

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 117 370

Int. Cl. C 07 c 59/26

Kl. 12 q-14/04

Patentsøknad nr. 150 841 Inngitt 15. XI 1963

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 4. VIII 1969

Prioritet begjært fra: 19. XI-62 USA, nr. 238.714

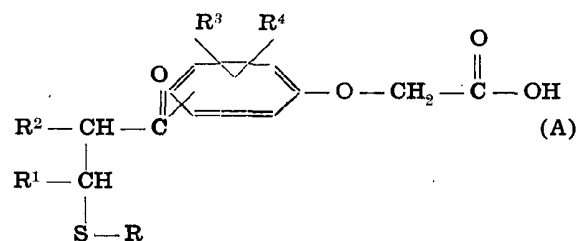
Merck & Co. Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, N. J., USA.

Oppfinnere: Everett Maynard Schultz, 51 Meade Road, Broad Axe Village,
Ambler, Montgomery County, Pa., og
James Maurice Sprague, Plymouth Road, Gwynedd Valley, Montgomery County, Pa., USA.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme substituerte eddiksyrederivater.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme β -(substituert-thio)-acylfenoxyyeddiksyrer med formelen



og salter, estere og amider derav hvor R er lavere alkyl, hydroxylaverealkyl, halogenlaverealkyl, lavere alkanoylamidolaverealkyl, lavere alkanoylamido-substituert carboxylaverealkyl, aminolaverealkyl, aminosubstituert carboxylaverealkyl, fenyl, carboxyfenyl, lavere al-

kaonyl, eller 2-(gamma-L-glutamyl-amino)-2-(N-carboxymethylcarbonyl)-lavere alkyl.

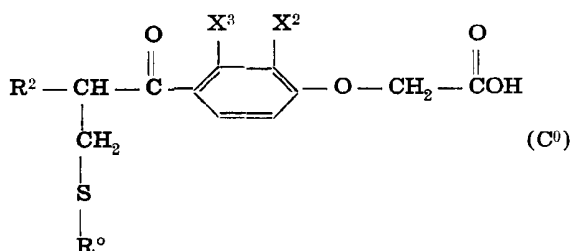
R¹ er hydrogen eller lavere alkyl, R² er hydrogen, lavere alkyl, halogensubstituert lavere alkyl, trihalogenmethylsubstituert lavere alkyl, cykloalkyl, fenyl eller fenoxyl, R³ og R⁴, som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, halogen, trihalogenmethyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, nitro, lavere alkanoylamido, eller R³ og R⁴ på nabocarbonatomer i benzenringen kan samme med ringcarbonatomene til hvilke de er bundet, danne en 5- eller 6-leddet carbocyclisk ring.

Det er fra Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 5 (1962), 660—662, kjent at f. eks. 2,3-diklor-4-(2-metylenbutyryl)-fenoxyyeddiksyre har diuretiske, natriuretiske og kloruretisk aktivitet. Disse kjente forbindelser inneholder en 2-alkylidenalkanoyl-gruppe. Det har nå vist seg forbindelser som istedenfor den

sistnevnte gruppe har en 2-hydrocarbylthioalkyl-alkanoylgruppe, gir mindre vevirritasjon ved injeksjon enn de tidligere kjente forbindelser, og de er derfor mer fordelaktige enn de kjente forbindelser.

Forbindelsene fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte har diuretiske, natriuretiske og kloruretiske egenskaper og er derfor nyttige ved behandling av mange lidelser som følge av en for stor tilbakeholdelse av elektrolytter, så som ved edema og lignende.

Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen, som har vist seg å ha særlig gode natriuretiske egenskaper, og som gir mindre vevirritasjon, har formelen:

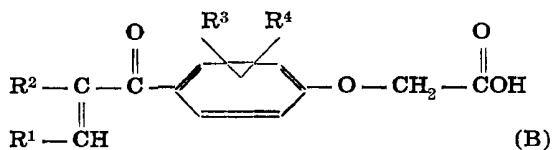


hvor R^2 er lavere alkyl, X^2 er hydrogen, halogen eller lavere alkyl, X^3 er halogen eller lavere alkyl, og R^0 er lavere alkanoyl, aminosubstituert carboxy-lavere alkyl, lavere alkanoylamido-substituert carboxy-lavere alkyl, carboxyfenyl eller 2-(gamma-L-glutamylamino)-2-(N-carboxymethylcarbamoyl)-lavere alkyl.

Blant disse forbindelser foretrekkes de hvor X^2 og X^3 er like og er klor eller methyl. De tre foretrukne fremgangsmåteforbindelser er acetyl-cysteinadduktet, glutathionadduktet og cysteinadduktet av 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre.

Det vil forstås at doseringen av de nye forbindelser fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte vil variere over et vidt område avhengig av alder og vekt av pasienten som skal behandles, den spesielle lidelse som skal behandles, og den relative potens av det valgte diuretiske middel. Av denne grunn kan tabletter, piller, kapsler og lignende inneholdende f. eks. fra ca. 25 til ca. 500 ml eller mer av det aktive stoff gjøres tilgjengelig for symptomatisk avpasning av dosen til den individuelle pasient. Disse doser synes å være vel under den toksiske dose av de nye forbindelser fremstilt ifølge fremgangsmåten.

Forbindelsene av formel A fremstilles ifølge foreliggende fremgangsmåte ved at en forbindelse med formel:



omsettes med et mercaptan av formelen RSH , idet R , R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som ovenfor angitt, og de erholdte forbindelser overføres eventuelt i sine salter, estere eller amider på i og for seg kjent vis.

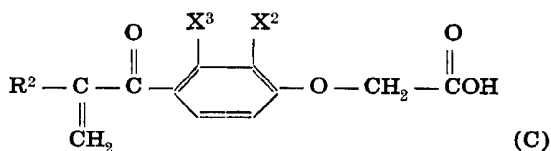
Reaksjonen utføres med fordel under svak oppvarmning som bare behøver å være tilstrekkelig til å smelte reaktantene. Ved avkjøling fås produktet i alminnelighet i fast form. I det tilfelle at mercaptanet, R-SH , er flyktig, anvendes der et overskudd for å sikre at tilstrekkelig mercaptan er tilstede ved reaksjonen til å gi et betraktelig utbytte av produktet. Oppvarmning av reaksjonsblandingen er ikke nødvendig når mercaptanet og α -alkylidenacylforbindelsen reagerer lett. Generelt kan reaksjonen utføres enten med eller uten et oppløsningsmiddel og enten med eller uten oppvarmning.

Alternativt kan, når begge reaktanter er oppløselig i natriumbikarbonatoppløsning, hver av dem oppløses i en særskilt vandig natriumbikarbonatoppløsning, oppløsningene forenes og får stå, fortrinnsvis ved værelsetemperatur, inntil reaksjonen er praktisk talt fullstendig.

Når mercaptanet, R-SH , ikke er oppløselig i natriumbikarbonatoppløsning, tilsettes det til natriumbikarbonatoppløsningen av α -alkylidenacylforbindelsen og reaksjonsblandingen omrøres eller rystes inntil det oppløselige produkt er dannet og alt eller praktisk talt alt uoppløst mercaptan forsvinner.

Når reaksjonsproduktet inneholder en basisk gruppe, som en aminogruppe, isoleres det ved syring av reaksjonsblandingen, inndampning til tørrhet og adskillelse av produktet fra uorganiske salter ved ekstraksjon med et organisk oppløsningsmiddel. Når produktet har bare sure grupper, skilles det ved syring fra reaksjonsblandingen.

De foretrukne forbindelser av formel C^0 ovenfor fremstilles ved at der som utgangsmaterialer anvendes en forbindelse med formel:



hvor R^2 er lavere alkyl, X^2 er hydrogen, halogen eller lavere alkyl og X^3 er halogen eller lavere alkyl, og et mercaptan, RSH , hvor R er lavere alkanoyl, aminosubstituert carboxy-lavere alkyl, lavere alkanoylamido-substituert carboxy-lavere alkyl, carboxyfenyl eller 2-(gamma-L-glutamylamino)-2-(N-carboxymethylcarbamoyl)-lavere alkyl, og fortrinnsvis anvendes en forbindelse av formel C hvor X^2 og X^3 er like og er klor eller methyl. De tre foretrukne forbindelser fremstilles ved å omsette 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre med henholdsvis acetyl-cystein-hydroklorid, glutathion-hydroklorid og levo-cystein-hydroklorid-monohydrat.

Mercaptanutgangsmaterialene er kjente og kan enten fås kommersielt eller de kan fremstilles ved fremgangsmåter beskrevet i litteraturen.

α -methylenacylfenoxy- og α -methylenacylfenylmercaptoderivatene av organiske carboxylsyre og særlig organiske monocarboxylsyre, som er anvendt ved foregående reaksjon, kan

fremstilles på flere måter hvorav noen er vist i det følgende.

