



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 300206

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 C 233/64

Patentstyret

(21) Søknadsnr	914519	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	15.03.91, PCT/JP91/00350
(22) Inng. dag	19.11.91	(85) Videreferingsdag	19.11.91
(24) Løpedag	15.03.91	(30) Prioritet	20.03.90, JP, 71433/90
(41) Alm. tilgj.	07.01.92		
(45) Meddelt dato	28.04.97		

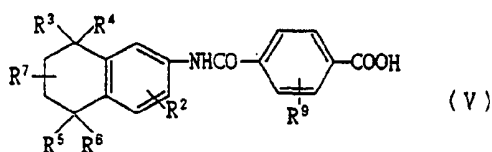
(73) Patenthaver	Shionogi & Co Ltd, 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP
(72) Oppfinner	Yoshinori Hamada, Kawanishi-shi, Hyogo, JP Isamu Yamada, Neyagawa-shi, Osaka, JP Masaaki Uenaka, Toyono-gun, Osaka, JP Teruo Sakata, Osaka, JP
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 OSLO

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzosyrederivater, samt bisykliske amidforbindelser

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En industrielt fordelaktig fremgangsmåte for fremstilling av et benzosyrederivat med den generelle formel (V) med retinoid aktivitet og med et høyt utbytte oppnåelig på sikker måte. Fremgangsmåten omfatter trinnene med å gjennomføre Friedel-Crafts reaksjonen mellom acetanilid, som er lett tilgjengelig og kan håndteres sikkert, og 2,5-dimetyl-2,5-dikloroheksan, gjennomføre acylutveksling mellom reaksjonsproduktet og monometyl ester-klorid av tereftalsyre, hydrolysere reaksjonsproduktet og omkrystallisere hydrolysatet fra metanol/vann, hvorunder disse forskjellige reaksjonstrinn kan gjennomføres i én og samme beholder. Krystallene av den oppnådde forbindelse er egnet for farmasøytiske preparater på grunn av at de inneholder en redusert mengde resterende omkrystallisasjonsløsningsmiddel og har ensartede partikkelstørrelser.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av et benzosyrederivat.

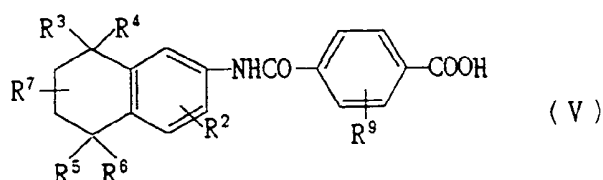
Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse en bisyklisk
5 amidforbindelse.

Disse og andre trekk ved den foreliggende oppfinnelse fremgår av de etterfølgende krav.

- 10 Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med en retinoid aktivitet og som er gunstig for fremstilling av en slik forbindelse i industriell målestokk.
- 15 Ved omkrystallisering av en ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstillbar forbindelse kan det oppnås en ny krystallform av 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre som er nyttig som et medikament.
- 20 Forbindelsen som oppnås ved den foreliggende oppfinnelse ble tidligere fremstilt ved å la tetrahydronaftyldamin-derivat reagere med monoestertereftalsyre og deretter gjennomføre en avestring (Japansk patentpublikasjon nr. 61-76440). Denne metode er imidlertid ugunstig for fremstilling av angjeldende
25 forbindelse i industriell målestokk, på grunn av at utgangs- aminderivatet ikke er lett tilgjengelig, dette aminderivat er giftig for menneskekroppen og flere kompliserte trinn er nødvendig. Det kan videre i enkelte tilfeller være vanskelig å påstå at forbindelsen oppnådd ved denne metode er egnet for
30 medisinske formål.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av angjeldende forbindelser fordelaktig ved en enkel prosedyre, med høy renhet og utbytte fra utgangs-
35 material som er lett tilgjengelig i industriell målestokk, billig og ikke skadelig for menneskekroppen.

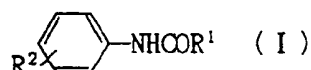
Oppfinnelsen tilveiebringer således en fremgangsmåte for fremstilling av et benzosyrederivat med den generelle formel (V):



10 hvori R^2 , R^7 og R^9 uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl og R^3 , R^4 , R^5 og R^6 uavhengig er lavere alkyl, som er kjenne- tegnet ved

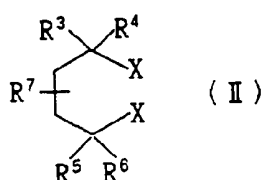
(a) acylanilinderivatet med den generelle formel (I):

15



hvor R^1 er lavere alkyl eller aryl og R^2 har den ovennevnte betydning, og 1,4-butyldihalid-derivatet (II):

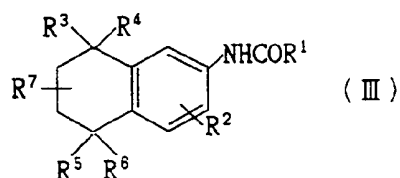
20



25

hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har den ovennevnte betydning, og X er halogen, underkastes Friedel-Crafts reaksjon til å gi en bisyklisk amidforbindelse med den generelle formel (III):

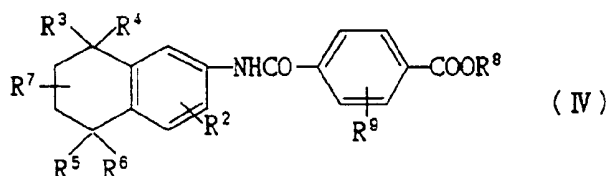
30



35 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har den ovennevnte betydning;

(b) forbindelsen (III) oppnådd i trinn (a) omsettes med et monoestertereftalsyre-halid til å danne en forbindelse med den generelle formel (IV):

5



10 hvori R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^9 har den ovennevnte betydning og R^8 er lavere alkyl; og

(c) forbindelsen (IV) oppnådd i trinn (b) underkastes en avestringsreaksjon til å gi forbindelsen med den generelle formel (V).

