

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 115 333

Int. Cl. C 07 c 63/60

Kl. 12 o-21

Patentsøknad nr. 154 170 Inngitt 28. juli 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. juli 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 23. sept. 1968

Prioritet begjært fra: 29/7-63 USA, nr. 298 426

Merck & Co., Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinner: Everett Maynard Schultz, 51 Meade Road,
Broad Axe Village, Ambler, Montgomery Co., Pa., USA.

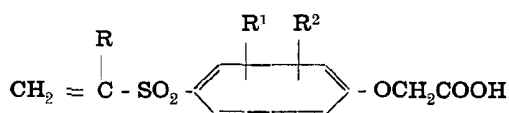
Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive carboxylsyrer.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av α -alkyliden-sulfonylfenoxyeddiksyreprodukter og salter, estere, amider og hydrazinoderivater derav.

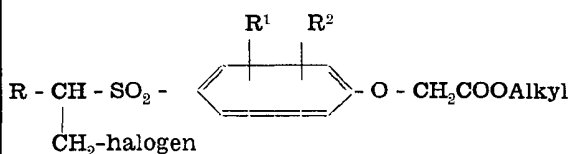
Produktene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har natriuretiske egenskaper og finner særlig anvendelse ved øket natrium-, klorid- og væskeekskresjon som er nyttig ved behandling av watersott og andre tilstander som følger av eller kompliseres ved unormal natrium- og væskeretensjon.

Produktene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, og som har vist seg å ha særlig utpreget virkning for å øke natrium- og væskeutskillelse, har formelen VI:



hvor R er hydrogen eller lavere alkyl, R¹ og R² som er like eller forskjellige, er hydrogen, halogen eller lavere alkyl, og salter, estere, amider og hydrazinoderivater derav, men fortrinnsvis den frie syre eller et salt derav. Forbindelser hvor R¹ og R² er bundet i henholdsvis 2- og 3-stilling i fenoxy-eddiksyre gruppen, er særlig virksomme natriuretiske og diuretiske produkter.

Forbindelsene med formel VI fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en forbindelse med formel V:

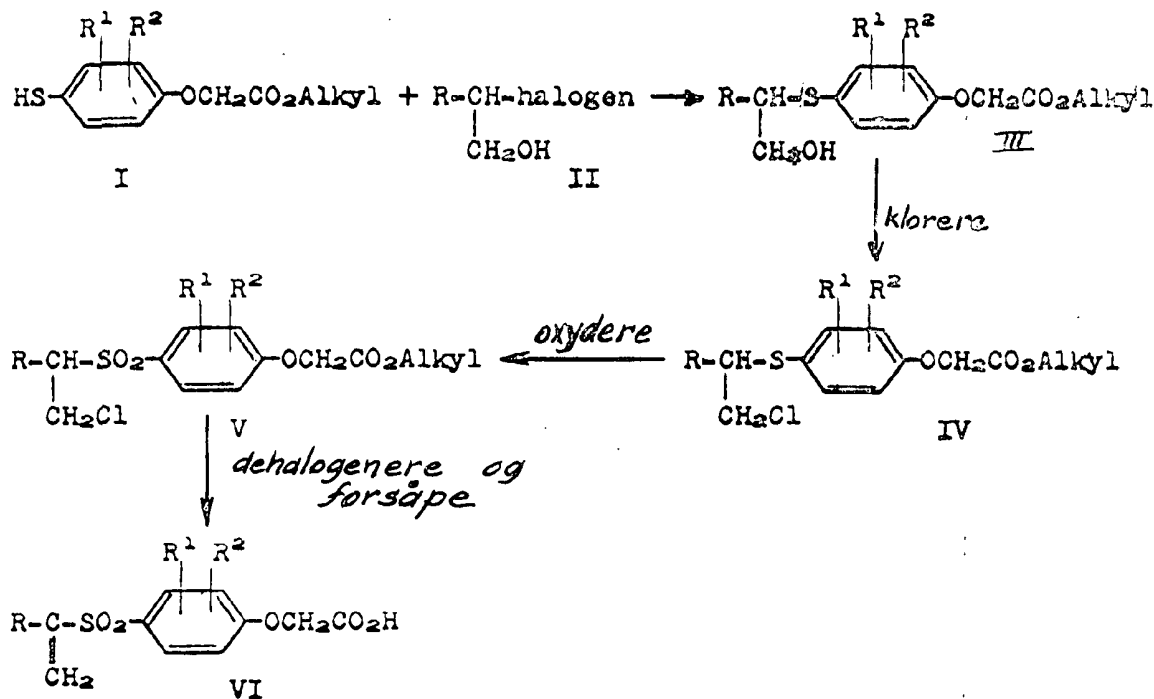


hvor R, R¹ og R² er som ovenfor angitt, dehydrohalogeneres og forsåpes, hvorefter den erholdte syre eventuelt overføres til et salt, en ester, amidet eller hydrazinoderivatet på i og for seg kjent vis.