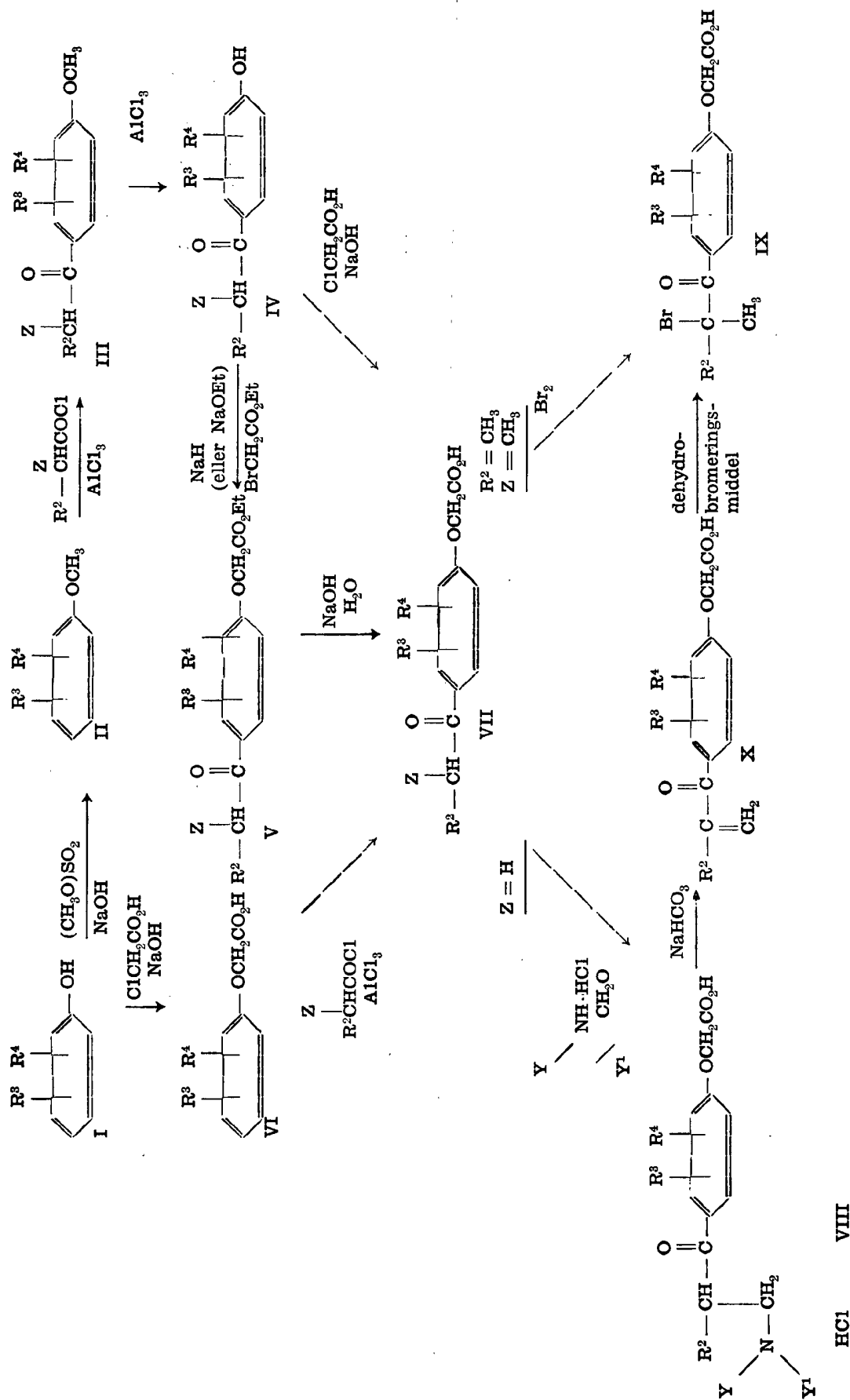
Når mercaptanet, $R-SH$, ikke er oppløselig i natriumbikarbonatoppløsning, tilsettes det til natriumbikarbonatoppløsningen av α -alkylidenacyl-forbindelsen, og reaksjonsblandingen omrøres eller rystes inntil det oppløselige produkt er dannet, og alt eller praktisk talt alt uoppløselig mercaptan forsvinner.

Når reaksjonsproduktet inneholder en basisk gruppe, såsom en aminogruppe, isoleres det ved syring av reaksjonsblandingen, inndampning til tørrhet og adskillelse av produktet fra uorganiske salter ved ekstraksjon med et organisk

oppløsningsmiddel. Når produktet har bare sure grupper, skilles det ved syring fra reaksjonsblandingen.

Mercaptanutgangsmaterialene er kjente og kan entes fåes kommersielt eller de kan fremstilles ved fremgangsmåter beskrevet i litteraturen.

α -methylenacylfenoxy- og α -methylenacylfenylmercapto-derivatene av organiske carboxylsyre og særlig organiske monocarboxylsyre, som er anvendt ved foregående reaksjon, kan fremstilles på flere måter hvorav noen er vist i det følgende.



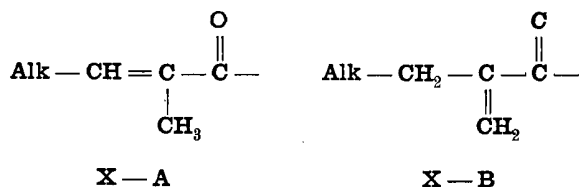
Ovenstående reaksjonsskjema viser at α -alkyldenacylfenoxyeddiksyre-forbindelse (X) kan fremstilles av mettet-acylfenoxyeddiksyre-forbindelser (VII) ved to metoder, idet valget prinsipielt avhenger av om Z er lik H eller om Z er lik CH_3 eller $-\text{CH}_2$ -alkyl.

Når $\text{Z} = \text{H}$ overføres de mettede acylfenoxyeddiksyre (VII) til α -methylenacylfenoxyeddiksyre (X) ved først å fremstille Mannich-derivatet (VIII) som ved behandling med natriumbikarbonat overføres i den ønskede forbindelse (X).

Mannich-derivat fremstilles fordelaktig ved omsetning av den mettede acylforbindelse (VII) med et salt av et sekundært amin såsom et dilavere-alkylamin eller et salt av et cyclisk amin såsom piperidin, morfolin eller lignende, i nærvær av formaldehyd eller paraformaldehyd. Behandlingen av Mannich-saltet med en base såsom vandig natriumkarbonat eller fortrinnsvis natriumbikarbonat, enten med eller uten oppvarming, gir den ønskede umettede acylforbindelse (X).

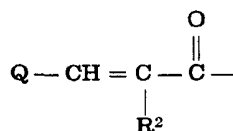
Dehydrohalogenering av α -bromacylfenoxyeddiksyre med usymmetrisk forgrenet kjede hvori α -carbonet i acylgruppen også har to alkylsubstituent, vil forløpe på en slik måte at umetningen innføres i den lengere kjede hvis en av α -alkylgruppene er en methylgruppe og bare ett produkt fåes. Hvis α -carbonet er usymmetrisk substituert og gruppene er ethyl eller høyere, vil dobbelbindingen dannes vilkårlig i den ene eller den annen kjede, men isomerene som dannes kan ofte skilles. Hvis α -carbonet er symmetrisk substituert med ethyl eller høyere grupper, vil man bare få ett umettet produkt.

Når $\text{Z} = \text{CH}_3$, eller særlig når $\text{Z} = \text{CH}_2$ -alkyl, overføres den mettede-acylfenoxyeddiksyre (II) til den umettede forbindelse X ved å halogenere forbindelsen VII og derpå behandle den halogenerte forbindelse IX med et dehydrohalogeneringsmiddel. Denne fremgangsmåte er særlig nyttig når det mettede acylfenoxy- eller mettede acylfenylmercaptoderivat (VII) har strukturen $\text{R}_2 = \text{Z} = \text{CH}_3$. Den mettede acylforbindelse (VII) bromeres med fordel til forbindelsen IX som derpå overføres til forbindelsen X ved behandling med et dehydrohalogeneringsmiddel, såsom fortrinnsvis litiumbromid eller litiumklorid i dimetylformamid eller sølvacetat eller sølvfluorid i benzen og lignende. Hvis i det ovenfor angitte utgangsmateriale VII, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ og $\text{Z} = \text{ethyl}$ eller en høyere alkylgruppe, vil det fremherskende produkt (nedenfor betegnet med X—A) ha dobbelbindingen i den lengere kjede. Den isomere forbindelse (nedenfor betegnet med X—B) er i alminnelighet det produkt som forekommer i minst mengde.



På lignende vis vil, når i det ovenfor angitte utgangsmateriale R^2 og Z ikke er identiske og er en ethyl- eller en høyere alkylgruppe, det fremherskende produkt i alminnelighet ha dobbelbindingen i den lengere kjede.

Forbindelser som har en umettet acylgruppe av typen



hvor Q er en usubstituert eller substituert aryl- (dvs. fenyl)-gruppe og R^2 er hydrogen eller en gruppe som er innbefattet i den ovenforstående definisjon av R^2 , fremstilles fortrinnsvis ved å kondensere benzaldehyd, f. eks. i et alkalisk medium med forbindelse VII (hvor $\text{Z} = \text{H}$) fulgt av syring av reaksjonsblandingen.

Fremstilling av mettet-acylfenoxyeddiksyre (VII)

Mellomproduktet, mettet-acylfenoxyeddiksyre (VII) kan i alminnelighet fremstilles ved én av to fremgangsmåter fra de kjente fenoler (I).

