

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 121444

Int. Cl. C 07 c 61/16 Kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 148.902 Inngitt 5.VI 1963

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 1.III 1971

Prioritet begjært fra: 6.VI-62, 6.V-63 USA,
nr. 200350, 278390

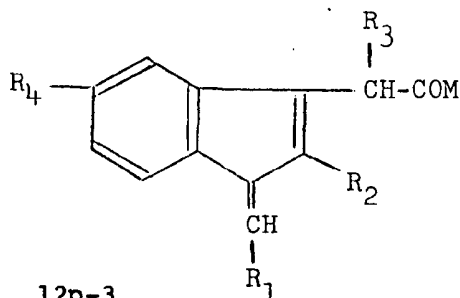
Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, USA.

Oppfinnere: Tsung-Ying Shen, 858 Willow Grove Road, Westfield,
N.J. og Charles A. Winter, 433 Pennllyn Pike,
Blue Bell, Pa., USA.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av antiinflammatorisk virksomme, substituerte α -(1-benzyliden- eller heteroarylalkyliden-3-indenyl)-lavere alifatiske syrer og salter, amider og estere av slike syrer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, antiinflammatorisk virksomme α -(1-benzyliden- eller heteroarylalkyliden-3-indenyl)-lavere alifatiske syrer og salter, amider og estere derav, svarende til den generelle formel:



(XIV)

Kfr. kl. 12p-1/01, 12p-3,
12p-4/01, 12q-26

hvor

R_1 betegner pyridyl, thienyl, thiazolyl eller eventuelt med halogen, lavere alkyl, lavere alkylthio og/eller trifluormethyl substituert fenyl, R_2 betegner lavere alkyl, R_3 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betegner lavere alkoxy, di-lavere-alkylamino eller halogen, og M betegner OR hvor R betegner H eller lavere alkyl, som eventuelt kan være substituert med di-lavere-alkylamino, eller betegner et ikke-toksisk saltdannende metall, eller M betegner en primær aminogruppe, en mono- eller di-(lavere alkyl)-aminogruppe, eller en morfolinogruppe.

Forbindelser som ovenfor angitt og særlig de forbindelser i hvilke R_1 er pyridyl, thienyl eller thiazolyl eller med minst en funksjonell substituent, fortrinnsvis i para-stillingen substituert fenyl, har meget sterk antiinflammatorisk virkning. Med uttrykket funksjonell substituent menes her en annen substituent enn en alkylgruppe, dvs. en substituent hvis polaritet og alminnelige karakter påvirker elektronfordelingen i fenylgruppen, idet den forårsaker aktivering av noen stillinger og/eller inaktivering av andre stillinger.

Spesielt foretrekkes forbindelsen av den generelle formel (XIV) hvor R_1 er p-klorfenyl, R_2 er methyl, R_4 er methoxy, og R_3 og R er hydrogen, dvs. (1-p-klorbenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre da denne forbindelse er særlig aktiv.

Forbindelsene er verdifulle ved behandling av arthritiske og dermatologiske lidelser og lignende tilstander som påvirkes av antiinflammatoriske midler. De har også en fordelaktig antipyretisk aktivitet. Av viktighet er at disse forbindelser har de nevnte fordelaktige virkninger med bare en liten grad av den ulcerogene bivirkning som er så karakteristisk for de fleste antiinflammatoriske midler. Det har vist seg at denne ulcerogene virkning hos de nye forbindelser er meget liten og i mange tilfeller praktisk talt fullstendig eliminert.

Det er allerede kjent arylsubstituerte eddiksyre og 2-arylsubstituerte propionsyre med antiinflammatorisk virkning. Som representanter for slike kjente arylsubstituerte syrer kan nevnes 4-isobutyl-fenyleddiksyre (norsk patent nr. 113.101), 4-fenyl-1-naftalen-eddiksyre (norsk patent nr. 110.398), α -methyl-3,6-diklor-4-cyclohexylfenyl-eddiksyre, α -methyl-3-trifluormethyl-4-cyclohexylfenyl-eddiksyre, α -methyl-(1-p-methoxybenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl)-

eddiksyre og 1-(2'-thiofencarbonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-eddiksyre. De nye substituerte α -(1-benzyliden- eller heteroarylalkyliden-3-indenyl)-lavere alifatiske syrer og salter, amider og estere derav er imidlertid mer fordelaktige antiinflammatorisk virksomme terapeutika enn de hittil kjente arylsubstituerte eddiksyrer og propionsyrer, hvilket fremgår av tabellen nedenfor.