15

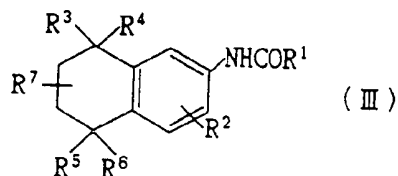
I trinn (a) i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen underkastes acylanilinderivatet (I) og 1,4-butyldihalid-derivatet (II) Friedel-Crafts reaksjon i et inert løsningsmiddel i nærvær av en Friedel-Crafts katalysator for oppnåelse av en ny
20 bisyklisk amidforbindelse med den generelle formel (III).

I trinn (b) i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan den således oppnådde bisykliske amidforbindelse (III) omsettes med et halogenerende middel og en alkohol i rekkefølge, og
25 underkastes acylbyttereaksjon med monoestertereftalsyre-halid slik at det oppnås en amidforbindelse med den generelle formel (IV).

I trinn (c) i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen hydrolyseres
30 amidforbindelsen (IV).

Videre tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en bisyklisk amidforbindelse, som er kjennetegnet ved at den har den generelle formel (III):

35



5 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har de ovennevnte betydninger.

Ved den foreliggende oppfinnelse refererer betegnelsen

10 "lavere alkyl" til alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, og som eksempler på slike nevnes metyl, etyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl og lignende.

Betegnelsen "aryl" refererer til en fenylgruppe, en substi-

15 tuert fenylgruppe eller lignende. Substituenten som erstatter hydrogenet i en fenylring kan være hvilke som helst av de substituenten som er inaktive overfor reaksjonen, og eksempler på slike er lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, nitro, halogen og lignende.

20 Som Friedel-Crafts katalysator anvendt i trinn (a) kan konvensjonelle katalysatorer for Friedel-Crafts reaksjon anvendes, som for eksempel Lewis-syrer (f.eks. $AlCl_3$, $AlBr_3$, $ZnCl_2$, $ZnCl_4$, $ZnBr_2$, $ZnBr_4$, BF_3 og en solvatisering derav med

25 en eter, $SnCl_4$, $SnBr_4$, $TiCl_4$ og $TiBr_4$), protosyrer (som f.eks. svovelsyre, vannfri fluorsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, perklorsyre, klorsulfonsyre, fluorsulfonsyre, organiske sulfonsyrer, trifluorediksyre, kloreddiksyre og lignende) og kationbytter-harpikser, metallkationdannende
30 middel (f.eks. $AgClO_4$, $AgBF_4$, $AgPO_4$, $AgSbF_6$, $AgPF_6$ og $AgAsF_6$). Spesielt foretrukket er Lewis-syrer. Den molare mengde av katalysatorer som anvendes er 0,5 til 5 ganger, foretrukket 1 til 3 ganger og mest foretrukket 1,5 til 2 ganger den molare mengde av acylert anilin som anvendes som et utgangsmaterial.

35 Selv om acylert anilin kan anvendes i en molar mengde ekvivalent med mengden av butyldihalid, kan foretrukne resultater oppnås når en av de to forbindelser anvendes i en overskuddsmengde i forhold til den andre. For eksempel blir

butyldihalid foretrukket anvendt i en mengde på 0,5 til 3 mol og mer foretrukket 1,5 til 2 mol pr. 1 mol acylert anilin.

Som løsningsmiddel kan karbondisulfid, etere, halogenerte
5 hydrokarboner, nitroalkaner eller lignende anvendes idet halogenerte hydrokarboner er særlig foretrukket.

Reaksjonen kan gjennomføres ved romtemperatur eller under oppvarmende eller avkjølende betingelser ved en temperatur
10 fra -70°C til 50°C. Foretrukket utføres reaksjonen ved romtemperatur eller under avkjølende betingelser.

Reaksjonstiden er i området 0,5 til 20 timer, selv om den avhenger av reaksjonstemperaturen.

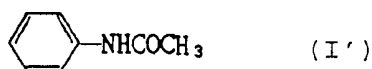
15 Eksempler på det halogenerende middel som kan anvendes i trinn (b) inkluderer fosfortrihalider, fosforoksyhalider, fosforpentahalider, tionylhalider og lignende. Spesielt foretrukket er fosforpentaklorid. Som alkohol foretrekkes
20 lavere alkanoler og metanol er gunstig for bruk ved fremstilling i en industriell målestokk.

Som reaksjonstemperatur anvendes romtemperatur eller reaksjonen gjennomføres under avkjølende betingelser.
25 Foretrukket skjer reaksjonen under avkjølende betingelser.

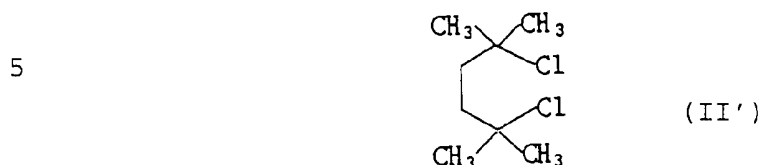
Hydrolysen i trinn (c) kan gjennomføres under basiske betingelser ved romtemperatur eller under oppvarmende betingelser. Ved oppvarming kan reaksjonen foregå hurtig.
30

Med andre ord kan 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre ved en utførelsesform av oppfinnelsen oppnås ved trinnene med:

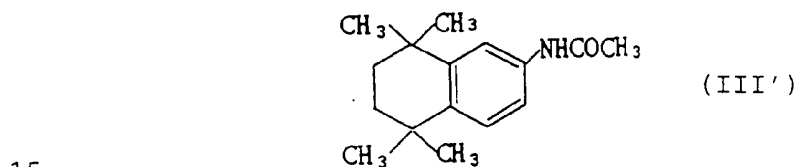
35 (a) det acylerte anilinderivat (I'):



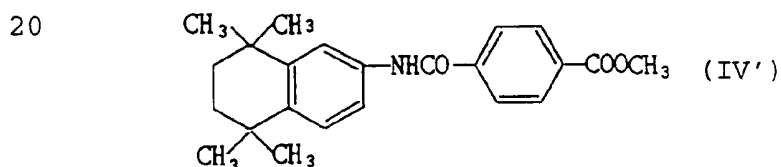
og 1,4-butyldihalid-derivatet (II'):



underkastes Friedel-Crafts reaksjon til å gi den bisykliske
10 amidforbindelse med formel (III'):



(b) forbindelsen oppnådd i trinn (a) omsettes med monoester-
tereftalsyre-halid til å danne forbindelsen med formel (IV'):



25 (c) forbindelsen (IV') oppnådd i trinn (b) underkastes
avestring.

