe można również np. w zwykły sposób przeprowadzać w ugrupowania o charakterze halogenku albo bezwodnika kwasowego, np. za pomocą reakcji z halogenkami fosforu lub siarki, takimi jak chlorek tionylu, pięciochlorek fosforu albo trójbromek fosforu; albo z chlorkami kwasowymi takimi jak estry kwasu chloromrówkowego albo chlorek oksalilu. Ugrupowania o charakterze bezwodników lub halogenków kwasowych można następnie przeprowadzać w zesterylizowane grupy karboksylowe względnie w grupy karbamylowe w zwykły sposób, za pomocą reakcji z odpowiednimi alkoholami, w razie potrzeby w obecności środków wiążących kwas, takich jak zasady organiczne lub nieorganiczne, albo za pomocą reakcji z amoniakiem lub odpowiednimi aminami.

W otrzymanych estrach o wzorze 1, których składnik alkoholowy z R₂ zawiera grupy hydroksylowe, związane z ketonami lub aldehydami na ugrupowania ketalowe lub acetalowe, można zhydrolizować ugrupowania ketalowe lub acetalowe. Hydrolizę można przeprowadzić w zwykły sposób, zwłaszcza w obecności kwasów np. jednego z wyżej wymienionych, albo kwasu octowego.

Wyżej wymienione reakcje można prowadzić w zwykły sposób w obecności lub w nieobecności rozcieńczalników, środków kondensujących i/lub katalizatorów, w temperaturze obniżonej, zwykłej lub podwyższonej, ewentualnie w naczyniu zamkniętym i/lub w atmosferze gazu obojętnego.

W zależności od warunków reakcji otrzymuje się w danym przypadku zdolne do tworzenia soli produkty końcowe w postaci wolnej albo w postaci ich soli, które w zwykły sposób można przeprowadzać jedne w drugie albo w inne sole. Tak więc otrzymuje się kwaśne produkty końcowe, tj. zawierające wolną grupę karboksylową, albo grupy karboksylową w postaci jej soli z zasadami.

Otrzymane wolne związki kwaśne można w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji z odpowiednimi środkami zasadowymi, przeprowadzać w sole z zasadami, przede wszystkim odpowiednie do stoso-

wania w lecznictwie sole zasad, np. sole amin organicznych, albo sole metali. Jako sole metali stosuje się przede wszystkim sole metali alkalicznych lub sole metali alkalicznych, jak sole sodowe, potasowe lub wapniowe. Z tych soli można wydzielić wolne grupy w zwykły sposób, np. za pomocą reakcji ze środkami kwaśnymi.

Produkty końcowe o charakterze zasad można również otrzymać w postaci wolnej lub w postaci ich soli. Sole zasadowych produktów końcowych można przeprowadzać w wolne zasady w znany sposób, np. za pomocą alkaliów albo wymieniać jonów, a otrzymane wolne zasady można przeprowadzić w ich sole, za pomocą reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza z kwasami odpowiednimi do wytwarzania soli farmakologicznie dozwolonych, takimi jak np. kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe albo sulfonowe, jak kwasy: mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, albo pirogronowy, kwas fenylloctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, albo p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwasy chlorowcobenzenosulfonowe, toluenosulfonowe, naftalenosulfonowe albo kwas sulfanilowy, metionina lub tryptofan, lizyna albo arginina.

Wymienione jak i inne sole można również stosować do oczyszczania nowych związków, np. przez przeprowadzenie wolnych związków w ich sole, wyodrębnienie soli i ponowne przeprowadzenie soli w wolne związki. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli stosowane w niniejszym opisie, określenie „wolne związki” obejmuje zarówno wolne związki jak i ich sole.

Nowe związki w zależności od doboru materiałów wyjściowych, sposobu postępowania oraz w zależności od liczby asymetrycznych atomów węgla, można otrzymywać w postaci antypodów optycznych, racematów albo w postaci mieszanin izomerów.

Otrzymywane mieszaniny izomerów można rozdzielać na podstawie różnic we właściwościach fizycznych i chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoizomery (diastereoizomery), czyste izomery (np. racematy) np. za pomocą chromatografii i/lub krystalizacji frakcyjnej.

