

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 125584

Int. Cl. C 07 c 35/18 Kl. 12 o-25
C 07 d 27/04 12p-2
C 07 d 7/04 12q-24

Patentsøknad nr. 166.830 Inngitt 13.2.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 2.10.1972

Prioritet begjært fra: 8.3.1966 USA,
nr. 532.581

Ortho Pharmaceutical Corporation,
Raritan, N.Y., USA.

Oppfinner: Alexander Mebane, 245 West 104 Street,
New York, N.Y., USA.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

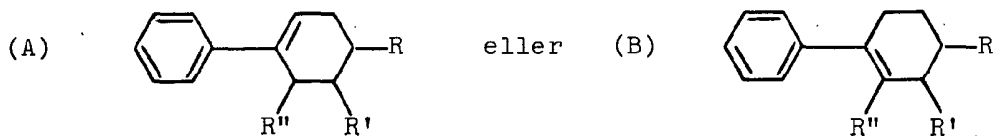
Analogifremgangsmåte til fremstilling av 4-fenyl-
cykloheksenderivater med befruktningshindrende virkning.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av nye 2-(laverealkyl)-3-(laverealkyl)-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre og 2-(laverealkyl)-3-(laverealkyl)-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre og derivater derav med befruktningshindrende virkning.

Foreliggende oppfinnelse er en videreutvikling av oppfinnelsen ifølge norsk patent nr. 109 558, og ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes således nye substituerte 4-fenyl-cykloheksenderivater med befruktningshindrende virkning, og disse forbindelser har en av formlene:

Kfr. kl. C 07 c 43/18, C 07 c 47/42, C 07 c 61/22, C 07 c 69/74,
C 07 c 103/19

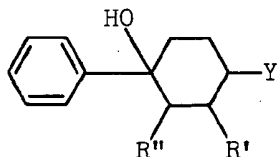
125584



hvor R er $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOX}$ hvor X er et alkalimetallion eller en ekvivalent av et jordalkalimetallion, $-\text{CONH}_2$, karbalkoksy med 2 - 9 karbonatomer, tetrahydro-2-pyranyloksymetyl, (α -metoksy-cyklopentyl-oksy)metyl eller karboksypyrrolidinyll, R' er metyl, etyl eller to metylgrupper, og R'' er metyl eller etyl, unntatt de forbindelser der samtidig R er $-\text{COOH}$, R' er metyl og R'' er etyl.

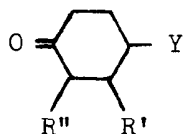
De ovenfor definerte forbindelser er sterkt aktive orale befruktningshindrende midler hos rotter, mus, kaniner og hunder, og undertrykker fruktbarheten hos hundyr.

De ovenfor angitte 4-fenyl-cykloheksenkarboksylsyrederivatene fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at en forbindelse med formelen:



hvor R' og R'' har de ovenfor angitte betydninger og Y er $-\text{COOH}$ eller karbalkoksy med 2 - 9 karbonatomer, dehydratiseres, hvorefter dannede forbindelser med formel (A) eller (B) hvor R er $-\text{COOH}$ eventuelt omdannes til forbindelser der R er $-\text{COOX}$, hvor X har den ovenfor angitte betydning, $-\text{CONH}_2$, karboksypyrrolidinyll eller karbalkoksy med 2 - 9 karbonatomer, eller eventuelt reduseres til forbindelser der R er $-\text{CH}_2\text{OH}$ eller $-\text{CHO}$, idet $-\text{CH}_2\text{OH}$ -gruppen eventuelt oksyderes til $-\text{CHO}$, eller dannede forbindelser av formel (A) eller (B) der R er $-\text{CH}_2\text{OH}$ eventuelt omsettes med 2,3-dihydropyran eller cyklopentanondimetylketal til forbindelser der R er tetrahydro-2-pyranyloksymetyl eller α -metoksy-cyklopentoksymetyl.

