(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **157996 B**

(21) Patentansøgning nr.: **5000/83**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 233/76**

(22) Indleveringsdag: **01 nov 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **02 maj 1984**

(44) Fremlagt: **12 mar 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **01 nov 1982 US 438200**

(71) Ansøger: ***PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US**

(72) Opfinder: **Rodney C. *Schnur; US**

(74) Fuldmægtig: **Hofman-Bang & Boutard A/S**

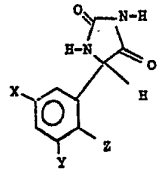
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-(2-alkoxyphenyl)-hydantoinderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

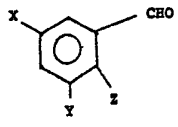
5000-83

5-(2-alkoxyphenyl)hydantoin-forbindelser med formlen



(I)

hvori X er F, Cl, alkyl eller nitro, Y er F, Cl eller alkyl, og Z er alkoxy, eller salte deraf fremstilles ved omsætning af et 2-alkoxybenzaldehyd-derivat med formlen



(III)

med $(NH_4)_2CO_3$ og KCN eller NaCN. Forbindelserne I er aldosereduktase-inhibitorer og er nyttige til forebyggelse eller behandling af komplikationer ved kronisk diabetes.

DK 157996 B

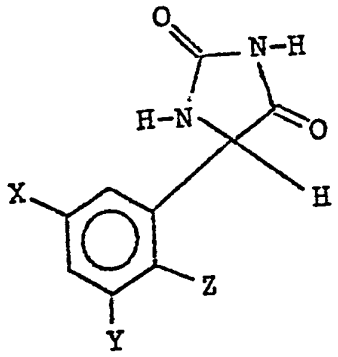
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5-(2-alkoxyphenyl)hydantoinderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf. De omhandlede, hidtil ukendte hydantoinforbindelser er anvendelige som inhibitorer for aldosereduktase og som terapeutiske midler ved behandling af komplikationer hidrørende fra kronisk diabetes.

Man forsker stadig efter hypoglykæmiske midler til trods for den udbredte anvendelse af insulin og til trods for tilgængeligheden af et stort antal syntetiske hypoglykæmiske midler, såsom sulfonylurinstofferne (f.eks. chlorpropamid, tolbutamid og acetohexamid) og biguaniderne (f.eks. phenformin). I den seneste tid har man rettet sine anstrengelser imod en beherskelse af visse kroniske komplikationer knyttet til diabetes, såsom diabetiske katarakter, neuropati og retinopati. Disse anstrengelser har ført til udviklingen af aldosereduktase-inhibitorer, forbindelser som inhiberer aktiviteten af enzymet aldosereduktase, som i første række er ansvarligt for reguleringen af reduktionen af aldoser til de tilsvarende polyoler. Man forhindrer eller reducerer på denne måde uønsket akkumulering af galactitol i øjelinsen hos patienter, der er galactosæmiske, og af sorbitol i øjelinsen, nyren eller den perifere nervestreng hos forskellige diabetiske patienter. Aldosereduktase-inhibitorer er nævnt i den følgende litteratur: USA patentskrift nr. 3 821 383 - 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2-(3H)-eddikesyre og beslægtede forbindelser; USA patentskrift nr. 4 200 642 - spiro-oxazolidin-2,4-dioner; USA patentskrift nr. 4 117 230; 4 130 714; 4 147 797; 4 210 756; 4 235 911 og 4 282 229, hvoraf hver enkelt beskriver visse spirohydantoiner. Endvidere henvises til dansk patentansøgning nr. 4999/83 af Rizzi et al. med benævnelsen "fremgangsmåde til fremstilling af 5-phenylhydantoin-forbindelser eller farmaceutisk acceptable salte deraf".