I henhold til metoden beskrevet i den tidligere nevnte
litteraturhenvisning, Japansk patentpublikasjon nr. 61-76440,
30 blir 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftylamin som
et utgangsmateriale omsatt med monometyltareftalsyreklorid til
å danne metylestere av den tilsiktede forbindelse som så
oppløses i en blanding av metanol og vann, og den resul-
terende oppløsning underkastes hydrolyse ved tilsetning av en
35 vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Deretter blir
krystaller oppnådd ved ekstraksjon omkrystallisert fra en
blanding av etylacetat og heksan til å gi tilsiktede
forbindelse.

På den annen side, ved syntesefremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse, blir saltsyre tilsatt umiddelbart etter hydrolysen, og utfelte krystaller omkrystalliseres fra et løsningsmiddel av metanoltype for å gi den tilsiktede
5 forbindelse. Av denne grunn kan kompliserte prosedyrer som ekstraksjon og fjernelse ved avdamping som var nødvendig ved den tidligere kjente fremgangsmåte utelates, og det er derfor mulig i rekkefølge å gjennomføre flere forskjellige trinn i den samme reaksjonsbeholder. Videre er prosedyren enkel på
10 grunn av at løsningsmidlet for omkrystallisasjon er av samme løsningsmiddeltipe som det som anvendes ved reaksjonen.

Ved den foreliggende oppfinnelse refererer betegnelsen "løsningsmiddel av metanoltype" til metanol eller et blandet
15 løsningsmiddel av metanol og vann som foretrukket anvendes. Mengden av vann som anvendes er foretrukket 0,5 til 2 ganger mengden av metanol og det er mest foretrukket at vann anvendes i samme mengde som metanol.

20 Den innledningsvis nevnte krystallform av 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre som kan oppnås ved omkrystallisering av den ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstillbare forbindelse har en ytterst høy fysiologisk aktivitet, og det er derfor særlig
25 nødvendig med behandling i et lukket system. Fra et slikt synspunkt kan fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen sies å være fordelaktig ved at prosedyren foregår enkelt i den samme beholder.

30 Det er vanskelig å oppnå 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftylamin i større mengder til en lav pris, jevnfør at dette amin er blitt anvendt som et utgangsmaterial ved den tidligere kjente metode, og videre nevnes at mange aminer er hemotoksiske.

35

I motsetning til dette er acetanilid anvendt som et utgangsmaterial ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen tilgjengelig i store mengder og kan håndteres sikkert.

Data for røntgen-diffraksjonsmønstrene (fig. 5 og 6) av 4-
 [(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]-
 benzosyrekrystaller oppnådd i eksempel 3 beskrevet i det
 følgende som en utførelsesform av fremgangsmåten i henhold
 5 til oppfinnelsen og oppnådd ved hjelp av den tidligere kjente
 metode er vist i henholdsvis tabellene 1 og 2.

Tabell 1

Topp nr.	2 θ	Inten- sitets- forhold	Topp nr.	2 θ	Inten- sitets- forhold
1	6.58	2685	18	23.94	677
2	7.84	455	19	26.14	335
3	9.80	177	20	26.84	248
4	11.90	664	21	26.96	310
5	13.24	10000	22	27.16	469
6	15.74	1558	23	27.8	448
7	16.02	1671	24	28.34	332
8	16.80	871	25	28.76	1552
9	17.52	213	26	29.18	202
10	17.76	1069	27	30.2	192
11	18.1	4112	28	31.66	429
12	19.5	2685	29	31.82	213
13	19.86	924	30	33.96	166
14	20.56	256	31	35.56	227
15	21.54	1385	32	35.78	158
16	22.08	1326	33	38.04	237
17	22.48	987	34	38.28	771

Tabell 2

	Topp nr.	2 θ	Inten- sitets- forhold	Topp nr.	2 θ	Inten- sitets- forhold
5	1	1 1 . 1 6	10000	1 9	2 3 . 2	599
	2	1 2 . 5 6	3560	2 0	2 3 . 6 2	1187
	3	1 2 . 9 8	2908	2 1	2 6 . 3 2	216
10	4	1 3 . 3 4	254	2 2	2 8 . 0 8	489
	5	1 4 . 3	577	2 3	2 8 . 7 4	289
	6	1 4 . 8 4	901	2 4	2 8 . 9 4	515
	7	1 6 . 9 2	325	2 5	2 9 . 1 2	392
15	8	1 7 . 1 2	476	2 6	2 9 . 3 0	252
	9	1 7 . 4 6	212	2 7	3 0 . 7 8	158
	1 0	1 8 . 6 2	886	2 8	3 0 . 9 8	424
	1 1	1 9 . 0 2	754	2 9	3 1 . 4 8	230
20	1 2	1 9 . 5 2	348	3 0	3 1 . 6 0	175
	1 3	1 9 . 7 2	1440	3 1	3 1 . 6 6	152
	1 4	2 0 . 0 8	4151	3 2	3 2 . 5	189
	1 5	2 0 . 9 4	1632	3 3	3 6 . 0 4	240
	1 6	2 1 . 4 2	1067	3 4	3 7 . 8 2	301
25	1 7	2 2 . 5 6	432			
	1 8	2 2 . 8 6	381			

