



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214773

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 14 07 78

(21) (PV 4724-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 01 78
(P 28 04 051.9)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 09 84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 57/46

C 07 C 59/86

C 07 C 101/447

//A 61 K 31/19

//A 61 K 31/215

(72)

Autor vynálezu

KIRSCH GERALD dr., KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr. a RUFER
CLEMENS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)

Majitel patentu

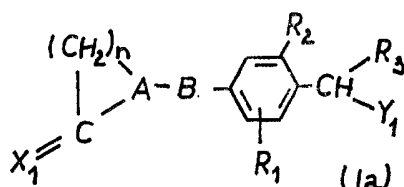
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny fenylactové

1

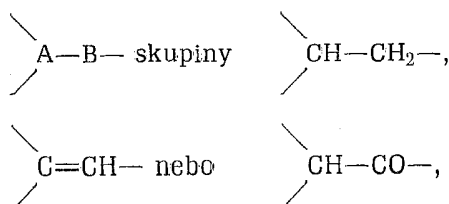
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny fenylactové. Také se zde popisují farmaceutické prostředky, které tyto deriváty kyseliny fenylactové obsahují.

Nové deriváty kyseliny fenylactové odpovídají obecnému vzorci Ia,



ve kterém znamená

n čísla 1 až 5,
seskupení



2

R₁ atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R₂ a R₃ atomy vodíku, methylové skupiny nebo společně ethylenovou skupinu,

X₁ dva atomy vodíku nebo oxoskupinu a Y₁ hydroxyamidokarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, její soli s fyziologicky snášenlivými bázemi, její estery s fyziologicky snášenlivým alkoholy nebo její amidy s fyziologicky snášenlivými aminy.

Pod pojmem atom halogenu se rozumí výhodně atom fluoru, chloru nebo bromu.

Tento vynález se týká rovněž jak racemických derivátů kyseliny fenylactové obecného vzorce Ia, tak také jejich opticky aktivních antipodů.

Jako fyziologicky snášenlivé soli tvořené karboxylovou skupinou Y₁ je možné uvést například soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, jako je sodná nebo vápenatá sůl, amonné soli, měďnaté, piperazinové soli nebo methylglukaminové soli, jakož i soli těchto sloučenin s aminokyselinami.

Fyziologicky snášenlivé alkoholy, kterými může být karboxyová skupina Y₁ esterifikována, jsou například přímé, rozvětvené nebo cyklické, nasycené nebo nenasyčené

uhlovodíkové zbytky, které mohou být popřípadě přerušeny atomem kyslíku nebo atomem dusíku, nebo mohou být substituovány hydroxylovou skupinou, aminoskupinou nebo karboxylovou skupinou, jako jsou například alkanoly (obzvláště s 1 až 6 uhlíkovými atomy), alkenoly, alkinoly, cykloalkanoly, cykloalkylalkanoly, fenylalkanoly, fenylalkenoly, alkandiol, kyseliny hydroxykarboxylové, aminoalkanoly nebo alkylaminoalkanoly s dialkylaminoalkanoly s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylovém zbytku.

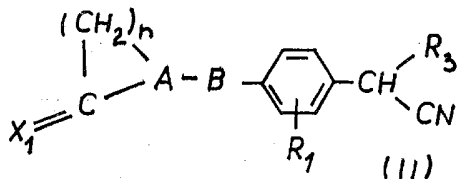
Alkoholy, které jsou vhodné k esterifikaci karboxylové skupiny, jsou například takové, které obsahují následující zbytky:

methylkarboxymethyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-karboxylethyl, propyl, allyl, cyklopropylmethyl, isopropyl, 3-hydroxypropyl, propinyl, 3-aminopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, 2-butyl, cyklobutyl, pentyl, isopentyl, terc.pentyl, 2-methylbutyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, cyklo-2-tyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, cyklo-2-fenylethyl, oktyl, bornyl, isobornyl, menthyl, nonyl, decyl, 3-fenylpropyl, 3-fenyl-2-propenyl, undecyl nebo dodecyl. Jako alkoholy vhodné k esterifikaci přicházejí v úvahu také takové alkoholy, které vedou k labilním, to znamená za fyziologických podmínek štěpitelným esterům, jako je 5-hydroxyindan, acyloxymethanoly, zvláště acetoxy-methanol, pivaloxyloxymethanol, 5-indanyloxykarbonylmethanol, kyselina glykolová, dialkylaminoalkanoly, zvláště dimethylaminopropanol, jakož i hydroxyftalid.

