

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **150472 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **1484/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 C 59/86**

(22) Indleveringsdag: **04 apr 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **06 okt 1978**

(44) Fremlagt: **09 mar 1987**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **05 apr 1977 JP 38906/77** **05 apr 1977 JP 38907/77** **10 jun 1977 JP 68468/77**

(71) Ansøger: ***SANKYO COMPANY LIMITED; 1-6, 3 Chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, JP.**

(72) Opfinder: **Atsusuke *Terada; JP, Kazuyuki *Wachi; JP, Eiichi *Misaka; JP.**

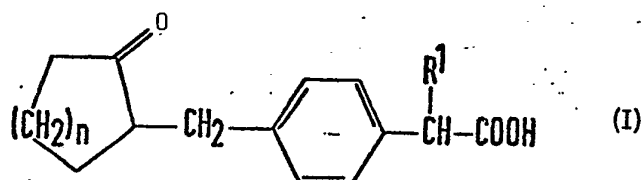
(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive cycloalkylmethylphenyldikesyrederivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf**

DK 150472 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte racemiske eller optisk aktive cycloalkylmethylphenyleddikesyrederivater med den i kravets indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilken fremgangsmåde er
 5 ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. De omhandlede forbindelser er nyttige som anti-inflammatoriske midler.

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser er phenyleddikesyre-forbindelser med den almene formel:
 10



hvor R^1 betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og n betyder 1, 2 eller 3, samt ikke-toxiske farmaceutisk acceptable salte deraf.

Disse forbindelser kan overfladisk set ligne de 4-(3-oxo-
 15 cyclohexan-1-yl)phenyleddikesyrederivater med antiinflammatoriske og analgetiske egenskaber, som kendes fra DE patentskrift nr. 2 243 305. Imidlertid adskiller de her omhandlede forbindelser med formlen I sig fra de kendte ved, at de har oxogruppen i 2-stilling på cycloalkylgruppen, og ved at den alicycliske ring er knyttet til benzenringen via en methylenbro. En fagmand kunne derfor
 20 ikke ud fra det kendte forudse, at de her omhandlede forbindelser ville have kraftige antiinflammatoriske og analgetiske virkninger.

I forbindelserne med den almene formel I betyder R^1 hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4
 25

carbonatomer. f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl eller isobutyl. De foretrukne forbindelser er sådanne, hvori R^1 er hydrogen eller methyl, og n har værdien 1 eller 2; særligt foretrukne forbindelser er sådanne, hvori R^1 er methyl, og n har værdien 1 eller 2.

Cycloalkylmethylphenyleddikesyrederivaterne med den alme-
ne formel I kan omdannes til de tilsvarende farmaceutisk
acceptable salte ved konventionelle fremgangsmåder til
saltydannelsen, f.eks. ved at man omsætter forbindelsen (I)
med en base. Eksempler på egnede farmaceutisk acceptable
salte omfatter: alkalimetalsalte, f.eks. natriumsalte,
jordalkalimetalsalte, f.eks. calciumsalte, aluminiumsalte,
ammoniumsalte, salte med organiske baser, såsom tri-
ethylamin, dicyclohexylamin, dibenzylamin, morpholin, pi-
peridin eller N-ethylpiperidin, og salte med basiske ami-
nosyrer, såsom lysin eller arginin.

Grundet tilstedeværelsen af asymmetriske carbonatomer i
forbindelserne med formlen I kan disse forbindelser eksis-
tere i form af optiske isomere. Opfindelsen omfatter derfor
fremstilling af såvel de enkelte optiske isomere af for-
bindelserne med formlen I som blandinger deraf. Når for-
bindelsen fremstilles i form af en blanding af optiske
isomere, kan de enkelte isomere fremstilles ved for fag-
manden velkendte adskillelsesmetoder.

