



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136492

(51) Int. Cl.² C 07 C 65/20

(21) Patentsøknad nr. 3239/72

(22) Inngitt 12.09.72

(23) Løpedag 12.09.72

(41) Alment tilgjengelig fra 14.03.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 06.06.77

(30) Prioritet begært 13.09.71, 29.12.71, 11.01.72, Japan, nr. 71087/71,
71088/71, 3167/72, 5401/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive 3-(trisubstituert benzoyl)-propionsyre.

(71)(73) Søker/Patenthaver TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.,
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japan.

(72) Oppfinner TADAKAZU MURATA, Suita, Osaka,
HIROSADA SUGIHARA, Suita, Osaka,
AKIRA NOHARA, Ukyo-ku, Kyoto,
YASUSHI SANNO, Ikeda, Osaka,
Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

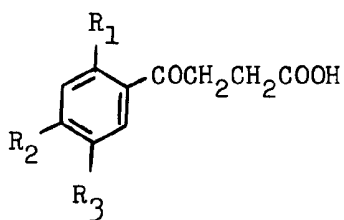
(56) Anførte publikasjoner Fransk patent nr. 1355152
BRD off. skrift nr. 2131676
Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie,
Verlag Julius Springer, Berlin, 4. Auflage, 1. Er-
gänzungswerk Bd. 10 (1932) s. 502,
ibid., 3. Ergänzungswerk, BD. 10 (1972) s. 4724-25.

136492

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 3-(trisubstituert benzoyl)-propionsyre.

Til nu har det ikke foreligget noen rapporter om at benzoylpropionsyrederivater har spasmolytisk eller avslappende virkning på galleblæren, den vanlige gallekanal, spesielt Oddi's ringmuskel.

Det er nu funnet at en forbindelse som representeres av den følgende formel (I) har en sterk spasmolytisk eller avslappende virkning på en galleblære, den vanlige gallekanal, spesielt Oddi's ringmuskel så vel som en sterk koleretisk virkning og en lav toksisitet:



(I)

hvor R₁ er en alkylgruppe med fra 1-4 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller hydroksyl, og R₂ og R₃ er like eller forskjellige, og betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, halogen eller en alkyltio-
gruppe med 1-4 karbonatomer eller de utgjør sammen en metylen-
dioksygruppe under den forutsetning at når R₁ er alkoksy, så er
minst en av R₂ og R₃ alkoksy eller alkyltio, eller R₂ og R₃ er
sammen metylendioksy, at når R₁ er alkyl eller hydroksyl, så er
R₂ og R₃, like eller forskjellige, alkoksy, alkyltio eller sammen
metylendioksy, at når R₂ og R₃ er metoksy, så er R₁ alkoksy med

136492

2-4 karbonatomer eller hydroksyl og at når en av R_2 og R_3 er alkyl og den andre er metoksy, så er R_1 alkoksy med 2-4 karbonatomer.

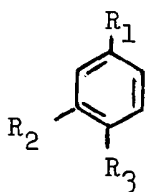
I litteraturen er det i "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", Julius Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 1. Ergänzungswerk Bd. 10 (1932), s. 502, nevnt β -(2, 4,5-trihydroksybenzoyl)-propionsyre. Kjent er også forbindelsen β -(2,4,5-trimetoksy-benzoyl)propionsyre.

Fra Beilsteins 3. Ergänzungswerk, bd. 10 (1972), s. 4724-25, er det kjent 2,3,4-substituerte- og 3,4,5-substituerte-benzoyl-propionsyrederivater, imidlertid er det ikke nevnt hvorvidt disse derivater er terapeutisk aktive.

Til slutt skal det nevnes at det i fransk patent nr. 1.355.152 er kjent blant annet 3(2,4,6-trihydroksy-benzoyl)-propionsyre, imidlertid er intet nevnt hvorvidt forbindelsen skal ha terapeutisk virkning.

Forbindelsen med formelen (I) kan f.eks. fremstilles ved:

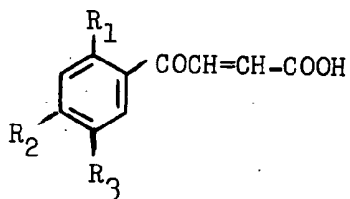
(1) å omsette en forbindelse med formelen (II)



(II)

hvor R_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som definert ovenfor med et reaktivt derivat av ravsyre slik som ravsyreanhydrid, ravsyrehalvester halvhalogenid, ravsyrehalvesterhalvnitril eller ravsyrehalvester med derpå følgende hydrolysering av det resulterende stoff, hvis nødvendig;

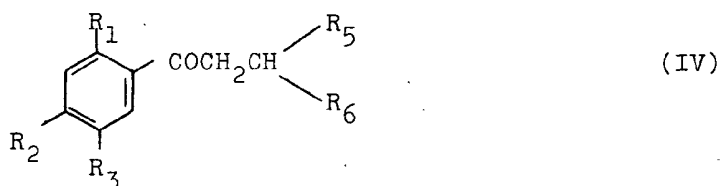
(2) å underkaste en forbindelse med formelen (III)



(III)