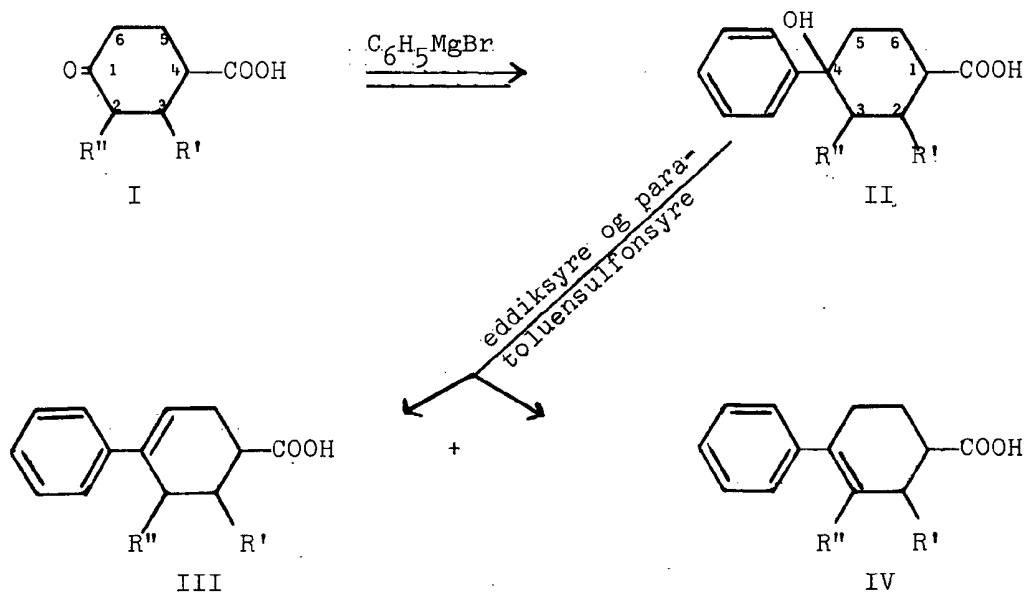
De benyttede utgangsforbindelser kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formelen:



hvor R', R'' og Y har den ovenfor angitte betydning, med fenylmagne-

siumbromid. I denne sistnevnte reaksjon er Y fortrinnsvis, men ikke nødvendigvis $-\text{COOH}$.

Den foretrukne reaksjonsekvens for fremstillingen av nye forbindelser kan illustreres som følger:



I den ovenfor illustrerte reaksjonsekvens, fremstilles forbindelsene ved omsetning av 2-laverealkyl-3-laverealkyl-4-karboksykloheksanon (I) med en Grignard reagens fenylmagnesiumbromid, for således å frembringe hydroksysyren eller hydroksyesteren. Det skal i denne forbindelse vises til US patent nr. 2 582 253 hvor man fremstiller 2-etyl-3-metyl-4-karboksykloheksanon. Hydroksysyren eller hydroksyesteren (II) kan omdannes til 2-laverealkyl-3-laverealkyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre (III) og 2-laverealkyl-3-laverealkyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre (IV) ved dehydratisering med varm iseddik og para-toluensulfonsyre.

Andre typiske forbindelser som kan anvendes, er:

- 2,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon,
- 2,3-dietyl-4-karboksykloheksanon,
- 2-metyl-3-etyl-4-karboksykloheksanon,
- 2-etyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon,
- 2-metyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon,
- 2-etyl-3-metyl-4-karboksykloheksanon-etyler,
- 2,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-etyler,
- 2,3-dietyl-4-karboksykloheksanon-etyler,

125584

2-metyl-3-etyl-4-karboksykloheksanon-etyler,
2-etyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-etyler,
2-metyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-etyler,
2-etyl-3-metyl-4-karboksykloheksanon-oktyler,
2,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-oktyler,
2,3-dietyl-4-karboksykloheksanon-oktyler,
2-metyl-3-etyl-4-karboksykloheksanon-oktyler,
2-etyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-oktyler, og
2-metyl-3,3-dimetyl-4-karboksykloheksanon-oktyler.

Det ble foretatt alminnelige befruktningshindrende forsøk på rotter under anvendelse av en rekke av de ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser, og de oppnådde resultater er angitt i nedenstående tabell og sammenlignet med data oppnådd for 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-kloheksenkarboksylsyre som er kjent fra det nevnte norske patent nr. 109558. De nedenstående data ble oppnådd på følgende måte:

En eksperimentgruppe av rotter sammensatt av 10 hundyr og 4 handyr ble isolert. Forbindelsene som skulle undersøkes ble blandet med en hoveddiet, "Purina Laboratory Chow", og de isolerte rotter av begge kjønn ble føret med hoveddieten inneholdende forbindelsen som skulle undersøkes i et tidsrom på 7 dager. Rottene ble deretter fordelt med et forhold på 2 handyr til 5 hundyr per bur og fikk anledning til å parre seg fritt i et tidsrom på 15 dager, i løpet av hvilken tid de ble føret med hoveddieten inneholdende den forbindelsen som skulle undersøkes. Kjønnene ble deretter isolert og bare gitt hoveddieten. En kontrollgruppe ble behandlet på identisk måte med unntagelse av at hoveddieten ikke inneholdt den forbindelse som skulle undersøkes. Det virkelige forbruk av forbindelsen ble beregnet ut fra notater angående spist mat. Fødsler under 21-dagers perioden etter perioden for samliv ble iaktatt. Ved slutten av den 21-dagers perioden ble igjen handyr og hundyr bragt sammen i et forhold på 2 handyr til 5 hundyr per bur, og fødsel ble iaktatt for å bestemme om forbindelsene hadde noen varig innvirkning på rottenes evne til å formere seg.

125584

Forbindelse	Dose (intragastrisk) µg/kg legemsvekt	Prosent rotter med fødsel
Kontroll	-	100
2-metyl-3-etyl-4-fenyl- 4-cykloheksenkarboksylsyre	5 10 25	89 50 0
Natriumsalt av 2-metyl-3-etyl- 4-fenyl-4-cykloheksenkarbok- sylsyre	5 10 25	80 20 20
Metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl- 4-cykloheksenkarboksylat	10 25	40 20
(2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4- cykloheksenyl)metanol	1 5 10	100 33 0
2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4- cykloheksenkarboksaldehyd	10 20	60 20
2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4- cykloheksenkarboksyrrolidid	10 100 200	100 60 60
2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3- cykloheksenkarboksamid	100 200	40 0
1-(α-metoksy)cyklopentoksy)- metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl- 4-cykloheksen	10 50 100	80 60 0
1-(tetrahydro-2-pyranyloksy)- metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl- 4-cykloheksen	100 150	40 0
2,3-dimetyl-4-fenyl-3-(og 4)- cykloheksenkarboksylsyre	100 500	100 60

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel I

Natriumsalt av 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre.

15 g 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre oppløses i 100 ml tetrahydrofuran i en 500 ml sugeflaske. Oppløsningen holdes i bevegelse mens det tilsettes 2.50 g av en nylig tillaget oppløsning av natriumhydroksyd i 15 ml destillert vann og 50 ml metanol. Oppløsningen konsentreres under redusert trykk og gir 16.5 g av et hvitt fast stoff som ved omkrystallisering gir et første utbytte på 10.55 g av natriumsaltet av 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksen-

125584

karboksylsyre, smeltepunkt 268° - 270°C .

Eksempel II

Metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylat

66 g av natriumsaltet av 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre (fremstilt ifølge eksempel I), 2 ml 10 N vandig natriumhydroksyd og 250 ml dimetylformamid plasseres i en 1-liters sugeflaske. Blandingen omrøres mens det tilsettes 25.2 ml dimetylsulfat. Omrøring fortsettes i 20 minutter og til blandingen tilsettes 400 ml av en blanding av destillert vann og is inneholdende 0.5 g kaliumkarbonat. Blandingen får anledning til å stå en time ved -5°C , hvorefter den filtreres, vaskes med vann og tørkes i luften natten over. Det oppnås således et 86 % utbytte av metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylat i form av grove hvite parallelepipeder, smeltepunkt 51° - 62°C .

Ved å følge fremgangsmåten i eksempel II, fremstilles metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylat, smeltepunkt 67.5° - 69°C og tilsvarende lavere alkylestere.

Eksempel III

(2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenyl)metanol

2 g 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre og 30 ml tetrahydrofuran plasseres i en 125 ml sugeflaske. Til blandingen tilsettes 600 mg litiumaluminiumhydrid. Det foregår så en eksoterm reaksjon. De resulterende klumper blir under avkjølingen knust og får anledning til å stå natten over. Reaksjonsproduktet helles under omrøring i et beger på 800 ml, inneholdende 250 ml 5 % saltsyre blandet med is. Tre metylenklorid-ekstraksjoner foretas, som ved konsentrering under redusert trykk gir 1.95 g av (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenyl)metanol i form av en uklar, gul viskøs sirup, kokepunkt $101^{\circ}\text{C}/25\text{ mmHg}$.

Ved å følge den samme fremgangsmåte fremstilles (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenyl)metanol fra 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre.

Eksempel IV

2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksaldehyd.