I USA patenskrift nr. 4 281 009 omtales en række 5,5-disubstituerede hydantoin-forbindelser, hvori den ene substituent er en substitueret phenylgruppe, og den anden en alkylgruppe eller en heterocyklisk gruppe, hvilke forbindelser er anvendelige ved behandling af sygdomstilstande forårsaget af stress.

Henze et al., J. Am. Chem. Soc. 64, 522-23 (1942 beskriver 5-phenylhydantoin og visse 5-(mono- og disubstituerede phenyl)hydantoin-forbindelser, hvori substituenterne er hydroxy, alkoxy, formyl, methyl, chlor eller dimethylamino. Andre i 5-stillingen med phenylsubstituerede hydantoin-forbindelser er omtalt i USA patenskrift nr. 3 410 865 og i britisk patentansøgning nr. 2 063 206A. Ingen af disse kendte 5-(phenyl)-hydantoin-forbindelser rapporteres som værende inhibitorer for aldosereduktase.

Man har nu overraskende fundet, at visse 5-(2-alkoxy-3-substitueret-phenyl)hydantoinderivater med den nedenfor anførte formel (I) samt farmaceutisk acceptable salte deraf er anvendelige som inhibitorer for aldosereduktase og som terapeutiske midler til forhindring eller lettelse af komplikationer ved kronisk diabetes.



(I)

I ovenstående formel (I) betegner X chlor, fluor, C_{1-4}alkyl eller nitro;
Y betegner chlor, fluor eller C_{1-4}alkyl; og

Z betegner C_{1-4}alkoxy.

De foretrukne forbindelser er sådanne, hvori X betegner fluor eller chlor, Y betegner fluor, chlor eller methyl, og Z betegner methoxy eller ethoxy.

Man kan på grund af det sure hydrogenatom i hydantoinringen i forbindelserne med formlen (I) danne salte med farmaceutisk acceptable kationer under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder. Disse salte kan således let fremstilles ved behandling af forbindelsen med formlen (I) med en vandig opløsning af den ønskede, farmaceutisk acceptable kation og inddampning af den derved fremkomne opløsning til tørhed, fortrinsvis under reduceret tryk. Alternativt kan en opløsning af forbindelsen med formlen (I) i en lavere alkylalkohol blandes med et alkoxid af det ønskede metal, hvorpå opløsningen inddampes til tørhed. Egnede farmaceutiske acceptable kationer til dette formål inkluderer, men er ikke begrænset til, kalium, natrium, ammonium, calcium, magnesium, aluminium, benzathin, piperazin, N-methylglucamin og procain.

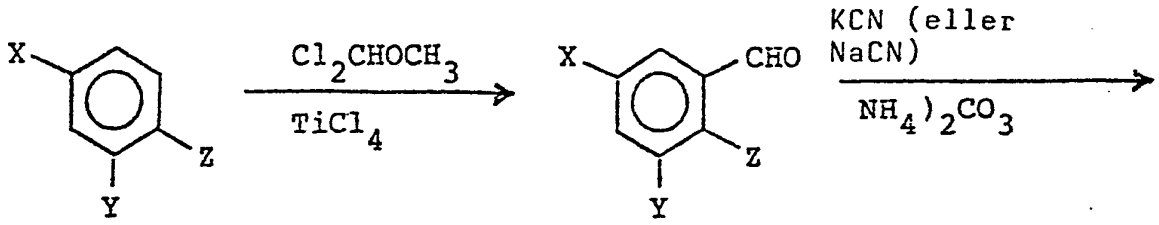
De omhandlede forbindelser indgår i farmaceutiske præparater, som består af et farmaceutisk acceptabelt bærestof og en forbindelse med formlen (I) i en mængde, som er effektiv ved behandlingen af komplikationer knyttet til diabetestilstande, inklusive diabetiske katarakter, neuropati og retinopati. Foretrukne forbindelser til anvendelse i sådanne farmaceutiske præparater er sådanne, som har de ovennævnte foretrukne substituenter.