Jako fyziologicky snášenlivé aminy, kterými se může karboxylová skupina amidovat, přicházejí v úvahu výhodně alkylaminy, dialkylaminy, alkanolaminy, dialkanolamidy s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylovém nebo alkanolovém zbytku nebo pětičlenné, popřípadě šestičlenné dusíkaté heterocykly. Jako vhodné aminy je možno například uvést:

methylamin, ethylamin, isopropylamin, ethanolamin, dimethylamin, diethylamin, diethanolamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin nebo N-methylpiperazin.

Způsob výroby nových derivátů kyseliny fenylacetové obecného vzorce Ia podle vynálezu spočívá v tom, že se známým způsobem hydrolyzuje nitril obecného vzorce II,



kde mají

n, A—B—, X₁, R₁, R₂ a R₃ výše uvedený

význam, a popřípadě se sloučenina obecného vzorce Ia, kde R₁ značí atom halogenu, dehalogenuje, popřípadě se sloučenina obecného vzorce Ia, kde R₁ značí atom vodíku, halogenuje nebo nitruje a získaná nitrosloučenina se redukuje na aminosloučeninu a popřípadě se získaná karboxylová kyselina nebo její reaktivní deriváty převeďou na svoje soli, estery, amidy nebo hydroxamové kyseliny.

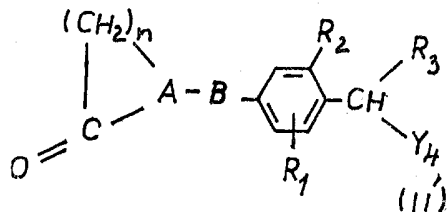
Způsob podle vynálezu probíhá za podmínek, které jsou odborníkům známy. Tak se mohou nitrily například hydrolyzovat silnými minerálními kyselinami (jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová) nebo silnými bázemi (jako je vodný hydroxid sodný nebo hydroxid draselný) parciálně na odpovídající amidy, nebo za zosílených podmínek až na odpovídající karboxylové kyseliny.

Pro tuto reakci se mohou použít vodné minerální kyseliny nebo samotné báze jako rozpouštědla. Naproti tomu však je také možné provádět reakci za přítomnosti polárních rozpouštědel, jako jsou například nižší alkoholy (methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol a podobně), karboxylové kyseliny (kyselina octová, propionová a podobně), polární ethery (glykolmonomethylether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně) nebo za přítomnosti dipolárních aprotických rozpouštědel (dimethylsulfoxid).

Obvykle se hydrolyza provádí při reakční teplotě v rozmezí 20 až 160 °C.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II používané při této reakci se mohou připravit takto:

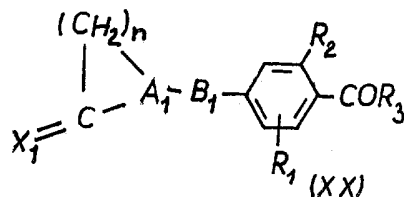
Způsob výroby výchozích sloučenin obecného vzorce II,



kde

n, A—B—, R₁, R₂ a R₃ mají výše uvedený význam a

Y₄ značí kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu nebo 5-tetrazoylovou skupinu, se provádí tak, že se známým způsobem a) nechá reagovat keton obecného vzorce XX,



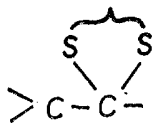
kde

X_1 , n , R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam a seskupení

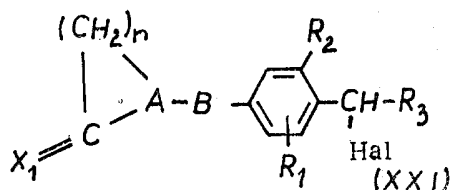
A_1-B_1 — značí skupinu

$CH-CH_2-$, skupinu

$C=CH-$ nebo skupinu



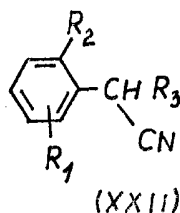
s arylsulfonylmethylisokyanidem, nebo se
b) halogenid obecného vzorce XXI,