Eksempler på foretrukne forbindelser, som fremstilles
ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er sådanne, som
er anført i den nedenstående liste, og som i det følgen-
de vil blive identificeret ved det nummer, som de har i
listen:

1. 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyl]propionsyre

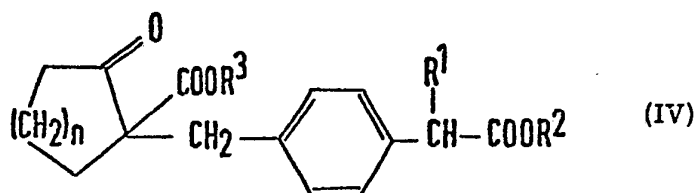
2. 4-(2-Oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyleddikesyre

3. 2-[4-(2-(Oxocyclohexan-1-ylmethyl)phenyl)propionsyre
4. 4-(2-Oxocyclohexan-1-ylmethyl)phenyleddikesyre
5. 1-Argininsaltet af 2-[4-(2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)-phenyl]propionsyre

- 5 De enkelte fremgangsmådevarianter, som er omfattet af kravet, forklares nærmere i det følgende:

Fremgangsmådevariant (a)

- 10 En forbindelse med formlen I kan fremstilles ved, at man hydrolyserer en ketodicarboxylsyreester med den almene formel:



- 15 hvori R^1 og n har den ovenfor anførte betydning, og R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, hver for sig betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n -propyl eller isobutyl, til dannelselse af en forbindelse, som har den samme formel IV, med undtagelse af at grupperne R^2 og R^3 er erstattet af hydrogen, og at man derpå de-carboxylerer dette synteseprodukt.

- 20 Hydrolysen, som er det første trin i den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, kan udføres ved, at man bringer forbindelsen med formlen IV i kontakt med en syre eller en base. Der er ingen særlige betragtninger med hensyn til arten af den syre eller den base, der anvendes ved denne reaktion og enhver forbindelse, der sædvanligvis anvendes

til hydrolyse, kan anvendes ved den foreliggende fremgangsmåde. Egnede syrer er uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre eller svovlsyre, og egnede baser er alkalimetallhydroxider såsom natriumhydroxid og kaliumhydroxid. Omsætningen gennemføres sædvanligvis og fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel, som kan være vand, et eller flere organiske opløsningsmidler eller en blanding af et eller flere organiske opløsningsmidler og vand. Eksempler på egnede organiske opløsningsmidler omfatter: alkoholer såsom methanol, ethanol og n-propanol, glycoler, såsom ethylenglycol eller diethylenglycol, og alifatiske carboxylsyredialkylamider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid.

Der er ingen særlige begrænsninger med hensyn til den temperatur, ved hvilken hydrolysen gennemføres, og man foretrækker derfor sædvanligvis at anvende en temperatur inden for området fra stuetemperatur til 150 °C. Reaktions tiden vil hovedsagelig afhænge af reaktionstemperaturen samt af arten af den syre eller base, der anvendes til hydrolysen; reaktionen vil imidlertid almindeligvis være tilendebragt inden for et tidsrum fra 1 til 12 timer.

Når reaktionen er tilendebragt, kan det ønskede hydrolyseprodukt udvindes fra reaktionsblandingen ved kendte metoder. Hvis f.eks. hydrolysen er gennemført ved hjælp af en base, kan reaktionsblandingen vaskes med et organisk opløsningsmiddel (f.eks. diethylether), den vandige fase kan gøres sur ved tilsætning af en passende syre (f.eks. saltsyre), og den sure vandige opløsning ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel (f.eks. diethylether). Ekstrakten kan vaskes med vand og tørres, og opløsningsmidlet derpå fjernes ved afdestillation til opnåelse af det ønskede produkt. Der er imidlertid intet behov for at adskille hydrolyseproduktet fra reaktionsblandingen, som kan anvendes direkte i det næste syntesetrin. Når hydro-

lysen er gennemført ved hjælp af en syre, behøves der ikke noget ekstra bearbejdningsstrin før decarboxylerings-trinnet; når en base anvendes til hydrolyse, gøres reaktionsblandingen imidlertid fortrinsvis først sur.

- 5 Det andet trin af fremgangsmådevariant (a), decarboxyleringen af hydrolyseproduktet, kan gennemføres ved opvarmning af dette produkt med eller uden tilstedeværelse af et opløsningsmiddel. Når man anvender et opløsningsmiddel, kan det bestå af vand, et eller flere organiske opløsnings-
- 10 midler eller en blanding af vand og et eller flere organiske opløsningsmidler. Eksempler på sådanne organiske opløsningsmidler er: aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen og cymen, og ethere, såsom dioxan. Når man anvender et opløsningsmiddel, udføres opvarmningen
- 15 normalt i nærvær af en syre f.eks. saltsyre eller p-toluen-sulfonsyre.