Særlig foretrukket er 3-klor-4-(1-methylenpropylsulfonyl)-fenoxyeddiksyre som fåes ved å gå ut fra methyl-3-klor-4-(1-klormethylpropylsulfonyl)-fenoxyacetat og 2,3-dimethyl-4-vinyl-

sulfonylfenoxyeddiksyre som fåes ved å gå ut fra methyl-2,3-dimethyl-4-(β-klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat.

Forbindelsene kan generelt fremstilles fra en ester (fortrinnsvis lavere-alkylester) av en mercaptofenoxyeddiksyre (I) ved fremgangsmåten som illustreres ved følgende reaksjonsskjema:

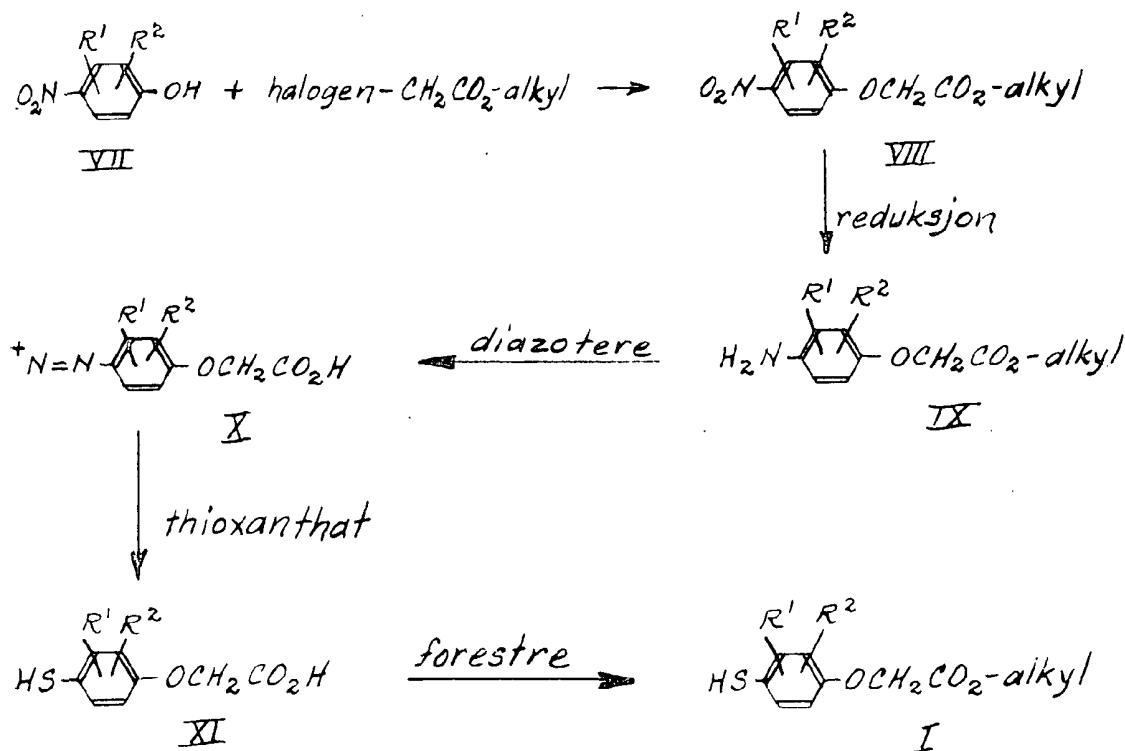


Skjønt ovenstående reaksjonsskjema belyser fremstillingen av de foretrukne 4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre-forbindelser, illustrerer det også fremstillingen av andre stillings-isomerer. R, R¹ og R² i ovenstående formler har den ovenfor angitte betydning. Det skal videre påpekes at skjønt ovenstående ligning viser dehydrohalogeneringen og forsåpningen av et alkyl-4-(β-kloralkylsulfonyl)-fenoxyacetat (V), kan andre halogen-substituerte analoger av denne forbindelse, som kan fremstilles ved å anvende et passende halogeneringsmiddel istedenfor kloreringsmidlet angitt i ovenstående ligning, også underkastes dehydrohalogenering og forsåpning på lignende måte for å få det ønskede produkt (VI).