30 Fra disse resultater finnes det at krystallene syntetisert ved hjelp av de respektive metoder har forskjellige krystallformer. Når egenskapene av disse krystaller sammenlignes med hverandre, finnes det at mengden av metanol som er tilbake i krystallene av den tilsiktede forbindelse fremstilt i henhold

35 til oppfinnelsen, som har vært anvendt som et løsningsmiddel for omkrystallisasjonen, er 50 ppm eller derunder, mens mengdene av etylacetat og heksan som er tilbake i krystallene av de tilsiktede forbindelser fremstilt i henhold til den tidligere kjente metode, som har vært anvendt som

løsningsmidler for omkrystallisasjon, er henholdsvis 1200 ppm og 190 ppm. De siste to verdier er langt utenfor det krav som er etablert av det japanske Welfare Ministry ved at mengden av løsningsmidler tilbake i sluttproduktene ikke skal
5 være mer enn den standard verdi på 50 ppm. Fra det synspunkt at den ovennevnte forbindelse også anvendes som et medikament, kan det vanskelig sies at denne situasjon er gunstig.

10 Videre, når kornstørrelsene av de respektive krystaller sammenlignes med hverandre, finnes det at krystallene oppnådd ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse har ensartet kornstørrelse på 0,2 mm eller mindre, mens krystallene i henhold til den tidligere kjente metode har en
15 ikke-ensartet kornstørrelse på 1 mm eller mer. Av denne grunn er det i samsvar med fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse ikke noe behov for å anvende noe pulverisasjonstrinn ved fremstillingen av preparatene og dette er ytterst fordelaktig.

20

Som beskrevet i det foregående er fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse en utmerket metode for industriell anvendelse, hvor den tilsiktede forbindelse fordelaktig kan syntetiseres ved hjelp av en enkel og sikker
25 prosedyre med høyt utbytte.

Kort beskrivelse av figurene.

Fig. 1 er et diagram som viser IR-spektrum av 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre
30 som er den tilsiktede forbindelse som syntetiseres i samsvar med fremstillingsmetoden i henhold til den foreliggende oppfinnelse. Dette IR-spektrum ble oppnådd ved bruk av Nujol.

Fig. 2 er et diagram som viser IR-spektrum av 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre
35 som ble syntetisert ved hjelp av den tidligere kjente metode. Dette IR-spektrum ble oppnådd ved bruk av Nujol.

Fig. 3 er et diagram som viser den termiske spaltning av angjeldende forbindelse syntetisert i samsvar med produksjonsmetoden i samsvar med oppfinnelsen. Denne forbindelse smelter ved 193°C.

5

Fig. 4 er et diagram som viser den termiske spaltning av angjeldende forbindelse syntetisert i henhold til den tidligere kjente metode. Denne forbindelse smelter ved 233°C.

10

Som det kan sees fra fig. 3 og 4, har den tilsiktede forbindelse syntetisert ved hjelp av syntesemetoden i samsvar med oppfinnelsen egenskaper som er forskjellige fra egenskapene av forbindelsen syntetisert ved hjelp av syntesemetoden kjent fra tidligere.

15

Fig. 5 er et diagram som viser røntgen-diffraksjonsmønster av angjeldende forbindelse syntetisert i henhold til produksjonsmetoden i samsvar med oppfinnelsen (CuK α , 40 KV og 40 mA).

20

Fig. 6 er et diagram som viser røtgenpulver-diffraksjonsmønsteret av den tiltenkte forbindelse syntetisert ved hjelp av produksjonsmetoden kjent fra tidligere (CuK α , 40 KV og 40 mA).

25

Fra fig. 5 og 6 finnes det at de tilsiktede forbindelser oppnådd ved hjelp av de forskjellige syntesemetoder har de respektive distinkte krystallformer.

30

Oppfinnelsen skal ytterligere illustreres ved hjelp av de etterfølgende eksempler.

Eksempler

35

Eksempel 1.1

2,5-diklor-2,5-dimetylheksan

Først ble 48 g (0,328 mol) 2,5-dimetyl-2,5-heksandiol suspendert i 480 ml konsentrert saltsyre og suspensjonen ble kraftig omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter fjernelse

av de utfelte krystaller ved filtrering ble disse krystaller oppløst i 120 ml CH_2Cl_2 . Denne oppløsning ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og deretter inndampet til tørrhet og resulterte i 49,3 g (82 %) av den ovennevnte forbindelse.

5 Smp. 65-66°C.

NMRδ (CDCl_3): 1,63 (12H, s, $\text{CH}_3 \times 4$) og 1,97 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$).

1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyl-6-acetaminonaftalen

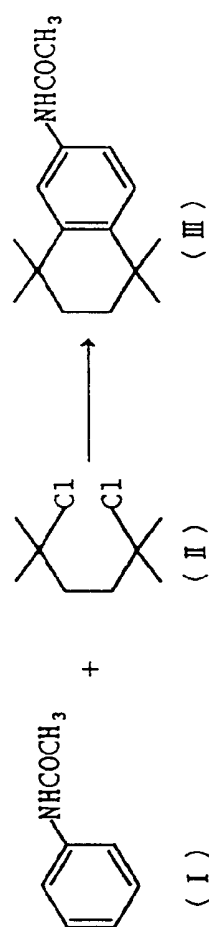
- 10 Først ble 20,28 g (0,15 mol) acetanilid suspendert i 170 ml CH_2Cl_2 . Til denne suspensjon ble det tilsatt 42 g (0,15 x 2,0 mol) AlCl_3 og 48,07 g (0,15 x 1,75 mol) 2,5-diklor-2,5-dimetylheksan i den nevnte rekkefølge ved -15°C og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 2 timer. Reaksjons-
- 15 blandingen ble helt ut i 700 ml isblandet vann. Etter fjernelse av CH_2Cl_2 -laget ble det vandige lag ekstrahert med 100 ml CH_2Cl_2 , deretter ble det resulterende CH_2Cl_2 -lag blandet med det ovennevnte CH_2Cl_2 -lag. Den kombinerte oppløsning ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og deretter
- 20 inndampet til tørrhet og resulterte i 61,4 g rest. Til denne rest ble det tilsatt 110 ml n-heksan og oppløsningen fikk stå over natten i et kjøleskap. Deretter ble 29 g (78 %) av de utfelte krystaller omkrystallisert fra en blanding av etanol og vann og resulterte i 25 g (67 %) av den ovennevnte
- 25 forbindelse med et smeltepunkt på 116° til 118°C.