- Når decarboxyleringen udføres uden tilstedeværelse af et opløsningsmiddel, gennemføres den fortrinsvis under formindsket tryk i en atmosfære bestående af en inert gas-
- 20 art, f.eks. nitrogen, for at forhindre fremkomsten af bi-reaktioner.

- Reaktionen udføres fortrinsvis ved en temperatur på fra 50 til 200 °C, idet reaktionstiden hovedsageligt afhænger af udgangsmaterialets art samt reaktionstemperaturen;
- 25 imidlertid tager decarboxyleingen i almindelighed fra 15 minutter til 3 timer.

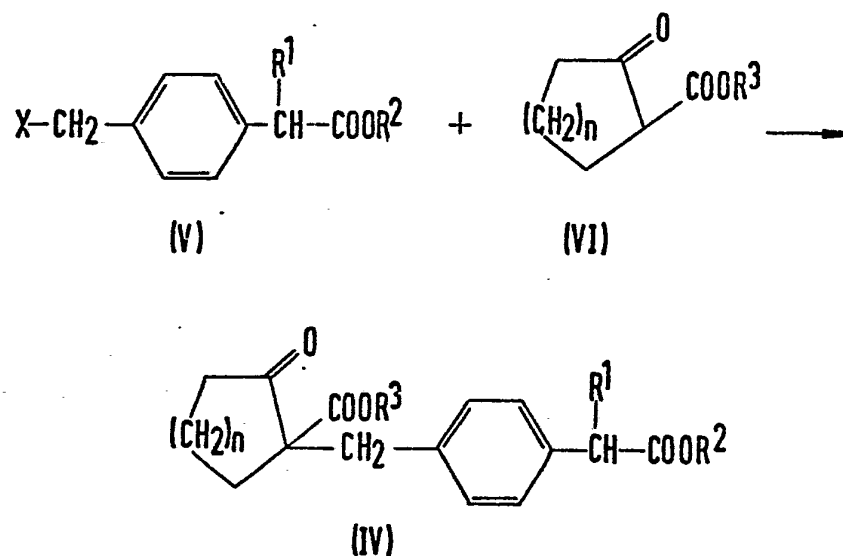
- Når man anvender en syre til hydrolysen, som udgør det første trin i fremgangsmådevariant (a) kan decarboxyleringen gennemføres samtidigt. Til opnåelse af dette udføres omsætningen fortrinsvis ved opvarmning af esterfor-
- 30 bindelsen med formlen IV i en ether (såsom dioxan) i nærvær af en uorganisk syre f.eks. saltsyre, hydrogenbromid-

syre eller svovlsyre. Omsætningen udføres fortrinsvis ved en temperatur på fra 100 til 150 °C og mest foretrukket ved tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel. Reaktionstiden er sædvanligvis fra 1 til 20 timer.

Efter reaktionens afslutning kan den ønskede forbindelse med formel I udvindes ved kendte metoder. Reaktionsblandingen kan f.eks. ekstraheres med et passende organisk opløsningsmiddel, den således dannede organiske fase vaskes med vand og tørres, og det ønskede produkt isoleres ved afdestillering af opløsningsmidlet fra ekstrakten.

Den således fremstillede forbindelse kan om nødvendigt yderligere oprenses ved standardfremgangsmåder f.eks. vakuumdestillation, søjlekromatografi eller omkrystallisation. Den kan derpå, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt ved kendte metoder.

Esteren med formel IV, som er udgangsmateriale for fremgangsmådevariant (a) kan fremstilles ved følgende reaktion:



I de ovenstående formler har R^1 , R^2 , R^3 og n den tidligere angivne betydning, og X betyder halogen, fortrinsvis chlor eller brom, eller en sulfonsyregruppe, fortrinsvis methansulfonyloxy, benzensulfonyloxy eller p-toluensulfonyloxy.

Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærvær af en base, og der er ingen særlig begrænsning med hensyn til arten af den anvendte base, idet enhver base, der almindeligvis anvendes til alkylering af aktive methylen grupper, er egnet.

Foretrukne baser er: alkalimetallalkoxider såsom natrium-methoxid, natriumethoxid og kalium-tert-butoxid, alkalimetallamider såsom natriumamid og kaliumamid, og alkalimetallhydrider såsom natriumhydrid og kaliumhydrid.

Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel f.eks. en alkohol, såsom methanol, ethanol eller tert-butanol, et alifatisk carboxylsyredialkylamid, såsom dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, eller en ether, såsom tetrahydrofuran, dioxan eller 1,2-dimethoxyethan.

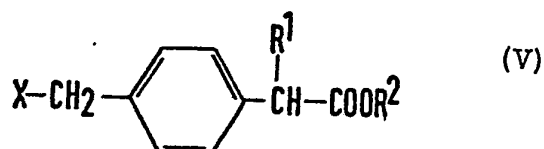
Der er ingen særlig begrænsning med hensyn til den anvendte reaktionstemperatur, og en temperatur, der ligger inden for området fra stuetemperatur til opløsningsmidlets (dersom dette anvendes) tilbagesvalingstemperatur, foretrækkes derfor. Reaktionstiden vil variere afhængig af arten af den anvendte base samt af reaktionstemperaturen, men omsætningen vil normalt være gennemført inden for 1 - 5 timer.

Efter at reaktionen er tilendebragt, kan forbindelsen (IV) udvindes ved behandling af reaktionsblandingen ved konventionelle metoder, hvorefter den således dannede

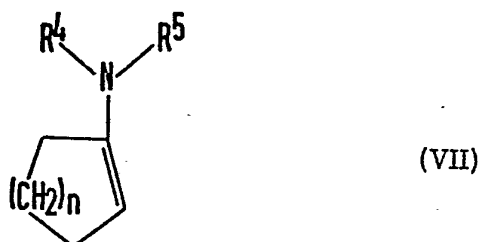
forbindelse om nødvendigt kan oprenses yderligere ved kendte fremgangsmåder f.eks. vakuumdestillation eller søjlekromatografi.

Fremgangsmådevariant (b)

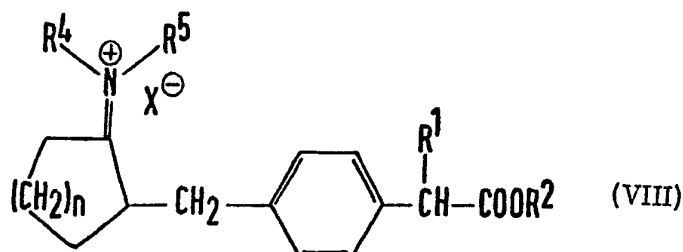
- 5 En forbindelse med formlen I kan ligeledes fremstilles ved, at man omsætter et substitueret benzylhalogenid eller sulfonat med den almene formel:



- 10 hvori R^1 , R^2 og X har den tidligere angivne betydning, med en enamin med formlen:



- 15 hvori R^4 og R^5 , som kan være ens eller forskellige, hver for sig betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl eller isobutyl, eller R^4 og R^5 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, udgør en cyclisk aminogruppe, der valgfrit kan indeholde et ring-oxygenatom, f.eks. en 1-pyrrolidinyl-gruppe, en piperidinogruppe eller en morpholinogruppe, til dannelse af en forbindelse med formlen:



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X og n har den tidligere angivne betydning, og at man derpå hydrolyserer forbindelsen (VIII).

- Kondensationen mellem halogenidet eller sulfonatet (V) og enamin-forbindelsen (VII) udføres fortrinsvis ved opvarmning af forbindelserne med hinanden i nærvær af et opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler er: aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylen, og ethere, såsom dioxan. Reaktionstemperaturen er fortrinsvis fra 80 til 140 °C, særlig foretrukket det anvendte opløsningsmiddels tilbagesvalingstemperatur. Reaktionstiden vil variere afhængigt af reaktionstemperaturen og andre reaktionsbetingelser, men reaktionen vil normalt være tilendebragt inden for fra 1 til 30 timer.
- Den efterfølgende hydrolyse kan udføres under anvendelse af den ved fjernelse af opløsningsmidlet fra kondensations-reaktionsblandingen opståede inddampningsrest uden yderligere oprensning. Hydrolysen gennemføres fortrinsvis ved, at man bringer forbindelsen med formlen VIII i kontakt med en syre eller en base. Der er ingen begrænsninger med hensyn til arten af den anvendte syre eller base, og man kan anvende enhver sådan forbindelse, der almindeligvis anvendes til hydrolyse, ved den foreliggende fremgangsmåde. Eksempler omfatter uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre eller svovlsyre, og