Otrzymane izomery można rozłożyć na antypody optyczne za pomocą znanych metod, np. przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, np. za pomocą drobnoustrojów, lub reakcji wolnego kwasu karboksylowego z optycznie czynną zasadą tworzącą sól ze związkiem racemicznym i rozdzielanie tak wytworzonych soli, np. na podstawie ich różnej rozpuszczalności na diastereoizomery, z tych ostatnich można następnie uwolnić antypody działaniem odpowiednich środków. Szczególnie odpowiednią do użytku zasadą optycz-

nie czynną jest np. forma D i L cynchoniny. Korzystnie wyodrębnia się bardziej czynny z obu antypodów.

Otrzymane racematy o charakterze zasadowym można również rozkładać na antypody optyczne, przez poddanie reakcji racemicznego związku z optycznie czynnym kwasem, tworzącym z tym związkiem zasadowym sole i otrzymane w ten sposób sole, np. na podstawie ich różnej rozpuszczalności, rozdzielić na diastereoizomery, z których można następnie uwolnić antypody działaniem właściwych środków. Najczęściej stosowanymi optycznie czynnymi kwasami są D i L formy kwasów winowego, dwu-o-toluiło-winowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego albo chininowego.

Wynalazek obejmuje również te postacie wykonania procesu, w których jako wyjściowy stosuje się związek otrzymywany jako produkt pośredni w którymkolwiek stadium procesu i następnie przeprowadza się pozostałe jego stadia, albo w których materiał wyjściowy wytwarza się w warunkach reakcji, albo w których jeden ze składników reakcji znajduje się w postaci jego izomerów, racematów lub optycznych antypodów i/lub w postaci jego soli.

W sposobie według wynalazku stosuje się celowo takie produkty wyjściowe, które prowadzą do specjalnie na wstępie wspomnianych grup związków końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisywanych lub podkreślonych materiałów końcowych.

Związki wyjściowe są znane, a jeśli są nowe, wówczas można je wytworzyć znanymi metodami.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie np. w postaci preparatów farmaceutycznych, w których związek ten występuje w postaci wolnej lub ewentualnie w postaci soli, zwłaszcza dopuszczalnych w lecznictwie soli z metalami alkalicznymi, w mieszaninie z odpowiednim do podawania wewnętrznego lub pozajelitowego farmaceutycznym nośnikiem organicznym lub nieorganicznym stałym lub ciekłym. Do wytwarzania takiego nośnika odpowiednie są takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, takie jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy, glikole, propylenowe, wazeliny albo inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, kapsulek, czopków albo mogą występować w postaci ciekłej, jako roztwory, np. jako eliksir albo syrop, zawiesiny lub emulsje, ewentualnie sterylizowane i/lub zawierające materiały pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizatory, środki zwilżające lub emulgatory, związki ułatwiające rozpuszczanie albo sole zmieniające ciśnienie osmotyczne, albo bufory. Mogą one zawierać również inne wartościowe substancje lecznicze. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się znanymi metodami.

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 5,2 g surowego kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy- α -etylomalonowego w 100 ml pirydyny ogrzewa się do wrzenia aż do ustania wywiązywania się dwutlenku węgla, po czym oddestylowuje się większą część pirydyny pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość zadaje 200 ml wody, zakwasza stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trzema 200 ml porcjami chlorku metylenu. Fazy organiczne myje się dwoma 200 ml porcjami wody aż do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji z eteru otrzymuje się kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-masłowy o temperaturze topnienia 100–103°C.

Użyty jako produkt wyjściowy kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]- α -etylomelanowy można wytworzyć w następujący sposób.