Den første fremgangsmåte går ut på å oppvarme fenolen (I) med et overskudd av kloreddiksyren i nærvær av minst to mol av et alkalimetallhydroxyd for å danne fenoxyeddiksyre (VI).

Fenoxyeddiksyrene (VI) overføres så til de mettede acylfenoxyeddiksyre (VII) ved en Friedel-Craft-reaksjon under anvendelse av et acylhalogenid, R^2CHCOCl , og forbindelsen VI i nærvær av aluminiumklorid. Reaksjonen kan utføres enten med eller uten et oppløsningsmiddel, såsom carbondisulfid. Skjønt denne fremgangsmåte har begrenset anvendbarhet er det vanligvis den som velges hvor den er anvendbar da det er den mest direkte måte.

Den annen fremgangsmåte har, skjønt den er lengre, en bredere anvendbarhet. Ved denne fremgangsmåte blir fenol (I) overført til det tilsvarende anizol (II) (eller fenetol) på kjent vis, som ved omsetning med dimethylsulfat eller diethylsulfat i nærvær av en base såsom natrium- eller kaliumhydroxyd. Anisolet (II) (eller fenetole) omsettes så med acylhalogenid, $\text{R}^2 - \text{Z} - \text{CHCOCl}$, i nærvær av vannfritt aluminiumklorid og et oppløsningsmiddel som ligroin eller carbondisulfid. Acylanisolet (III) (eller fenetole) overføres så til det tilsvarende acylfenol (IV) ved etterfølgende behandling med mer aluminiumklorid i et oppløsningsmiddel såsom heptan.

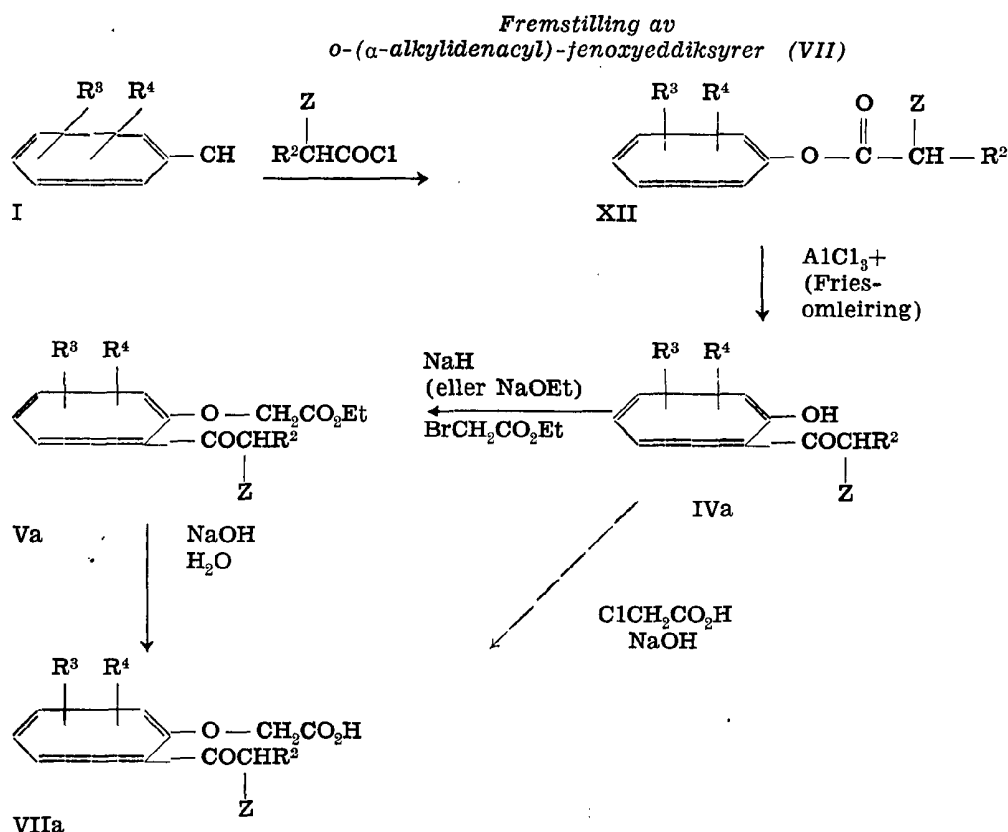
Acylfenolet (IV) overføres så til den mettedeacylfenoxyeddiksyre (VII) ved omsetning med en halogenalfatisk syre (fortrinnsvis kloreddiksyre) i nærvær av natrium- eller kaliumhydroxyd.

Alternativt kan forbindelsene VII fremstil-

les fra forbindelsen IV ved en to-trinnsfremgangsmåte hvorved acylfenolet (IV) behandles med en suspensjon av natriumhydrid i ethylen-dimethylether (glyme) (eller natriumethoxyd i ethanol) fulgt av omsetning med en halogen-alifatisk syreester, såsom ethylbromacetat, under dannelsen av en acylfenoxyeddiksyreester (V). Hydrolyse av esteren V med vandig eller alkoholisk base gir forbindelsen VII.

Skjønt reaksjonsskjemaet som viser frem-

stillingen av α -alkylidenacylfenoxyeddiksyrene for enkelthets skyld viser fremstillingen av para-acylfenoxyeddiksyreforbindelser, kan de ovenfor illustrerte og beskrevne fremgangsmåter også brukes til å fremstille andre stillingsisomerer. Det er imidlertid av og til enklere å fremstille orthoisomerene ved en Fries-omleiring som vist i det følgende. R-gruppene i de følgende formler er bundet til fenylringen slik at en av orthostillingene er usubstituert.



Ved Fries-omleiringsfremgangsmåten som er vist ovenfor blir fenolet (I) først forestret med $\text{R}^2\text{-CHCOCl}$, under dannelsen av den tilsvarende fenolester (VII) som omløres til ortho-acylfenol (IVa) ved oppvarming med aluminiumklorid. Overføringen av ortho-acylfenol (IVa) til den ønskede ortho-acylfenoxyeddiksyre (VIIa) ved enten

(a) å behandle med kloreddiksyre i nærvær av en base eller
(b) å omsette IVa med natriumhydrid eller natriumalkoxyd fulgt av omsetning med en halogeneddiksyreester under dannelsen av Va som hydrolyseres til VIIa følger praktisk talt de samme fremgangsmåter som er beskrevet ovenfor for overføring av IV til VII eller for overføring av IV til V til VII. Skjønt Fries-omleiringen er særlig nyttig ved

fremstilling av ortho-isomerene, kan den også anvendes for å fremstille para-isomerene.

De ovenfor beskrevne fremgangsmåter for fremstilling av α -alkylidenacylfenoxyalifatiske syrer i sin alminnelighet kan likeledes anvendes ved fremstilling av α -alkylidenacylfenylmercaptoalifatiske syrer.

Uttrykket «Mannich-forbindelse» som er brukt i de etterfølgende eksempler betegner saltene av Mannich-basene fremstilt ved et fremgangsmåtetritt beskrevet i det spesielle eksempel. I eksemplene er alle smeltepunkter korrigert mens kokepunktene er ukorrigerte. Smeltepunktene av noen av forbindelsene er vanskelig å fastslå da forbindelsene spaltes over et vidt område.

De etterfølgende fremgangsmåte belyser fremstillingen av (α -alkylidenacyl)-fenoxyeddiksyre-utgangsmaterialer som anvendes ved fremstilling av de nye forbindelser ifølge foreliggende fremgangsmåte.

Fremgangsmåte I

Fremstilling av 3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-eddiksyre.

Trinn A: Fremstilling av 3-klor-4-butyryl-fenoxyeddiksyre

Pulverisert aluminiumklorid (217 g, 1,625 mol) og carbondisulfid (400 ml) ble anbragt i en 1 liters, 4-halset kolbe utstyrt med rører, skilletrakt, tilbakeløpskjøler og innvendig termometer. 3-klorfenoxyeddiksyre (93,3 g, 0,5 mol) tilsettes i porsjoner under omrøring og derpå tilsettes n-butyrylklorid (66,6 g, 0,625 mol) dråpevis under omrøring over et tidsrom av $\frac{1}{2}$ time ved en temperatur på ca. 22–26 °C. Etter omrøring i 1 time ved værelsetemperatur ble reaksjonskolben anbragt i et vannbad og temperaturen holdt på 50 °C i 3 timer. Carbondisulfidet ble så dekantert og det fremstilte, seige reaksjonsprodukt ble tilsatt til en blanding av is (1 kg) og konsentrert saltsyre (100 ml). Et fast stoff skilles ut og oppløses i mettet natriumbikarbonatoppløsning (1,5 l). Oppløsningen ble filtrert og det klare gule filtrat ble syret med saltsyre. Den gule olje som skilles ut størkner sakte til et fast stoff som smelter ved 76–85 °C. Etter omkrystallisasjon fra benzen fikk man 66,7 g, 51 pst., 3-klor-4-butyrylfenoxyeddiksyre, sm.p. 89–90 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}ClO_4$:

C 56,15, H 5,10, Cl 13,81

Funnet: C 56,24, H 5,43, Cl 13,57.