Forbindelsene I og II omsettes fortrinnsvis ved oppvarmning i nærvær av natriumalkoxyd og et oppløsningsmiddel, såsom en alkanol, fortrinnsvis methanol eller ethanol, til forbindelse III. Dette produkt, III, overføres til forbindelse

IV med, for eksempel thionylklorid eller visse andre midler såsom hydrogenklorid, idet reaksjonen lettes ved oppvarmning for å danne produkt IV. Svovelatomet i produkt IV oxyderes til sulfonylgruppen ved å oppvarme en blanding av produktet IV og et oxyderingsmiddel, såsom et peroxyd, som bekvemt kan være hydrogenperoxyd, og det således dannede produkt V dehydrohalogeneres så og forsåpes ved kjente fremgangsmåter under dannelsen av de nye vinylsulfonylfenoxyeddiksyreforbindelser ifølge oppfinnelsen. Dehydrohalogenering og forsåpning utføres fortrinnsvis ved å suspendere produkt V i vann og sakte tilsette 10 prosentig natriumhydroxyd dråpevis inntil blandingen viser en svak, permanent alkalitet. Forsiktig syring bevirker så felling av VI.

Hvis det er nødvendig å fremstille utgangsmaterialet, forbindelse I, kan den nedenfor illustrerte fremgangsmåte med fordel anvendes:



Den lett tilgjengelige nitrofenol (VII) oppvarmes med en ester av en halogeneddiksyre i nærvær av en base, såsom et alkalimetallhydroxyd, for å danne esteren av nitrofenoxyeddiksyre (VIII). Nitrogruppen i VIII reduseres katalytisk til aminogruppen (forbindelse IX) som så diazoteres (hvilket medfører en samtidig forsåpning) til diazofenoxyeddiksyre (X). Diazotering kan utføres ved kjente fremgangsmåter som ved behandling med salpetersyring. Når forbindelse X omsettes med kalium-thioxantat (eller andre alkalimetall-thioxanteter) dannes mercaptofenoxyeddiksyre forbindelsen (XI) som så kan forestres ved omsetning med en alkanol til den tilsvarende ester (I).

Hvis det også skulle være nødvendig å fremstille utgangsmaterialet II, kan dette gjøres ved å redusere en ester (fortrinnsvis lavere alkylhalogen

ter) av en α -halogensyre av formelen $\text{R}-\text{CH}-\text{CO}_2$ -Alkyl med lithium-aluminiumhydrid hvorved utgangsmaterialet II dannes.

De ovenfor beskrevne fremgangsmåter vil bli beskrevet mere detaljert i de etterfølgende eksempler som er illustrerende, men som ikke må betraktes som begrensende for oppfinnelsen til de spesielle reaksjonsbetingelser eller spesielle forbindelser som er anvendt som eksempler.

Eksempel 1:

3-klor-4-vinylsulfonylfenoxxyeddiksyre

Trinn A: Fremstilling av ethyl-3-klor-4-nitrofenoxyacetat.

20,4 g (0,887 mol) natrium ble oppløst i 750 ml absolutt ethanol. Til denne oppløsning ble til-

satt 154 g (0,887 mol) 3-klor-4-nitrofenol oppløst i 200 ml absolutt ethanol. Oppløsningen ble oppvarmet til kokning og 148 g (0,887 mol) ethylbromacetat tilsatt. Blandingen ble så oppvarmet i 16 timer, alkoholen avdestillert og vann derpå tilsatt til redsiduet. Blandingen ble ekstrahert med ether og etherekstraktet tørret og indampet. Residuet ble krysallisert fra ethanol hvorved man fikk 140 g ethyl-3-klor-4-nitrofenoxyacetat med smeltepunkt 59–60° C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}_5$:

C 46,25; H 3,88

Funnet: C 46,60; H 3,92.

Trinn B: Fremstilling av ethyl-3-klor-4-aminofenoxxyacetat.

Til en suspensjon av 1,5 g 10 prosentig ruthenium på carbon i ethanol ble der tilsatt en suspensjon av 51,94 g (0,02 mol) ethyl-3-klor-4-nitrofenylacetat i 250 ml ethanol. Blandingen ble hydrogenert i et Parr apparat idet den beregnede mengde hydrogen ble absorbert i løpet av 23 timer. Fjernelse av katalysatoren og oppløsningsmidlet ga 43 g ethyl-3-klor-4-aminofenoxxyacetat som smeltet ved ca. 67° C. Dette produkt ble anvendt i det neste trinn uten videre rensning.

Trinn C: Fremstilling av 3-klor-4-mercaptofenoxxyeddiksyre.