W 70 ml absolutnego etanolu rozpuszcza się 1,46 g sodu, a następnie 10 g p-(1-cykloheksenylo)-fenolu i do otrzymanej mieszaniny, mieszając, w temperaturze pokojowej wkrapla się powoli 11,6 ml estru dwuetylowego kwasu α -bromo- α -etylomalonowego, po czym miesza dalej w ciągu 16 godzin w temperaturze 60°C. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się do suchości, pozostałość zadaje 300 ml eteru i odsącza od wytworzonego bromku sodu. Przesącz ekstrahuje się w temperaturze 0°C dwoma 50 ml porcjami 2N roztworu wodorotlenku sodu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości. Otrzymany osad rozpuszcza się w 200 ml etanolu i 100 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu i pozostawia na okres kilkunastu godzin w temperaturze pokojowej. Następnie usuwa się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość doprowadza do odczynu kwaśnego, za pomocą stężonego kwasu solnego i poddaje ekstrakcji trzema 200 ml porcjami estru kwasu octowego. Fazy organiczne przemywa się dwoma 200 ml porcjami wody aż do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem.

Jako pozostałość po odparowaniu uzyskuje się kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]- α -etylomalonowy, który bez dalszego oczyszczania poddaje się wyżej opisanej reakcji dekarboksylacji.

Przykład II. 6,0 g kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]- α -n-pentylomalenowego w 100 ml pirydyny ogrzewa się do wrzenia aż do ustania wywiązywania się dwutlenku węgla, po czym usuwa się większą część pirydyny pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 200 ml wody, zakwasza stężonym kwasem solnym do odczynu kwaśnego i poddaje trzykrotnej ekstrakcji 200 ml porcjami chlorku metylenu. Fazy organiczne przemywa się dwoma 200 ml porcjami wody do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość podestylacyjną poddaje się krystalizacji z eteru naftowego i otrzymuje kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-heptanowy o temperaturze topnienia 78–80°C.

Użyty jako produkt wyjściowy kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]- α -n-pentylomalonowy można otrzymać w następujący sposób.

W 70 ml absolutnego etanolu rozpuszcza się 1,46 g sodu, a następnie 10 g p-(1-cykloheksenylo)-fenolu. Do otrzymanej mieszaniny, mieszając w temperaturze pokojowej wkrapla się powoli 14,5 ml dwueteru etylowego kwasu α -bromo- α -pentylomalonowego, po czym miesza dalej w ciągu 16 godzin w temperaturze 60°C. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się do suchości, zadaje 300 ml eteru i odsącza od wydzielonego bromku sodu. Przesącz w temperaturze 0°C poddaje się dwukrotnej ekstrakcji 500 ml porcjami 2N roztworu wodorotlenku sodu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości, po czym osad rozpuszcza w 200 ml etanolu i 100 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu i roztwór pozostawia na okres kilkunastu godzin w temperaturze pokojowej. Następnie usuwa się większą część etanolu pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym zakwasza stężonym kwasem solnym i kwaśny roztwór poddaje ekstrakcji trzema 200 ml porcjami estru kwasu octowego. Organiczne fazy przemywa się dwoma 200 ml porcjami wody do obojętnego odczynu, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość po odparowaniu otrzymuje się kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]- α -n-pentylomalonowy, który bez oczyszczania poddaje się wyżej opisanej reakcji dekarboksylacji.

Przykład III. Postępuje się według sposobów opisanych w przykładach I i II i otrzymuje następujące związki wymienione w tablicy II, w której w kolumnie I podano kolejny nr związku, w kolumnie II nazwę związku, a w kolumnie III właściwości fizyczne związku, przy czym symbole t.t. i t.wrz. oznaczają odpowiednio temperaturę topnienia i temperaturę wrzenia poszczególnych związków.

