

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156642 B

(21) Patentansøgning nr.: 4776/74

(22) Indleveringsdag: 10 sep 1974

(41) Alm. tilgængelig: 12 mar 1975

(44) Fremlagt: 18 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 sep 1973 GB 42550/73

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 49/215
C 07 C 49/223
C 07 C 49/233
C 07 C 49/255

(71) Ansøger: *BEECHAM GROUP LIMITED; Beecham House; Great West Road; Brentford; Middlesex, GB

(72) Opfinder: Anthony William *Lake; GB, Carl John *Rose; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af naphthalenderivater

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 1861/70

DK pat. nr. 145820

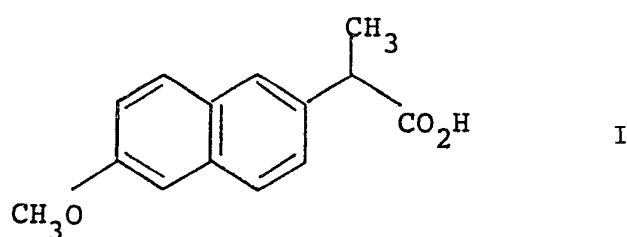
NO freml.skrift nr. 125971

Andre publikationer. Indian Journal of Chemistry, Vol. 11,
marts 1973, s. 214-218

DK 156642 B

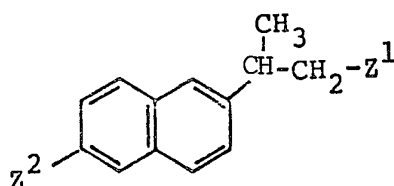
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte naphthalenderivater af den i krav 1's indledning angivne art.

5 Visse naphthalenderivater vides at have værdifuld antiinflammatorisk virkning og at være egnede til anvendelse i behandlingen af forskellige reumatiske og arthritiske tilstande. Et særlig effektivt naphthalenderivat, som har fundet klinisk anvendelse, er naproxen (Naprosyn®), som har formelen I

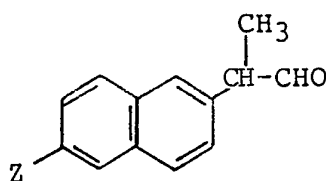


10 Denne forbindelse og visse beslægtede forbindelser er beskrevet i de britiske patentskrifter nr. 1,271,132, 1,274,271, 1,274,272, 1,274,273, 1,291,386, 1,211,134, 1,297,306, 1,276,261, 1,216,882, 1,289,041, 1,321,347 og 1,296,493. Denne farmakologiske virkning af sådanne forbindelser er også beskrevet i *J. Med. Chem.*, 13, 203
 15 (1970) og *J. Pharm. Exp. Thera.*, 179, 114 (1971).

Bslægtede forbindelser med antiinflammatorisk virkning er de i norsk fremlæggelsesskrift nr. 125.971 beskrevne forbindelser



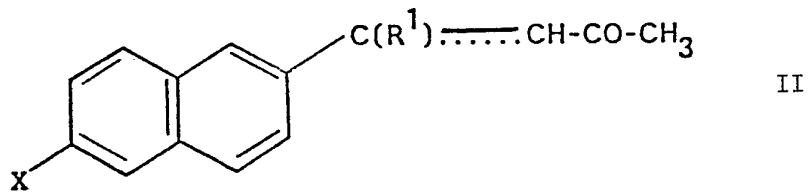
(hvor Z^1 er hydroxy eller acetoxy, og Z^2 er CH_3O , CH_3 eller CH_3S) og de i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1861/70 beskrevne
 20 forbindelser



(hvor Z betegner methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, trifluormethyl, vinyl, ethynyl, fluor, chlor, methoxy, methoxymethoxy, difluor-methoxy, methylthio, methoxymethylthio eller difluormethylthio).

Uheldigvis kan forbindelsen med formlen I fremkalde alvorlig irrita-
 5 tion i fordøjelseskanalen hos nogle patienter ved doser, som ikke i
 særlig grad overskrider den terapeutiske dosis.

Det har nu vist sig, at andre naphthalenderivater har god antiinflam-
 matorisk virkning, samtidig med at de har forbedrede terapeutiske
 forhold med hensyn til gastro-intestinal irritation. Det er sådanne
 10 forbindelser, som har den almene formel II

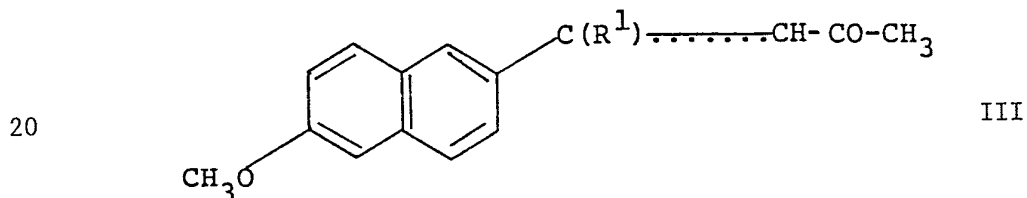


hvor X betegner chlor, brom, methoxy eller alkyl med 1-4 carbonato-
 mer, R¹ betegner hydrogen eller methyl, og den stiplede linie be-
 15 tegner en yderligere binding eller hydrogen på hver af de forbundne
 carbonatomer.

I sådanne forbindelser er X især en methoxygruppe.

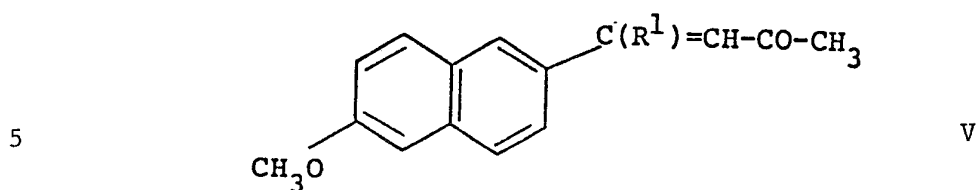
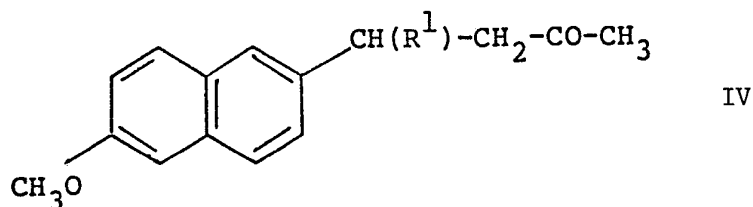
I sådanne forbindelser er R¹ hensigtsmæssigt hydrogen.