Trinn B: Fremstilling av 3-klor-4-[2-(dimethylaminomethyl)butyryl]fenoxyeddiksyrehydroklorid

I en 100 ml rundkolbe forsynt med et rør for anbringelse av et vakuum ble en intim blanding av 3-klor-4-butyrylfenoxyeddiksyre (5,12 g, 0,02 mol), paraformaldehyd (0,7 g, 0,022 mol), tørt dimetylaminhydroklorid (1,78 g, 0,02 mol) og eddiksyre (4 dråper) oppvarmet på dampbad i ca. 1,5 time idet der fem eller seks ganger i løpet av denne tid ble påsatt et vakuum i 1 minutt. Ved avkjøling fikk man et fast stoff som etter maling med aceton ga et hvitt fast stoff. Ved omkrystallisasjon fra acetonitril og fra isopropylalkohol fikk man 3-klor-4-[2-(dimethylaminomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyrehydroklorid, sm.p. 127–129 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{20}ClNO_4HCl$:

C 51,44, H 6,04, Cl 20,25,

Funnet: C 51,32, H 5,90, Cl 20,19.

Trinn C: Fremstilling av 3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre

Mannich-forbindelsen fremstilt som beskrevet i trinn B ble oppløst i 25 ml vann og oppløsningen gjort svakt basisk ved tilsetning av 10 pst.ig natriumbikarbonatoppløsning. Denne oppløsning ble oppvarmet i ca. 25 minutter på dampbad, avkjølt og syret med 6N eddiksyre hvorved man fikk 69 pst. utbytte av et urent produkt, sm.p. 108–109,5 °C. Etter omkrystallisering fra en

blanding av cyclohexan og benzen fikk man 3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre, i form av farveløse krystaller, sm.p. 109–111 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}ClO_4$:

C 58,11, H 4,88, Cl 13,20,

Funnet: C 57,87, H 5,05, Cl 13,02.

Fremgangsmåte II

Fremstilling av 3-klor-4-methacryloylfenoxyeddiksyre

Trinn A: Fremstilling av 3-klor-fenoxyeddiksyre

m-klorfenol (64,27 g, 0,5 mol) ble tilsatt til en oppløsning av natriumhydroxyd (75g, 1,875 mol) i 150 ml vann. Til dette ble der sakte ved 40 °C tilsatt en oppløsning av kloreddiksyre (80,5 g, 0,852 mol) i 80,5 ml vann. Da tilsetningen var avsluttet, ble blandingen oppvarmet under omrøring på et dampbad i 1 time hvorefter reaksjonsblandingen ble avkjølt og 1 liter vann tilsatt. Oppløsningen ble filtrert og syret mot Kongo-rødt med konsentrert saltsyre og den lyserøde olje som ble utskilt ble ekstrahert med ether. Etheroppløsningen ble så ekstrahert med tilsammen 400 ml. 10 pst.ig natriumbikarbonatoppløsning i flere porsjoner for å fjerne produktet fra ureagert fenol. Syring av natriumbikarbonat-ekstraktet ga en olje som snart størknet. Det faste stoff ble samlet opp og tørret i en ovn ved 65 °C hvorved man fikk 67,8 g (73 pst.), 3-klorfenoxyeddiksyre, sm.p. 110–111 °C.

Trinn B: Fremstilling av 3-klor-4-isobutyrylfenoxyeddiksyre

Denne forbindelse ble fremstilt ved å følge praktisk talt den samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn A, under anvendelse av følgende forbindelser:

3-klorfenoxyeddiksyre 37,3 g, 0,20 mol

isobutyrylklorid 26,6 g, 0,025 mol

pulverisert

aluminiumklorid 83,9 g, 0,63 mol

carbondisulfid 200 ml

Man fikk et utbytte på 17,3 pst. (8,93 g)

3-klor-4-isobutyrylfenoxyeddiksyre, sm.p. 137–139 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}ClO_4$:

C 56,15, H 5,10, Cl 13,82,

Funnet: C 56,04, H 5,34, Cl 14,05.

Trinn C: Fremstilling av 3-klor-4-(2-bromisobutyryl)-fenoxyeddiksyre

3-klor-4-isobutyrylfenoxyeddiksyre (10,7 g, 0,0397 mol) ble tilsatt til 250 ml iseddik ved værelsetemperatur. Brom (6,34 g, 0,0397 mol) i 30 ml iseddik ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen ved ca. 25 °C under omrøring i løpet av 1 time. Omrøringen ble fortsatt i nok 1 time og behandlingen ble så tilsatt til en blanding av 300 g is og 500 ml vann. Det således fremstilte råprodukt ble krystallisert fra en blanding av hexan og benzen. Ved avkjøling av blandingen til 5 °C i 1 time falt produktet ut og ble oppsam-

let og tørret ved 65° C, hvorved man fikk 8,39 g (63 pst.) 3-klor-4-(2-bromisobutryl)-fenoxyeddisyre, sm.p. 124,5—125° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{12}BrClO_4$:

C 42,94, H 3,61, Br 23,81,

Funnet: C 43,33, H 3,78, Br 23,22.

Trinn D: Fremstilling av 3-klor-4-methacryloyl-fenoxyeddisyre

Den bromerte forbindelse fra trinn C (5 g, 0,0149 mol) ble oppløst i benzen (200 ml) og sølvacetat (5 g, 0,0299 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt og kokt under tilbakesløp i 4 timer og derpå avkjølt. Vann (150 ml) og konsentrert saltsyre (15 mol) ble tilsatt hvorpå sølvsalter falt ut og ble fjernet ved filtrering. Benzenoppløsningen ble derpå inndampet til lite volum, fortynnet med hexan og det faste produkt som skiltes ut ble samlet på et filter, hvormed man fikk 2,8 g, sm.p. 125—127° C. Etter fire omkrystallisasjoner fra benzen fikk man 1,05 g 3-klor-4-methacryloylfenoxyeddisyre, sm.p. 128—129° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{11}ClO_4$:

C 56,54, H 4,35, Cl 13,93,

Funnet: C 56,31, H 4,45, Cl 14,10.

Fremgangsmåte III

Fremstilling av 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddisyre

Trinn A: Fremstilling av 2,3-diklor-4-butyryl-fenoxyeddisyre

Denne forbindelse ble fremstilt under anvendelse av praktisk talt samme teknikk og apparatur som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn A, under anvendelse av følgende forbindelser:

2,3-diklorfenoxyeddisyre 22,1 g, 0,1 mol

n-butyrylchlorid 21,3 g, 0,2 mol

Pulverisert aluminiumklorid 53,3 g, 0,4 mol

2,3-diklorfenoxyeddisyren og n-butyrylchlorid ble anbragt i reaksjonskaret og omrørt mens aluminiumklorid ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 45 minutter. Blandingen ble så oppvarmet på dampbad i 3 timer og fikk avkjøle til værelsetemperatur. Det fremstilte seige produkt ble tilsatt til en blanding av 300 g knust is og 30 ml konsentrert saltsyre. Denne blanding ble ekstrahert med ether og ekstraktet inndampet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i kokende vann og oppløst ved tilsetning av minst mulig 40 pst.ig natriumhydroxyd. Etter behandling med avfarvende trekull og filtrering, ble det varme filtrat syret mot Konge-rødt papir og avkjølt i is. Oljen som utskilles ble ekstrahert med ether, ekstraktet tørret over vannfritt natriumsulfat og derpå inndampet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i kokende benzen (75 ml), behandlet med avfarvende trekull, filtrert, behandlet med kokende cyclohexan (275 ml) og avkjølt, hvorved man fikk 22,3 g 2,3-diklor-4-butyrylfenoxyeddisyre. Etter flere omkrystallisasjoner fra en blanding av benzen og cyclohexan, derpå fra methylcyclohexan, deretter fra en blanding av eddisyre og vann og til slutt fra

methylcyclohexan, smeltet produktet ved 110—111° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$:

C 49,51, H 4,15, Cl 24,36,

Funnet: C 49,81, H 4,22, Cl 24,40.

Trinn B: Fremstilling av 2,3-diklor-4-[2-dimethylaminomethyl)-butyryl]-fenoxyeddisyrehydroklorid

Denne forbindelse ble fremstilt ved å følge praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn B, under anvendelse av følgende forbindelser:

2,3-diklor-4-butyryl-

fenoxyeddisyre 5,20 g, 0,0179 mol

Paraformaldehyd 0,63 g, 0,0209 mol

dimethylamin-hydroklorid

(tørt) 1,59 g, 0,0195 mol

Eddisyre 4 dråper

Det urene reaksjonsprodukt ble malt med ether, hvorved man fikk 5,8 g (85 pst.) 2,3-diklor-4-[2-(dimethylaminomethyl)-butyryl]fenoxyeddisyrehydroklorid i form av et hvitt fast stoff. Etter to omkrystallisasjoner fra en blanding av methanol og ether smeltet produktet ved 165—167° C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{20}Cl_2NO_4$:

C 46,83, H 5,24, Cl 27,65, N 3,64,

Funnet: C 46,69, H 5,31, Cl 27,59, N 3,53.