Et utvalg av de nye forbindelser ble testet med hensyn på antiinflammatorisk virkning ved en testmetode hvor inhiberingen av ødema ble bestemt på voksne Holtzman hannrotter av 125 - 165 g kroppsvekt. En vandig suspensjon av en forbindelse som angitt i den nedenstående tabell ble administrert i rottens mave ved hjelp av en kanyle i en mengde av 1 ml pr. 100 g kroppsvekt, hvorefter det straks ble administrert vann fra springen til et totalvolum av 3 - 5 ml pr. rotte. Kontrolldyrene ble gitt en sprøyte som bare inneholdt vann fra springen. En time senere ble fra 0,05 til 0,1 ml av en 1 %-ig suspensjon av "Carrageenin" i sterilt 0,9 % NaCl administrert i plantarvevet av hver rottes høyre bakpote. Straks deretter ble volumet av foten som hadde fått injeksjonen, målt. Økningen av fotens volum ble målt tre timer etter. På basis av disse målinger ble inhiberingen av ødema beregnet. De midlere resultater fra seks rotter i hver test er oppført i den nedenstående tabell. Tabellen gir også data for fire av de ovennevnte kjente antiinflammatorisk virksomme arylsubstituerte eddiksyrer (de siste fire forbindelser).

Tabell

Forbindelse	Ödema	
	Dose mg/kg	% inhibering
(1-p-klorbenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	0,33	24
" " "	1,0	30
" " "	3,0	45
" " "	9,0	57
(1-p-methylthiobenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	9,0	35
α -(1-p-klorbenzylidenyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-propionsyre	9,0	34
(1-benzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	9,0	33

121444

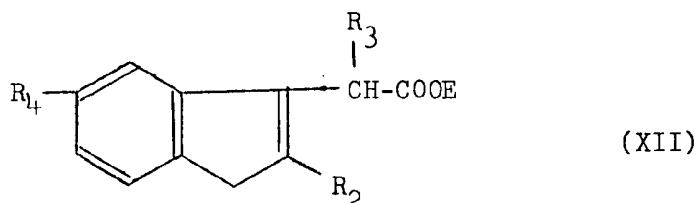
4

Tabell (forts.)

(1-p-methylbenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	1,0 3,0 9,0	22 36 45
α -(1-p-methylthiobenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-propionsyre	9,0	31
[1-(thienyl-3'-formyliden)-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl]-eddiksyre	9,0	38
[1-(pyridyl-3'-formyliden)-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl]-eddiksyre	9,0	35
(1-p-klorbenzylidenyl-5-fluor-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	9,0	48
(1-p-brombenzylidenyl-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre	9,0	32
(1-p-brombenzylidenyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-eddiksyre-methylester	9,0	35
β -(diethylamino)-ethanolesteren av (1-p-klorbenzylidenyl-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl)-eddiksyre	9,0	42
[1-(thiazolyl-2'-formyliden)-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl]-eddiksyre, sm.p. 165-166°C	1,0	12
" " "	3,0	26
α -methyl-(1-p-methoxybenzoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl)-eddiksyre	2,1	14
1-(2'-thiofencarbonyl)-2-methyl-5-methoxy-3-indolyl-eddiksyre	1,20	12

Forbindelsene kan anvendes oralt i kapsler, eller de kan anvendes lokalt eller intravenöst. Dosene i hvert enkelt tilfelle er avhengige av forbindelsen som skal administreres, og av typen og graden av infeksjonen. For arthritiske lidelser kan doser av størrelsesordenen fra 10 til 2000 mg pr. døgn anvendes, alt etter forbindelsens aktivitet og pasientens ømfintlighet overfor sådanne preparater.

De nye α -(1-benzyliden- eller heteroarylalkyliden-3-indenyl)-lavere alifatiske syrer og salter, amider og estere derav fremstilles ved at en indenylforbindelse av den generelle formel:



hvor R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, og E betegner hydrogen eller lavere alkyl, omsettes med et aldehyd av den generelle formel:



hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en sterk base, hvorpå, om ønskes, en erholdt ester overføres til den frie syre ved forsåpning, hvilken frie syre, om ønskes, overføres til et amid ved å danne syrekloridet og behandle dette syreklorid med ammoniakk, et mono- eller di-(lavere alkyl)-amin eller morfolin, eller overføres til en lavere alkylester eller di-(lavere alkyl)-amino-(lavere alkyl)-ester eller overføres til et i terapeutisk henseende aksepterbart metallsalt.

Omsetningen av indenylforbindelsen av formel XII med aldehydet av formel $R_1\text{CHO}$ i henhold til foreliggende fremgangsmåte utføres om nødvendig under oppvarmning. Som sterk base kan der anvendes f.eks. natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, natriumamid eller kvartært ammoniumhydroxyd. Reaksjonen kan utføres i forskjellige oppløsningsmidler, deriblant polare oppløsningsmidler som dimethoxyethan, vandig methanol, pyridin, flytende ammoniakk, dimethylformamid eller lignende, og ikke-polare oppløsningsmidler som benzen.