NMRδ (CDCl_3): 1,27 (12H, s, $\text{CH}_3 \times 4$), 1,68 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$), 2,13 (3H, s, COCH_3), 7,15 - 7,45 (3H, m, aromatisk H) og 7,69 (1H, bred-s, NH).

30 Eksempler 1,2 til 1,14

De samme reaksjoner som beskrevet i eksempel 1,1 ble gjennomført under forskjellige reaksjonsbetingelser og resultatene vist i tabell 3 ble oppnådd som eksempler 1,2 til 1,14.

TABELL 3



Nr.	Utgangs- material (mmol) (I)	Utgangs- material (mmol) (II)	Løs- nings- middel	Tempe- ratur (°C)	Reaksjons- tid (timer)	Katalyse- (mmol) AlCl ₃	Produkt (%) (III)	Gjenvinning av utgangs- material (%) (I)
1-2	1.0	1.0	CS ₂	3	1.0	2.0	70	25
1-3	1.0	0.5	CS ₂	3	1.0	2.0	73	8
1-4	1.0	1.0	C ₂ H ₄ Cl ₂	3	1.5	2.0	57	29
1-5	1.0	1.0	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	1.5	2.0	72	15
1-6	1.0	1.5	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	1.5	2.0	86	6
1-7	1.0	1.5	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	18.0	2.0	59	13
1-8	1.0	1.75	C ₂ H ₄ Cl ₂	-20	4.0	2.0	92	5
1-9	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-15	2.0	2.0	92	1
1-10	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-20	2.8	2.0	93	2
1-11	1.0	2.0	CH ₂ Cl ₂	-20	2.5	2.0	93	2
1-12	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-50	8.0	2.0	50	50
1-13	1.0	1.75	CH ₂ Cl ₂	-30	8.0	2.0	82	17
1-14	1.0	1.75	CHCl ₃	-20	3.0	2.0	81	18

Eksempel 2Metyl-4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzoat

- Først ble 125 g (0,51 mol) 1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetrametyl-6-acetaminonaftalen oppløst i 625 ml CH_2Cl_2 . Til denne oppløsning ble 206 ml dimetylanilin og 116,6 g (0,51 x 1,1 mol) fosforpentaklorid tilsatt i den nevnte rekkefølge ved -25°C under nitrogenatmosfære og blandingen ble omrørt ved den samme temperatur i 1,5 time. Til denne reaksjonsblanding ble det dråpevis tilsatt 2,06 l metanol, hvorefter kjølebadet ble fjernet og omrøring av blandingen ble fortsatt i 2 timer (ved -25°C til romtemperatur). Videre ble denne reaksjonsblanding avkjølt til -25°C og 306 ml dimetylanilin og 101,1 g (1,01 x 0,51 mol) tereftalsyreklorid ble tilsatt dertil i den nevnte rekkefølge. Blandingene ble omrørt ved -20°C til -30°C i 1 time. Etter fullført reaksjon ble reaksjonsblandingene helt ut i 2,6 l avkjølt 1N saltsyre og blandingen ble ekstrahert med 1,3 l CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 -laget ble vasket med 2,6 l 1N saltsyre, 4 l vann, 5 % vandig oppløsning av natriumbikarbonat og 4 l vann i den nevnte rekkefølge. Etter tørking over MgSO_4 ble oppløsningen inndampet til tørrhet. Til denne rest ble det tilsatt 740 ml metanol og blandingen fikk stå over natten og resulterte i 151 g (81 %) av den ovenfor beskrevne forbindelse.
- NMR (CDCl_3) δ : 1,29 (6H, s, CH_3 x 2); 1,31 (6H, s, CH_3 x 2); 1,72 (4H, s, CH_2 x 2); 3,95 (3H, s, COCH_3); 7,29 (1H, d, J = 8 Hz, aromatisk H); 7,46 (1H, d-d, J = 2 og 8 Hz, aromatisk H); 7,64 (1H, d, J = 2 Hz, aromatisk H); 8,00 (2H, d, J = 8 Hz, aromatisk H); og 8,13 (2 H, d, J = 8 Hz, aromatisk H).

Eksempel 34-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzosyre.

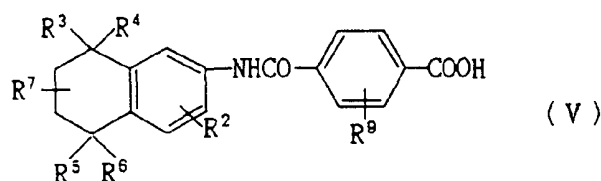
- Først ble 40 g (0,1094 mol) metyl-4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naftyl)karbamoyl]benzoat suspendert i 400 ml metanol. Til denne suspensjon ble tilsatt en oppløsning av 13,1 g (0,1094 x 3 mol) natriumhydroksyd i 200 ml vann og blandingen ble omrørt i 1 time under tilbake-løpskoking. Reaksjonsblandingene ble avkjølt med vann og pH

ble innstilt ved tilsetning av 2N saltsyre hvorved krystaller av den tilsiktede forbindelse ble utfelt. Disse krystaller ble omkrystallisert fra en 1:1 blanding av metanol og vann og ga 35,4 g (92 %) av angjeldende forbindelse i ren form.