83,7 g (0,364 mol) ethyl-3-klor-4-aminofenoxxyacetat ble oppløst i en varm blanding av 145 ml 6N saltsyre. Oppløsningen ble hurtig avkjølt til 0° C under omrøring for å få et fint bunnfall av amin-hydrokloridet. Til den om-

rørte oppløsning ble ved — 5 til 0° C tilsatt en oppløsning av 26,8 g natrium nitrit i 61 ml vann. Den dannede oppløsning av diazonium salt ble hurtig filtrert gjennom glassull. Den kolde oppløsning ble så tilsatt sakte til en omrørt oppløsning av 79,8 g kalium-ethylxantat i 87,2 ml vann ved 40—50° C. Etter at tilsetningen var avsluttet, ble blanding holdt ved 25—30° C i 48 timer; hvorpå det øvre vandige skikt ble dekantert fra det gjenværende røde oljeaktige skikt og ekstrahert med ether. Etherekstraktet og den røde olje ble forenet og oppløsningen vasket med vann og tørret over magnesiumsulfat. Etheren ble så fordampet og den gjenværende olje oppløst i 242 ml 95 prosentig ethanol, blandingen ble oppvarmet til kokning og 85 g kaliumhydroxyd pellets ble tilsatt med en slik hastighet at tilbakefølskokningen opprettholdes uten tilførsel av varme utenfra. Blanding ble kokt i 16 timer og alkoholen så avdestillert. Residuet ble oppløst i 240 ml vann, vannoppløsningen ble ekstrahert med ether og syret med konsentrert saltsyre. Det gulbrune faste stoff som utskiltes, ble oppløst i ether, etheroppløsningen ble vasket med vann og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse av etheren ga 3-klor-4-mercaptofenoxediksyre som et gulbrunt fast stoff i en mengde av 55,7 g, som ble anvendt i det neste trinn uten videre rensning.

Trinn D: Fremstilling av methyl-3-klor-4-mercaptofenoxycetat.

26 g 3-klor-4-mercaptofenoxediksyre ble oppløst i 53,6 ml methanol og 4,16 ml konsentrert svovelsyre ble forsiktig tilsatt. Blanding ble kokt under tilbakeføls i 16 timer, avkjølt og neutralisert med 10 prosentig natriumbicarbonatoppløsning. Overskuddet av methanol ble fjernet ved destillasjon under nedsatt trykk og residuet ekstrahert med ether. Etheroppløsningen ble så tørret over magnesiumsulfat. Etter fordampning av etheren, ble residuet destillert for å erholde en halvfast gul olje med kokepunkt 115—125° C ved 0,3 mm trykk. Oljen krystalliserte fra methanol hvorved man fikk 3,4 g methyl-3-klor-4-mercaptofenoxycetat med smeltepunkt 54,5—55° C.

Analyse beregnet for $C_9H_9ClO_3S$:

C 46,45; H 3,90; Cl 15,24; S 13,78;

Funnet: C 46,94, H 4,07; Cl 14,98; S 13,59.

Trinn E: Fremstilling av methyl-3-klor-4-(β-hydroxyethyl)-mercaptofenoxycetat.

9,28 g (0,04 mol) methyl-3-klor-4-mercaptofenoxycetat i 50 ml methanol ble tilsatt til en oppløsning av 1,10 g (0,044 mol) natrium i 150 ml methanol. Blanding ble oppvarmet til kokning og 5,55 g (0,044 mol) β-bromethanol ble tilsatt under omrøring. Omrøring og oppvarmning ble fortsatt i 2¼ timer. Alkoholen ble så avdestillert. Vann ble tilsatt for å oppløse de uorganiske salter og blandingen ble ekstrahert med ether. Etherekstraktet ble tørret over natriumsulfat og etheren fjernet ved fordampning. Residuet ble tørret videre ved azeotrop destillasjon med ben-

zen. Etter fjernelse av all benzenen ble residuet anvendt i det neste trinn da destillasjon av det oljeaktige produkt bevirker polymerisering.

Trinn F: Fremstilling av methyl-3-klor-4-(β-klorethylmercapto)-fenoxycetat.

Det oljeaktige residuum fra trinn E ble oppløst i 50 ml frisk benzen og 9,52 g (0,08 mol) thionylklorid ble tilsatt. Etter at den første reaksjon hadde gitt seg, ble blandingen oppvarmet i 2½ timer. Benzenen og overskudd av thionylklorid ble fordampet under nedsatt trykk ved 80—90° C. Ytterligere to 50 ml porsjoner benzen ble tilsatt og fordampet for å fjerne thionylkloridet fullstendig. Det oljeaktige residuum ble anvendt direkte i neste trinn.