Tablica II

I	II	III
1	Kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-oktanowy	t.t. 70–71°C
2	ester etylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-heptanowego	t.t. 57–60°C t.wrz. przy 0, mm Hg 185–188°C
3	kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-oktanowy	t.t. 55–57°C
4	kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-dekanowy	216–219°C tem. wrz. przy 0,05 mm Hg
5	kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-dodekanowy	t.t. 45–48°C
6	kwas α -[p-(1-cykloheksenylo)]-fenoksy]-nonanowy	t.t. 61–63°C

I	II	III
7	kwasy α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-dodekanowy	t.t. 70—72°C
8	kwasy α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-undekano-	t.t. 70—73°C
9	kwasy α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-dekanowy	t.t. 75—78°C
10	kwasy α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-waleria-	t.t. 300°C
	nowy w postaci soli so-	
	dowej	
11	kwasy α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-masłowy	t.t. 280—285°C
	w postaci soli sodowej	
12	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloheksanylo)-	
	-fenoksy]-n-heptanowego	
13	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloheksanylo)-	
	-fenoksy]-n-oktanowego	
14	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloooktenylo)-	
	-fenoksy]-heptanowego	
15	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloooktenylo)-	
	-fenoksy]-n-oktanowego	
16	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloooktenylo)-	
	-fenoksy]-n-dekanowego	
17	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloooktenylo)-fe-	
	noksy]-n-dodekanowego	
18	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloheksenylo)-	
	-fenoksy]-nonanowego	
19	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloheksenylo)-	
	-fenoksy]-dodekanowego	
20	ester etylowy kwasu	
	α-[p-(1-cykloheksenylo)-	
	-fenoksy]-dekanowego	
21	izopropylamid kwasu	t.t. 86—88°C
	α-[p-(1-cykloheksanylo)-	
	-fenoksy]-heptanowego	
22	ester etylowy kwasu	t.wrz. 150°C
	α-[p-(1-cykloheptenylo)-	przy 0,06 mm Hg
	-fenoksy]-n-nonanowego	
23	kwasy α-[p-(1-cyklohepte-	t.wrz. 190°C
	nylo)-fenoksy]-n-nona-	przy 0,05 mm Hg
	nowy	
24	ester etylowy kwasu	t.wrz. 180°C
	α-[p-(1-cykloheptenylo)-	przy 0,05 mm Hg
	-fenoksy]-n-dekanowego	

I	II	III
5	25 kwasy α-[p-(1-cyklohepte-	t.wrz. 190°C
	nylo)-fenoksy]-n-dekano-	przy 0,05 mm Hg
	wy	
10	26 ester etylowy kwasu	t.wrz. 160°C
	α-[p-(1-cykloheptenylo)-	przy 0,06 mm Hg
	-fenoksy]-n-undekanowe-	
	go	
13	27 kwasy α-[p-(1-cyklohepte-	t.t. 79—81°C
	nylo)-fenoksy]-n-undeka-	
	nowy	
20	28 ester etylowy kwasu	t.wrz. 155—160°C
	α-[p-(1-cykloheptenylo)-	przy 0,04 mm Hg
	-fenoksy]-n-oktanowego	
25	29 kwasy α-[p-(1-cyklohepte-	t.t. 59—60°C
	nylo)-fenoksy]-n-oktano-	
	wy	
30	30 ester etylowy kwasu	t.wrz. 160—164°C
	α-[p-(1-cykloheptenylo)-	przy 0,04 mm Hg
	-fenoksy]-n-heptanowego	
30	31 kwasy α-[p-(1-cyklohepte-	t.t. 69—71°C
	nylo)-fenoksy]-n-hepta-	
	nowy	

Wymienione w tym przykładzie otrzymane estry zostały zidentyfikowane w postaci kwasów, których temperatury topnienia lub temperatury wrzenia podane są w powyższej tablicy.

35 Przykład IV. Do roztworu 5 g izopropylaminy i 5 ml trójetyloaminy w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu, mieszając w temperaturze —5°C, wkrapla się powoli roztwór 13 g chlorku kwasu α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-heptanowego 40 w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, a następnie odparowuje do suchości, pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje ekstrakcji chlorkiem metylenu i 2N kwasem solnym. Warstwy organiczne myje się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się surowy izopropylamid kwasu α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-heptanowego o wzorze 3. 50 Związek ten po krystalizacji z eteru naftowego topnieje w temperaturze 86—88°C.

Chlorek kwasu α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-heptanowego, użyty jako związek wyjściowy, 55 można wytworzyć następująco.