De omhandlede forbindelser kan anvendes ved en fremgangsmåde til behandling af komplikationer knyttet til diabetes, herunder diabetiske katarakter, neuropati og retinopati, som består i, at et individ, som behøver behandlingen, indgives en effektiv mængde af en forbindelse med formlen (I), fortrinsvis en forbindelse, som har de

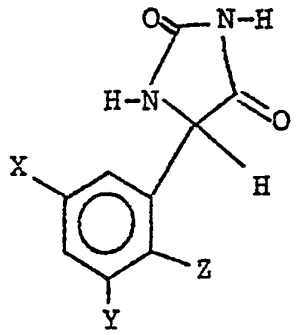
ovennævnte foretrukne substituenter for X.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved hjælp af reaktionsfølgen:



II III



I

Bekvemme udgangsmaterialer er de tilsvarende phenylalkylethere med formlen (II), eller 2-alkoxybenzaldehyderne med formlen (III). Mange af de nødvendige phenylalkylethere eller benzaldehyd-derivater er velkendte forbindelser. Sådanne, som ikke er omtalt i litteraturen, lader sig let fremstille ved for fagmanden kendte fremgangsmåder.

I det første trin i denne reaktionsfølge formylerer man udgangs-phenylalkyletheren med formlen (II) til dannelse

af det tilsvarende aldehydderivat ved direkte formylering af benzenringen under anvendelse af α,α-dichlormethylmethylether og titantetrachlorid. Reaktionen gennemføres i et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom et halogeneret carbonhydrid, f.eks. dichlormethan, chloroform, dichlorethan og carbontetrachlorid, ved en temperatur på fra ca. -10 til ca. 30 °C. Man tilsætter i almindelighed den forbindelse, der skal formyleres, til en opløsning af titantetrachlorid-reagenset. Sædvanligvis anvendes et overskud af reagenset på op til 100% overskud til sikring af en fuldstændig reduktion. Formyleringsmidlet, dichlormethylmethylether, tilsættes derpå dråbevis til denne reaktionsblanding. De ikke omsatte reaktionskomponenter og/eller overskud af reaktionskomponenter ødelægges ved tilsætning af et stort overskud af vand. Reaktionsproduktet isoleres ved velkendte fremgangsmåder.

Alternativt fremstilles de ønskede benzaldehydreaktanter (III) ud fra den tilsvarende phenol ved hjælp af den såkaldte Duff-reaktion, som består i en formylering af en phenol med hexamethylentetramin i nærvær af en sur katalysator. Det således fremstillede 2-hydroxybenzaldehydderivat alkyleres derpå ved hjælp af den såkaldte Williamson-reaktion til dannelse af den ønskede 2-alkoxybenzaldehyd-reaktant (III).

En anden fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxybenzaldehyd-reaktanterne består i reaktionen mellem den tilsvarende phenolforbindelse, f.eks. en 2-Y-4-X-disubstitueret-hydroxybenzen, med chloroform i vandig NaOH (Reimer-Tiemann-reaktionen) til dannelse af det ønskede 2-hydroxy-3-Y-5-X-benzaldehyd (IV), hvor X og Y er som defineret for formel (I), som derpå alkyleres ved hjælp af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder.

Benzaldehyd-derivatet (III) omdannes til hydantoin-forbindelsen (I) ved omsætning med ammoniumcarbonat og

kaliumcyanid eller natriumcyanid i vandig alkoholisk opløsning ved en temperatur på 50-60 °C i fra 2 til 24 timer. Molære forhold mellem benzaldehyd-reaktanten og kaliumcyanid eller natriumcyanid og ammoniumcarbonat på 1:2:4 fører til tilfredsstillende udbytter af den ønskede hydantoin-forbindelse. Reaktionsproduktet udvides ved, at man gør reaktionsblandingen sur og ekstraherer den med et opløsningsmiddel, der ikke er blandbart med vand, såsom ethylacetat.