Blant aldehyder av formel $R_1\text{CHO}$ som kan anvendes, er benzaldehyd og substituerte benzaldehyder som 4-klor-benzaldehyd, 2-klorbenzaldehyd, 4-brombenzaldehyd, 2,4-diklor- eller dibrombenzaldehyd, 4-methylthiobenzaldehyd, 4-methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- eller t-butylbenzaldehyd, 4-fluorbenzaldehyd, 4-trifluormethylbenzaldehyd, 3-trifluormethylbenzaldehyd, pyridin-2-, -3- eller -4-aldehyder, thiofen-2- eller -3-aldehyder, eller thiazol-2-aldehyd.

En substituent på en R_1 -fenylgruppe står fortrinnsvis i 4-stillingen.

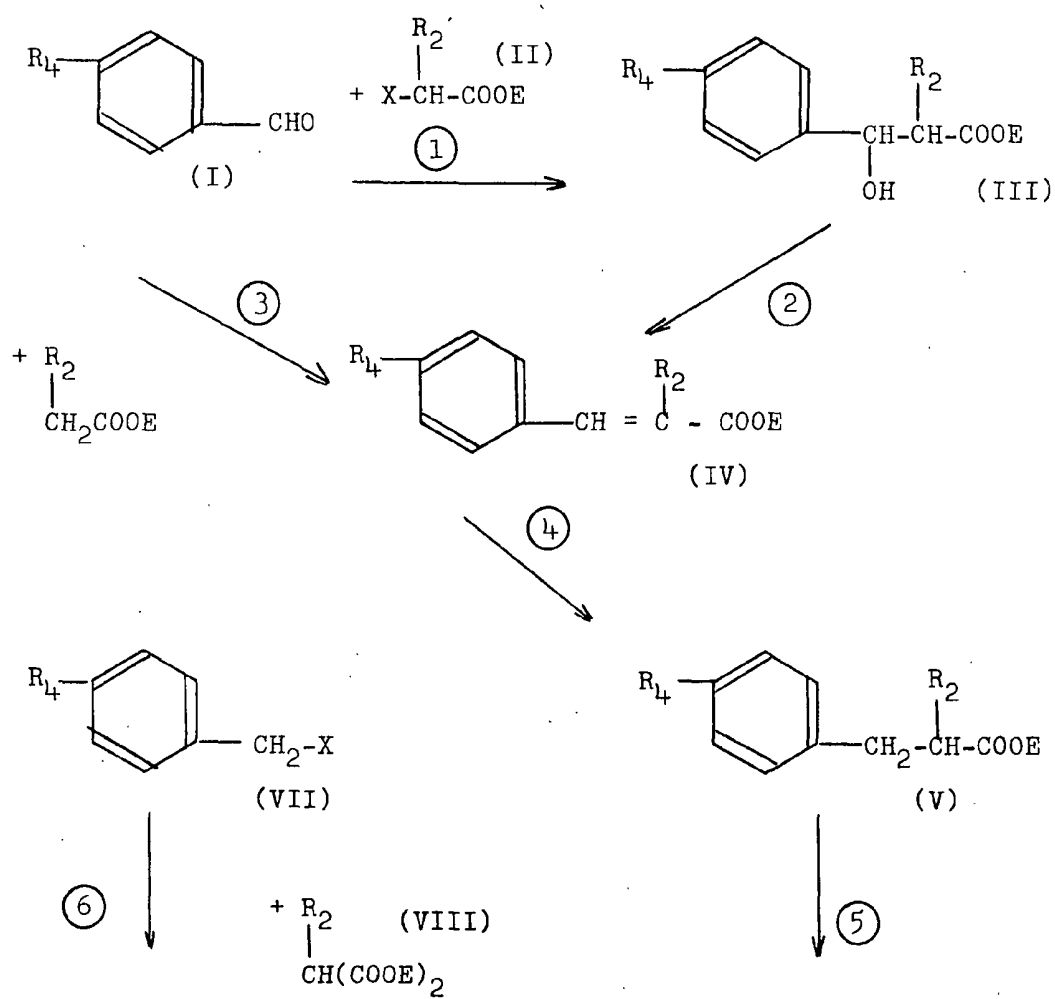
Önskede estere kan fåes direkte ved fremstillingen av de nye indenylforbindelser, eller de kan dannes ved hydrolyse av en erholdt enkel ester, såsom en lavere alkylester, og ny forestring. Særlig fordelaktige estere er diethylaminoethyl-, dimethylaminoethyl-, dimethylaminopropyl- og diethylaminopropylesterne. Disse fremstilles i de fleste tilfeller fra den tilsvarende alkohol og indenylsyren.