Således er særlig velegnede forbindelser med formlen II sådanne, som
 har den almene formel III



hvor R¹ og den stiplede linie har den i forbindelse med formlen II
 anførte betydning.

Af det foregående kan udledes, at foretrukne grupper af forbindelser, som ligger inden for den almene formel III, er sådanne, som har de almene formlen IV og V



hvor R^1 betegner hydrogen eller methyl.

Forbindelser med formelen II, hvor R^1 ikke er hydrogen, har tendens til at have estrogene virkninger ved store doser, hvorimod sådanne, hvor R^1 er hydrogen, er mindre tilbøjelige til at vise sådanne virkninger. Foretrukne forbindelser er

4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on og
4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)but-3-en-2-on.

De to anførte forbindelser og analoge dertil, i hvilke α -carbonatomet bærer en methylsubstituent, har udpræget antiinflammatorisk virkning, når de afprøves i en dosis på 100 mg/kg/dag ved den rotte-caragee-nin-antiinflammatoriske test, men irriterer ikke maven ved en tre gange så stor dosis.

4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on (A) og 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)but-3-en-2-on (B) har et gunstigere terapeutisk forhold (antiinflammatorisk virkning i forhold til gastrisk irritation) end naproxen. Den antiinflammatoriske virkning (ID_{25}) blev ved grafisk aflæsning bestemt som en dosis, der fremkaldte 25% inhibering, medens gastrisk irritation (GTD_{50}) blev bestemt ved den af Hitchens, J. T. et al., *Pharmacologists*, 9, 1969, s. 242, angivne metode. Resultaterne er udtrykt som terapeutisk forhold.

	Naproxen	A	B
	$\frac{GTD_{50}}{ID_{25}}$	1,95	$\frac{>18,18}{>23,4}$

Ved afprøvning af 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on (A) og 4-(6'-chlor-2'-naphthyl)butan-2-on (C) i et forsøg med carrageenin-induceret ødem (antiinflammatorisk virkning) og med gastrisk irritation på rotter, der havde fastet natten over, blev der opnået nedenstående resultater udtrykt som henholdsvis ED_{50} (mg/kg, peroralt) og GTD_{50} (mg/kg, peroralt), hvorhos GTD_{50} -værdien blev beregnet ved Litchfield og Wilcoxans metode. Resultaterne er sammenlignet med de med naproxen opnåede resultater.

15	Forbindelse	Antiinflammatorisk virkning, ED_{50}	Gastrisk irritation, GTD_{50}	$\frac{GTD_{50}}{ED_{50}}$
20	A	12,0	255	21,25
	C	35,0	172	4,9
	Naproxen	2,5	7,0	2,8

Den ovenfor nævnte forbindelse (A) (Nabumetone) og det nærmest liggende aldehyd, 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propanal, er blevet sammenlignet direkte, dels for antiinflammatorisk virkning mod carrageenin-induceret ødem på rottepoter og dels for gastrisk irritation.

Ved carrageenin-forsøget fik rotterne 0,5% carrageenin i saltvand injiceret i højre bagpote, og det derved fremkaldte ødem blev målt 3 timer senere. Bortset fra kontroldyrene fik rotterne peroralt administreret testforbindelserne i forskellige doser i 0,7% methylcellulose, som det fremgår af nedenstående tabel, hvor det fremkaldte ødem og den af testforbindelserne bevirkede inhibering er angivet.

Ødem fremkaldt af carrageenin

			Ødem ± s.e.	% Inhibering
	A)	Methylcellulose	58,6 ± 2,7 ***	-
5	B)	Nabumetone 45 mg/kg	35,6 ± 1,4 **	39
	C)	" 15 mg/kg	42,8 ± 3,8	27
	D)	" 5 mg/kg	55,8 ± 2,2 ***	5
10	E)	Aldehyd 18 mg/kg	32,7 ± 2,7 ***	44
	F)	" 6 mg/kg	40,6 ± 2,9	31
	G)	" 2 mg/kg	51,4 ± 2,9	12 (n=8)

**) p < 0,01

15 ***) p < 0,001

ED₂₅ Nabumetone = 16,6 mg/kg
 Aldehyd = 4,5 mg/kg
 Styrkeforhold = 3,7

20 Til bedømmelse af den gastriske irritation blev rotterne sultet i 18 timer før testen. Forbindelserne blev indgivet oralt. 4 timer senere blev dyrene dræbt, og mavesækken blev vasket med 0,9% saltvand og spændt ud. Blødende erosioner i slimhinden blev bedømt ved en skala, hvis værdier var proportionale med det eroderede areal. De administrerede mængder og de målte værdier fremgår af nedenstående tabel.

Gastrisk irritation

		Andel af rotterne med gastriske erosioner	Gennemsnits- points for erosion	
5	Nabumetone	320 mg/kg	2/8	0,4
	"	160 "	1/8	0,1
	"	80 "	0/8	0
	Aldehyd	80 "	5/8	2,3
10	"	40 "	4/8	1,8
	"	20 "	3/8	1,3
	Methylcellulose	-	0/6	0

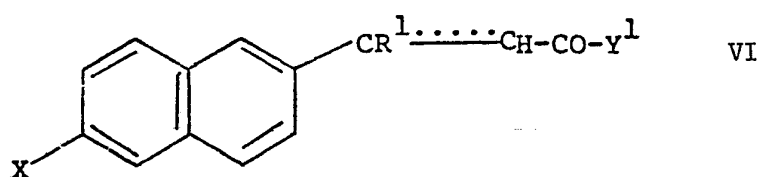
Det fremgår af ovenstående resultater, at aldehydet i en mængde på 20 mg/kg virker kraftigere irriterende end Nabumetone i en mængde på 320 mg/kg (styrkeforhold > 16).

Det kan af de to ovenfor beskrevne sammenligningsforsøg konkluderes, at Nabumetone har et klart bedre terapeutisk forhold end den nærmestliggende, kendte forbindelse.

Forbindelserne med formlerne II-V kan formuleres til antiinflammatoriske og/eller analgetiske præparater, som er egnede til oral administration til mennesker. Sådanne præparater kan foreligge i en hvilken som helst sædvanlig form, fx som tabletter eller kapsler.