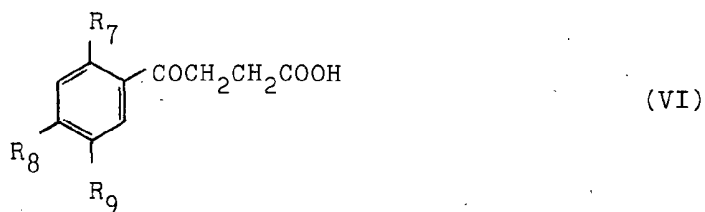
hvor R_1 , R_2 og R_3 har den samme betydning som ovenfor hydrogenering; og

(3) behandling av en forbindelse med formel (IV)



hvor R_1 , R_2 og R_3 har den samme betydning som ovenfor og R_5 og R_6 er like eller forskjellige og betyr en forestret karboksylgruppe eller cyano eller en av R_5 og R_6 er hydrogen og den andre er cyano med en syre eller en alkalisk forbindelse;

(4) og forbindelsen (I) hvor R_1 er hydroksyl, og R_2 og R_3 er like eller forskjellige og betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller en alkyltiogruppe med 1-4 karbonatomer eller sammen betyr en metylendioksygruppe kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse med formelen (VI)



hvor R_7 er en alkoksygruppe og R_8 og R_9 betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller en alkyltiogruppe med 1-4 karbonatomer eller de utgjør sammen en metylendioksygruppe, en eterspaltungsreaksjon.

Forestrede karboksylgrupper i R_5 og R_6 kan eksemplifiseres av alkoksykarbonyl (f.eks. metoksykarbonyl, etoksykarbonyl osv.), aralkoksykarbonyl (f.eks. benzyloksykarbonyl, fenetyloksykarbonyl osv.) og aryloksykarbonyl (fenoksykarbonyl, tolyloksykarbonyl osv.).

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen (I) ved reaksjonen mellom forbindelsen (II) og det reaktive derivat av ravsyre varierer med typen reaktive derivater av ravsyren.

136492

Typiske fremgangsmåter er som følger:

(1-A) Reaksjon mellom forbindelsen (II) og ravsyre-anhydrid gir direkte forbindelsen (I).

(1-B) Reaksjon mellom forbindelse (II) og ravsyre-halvesterhalvhalogenid slik som β -metoksykarbopropionylklorid og β -etoksykarbopropionylklorid eller ravsyrehalvesterhalvnitril slik som metyl β -cyanopropionat og etyl β -cyanopropionat gir esteren tilsvarende forbindelsen (I) og hydrolyse av esteren gir forbindelsen (I).

(1-C) Reaksjonen mellom forbindelsen (II) og en ravsyrehalvester slik som monometylsuccinat og monoetylsuccinat i nærvær av polyfosforsyre eller polyfosforsyreester gir esteren tilsvarende forbindelsen (I) og hydrolysen av esteren gir forbindelsen (I).

De ovenfor angitte reaksjoner (1-A) og (1-B) gjennomføres fordelaktig i et egnet inert oppløsningsmiddel slik som f.eks. et aromatisk hydrokarbon eller et derivat derav (f.eks. benzen, toluen, xylen, nitrobenzen), et halogenoalifatisk hydrokarbon (f.eks. metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, etylen-diklorid, etylentetraklorid), en eter (f.eks. etyleter, propyleter, isopropyleter, etylenglykoldimetyleter, etylenglykoldietyl-eter) eller karbondisulfid eller en blanding av to eller flere derav. Det er ønskelig å gjennomføre reaksjonen under vannfrie betingelser og i nærvær av et metallklorid slik som vannfritt aluminiumklorid, et tinneklorid, sinkklorid og titantetraklorid eller en blanding av to eller flere av disse. Reaksjonstemperaturen er vanligvis -70 til 200°C og helst -10 til 100°C . Tilsetning av tørr hydrogenklorid til reaksjonssystemet kan tjene til å akselerere den ønskede reaksjon.

Den ovenfor angitte reaksjon (1-C) kan hensiktsmessig gjennomføres i fravær av oppløsningsmiddel. Ved denne reaksjon kan en hvilken som helst polyfosforsyre eller polyfosforsyreester benyttes og den kan benyttes i en mengde på vanligvis 2 til 20 ganger, helst 5 til 10 ganger mengden av forbindelsen (II). Reaksjonstemperaturen er vanligvis 0 til 250°C , helst 30 til 100°C . De andre betingelser kan være de samme som for reaksjonene (1-A) og (1-B).