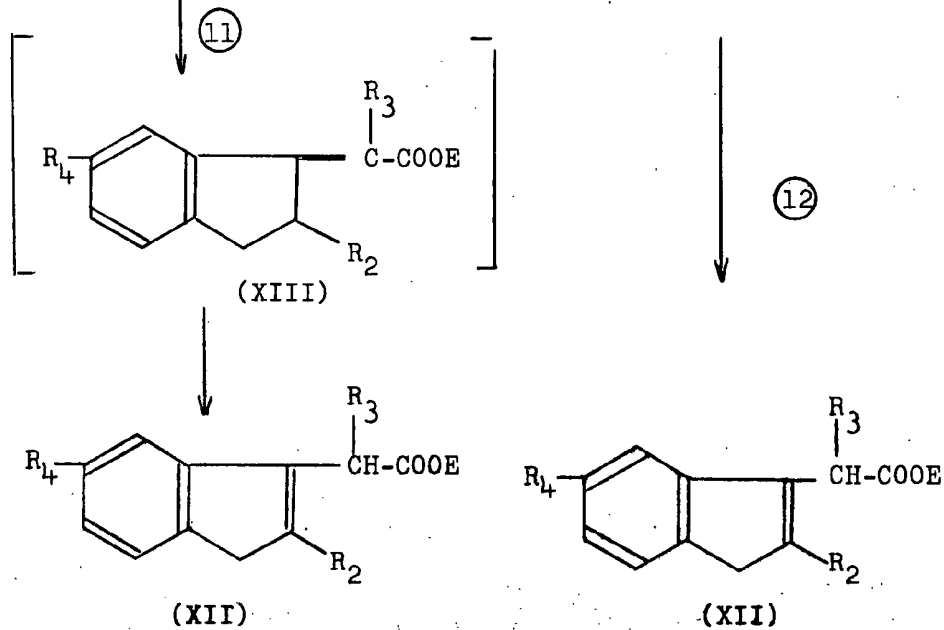
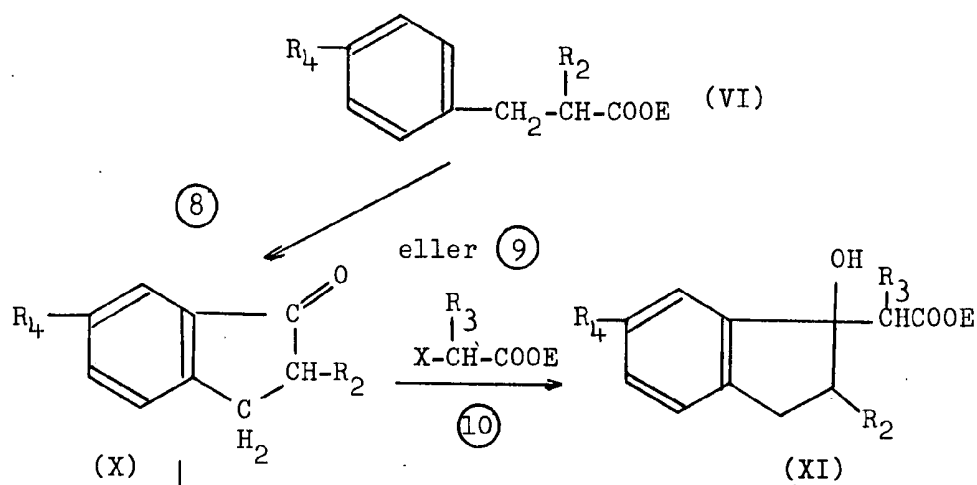
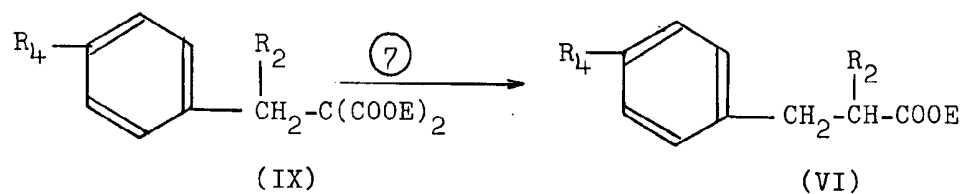
Amidene fremstilles på lignende måte fra indenylsyrene og de ammoniakk eller tilsvarende aminer.

Saltene fåes ved nøytralisering av indenylsyrene med baser eller ved dobbelt omsetning av andre salter. Særlig fordelaktige er metallsaltene, som alkalimetall- og jordalkalimetallsaltene, og de kvartære ammoniumsalter, som er oppløselige i vann. Imidlertid er tungmetallsalter som jern- og aluminiumsalter også brukbare for visse formål.

Det nedenstående reaksjonsskjema I illustrerer fremstillingen av utgangsmaterialene av formel XII, som anvendes i fremgangsmåten ved fremstilling av de nye antiinflammatorisk virksomme indenylforbindelser. I reaksjonsskjemaet er X halogen, mens de øvrige symboler har de ovenfor angitte betydninger når ikke annet er angitt under omtalen av reaksjonsbetingelsene for de enkelte reaksjoner.