Til en kolbe på 250 ml tilsettes 1.0 g av (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenyl)metanol, som fremstilt i eksempel III, 100 ml metylenklorid og 40 g aktivert mangandioksyd. Suspensjonen omrøres ved romtemperatur i 20 timer. Ytterligere 10 g aktivert mangandioksyd

125584

tilsettes og omrøringen fortsettes i ytterligere 20 timer. Blandingen filtreres og vaskes med metylenklorid. Ved konsentrering tilveiebringes 850 mg av en orange-gul sirup. Findeling med 50 ml pentan gir 230 mg av et biprodukt. Pentandelen konsentreres under redusert trykk, hvilket gir 630 mg 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksaldehyd som en gul olje. Ved å følge den samme fremgangsmåte fremstilles 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksaldehyd fra (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenyl)metanol.

Eksempel V

2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksypyrrolidid

I et lite beger på 20 ml omdannes 235 mg av 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre til dets syreklorid ved omsetning med tionylklorid. Syrekloridet oppløses i 2 ml metylenklorid og denne oppløsning tilsettes til 12 dråper pyrrolidin mens skylling med metylenklorid foretas. Det lille begeret oppvarmes for å fjerne det meste av oppløsningsmidlet. Resten oppløses i heksan og fortynnet vandig ammoniumacetat og gis en kaliumbikarbonat-vask fulgt av filtrering gjennom vannfri kaliumkarbonat. Konsentrering under en strøm av nitrogen gir 260 mg av en strågul olje som krystalliserer ved skraping av begerveggene. Krystallene presses på en plate med noen få dråper pentan. Det tilveiebringes 162 mg 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksypyrrolidid, smeltepunkt $101^{\circ} - 106^{\circ}\text{C}$.

Ved å følge samme fremgangsmåte fremstilles 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksypyrrolidid fra 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre.

Eksempel VI

2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksamid

I et lite beger på 12 ml omdannes 488 mg 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre til dets syreklorid med tionylklorid. Overskudd tionylklorid fjernes ved evakuering. Syrekloridet tilsettes under omrøring til en 125 ml sugeflaske inneholdende 20 ml 1,2-dimetoksyetan til hvilket flytende ammoniakk tilsettes inntil blandingen bobler voldsomt. Blandingen avkjøles i et bad som har temperaturen -5°C . Blandingen rystes i 10 minutter ved romtemperatur og 75 ml destillert vann tilsettes under omrøring. Blandingen får anledning til å stå natten over ved 0°C og filtreres samtidig som det anvendes vannvasking. Ved tørking under redusert trykk oppnås 390 mg av et fint kornformet hvitt pulver. Ved omkrystallisering tilveiebringes

125584

330 mg 2-metyl-3-etyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksamid, smeltepunkt 146° - 148°C.

Eksempel VII

1-(α-metoksy)cyklopentoksy)metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksen

0.7 g (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenyl)metanol som tilveiebragt i eksempel III, oppløses i 7 ml kloroform. Til denne oppløsning tilsettes 1.4 ml cyklopentanon-dimetylketal, tre dråper metanol og 2 mg sulfosalisytsyre. Den sitrongule oppløsning oppvarmes på et dampbad i 13 minutter inntil skummingen minker og fargen blir lysbrun. Oppløsningen gjøres alkalisk med to dråper N-etylmorfolin, evakueres for å fjerne kloroform og fortynnes med 20 ml ammoniakkalsk vann. Metylenklorid-ekstraktene filtreres gjennom vannfritt kaliumkarbonat og konsentreres under redusert trykk og gir således 1.0 g 1-(α-metoksy)cyklopentoksy)metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksen som en gul sirup.

Eksempel VIII

1-(tetrahydro-2-pyranyloksy)metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksen

60 mg (2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksenyl)metanol som tilveiebragt i eksempel III, oppløses i 9 ml tørr 1,2-dimetoksyetan og 0.92 ml 2,3-dihydropyran. En halv dråpe 3 N saltsyre tilsettes som en katalysator og oppløsningen oppvarmes ved 50°C i 3 ½ time. Etter konsentrering under redusert trykk tilsettes 3 dråper N-etyl-morfolin og 15 ml ammoniakkalsk vann til resten. Oljelaget som dannes ekstraheres med metylenklorid og ekstraktet filtreres gjennom vannfritt kaliumklorid. Filtratet konsentreres og gir således 0.80 g 1-(tetrahydro-2-pyranyloksy)metyl-2-metyl-3-etyl-4-fenyl-4-cykloheksen som en uklar gul sirup.