Reaksjonene (1-B) og (1-C) gir esteren tilsvarende forbindelsen (I). Esteren, i reaksjonsblanding eller isolert fra denne, underkastes hydrolyse. Hydrolysen gjennomføres under sure eller alkaliske betingelser. I tilfelle alkaliske betingelser, kan hydrolysen hensiktsmessig gjennomføres i nærvær av vann eller en blanding av vann og et lavere alkohol slik som metanol og etanol i nærvær av et alkalisk stoff slik som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, natriumbikarbonat, natriumkarbonat eller kaliumkarbonat ved en temperatur i området -10 til $+150^{\circ}\text{C}$. I tilfelle sure betingelser, kan hydrolysen hensiktsmessig gjennomføres i vann eller en blanding av vann og et lavere alkohol slik som metanol og etanol, en eter slik som tetrahydrofuran og dioksan eller en organisk syre slik som maursyre eller eddiksyre i nærvær av en mineralsyre slik som hydroklor-syre, svovelsyre eller fosforsyre ved en temperatur i området -10 til $+150^{\circ}\text{C}$. I reaksjonen (1-C) hydrolyseres polyfosforsyren eller polyfosforsyreesteren i reaksjonsblandingen etter at kondensasjonsreaksjonen mellom forbindelsen (II) og ravsyrehalvesteren er ferdig ved tilsetning av vann, og hydrolysen av esteren av forbindelsen (I) gjennomføres lett ved tilsetning av et vandig organisk oppløsningsmiddel og oppvarming av reaksjonsblandingen.

Hydrogeneringen i reaksjonen (2) som er angitt ovenfor, kan gjennomføres på vanlig måte, f.eks. ved katalytisk reduksjon, en reduksjon ved bruk av en syre med et metall slik som sink, jern eller tinn, eller et amalgam slik som natriumamalgam. Katalytisk reduksjon gjennomføres vanligvis i et egnet oppløsningsmiddel slik som et lavere alkohol (f.eks. metanol, etanol), en eter (f.eks. dioksan, tetrahydrofuran, isopropyleter), eddiksyre, eddiksyreacetat eller vann, eller en blanding av to eller flere av disse i nærvær av en katalysator slik som palladium, platina, rhodium og nikkel.

Forbindelsen (III) er en ny forbindelse og den kan fremstilles ved å omsette forbindelsen (II) med et reaktivt derivat av maleinsyre, f.eks. maleinsyreanhydrid på en måte lik den som er beskrevet under (1-A), (1-B) eller (1-C).

Behandling av forbindelsen (IV) med en syre eller et alkalisk stoff kan gjennomføres under betingelser lik de som

136492

6

er nevnt for hydrolysen av esteren under reaksjonen (1-B) eller (1-C).

Eterspaltingen av forbindelsen (VI) gjennomføres i nærvær av en uorganisk syre, f.eks. hydrojodsyre, hydrobromsyre, hydroklorsyre, en blanding av kaliumjodid og polyfosforsyre, en organisk syre slik som maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre og en blanding av den organiske syre og natriumjodid eller kaliumjodid. I tillegg til syren kan et egnet oppløsningsmiddel slik som vann, et lavere alkohol, en fenol, en organisk syre, en eter slik som dioksan og tetrahydrofuran benyttes. Reaksjonstemperaturen ligger vanligvis i området 0 til 200°C, helst 70 til 160°C.

For å isolere den ønskede forbindelse (I) fra en hvilken som helst av de ovenfor nevnte reaksjonsblandinger kan det benyttes en hvilken som helst fremgangsmåte. F.eks. benyttes dampdestillasjon, ekstraksjon med et oppløsningsmiddel eller en alkalisk oppløsning, destillasjon eller kromatografi med hell.

Forbindelsen (I) kan oppnås i form av farmasøytisk akseptable salter slik som et metallsalt med f.eks. natrium, kalsium, magnesium eller litium eller som ammoniumsalt eller aminsalt.

Den således fremstilte forbindelse (I) er ny og har sterk spasmolytisk eller avslappende virkning på glatte muskler i galleblæren, den vanlige gallekanal, spesielt Oddi's ringmuskulatur så vel som sterk koleretisk virkning og lav toksisitet og er derfor meget brukbar som et terapeutisk middel for cholerystopati, spesielt biliær dyskinesia og choletithiasis eller cholagogus.

Forbindelsen (I) kan inngis oralt i form av tabletter, granulat, pulvere eller ved hjelp av injeksjoner.

Typiske virksomme daglige doser av forbindelsen (I) er vanligvis omkring 20 til 1000 mg, helst 50 til 300 mg, ved intravenøs inngivelse til voksne mennesker. Selvfølgelig er en øket eller redusert dose også virksom, avhengig av symptomene.

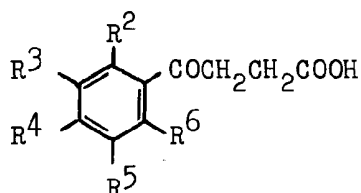
De i den nedenfor følgende tabell 1 angitte forbindelser ble oppløst i egnede oppløsningsmidler ifølge forbindelsenes fysiokjemiske egenskaper. pH-verdien for oppløsningen ble justert til ca. 7,0 ved tilsetning av HCl. Relaksasjonen

eller kontraksjonen av Oddi's ringmuskel forårsaket av intravenøs injeksjon av 10 mg/kg av prøveforbindelsene i bastardhunder ble bemerket og notert som reduksjon eller forhøyelse av perfusjons-trykket på polygrafer.