Reaktionsskema I





Reaksjonsbetingelser for reaksjonsskjema I:

- ① Zn-støv i vannfritt inert oppløsningsmiddel såsom benzen eller ether
- ② KHSO_4 eller p-toluensulfonsyre
- ③ NaOC_2H_5 i vannfri ethanol ved romtemperatur
- ④ H_2 , palladium på trekull, trykk $2,8 \text{ kg/cm}^2$, romtemperatur
- ⑤ NaOH i vandig alkohol ved $20 - 100^\circ\text{C}$
- ⑥ NaOC_2H_5 eller annen sterk base såsom NaNH_2 eller K-tert. butylat
- ⑦ Syre
- ⑧ Friedel-Crafts reaksjon under anvendelse av en Lewis-syre som katalysator (jfr. Organic Reactions, Vol. II, s. 130)
- ⑨ Oppvarmning med polyfosforsyre
- ⑩ Reformatsky-reaksjon; Zn i inert oppløsningsmiddel; varme; E ikke hydrogen
- ⑪ Wittig's reaksjon under anvendelse av $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P} = \overset{\text{R}_3}{\underset{\text{E}}{\text{C}}} - \text{COOE}$
(hvor E ikke er hydrogen) ved $20 - 80^\circ\text{C}$ i ether eller benzen
- ⑫ Dehydratisering under anvendelse av p-toluensulfonsyre og CaCl_2 eller J_2 ved 200°C

I det følgende beskrives fremstillingen av endel utgangsmaterialer og, som eksempler, fremstillingen av noen av de nye indenylforbindelser.

FREMSTILLING AV UTGANGSMATERIALER

A. Fremstilling av ethyl-(5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-acetat (XII)

1) 6-methoxy-2-methylindanon

I en 500 ml 3-halset kolbe anbringes 36,2 g (0,55 mol) zinkstøv, og i en 250 ml tilførselstrakt anbringes en oppløsning av 80 ml vannfritt benzen, 20 ml vannfri ether, 80 g (0,58 mol) p-anisaldehyd og 98 g (0,55 mol) ethyl-2-brompropionat. Ca. 10 ml av denne oppløsning settes til zinkstøvet under kraftig omrøring. Blandingen oppvarmes derpå forsiktig, inntil en eksoterm reaksjon begynner. De øvrige reaksjonskomponenter tilsettes dråpevis med slik hastighet at reaksjonsblandingen koker jevnt under tilbakeløpskjøling uten tilførsel av varme. Denne operasjon krever ca. 30 - 35 minutter. Etter at alt er tilsatt, anbringes blandingen på vannbad og oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 30 minutter. Den avkjøles derefter til 0°C og tilsettes 250 ml 10 %'s svovelsyre under kraftig omrøring. Benzen-skiktet ekstraheres to ganger med 50 ml porsjoner 5 %'s svovelsyre og vaskes to ganger med 50 ml porsjoner vann. De sure vandige skikt blandes og ekstraheres med to 50 ml porsjoner ether. Ether- og benzen-ekstraktene blandes og befries for vann med natriumsulfat. Ved fordampning av oppløsningsmidlet og fraksjonering av residuet gjennom en 15 cm høy Vigreux-kolonne får man 89 g av produktet, tilsvarende 69 % utbytte. Produktet er ethyl-2-hydroxy-2-(p-methoxyfenyl)-1-methylpropionat med kokepunkt 165 - 160°C (1,5 mm Hg).

Ved hjelp av kjente metoder kan denne forbindelse overføres til 6-methoxy-2-methylindanon.

2) Ethyl-(5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-acetat

En oppløsning av 13,4 g 6-methoxy-2-methylindanon og 21 g ethylbromacetat i 45 ml benzen settes i løpet av 5 minutter til 21 g zinkamalgam (fremstilt som angitt i Org. Syn. Coll. Vol. d) i 110 ml benzen og 40 ml tørr ether. Det tilsettes noen få dråper jodkrystaller for å innlede reaksjonen, og reaksjonsblandingen holdes ved koke-temperatur (ca. 65°C) ved oppvarming utenfra. Med mellomrom på 3 timer tilsettes 10 g zinkamalgam og 10 g bromester, hvorpå blandingen oppvarmes under tilbakeløpskjøling i 8 timer. Den tilsettes så

30 ml ethanol og 150 ml eddiksyre, hvorpå blandingen helles i 700 ml 50 %'s vandig eddiksyre. Det organiske skikt fraskilles, og det vandige skikt ekstraheres to ganger med ether. Etherskiktene blandes og vaskes grundig med vann, ammoniakk og på ny med vann. Det organiske skikt befries derpå for vann med natriumsulfat og inndampes i vakuum, og residuet holdes under vakuum ved 80°C (badtemperaturen) (1-2 mm Hg). Man får ethyl-(3-hydroxy-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl)-acetat (ca. 18 g) som råprodukt.