- 5 IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1700, 1645, 1610, 1270, 535
NMR (d_6 DMSO) δ : 1,24 (12H, s, $\text{CH}_3 \times 4$); 1,67 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$); 7,30 (1H, d, $J = \text{Hz}$, aromatisk H); 8,08 (4H, s, aromatisk H); og 10,27 (1H, s).

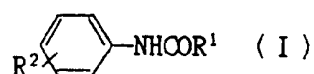
PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et benzosyrederivat med den generelle formel (V):

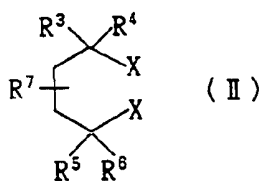


10 hvori R^2 , R^7 og R^9 uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl og R^3 , R^4 , R^5 og R^6 uavhengig er lavere alkyl, k a r a k t e r i s e r t v e d

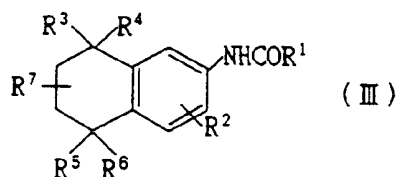
15 (a) acylanilinderivatet med den generelle formel (I):



20 hvori R^1 er lavere alkyl eller aryl og R^2 har den ovennevnte betydning, og 1,4-butyldihalid-derivatet (II):



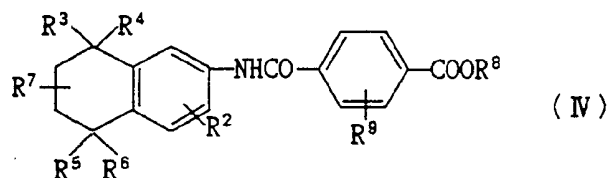
30 hvori R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har den ovennevnte betydning, og X er halogen, underkastes Friedel-Crafts reaksjon til å gi en bisyklisk amidforbindelse med den generelle formel (III):



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har den ovennevnte betydning;

(b) forbindelsen (III) oppnådd i trinn (a) omsettes med et monoestertereftalsyre-halid til å danne en forbindelse med den generelle formel (IV):

5

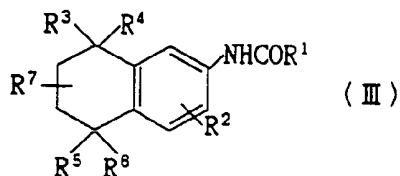


10 hvori R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^9 har den ovennevnte betydning og R^8 er lavere alkyl; og

(c) forbindelsen (IV) oppnådd i trinn (b) underkastes en avestringsreaksjon til å gi forbindelsen med den generelle
15 formel (V).

2. Bisyklisk amidforbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har den generelle
formel (III):

20

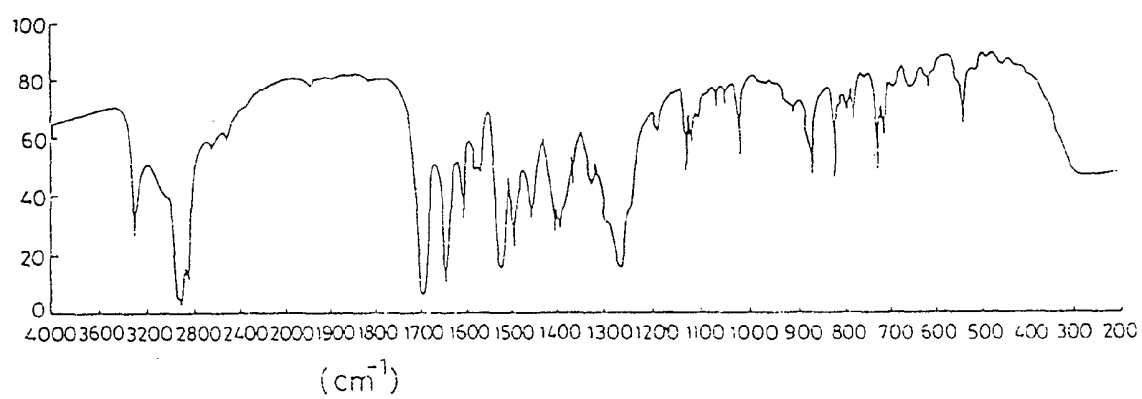


25

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har de i krav 1 angitte betydninger.