Resultater:

1. Virkningen av substituerte benzoylpropionsyrer med formelen (A) på Oddi's ringmuskel.

Tabell 1



Gruppe*	nr.	Prøveforbindelse					virkning på Oddi's ringmuskel. (10 mg/kg i.v. i hunder)	
		R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Bedømmelse mm	Varighet (min.)
I	1	OH		OH	OH		↓ 2	5
	2	OCH ₃		OCH ₃	OCH ₃		↓ 2	5
	3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃			0	
	4		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		↓ 2	5
	5	OH		OH		OH	0	
II	6	n-C ₃ H ₇ O		n-C ₃ H ₇ O	n-C ₃ H ₇ O		↓ 2	30
	7	C ₂ H ₅ O		C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O		↓ 3	> 30
	8	OH		C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O		↓ 3	> 30
	9	CH ₃		C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O		↓ 2	30
	10	n-C ₃ H ₇		CH ₃ O	C ₂ H ₅ O		↓ 2	30
	11	CH ₃ O		Cl	CH ₃ O		↓ 2	30
	12	CH ₃ O		CH ₃ O	Cl		↓ 2	30
	13	C ₂ H ₅ O		CH ₃	CH ₃ S		↓ 2	30

136492

* Forbindelsene i gruppe I er kjente forbindelser.

Forbindelsene i gruppe II er forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen.

~~xxx~~ Bedømmelsen ble angitt etter følgende skala:

- ↓ 3 sterk relaksasjon
- ↓ 2 moderat relaksasjon
- ↓ 1 svak relaksasjon
- 0 ingen virkning
- ↑ 1 svak kontraksjon
- ↑ 2 moderat kontraksjon
- ↑ 3 sterk kontraksjon

I de følgende eksempler er forholdet mellom vektdeler og volumdeler tilsvarende forholdet mellom gram og milliliter.

Eksempel 1

Til en blanding av 7,5 vektdeler 1,2,4-trietoksybenzen, 40 volumdeler tetrakloretan og 7,5 vektdeler ravsyreanhydrid tilsettes 23 vektdeler vannfri aluminiumklorid og blandingen omrøres i 1 time ved 25°C og i ytterligere 2 timer ved 60°C. Etter tilsetning av 50 vektdeler is og 50 volumdeler konsentrert hydroklorisyre underkastes reaksjonsblandingen dampdestillasjon. Etter avkjøling utskilles krystaller fra den gjenværende væske, og disse samles ved filtrering og omkrystalliseres fra vandig etanol hvorved det oppnås 2,5 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre som fargeløse nåler. Smeltepunkt 150-151°C.

Eksemlene 2 - 4

Ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1 oppnås følgende forbindelser.

Eksempel nr.	Forbindelse	Sm.p.°C
2	3-(2'-etoksy-4',5'-dimetoksy-benzoyl)-propionsyre	156-158
3	3-(2'-n-butoksy-4',5'-dimetoksy-benzoyl)-propionsyre	156-157
4	3-(2',4',5'-tri-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	117-118

Eksempel 5

Til blandingen av 9,0 vektdeler 3,4-dietoksytoluen, 6,0 vektdeler ravsyreanhydrid og 100 volumdeler karbontetraklorid tilsettes 27 vektdeler vannfri aluminiumklorid. Blandingen omrøres i 1 time ved 25°C og kokes mildt under tilbakesløp i 2 timer. Etter avkjøling tilsettes 70 vektdeler is og 70 volumdeler konsentrert hydroklorisyre til blandingen og videre tilsettes metylen-diklorid og hele blandingen rystes. Det organiske oppløsnings-middelsjikt separeres og ekstraheres med en 2N vandig oppløsning av natriumkarbonat. Den vandige oppløsning justeres ved fortynnet hydroklorisyre til pH 2,5, hvorved det oppnås 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-propionsyre som krystaller. Omkrystallisering av krystallene gir 10,0 deler fargeløse plater som smelter ved 116-117°C.

Eksemplene 6 - 14

I henhold til fremgangsmåten i eksempel 5 oppnås følgende forbindelser.

136492

Eksempel nr.	Forbindelse	Sm.p. °C
6	3-(2',4'-dimetoksy-5'-klorbenzoyl)-propionsyre	185-187
7	3-(2'-n-propyl-4',5'-dimetoksybenzoyl)-propionsyre	95- 96
8	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-etoksybenzoyl)-propionsyre	93
9	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-propoksybenzoyl)-propionsyre	70
10	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	85- 86
11	3-(2',4'-dietoksy-5'-klorbenzoyl)-propionsyre	172-173
12	3-(2'-metoksy-4'-t.butyl-5'-etoksybenzoyl)-propionsyre	135-137
13	3-(2',4'-dietoksy-5'-etylbenzoyl)-propionsyre	153-155
14	3-(2'-metoksy-4'-klor-5'-metoksybenzoyl)-propionsyre	186-188

Eksempel 15

Til blandingen av 13,6 vektdeler 1-etoksy-3,4-dimetoksybenzen, 12 vektdeler β -etoksykarbopropionylklorid og 65 volumdeler benzen tilsettes 18 vektdeler vannfri tinn-IV-klorid i løpet av 25 minutter og blandingen omrøres ved 25°C i 1 time. Blandingens avkjøles til 5°C og 130 volumdeler 20 prosentig hydroklorosyre tilsettes under omrøring. Til blandingen tilsettes 250 volumdeler metylenklorid hvorefter den rystes. Metylenkloridsjiktet separeres og ekstraheres med en 5 prosentig vandig oppløsning av natriumbikarbonat to ganger og vaskes deretter to ganger med vann. Etter tørking med vannfri kalsiumklorid destilleres oppløsningsmidlet av.