De hidtil ukendte forbindelser med formlen (I) og de farmaceutisk acceptable salte deraf er anvendelige som inhibitorer for enzymet aldosereduktase ved behandling af kroniske komplikationer knyttet til diabetes, såsom diabetiske katarakter, retinopati og neuropati. I denne forbindelse skal der ved behandling forstås såvel forebyggelse som lettelse af sådanne tilstande. De omhandlede forbindelser kan indgives et individ, som behøver behandling, ad en række forskellige konventionelle indgivningsveje, herunder peroralt, parenteralt og topisk. De omhandlede forbindelser vil i almindelighed blive indgivet peroralt eller parenteralt i doseringer på mellem 0,25 og 25 mg/kg legemsvægt af det individ, der skal behandles, pr. dag, fortrinsvis på fra 1,0 til 10 mg/kg. Imidlertid vil der, afhængigt af det behandlede individs tilstand, nødvendigvis forekomme nogen variation i dosering. Den person, som er ansvarlig for indgiften, vil i hvert tilfælde bestemme den passende dosis for det enkelte individ.

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser kan indgives alene eller i kombination med farmaceutisk acceptable bærestoffer, i enten enkelte eller multiple doser. Egnede farmaceutiske bærestoffer inkluderer inerte faste fortyndingsmidler eller fyldstoffer, steril vandig opløsning og forskellige organiske opløsningsmidler. De farmaceutiske præparater, som er dannet ved kombinering af de hidtil

ukendte forbindelser med formlen (I) og de farmaceutisk acceptable bærestoffer, kan derpå let indgives i en række forskellige doseringsformer, såsom tabletter, pulvere, sugetabletter, sirupper, opløsninger til injektion og lignende. Disse farmaceutiske præparater kan, om ønsket, indeholde yderligere bestanddele såsom smagsstoffer, bindemidler, excipienser og lignende. Man kan således til peroral indgift anvende tabletter indeholdende forskellige excipienser, såsom natriumcitrat, calciumcarbonat og calciumphosphat, sammen med forskellige sprængmidler, såsom stivelse, alginsyre og visse komplekse silicater, sammen med bindemidler, såsom polyvinylpyrrolidon, saccharose, gelatine og acaciagummi. Derudover er smøremidler såsom magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum ofte nyttige med henblik på tabletteringen. Man kan anvende faste præparater af tilsvarende type som fyldning i bløde og hårde fyldte gelatinekapsler. Foretrukne materialer hertil inkluderer lactose eller mælkesukker og polyethylenglycoler med høj molekylvægt. Når man ønsker vandige suspensioner eller eliksirer til peroral indgift kan den væsentlige aktive bestanddel deri kombineres med forskellige søde- eller aromamidler sammen med fortyndingsmidler såsom vand, ethanol, propylenglycol, glycerol og kombinationer deraf.

Til parenteral indgift kan man anvende opløsninger af de hidtil ukendte forbindelser med formlen (I) i sesamolie eller jordnøddeolie, i vandig propylenglycol, eller i sterile vandige opløsninger. Sådanne vandige opløsninger bør på passende måde være forsynet med puffer, om nødvendigt, og det vandige fortyndingsmiddel bør først gøres isotonisk med tilstrækkeligt salt eller glucose. Disse særlige vandige opløsninger er især egnede til intravenøs, intramuskulær, subcutan og intraperitoneal indgift. De i denne forbindelse anvendte sterile vandige medier er alle let tilgængelige ved standardteknik kendt af fagfolk.