Forbindelserne med formlen II er hidtil ukendte, og fremgangsmåden til fremstilling deraf er ejendommelig ved, at

a) forbindelser med den almene formel VI

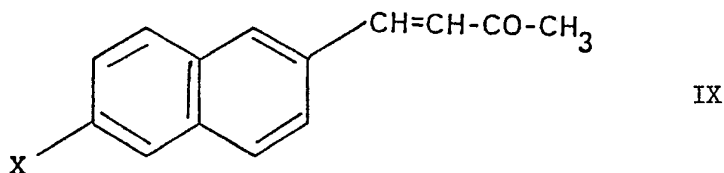


linie har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et methylmetalderivat med den almene formel VII



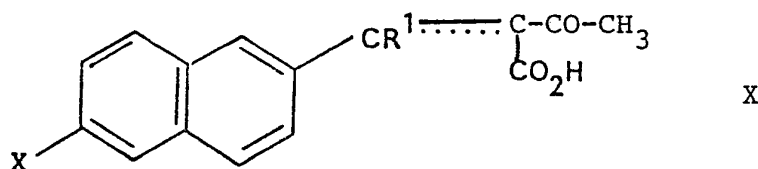
hvor Y^2 er et metal, eller med $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$, eller

- 5 b) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbeltbindingen ikke forekommer, og hvor R^1 er hydrogen, forbindelser med den almene formel IX



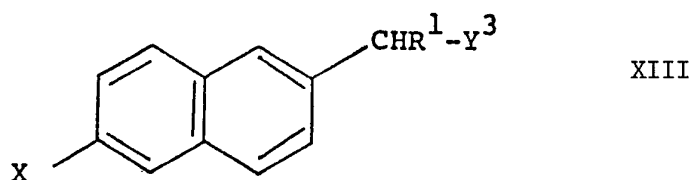
hvor X har den ovenfor angivne betydning, reduceres, eller

- 10 c) forbindelser med den almene formel X



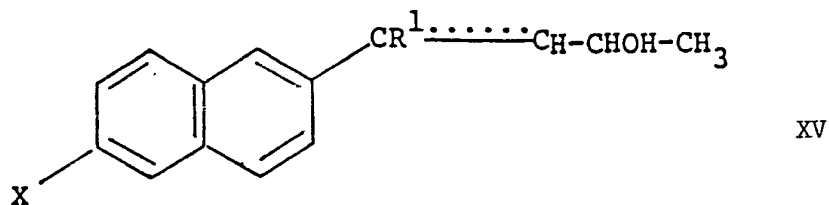
hvor X, R^1 og den stiplede linie har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf decarboxyleres, eller

- 15 d) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbeltbindingen ikke forekommer, forbindelser med den almene formel XIII



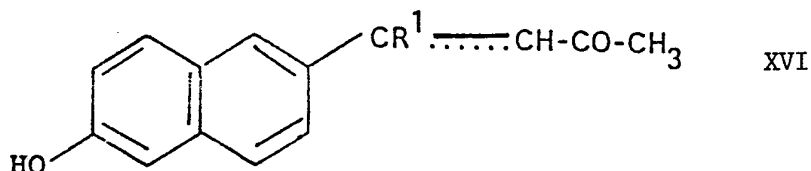
hvor Y^3 betegner en udskiftelig enhed, især chlor, brom eller iod, og X og R^1 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en anion, der er afledt af acetylacetone, eller

e) forbindelser med den almene formel XV



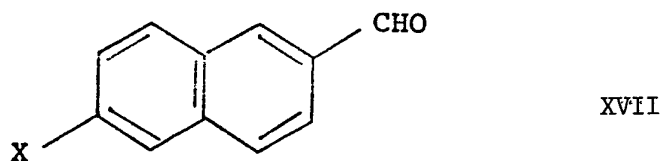
hvor X, R¹ og den stiplede linje har den ovenfor anførte betydning, oxideres, eller

5 f) til fremstilling af forbindelser med formelen II, hvor X betegner OCH₃, forbindelser med den almene formel XVI

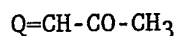


hvor R¹ og den stiplede linie har den ovenfor anførte betydning, methyleres, eller

10 g) til fremstilling af forbindelser med formelen II, hvor dobbeltbindingen forekommer, og R¹ er hydrogen, forbindelser med den almene formel XVII

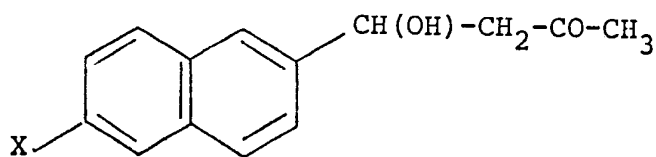


15 hvor X har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et Wittig-reagens med formelen



hvor Q betegner et trisubstitueret phosphoratom, eller

20 h) til fremstilling af forbindelser med formelen II, hvor dobbeltbindingen forekommer, og R¹ er hydrogen, forbindelser med den almene formel XVIII



hvor X har den ovenfor anførte betydning, dehydratiseres.

Med hensyn til fremgangsmådevariant a):

Den sædvanlige og foretrukne forbindelse med formlen VII er methyl-
5 lithium, LiCH_3 .

Som det er almindeligt ved kædeforlængelsesreaktioner, hvor der
anvendes alkylmetalderivater, udføres omsætningen fortrinsvis i et
inert, aprot opløsningsmiddel ved lav temperatur og fortrinsvis under
en inert atmosfære. Fx kan omsætningen udføres ved en temperatur på
10 under- 40°C i tør diethylether.

Normalt sættes cupriodid til reaktionsblandingen, således at det
pågældende alkyleringsmiddel er $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$.

Med hensyn til fremgangsmådevariant b):

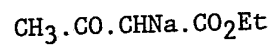
Reduktionen kan udføres ved hydrogenering i nærværelse af en over-
15 gangsmetalkatalysator såsom palladium/kul. Omsætningen kan udføres
ved en hvilken som helst passende ikke-ekstrem temperatur, men der
foretrækkes stuetemperatur. Omsætningen udføres normalt i et inert
organisk opløsningsmiddel såsom ethylacetat eller ethanol under
anvendelse af atmosfæretryk eller et let overtryk af hydrogen.

20 Reduktion med et complext metalhydrid såsom LiAlH_4 under sædvanlige
reaktionsbetingelser for olefinisk reduktion af en α - β -umättet keton
kan også anvendes, men er undertiden mindre foretrukket, da reduktion
af carbonylgruppen kan føre til uønskede produkter.