Til resten tilsettes 120 volumdeler metanol og 95 volumdeler 1N metanolisk kaliumhydroksyd. Blandingens omrøres

ved 60°C i 1 time. Etter fjerning av metanol ved destillering under redusert trykk, tilsettes til resten 150 volumdeler vann og 100 volumdeler metylenklorid og blandingen rystes. Det vanlige sjikt separeres og justeres til pH 2,5 med konsentrert hydroklorisyre hvorved det oppnås 14 vektdeler 3-(2'-etoksy-4',5'-dimetoksybenzoyl)-propionsyre som blekt gule krystaller med smeltepunkt 156-158°C.

Eksempelene 16 - 23

På en måte lik den som er beskrevet i eksempel 15 ble følgende forbindelser oppnådd.

Eksempel nr.	Forbindelse	Sm.p.°C
16	3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre	150-151
17	3-(2'-n-butoksy-4',5'-dimetoksybenzoyl)-propionsyre	156-157
18	3-(2'-metoksy-4',5'-metylen-dioksybenzoyl)-propionsyre	140-141
19	3-(2'-n-propyl-4',5'-metylen-dioksybenzoyl)-propionsyre	138-139
20	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	85- 86
21	3-(2'-etoksy-4'-metyl-5'-metyl-tiobenzoyl)-propionsyre	117-118
22	3-(2'-metoksy-4'-klor-5'-metoksybenzoyl)-propionsyre	186-188
23	3-(2'-metoksy-4'-t-butylbenzoyl-5'-etoksy)-propionsyre	135-137

Eksempel 24

I 30 volumdeler tørr etyleter oppløses 3,0 vektdeler 1,2,4-trietoksybenzen og 3,0 vektdeler metyl β-cyanopropionat. Til oppløsningen tilsettes 2,0 vektdeler vannfri sinkklorid og 2,0 vektdeler vannfri aluminiumklorid. Hydrogenkloridgass føres gjennom blandingen i 30 minutter. Blandingens

136492

settes hen ved 15°C i 15 timer og 100 volumdeler etyleter tilsettes. Etter fjerning av det øvre sjikt, blandes resten med 100 volumdeler 20 prosentig hydroklorisyre og kokes under tilbake-løp i 30 minutter hvorved det separeres blekt gule krystaller. Etter avkjøling samles krystallene ved filtrering (utbytte 4,3 vektdeler).

De således oppnådde krystaller blandes med 30 volumdeler metanol og 50 volumdeler 1N metanolisk kaliumhydroksyd og oppvarmes i 40 minutter. Etter fjerning av oppløsningsmidlet oppløses den gjenværende væske i 70 volumdeler vann og nøytraliseres med konsentrert hydroklorisyre hvorved det oppnås 3,0 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre som krystaller som smelter ved 150-151°C.

Eksempel 25

Ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 24 oppnås 3-(2',4',5'-tri-n-butoksybenzoyl)-propionsyre som fargeløse krystaller som smelter ved 117-118°C.

Eksempel 26

En blanding av 12 vektdeler 3,4-dietoksytoluen, 10 vektdeler ravsyremonoetyler og 100 vektdeler polyfosforsyre oppvarmes til 50°C i 1 time. Til blandingen tilsettes 200 volumdeler isvann og blandingen ekstraheres med etyleter. Ved avdestillering av oppløsningsmidlet oppnås 15 vektdeler etyl 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-propionat som krystaller som smelter ved 81-82°C.

Krystallene tilsettes en blanding av 70 volumdeler metanol og 70 volumdeler 1N metanolisk kaliumhydroksyd og oppvarmes til 50°C i 1 time. Etter fjerning av metanol, oppløses den gjenværende væske i vann og nøytraliseres med konsentrert hydroklorisyre hvorved det oppnås 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-propionsyre som krystaller. Omkrystallisering fra vandig metanol gir 12 vektdeler som fargeløse plateformige krystaller som smelter ved 116-117°C.

Eksemplene 27 - 32

Ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 26 oppnås følgende forbindelser.

Eksempel nr.	Forbindelse	Sm.p. °C
27	3-(2'-metoksy-4'-t.butyl-5'-etoksybenzoyl)-propionsyre	135-137
28	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-propoksybenzoyl)-propionsyre	70
29	3-(2',4',5'-tri-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	117-118
30	3-(2'-metoksy-4',5'-metylendioksybenzoyl)-propionsyre	140-141
31	3-(2'-n-butoksy-4',5'-dimetoksybenzoyl)-propionsyre	156-157
32	3-(2',5'-dietoksy-4'-metylbenzoyl)-propionsyre	128-129

Eksempel 33

Til en 50 prosentig (vekt/volum) kloroformoppløsning av polyfosforsyreester tilsettes 5 vektdeler 1,2,4-trietoksybenzen og 3 vektdeler ravsyremetylhalvester. Blandingen oppvarmes til 50°C i 1 time og blandes med 50 volumdeler isvann og 30 volumdeler kloroform og omrøres deretter i 40 minutter ved 26°C.