En blanding av sistnevnte hydroxyester, 20 g p-toluensulfonsyre-monohydrat og 30 g vannfritt kalsiumklorid i 350 ml toluen oppvarmes under tilbaketilbakekjøling natten over. Derefter filtreres oppløsningen, og det faste residuum vaskes med benzen. Benzenvaskeløsningene blandes, vaskes med vann, med natriumbicarbonat og sluttelig med vann, hvorpå de befries for vann med natriumsulfat. Man får ethyl-(5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-acetat i form av råprodukt som kromatograferes i syrevasket aluminiumoxyd. Produktet elueres med blandinger av petrolether og ether (50 - 100 vol%). Det er et gult oljeaktig stoff og man får 11,8 g tilsvarende et utbytte på 70%.

B. Fremstilling av 5-methoxy-1-oxo-2-methyl-3-indenyl-eddiksyre

(XVII)

Til en omrørt oppløsning av 0,01 mol 5-methoxy-1-oxo-2-methyl-3-indenyl-eddiksyre i 100 ml carbontetraklorid ble det tilsatt 0,01 mol brom i 50 ml carbontetraklorid, idet temperaturen ble holdt ved 0°C ved hjelp av et isbad. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingens omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble oppløst i 100 ml α -collidin og kokt med tilbaketilbakekjøling i 6 timer. Den avkjølte oppløsning ble helt over i 250 ml 10%-ig HCl og ekstrahert to ganger med 100 ml's porsjoner ether. Etherekstraktene ble tørret over magnesiumsulfat og inndampet. Det umettede keton, 5-methoxy-1-oxo-2-methyl-3-indenyl-eddiksyre, ble derved erholdt.

Eksempel 1

Fremstilling av 1-p-klorbenzyliden-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl-eddiksyre

En oppløsning av 1,35 g ethyl-(5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-acetat i 7,0 ml tørt dimethoxyethan tilsettes 0,80 g p-klorbenzaldehyd med påfølgende tilsetning av 0,635 g kalium tertiært-butylat under

kjøling med is og omrøring. Ved tilsetning av basen går den lysegule farve over i en intens purpurfarve. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 4 timer, hvorunder dens farve går over til lysebrunt, mens et uoppløselig kaliumsalt gradvis skiller seg ut. Reaksjonsblandingen omrøres derpå ved romtemperatur natten over, hvorved den går over til en tykk pasta. Bunnfallet (meget fine partikler) sentrifugeres og vaskes med 3 ml dimethoxyethan. Det blekgule bunnfall oppløses i en liten mengde varmt vann, og den erholdte oppløsning surgjøres med fortynnet saltsyre. Det herved erholdte, gule, faste stoff frafiltreres og tørres ved 70°C (1 mm Hg). Man får 1,05 g råprodukt. Dette råprodukt oppløses i 10 ml methanol under forsiktig oppvarmning. Ved avkjøling til romtemperatur skiller det seg ut en første porsjon (0,61 g) som fine nåler. Moderluten inndampes i vakuum til et volum på 5 ml og gir etter avkjøling i kjøleskap en annen porsjon på 0,15 g. De erholdte to porsjoner produkt blandes (smeltepunkt $153 - 166^{\circ}\text{C}$, antatt å være methanol-solvat) omkrystalliseres fra 5 ml methanol og derpå fra 4 ml benzen (går i oppløsning ved oppvarmning) pluss 2 ml Skellysolve B. Ved avkjøling til 0°C får man 440 mg av den rene syre med smeltepunkt $167 - 168^{\circ}\text{C}$ som lysegule prizmer. Absorpsjonen i spektrets ultrafiolette område: λ maks. 2400, 2880 og 3400. $E\%$ 628, 450 og 405.

Eksempel 2

Fremstilling av α -(1-p-klorbenzyliden-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-propionsyre

1,0 g α -(5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-propionsyre i 4,5 ml CaH_2 -tørret DME tilsettes ved 0°C 0,572 g (0,004 mol) p-klorbenzaldehyd og derpå 0,46 g kalium-tert.butylat. Farven slår øyeblikkelig om til purpurrødt. Blandingen holdes ved 0°C i 3 1/2 time, hvorpå man lar den stå ved romtemperatur i 2 døgn.