Trinn G: Fremstilling av methyl-3-klor-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxycetat.

Produktet fra trinn F ble oppløst i eddiksyre og 11,4 g (0,1 mol) 30 prosentig hydrogenperoxyd ble tilsatt porsjonsvis under omrøring ved 5—10° C. Blanding fikk så lov til å oppvarmes til 25—30° C og ble holdt ved denne temperatur i 16 timer og derpå oppvarmet ved 80—90° C i 1¼ timer. 10 ml eddiksyre og 11,4 g hydrogenperoxyd ble tilsatt og blandingen ble så oppvarmet i ytterligere to timer. Blanding ble tilsatt til 500 ml vann og den melkeaktige suspensjon som ble dannet, størknet gradvis. Det faste stoff ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og lufttørret ved 25—30° C. Det tørrede produkt ble oppsluttet med varm benzen i tre 50 ml porsjoner hvorved man fikk 5,8 g methyl-3-klor-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxycetat som smeltet ved ca. 165° C.

Trinn H: Fremstilling av 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxediksyre.

1 g methyl-3-klor-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxycetat ble suspendert i 10 ml vann og 10 prosentig natriumhydroxyd ble tilsatt dråpevis med en slik hastighet at den opprinnelig basiske reaksjonsblanding ble nøytral etter hver tilsetning. Da blandingen forble basisk ved denne fremgangsmåte, ble den syret med saltsyre. Det faste stoff som ble dannet, ble fraskilt og tørret ved 65° C i luft. Ved krystallisasjon fra isopropylalkohol fikk man i 0,27 g 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxediksyre, som smeltet ved 177—178° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_9ClO_3S$:

C 43,42; H 3,28; Cl 12,82; S 11,59;

Funnet: C 43,25; H 3,42; Cl 12,66; S 11,25.

Eksempel 2:

3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxycetpiperidid.

5,52 g (0,022 mol) 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxediksyre fra eksempel 1 ble tilsatt til 100 ml 0,6N methanolisk hydrogenklorid. Blanding ble holdt ved 25° C i 16 timer og derpå ble methanolen og hydrogenkloridet fjernet ved 25° C under nedsatt trykk. Residuet ble tatt opp i 50 ml tørr benzen og 2,55 g (0,03 mol) piperidin

ble tilsatt. Blandingen ble holdt ved 25—30° C i 48 timer. Bunnfallet av 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyacetat ble så samlet ved filtrering og omkrystallisert fra isopropylalkohol.

Eksempel 3:

Natrium-3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyacetat.

2,76 g (0,01 mol) 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre fra eksempel 1 ble suspendert i 100 ml vann og 1N natriumhydroxyd ble tilsatt inntil den dannede oppløsning var såvidt basisk. Oppløsningen ble nøytralisert ved tilsetning av mere 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre, filtrert for å fjerne overskudd av fast syre og oppløsningen ble inndampet til tørrhet ved 30° C ved nedsatt trykk hvorved man fikk natrium-3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyacetat.

Eksempel 4:

Methyl-3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyacetat.

7,28 g (0,03 mol) 3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre fra eksempel 1 ble oppløst i 100 ml 6N methanolisk hydrogenklorid. Blandingen ble holdt ved 25—30° C i 16 timer. Hydrogenkloridet og overskudd av methanol ble fjernet ved destillasjon ved 25° C ved nedsatt trykk hvorved man fikk fast methyl-3-klor-4-vinylsulfonfylfenoxyacetat.

Eksempel 5:

4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre.

Trinn A: Fremstilling av 4-mercaptofenoxyeddiksyre.

Når i eksempel 1, trinn C, ethyl-4-amino-fenoxyacetat anvendes istedenfor ethyl-3-klor-4-aminofenoxyacetat som anvendes der, ble produktet 4-mercaptofenoxyeddiksyre, et gult fast stoff som etter krystallisasjon fra benzen gir et 23 prosentig utbytte av et produkt som smelter ved 138—142° C.

Analyse beregnet for $C_8H_8O_3S$:

C 52,16; H 4,38; S 17,41;

Funnet: C 52,71; H 4,29; S 16,72.

Trinn B: Fremstilling av methyl-4-mercaptofenoxyacetat.

Ved å erstatte 3-klor-4-mercaptofenoxyeddiksyre som ble anvendt i eksempel 1, trinn D, med en ekvimolar mengde 4-mercaptofenoxyeddiksyre, og ved å følge praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, trinn D, fikk man methyl-4-mercaptofenoxyacetat i form av et hvitt fast stoff som smeltet ved 107—108° C.