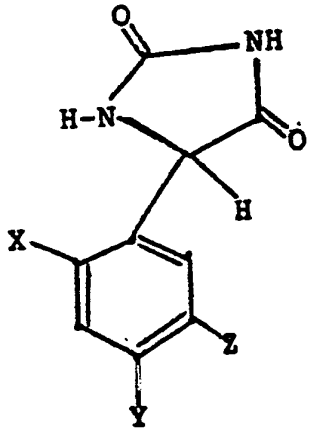
Den højere opløselighed af de omhandlede forbindelser med formlen (I) og af farmaceutisk acceptable salte deraf i vandige opløsninger, i sammenligning med andre tilsvarende forbindelser, frembyder en fordel ikke alene ved fremstilling af vandige farmaceutiske præparater til parenteral indgift, som ovenfor beskrevet, men især ved fremstillingen af farmaceutiske præparater, der er egnede til anvendelse som oftalmiske opløsninger. Sådanne oftalmiske opløsninger er af principiel interesse for behandlingen af diabetiske katarakter ved topisk påføring, og behandlingen af sådanne tilstande på denne måde er særligt foretrukken. Til behandling af diabetiske katarakter indgiver man således de omhandlede forbindelser til øjet hos det individ, som har brug for behandling, i form af et oftalmisk præparat, som er fremstillet i overensstemmelse med konventionel farmaceutisk praksis, se f.eks. "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, side 1488-1501 (Mack Publishing Co., Easton, PA). Det oftalmiske præparat vil indeholde en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf i en koncentration på fra ca. 0,1 til ca. 5 vægt%, fortrinsvis fra ca. 0,5 til ca. 2 vægt% i en farmaceutisk acceptabel opløsning, suspension eller salve. Der vil nødvendigvis forekomme nogen variation i koncentrationen afhængigt af den særlige forbindelse, der anvendes, tilstanden af det individ, der skal behandles, og lignende, og den person, der er ansvarlig for behandlingen vil bestemme den mest egnede koncentration for det enkelte individ. Det oftalmiske præparat vil fortrinsvis være i form af en steril, vandig opløsning, der om ønsket, indeholder yderligere bestanddele, f.eks. konserveringsmidler, puffere, tonicitetsmidler, antioxidanter og stabilisatorer, ikke-ioniske befugtningsmidler eller klaringsmidler, viskositetsforøgende midler og lignende. Egnede konserveringsmidler inkluderer benzalkoniumchlorid, benzethoniumchlorid, chlorbutanol, thimerosal og lignende. Egnede puffere inkluderer borsyre, natrium- og kaliumhydrogencarbonat, natrium-

og kaliumborat, natrium- og kaliumcarbinat, natriumacetat, natriumhydrogenphosphat og lignende i mængder, som er tilstrækkelige til at holde pH-værdien mellem ca. 6 og ca. 8, fortrinsvis mellem 7 og 7,5. Egnede tonicitetsmidler er dextran 40, dextran 70, dextrose, glycerol, kaliumchlorid, propylenglycol, natriumchlorid og lignende, således at den pågældende opløsnings natriumchloridækvivalent er i området 0,9 ± 0,2%. Egnede antioxidanter og stabilisatorer inkluderer natriumhydrogensulfit, natriumdisulfit, natriumthiosulfit, thiourinstof og lignende. Egnede befugtningsmidler og klaringsmidler inkluderer polysorbat 80, polysorbat 20, poloxamer 282 og tyloxapol. Egnede viskositetsforøgende midler inkluderer dextran 40, dextran 70, gelatine, glyderol, hydroxyethylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, lanolin, methylcellulose, vaseline,, polyethylenglycol, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, carboxymethylcellulose og lignende. Det oftalmiske præparat vil blive indgivet topisk til øjet hos det individ, som har behov for behandling, ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. i form af dråber eller ved badning af øjet med den oftalmiske opløsning.

