



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0111/84

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 12 jul 1985

(44) Fremlagt: 10 maj 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; Thames House North; Millbank;
London SW1P 4QG, GB

(72) Opfinder: Howard *Tucker; GB

(51) Int.Cl.5

C 07 C 321/24
C 07 C 317/04
C 07 C 317/14
C 07 C 321/04
C 07 C 321/08
C 07 C 321/22
C 07 D 213/70
C 07 D 233/84
C 07 D 239/32
C 07 D 277/36
C 07 D 285/125
C 07 D 285/14
C 07 D 333/34

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Acylanilidderivater, en fremgangsmåde til fremstilling heraf samt et farmaceutisk eller veterinært middel indeholdende disse

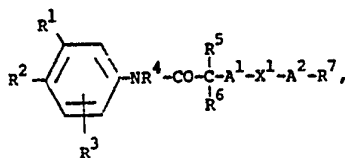
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 2309, 2892, 40932

111-84

(57) Sammendrag:

Acylanilider med formlen



hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver er cyano, carbamoyl, nitro, halogen, perfluoralkyl eller andre definerede substituent, R^3 er hydrogen eller halogen,

R^4 er hydrogen eller alkyl eller er forbundet med R^5 , R^5 er hydrogen, hydroxyl, alkoxy eller acyloxy eller er forbundet med R^4 ,

R^6 er alkyl eller halogenalkyl eller har formelen $-A^3-R^8$ eller $-A^4-X^2-A^5-R^9$,

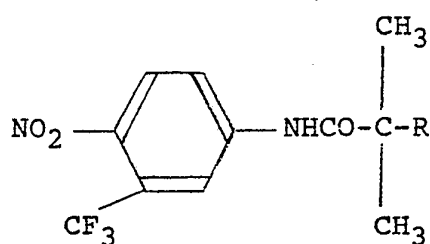
A^1 og A^4 , der er ens eller forskellige, hver er alkyl, A^2 , A^3 og A^5 , der er ens eller forskellige, hver er en direkte binding eller alkyl, X^1 og X^2 , der er ens eller forskellige, hver er oxygen, svovl, sulfinyl, sulfonyl, imino eller alkylimino,

R^7 og R^9 , der er ens eller forskellige, hver er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, phenyl, der eventuelt er substitueret, naphthyl eller heterocyklisk, der eventuelt er substitueret, og R^8 er phenyl, naphthyl eller heterocyklisk som defineret for R^7 eller R^9 ,

fremgangsmåder til deres fremstilling og farmaceutiske midler indeholdende dem. Acylaniliderne har anti-androgen virkning.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte acylanilider med formel I, der har antiandrogene egenskaber. Opfindelsen angår desuden en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel I samt et farmaceutisk eller veterinært middel indeholdende disse forbindelser.

Der kendes mange acylanilider, som har antiandrogen virkning. Især forbindelsen med formel



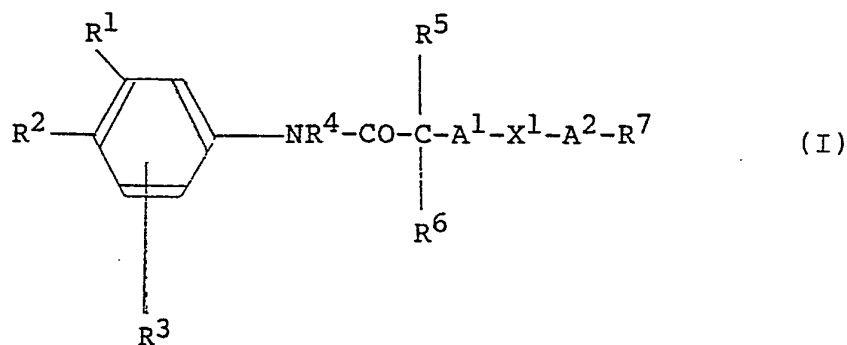
hvor R er hydrogen, hvilken forbindelse er kendt som FLUTAMID, er under udvikling til brug som antiandrogen. Det antages, at flutamid oxideres in vivo til den tilsvarende forbindelse, hvori R er hydroxy.