Med hensyn til fremgangsmådevariant c):

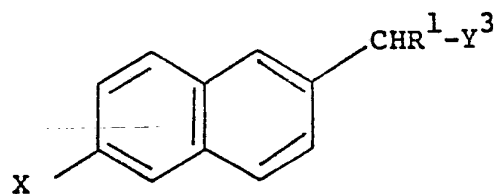
25 Decarboxylering kan udføres på sædvanlig måde for β -ketosyrer, fx ved
opvarmning, eventuelt i et surt miljø.

Syrer med formelen X er hidtil ukendte og kan fremstilles ved hydrolyse af deres ethylestere, som på deres side kan fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formelen XIX



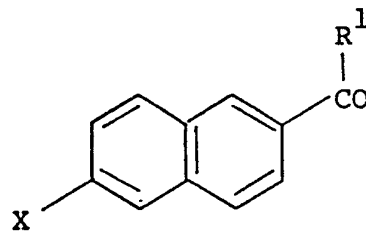
XIX

5 med forbindelser med den almene formel XIII



XIII

hvor Y³ betegner en udskiftelig enhed, og X og R¹ har den ovenfor anførte betydning eller med forbindelser med den almene formel XX



XX

10 hvor X og R¹ har den ovenfor anførte betydning, efterfulgt af dehydratisering. Sådanne omsætninger foregår under sædvanlige betingelser.

Med hensyn til fremgangsmådevariant d):

15 Dannelsen af en anion, der er afledt af acetylacetone, kan finde sted før indføringen af forbindelser med formelen XIII eller *in situ*. Omsætningen udføres normalt i et aprot opløsningsmiddel såsom ethylacetat. Alle ikke-ekstreme temperaturer kan anvendes, men generelt foretrækkes stuetemperatur eller forhøjet temperatur, fx temperaturer på mellem 20 og 120°C. Omsætningen kan kræve lang tid til at fuld-

20 endes. Hvis anionen dannes *in situ*, skal der være mindst ét ækvivalent af en ikke-nucleofil base til stede, fx natriumhydrid, natriumcarbonat eller kaliumcarbonat.

Med hensyn til fremgangsmådevariant e):

Generelt kan der anvendes en hvilken som helst sædvanlig mild oxidativ metode, som vides at oxidere sekundære alkoholer til dannelse af ketoner. Sådanne reaktioner foretages under sædvanlige betingelser.

5 Med hensyn til fremgangsmådevariant f):

Omsætning af forbindelser med formlen XVI med methyleringsmidler foregår fortrinsvis under sædvanlige betingelser. Egnede methyleringsmidler er fx methylbromid, methyliodid, dimethylsulfat, methylmethansulfonat, methyl-p-toluensulfonat og diazomethan. Undtagen til
10 omsætning med diazomethan foreligger forbindelsen med formlen XVI fortrinsvis i form af anionen, eller der er mindst ét ækvivalent af en ikke-nucleofil base til stede. Sådanne omsætninger kan generelt finde sted under betingelser, hvorved phenol omdannes til anisol.

Med hensyn til fremgangsmådevariant g):

15 Sådanne omsætninger finder normalt sted i et inert organisk opløsningsmiddel. Egnede grupper Q, som almindeligvis giver acceptable udbytter, er $(C_6H_5)_3P$, $(CH_3)_3P$ og $(C_2H_5)_3P$. Disse omsætninger kan være utilfredsstillende.

Med hensyn til fremgangsmådevariant h):

20 Udgangsforbindelsen med formlen XVIII kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen XVII med acetone i alkalisk miljø, og dehydratiseringen af den dannede forbindelse finder sted spontant, fx under indflydelse af varme eller en dehydratiseringskatalysator såsom en syre. Sådanne omsætninger går meget let.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler, idet fremstillingen af nogle udgangsmaterialer er beskrevet i eksempel 1-4.

EKSEMPEL 1

Ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-butenat

10,8 g natriumhydrid (60%'s dispersion i mineralolie) vaskes tre gange med cyclohexan og blæses tørt med en nitrogenstrøm. 150 ml tørt
5 1,2-dimethoxyethan tilsættes, og opslæmningen omrøres ved stuetemperatur. 54 g triethylphosphonoacetat tilsættes dråbevis, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time under nitrogenatmosfære. En opløsning af 30 g 2-acetyl-6-methoxynaphthalen i 300 ml 1,2-dimethoxyethan lades løbe til, og opløsningen koges under tilbagesvaling
10 natten over under nitrogenatmosfære.

Reaktionsblandingen fortyndes med vand, syrnes og ekstraheres med ether. Etherfasen vaskes med natriumcarbonatopløsning og med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-butenat i form af et gult fast
15 stof i kvantitativt udbytte. Produktet vises ved NMR-spektrometri at være overvejende trans-isomeren.

NMR-Spektrum: Trans-vinylisk proton $3,69\tau$, cis-vinylisk proton $4,0\tau$.
-CO₂CH₂CH₃: Triplet (3 protoner) ved $8,62\tau$,
20 J = 11,5 cps.
kvart (2 protoner) ved $5,71\tau$,
J = 11,5 cps.
-CH₃: To toppe meget tæt ved hinanden ved $-7,28\tau$,
svarende til i alt 3 protoner.
25 IR-Spektrum: Carbonylabsorption ved 1708 cm^{-1} .

EKSEMPEL 2

Ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butyrat

24 g ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-butenat optages i 100 ml ethylacetat, og der tilsættes 2,4 g 10%'s palladium/kul. Blandingen
30 hydrogeneres ved stuetemperatur og et tryk på $3,5\text{ kg/cm}^2$ i to timer.

Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes, hvorved der fås ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butyrat i form af et farveløst fast stof i kvantitativt udbytte.

- IR-Spektrum: Mættet estercarbonylabsorption ved 1730 cm^{-1} .
5 NMR-Spektrum: $\text{CH}_3\text{-CH}$: 3 proton dublet ved $8,68\tau$,
 $J = 11\text{ cps}$.

Fravær af vinyliske protoner.

EKSEMPEL 3

3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)smørsyre

- 10 14,4 g ethyl-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butyrat optages i 300 ml methanol og 150 ml 10%'s natriumhydroxidopløsning, og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med vand og ekstraheres med ethylacetat. Den vandige fase syrnes og ekstraheres med ethylacetat. Den sure ekstrakt vaskes med vand,
15 tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås 11,9 g (92% af det teoretiske) 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)smørsyre i form af et hvidt fast stof med smeltepunkt $126\text{-}129^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum: Carbonylabsorption ved 1700 cm^{-1} .