kde

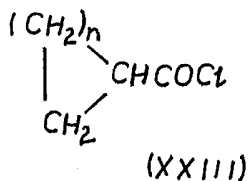
n , X_1 , $A-B$, R_1 , R_2 a R_3 a Hal mají výše uvedený význam, nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu, nebo se

c) kondenzuje sloučenina obecného vzorce XXII,



kde

R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, za přítomnosti katalyzátoru Friedel-Craftsovy reakce, s cykloalkanoylchloridem obecného vzorce XXIII,



ve kterém má n výše uvedený význam, popřípadě se přítomné thioketalisované oxoskupiny hydrolysuji a popřípadě se získané kyanidy zmýdelní na odpovídající ami-

dy nebo se převedou na odpovídající tetrazolylové sloučeniny.

Popřípadě následující dehalogenace probíhá rovněž běžným způsobem tak, že se například halogen hydrogenačně odštěpí. Toto se může provádět tak, že se sloučeniny hydrogenují, například v ethylalkoholu nebo kyselině octové za přítomnosti platiny nebo paládiových katalyzátorů.

Popřípadě následující dělení racematů kyselin probíhá známými způsoby tak, že se nechají reagovat s opticky aktivními báze-mi a získané diastereomerní směsi se rozdělí frakcionovanou krystalizací.

Vhodné opticky aktivní báze jsou například opticky aktivní aminokyseliny, d- nebo l-1-fenylethylamin, d- nebo l-1-naftylethylamin, brucin, strychnin nebo chinin.

Popřípadě následující halogenace sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom vodíku, se provádí běžným způsobem tak, že se na tuto sloučeninu působí v inertním rozpouštědle (například dichlorethanu, methylenchloridu, chloroformu, nitrobenzenu a podobně) za přítomnosti katalyzátoru Friedel-Craftsovy reakce (například chloridu železitého, bromidu železitého, chloridu hlinitého a podobně) halogenem (například chlorem, popřípadě bromem).

Popřípadě následující nitrace sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_1 značí atom vodíku, probíhá známým způsobem tak, že se na tyto sloučeniny nechá působit kyselina dusičná ve směsi s kyselinou sírovou.

Popřípadě následující redukce přítomné nitroskupiny probíhá za podmínek známých pro odborníky (Houben-Weyl, sv. XI/1, 1957, 360).

Popřípadě následující esterifikace volných kyselin probíhá rovněž podle známých metod. Tak se mohou například nechat reagovat kyseliny například s diazometanem nebo s diazoethanem a získají se odpovídající methylestery nebo ethylestery. Obecně použitelnou metodou je také reakce kyselin s alkoholy za přítomnosti karbonyldimidazu nebo dicyklohexylkarbodiimidu.

Dále je například možné nechat reagovat kyseliny za přítomnosti kysličníku měďnatého nebo kysličníku stříbrného s alkylhalogenidy.

Další metoda spočívá v tom, že se volné kyseliny převedou s příslušnými dimethylformamidalkylacetaly na odpovídající alkylestery kyselin. Dále se mohou kyseliny nechat reagovat za přítomnosti silně kyselých katalyzátorů, jako je například chlorovodík, kyselina sírová, chloristá, trifluormethylsulfonová nebo p-toluensulfonová, s alkoholy nebo s estery alkoholů s nižšími alkankarboxylovými kyselinami.

Karboxylové kyseliny je však také možné převést na chloridy kyselin nebo smíšené anhydridy kyselin a tyto nechat reagovat s alkoholy za přítomnosti bazických katalyzátorů, například pyridinu, kolidinu, lutidinu nebo 4-dimethylaminopyridinu.

Soli karboxylových kyselin vznikají například při zmydelnění esterů za pomoci bazických katalyzátorů nebo při neutralizaci kyselin pomocí uhličitů nebo hydroxidů alkalických kovů, jako je například uhličit sodný, hydrogenuhlíčan sodný, hydroxid sodný, uhličit draselný, hydrogenuhlíčan draselný nebo hydroxid draselný.