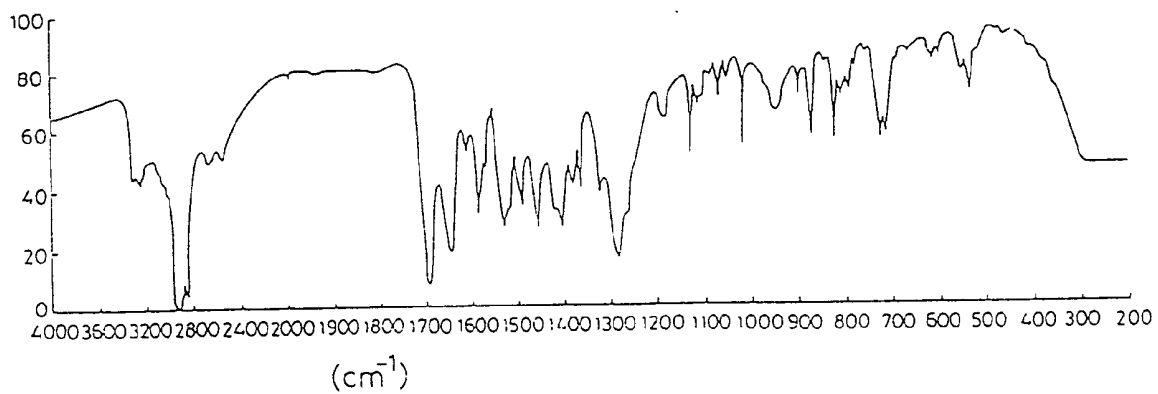
Figur 1

300206



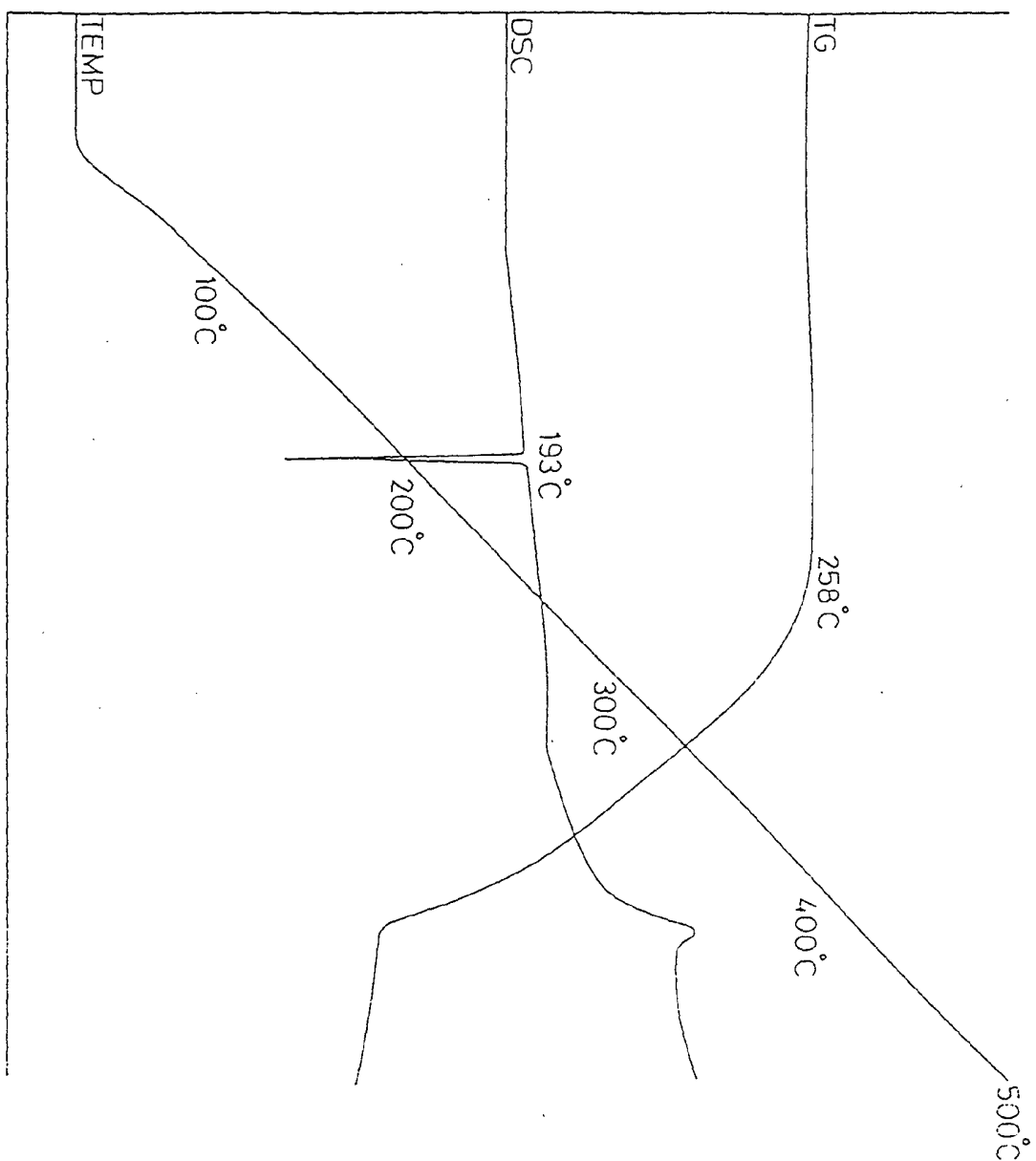
300206

Figur 2



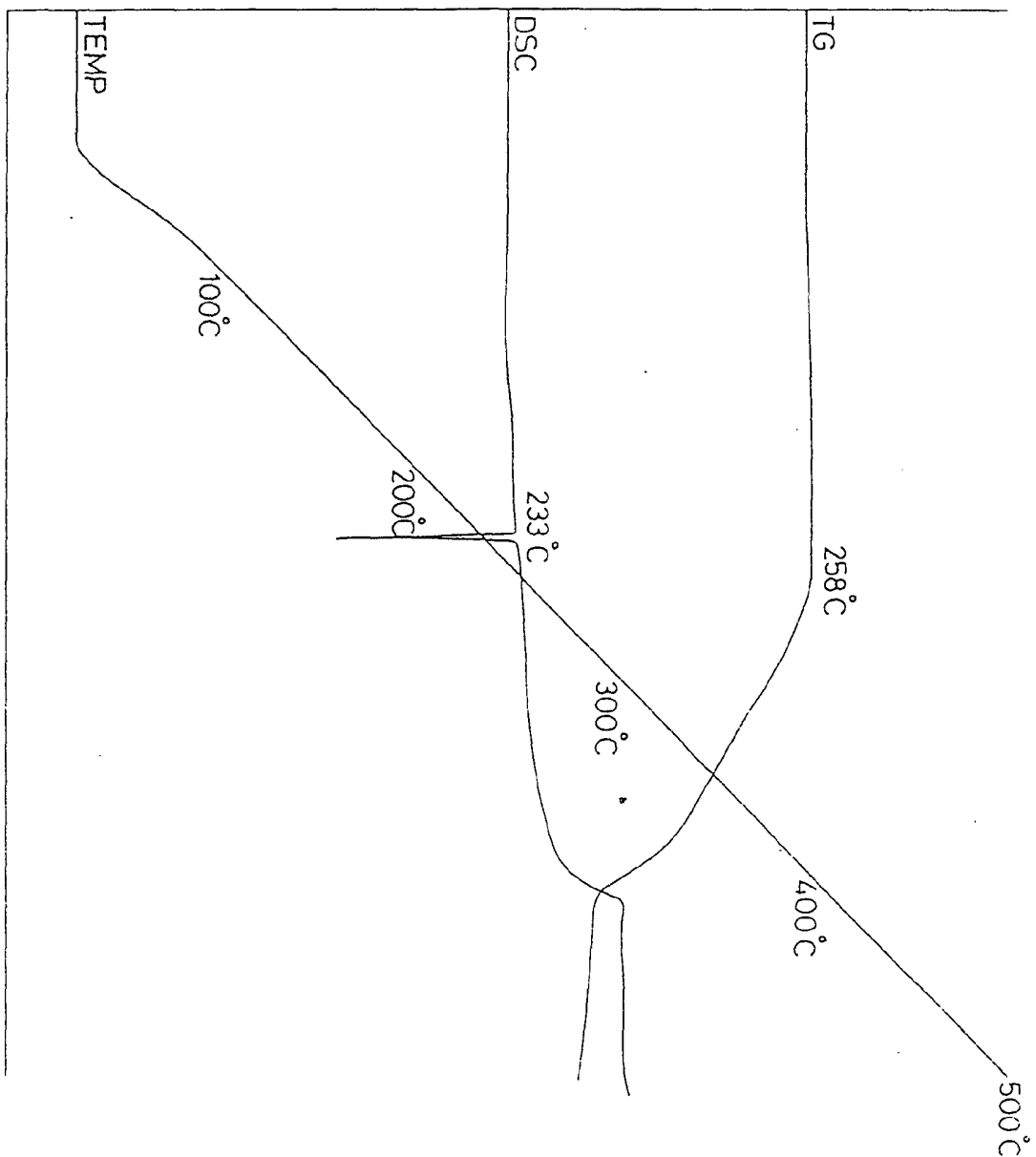