EKSEMPEL 4

20 Trans-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)crotonsyre

- 27,4 g ethyl-trans-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-butenat optages i 600 ml methanol og 300 ml 10%'s natriumhydroxidopløsning, og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Natriumsaltet af det ønskede syreprodukt udkrystalliserer og frafiltreres. Filtratet
25 ekstraheres med ethylacetat, og den vandige fase fraskilles.

Natriumsaltet af syren suspenderes i den vandige fase, og blandingen syrnes. Der tilsættes ethylacetat, og blandingen opvarmes, indtil alt det faste stof er opløst. Ethylacetatfasen fraskilles, vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås 20,7 g af et lysegult fast stof. Produktet omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved der fås 15,9 g (67,8% af det teoretiske) trans-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)crotonsyre i form af et farveløst fast stof med smeltepunkt 195-204°C.

IR-Spektrum (Nujol): Carbonylabsorption ved 1680 cm^{-1} .

10 EKSEMPEL 5

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)pentan-2-on

8,15 ml thionylchlorid sættes dråbevis til en opløsning af 19,0 g 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)smørsyre i 200 ml tørt benzen, og blandingen koges forsigtigt under tilbagesvaling natten over. Opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås det rå syrechlorid i form af en brun olie.

253 ml methyllithium (2,18M i ether) fortyndes til 2 liter med tør ether, afkøles til 0°C og omrøres under nitrogenatmosfære. 48,6 g cuproiodid tilsættes, og omrøringen fortsættes i 10 minutter. Blandingen afkøles til -70°C, og en opløsning af det rå syrechlorid i 250 ml ether lades løbe til. Blandingen omrøres under nitrogenatmosfære ved -70°C i 15 minutter. 350 ml methanol tilsættes for at standse omsætningen, og blandingen fortyndes med vand og syrnes. Der tilsættes kiselgur som filtreringshjælp, og reaktionsblandingen filtreres gennem en pude af kiselgur. Etherfasen vaskes med natriumcarbonatopløsning og vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås en brun olie. Produktet renses ved kort kolonnechromatografi, hvorved der fås 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)pentan-2-on i form af en bleggul olie, som ved henstand størkner langsomt. Udbytte 10,7 g, hvilket svarer til 57% af det teoretiske.

IR-Spektrum: Carbonylabsorption ved 1705 cm^{-1} .

NMR-Spektrum: $\text{CH}_3\text{CO-}$: 3 proton singlet ved 8,01 τ
 $\text{CH}_3\text{-CH-}$: 3 proton dublet ved 8,72 τ ,
J = 11 cps.

EKSEMPEL 6

5 Trans-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)pent-3-en-2-on

8,15 ml thionylchlorid sættes dråbevis til en opløsning af 14,0 g trans-3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)crotonsyre i 140 ml tørt benzen, og blandingen koges forsigtigt under tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås det rå syrechlorid i form af en
10 brun olie.

173,3 ml methyllithium (2,1 M i ether) fortyndes til 1200 ml med tør ether, afkøles til 0°C og omrøres under nitrogenatmosfære. 34,75 g cuproiodid tilsættes, og omrøringen fortsættes i 10 minutter. Blandingen afkøles til -70°C, og en opløsning af det rå syrechlorid i
15 150 ml ether lades løbe til. Blandingen omrøres under nitrogenatmosfære ved -70°C i 15 minutter. 150 ml methanol tilsættes for at standse reaktionen, og blandingen fortyndes med vand og syrnes. Der tilsættes kiselgur for at hjælpe filtreringen, og reaktionsblandingen filtreres gennem en pude af kiselgur. Etherfasen vaskes med natrium-
20 carbonatopløsning og med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås et gult fast stof. Produktet renses ved chromatografi på en kort søjle, og ved omkrystallisation af petroleumseter med et kogeinterval på 60-80°C fås 11,5 g (82,8% af det teoretiske) trans-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)pent-3-en-2-on i form af et
25 lysegult fast stof med smeltepunkt 98-101°C.

IR-Spektrum (Nujol): Carbonylabsorption ved 1680 cm^{-1} .

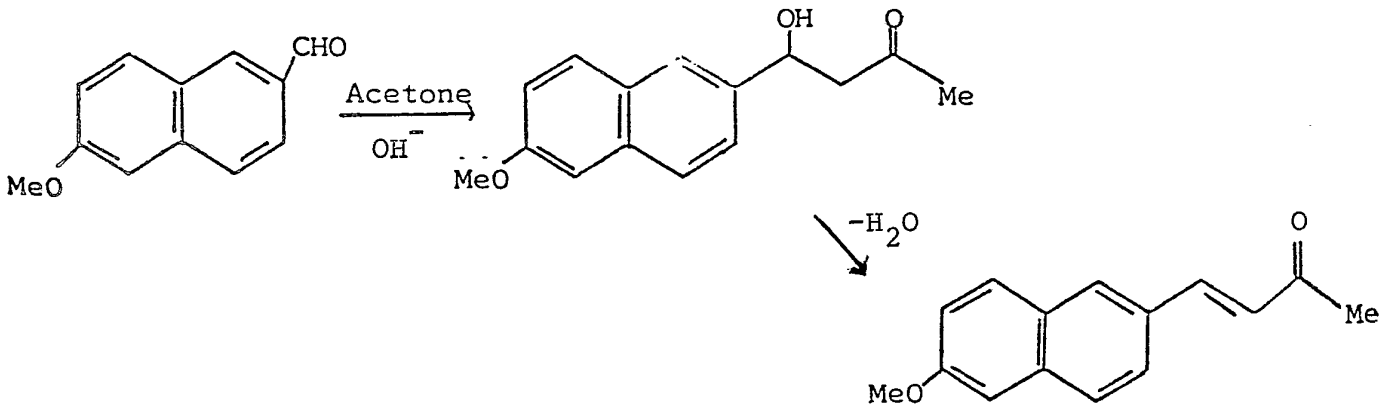
NMR-Spektrum: Vinylisk proton singlet ved 3,30

$\text{CH}_3\text{CO-}$: 3 proton singlet ved 7,30.