- alkalimetallhydroxider, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. Omsætningen udføres sædvanligvis og fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel f.eks. vand, et eller flere organiske opløsningsmidler og vand. Eksempler på
- 5 egnede organiske opløsningsmidler er: alkoholer såsom methanol, ethanol og n-propanol, og glycoler såsom ethylenglycol og diethylenglycol. Der er ingen særlig begrænsning med hensyn til den temperatur, ved hvilken omsætningen udføres, men man foretrækker et temperaturområde fra
- 10 stuetemperatur til 110 °C. Den til omsætningen nødvendige tid vil variere afhængig af reaktionstemperaturen og den til hydrolysen anvendte syre eller base, men omsætningen vil i almindelighed være tilendebragt inden for fra 10 minutter til 6 timer.
- 15 Når omsætningen er tilendebragt, kan den ønskede forbindelse med formlen (III) udvindes fra reaktionsblandingen på sædvanlig måde f.eks. under anvendelse af den fremgangsmåde der er beskrevet i forbindelse med hydrolysetrinnet ved fremgangsmåde a.
- 20 Den således dannede forbindelse kan om nødvendigt oprenses yderligere ved kendte fremgangsmåder f.eks. ved vakuumdestillering, søjlekromatografi eller omkrystallisation. Forbindelsen kan ligeledes omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt ved kendte metoder.
- 25 Forbindelserne med den almene formel (I) og de farmaceutisk acceptable salte deraf udviser fremragende antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske virkninger, som vist i efterfølgende tabel omfattende resultaterne af farmakologiske afprøvninger til påvisning af anti-inflammatoriske og analgetiske egenskaber. I denne tabel
- 30 er forbindelserne ifølge opfindelsen identificeret ved hjælp af det nummer, som blev tildelt dem i den tidligere anførte tabel. Til sammenligning er vist resultater-

ne af de samme afprøvninger af den velkendte forbindelse phenylbutazon.

TABEL

Forbindelse nr.	Inhibering %	
	Anti-inflammatorisk	Analgetisk
1	51,4	95,8
2	65,6	42,5
3	79,9	63,3
4	35,1	45,1
5	69,8	66,7
Phenylbutazon	30,6	37
	57,4 (100 mg/kg)	-

Afprøvningen for antiinflammatorisk virkning blev udført under anvendelse af carrageenin-ødem metoden med rotter af Wistar-stammen (C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss, J. Pharmacol. Exp. Therap., 141, 369, 1963). Rotterne blev hver behandlet med en dosis på 25 mg/kg per os undtagen ved den angivne prøvning med phenylbutazon, hvor dosis blev forhøjet til 100 mg/kg.

Den analgetiske virkning blev bestemt under anvendelse af metoden baseret på termisk fremkaldt smerte på rotter af Wistar-stammen (Y. Iizuka, K. Tanaka, Folia Pharmacol. Jap. 70, 697, 1974). I samtlige tilfælde blev der indgivet en dosis på 19 mg/kg per os.

Det fremgår klart af de ovenfor anførte afprøvningsresultater, at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser fremragende analgetiske og antiinflammatoriske virkninger. Forbindelserne kan indgives oralt i form

af tabletter, kapsler, granulater, pulvere eller sirupper eller igennem tarmsystemet i form af en stikpille. Doseringseenheden vil variere afhængigt af symptomerne og patientens alder og legemsvægt, men forbindelsen vil sædvanligvis blive indgivet i en mængde på 50-2000 mg pr. dag for en voksen person. Forbindelsen kan indgives én gang i døgnet eller i opdelte doser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler. Fremstillingen af visse af de udgangsmaterialer, der anvendes i eksemplerne, er ligeledes belyst ved de efterfølgende præparationer 1-4.

EKSEMPEL 1

2-[4-(2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyl]propionsyre

(forbindelse 1)

20 g ethyl-2-[4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyl]propionat blev opløst i en blanding af 30 ml dioxan og 100 ml 47 vægt/vol-% hydrogenbromidsyre; opløsningen blev derpå holdt under tilbagesvaling i 6 timer. Den derved fremkomne reaktionsblanding blev ekstraheret med diethylether, ekstrakten blev vasket med vand og derpå tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet blev fjernet ved destillation, hvilket førte til et gult olieagtigt produkt. Dette blev underkastet vakuumdestillation, hvilket førte til et udbytte på 13,1 g af den ønskede forbindelse 1 i form af et farveløst, olieagtigt produkt, der kogte ved en badtemperatur på 98-195 °C ved 0,3 mmHg. Produktet størknede ved afkøling til dannelse af krystaller, som smeltede ved 108,5-111 °C.