Trinn C: Fremstilling av 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddisyre

Den ovenfor beskrevne Mannich-forbindelse ble behandlet med vandig natriumbikarbonat ved omtrent samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn C, hvorved man fikk 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddisyre, sm.p. 115—118° C. To omkrystallisasjoner fra en blanding av benzen og cyclohexan ga et hvitt fast materiale som smeltet ved 118,5—120,5° C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

C 51,51, H 3,99, Cl 23,39,

Funnet: C 51,23, H 4,18, Cl 23,39.

Fremgangsmåte IV

Fremstilling av 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddisyre

Trinn A: Fremstilling av 2,3-dimethyl-4-butyryl-fenoxyeddisyre

Denne forbindelse ble fremstilt ved å følge praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn A, under anvendelse av følgende stoffer:

2,3-dimethylfenoxyeddisyre 90 g

n-butyrylchlorid 66,6 g

carbendisulfid 400 ml

pulverisert aluminiumklorid 217 g

Denne fremgangsmåte gir 83,7 g (67 pst.) råprodukt som etter omkrystallisasjon fra en blanding av benzen og cyclohexan gir 2,3-dimethyl-4-butyrylfenoxyeddisyre, sm.p. 87—88° C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{18}O_4$:

C 67,18, H 7,25,

Funnet: C 67,14, H 7,27.

Trinn B: Fremstilling av 2,3-dimethyl-4-[2-(dimethylaminomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyrehydroklorid

Denne Mannich-forbindelse ble fremstilt ved å følge praktisk samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn B, under anvendelse av følgende materialer:

2,3-dimethyl-4-butyl- fenoxyeddiksyre	10 g
paraformaldehyd	1,4 g
dimethylamin-hydroklorid	3,56 g
Iseddik	0,5 ml

Den således fremstilte viskøse homogene blanding ble oppløst i 90 ml ethylalkohol, filtrert og felt med 150 ml ether. Produktet ble omkrystallisert fra en blanding av ethylalkohol og ether, filtrert og tørret i vakuum over fosforpentoxid, hvorved man fikk 11,8 g (90 pst.) 2,3-dimethyl-4-[2-(dimethylaminomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyrehydroklorid, sm.p. 178,5—180° C.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{26}ClNO_4$:

C 59,38, H 7,62, N 4,07,

Funnet: C 59,52, H 7,35, N 3,87.

Trinn C: Fremstilling av 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre

Denne forbindelse ble fremstilt ved praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte I, trinn C, under anvendelse av 28,1 g av Mannich-forbindelsen fremstilt i trinn B. Råproduktet ble omkrystallisert flere ganger fra 250 ml methylcyclohexan, hvorved man fikk 7,0 g (33 pst.) 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre, sm.p. 83,5—84,5° C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{18}O_4$:

C 68,68, H 6,92,

Funnet: C 68,46, H 7,24.

Fremgangsmåte V

2,3-diklor-4-(2-ethylidenbutyryl)-fenoxyeddiksyre

Trinn A: Fremstilling av 2-ethyl-2,3-diklor-4'-hydroxybutyrofenon

En blanding av 2,3-dikloranisol (53,11 g, 0,3 mol), carbondisulfid (350 ml) og 2-ethylbutyrylchlorid (80,77 g, 0,6 mol) ble, under vannfrie betingelser, tilsatt aluminiumkloridpulver (40 g, 0,3 mol) i løpet av 5 minutter under omrøring. Blandingen ble omrørt i 6 timer ved værelsetemperatur og fikk deretter stå ved værelsetemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under omrøring i et 55° C-vannbad inntil hydrogenkloridutviklingen opphørte (1 1/2 time), ble avkjølt til værelsetemperatur og behandlet, under vannfri betingelser, med aluminiumkloridpulver (40 g, 0,3 mol) i løpet av 5 minutter under omrøring. Blandingen ble så oppvarmet i et 55° C-vannbad under omrøring i 1 1/2 time. Carbondisulfid ble fjernet under redusert trykk og et tilsvarende volum tørr heptan ble tilsatt til residuet. Den fremstilte blanding ble oppvarmet på dampbad under omrøring i 3 timer. Etter avkjøling til værelsetemperatur ble heptanet dekantert og residuet ble tilsatt til

en blanding av is (450 g) og konsentrert saltsyre (45 ml). Den således fremstilte olje ble ekstrahert med ether, tørret over vannfritt natriumsulfat og eteren fjernet under redusert trykk. Det gjenværende materiale ble behandlet med et overskudd av 5 pst.'ig vandig natriumhydroxyoppløsning og oppvarmet under tilbakesløp i 1 time, derpå avkjølt og ekstrahert med ether for å fjerne uoppløselig olje. Den klare vandige oppløsning ble syret med konsentrert saltsyre og den dannede olje ekstrahert med ether, etheroppløsningen ble tørret over vannfritt natriumsulfat og eteren igjen fjernet under redusert trykk. Destillasjon av den gjenværende olje ga 34,45 g (44 pst.) av produktet i form av en væske med kokepunkt 140—142° C ved 0,5 mm trykk. Etter tre omkrystalliseringer fra hexan, fikk man 2-ethyl-2',3'-diklor-4'-hydroxybutyrylfenon i form av hvite nåler med sm.p. 85—86° C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{14}Cl_2O_3$:

C 55,19, H 5,40, Cl 27,15,

Funnet: C 55,21, H 5,64, Cl 26,98.

Trinn B: Fremstilling av 2,3-diklor-4-(2-ethylbutyryl)-fenoxyeddiksyre

En oppløsning av natrium (2,53 g, 0,11 mol) i absolutt ethanol (300 ml) ble behandlet først med 2-ethyl-2',3'-diklor-4'-hydroxybutyrofenon (26,12 g, 0,1 mol) og derpå med ethylbromacetat (20,04 g, 0,12 mol) og den fremstilte klare oppløsning ble oppvarmet under tilbakesløp og omrøring i 2 timer. Derpå ble vandig 5 pst.'ig natriumhydroxyd (11,22 g, 0,2 mol) tilsatt og kokingen under tilbakesløp ved omrøring ble fortsatt i nok 1 time. Alkoholene ble fjernet ved destillasjon ved atmosfæretrykk og det kokende vandige residuum ble gjort surt i forhold til Kongorødt papir ved tilsetning av konsentrert saltsyre. En olje skilte seg ut som størket etter avkjøling ved værelsetemperatur. Den ble ekstrahert med ether, etherekstraktet ble tørret over vannfritt natriumsulfat og eteren derpå fjernet under redusert trykk, hvorved man fikk 31,9 g (100 pst.) 2,3 diklor-4(2-ethylbutyryl)-fenoxyeddiksyre i form av et hvitt fast stoff med sm.p. 128—139° C. En omkrystallisering fra en blanding av benzen og cyclohexan ga 28,7 g (90 pst.) av produktet i form av nåler som smeltet ved 144,5—145,5° C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$:

C 52,68, H 5,05, Cl 22,22,

Funnet: C 52,75, H 5,00, Cl 22,08.

Trinn C: Fremstilling av 2,3-diklor-4-(2-brom-2-ethylbutyryl)-fenoxyeddiksyre

Denne forbindelse ble fremstilt ved praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet under fremgangsmåte II, trinn C, under anvendelse av følgende forbindelser:

2,3-diklor-4-(2-ethyl- butyryl)-fenoxyeddiksyre	19,26 g, 0,0603 mol
Brom	9,64 g, 0,0603 mol
Iseddik	530 ml

Denne fremgangsmåte ga 23,71 g (99 pst.) 2,3-diklor-4-(2-brom-ethylbutyryl)-fenoxy-

eddiksyre i form av et hvitt fast stoff med sm.p. 151,5—152,5° C.

En omkrystallisering fra benzen ga produktet i form av hvite nåler med sm.p. 151,5—152,5° C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{15}BrCl_2O_4$:

C 42,24, H 3,80, Cl 17,81,

Funnet: C 42,53, H 4,00, Cl 17,73.

Trinn D: Fremstilling av 2,3-diklor-4-(2-ethyliden-butyryl)-fenoxyeddiksyre

Bromketonet fremstilt som beskrevet i trinn C, (19,91 g, 0,05 mol) ble oppløst i dimetylformamid (140 ml) og vannfritt litiumklorid (6,36 g, 0,15 mol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet på dampbad i 2 timer under leilighetsvis omrysting, avkjølt og helt i 1 liter kaldt vann. Det faste stoff som utskiltes ble samlet ved filtrering, vasket med 500 ml vann og derpå oppløst i for-tynnnet natriumbikarbonatoppløsning. Oppløsningen ble rystet med Norite, befridd for faste stoffer ved filtrering og syret. Det faste materiale som derpå utskiltes ble omkrystallisert fra en blanding av benzen og cyclohexan, hvorved man fikk 14,52 g (92 pst.) 2,3-diklor-4-(2-ethylidenbutyryl)-fenoxyeddiksyre i form av hvite nåler med sm.p. 124—125,5° C. En fornyet omkrystallisasjon fra det samme oppløsningsmiddel forandret ikke smeltepunktet.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$:

C 53,02, H 4,45, Cl 22,36,

Funnet: C 53,28, H 4,43, Cl 22,34.

Følgende eksempler belyser fremstillingen av de nye forbindelser ved foreliggende fremgangsmåte.

Eksempel 1 belyser reaksjonen av et mercaptan og en α -methylenacylfenoxyeddiksyre uten anvendelse av oppløsningsmiddel.