EKSEMPEL 7

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3-buten-2-on

Ved denne fremgangsmådevariant indtræder en spontan dehydratisering, som kan illustreres ved følgende reaktionsskema



- 5 30 g 6-methoxy-2-naphthaldehyd omrøres i 500 ml acetone med 10 ml
 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning i 3 timer. Opløsningen syrnes
 og ekstraheres med ether. Etheropløsningen tørres over magnesium-
 sulfat og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås 30 g af et
 fast stof. Dette urene materiale renses på en silicagelsøjle under
 10 anvendelse af benzen som elueringsmiddel, hvorved der fås 15 g 4-(6'-
 methoxy-2'-naphthyl)-3-buten-2-on med et smeltepunkt på 120°C.

EKSEMPEL 8

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on

- 32 g 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-3-buten-2-on i 500 ml ethylacetat
 15 rystes ved stuetemperatur over 3 g 10%'s palladium/kul under hydrogen
 ved atmosfæretryk, indtil der ikke optages yderligere hydrogen,
 hvorved der fås 22,5 g 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on med
 smeltepunkt 78,5°C.

EKSEMPEL 9

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on

En blanding af 0,1 mol 6-methoxy-2-brommethyl-naphthalen, 0,1 mol acetylacetone og 0,1 mol kaliumcarbonat i 125 ml ethanol koges under
5 tilbagesvaling i 16 timer. Ethanolet afdampes under reduceret tryk, og remanensen rystes med 400 ml vand/ether-blanding i forholdet 1:1. Etherfasen tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved der fås en klar olie, som efter rensning giver 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on.

10 EKSEMPEL 10

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on

0,45 mol 3-ethoxycarbonyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on i ethanol (totalrumfang 1200 ml) og 470 ml 5N HCl koges under tilbage-
15 svaling i 7 timer, hvorefter tyndtlagschromatografi viser fuldstændig omsætning. Ethanolet afdampes under reduceret tryk, hvorved der udskilles et hudfarvet fast stof. Dette opløses i 1,0 liter ethylacetat, og den vandige syrefase fraskilles og vaskes med yderligere 100 ml ethylacetat. De sammenhældte organiske opløsninger vaskes med
20 mættet natriumhydrogencarbonatopløsning til pH-værdi 8 (800 ml i flere portioner) og vand og tørres over natriumsulfat.

Ved afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk fås 103,6 g (101% af det teoretiske) lysebrunt farvet fedt, fast stof, som ifølge glc indeholder 70% af titelforbindelsen.

Ved krystallisation af 588 ml 80% ethanol/H₂O med påfølgende afkøling
25 fås 56,0 g (54,6% af det teoretiske) cremefarvede mikrokrystaller af titelforbindelsen, smeltepunkt 78,5-79,5°C med 96%'s renhed ifølge glc.

Ved afdampning af opløsningsmidlet og krystallisation af den mørke remanens (46,6 g) af 70 ml ethanol under afkøling fås yderligere

9,2 g (9,0% af det teoretiske) krystaller af titelforbindelsen, smeltepunkt 78-79,5°C, som ifølge glc har 94%'s renhed.

Stoffet krystalliseres igen af 275 ml ethanol under afkøling, hvorved der fås 55,9 g (54,5% af det teoretiske) af titelforbindelsen, smeltepunkt 80,5-81°C, i form af blege cremefarvede mikronåle, som ifølge glc har en renhed på 97,7%. NMR-Spektrum stemmer overens med strukturen.

EKSEMPEL 11

10 Fremstilling af 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on ved oxidation af en alkohol

500 mg 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-ol i 100 ml acetone oxideres under anvendelse af CrO₃ i vand/svovlsyre (Fieser and Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, bind 1, s. 142). Oxidationsmidlet tilsættes dråbevis, indtil den orange farve ikke forsvinder mere. Ved 15 tyndtlagschromatografi (silicagelplader/toluen) vises, at reaktionen er fuldstændig. Ved filtrering af opløsningen, afdampning af opløsningsmidlet og krystallisation af remanensen af ethanol/vand fås 330 mg 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on, smeltepunkt 79°C.

EKSEMPEL 12

20 Fremstilling af 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on ved methylering af en naphthol

4,35 g 4-(6'-hydroxy-2'-naphthyl)butan-2-on koges under tilbagesvaling i 100 ml methanol og 30 ml koncentreret svovlsyre i 3 timer. Blandingen hældes ud i 500 ml vand og filtreres, hvorved der fås 25 3,7 g af et lysebrunt fast stof, smeltepunkt 65°C. Dette omkrystalliseres af ethanol/vand, hvorved der fås 2,15 g 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on, smeltepunkt 75,5°C.

EKSEMPEL 13

1,5 g 6-methoxy-2-naphthaldehyd, 4 g triphenylacetylphosphin og 200 ml tetrahydrofuran koges under tilbagesvaling i 120 timer. 100 ml 5N HCl sættes til blandingen efterfulgt af 200 ml ethylacetat. Den organiske fase fraskilles, den vandige fase ekstraheres to gange med hver gang 200 ml ethylacetat, og de samlede organiske faser vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes, hvorved der fås et lysebrunt fast stof.

Det faste stof chromatograferes på en silicagelkolonne under anvendelse af benzen som elueringsmiddel, hvorved der fås 400 mg af aldehydet og 1,15 g 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)but-3-en-2-on, som efter krystallisation af petroleumsether (kogeinterval 80-100°C) smelter ved 120°C.

EKSEMPEL 14

15 4-(6'-Chlor-2'-naphthyl)pentan-2-on

8,0 g 3-(6'-chlor-2'-naphthyl)butansyre koges under tilbagesvaling natten over i 250 ml tørt toluen indeholdende 4,0 ml thionylchlorid. Toluenet afdampes, hvorved der fås 7,7 g råt syrechlorid i form af en brun olie.

20 Omsætning af syrechloridet med methyllithium/cupriodid under i de eksempel 5 beskrevne betingelser efterfulgt af omkrystallisation af ether/pentan giver 2,0 g rent 4-(6'-chlor-2'-naphthyl)pentan-2-on, smeltepunkt 52-54°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): δ = 7,9-7,15 (m, 6H); 3,36 (m, 1H); 2,66 (d, J=6Hz, 1H), 2,64 (d, J=8Hz, 1H); 1,95 (s, 3H) og 2,29 (d, J=7Hz, 3H).

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

43,2 g triethylphosphonoacetat sættes ved stuetemperatur i løbet af 1

time til en suspension af 6,48 g natriumhydrid i tørt dimethoxyethan under nitrogenatmosfære og omrøres i yderligere 1 time.