Dále je také možné nechat reagovat estery obecného vzorce Ia za přítomnosti kyselých nebo bazických katalyzátorů s konečně požadovaným alkoholem. Přitom se jako kyselé nebo bazické katalyzátory používají výhodně chlorovodík, kyselina sírová, fosforečná, p-toluensulfonová, trifluoroctová, alkoxidy alkalických kovů, alkoxidy kovů alkalických zemí nebo alkohol hlinitý.

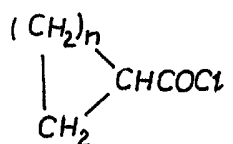
Popřípadě následující příprava amidů nebo hydroxamových kyselin z volných karboxylových kyselin nebo jejich reaktivních derivátů probíhá rovněž podle známých metod. Tak se mohou například nechat reagovat karboxylové kyseliny za známých podmínek s aminy nebo hydroxylaminem za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a získají se odpovídající aminokarbonylové sloučeniny.

Dále je například možné převést karboxylovým kyselinám odpovídající chloridy kyselin, smíšené anhydridy nebo estery za známých podmínek zpracováním s amoniakem, aminy nebo s hydroxylaminem na odpovídající amidy nebo hydroxamové kyseliny.

Způsob výroby výchozí sloučeniny se podle varianty a) postupu může provádět za podmínek, které jsou odborníkům známe pod označením TOSMIC-reakce (Tetrahedron Letters 1973, 1357).

Tak se mohou nechat například reagovat ketony obecného vzorce XX v polárním etheru (jako je například glykoldimethyl-ether, dioxan, tetrahydrofuran a podobně) nebo v dipolárním aprotickém rozpouštědle (jako je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, N-methylmorfolin, hexamethylamid kyseliny fosforečné a podobně) za přítomnosti alkoxidů alkalických kovů (jako je například methoxid sodný, ethoxid draselný, terc.butoxid draselný a podobně) s arylsulfonylmethylisokyanidy (obzvláště s p-toluensulfonylmethylisokyanidem) za vzniku požadované sloučeniny.

Ketony obecného vzorce XX, potřebné při variantě a) postupu, se mohou například připravit tak, že se kondenzuje cykloalkanoylchlorid obecného vzorce XII,



(XII)

kde

n má svrchu uvedený význam, za přítomnosti katalyzátorů Friedel-Craftsovy reakce s benzenem nebo s halogenbenzenem, získaný keton se redukuje podle metody Hung-Minglonovy nebo se thioketalizuje pomocí thio glykolu (jako je například ethandithiol, 1,3-propandithiol a podobně) a potom se acyluje pomocí alkanoylchloridu za podmínek Friedel-Craftsovy reakce.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce XII se provádí za běžných podmínek Friedel-Craftsovy reakce (Houben-Weyl Band VII/2a, 1973, 38).

Sloučeniny se mohou například nechat reagovat v inertním rozpouštědle, sirouhlíku, nitromethanu nebo nitrobenzenu s katalyzátory Friedel-Craftsovy reakce, jako je například chlorid hlinitý, chlorid železitý, chlorid cínčitý, chlorid titaničitý, bortrifluorid nebo chlorid zinečnatý.

Způsob podle varianty b) postupu se provádí za podmínek, které se běžně používají k výměně atomu halogenu za kyanovou skupinu.

Pro tuto variantu způsobu podle vynálezu se jako výchozí sloučeniny obecného vzorce XXI používají výhodně takové sloučeniny, které mají jako substituenty atomy chloru, bromu nebo jodu.

Reakce se provádí výhodně v dipolárním aprotickém rozpouštědle (například v dimethylformamidu, N-methylacetamidu, N-methylpyrrolidonu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu nebo hexamethylamidu kyseliny fosforečné). Jako kyanidů alkalických kovů se pro tuto reakci použije kyanidu sodného nebo kyanidu draselného.

Při této reakci se může reakční rychlost značně urychlit, když se reakce provádí za přítomnosti „crown“ etheru.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce XXI je možno běžným způsobem připravit z ketonů obecného vzorce XX tak, že se tyto ketony například redukuje natriumborhydridem a získané karbinoly se nechají reagovat s halogenvodíkem, thionylchloridem, oxychloridem fosforečným, chloridem fosforečným a podobně.