Eksempel 1

3-klor-4-[2-(isopropylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre

3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre fra fremgangsmåte I, (2,68 g, 0,01 mol) ble tilsatt til isopropylmercaptan (0,76 g, 0,01 mol). Blandingen ble oppvarmet ved 80—90° C under tilbakepump. På grunn av mercaptanets flyktighet ble videre mengder av dette tilsatt for å sikre tilstrekkelig mercaptan i reaksjonsblandingen. Etter at der var dannet en klar reaksjonsblanding, ble blandingen opphetet i nok 5 minutter, overskuddet av mercaptan ble derpå drevet av og residuet fikk avkjøle, hvorved det størknet. Etter at det faste materiale ble omkrystallisert fra en 1:2 blanding av benzen og hexan fikk man 2,25 g (48 pst.) 3-klor-4-[2-(isopropylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre, sm.p. 77—79° C.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{21}ClO_4S$:

C 55,73, H 6,14, Cl 10,28,

Funnet: C 55,78, H 5,73, Cl 10,69.

Følgende eksempel belyser reaksjonen av et mercaptan og en α -methylenacylfenoxyeddiksyre i et organisk oppløsningsmiddel.

Eksempel 2

3-klor-4-[2-(ethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre

3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre (4,03 g, 0,015 mol), fra fremgangsmåte I, og ethylmercaptan (12,4 g, 0,2 mol) ble oppløst i tørr ether (15 ml) og det gjenkorkede kar med oppløsningen fikk stå ved værelsetemperatur i 48 timer. De flyktige forbindelser ble fordampet ved værelsetemperatur og man fikk tilbake et hvitt fast stoff som veiet 4,65 g (70 pst.) og hadde et smeltepunkt på 86—89° C. Flere omkrystallisasjoner av dette materiale fra en blanding av benzen og cyclohexan ga 3-klor-4-[2-(ethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre, sm.p. 88—90° C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{19}ClO_4S$:

C 54,46, H 5,79,

Funnet: C 54,94, H 5,90.

Eksempel 3 belyser reaksjonen av et mercaptan og en α -methylenacylfenoxyeddiksyre i vandig oppløsning.

Eksempel 3

3-klor-4-[2-(o-carboxyfenylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre

3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre fremstilt som beskrevet under fremgangsmåte I, (2,68 g, 0,01 mol) ble suspendert i vann (25 ml) og tilstrekkelig 10 pst.'ig natriumbikarbonatoppløsning ble tilsatt for å bringe den i oppløsning. I et annet kar ble thiosalicylsyre (0,01 mol) suspendert i vann (5 ml) og oppløsningen gjort basisk ved tilsetning av 10 pst.'ig natriumbikarbonat. Oppløsningen ble blandet og holdt ved 25—30° C i 4 timer. Ved syring med saltsyre feltes et fast stoff som etter omkrystallisasjon fra en 2:3 blanding av isopropylalkohol og vann ga 2,25 g 3-klor-4-[2-(o-carboxyfenylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre, sm.p. 172—173,5° C.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{19}ClO_6S$:

C 56,80, H 4,53, Cl 8,38,

Funnet: C 56,99, H 4,75, Cl 8,18.

Det følgende eksempel belyser reaksjonen av et amfotært mercaptan og en α -methylenacylfenoxyeddiksyre.

Eksempel 4

3-klor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre-hydroklorid

Ved å erstatte thiosalicylsyre anvendt i eksempel 3 med en ekvimolar mengde cysteinhydroklorid og under anvendelse av praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 3, fikk man et seig bunnfall ved syring med saltsyre. Bunnfallet ble oppløst ved tilsetning av mer syre og vann ble derpå fjernet ved lyofilisering, hvorpå residuet ble ekstrahert med kokende absolutt alkohol. Det uoppløselige natriumklorid ble fjernet ved filtrering, det alkoholo-

liske filtrat ble konsentrert og ved tilsetning av absolutt ether ble der utskilt 3,3 g 3-klor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre-hydroklorid som et farveløst pulver. Produktet smeltet uskarpt mellom 110—130° C. Det er meget lett oppløselig i alkohol og aceton og er oppløselig i syrer og baser, men er uoppløselig i vann.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{20}ClNO_4S \cdot HCl$:
C 45,07, H 4,96, Cl 16,69, N 3,28, S 7,52,
Funnet: C 44,29, H 5,28, Cl 15,95, N 3,39, S 7,85.

Eksempel 5

2,3-dimethyl-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre-hydroklorid

Ved å erstatte 3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyren og thiosalicysyre anvendt i eksempel 3 med ekvimolare mengder 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre fra fremgangsmåte IV og cystein-hydroklorid, og ved anvendelse av praktisk talt samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 3 (bortsett fra at bearbeidelsen av sluttproduktet ble utført som beskrevet i eksempel 4) fikk man 2,3-dimethyl-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre-hydroklorid.

Eksempel 6

3-klor-4-[2-(2,2-diklorethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre

Ved å erstatte thiosalicysyre som ble anvendt i eksempel 3 med en ekvimolar mengde av 2,2-diklorethylmercaptan og ved praktisk talt

samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 3, fikk man 3-klor-4-[2-(2,2-diklorethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxyeddiksyre.

Eksempel 7

2-(2-amino-2-carboxyethylthio)-3-(2,3-diklor-4-carboxymethoxybenzoyl)-pentan-hydroklorid

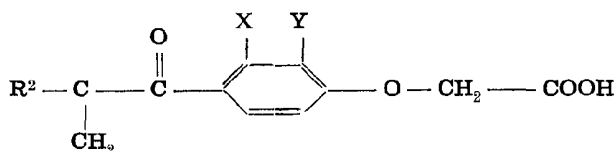
Omsetning av ekvimolare mengder av cysteinhydroklorid og 2,3-diklor-4-(2-ethylidenbutyryl)-fenoxyeddiksyre (fra fremgangsmåte V) ved praktisk talt den samme fremgangsmåte som i eksempel 4, ga 2-(2-amino-2-carboxyethylthio)-3-(2,3-diklor-4-carboxymethoxybenzoyl)-pentanhydroklorid.

Eksempel 8

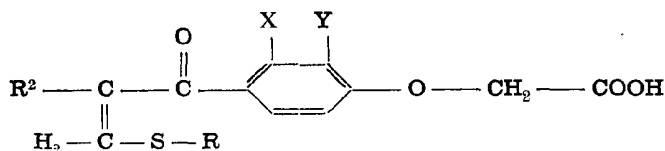
Glutathion-adduktet av 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre

Omsetning av ekvimolare mengder av glutathionhydroklorid og 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre (fra fremgangsmåte IV) ved praktisk talt samme fremgangsmåte som i eksempel 4 ga glutathion-adduktet av 2,3-dimethyl-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre.

Andre nye forbindelser fremstilt ved praktisk talt de samme metoder som beskrevet i foregående eksempler er angitt i etterfølgende tabell, hvorav det fremgår hvilken fremgangsmåte som ble anvendt i hvert enkelt tilfelle. Tabellen angir også den acylfenoxyeddiksyre



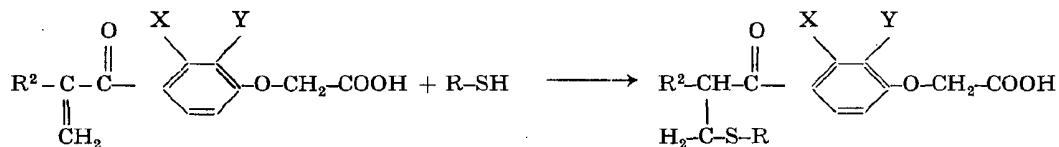
og det mercaptan, $\text{R} - \text{SH}$, reaktantene som ble anvendt ved fremstilling av de nye produkter,

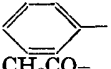
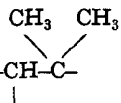
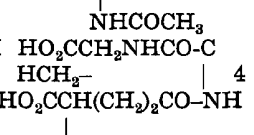
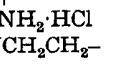
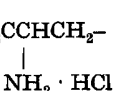


Radikalene R^2 , R , X og Y i acetylfenoxyeddiksyren og mercaptanet bibeholdes i de dannede produkter og er angitt i spalte 2—5 i tabellen. De molare forhold, reaksjonsbetingelser og frem-

gangsmåten ved isolering av hvert produkt er praktisk talt det samme som angitt i eksemplet som det er henvist til i tabellen.