Andre acylanilider, der har antiandrogen virkning, er kendt fra EP-patentskrifterne nr. 2309, 2892 og 40932 samt fra JP-patentskrift nr. 52-128329.

Hos forbindelserne ifølge EP-patentskriftet nr. 2309 er substituenterne på anilinoringen i flutamid erstattet med f.eks. cyanogrupper. Hos forbindelserne ifølge EP-patentskriftet nr. 2892 er en af methylgrupperne i flutamids isobutyramiddel erstattet med en trifluormethyl (CF_3)-gruppe. Hos forbindelserne ifølge EP-patentskriftet nr. 40932 er en af methylgrupperne i isobutyramiddelen erstattet med en arylgruppe.

Ifølge den foreliggende opfindelse angives et acylanilid med formel (I)

2



5
10 hvor R^1 er cyano, nitro, fluor, chlor, brom eller jod eller alkyl, alkoxy eller perfluoralkyl hver med op til 4 kulstofatomer,

15 hvor R^2 er cyano, nitro, fluor, chlor, brom eller jod eller perfluoralkyl med op til 4 kulstofatomer,

hvor R^3 er hydrogen,

hvor R^4 er hydrogen,

20 hvor R^5 er hydroxy eller acyloxy med op til 15 kulstofatomer,

hvor R^6 er alkyl eller halogenalkyl med op til 4 kulstofatomer,

25 hvor A^1 er alkylen med op til 6 kulstofatomer, hvor A^2 er en direkte binding eller alkylen med op til 6 kulstofatomer, hvor X^1 er svovl, sulfinyl ($-SO-$) eller sulfonyl ($-SO_2-$),

30 hvor R^7 er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl eller cykloalkyl, hver med op til 6 kulstofatomer, eller R^7 er phenyl, som bærer en, to eller tre substituenten valgt blandt hydrogen, halogen, nitro og cyano, og alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl og alkylsulfonyl, hver med op til 4 kulstofatomer, eller R^7 er en
35 5- eller 6-leddet, mættet eller umættet heterocyklisk gruppe, som indeholder et eller to heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, hvilken heterocykliske gruppe kan være en enkelt ring eller kan være kondenseret til en benzoring, og hvilken heterocykliske gruppe er usubstitueret eller bærer en

eller to halogen- eller alkylsubstituenten med op til 4 kulstofatomer.

Det vi ses, at acylanilidderivatet ifølge opfindelsen har et asymmetrisk kulstofatom, nemlig det kulstofatom, som bærer substituenterne R^5 og R^6 , og det kan derfor eksistere i racemiske og optisk aktive former. Det skal forstås, at opfindelsen omfatter den racemiske form af acylanilidderivatet og enhver optisk aktiv form, som har antiandrogen virkning, idet det er almindelig viden, hvorledes en racemisk forbindelse kan opspaltes til dens optisk aktive former, og hvorledes en eventuel antiandrogen virkning hos en af disse former kan bestemmes.

En egnet værdi for R^1 , når den er alkyl, eller for en alkylsubstituent i R^7 , når R^7 er phenyl eller en heterocyklisk gruppe substitueret med alkyl, er f.eks. methyl eller ethyl.

En egnet værdi for R^1 , når den er alkoxy, eller for en alkoxysubstituent i R^7 , når R^7 er phenyl substitueret med alkoxy, er f.eks. methoxy eller ethoxy.

En egnet værdi for R^1 eller R^2 , når den er perfluoralkyl, er f.eks. trifluormethyl eller pentafluorethyl.

En egnet værdi for en halogensubstituent i R^7 , når R^7 er phenyl eller en heterocyklisk gruppe substitueret med halogen, er fluor, chlor, brom eller jod.

En egnet værdi for R^5 , når den er acyloxy, er f.eks. alkanoyloxy eller aroyloxy, hver med op til 15 kulstofatomer, f.eks. acetoxyl, propionyl, decanoyloxy, dedecanoyloxy eller benzoxyloxy.