Analyse beregnet for $C_9H_{10}O_3S$:

C 54,53; H 5,08; S 16,17;

Funnet: C 54,77; H 4,98; S 16,16.

Trinn C: Fremstilling av methyl-4-(β-hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat og 4-(β-hydroxy ethylmercapto)-fenoxyeddiksyre.

Når i eksempel 1, trinn E, en ekvimolar mengde methyl-4-mercaptofenoxyacetat anvendes istedenfor methyl-3-klor-4-mercaptofenoxyacetat som ble anvendt der, var produktet methyl-4-(β-hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat, en olje med kokepunkt 176—178° C ved 0,5 mm trykk. Ved å hydrolysere en del av esteren i methanolisk kaliumhydroxyd fikk man 4-(β-hydroxyethylmercapto)-fenoxyeddiksyre, som etter krystallisasjon fra vann eller ethylacetat smeltet ved 109—112° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{12}O_4S$:

C 52,61; H 5,30; S 14,04;

Funnet: C 53,00; H 5,37; S 14,26.

Trinn D: Fremstilling av methyl-4-(β-klorethylmercapto)-fenoxyacetat.

2,6 g (0,093 mol) methyl-4-(β-hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat ble gradvis tilsatt til 44 g (0,372 mol) thionylklorid. Blandingen ble oppvarmet i 1½ time og overskudd av thionylklorid fjernet ved destillasjon ved nedsatt trykk. Residuet ble destillert hvorved man fikk 19,3 g (83 %) methyl-4-(β-klorethylmercapto)-fenoxyacetat med kokepunkt 150—155° C ved 0,5 mm trykk.

Trinn E: Fremstilling av methyl-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxyacetat.

1,7 g (0,045 mol) av produktet fra trinn D ble oppløst i 45 ml eddiksyre og 31 g 30 prosentig hydrogenperoxyd tilsatt sakte ved 10° C. Blandingen ble holdt ved 25—30° C i en time og derpå oppvarmet ved 80—90° C i 2½ time, avkjølt og hellt i 300—400 ml vann. Det faste methyl-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxyacetat som utskiltes, ble vasket med vann og tørret over fosforpentoxyd ved nedsatt trykk.

Trinn F: 4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre.

0,5 g (0,0017 mol) methyl-4-(β-klorethylsulfonfyl)-fenoxyacetat ble oppløst i 10 ml tetrahydrofuran og 0,25 g (0,0027 mol) triethylamin tilsatt. Blandingen ble holdt ved 25—30° C i 20 timer og triethylamin-hydrokloridet som feltes, ble fjernet ved filtrering. Tetrahydrofuranet ble fordampet ved 80—90° C og vann tilsatt til det oljeaktive residuum som snart størknet. 2,5 prosentig natriumhydroxyd oppløsning ble tilsatt dråpevis under omrysting til blandingen idet blandingen forsiktig ble holdt akkurat basisk. Alt bortsett fra noen få flak av det faste stoff oppløstes. Blandingen ble filtrert og syret med saltsyre og en olje som snart størknet, skiltes ut. Det faste stoff ble oppsamlet, tørret ved 65° C og krystallisert fra en blanding av benzen og ethylacetat hvorved man fikk 0,150 g 4-vinylsulfonfylfenoxyeddiksyre med smeltepunkt 153,5—154,5° C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{10}O_5S$:

C 49,59; H 4,16; S 13,23;

Funnet: C 50,18; H 4,39; S 12,87.

Eksempel 6:

4-vinylsulfonyl-3-bromfenoxyeddiksyre.

Ved å erstatte 3-klor-4-nitrofenolen anvendt i eksempel 1, trinn A, med en ekvimolar mengde 3-brom-4-aminofenol og følge praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, trinn A, fikk man ethyl-3-brom-4-aminofenoxyacetat. Dette produkt ble så anvendt istedenfor ethyl-4-amino-3-klorfenoxyacetat som ble anvendt i eksempel 1, trinn C, og omsatt med de andre reagenser og reaktanter ved den samme fremgangsmåte som der beskrevet for å få 3-brom-4-mercaptofenoxyeddiksyre. Denne forbindelse ble forestret under anvendelse av samme reaksjonsbetingelser og reaktanter og reagenser som beskrevet i trinn D i eksempel 1, for å få methyl-3-brom-4-mercaptofenoxyacetat. Når dette produkt ble omsatt med β -brommethanol i nærvær av natriummethoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn E i eksempel 1, fikk man methyl-3-brom-4-(β -hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat. β -hydroxyl gruppen i denne forbindelse ble erstattet med kloratomet ved omsetning med thionylklorid som beskrevet i trinn F i eksempel 1 og derpå ble den således erholdte mercapto gruppe i methyl-3-brom-4-(β -klorethylmercapto)gruppe i methyl-3-brom-4-(β -klorethylmercapto)gruppe i methyl-3-brom-4-(β -klorethylmercapto)gruppe ved behandling med hydrogenperoxyd ved den fremgangsmåte som er beskrevet i trinn G i eksempel 1. Det således erholdte methyl-3-brom-4-(β -klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat ble så dehydrohalogenert og forsåpet ved fremgangsmåten beskrevet i trinn H i eksempel 1 hvorved man fikk 3-brom-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Eksempel 7:

3-methyl-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Ved å erstatte 3-klor-4-nitrofenolen som ble anvendt i eksempel 1, trinn A, med en ekvimolar mengde 3-methyl-4-aminofenol og ved å følge praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, trinn A, fikk man ethyl-3-methyl-4-aminofenoxyacetat. Dette produkt ble så anvendt istedenfor ethyl-3-klor-4-aminofenoxyacetat som ble anvendt i eksempel 1, trinn C, og omsatt med de andre reagenser og reaktanter ved samme metode som der beskrevet, for å danne 3-methyl-4-mercaptofenoxyeddiksyre. Denne forbindelse ble så forestret under anvendelse av samme reaksjonsbetingelser og reaktanter og reagenser som beskrevet i trinn D i eksempel 1, hvorved man fikk methyl-3-methyl-4-mercaptofenoxyacetat. Da dette produkt ble omsatt med β -bromethanol i nærvær av natriummethoxyd ved fremgangsmåtene beskrevet i trinn E i eksempel 1, fikk man methyl-3-methyl-4-(β -hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat. β -hydroxyl gruppen i denne forbindelse ble erstattet av et kloratom ved omsetning med thionylklorid som beskrevet i trinn F i eksempel

1 og derpå ble den således erholdte svovelgruppe i methyl-3-methyl-4-(β -klorethylmercapto)-fenoxyacetatet oxydert til en sulfonylgruppe ved behandling med hydrogenperoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn G i eksempel 1. Det således erholdte methyl-3-methyl-4-(β -klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat ble så dehydrohalogenert og forsåpet ved fremgangsmåten beskrevet i trinn H i eksempel 1 hvorved man fikk 3-methyl-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Eksempel 8:

2,3-dimethyl-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Ved å erstatte 3-klor-4-nitrofenolen anvendt i eksempel 1, trinn A, med en ekvimolar mengde 2,3-dimethyl-4-aminofenol og ved å anvende praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, trinn A, fikk man ethyl-2,3-dimethyl-4-aminofenoxyacetat. Dette produkt ble så anvendt istedenfor ethyl-3-klor-4-aminofenoxyacetat som ble anvendt i eksempel 1, trinn C, og omsatt med de andre reagenser og reaktanter ved samme metode som der beskrevet, hvorved man fikk 2,3-dimethyl-4-mercaptofenoxyeddiksyre. Denne forbindelse ble så forestret under anvendelse av samme reaksjonsbetingelser og reaktanter og reagenser som beskrevet i trinn D i eksempel 1, hvorved man fikk methyl-2,3-dimethyl-4-mercaptofenoxyacetat. Når dette produkt ble omsatt med β -bromethanol i nærvær av natriummethoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn E i eksempel 1 fikk man methyl-2,3-dimethyl-4-(β -hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat. β -hydroxygruppen i denne forbindelse ble erstattet med et kloratom ved omsetning med thionylklorid som beskrevet i trinn F i eksempel 1 og derpå ble mercaptogruppen i det således erholdte methyl-2,3-dimethyl-4-(β -klorethylmercapto)-fenoxyacetat oxydert til en sulfonylgruppe ved behandling med hydrogenperoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn G i eksempel 1. Det således erholdte methyl-2,3-dimethyl-4-(β -klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat ble så dehydrohalogenert og forsåpet ved fremgangsmåten beskrevet i trinn H i eksempel 1 hvorved man fikk 2,3-dimethyl-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Eksempel 9:

2,3-diklor-4-vinylsulfonylfenoxyeddiksyre.