Tabell



Eks.	R ²	X	Y	R	Fremstilt ifølge eks.	Utbyt. te%	Sm. P. °C	Emprisk formel	Endeprodukter		
									Analyse		
									C	H	Cl
9	C ₂ H ₅ -	Cl	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	1	65	80 -81,5	C ₁₆ H ₂₁ ClO ₄ S	Beregn. 55.73	6.14	10.28
									Funnet 55.85	6.14	10.11
10	C ₂ H ₅ -	Cl	H	(CH ₃) ₃ -C-	1	34	108 -110	C ₁₇ H ₂₃ ClO ₄ S	Beregn. 56.89	6.46	9.88
									Funnet 57.36	6.31	9.74
11	C ₂ H ₅ -	Cl	H		1	63	78 - 81	C ₁₉ H ₁₉ ClO ₄ S	Beregn. 60.23	5.05	9.36
									Funnet 60.03	5.02	9.60
12	C ₂ H ₅ -	Cl	H	CH ₃ CO-	1	52	86 - 87	C ₁₅ H ₁₇ ClO ₅ S	Beregn. 52.25	4.97	10.28
									Funnet 52.41	5.09	10.50
13	C ₂ H ₅ -	Cl	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -	1	—	Sirup	C ₁₅ H ₁₇ CO ₆ S	Beregn. —	—	—
									Funnet —	—	—
14	C ₂ H ₅ -	Cl	Cl	(CH ₃) ₃ -C-	1	63	101,5-103	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₂ O ₄ S	Beregn. 51.90	5.64	—
									Funnet 52.09	5.73	—
15	C ₂ H ₅ -	Cl	Cl	CH ₃ CO-	1	66	98 -102	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ O ₅ S	Beregn. 47.50	4.25	18.70
									Funnet 48.03	4.19	18.50
16	C ₂ H ₅ -	Cl	H		4	33	152 -153	C ₂₀ H ₂₅ NCLO ₇ S	Beregn. 52.34	5.70	3.05
									Funnet 52.13	5.77	3.09
17	C ₂ H ₅ -	Cl	H		4	53	ca. 115	C ₂₃ H ₃₀ CIN ₃ O ₁₀ S .HCl	Beregn. 45.10	5.10	11.58
									Funnet 45.61	6.31	10.53
18	C ₂ H ₅ -	Cl	H		4	—	sirup	—	Beregn. —	—	—
									Funnet —	—	—
19	C ₂ H ₅ -	Cl	Cl		4	73	ca. 178	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₂ NO ₆ .HCl	Beregn. 41.74	4.38	23.08
									Funnet 40.98	4.72	22.05

Eksempel 20

[2,3-diklor-4-[2-(methylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre

3,03 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-metylenbutyryl)-fenoxy]-eddiksyre suspenderes i 25 ml vann og tilstrekkelig 10 pst.'ig natriumcarbonat-oppløsning til å bringe forbindelsen i oppløsning. Oppløsningen omrøres og en strøm av gassformig methylmercaptan innføres under overflaten av oppløsningen i 15 minutter. Tilsetningen av methylmercaptan fortsettes så mens den omrørte oppløsning oppvarmes på dampbad i 1,5 timer.

Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til værelsestemperatur syres den mot Kongo-rødd-papir ved tilsetning av 6N saltsyre. Den dannede gummi ekstraheres med ether og de forenede ekstrakter tørres over vannfritt magnesiumsulfat. Etheren fordampes under nedsatt trykk hvorved man får et litt fast stoff med smelte-

punkt 82—86° C. Omkrystallisasjon fra en blanding av benzen og cyclohexan gir 15,0 g (86 pst.) [2,3-diklor-4-[2-methylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre i form av hvite prizmer med smeltepunkt 86—89° C.

Analyse for C₁₄H₁₆Cl₂O₄S:

Beregnet: C 47,87; H 4,59; S 9,13;

Funnet: C 48,13; H 4,56; S 9,07

Eksempel 21

(2,3-diklor-4-[2-[(2-thio-3-hydroxypropyl)-thiomethyl]-butyryl]-fenoxy)-eddiksyre ammoniumsalt

3,03 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-metylenbutyryl)-fenoxy]-eddiksyre suspenderes i 90 ml vann og 28 pst.'ig ammoniakkvann tilsettes dråpevis under rystning inntil syren oppløses. Til dette tilsettes en blanding av frisk destillert 2,3-dithiopropanol og 1 ml 28 pst.'ig ammoniakkvann. Blandingen rystes omhyggelig, oppvarmes

ved 80—90° C i en time og holdes ved 20° C i 24 timer. Oppløsningsmidlet fordampes under ned-satt trykk (20 mm) ved 40—45° C. Det lysebrune oljeaktige faste stoff tørres så i vakuum ved 0,5 mm inntil det størkner. Det således erholdte glassaktige faste stoff tritureres flere ganger med absolutt ether for å få ammoniumsaltet av (2,3-diklor-4-[2-[(2-thio-3-hydroxypropyl)-thiomethyl]-butyryl]-fenoxy)-eddiksyre (2,9 g).

Analyse for $C_{16}H_{23}Cl_2NO_3S_2$:
Beregnet: C 43,24; H 5,21; N 3,15;
Funnet: C 43,65; H 5,41; N 2,92.

Eksempel 22

(2,3-diklor-4-[2-[(3-amino-3-carboxypropyl)-thiomethyl]-butyryl]-fenoxy)-eddiksyre-dinatriumsalt

Til 3,032 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxy]-eddiksyre oppløst i 30 ml av en oxygenfri vannoppløsning og inneholdende 0,84 g (0,01 mol) natriumbicarbonat tilsettes en oppløsning av 1,352 g (0,01 mol) D,L-homocystein i 30 ml oxygenfritt vann inneholdende 0,84 g (0,01 mol) natriumbicarbonat. Den dannede oppløsning omrøres ved værelsetemperatur i en time i en nitrogenatmosfære og konsentreres så til tørrhet under nedsatt trykk ved værelsetemperatur. Der fås 4,82 g (100 pst.) av dinatriumsaltet av (2,3-diklor-4-[2-[(3-amino-carboxypropyl)-thiomethyl]-butyryl]fenoxy)-eddiksyre, sm.p. 163—168° C.

Analyse for $C_{17}H_{19}Cl_2NNa_2O_6S$:
Beregnet: C 42,33; H 3,97; S 6,65;
Funnet: C 41,83; H 4,11; S 6,21.

Eksempel 23

(2,3-diklor-4-[3-[(2-amino-2-carboxyethyl)-thiol-propionyl]-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid

Trinn A: 2',3'-diklor-4'-hydroxyacetofenon

En to-liter firehalset harpikskolbe forsynt med mekanisk rører, kjøler, kalsiumklorid tørre-rør og Gooch-trakt tørres i en strøm av nitrogen og der innføres 71 g (0,4 mol) 2,3-dikloranisol, 440 ml carbondisulfid og 63 g (0,8 mol) acetyl-klorid.

106 g (0,8 mol) pulverisert aluminiumklorid tilsettes via Gooch-trakten i løpet av 10 minutter. Blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 5 timer og får stå over natten.

Blandingen oppvarmes så i en time ved 55° C i et vannbad, avkjøles til 25° C, behandles med 53 g aluminiumklorid og oppvarmes i en time ved 55° C. Kjøleren stilles på tilbake-løp, 350 ml heptan (tørret over aluminiumklorid) tilsettes og blandingen oppvarmes på dampbad. Carbon-disulfidet oppsamles og oppvarmningen fortsettes i 3 timer under tilbake-løp. Etter avkjøling dekanteres heptanet og det faste produkt skrapes på 500 g is inneholdende 45 ml konsentrert saltsyre. Produktet ekstraheres med 600 ml ether i flere porsjoner, inndampes til tørrhet,

behandles med 1,2 ml 5 pst.ig vandig natrium-hydroxyd og oppvarmes i en time under tilbake-løp. Den avkjølede oppløsning ekstraheres med ether og syres så med konsentrert saltsyre mot Kongo-rødt. Produktet ekstraheres i 600 ml ether, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra benzen hvorved man får 60 g (73 pst.) 2',3'-diklor-4'-hydroxyacetofenon som smelter ved 153—155° C.

Analyse for $C_8H_6Cl_2O_2$:
Beregnet: C 46,86; H 2,95;
Funnet: C 47,69; H 3,01.

Trinn B: (2,3-diklor-4-acetyl-fenoxy)-eddiksyre

I en én-liter, rundbundet, trehalset kolbe forsynt med kjøler og tørrerør, nitrogen innløps-rør og dråpetrakt innføres 450 ml ethanol og 3,79 g (0,165 mol) natriummetall. Når natriumet er oppløst tilsettes 30,75 g (0,15 mol) 2',3'-diklor-4'-hydroxyacetofenon og 30,06 g (0,18 mol) ethylbromacetat og blandingen kokes under tilbake-løp i to timer. En oppløsning av 16,83 g (0,3 mol) kaliumhydroxyd i vann tilsettes og blandingen kokes under tilbake-løp i en time. Ethanol destilleres fra reaksjonsblandingen ved atmosfæretrykk. Den gjenværende vandige oppløsning syres (mot Kongo-rødt papir) med konsentrert saltsyre, avkjøles og ekstraheres fire ganger med 300 ml;s porsjoner ether. De forenede etherekstrakter tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra 500 ml xylene hvorved man får 32,2 g (85 pst.) (2,3-diklor-4-acetyl-fenoxy)-eddiksyre som smelter ved 154—156° C.

Analyse for $C_{10}H_8Cl_2O_4$:
Beregnet: C 45,67; H 3,07; Cl 26,96;
Funnet: C 45,60; H 2,92; Cl 26,78.