Způsob podle varianty c) postupu se provádí za stejných podmínek, jaké jsou popsány u výroby ketonů obecného vzorce XX z cykloalkanoylchloridu a benzenu, který je popřípadě halogenován.

Popřípadě následující zmydelnění kyanidů na odpovídající amidy se provádí způsobem popsaným svrchu.

K přípravě tetrazolylových sloučenin se může rovněž použít známých pracovních postupů. Tak se mohou například nechat reagovat nitrily v polárních aprotických rozpouštědlech, jako je například dimethylformamid, N-methylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo hexamethylamid kyseliny fosforečné, za známých podmínek s azidy alkalických kovů, jako je například azid sod-

ný, na odpovídající tetrazolylové sloučeniny.

Způsobem podle vynálezu se mohou připravit například tyto sloučeniny obecného vzorce Ia:

kyselina 2-(3-chlor-4-cyklohexylmethyl-fenyl)propionová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklopentylkarbonyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklohexylidenmethyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklopropylidenmethyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklopropylkarbonyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklopropylmethyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 5-cyklopentylmethyl-6-nitroindan-1-karboxylová,
 kyselina 6-amino-5-cyklopentylmethyl-inden-1-karboxylová,
 kyselina 5-cyklopentylmethyl-6-fluor-indan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cykloheptylmethylindan-1-karboxylová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cykloheptylmethyl-fenyl)propionová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cykloheptylidenmethylfenyl)propionová,
 kyselina 6-chlor-5-cykloheptylidenmethyl-indan-1-karboxylová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopentylidenmethylfenyl)propionová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cyklobutylmethyl-fenyl)propionová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklobutylmethylindan-1-karboxylová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklobutylidenmethylindan-1-karboxylová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopropylmethyl-fenyl)propionová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopropyliden-methylfenyl)propionová,
 kyselina 6-chlor-5-cyklopentylmethylindan-1-karbohydroxamová,
 kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopentylmethyl-fenyl)propiohydroxamová a
 2-dimethylaminoethylester kyseliny 6-chlor-5-cyklopentylmethylindan-1-karboxylové.

Nové deriváty kyseliny fenyloctové obecného vzorce Ia jsou, jak již bylo dříve uvedeno, farmakologicky účinné látky nebo meziprodukty pro jejich výrobu. Farmakologická účinnost těchto sloučenin se projevuje zvláště v tom, že vykazují značnou protizánětlivou účinnost, jsou dobře přijatelné pro žaludek a vykazují pouze relativně nepatrnou toxicitu. Kromě toho se tyto sloučeniny často vyznačují rychlým nástupem účinku, vysokou intenzitou účinku a dlouhou dobou působení. Dále mají tyto sloučeniny velmi dobrou resorbovatelnost.

Protizánětlivá účinnost substancí podle

vynálezu se může zjišťovat s pomocí známého Adjuvans-Arthritis-testu, který se provádí následujícím způsobem:

Používají se samičí a samčí krysy kmeny Lewis (LEW) o hmotnosti v rozmezí 110 až 190 g. Zvířatům je podávána pitná voda a lisované altrominové krmivo podle libosti.

Pro každou zkoušenou skupinu se používá 10 krys.

Jako dráždivý prostředek se používá *Mycobacterium butyricum*. Suspenze 0,5 mg *Mycobacterium butyricum* v 0,1 ml kapalného parafinu (DAB 7) se subplantárně injikuje do pravé zadní tlapky.

Testovaná substance se podává od dne následujícího dne pokusu denně po dobu 4 dnů orálně. Substance se podává jako čirý vodný roztok nebo jako suspenze krystalů za přídavku Myrj 53 (85 mg %) v isotonickém roztoku chloridu sodného.

Postup pokusu:

Krysy se rozdělí co možno nejrovnoměrněji podle své tělesné hmotnosti do různých skupin. Po plethysmografickém změření objemu pravé zadní tlapky se do této tlapky supplantárně vpraví injekcí 0,1 ml adjuvans. Pravá zadní tlapka se od 14. dne pokusu až do ukončení pokusu měří. Doba pokusu činí 3 týdny.