Aktiviteten af de omhandlede forbindelser som midler til regulering af komplikationer ved kronisk diabetes, kan bestemmes ved et antal biologiske eller farmakologiske standardprøvninger. Egnede prøvninger inkluderer (1) måling af forbindelsernes evne til at inhibere enzymaktiviteten af isoleret aldosereduktase; (2) måling af forbindelsernes evne til at reducere eller inhibere akkumulering af sorbitol i ischiasnerven hos akut streptozotocinerede (dvs. diabetiske) rotter; (3) måling af forbindelsernes evne til at reversere allerede forhøjede niveauer af sorbitol i ischiasnerven og linsen hos kronisk streptozotocin-induceret diabetiske rotter; (4) måling af forbindelsernes evne til at forhindre dannelsen af galactitol i linsen hos akut galactosæmiske rotter; og (5) måling af forbindelsernes evne til at forsinke dannelsen

af katarakt og reducere alvorligheden af uklarheder i linsen hos kronisk galactosæmiske rotter. Egnede forsøgsprocedurer er beskrevet i USA patentskrift nr. 3 821 383 og de deri anførte referencer.

Data for biologisk aktivitet



% inhibering af aldosereduktase* ved de anførte koncentrationer af prøveforbindelser					
				Koncentration af prøveforbindelse	
Eksempel	X	Y	Z	10^{-5}M	10^{-6}M
-	Cl	H	OCH_3	56	19
1	Cl	CH_3	OCH_3	84	46
2	F	Cl	OCH_3	85	51
3	Cl	CH_3	OCH_2CH_3	85	69
4	F	Cl	OCH_2CH_3	83	36
-	F	H	OCH_3	66	15
-	F	Cl	$OCH(CH_3)_2$	79	67

* Isoleret human placental aldosereduktase.

I de efterfølgende eksempler har man ikke gjort sig nogen umage for at optimere udbyttet af en given reaktion. Alle data for magnetisk kerneresonans (NMR) er anført i standardnotation og er rapporteret som dele pr. million (ppm) nedad fra trimethylsilan. I samtlige eksempler anvendtes deutereret dimethylsulfoxid (DMSO-d_6) som opløsningsmiddel.

EKSEMPEL 1

5-(5-chlor-2-methoxy-3-methylphenyl)hydantoin

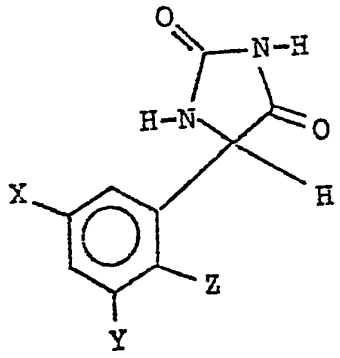
En blanding af 5-chlor-2-methoxy-3-methylbenzaldehyd (1,22 g, 0,0066 mol), kaliumcyanid (0,86 g, 0,014 mol), ammoniumcarbonat (2,53 g, 0,0264 mol) og 50% vandig ethanol (150 ml) blev opvarmet til 60 °C i 5 timer.

Ca. halvdelen af opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og inddampningsresten blev afkølet og forsigtigt gjort sur med 1N saltsyre. De udfældede lysegule krystaller blev skilt fra ved filtering, vasket med vand og tørret i luften. Udbytte = 1,27 g (76%). Omkrystallisation fra ethanol-vand (5:40) gav 2,03 g hvide krystaller; 0,86 g (51%). Smp. 182-184 °C.

Infrarød (KBr, c^{m-1}): 3299 (m, s), 1771 (s), 1729 (s).

EKSEMPEL 2-4

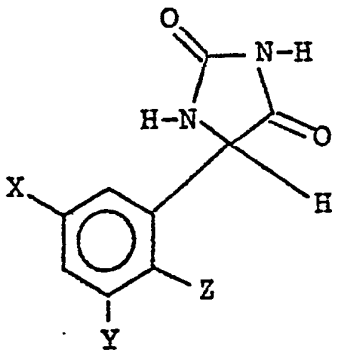
De følgende forbindelser blev fremstillet ifølge proceduren fra eksempel 1 ud fra tilsvarende 2-methoxybenzaldehyder:



Eksempel	X	Y	Z	Smp. (°C)	IR (cm^{-1}) (KBr)
2	F	Cl	OCH_3	199-201	1778, 1771
3	Cl	CH_3	OC_2H_5	173-175	1769, 1731
4	F	Cl	OC_2H_5	181-184	1771, 1720