300206

Figur 3



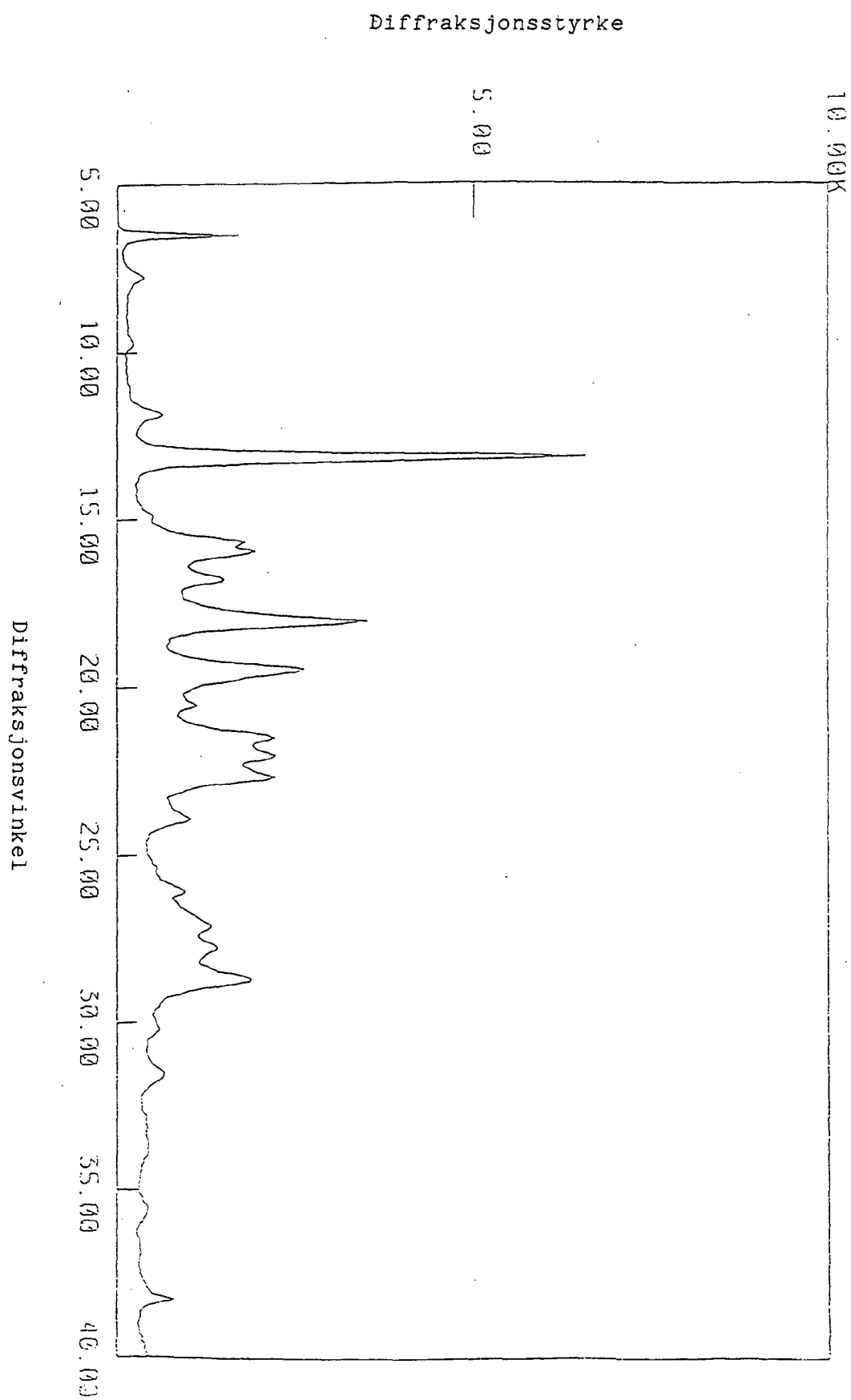
300206

Figur 4



Figur 5

300206



Figur 6

300206

Diffraksjonsstyrke