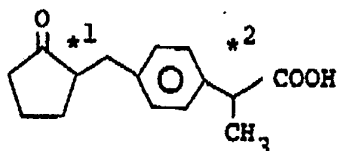
Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{15}H_{18}O_3$

C 73,14%, H 7,37%.

Fundet C 73,19%, H 7,28%.

De enkelte optiske isomere af den ovenfor fremstillede forbindelse 1 har de følgende fysiske egenskaber:



*1	*2	$[\alpha]_D$ (EtOH)	Smp (°C)
RS	R	-40,1	57-59
RS	S	+40,3	57-59
S	R	-155	61-62
R	S	+161	61-62
S	S	-91,3	64-65
R	R	+95,5	64-65

EKSEMPEL 24-(2-Oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyleddikesyre(Forbindelse 2)

5 9,2 g ethyl-4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclopental-1-yl-
methyl)phenylacetat blev opløst i en blanding af 20 ml
47 vægt/vol-% hydrogenbromid og 15 ml dioxan. Opløsning-
gen blev derpå holdt under tilbagesvaling i 6 timer. Ef-
ter afslutningen af dette tidsrum blev opløsningsmidlet
10 afdestilleret fra reaktionsblandingen og inddampningsres-
ten blev hældt ud i isvand og ekstraheret med diethyleth-
er. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret over vand-
frit natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet ved de-
stillation, hvilket førte til et olieagtigt produkt, som
derpå blev underkastet vakuumdestillation, hvilket førte
15 til 6,0 g af den ønskede forbindelse 2 i form af et olie-
agtigt produkt, der kogte ved en badtemperatur på 185-
195 °C ved 0,7 mmHg.

Elementæranalyse:

beregnet for $C_{14}H_{16}O_3$

20 C 72,39%, H 6,94%
Fundet: C 72,08%, H 6,55%.

EKSEMPEL 32-[4-(2-Oxocyclohexan-1-ylmethyl)phenyl]propionsyre(Forbindelse 3)

25 13 g ethyl-2-[4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclohexan-1-yl-
methyl)phenyl]propionat blev opløst i 200 ml 80 vol.-%

vandig ethanol indeholdende 5 g kaliumhydroxid, og opløsningen blev derpå holdt under tilbagesvaling i 2 timer. Ethanolet blev derpå afdestilleret fra reaktionsblandingen, og 100 ml vand blev sat til inddampningsresten.

5 Blandingen blev derpå ekstraheret med diethylether. 100 ml koncentreret saltsyre blev sat til den tilbageblevne vandige fase, og blandingen blev opvarmet under omrøring til 50-60 °C i 1 time. Derefter blev blandingen ekstraheret med ether, ekstrakten blev vasket med vand og tørret, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret, hvilket førte til et gult olieagtigt produkt, som blev kromatograferet gennem en søjle af silica-gel, elueret med en blanding af benzen og ethylacetat i volumenforholdet 5:1. Det således fremkomne olieagtige produkt blev derpå

10 vakuumdestilleret, hvilket førte til 4,1 g af den ønskede forbindelse 3 i form af et farveløst olieagtigt produkt, der kogte ved en badtemperatur på 190-195 °C ved 0,4 mmHg. Ved afkøling af produktet størknede det til dannelse af krystaller, der smeltede ved 84-86 °C.

20 Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{16}H_{20}O_3$

C 73,82%, H 7,74%

Fundet: C 73,72%, H 7,58%.