Kloroformsjiktet separeres og vaskes med vann og tørkes. Oppløsningsmidlet destillerer av. Til resten tilsettes 30 volumdeler metanol og 30 volumdeler 1N metanolisk kaliumhydroksyd. Blandingen omrøres i 40 minutter ved 50°C og oppløsningsmidlet destillerer av. Resten oppløses i 100 volumdeler vann og vaskes med 30 volumdeler dietyleter. pH-verdien i blandingen justeres til 2,5 med konsentrert hydroklorsyre hvorved det oppnås 3-(2',4'-5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre som krystaller. Omkrystallisering av krystallene fra vandig aceton gir 4,1 vektdeler fargeløse plater som smelter ved 150-151°C.

Eksempel 34

Fremstilling av utgangsstoff:

Til en blanding av 2,1 vektdeler 1,2,4-trietoksybenzen, 1,2 vektdeler maleinsyreanhydrid og 30 volumdeler karbon-

136492

tetraklorid tilsettes 5,2 vektdeler vannfri aluminiumklorid. Blandingen omrøres i 1 time og oppvarmes til 50°C i ytterligere en time. Etter avkjøling tilsettes konsentrert hydroklorsyre og is til blandingen. Blandingen ekstraheres med metylenklorid og metylenkloridsjiktet vaskes med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Ved fjerning av oppløsningsmidlet ved destillasjon oppnås 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-trans-akrylsyre som krystaller. Omkrystallisering fra en blanding av etanol og benzen gir gule nåler som smelter ved $192-194^{\circ}\text{C}$.

Fremstilling av sluttproduktet:

En blanding av 1,0 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-trans-akrylsyre, 50 volumdeler metanol og 0,2 vektdeler 5 prosentig palladium på trekull underkastes katalytisk reduksjon ved 25°C under atmosfærisk trykk i 1 time. Etter fjerning av katalysatoren ved filtrering fordampes filtratet og resten omkrystalliseres fra vandig etanol og det oppnås 0,85 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre som blekt gule nåler som smelter ved $150-151^{\circ}\text{C}$.

Eksemplene 35 - 38

Ifølge den fremgangsmåte som er angitt i eksempel 34 oppnås de følgende 3-(trisubstituert benzoyl)-akrylsyrer som utgangsstoffer og 3-(trisubstituert benzoyl)-propionsyrer som sluttprodukter.

Eks. nr.	Utgangsstoff		Kata- lysator	Sluttprodukt	
	Forbindelse	Sm.p. °C		Forbindelse	Sm.p. °C
35	3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-trans-akrylsyre	126 - 127,5	Pd-C	3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-propionsyre	116-117
36	3-(2',4'-dietoksy-5'-klorbenzoyl)-trans-akrylsyre	198	Na-amalgam	3-(2',4'-dietoksy-5'-klorbenzoyl)-propionsyre	172-173
37	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-transakrylsyre	91-93	Pd-C	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	85-86
38	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-cis-akrylsyre	103-106	Pd-C	3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionsyre	85-86

Eksempel 39

Fremstilling av utgangsmaterialet:

Til en blanding av 0,56 vektdeler dietylmalonat, 0,2 vektdeler 50 prosentig natriumhydrid og 8,0 volumdeler tørr tetrahydrofuran tilsettes 1,0 vektdeler 2',4',5'-trietoksyfenacyklorid i små porsjoner ved 25°C, og dette omrøres i 10 timer. Til blandingen tilsettes 8 volumdeler etylacetat og 50 vektdeler isvann hvorefter dette rystes. Etylacetatsjiktet separeres og vaskes med vann og tørkes deretter og fordampes. Resten omkrySTALLISERES fra metanol og det oppnås etyl 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionat som blekt gule plater som smelter ved 97—98°C.

Fremstilling av sluttproduktet:

En blanding av 1,5 vektdeler etyl 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionat, 30 volumdeler dioksan og

136492

30 volumdeler 30 prosentig svovelsyre oppvarmes til 120°C i 2 timer. Blandingen fortynnes med vann og ekstraheres med kloroform. Kloroformsjiktet separeres og vaskes med vann og tørkes. Oppløsningsmidlet destillerer av, hvorved det oppnås 1,1 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre. Omkrystallisering fra vandig metanol gir blekt gule nåler som smelter ved 150-151°C.

Eksempel 40

Fremstilling av utgangsmaterialet:

Ifølge en fremgangsmåte lik den som er beskrevet i eksempel 39 omsettes 2,0 vektdeler 2',4',5'-trietoksyfenacyl-klorid med 0,9 vektdeler etylcyanacetat og 0,34 vektdeler 50 prosentig natriumhydrid. Reaksjonsblandingen underkastes kromatografi på slikagel og elueres med benzen hvorved det oppnås 0,62 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionitril som krystaller. Omkrystallisering fra metanol gir fargeløse plater som smelter ved 109-110°C.

Fremstilling av sluttproduktet:

En vektdel 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionitril behandles med 14 volumdeler 4N hydroklorisyre og 40 volumdeler eddiksyre ved 100-110°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen behandles på den måte som er beskrevet i eksempel 39 hvorved det oppnås 0,65 vektdeler 3-(2',4',5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre med et smeltepunkt på 150-151°C.