Trinn C: [2,3-diklor-4-(3-dimethylaminopropionyl)-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid

15,8 g (0,06 mol) (2,3-diklor-4-acetyl-fenoxy)-eddiksyre, 4,94 g (0,06 mol) dimethylamin-hydroklorid, 1,98 g (0,066 mol) paraformaldehyd og 2 ml iseddik forenes og oppvarmes under vannfrie betingelser på dampbad i to timer under leilighetsvis påføring av et delvis vakuum for å fjerne det ved reaksjonen dannede vann. Det faste produkt oppløses i 500 ml 90 pst.ig vandig ethanol, filtreres og behandles med 400 ml ether hvorved man får 9,9 g (46 pst.) [2,3-diklor-4-(3-dimethylaminopropionyl)-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid som smelter ved 194—196° C.

Analyse for $C_{15}H_{15}Cl_2NO_4 \cdot HCl$:
Beregnet: C 43,78; H 4,52; N 3,93;
Funnet: C 43,91; H 4,57; N 3,71.

Trinn D: (2,3-diklor-4-[3-[(2-amino-2-carboxyethyl)-thiol-propionyl]-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid

835 mg (0,00234 mol) [2,3-diklor-4-(3-dimethylaminopropionyl)-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid suspenderes i 25 ml vann og behandles under kraftig omrøring med en oppløsning av 394 mg natriumbicarbonat og 10 ml vann. Derpå

tilsettes en oppløsning inneholdende 410 mg (0,00234 mol) L-cystein-hydrokloridmonohydrat og 394 mg natriumbicarbonat i 10 ml vann. Reaktantene oppvarmes hurtig til 60 °C på dampbad, tas så av og får lov til å avkjøle til 25° C. Oppløsningen behandles med 4 N saltsyre for å få en pH på 1,5. (2,3-diklor-4-[3-(2-amino-2-carboxyethyl)-thio]-propionyl]-fenoxy) eddiksyre-hydrokloridet som utskilles (900 mg, 89 pst.) oppløses i 16 ml ethanol inneholdende 0,5 ml 6N saltsyre, filtreres og behandles sakte med 220 ml ether. Produktet filtreres og tørres og har smeltepunkt 176—177° C.

Analyse for $C_{14}H_{15}Cl_2NO_6S.HCl$:

Beregnet: C 38,86; H 3,73; N 3,24; Cl 24,58;

Funnet: C 38,70; H 3,93; N 3,18; Cl 24,74.

Eksempel 24

[2,3-diklor-4-[2-carboxymethylthiomethyl]-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre

En blanding av 3,03 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxy]-eddiksyre og 1,0 g (0,0108 mol) thioglycolsyre ble oppvarmet ved 80—90° C i 5 minutter. Den viskøse smelte størkner ved avkjøling og det faste stoff krystalliseres fra benzen inneholdende et spor av ethylacetat hvormed man får 2,0 g [2,3-diklor-4-[2-(carboxymethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre. Etter omhyggelig tørring smelter [2,3-diklor-4-[2-(carboxymethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyren ved 128—129° C.

Analyse for $C_{15}H_{16}Cl_2O_6S$:

Beregnet: C 45,59; H 4,08; Cl 17,95;

Funnet: C 45,54; H 4,15; Cl 18,07.

Eksempel 25

[2,3-diklor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthio)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre

3,03 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxy]-eddiksyre og 1,1 g (0,01 mol) 3-klorpropylmercaptan blandes i et stort reagensglass. Blandingen oppvarmes ved 80—90° C inntil blandingen smelter og blandingen oppvarmes så i ytterligere 5 minutter. Blandingen oppløses så i 20 ml benzen og hexan tilsettes ved 20° C inntil felning begynner. Blandingen holdes ved 5° C inntil felningen er fullstendig. Etter to omkrystallisasjoner fra et oppløsningsmiddel bestående av 4 deler benzen og 3 deler hexan fås 2,0 g [2,3-diklor-4-[2-(3-klorpropylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre sm.p. 74—76° C.

Analyse for $C_{16}H_{19}Cl_2O_6S$:

Beregnet: C 46,45; H 4,62;

Funnet: C 46,83; H 4,70.

Eksempel 26

[2,3-diklor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthio)-methyl]-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid

To oppløsninger ble fremstillet. Den første ble fremstillet ved tilsetning av 3,03 g (0,01 mol) [2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxy]-

eddiksyre til en oppløsning av 0,84 g (0,01 mol) natriumbicarbonat i 30 ml vann. Den annen ble fremstilt ved tilsetning av 1,76 g (0,01 mol) L-cystein-hydroklorid-monohydrat til en oppløsning av 1,68 g (0,02 mol) natriumbicarbonat i 30 ml vann. Oppløsningene ble blandet og fikk lov til å stå i en time ved værelsetemperatur. 3 ml konsentrert saltsyre ble så tilsatt og oppløsningen inndampet til tørrhet i vakuum skaffet av en vannstrålepumpe. Residuet ble så oppløst i 60 ml isopropylalkohol, oppløsningen ble filtrert og filtratet fortynnet med 600 ml ether for å felle produktet. Rensningen ble utført ved å oppløse produktet i en blanding av 15 ml vann og 2 ml 5 pst.ig saltsyre. Oppløsningen ble filtrert og 5 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt for å felle [2,3-diklor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthiomethyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid. Produktet ble oppsamlet og vakuumtørret ved 65° C hvorved man fikk 1,7 g [2,3-diklor-4-[2-(2-amino-2-carboxyethylthio-methyl)-butyryl]-fenoxy]-eddiksyre-hydroklorid med sm.p. 183,5—186,5° C.

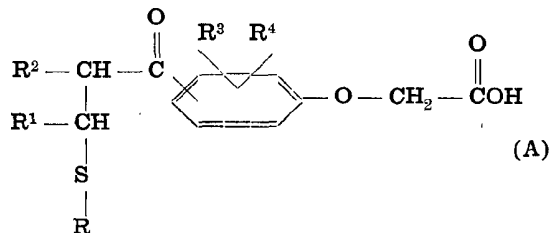
Analyse for $C_{16}H_{19}Cl_2NO_6S.HCl$:

Beregnet: C 41,74; H 4,38; N 3,04; Cl 23,08;

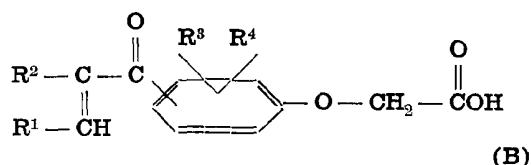
Funnet: C 41,85; H 4,50; N 2,89; Cl 22,88.

Patentkrav:

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk virksom forbindelse med formel:

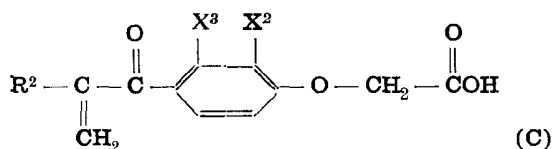


hvor R er lavere alkyl, hydroxylaverealkyl, halogenlaverealkyl, lavere alkanoylamidolaverealkyl, lavere alkanoylamido-substituert carboxylaverealkyl, aminolaverealkyl, amino-substituert carboxylaverealkyl, fenyl, carboxyfenyl, lavere alkanoyl eller 2-(gamma-L-glutamylamino)-2-(N-carboxymethylcarbonyl)-lavere alkyl, R¹ er hydrogen eller lavere alkyl, R² er hydrogen, lavere alkyl, halogensubstituert lavere alkyl, trihalogenmethyl-substituert lavere alkyl, cykloalkyl, fenyl, eller fenoxy, R³ og R⁴, som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, halogen, trihalogenmethyl, lavere alkyl, lavere alkoxy, nitro, lavere alkanoylamido, eller R³ og R⁴ på nabocarbonatomer i benzenringen kan sammen med ring-carbonatomene til hvilke de er bundet, danne en 5- eller 6-leddet carbocyclisk ring, og salter, estere og amider av disse forbindelser, karakterisert ved at en forbindelse med formel:



omsettes med et mercaptan av formelen RSH, idet R, R¹, R², R³ og R⁴ er som ovenfor angitt, og de erholdte forbindelser overføres eventuelt i sine salter, estere eller amider på i og for seg kjent vis.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at der som utgangsmaterialer anvendes en forbindelse med formel:



hvor R² er lavere alkyl, X² er hydrogen, halogen eller lavere alkyl, og X³ er halogen eller lavere alkyl, og et mercaptan, RSH, hvor R er lavere alkanoyl, aminosubstituert carboxy-lavere alkyl, lavere alkanoylamido-substituert carboxy-lavere alkyl, carboxyfenyl eller 2-(gamma-L-glutamyl-amino)-2-(N-carboxymethylcarbamoyl)-lavere alkyl.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at der anvendes en forbindelse av formelen C hvor X² og X³ er halogen.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at der anvendes en forbindelse av formelen C hvor X² og X³ er methyl.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1—3, karakterisert ved at 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre omsettes med acetylcystein-hydroklorid.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1—3, karakterisert ved at 2,3-klor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre omsettes med glutathion-hydroklorid.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1—3, karakterisert ved at 2,3-diklor-4-(2-methylenbutyryl)-fenoxyeddiksyre omsettes med levocystein-hydroklorid-monohydrat.

Anførte publikasjoner:

J. Med. Pharm. Chem. Vol. 5, p. 660—2 (1962).