EKSEMPEL 4

25 4-(2-Oxocyclohexan-1-ylmethyl)phenyleddikesyre (Forbindelse 4)

En blanding af 6,39 g ethyl-p-chlormethylphenylacetat, 4,53 g 1-pyrrolidinyll-1-cyclohexen og 110 ml toluen blev opvarmet under tilbagesvaling i 21 timer. Efter afkøling af blandingen blev opløsningsmidlet fjernet ved destilla-

30

tion, og derpå sattes diethylether efterfulgt af 100 ml
5 vægt/vol.-% saltsyre til inddampningsresten. Blandin-
gen blev holdt under omrøring ved stuetemperatur i 1 ti-
me og derpå ekstraheret med diethylether. Ekstrakten blev
5 vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Op-
løsningsmidlet blev derpå fjernet ved destillation, hvil-
ket førte til et olieagtigt produkt, som blev underkastet
vakuumdestillation, hvilket førte til 1,7 g af ethyleste-
ren af den ønskede forbindelse 4, som kogte ved en bad-
10 temperatur på 165-180 °C ved 0,5 mmHg.

Den således dannede ester (1,7 g) blev derpå opvarmet un-
der tilbagesvaling i 5 timer i en blanding af 20 ml etha-
nol og 20 ml 10 vægt/vol.-% vandig kaliumhydroxidopløs-
ning. Efter afkøling blev blandingen gjort sur ved til-
15 sætning af saltsyre og ekstraheret med diethylether. Eks-
trakten blev vasket med vand og tørret over vandfrit na-
triumsulfat, hvorpå opløsningsmidlet blev afdampet, hvil-
ket førte til et olieagtigt produkt. Dette produkt, blev
underkastet vakuumdestillation, der førte til 1,3 g af
20 den ønskede forbindelse 4, som kogte ved en badtemperatur
på 190-195 °C ved 0,3 mmHg. Ved afkøling af forbindelsen
størknede den til dannelselse af krystaller, der smeltede
ved 71,5-72,5 °C.

Elementæranalyse:

25 Beregnet for $C_{15}H_{18}O_3$

C 73,14%, H 7,37%

Fundet: C 73,09%, H 7,40%.

EKSEMPEL 51-Argininsaltet af 2-[4-(2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)-phenyl]propionsyre (Forbindelse 5)

5 Til en opløsning af 1,23 g 2-[4-(2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)-phenyl]propionsyre (forbindelse 1) i en blanding af 1,6 ml acetone og 0,5 ml vand sættes dråbevis under omrøring 2 ml vand indeholdende 0,87 g l-arginin. Blandingen blev derpå holdt under omrøring i 1 time, hvorefter acetonen og vandet blev fjernet ved destillation under

10 vakuum til opnåelse af 2,1 g af den ønskede forbindelse 5, der smeltede ved 101-110 °C.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{21}H_{32}O_5N_4$

15 Fundet: C 59,93%, H 7,67%, N 13,33%
C 59,69%, H 7,88%, N 13,26%.

Præparation 1Ethyl-2-[4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)-phenyl]propionat

20 Til 200 ml dimethylformamid indeholdende 6,0 g kaliumhydroxid sættes under omrøring ved stuetemperatur 15,6 g ethyl-2-oxocyclopentancarboxylat til dannelse af en homogen opløsning. Til den derved fremkomne blanding sættes dråbevis under isafkøling 25 g ethyl-2-(p-chlormethylphenyl)propionat, og blandingen blev derpå opvarmet under om-

25 røring til 80 °C i 2 timer. Efter afslutning af omsætningen blev reaktionsblandingen hældt ud i isvand og ekstraheret med diethylether. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmid-

let blev afdestilleret, hvilket førte til 28 g af et olieagtigt produkt, som efter vakuumdestillation gav 21 g af den ønskede forbindelse, der kogte ved 175-178 °C ved 0,5 mmHg.

5 Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{20}H_{26}O_5$

C 69,34%, H 7,57%

Fundet: C 69,10%, H 7,20%.

Præparation 2

10 Ethyl-2-[4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclohexan-1-ylmethyl)-phenyl]propionat

Til en blanding af 9,6 g af en 50 vægt-% opløsning af NaH i mineralsk olie og 200 ml dimethylformamid sættes dråbevis under isafkøling 34 g ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat.

15 Blandingen blev derpå holdt under omrøring ved 50 °C i 30 minutter, hvorpå der igen under isafkøling blev tilsat 45,3 g ethyl-2-(p-chlormethylphenyl)propionat. Blandingen blev derpå opvarmet under omrøring til 50-60 °C i 1 time. Efter at omsætningen var tilendebragt, blev reaktionsblandingen hældt ud i isvand og ekstraheret med ether.