Reaksjonsblandingen helles så i vann, surgjøres med 2,5 N saltsyre og ekstraheres med ether. Etherekstrakten ekstraheres med en 5% natriumcarbonatoppløsning. Det erholdte ekstrakt filtreres, hvorpå det surgjøres med 2,5 N saltsyre og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vann og befries for vann med natriumsulfat. Etherekstrakten filtreres og overføres til et gult, oljeaktig stoff, som overføres til methylesteren ved oppvarmning under tilbakeløpskjøling i 4 1/2 time med 150 ml vannfri methanol og 5 ml konsentrert svovelsyre. Oppløsningen i methanol inndampes til et

volum på 20 ml og helles i en blanding av ether og vann. Etherskiktet vaskes med vann, med natriumbicarbonatoppløsning og natriumcarbonatoppløsning, påny med vann og befries for vann med natriumsulfat. Den således erholdte oppløsning filtreres og tilsettes 10 g silicagel. Blandingen inndampes derpå til tørrhet i et roterende inndampningsapparat. Det erholdte faste residuum anbringes i en kolonne med 200 g silicagel og elueres med benzen og kloroform i mengdeforholdet 1:1. Hver fraksjon som fåes, har et volum på ca. 80 ml. Fraksjonene nr. 16 - 25 gir 250 mg av den rene methylester i form av et gult, oljeaktig stoff.

Utbyttet er 250 - 260 mg.

Spektret i det ultrafiolette område viser λ maks.: 3410, 2875 og 2380 Å.

Det nevnte, gule, oljeaktige stoff i 3,9 ml ethanol tilsettes 0,3 ml 11,7 N NaOH-oppløsning og 0,3 ml vann. Den erholdte blanding omrøres ved romtemperatur i nitrogenatmosfære i 18 timer. Forsåpningsblandingen gir 235 g α -(1-p-klorbenzyliden-5-methoxy-2-methyl-3-indenyl)-propionsyre som et gult fast stoff.

Absorpsjon i spektrets ultrafiolette område viser λ maks.: 2410, 2880 og 3440 Å. E% 542, 509 og 370.

Analyse: Beregnet for $C_{20}H_{18}ClO_3$:

C 70,27 %, H 5,30 %, Cl 10,37 %

Funnet: C 69,56 %, H 5,61 %, Cl 10,68 %.

Eksempel 3

Fremstilling av α -[1-(p-methylthiobenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre

En oppløsning av 0,5 g (0,00192 mol) ethyl- α -[2-methyl-5-methoxy-3-indenyl]-propionsyre og 0,595 g (0,0039 mol) p-methylthiobenzaldehyd i 3 ml vannfri pyridin tilsettes 1,63 g av en 40 %'s oppløsning av benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd ("triton-B") i methanol. Den derved erholdte rødlig-purpurrode oppløsning omrøres ved romtemperatur natten over.

Derefter helles blandingen over i en blanding av is og vann, surgjøres med 2,5 N saltsyre og ekstraheres med ether. Etherekstrakten

vaskes med 2,5 N saltsyre inntil det er surt og derpå med vann til det er nøytralt. Etherskiktet ekstraheres så med en 5% s natrium-carbonatoppløsning. Den erholdte ekstrakt vaskes med ether, surgjøres og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vann, befries for vann med natriumsulfat og inndampes i vakuum, hvorved man får et gult, oljeaktig stoff som under skumning går over til et klart, gult, fast stoff ved evakuering til et trykk på 0,5 - 1 mm Hg. Utbyttet er 650 mg, tilsvarende 93% av det teoretiske.

Ved tynnskiktkromatografering av produktet viser der seg bare én flekk ved eluering med en blanding av isopropanol, 10% NH_4OH og ethylacetat i volumforholdet 4:3:5.

Absorpsjonen i spektrets ultrafiolette område viser λ maks.: 2425, 2910, 2540 og 2450. ϵ 399, 260, 510 og 498.

Eksempel 4

Fremstilling av 1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-acetmorfolid

En blanding av 1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre (0,01 mol) og thionylklorid (0,03 mol) i en tørr kolbe forsynt med kjöler og tørrerör oppvarmes på dampbad inntil gassutviklingen opphörer. Overskudd av thionylklorid fjernes derpå i vakuum. Residuet tas opp i et lite overskudd av vannfri ether, og den erholdte oppløsning settes langsomt til en kraftig omrört, isavkjölt oppløsning av tört morfolin (0,035 mol) i 100 ml ether. Den erholdte blanding omröres natten over ved romtemperatur og filtreres, og morfolinhydrokloridet vaskes med et overskudd av ether. Etherfiltratene blandes og vaskes med to 100 ml porsjoner vann, befries for vann med vannfritt natriumsulfat og filtreres, hvorefter etheren fjernes i vakuum. Ved kromatografering av råproduktet i en silicagel-kolonne under anvendelse av 50 - 100 vol% ether i petrolether som elueringsmiddel får man det önskede morfolid.

Eksempel 5

Fremstilling av ethylesteren av 1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre

En blanding av 0,1 mol 1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre, 0,2 g p-toluensulfonsyre, 100 ml absolutt ethanol og 75 ml tört benzen oppvarmes på dampbad under tilbakelöpskjöling

under langsom destillasjon av oppløsningsmidlet. Etter 17 timer fjernes det tilbakeværende oppløsningsmiddel under forminskøt trykk. Residuet suspenderes i en vandig natriumcarbonatoppløsning og derpå i vann, inntil det er nøytralt. Den derved erholdte ethylester kan omkrystalliseres fra organiske oppløsningsmidler som ethylacetat, benzen eller lignende.