EKSEMPEL 5

Gentagelse af proceduren fra eksempel 1, men under anvendelse af ækvimolære mængder af den tilsvarende 2-alkoxybenzaldehyd-reakant i stedet for 5-chlor-2-methoxy-3-methylbenzaldehyd, giver de følgende forbindelser:



X	Y	Z	X	Y	Z
Cl	CH_3	O-n-C_4H_9	$-CH_3$	F	OC_2H_5
-F	Cl	O-n-V_4H_9	$-CH_3$	CH_3	OCH_3
Cl	C_2H_5	OCH_3	C_2H_5	C_2H_5	OCH_3
Cl	n-C_4H_9	OCH_3	$-CH_3$	n-C_4H_9	OCH_3
-F	CH_3	OCH_3	CH_3	n-C_4H_9	O-n-C_3H_7
-F	CH_3	O-n-C_3H_7	-Cl	Cl	OCH_3
NO_2	CH_3	OCH_3	-Cl	F	OC_2H_5
NO_2	Cl	OCH_3	-F	F	OCH_3
NO_2	F	OC_2H_5	CH_3	CH_3	OCH_3
NO_2	Cl	O-n-C_4H_9	CH_3	CH_3	OC_2H_5
$-CH_3$	Cl	OCH_3	i-C_3H_7	i-C_3H_7	OCH_3
$-C_2H_5$	Cl	OCH_3	i-C_3H_7	i-C_3H_7	O-n-C_4H_9

PRÆPARATION A

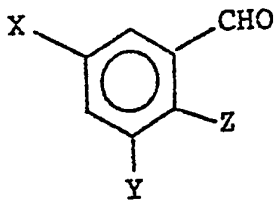
3-Chlor-5-fluor-2-methylbenzaldehyd

Til en opløsning af natriumhydroxid (50 g, 1,25 mol) i vand (70 ml) sattes 2-chlor-4-fluorphenol (10 g, 0,068 mol) og chloroform (30 ml), og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Der tilsattes yderligere 30 ml chloroform, og tilbagesvalingen fortsattes i yderligere 2 timer. Dette trin blev gentaget en gang til, hvorefter blandingen blev afkølet til stuetemperatur. Det dannede brune bundfald blev fjernet ved filtrering, og derpå bragt i suspension i vand, og suspensionen blev gjort sur med 3N saltsyre. Det dannede lysebrune faste stof, 3-chlor-5-fluor-2-hydroxybenzaldehyd, blev frafiltreret, vasket med vand og tørret; 4,03 g (34%). Smp.: 81-83 °C.

Den i overskriften nævnte forbindelse blev fremstillet ved opløsning af 3-chlor-5-fluor-2-hydroxybenzaldehyd

(1,25 g, 7,2 mmol) i acetone (25 ml) og tilsætning af kaliumcarbonat (1,27 g, 9,2 mmol). Blandingen blev holdt under omrøring natten over ved stuetemperatur og derpå filtereret. Filterkagen blev vasket med acetone, og det kombinerede filtrat og vaskevæske blev koncentreret under reduceret tryk til dannelse af gummiagtigt fast stof. Det faste stof blev fordelt imellem methylenchlorid og vand. Methylenchloridfasen blev skilt fra, vasket successivt med vand, 1N NaOH og saltvand, og derpå tørret ($MgSO_4$) og koncentreret under reduceret tryk. Det opnåede lysegule faste stof (710 mg, 52% udbytte) smeltede ved 59-61 °C.