Eksempel 41

Fremstilling av utgangsmaterialet:

Til en blanding av 5,0 vektdeler 3-metoksy-4-n-butoksy-n-propylbenzen, 4,0 vektdeler β -klorpropionylklorid og 20 volumdeler tørr benzen tilsettes dråpevis 9,0 vektdeler tinn-IV-klorid oppløst i 5 volumdeler karbontetraklorid under avkjøling under 20°C. Etter omrøring i 2 timer tilsettes omkring 200 volumdeler isvann til blandingen og dertil settes 200 volumdeler benzen hvorefter blandingen rystes. Benzensjiktet separeres og vaskes med vann og tørkes. Oppløsningsmidlet destillerer av og resten krystalliseres fra petroleter hvorved det oppnås ω -klor-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksy)-propiofenon som fargeløse prizmer med smeltepunkt 42-43°C.

Til 30 volumdeler dimetylsulfoksyd tilsettes 6,0 vektdeler -klor-2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksy)-propionfenon. Til blandingen tilsettes 1,0 vektdeler natriumcyanid. Blandingen omrøres i 2 timer ved 80°C. Reaksjonsblandingen blandes med isvann og ekstraheres med benzen. Benzensjiktet vaskes med vann og tørkes. Oppløsningsmidlet destilleres av og resten krystalliseres fra vandig etanol og det oppnås 3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionitril som fargeløse nåler som smelter ved 76°C.

Fremstilling av sluttproduktet:

En blanding av 1 vektdel 3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionitril, 2 volumdeler konsentrert hydroklorisyre, 5 volumdeler vann og 5 volumdeler eddiksyre omrøres i 1,5 timer ved 80-90°C. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann og ekstraheres med metylenklorid og ekstraktet vaskes, tørkes og konsentreres. Resten blandes med n-heksan og avkjøles, hvorved det oppnås 0,8 vektdeler 3-(2'-n-propyl-4'-metoksy-5'-n-butoksybenzoyl)-propionsyre som krystaller. Omkrystallisering fra en blanding av metylenklorid og n-heksan gir blekt gule krystaller med smeltepunkt 85-86°C.

Eksempel 42

En blanding av 2 vektdeler 3-(2'-4'-5'-trietoksybenzoyl)-propionsyre, 12 vektdeler kaliumjodid og 60 volumdeler maursyre kokes under tilbakeløp i 3 timer og oppløsningsmidlet destilleres av. Resten blandes med 50 volumdeler vann og omrøres en tid hvorefter uoppløselige stoffer oppsamles ved filtrering. Dette vaskes med vann og omkrystalliseres fra vandig etanol, hvorved det oppnås 1,2 vektdeler 3-(2'-hydroksy-4'-5'-dietoksybenzoyl)-propionsyre som fargeløse krystaller som smelter ved 142-144°C.

Eksemplene 43 - 45

På samme måte som i eksempel 42 ble følgende forbindelser oppnådd.

Eksempel nr.	Forbindelse	Sm.p. °C
43	3-(2'-hydroksy-4',5'-dimetoksy-benzoyl)-propionsyre	162-163
44	3-(2'-hydroksy-4',5'-metylen-dioksybenzoyl)-propionsyre	180-182
45	3-(2'-hydroksy-4',5'-di-n-butoksy-benzoyl)-propionsyre	127

Eksempel 46

Fremstilling av utgangsmaterialet:

I 50 volumdeler etylacetat oppløses 9 vektdeler 2-metyl-4,5-dietoksyacetofenon og 12 vektdeler kobber-II-bromid og blandingen kokes under tilbakeløp i 30 minutter. Etter fjerning av hvit uorganisk substans ved filtrering vaskes filtratet med vann og tørkes over vannfri natriumsulfat hvorefter oppløsningsmidlet destillerer av. Resten omkrystalliseres fra petrol-eter og det oppnås, 8,6 vektdeler 2'-metyl-4',5'-dietoksyfenacyl-bromid som fargeløse krystaller.

Til en blanding av 15 volumdeler tørr tetrahydrofuran, 0,6 vektdeler dietylmalonat og 0,22 vektdeler natriumhydrid tilsettes 0,7 vektdeler 2'-metyl-4',5'-dietoksyfenacyl-bromid og blandingen omrøres i 12 timer. Reaksjonsblandingens helles opp i vann og gjøres sur med fortynnet hydroklorosyre og ekstraheres med etylacetat. Ekstrakten vaskes med vann, tørkes og vannfri natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet destillerer av og det oppnås 0,68 vektdeler etyl 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionat som en oljeaktig substans. Denne substans viser de følgende IR- og NMR-spektra:

IR-absorpsjon: $\nu_{\text{Film max}} \text{ cm}^{-1}$ 1750-1715 (ester, 1665 (keton)

NMR-spektrum (60MC, i CDCl_3 , δ d.p.m.):

1,1-1,6 (12H, triplett, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,42 (3H, singlett, aromatisk CH_3), 3,35 (2H, dublett, $-\text{COCH}_2-$), 3,6-4,4 (9H, kvartett og multipllett, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ og $-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$), 6,62 (1H, singlett $\text{C}'_3-\text{H}$), 7,28 (1H, singlett $\text{C}'_6-\text{H}$)

136492

Fremstilling av sluttproduktet:

På en tilsvarende måte som den som er beskrevet i eksempel 39, oppnås 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-propionsyre fra etyl 3-(2'-metyl-4',5'-dietoksybenzoyl)-2-etoksykarbopropionat.