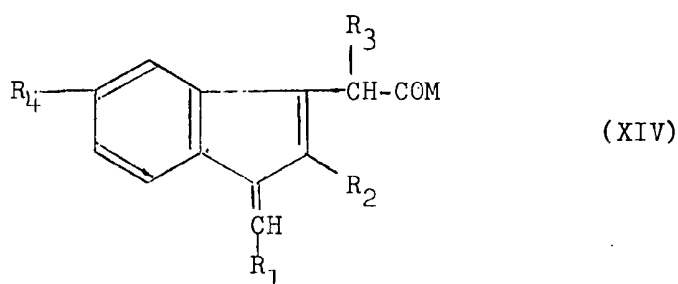
Eksempel 6

Fremstilling av β -diethylaminoethyl-(1-p-klorbenzyliden)-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-acetat

En oppløsning av 0,0054 mol N,N'-dicyclohexylcarbodiimid i 6 ml vannfritt tetrahydrofuran settes til en oppløsning av 1-p-klorbenzyl-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre (0,005 mol) og 2-diethylamino-ethanol (0,0054 mol) i 17 ml vannfritt tetrahydrofuran. Den erholdte blanding omrøres ved omgivelsenes temperatur natten over. Dicyclohexylurea fjernes ved filtrering, og filtratet tilsettes 2 ml iseddik. Man lar blandingen stå 1 time, hvorpå den filtreres og filtratet tilsettes 200 ml ether. Oppløsningen ekstraheres derpå tre ganger med 100 ml 2,5 N saltsyre. Ekstraktene blandes, vaskes to ganger med 100 ml ether, kjøles med is, gjøres svakt alkaliske med konsentrert ammoniakk og ekstraheres tre ganger med 100 ml ether. Etherekstraktene blandes, vaskes to ganger med 100 ml vann for å fjerne spor av aminutgangsmaterialet, befries for vann med vannfritt kaliumcarbonat, filtreres og inndampes i vakuum. Det herved erholdte, oljeaktige residuum består av β -diethylaminoethyl-(1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl)-acetat.

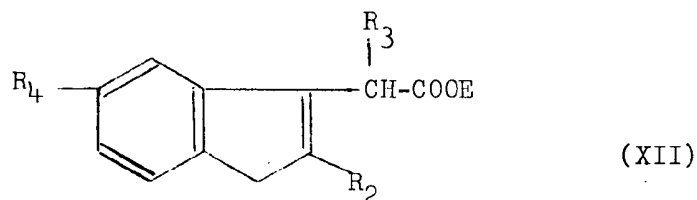
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av antiinflammatorisk virksomme, substituerte α -(1-benzyliden- eller heteroarylalkyliden-3-indenyl)-lavere alifatiske syrer og salter, amider og estere derav, svarende til den generelle formel:



hvor

R_1 betegner pyridyl, thienyl, thiazolyl eller eventuelt med halogen, lavere alkyl, lavere alkylthio og/eller trifluormethyl substituert fenyl, R_2 betegner lavere alkyl, R_3 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betegner lavere alkoxy, di-lavere-alkylamino eller halogen, og M betegner OR hvor R betegner H eller lavere alkyl, som eventuelt kan være substituert med di-lavere-alkylamino, eller betegner et ikke-toksisk saltdannende metall, eller M betegner en primær amino-gruppe, en mono- eller di-(lavere alkyl)-aminogruppe eller en morfolinogruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n i n d e n y l f o r b i n d e l s e a v d e n g e n e r e l l e f o r m e l:



hvor R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, og E betegner hydrogen eller lavere alkyl, omsettes med et aldehyd av den generelle formel:



hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning, i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en sterk base, hvorpå, om ønskes, en erholdt ester overføres til den frie syre ved forsåpning, hvilken frie syre, om ønskes, overføres til et amid ved å danne syrekloridet og behandle dette syreklorid med ammoniakk, et mono- eller di-(lavere alkyl)-amin eller morfolin, eller overføres til en lavere alkylester eller di-(lavere alkyl)-amino-(lavere alkyl)-ester, eller overføres til et i terapeutisk henseende aksepterbart metallsalt.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 1-p-klorbenzyliden-2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre, k a r a k t e r i s e r t v e d at 2-methyl-5-methoxy-3-indenyl-eddiksyre eller en lavere alkylester av denne, omsettes med p-klorbenzaldehyd, hvorpå en erholdt ester overføres til den frie syre ved forsåpning.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 110.398, 113.101 (12 o-14)