De følgende forbindelser fremstilles på lignende måde ud fra tilsvarende reaktanter:



X	Y	Z
F	Cl	O-n-C_4H_9
F	CH_3	O-n-C_3H_7
CH_3	CH_3	OCH_3
CH_3	n-C_4H_9	OCH_3
Cl	Cl	OCH_3
Cl	F	OC_2H_5
F	F	OCH_3
C_2H_5	C_2H_5	OCH_3
i-C_3H_7	i-C_3H_7	OCH_3
i-C_3H_7	i-C_3H_7	O-n-C_4H_9

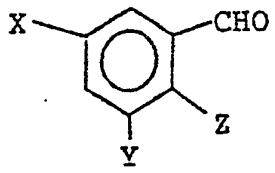
PRÆPARATION B

5-Chlor-2-methoxy-3-methylbenzaldehyd

Til en opløsning af 4-chlor-2-methylanisol (10 g, 0,064 mol) i methylenchlorid (150 ml) ved 0 °C satte man titantetrachlorid (24,3 g, 0,128 mol), hvorpå man dråbevis tilsatte α,α-dichlormethylmethylether (8,04 g, 0,070 mol) under omrøring i løbet af 3 minutter ved 0 °C. Blandingen blev omrørt i 30 minutter ved 0 °C og derpå hældt ud i en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat (700 ml). Det organiske lag blev derpå skilt fra, og den vandige fase blev ekstraheret med methylenchlorid. De samlede organiske ekstrakter blev vasket med saltvand, tørret ($MgSO_4$) og koncentreret under vakuum. Inddampningsresten blev chromatograferet på en søjle af silicagel (300 g) under anvendelse af hexan-ether (6:1) som elueringsmiddel. Man opsamlede fraktioner på hver 15 ml. Fraktionerne 21-50 blev forenet og inddampet under vakuum til dannelse af et hvidt fast stof (8,9 g). Dette faste stof blev atter chromatograferet på silicagel (300 g), idet man eluerede med hexan (fraktioner på 15 ml). Fraktionerne 174-215 blev forenet og inddampet under vakuum, hvilket gav 2,1 g af den i overskriften nævnte forbindelse som et hvidt fast stof.

NMR: 2,3 (s, H), 3,9 (s, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 10,4 (CHO).

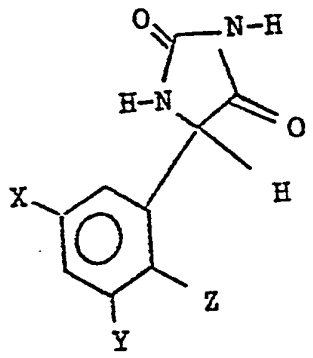
De følgende forbindelser fremstilles på lignende måde ud fra tilsvarende reaktanter:



X	Y	Z
Cl	CH_3	O-n-C_4H_9
Cl	C_2H_5	OCH_3
F	CH_3	OCH_3
CH_3	Cl	OCH_3
C_2H_5	Cl	OCH_3
CH_3	F	OC_2H_5

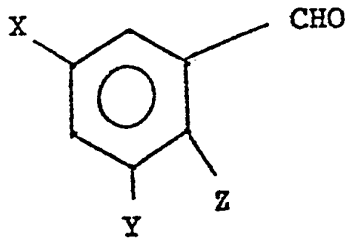
Patentkrav:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-(2-alkoxyphenyl)hydantoinderivater med den almene formel:



(I)

hvori X betyder fluor, chlor, C_{1-4}alkyl eller nitro, Y betyder fluor, chlor eller C_{1-4}alkyl, og Z betyder C_{1-4}-alkoxy, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, kendetegnet ved, at man omsætter et 2-alkoxybenzaldehydderivat med formlen:



(III)

hvori X, Y og Z har den ovenstående betydning, med ammoniumcarbonat og kaliumcyanid eller natriumcyanid i vandig alkoholisk opløsning ved en temperatur på 50-60 °C i 2-24 timer, hvorpå den dannede forbindelse, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt på konventionel måde.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres i et indbyrdes molforhold mellem benzaldehyd:kaliumcyanid eller natriumcyanid:ammoniumcarbonat 1:2:4.