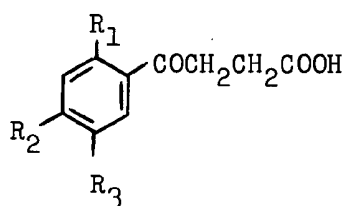
Eksemplene 47 - 49

På en måte tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 41 oppnås de følgende 3-(trisubstituert benzoyl)-propionitriler som utgangsstoffer og 3-(trisubstituert benzoyl)-propionsyrer som sluttprodukter.

Eks. nr.	Utgangsstoff		Sluttprodukter	
	Forbindelse	Sm.p.°C	Forbindelse	Sm.p.°C
47	3-(2',4',5'-tri- etoksybenzoyl)- propionitril	117-118	3-(2',4',5'-tri- etoksybenzoyl)- propionsyre	150-151
48	3-(2',4'-diet- oksy-5'-klor- benzoyl)- propionitril	141-142	3-(2',4'-diet- oksy-5'-klor- benzoyl)-propion- syre	172-173
49	3-(2'-etoksy-4'- metyl-5'-metyl- tiobenzoyl)- propionitril	99-100	3-(2'-etoksy-4'- metyl-5'-metyl- tiobenzoyl)- propionsyre	117-118

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen

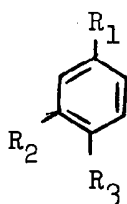


(I)

136492

hvor R_1 er en alkylgruppe med fra 1-4 karbonatomer, en alkoksygruppe med fra 1-4 karbonatomer eller hydroksyl, og R_2 og R_3 er like eller forskjellige og betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, halogen eller en alkyltiogruppe med 1-4 karbonatomer eller de utgjør sammen en metylendioksygruppe forutsatt at når R_1 er alkoksy så er minst en av R_2 og R_3 alkoksy eller alkyltio eller R_2 og R_3 er sammen metylendioksy, at når R_1 er alkyl eller hydroksyl, så er R_2 og R_3 like eller forskjellige og er alkoksy, alkyltio eller de utgjør sammen metylendioksy, at når R_2 og R_3 er metoksy, så er R_1 en alkoksygruppe med 2-4 karbonatomer eller hydroksyl og at når en av R_2 og R_3 er alkyl og den andre er metoksy så er R_1 en alkoksygruppe med 2-4 karbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

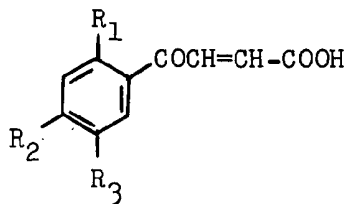
(1) å omsette en forbindelse med formelen



(II)

hvor R_1 , R_2 og R_3 har den samme betydning som ovenfor med et reaktivt derivat av ravsyre samt å hydrolysere den resulterende forbindelse, hvis dette er nødvendig,

(2) å underkaste en forbindelse med formelen

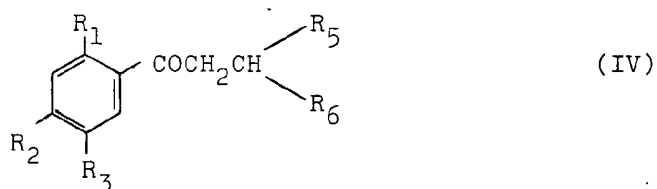


(III)

hvor R_1 , R_2 og R_3 har den samme betydning som ovenfor en hydrogenering, eller

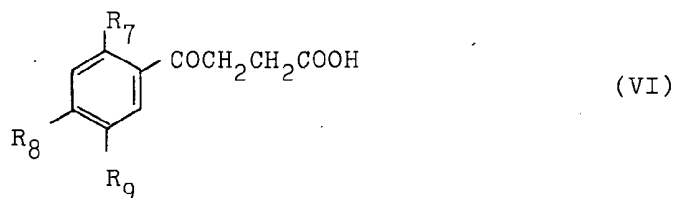
(3) å behandle en forbindelse med formelen

136492



hvor R_1 , R_2 og R_3 har den samme betydning som ovenfor, og R_5 og R_6 er like eller forskjellige og betyr en forestret karboksylgruppe eller cyano, eller en av R_5 og R_6 er hydrogen og den andre er cyano, med en syre eller en alkalisk forbindelse, eller,

(4) for fremstilling av en forbindelse med formelen (I) hvor R_1 er hydroksyl og R_2 og R_3 er like eller forskjellige og betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller en alkyltio- gruppe med 1-4 karbonatomer eller de utgjør sammen en metylen- dioksygruppe, underkastes en forbindelse med formelen



hvor R_7 er en alkoksygruppe og R_8 og R_9 betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller en alkyltio- gruppe med 1-4 karbon- atomer eller de utgjør sammen en metylendioksygruppe, en eter- spaltingsreaksjon.