Určuje se velikost dávky testované substance, při které se dosáhne 40% zahojení (= ED₄₀).

Častou komplikací při terapii nesteroidními protizánětlivými látkami je výskyt žaludečních vředů. Tyto vedlejší účinky mohou být dokázány pokusy na zvířatech, přičemž se použije jako dávka množství testované substance, při které se pozoruje při Adjuvans-Arthritis-testu 40% uzdravení.

Zkouška vředovitosti se provádí následujícím způsobem:

Používají se samčí krysy Wistar (SPF). Zvířata mají rozmezí hmotnosti 130 ± 10 gramů; 16 hodin před počátkem pokusu se přestane krysám podávat krmivo, ale dostávají vodu podle libosti.

Na jednu dávku se používá 5 zvířat. Substance se aplikuje jednou orálně, rozpuštěná v roztoku chloridu sodného, nebo jako suspenze krystalů za přídavku 85 mg % Myrj 53.

3 hodiny po aplikaci substance se injikuje intravenózně 1 ml 3% roztoku barviva typu čisté difenylvé modři a zvířata se usmrtí. Žaludky se vyjmou a mikroskopicky se zkoumá počet poškození epitelu a počet nádorů, které vyniknou pomocí barviva.

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky získané při těchto testech se sloučeninami 5 až 8 podle vynálezu ve srovnání se známými sloučeninami 1 až 4.

Tabulka

číslo	sloučenina	Adjuvans-Arthritis- -test (mg/kg zvířete)	počet žaludečních vředů při stejné dávce
1	kyselina 2-(4-isopropylfenyl)- propionová	100	6,8
2	kyselina 2-(4-cyklohexylfenyl)- propionová	40	7,6
3	kyselina 5-cyklohexylindan-1- -karboxylová	50	8,3
4	kyselina 6-chlor-5-cyklohexylindan- -1-karboxylová	4,0	7,8
5	kyselina 2-(4-cyklopentylfenyl)- propionová	10,0	0,6
6	kyselina 2-(3-chlor-4-cyklopentylfenyl)- propionová	3,0	0,6
7	kyselina 6-chlor-5-cyklopentylmethyl- indan-1-karboxylová	30	2,2
8	kyselina 6-chlor-5-cyklofenyliden- methylindan-1-karboxylová	40	0,7

Nové sloučeniny jsou vhodné v kombinaci s nosnými prostředky běžnými v galenické farmacii k aplikaci například při akutní a chronické artritidě, neurodermitidě, astma průdušek, senné rýmě a podobně.

Příprava speciálních léčivých přípravků se provádí běžným způsobem tak, že se účinné látky zpracují s vhodnými přídavnými látkami, nosnými substancemi a ochucovadly na žádané aplikační formy, jako jsou například tablety, dražé, kapsle, roztoky, inhalační prostředky a podobně.

Pro orální aplikaci jsou vhodné obzvláště tablety, dražé a kapsle, které obsahují například 1 až 250 mg účinné látky a 50 mg až 2 g farmakologicky neúčinného nosiče, jako je například laktóza, amylóza, mastek, želatina, stearát hořečnatý a podobné látky, jakož i běžné přísady.

Následující příklady provedení slouží k objasnění způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

a) Směs 25 g cyklopentylkarbonylchloridu, 20 ml absolutního benzenu a 50 ml sirouhlíku se ochladí na teplotu 0 °C, po částech se smísí s 66,6 g chloridu hlinitého a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom ještě 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se ve vakuu oddestiluje sirouhlík a zbytek se vlije do směsi ledu a kyseliny chlorovodíkové. Po rozložení chloridu hlinitého se reakční směs extrahuje chloroformem, organická fáze se promyje zředěným hydroxidem sodným a vodou a suší se bezvodým síranem sodným. Organická fáze se rozdělí vakuovou destilací a získá se 25 g cyklopentylfenylketonu s teplotou varu 120 °C za tlaku 40 Pa.

b) 15 g cyklopentylfenylketonu se smísí se 12,9 g hydrazinhydrátu, 260 g hydroxidu sodného a 400 ml triglykolu a reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu v rozmezí 200 až 220 °C.

