



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.²: C 07 C 51/06
C 07 C 63/592

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

616 644

⑳ Gesuchsnummer: 4938/75

㉔ Anmeldungsdatum: 17.04.1975

㉓ Priorität(en): 19.04.1974 CA 197881

㉒ Patent erteilt: 15.04.1980

㉑ Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1980

㉑ Inhaber:
William H. Rorer, Inc., Fort Washington/PA (US)

㉑ Erfinder:
George H. Douglas, Paoli/PA (US)

㉑ Vertreter:
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

㉑ Verfahren zur Herstellung von Alpha,3-Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäure.

㉑ α ,3-Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäure wird erhalten durch Umsetzung von 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid mit PCl_5 und anschliessende Hydrolyse unter stark sauren Bedingungen. Die Verbindung weist stark entzündungshemmende Wirkung auf. Das Diäthylaminsalz kann durch Behandlung mit Diäthylamin erhalten werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid mit Phosphor-
pentachlorid behandelt und das gebildete $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclo-
hexylphenylelessigsäureamid unter stark sauren Bedingungen
hydrolysiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenyl-
essigsäure mit Diäthylamin in das entsprechende Diäthylamin-
salz umwandelt.

3. Anwendung des Verfahrens nach Patentanspruch 1 auf
3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid, das dadurch er-
halten wurde, dass 3-Chlor-4-cyclohexylbenzaldehydcyano-
hydrin mit einem Acetylierungsmittel acetyliert und die er-
haltene Acetylverbindung unter stark sauren Bedingungen zu
3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid hydrolysiert
wurde.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Ver-
fahren zur Herstellung der $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenyl-
essigsäure und ihrem Diäthylaminsalz.

Diese Säure ist bekannt und wurde z. B. wie in der US-PS
3 864 384 beschrieben hergestellt.

Die erfindungsgemäss hergestellte $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclo-
hexylphenylelessigsäure besitzt starke entzündungshemmende,
analgetische und antipyretische Wirksamkeit, geringe Toxizität
und/oder einen günstigen therapeutischen Index mit wesent-
lichen herabgesetzten Nebenwirkungen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekenn-
zeichnet, dass man 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäure-
amid mit PCl_5 behandelt und das gebildete $\alpha,3$ -Dichlor-
4-cyclohexylphenylelessigsäureamid hydrolysiert, um die ge-
wünschte $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäure zu bilden,
welche mit Diäthylamin zum entsprechenden Diäthylaminsalz
umgesetzt werden kann. Die Hydrolyse wird unter stark sau-
ren Bedingungen durchgeführt, z. B. mit einem Gemisch von
konzentrierter Salzsäure und Essigsäure.

Die Ausgangsverbindung 3-Chlor-4-cyclohexylphenyl-
glycolsäureamid kann erhalten werden, indem man zuerst das
3-Chlor-4-cyclohexylbenzaldehydcyanohydrin mit einem
Acetylierungsmittel, wie Acetylchlorid oder Essigsäureanhy-
drid acetyliert und die entsprechende α -Acetylverbindung
unter stark sauren Bedingungen, z. B. mit einem Gemisch von
konzentrierter Salzsäure und Essigsäure, hydrolysiert, um das
3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid zu erhalten.

Beispiel

A. 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäureamid

25 g (0,1 Mol) 3-Chlor-4-cyclohexylbenzaldehydcyano-
hydrin wurden in 250 ml wasserfreiem Äther gelöst und 10,2 g
(0,1 Mol) Essigsäureanhydrid tropfenweise im Laufe von
30 Minuten zugesetzt. Der Äther wurde sodann unter ver-
mindertem Druck verdampft und der Rückstand mit 100 ml
konzentrierter Salzsäure und 200 ml Essigsäure während 30
bis 45 Minuten am Rückfluss erhitzt. Die Essigsäure wurde
sodann unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rück-
stand mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit gesät-
tigter Kochsalzlösung bis zur Neutralität extrahiert und zur
Trockene verdampft, wobei 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycol-
säureamid vom Schmelzpunkt 157,5 bis 158,5° C erhalten
wurden.

B. $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäure
und das Diäthylaminsalz

26,8 g (0,1 Mol) 3-Chlor-4-cyclohexylphenylglycolsäure-
amid wurden mit 2,29 g Phosphorpentachlorid in 250 ml Ben-
zol während 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Lösung
wurde sodann zur Trockene verdampft und mit 250 ml kon-
zentrierter Salzsäure und 250 ml Essigsäure versetzt. Die Lö-
sung wurde während 4 Stunden am Rückfluss erhitzt und die
Essigsäure sodann unter vermindertem Druck entfernt. Die
wässrige Schicht wurde mit Äther extrahiert und die Äther-
schicht mit gesättigter Kochsalzlösung bis zur Neutralität ge-
waschen. Die Ätherlösung wurde sodann über Natriumsulfat
getrocknet, filtriert und mit Diäthylamin behandelt. Das Di-
äthylaminsalz wurde gesammelt und mit Äther gewaschen und
ergab $\alpha,3$ -Dichlor-4-cyclohexylphenylelessigsäurediäthylamin-
salz, Schmelzpunkt 114 bis 115° C.