24,1 g 2-acetyl-6-chlor-naphthalen i 200 ml tørt dimethoxyethan lades løbe til, og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling natten
5 over. Blandingen fortyndes med 500 ml vand, syrnes med 5N saltsyre og ekstraheres med ether. De etheriske ekstrakter vaskes med 1N natriumcarbonatopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes. Den rå ester chromatograferes på siliciumdioxid under anvendelse af chloroform som eluant, hvorved der fås 16,54 g 3-(6'-chlor-2'-naphthyl)but-
10 2-ensyre-ethylester.

16,54 g af denne ester hydrogeneres i ethylacetat under anvendelse af 3,00 g 10%'s palladium/kul som katalysator, hvorved der fås 16,0 g 3-(6'-chlor-2'-naphthyl)butansyre-ethylester.

16,0 g af denne mattede ester hydrolyseres ved kogning under tilba-
15 gesvaling natten over i 300 ml methanol indeholdende 4,00 g natriumhydroxid og 10 ml vand. Reaktionsblandingen fortyndes med vand og ekstraheres med ethylacetat. Den vandige fase syrnes med koncentreret saltsyre, ekstraheres med ethylacetat, og den organiske ekstrakt tørres over natriumsulfat og koncentreres. Omkrystallisation af
20 råproduktet af ethanol giver 10,0 g 3-(6'-chlor-2'-naphthyl)butansyre, smeltepunkt 109-110°C.

EKSEMPEL 15

4-(6'-methyl-2'-naphthyl)butan-2-on

En blanding af 78 g 2-brommethyl-6-methylnaphthalen, 15 g acetyl-
25 acetone og 21 g kaliumcarbonat i 500 ml ethanol koges under tilbagesvaling i 48 timer. Blandingen lades afkøle og filtreres, og opløsningsmidlet fjernes ved inddampning på rotationsfordamper. Til det vundne materiale sættes 500 ml ether og 200 ml vand. Efter rystning fraskilles og tørres etherfasen, og opløsningsmidlet fjernes på
30 rotationsfordamper. Den resulterende rå olie chromatograferes på aluminiumoxid under anvendelse af petroleumsether (kogeinterval 40-

60°C), hvorved der fås 10 g rent 4-(6'-methyl-2'-naphthyl)butan-2-on, smeltepunkt 55-57°C.

Mellemproduktet fremstilles ved omsætning af 38 g brom og 82 g 2,6-dimethylnaphthalen i løbet af 3 timer i en under tilbagesvaling
5 kogende opløsning i 200 ml carbontetrachlorid indeholdende nogle iodkrystaller.

EKSEMPEL 16

4-(6'-Methyl-2'-naphthyl)but-3-en-2-on

En blanding af 11 g 6-methyl-2-naphthaldehyd, 160 ml acetone og 5 ml
10 10%'s vandigt natriumhydroxid omrøres natten over ved stuetemperatur. Den resulterende opløsning inddampes og ekstraheres derefter med ether. Etheropløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås et lysegult fast stof. Dette urene materiale renses på en aluminiumoxidsøjle under anvendelse af benzen
15 som eluant, hvorved der fås 3,5 g 4-(6'-methyl-2'-naphthyl)but-3-en-2-on, smeltepunkt 128-129°C.

Farmakologiske data

Under anvendelse af en sædvanlig Allen-Doisy-test vises den estrogene aktivitet hos visse forbindelser, som er fremstillet ved fremgangs-
20 måden ifølge opfindelsen. Resultaterne er anført i tabel I. Den antiinflammatoriske virkning af visse forbindelser påvises ved anvendelse af standardrottepotte-carrageenin-testen. Disse resultater er ligeledes anført i tabel I.

Resultaterne viser, at forbindelserne, som fremstilles ifølge opfindelsen, har et godt aktivitetsniveau ved en dosis, hvor overdreven
25 estrogenicitet ikke skulle ventes. Det antages endvidere, at manglende forgrening ved α -carbonatomet i vid udstrækning reducerer eventuel estrogenicitet, medens det ikke i nogen særlig grad har indflydelse på forbindelsernes antiinflammatoriske virkning.

Det har endvidere vist sig, at 6'-methoxyforbindelser med formlen II ikke i særlig grad irriterer rottemaven ved en dosis på 300 mg/kg/dag indtaget oralt efter 3 dages forløb, medens der efter 1 1/2 dags oral behandling med den kendte forbindelse naproxen kan iagttages svær
5 gastrisk irritation ved det samme dosisniveau.

Ved den af Meier, R.K. et al., *Experimentia* 6, 1950, s. 469 beskrevne vatpellet-granulomtest for antiinflammatorisk virkning viste den ifølge eksempel 15 fremstillede forbindelse sig at være virksom ved en dosis på 50 mg/kg peroralt/dag indgivet fra dag 0 til dag 5 og ved
10 samme dosis hverken at være gastrisk irriterende eller estrogen-
virksom.

Ved vatpellet-granulomtesten viste den ifølge eksempel 14 fremstillede forbindelse sig at være antiinflammatorisk virksom ved en dosis på 10 mg/kg peroralt, og i samme test var den ifølge eksempel 8 frem-
15 stillede forbindelse virksom ved en dosis på 20 mg/kg peroralt.

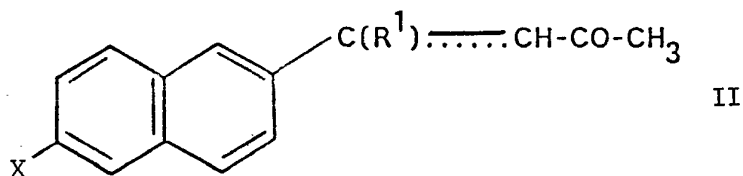
Tabel I

Forbindelse	Estrogenicitet Allan-Doisy-test	Antiinflammatorisk rotte-carrageenin
5 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)pent-3-en-2-on	100 mg/kg subcutant, inaktiv (mus)	100 mg/kg oralt, aktiv
4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)pentan-2-on	300 mg/kg oralt aktiv (rotte)	300 mg/kg oralt, aktiv
10 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)butan-2-on	200 mg/kg oralt inaktiv (rotte)	50 mg/kg oralt, let aktiv 100 mg/kg oralt, aktiv 1 time efter dosering*
15 4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)but-3-en-2-on	300 mg/kg oralt inaktiv (rotte)	300 mg/kg oralt, aktiv

* Aspirin (300 mg/kg) giver lignende aktivitet 2 timer efter doseringen.