Do zawiesiny 12 g soli sodowej kwasu α-[p-(1-cykloheksenylo)-fenoksy]-heptanowego w 200 ml absolutnego benzenu, mieszając w temperaturze 5°C, dodaje się 25 g chlorku oksalilu i miesza 60 dalej w temperaturze pokojowej w ciągu kilkunastu godzin. Mieszaninę po reakcji odparowuje się do suchości, pozostałość rozpuszcza w 200 ml absolutnego benzenu, sączy przy zabezpieczeniu przed wilgocią i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 65

chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-heptanowego, który używa się bezpośrednio do dalszej reakcji.

Przykład V. Do mieszaniny 8,2 ml n-propyloaminy i 7 ml trójetiloaminy w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu, mieszając w temperaturze -5°C wkrapla się powoli 11,7 g chlorku kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego w 20 ml absolutnego tetrahydrofuranu, po czym miesza dalej w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje ekstrakcji w temperaturze 10°C trzema 200 ml porcjami chlorku metylenu i 2N kwasu solnego. Ekstrakt organiczny myje wodą, suszy siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji z pentanu-eteru naftowego otrzymuje się krystaliczny amid n-propylowy kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego o wzorze 4, w postaci igieł o temperaturze topnienia $67-69^{\circ}\text{C}$.

Użyty jako produkt wyjściowy chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego otrzymuje się w następujący sposób.

Do zawiesiny 11,9 g soli sodowej kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego w 200 ml absolutnego benzenu, mieszając, w temperaturze 5°C , wkrapla się 20 g chlorku oksalilu i przy zabezpieczeniu przed wilgocią pozostawia się na okres kilkunastu godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się wydzielony chlorek sodu, a przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. W celu usunięcia nadmiaru chlorku oksalilu osad zadaje się kolejno trzema 50 ml porcjami benzenu i za każdym razem odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się surowy, oleisty chlorek kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego, który bezpośrednio stosuje się w wyżej opisaną reakcję.

Przykład VI. Do mieszaniny 3,0 g O-izopropylidenogliceryny w 20 ml absolutnej pirydyny i 50 ml absolutnego benzenu, w temperaturze 5°C , mieszając, wkrapla się powoli 5,5 g chlorku kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego w 30 ml absolutnego benzenu, po czym miesza dalej w ciągu 8 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną po usunięciu rozpuszczalników zadaje się 300 ml chloroformu i w temperaturze 0°C poddaje trzykrotnej ekstrakcji 500 ml wody, a następnie 500 ml 0,01 N kwasu solnego i ponownie 500 ml wody. Warstwy organiczne suszy się siarczanem sodu i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się ester 2,3-O-izopropylidenoglicerynowy-1 kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego w postaci oleju. Związek ten określa wzór 5.

Przykład VII. 3,5 g estru 2,3-O-izopropylidenoglicerynowego-1 kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego w 40 ml lodowatego kwasu octowego i 20 ml wody ogrzewa się krótko do wrzenia i otrzymany roztwór rozcieńcza 300 ml wody i w temperaturze 10°C zobojętnia nasyc-

nym roztworem sodu, po czym poddaje trzykrotnej ekstrakcji 200 ml porcjami chlorku metylenu. Fazy przemycie wodą do obojętnego odczynu suszy się siarczanem sodu i odparowuje do suchości, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i odbarwia przez przesączenie przez kolumnę wypełnioną 50 g żelu krzemionkowego. Jako pozostałość po oddestylowaniu octanu etylu, uzyskuje się chromatograficznie czysty ester glicerynowy-1 kwasu α -[p-(1-cykloheksenyl)-fenoksy]-izomasłowego o wzorze 6. Związek ten o postaci bezbarwnego oleju charakteryzuje widmo w podczerwieni o λ maks: 3600(s), 3450(s) i 1740(s) cm^{-1} .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalifatyczną resztę węglowodorową o jednym wiązaniu podwójnym w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R_1 oznacza resztę alkilową, a R_2 oznacza resztę karboksylową, jak i ich soli, **znamienny tym**, że z użytego ewentualnie w postaci soli związku o wzorze 2, w którym R, Ph, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Y' oznacza resztę karboksylową odszczepia się resztę Y' i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela na czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozkłada się na optyczne antypody i/lub otrzymany związek w postaci wolnej lub w postaci jego soli ewentualnie przekształca się odpowiednio w jego sól lub w wolny związek.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że resztę karboksylową Y' odszczepia się przez ogrzewanie.

3. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksykarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalifatyczną resztę węglowodorową o jednym wiązaniu podwójnym w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R_1 oznacza resztę alkilową, R_2 oznacza zestryfikowaną resztę karboksylową, jak i ich soli, **znamienny tym**, że ze związku o wzorze 2, w którym R, Ph i R_1 mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza resztę karboksylową, a Y' oznacza resztę karboksylową lub z jego soli odszczepia się resztę Y' i w otrzymanym kwasie przekształca grupę karboksylową R_2 w zestryfikowaną grupę karboksylową w znany sposób i otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymany racemat rozdziela się na optyczne antypody i/lub otrzymany wolny związek przekształca się w jego sól lub otrzymaną sól przekształca się w wolny związek.

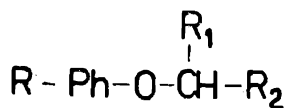
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że resztę karboksylową Y' odszczepia się przez ogrzewanie.

5. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasów α -fenoksyoctowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza cykloalifatyczną resztę węglowodorową o jednym wiązaniu podwójnym w pozycji 1, Ph oznacza resztę fenylenową, R_1 oznacza resztę alkilową, a R_2 oznacza

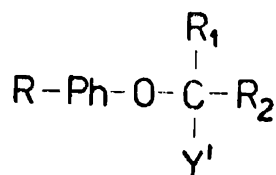
zamidowaną resztę karboksylową, **znamienny tym**, że ze związku o wzorze 2, w którym R, Ph i R₁ mają wyżej podane znaczenie, R₂ oznacza resztę karboksylową, a Y' oznacza resztę karboksylową lub z jego soli, odszczepia się resztę Y', i w otrzymanym kwasie o wzorze 1 przekształca grupę karboksylową w zamidowaną resztę karboksylową w znany sposób i otrzymaną mieszaninę izomerów

ewentualnie rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymany racemat rozdziela się na optyczne antypody i/lub otrzymany wolny związek przeprowadza się w jego sól lub otrzymaną sól przeprowadza się w wolny związek.

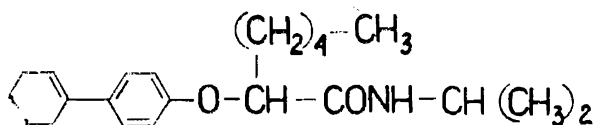
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że resztę karboksylową Y' odszczepia się przez ogrzewanie.



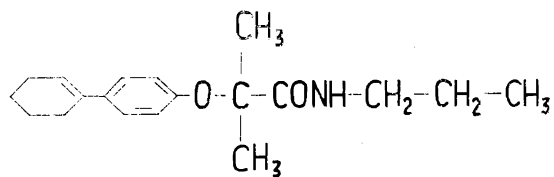
Wzór 1



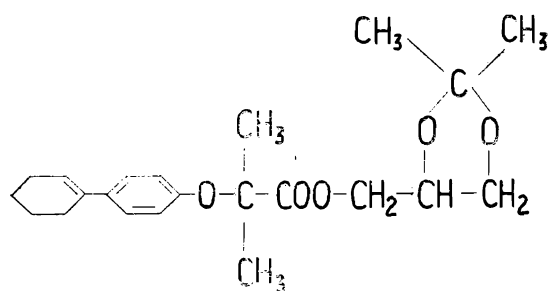
Wzór 2



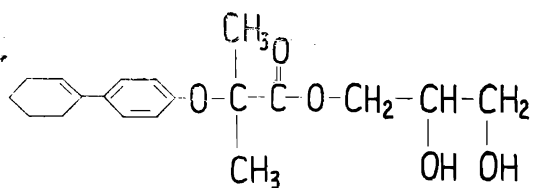
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6