Eksempel IX

2,3-dimetyl-4-fenyl-3-(og 4)-cykloheksenkarboksylsyre.

Litiumsaltet av 2,3-dimetyl-4-karboksy)cykloheksanon fremstilles som følger:

90 millimol 2,3-dimetyl-4-karboksy)cykloheksanon i 80 ml tørr tetrahydrofuran nøytraliseres med 90 millimol litiumhydrid.

I en trehalset kolbe på 500 ml forsynt med rører plasseres 81 ml 3-molar eterisk fenylmagnesiumbromid og til dette tilsettes 130 ml tørr tetrahydrofuran. 17 g av litiumsaltet av 2,3-dimetyl-4-karboksy)cykloheksanon i 110 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes under omrøring til kolben. Blandingen omrøres og kokes under tilbaketilbake i 30 minutt.

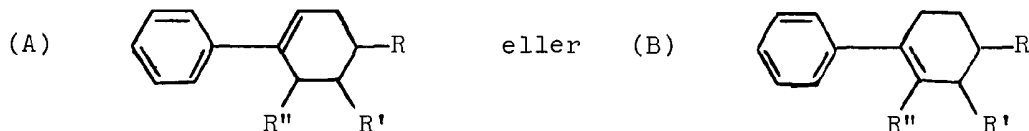
125584

ter. Blandingen avkjøles og hydrolyseres ved tilsetning av 122 ml 3N saltsyre. Det organiske laget vaskes med vann og ekstraheres med natriumhydroksyd. De alkaliske ekstrakter surgjøres med konsentrert saltsyre til pH 1. Oppløsningen ekstraheres med metylenklorid og filtreres gjennom "Nuchar" og vannfritt magnesiumsulfat og gir 28 g av en gyldengul sirup.

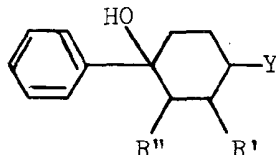
Sirupen dehydratiseres ved koking i 90 ml eddiksyre inneholdende 200 mg jod. Etter 7 minutters koking tilsettes 60 ml vann inneholdende 150 mg natriumbisulfitt. Under avkjøling tilsettes gradvis 30 ml aceton. Oppløsningen ekstraheres med metylenklorid og ekstraktet separeres ved kromatografi på kiselsyre i to fraksjoner. Fraksjonert krystallisering gir 175 mg 2,3-dimetyl-4-fenyl-3-cykloheksenkarboksylsyre, smeltepunkt $145^{\circ} - 150^{\circ}\text{C}$, og 340 mg 2,3-dimetyl-4-fenyl-4-cykloheksenkarboksylsyre, smeltepunkt $120^{\circ} - 126^{\circ}\text{C}$.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av 4-fenyl-cykloheksen-derivater med befruktningshindrende virkning og med en av formlene:



hvor R er $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOX}$ hvor X er et alkalimetallion eller en ekvivalent av et jordalkalimetallion, $-\text{CONH}_2$, karbalkoksy med 2-9 karbonatomer, tetrahydro-2-pyranyloksy-metyl, (α -metoksy-cyklopentyl-oksy)metyl eller karboksypyrrolidinyll, R' er metyl, etyl eller to metylgrupper, og R'' er metyl eller etyl, unntatt de forbindelser der samtidig R er $-\text{COOH}$, R' er metyl og R'' er etyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse med formelen:



hvor R' og R'' har de ovenfor angitte betydninger og Y er $-\text{COOH}$ eller karbalkoksy med 2 - 9 karbonatomer, dehydratiseres, hvorefter dannede forbindelser med formel (A) eller (B) hvor R er $-\text{COOH}$ eventuelt om- dannes til forbindelser der R er $-\text{COOX}$, hvor X har den ovenfor angitte

125584

betydning, $-\text{CONH}_2$, karboksypyrrolidinyll eller karbalkoksy med 2 - 9 karbonatomer, eller eventuelt reduseres til forbindelser der R er $-\text{CH}_2\text{OH}$ eller $-\text{CHO}$, idet $-\text{CH}_2\text{OH}$ -gruppen eventuelt oksyderes til $-\text{CHO}$, eller dannede forbindelser av formel (A) eller (B) der R er $-\text{CH}_2\text{OH}$, eventuelt omsettes med 2,3-dihydropyran eller cyklopentanondimetylketal til forbindelser der R er tetrahydro-2-pyranyloksymetyl eller α -metoksytyklopentoksymetyl.

Anførte publikasjoner: -