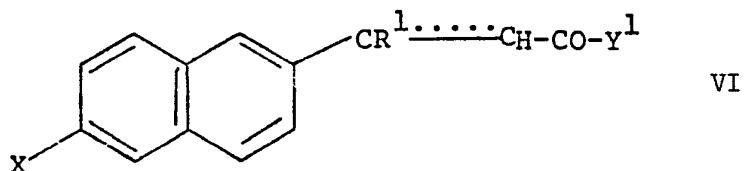
PATENTKRAV

- 20 1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af naphthalenforbindelser med den almene formel II



- 25 hvor X betegner chlor, brom, methoxy eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R¹ betegner hydrogen eller methyl, og den stiplede linie betegner en yderligere binding eller hydrogen på hver af de to forbundne carbonatomer
- k e n d e t e g n e t ved, at

a) forbindelser med den almene formel VI

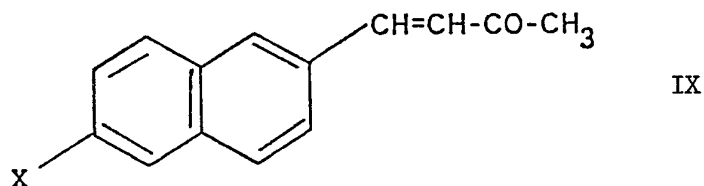


5 hvor Y^1 betegner brom, chlor eller iod, og X, R^1 og den stiplede linie har den ovenfor angivne betydning, omsættes med et methylmetalderivat med den almene formel VII



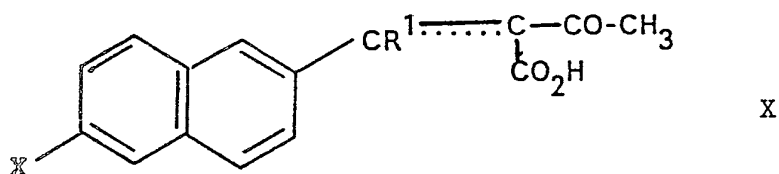
hvor Y^2 er et metal, eller med $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$, eller

b) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbeltbindingen ikke forekommer, og hvor R^1 er hydrogen, forbindelser med
10 den almene formel IX



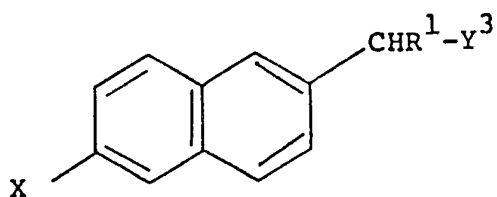
hvor X har den ovenfor angivne betydning, reduceres, eller

c) forbindelser med den almene formel X



15 hvor X, R^1 og den stiplede linie har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf decarboxyleres, eller

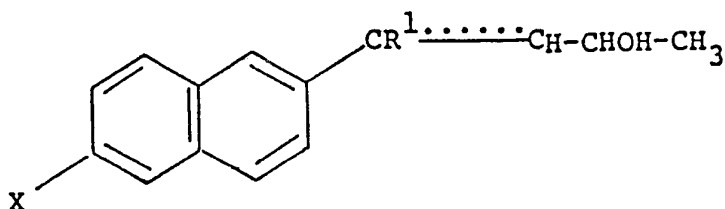
d) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbeltbindingen ikke forekommer, forbindelser med den almene formel XIII



XIII

hvor Y^3 betegner en udskiftelig enhed, især chlor, brom eller iod, og X og R^1 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en anion, der er afledt af acetylacetone, eller

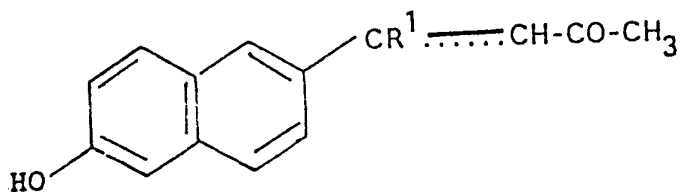
- 5 e) forbindelser med den almene formel XV



XV

hvor X, R^1 og den stiplede linje har den ovenfor anførte betydning, oxideres, eller

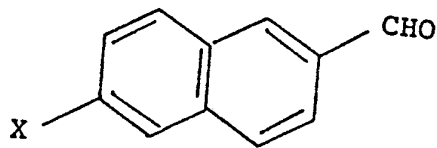
- f) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor X betegner
10 OCH_3 , forbindelser med den almene formel XVI



XVI

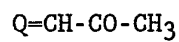
hvor R^1 og den stiplede linie har den ovenfor anførte betydning, methyleres, eller

- g) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbelt-
15 bindingen forekommer, og R^1 er hydrogen, forbindelser med den almene formel XVII



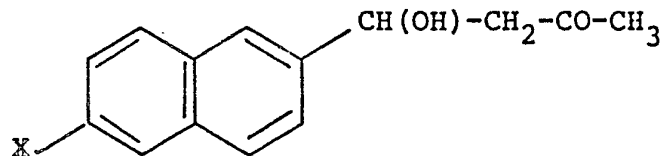
XVII

5 hvor X har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et Wittig-reagens med formlen



hvor Q betegner et trisubstitueret phosphoratom, eller

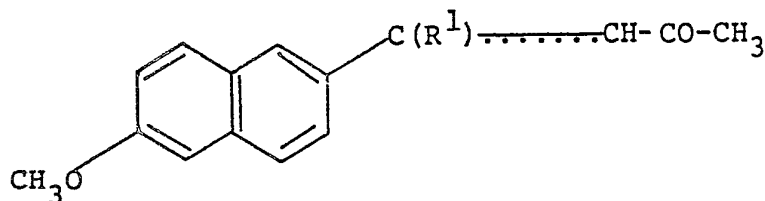
h) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor dobbeltbindingen forekommer, og R^1 er hydrogen, forbindelser med den almene
10 formel XVIII



XVIII

hvor X har den ovenfor anførte betydning, dehydratiseres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindelser med den
15 almene formel III



III

hvor R^1 og den stiplede linie har den i forbindelse med formlen II i krav 1 anførte betydning.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindelser med form-
len II, hvor R¹ betegner hydrogen.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 4-(6'-methoxy-2'-
naphthyl)butan-2-on.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4,
k e n d e t e g n e t ved, at den vundne forbindelse isoleres som et
fast stof.
- 10 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at den vundne forbindelse isoleres som et
fast stof med et smeltepunkt på 78,5°C.