Reakční směs se potom nechá ochladit, smísí se s 500 ml vody, okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se potom promyje vodou, suší bezvodým síranem sodným a rozdělí se vakuovou destilací. Získá se 8,7 g cyklopentylmethylbenzenu s teplotou varu 80 °C za tlaku 320 Pa.

c) 4 g cyklopentylmethylbenzenu se smísí s 9,42 g acetylchloridu a 40 ml sirouhlíku, reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a po částech se smísí s 13,3 g chloridu hlinitého. Směs se dále míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C a potom po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, sirouhlík se ve vakuu odtáhne a zbytek se vlije do směsi ledu a kyseliny chlorovodíkové. Po rozkladu chloridu hlinitého se reakční směs extrahuje chloroformem, organická fáze se zpracuje stejně, jak je popsáno v příkladu 1a, a získá se 3,2 g 4-(cyklopentylmethyl)-acetofenonu o teplotě varu 80 °C za tlaku 27 Pa.

d) K roztoku 5 g 4-(cyklopentylmethyl)-acetofenonu a 8 g p-toluensulfonylmethylisokyanidu ve 100 ml dimethoxyethanu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se přikapává roztok 7 g terc.butoxid draselného, 20 ml dimethoxyethanu a 20 ml terc.butanolu.

Reakční směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě 0 °C a potom další hodinu při teplotě místnosti. Nakonec se reakční směs zředí 50 ml vody.

Směs se dále extrahuje pentanem, pentanová fáze se suší bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu směsí chloroformu a pentanu v poměru 6 : 4 a získá se 1,7 g 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionitrilu ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

a) 150 mg 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionitrilu se smísí s 0,9 ml vody a s 0,7 ml koncentrované kyseliny sírové a tato reakční směs se zahřívá po dobu 5 hodin

pod zpětným chladičem. Potom se k reakční směsi přidají 3 ml vody, extrahuje se chloroformem, chloroformová fáze se promyje vodou a odpaří ve vakuu. Získá se 85 mg kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

NMR-spektrum v deuteriochloroformu:

Signály při

- 1,5 ppm (d, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_3$);
- 1,5 ppm (mc, 9 H);
- 2,6 ppm (d, $J = 7$ Hz, CH_2);
- 3,7 ppm (q, $J = 7$ Hz, 1 H, 1 H) a
- 7,1 ppm (mc, 4 H).

f) 50 mg kyseliny 2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionové se rozpustí ve 2 ml methylalkoholu, titruje se 3% methanolovým roztokem methoxidu sodného, odpaří ve vakuu a získá se 50 mg natrium-2-(4-cyklopentylmethylfenyl)propionátu s teplotou tání 206°C .

Příklad 2

a) Do 1,33 g jemně zvlhlého chloridu hlinitého se při teplotě 60°C přikape 1 g 4-(cyklopentylmethyl)acetofenonu a potom 14 ml 1,2-dichlorethanu. Poté se reakční směs ochladí na teplotu -10°C , po dobu 15 minut se do ní zavádí vysušený plynný chlor a potom se smísí se směsí ledu a kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje chloroformem, chloroformová fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu draselného a vodou, suší bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Získá se 900 mg 3-chlor-4-(cyklopentylmethyl)acetofenonu ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

b) 800 mg 3-chlor-4-(cyklopentylmethyl)acetofenonu se nechá reagovat za podmínek popsaných v příkladu 1d s p-toluensulfonylmethylisokyanidem, stejným způsobem se zpracuje a získá se 100 mg 2-(3-chlor-4-cyklopentylmethylfenyl)propionitrilu ve formě žlutavé olejovité kapaliny.

c) 100 mg 2-(3-chlor-4-cyklopentylmethylfenyl)propionitrilu se hydrolyzuje za podmínek popsaných v příkladu 1e, stejným způsobem se zpracuje a získá se 40 mg

kyseliny 2-(3-chlor-4-cyklopentylmethylfenyl)propionové ve formě bezbarvého oleje.

NMR spektrum v deuteriochloroformu:

signály při

- 1,5 ppm (mc, 9 H);
- 1,5 ppm (d, $J = 7$ Hz, CH_3);
- 2,7 ppm (d, $J = 7$ Hz, CH_2);
- 3,6 ppm (q, $J = 7$ Hz, 1 H);
- 7,2 ppm (mc, 3 H).