Ved å erstatte 3-klor-4-nitrofenolen som ble anvendt i eksempel 1, trinn A, med en ekvimolar mengde 2,3-diklor-4-aminofenol og ved å anvende praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, trinn A, fikk man ethyl-2,3-diklor-4-aminofenoxyacetat. Dette produkt ble så anvendt istedenfor ethyl-3-klor-4-aminofenoxyacetat anvendt i eksempel 1, trinn C, og omsatt med de andre reagenser og reaktanter ved samme fremgangsmåte som der beskrevet hvorved man fikk 2,3-diklor-4-mercaptofenoxyeddiksyre. Denne forbindelse ble så forestret under anvendelse av de samme reaksjonsbetingelser og reaktanter og reagenser beskrevet

vet i trinn D i eksempel 1 hvorved man fikk methyl-2,3-diklor-4-mercaptofenoxyacetat. Da dette produkt ble omsatt med β -bromethanol i nærvær av natriummethoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn E i eksempel 1 fikk man methyl-2,3-diklor-4-(β -hydroxyethylmercapto)-fenoxyacetat. β -hydroxygruppen av denne forbindelse ble erstattet med et kloratom ved omsetning med thionylklorid som beskrevet i trinn F i eksempel 1 og derpå ble mercaptogruppen i det således erholdte methyl-2,3-diklor-4-(β -klorethylmercapto)-fenoxyacetat oxydert til en sulfonylgruppe ved behandling med hydrogenperoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn G i eksempel 1. Det således erholdte methyl-2,3-diklor-4-(β -klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat ble så dehydrogenert og forsåpet ved fremgangsmåten beskrevet i trinn H i eksempel 1 hvorved man fikk 2,3-diklor-4-vinyl-sulfonylfenoxyeddisyre.

Eksempel 10:

3-klor-4-(1-methylenpropylsulfonyl)-fenoxyeddisyre.

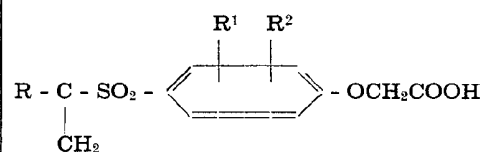
Ved å erstatte β -bromethanolen som ble anvendt i eksempel 1, trinn E, med en ekvimolar mengde 2-brombutanol og ved å følge praktisk talt samme fremgangsmåte og under anvendelse av de andre reagenser og reaktanter der beskrevet, fikk man methyl-3-klor-4-(1-hydroxymethylpropylmercapto)-fenoxyacetat. 1-hydroxylgruppen i denne forbindelse ble erstattet med et kloratom ved omsetning med thionylklorid som beskrevet i trinn F i eksempel 1 og derpå ble svovelet i det således erholdte methyl-3-klor-4-(1-klormethylpropylmercapto)-fenoxyacetat oxydert til en sulfonylgruppe ved behandling med hydrogenperoxyd ved fremgangsmåten beskrevet i trinn G i eksempel 1. Det således erholdte methyl-3-klor-4-(1-klormethylpropylsulfonyl)-fenoxyacetat ble så dehydrohalogenert og forsåpet ved fremgangsmåten beskrevet i trinn H i eksempel 1 hvorved man fikk 3-klor-4-(1-methylenpropylsulfonyl)-fenoxyeddisyre.

Det vil innsees at doseringen av de nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen vil variere over et vidt område avhengig av alderen og vekten av den pasient som behandles, av den spesielle lidelse som skal behandles og den relative virksomhet (potency) av det valgte diure-

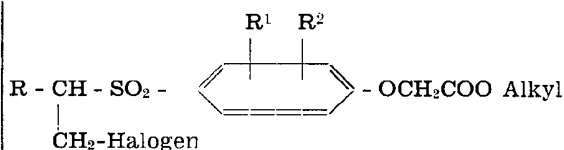
tiske middel. Den samlede dagsdose vil være i området fra 25—2 000 mg tilført fordelt i doser i løpet av dagen. Til dette formål kan tabletter, piller, kapsler og lignende inneholde for eksempel 25 til 500 mg aktiv bestanddel fremstilles for den symptomatiske avpasning av dosene til den enkelte pasient. Disse doser synes å være vel under de giftige doser av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Patentkrav:

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse av formelen VI



hvor R er hydrogen eller lavere alkyl, R^1 og R^2 er hydrogen, halogen eller lavre alkyl, og salter, estere, amider og hydrazinoderivater derav, karakterisert ved at en forbindelse av formelen V:



hvor R, R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, dehydrohalogeneres og forsåpes, og at den erholdte syre eventuelt overføres til et salt, en ester, amidet eller hydrazinoderivatet på i og for seg kjent vis.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at der som utgangsmateriale anvendes methyl-3-klor-4-(1-klormethylpropylsulfonyl)-fenoxyacetat.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at der som utgangsmateriale anvendes methyl-2,3-dimethyl-4-(β -klorethylsulfonyl)-fenoxyacetat.

Anførte publikasjoner:

— — —