20 Ekstrakten blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet fjernet ved destillation, hvilket førte til 69,5 g af et olieagtigt produkt, som efter vakuumdestillation gav 57 g af

25 den ønskede forbindelse i form af en farveløs olie, der kogte ved 200-205 °C ved 0,4 mmHg.

Elementæranalyse:

Beregnet for $C_{21}H_{28}O_5$

C 69,97%, H 7,83%

Fundet: C 69,85%, H 7,78%.

Præparation 3

5 Ethyl-2-[4-(1-ethoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)-
phenyl]acetat

En blanding af 9,4 g ethyl-2-oxocyclopentan-carboxylat,
10,6 g ethyl-p-chlormethylphenylacetat, 3,58 g kaliumhy-
droxid og 60 ml dimethylformamid blev holdt under omrø-
10 ring ved stuetemperatur i 5 timer. derefter ved 50 °C i
1 time og endelig ved stuetemperatur natten over. Reak-
tionsblandingen blev derpå gjort sur ved tilsætning af
eddikesyre, og dimethylformamid blev fjernet ved destil-
lation. Til inddampningsresten sættes vand, og blandingen
15 blev ekstraheret med diethylether. Ekstrakten blev vasket
med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og derpå
blev opløsningsmidlet afdampet til dannelse af et olieag-
tigt produkt, som efter vakuumdestillation gav 12 g af
den ønskede forbindelse, der kogte ved 180-190 °C ved
20 0,8 mmHg.

Elementæranalyse:

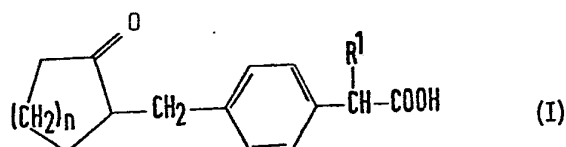
Beregnet for $C_{19}H_{24}O_5$

C 68,65%, H 7,28%

Fundet: C 68,41%, H 7,33%.

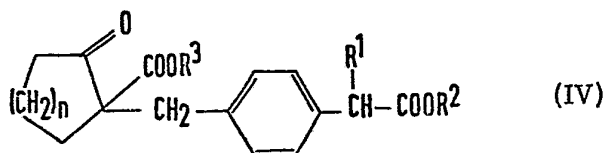
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive cycloalkylmethylphenyleddikesyrederivater med den almene formel



hvor R^1 betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer og n er 1, 2 eller 3, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t v e d ,

(a) at man hydrolyserer en ketodicarboxylsyreester-forbindelse med den almene formel:

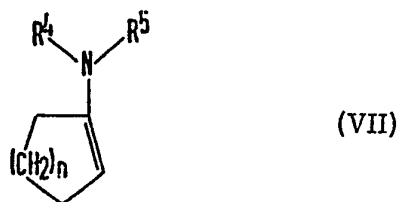


hvor R^1 og n har den ovenstående betydning, og R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver for sig betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, og derpå decarboxylerer hydrolyseproduktet, eller

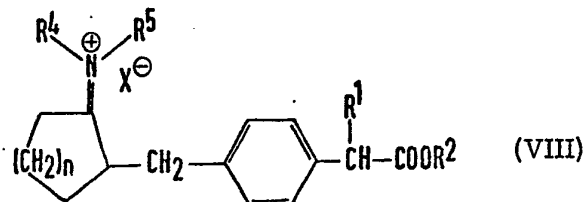
(b) at man omsætter en forbindelse med den almene formel:



hvor R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, og X betyder halogen eller en sulfonsyrerest med en enamin-forbindelse med den almene formel:



hvor n har den ovenstående betydning, og R^4 og R^5 er ens eller forskellige og hver for sig betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, eller R^4 og R^5 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, betyder en cyclisk aminogruppe, der eventuelt indeholder et ringoxygenatom, til dannelse af en forbindelse med den almene formel:



hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 og n har den ovenstående betydning, og derpå hydrolyserer denne forbindelse,

hvorpå den under (a) eller (b) dannede forbindelse, om ønsket, overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, og/eller om ønsket, en dannet blanding af optiske isomere adskilles i de enkelte isomere ved anvendelse af kendte procedurer.

Fremdragne publikationer:

DE fremlæggeskrift nr. 2243305
FR offentliggørelseskrift nr. 2243680
FR patent nr. 3124 M.