Příklad 3

a) Za stejných podmínek jako v příkladu 1a se nechá reagovat 20 g cyklohexanoylchloridu s benzenem, reakční směs se stejným způsobem také zpracuje. Získá se 18 g cyklohexylfenylketonu.

b) 15 g cyklohexylfenylketonu se redukuje stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1b, reakční směs se též stejným způsobem zpracuje. Získá se 7 g cyklohexylmethylbenzenu.

c) 5 g cyklohexylmethylbenzenu se acyluje za stejných podmínek, jak je popsáno v příkladu 1c, stejně se zpracuje a získá se 3,5 g 4-cyklohexylmethylacetofenonu s teplotou varu 90°C za tlaku 27 Pa.

d) 3,0 g 4-cyklohexylmethylacetofenonu se nechá reagovat stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1d, s p-toluensulfonylmethylisokyanidem, stejně se též zpracuje. Získá se 1,2 g 2-(4-cyklohexylmethylfenyl)propionitrilu ve formě olejovité kapaliny.

e) 1,0 g 2-(4-cyklohexylmethylfenyl)propionitrilu se hydrolyzuje stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1e, a stejně tak se zpracuje. Získá se 650 mg kyseliny 2-(4-cyklohexylmethylfenyl)propionové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

NMR-spektrum v deuteriochloroformu:

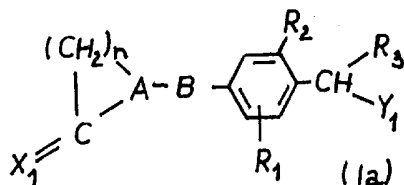
Signály při

- 1,5 ppm (d, $J = 7$ Hz, CH_3);
- 1,5 ppm (mc, 11 H);
- 2,6 ppm (d, $J = 7$ Hz, CH_2);
- 3,7 ppm (q, $J = 7$ Hz, 1 H);
- 7,1 ppm (mc, 4 H).

f) Tato sloučenina se obdobně jako v příkladu 1f převede na svoji sodnou sůl, která má teplotu tání 225°C .

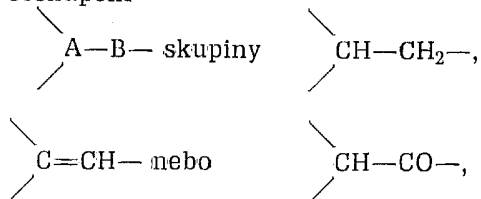
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyseliny fenyl-
octové obecného vzorce Ia,



kde znamená

n čísla 1 až 5,
seskupení



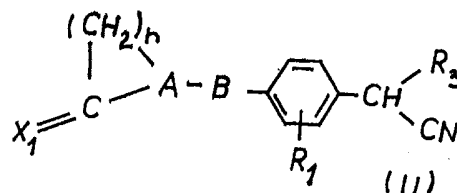
R₁ atom vodíku, atom halogenu, trifluor-
methylovou skupinu, nitroskupinu nebo
aminoskupinu,

R₂ a R₃ atomy vodíku, methylové skupi-
ny nebo společně ethylenovou skupinu,

X₁ dva atomy vodíku nebo oxoskupinu a

Y₁ hydroxyamidokarbonylovou skupinu,
karbamoylovou skupinu, karboxylovou sku-

pinu, její soli s fyziologicky snášenlivými
bázemi, její estery s fyziologicky snášenli-
vými alkoholy nebo její amidy s fyziologic-
ky snášenlivými aminy, vyznačený tím, že
se hydrolyzuje nitril obecného vzorce II,



ve kterém

n, $\diagup$ A—B—, X₁, R₁, R₂ a R₃ mají výše

uvedený význam a popřípadě se sloučení-
ny obecného vzorce Ia, kde R₁ značí atom
halogenu, dehalogenují, sloučeniny obecné-
ho vzorce Ia, kde R₁ značí atom vodíku, se
halogenují nebo nitrují a získané nitro-
sloučeniny se redukují na aminosloučeniny
a popřípadě se získané karboxylové kyse-
liny nebo jejich reaktivní deriváty převedou
na svoje soli, estery, amidy nebo hyd-
roxamové kyseliny.