R^5 er fortrinsvis hydroxy.

En egnet værdi for R^6 , når den er alkyl eller halogenalkyl, er f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, fluormethyl, difluormethyl,

trifluormethyl, pentafluorethyl, chlormethyl, dichlormethyl eller trichlormethyl.

R⁶ er fortrinsvis methyl eller trifluormethyl, især methyl.

En egnet værdi for A¹ eller A², når den er alkylen, er f.eks. methylen, ethylen, ethylden ($\text{CH}_3\text{CH}-$), trimethylen, tetra-

$$\begin{array}{c} | \\ \text{C} \end{array}$$

methylen, 1-methylethylen ($-\text{CH}-\text{CH}_2-$),

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

2-methylethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}-$ eller 1,1,3-trimethylpropan-1,3-

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \end{array}$$

diyl ($-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}-$).

$$\begin{array}{cc} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ | & | \\ -\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

En egnet værdi for R⁷, når den er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl eller cykloalkyl, er f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, allyl, 2-methylprop-2-enyl, 2-hydroxyethyl, cyklopentyl eller cyklohexyl.

En egnet værdi for R⁷, når den er heterocyklisk, er f.eks. furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl, triazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indolyl, benzothienyl, benzofuryl, quinolyl, isoquinolyl eller 1,2-dihydro-2-oxoquinolyl.

En foretrukken kombination af værdier for R^1 og R^2 er følgende:

	R^1	R^2
5	Trifluormethyl	Nitro
	Trifluormethyl	Cyano
	Chlor	Chlor
	Chlor	Nitro
	Chlor	Cyano
10	Cyano	Cyano

Et foretrukket acylanilid ifølge opfindelsen har den ovennævnte formel, hvori R^1 er cyano, nitro, trifluormethyl, chlor, methyl eller methoxy, R^2 er cyano, nitro, trifluormethyl eller chlor, R^3 og R^4 begge er hydrogen, R^5 er hydroxy, R^6 er methyl eller trifluormethyl, A^1 er methylen, ethylen eller ethyliden, X^1 er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, A^2 er en direkte binding eller methylen, og R^7 er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl eller cykloalkyl, hver med op til 6 kulstofatomer, eller phenyl, som er usubstitueret, eller som bærer en fluor-, chlor-, cyano-, nitro-, methoxy- eller methylthiosubstituent, eller thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl eller pyrimidinyl, som er usubstitueret, eller som bærer en chlor-, brom- eller methylsubstituent.

Et særligt foretrukket acylanilid ifølge opfindelsen har den ovennævnte formel, hvori R^1 er trifluormethyl, R^2 er cyano eller nitro, R^3 og R^4 begge er hydrogen, R^5 er hydroxy, R^6 er methyl, A^1 er methylen, X^1 er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, A^2 er en direkte binding, og R^7 er alkyl med op til 3 kulstofatomer, især ethyl, eller er allyl, phenyl, p-fluorphenyl, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl eller 2-pyridyl.

Konkrete acylanilider ifølge opfindelsen er beskrevet i det følgende i eksemplerne.

- Særligt aktive forbindelser er 3-chlor-4-cyano-N-(3-ethylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
3-chlor-4-cyano-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
5 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylsulfonylpropionyl)anilin,
4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
4-nitro-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-methylpropionyl)anilin,
10 4-nitro-3-trifluormethyl-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
3-chlor-4-nitro-N-(2-hydroxy-3-phenylthio-2-methylpropionyl)anilin,
15 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(thiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
4-nitro-3-trifluormethyl-N-[3-allylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl]anilin,
4-nitro-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
20 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylthio)propionyl]anilin,
4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
25 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(4-methylthiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylsulfonyl)propionyl]anilin,
4-nitro-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
30 4-cyano-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(thiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
4-cyano-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylthio)propionyl]anilin,
35 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-methylthio-propionyl)anilin,
4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylthio)-2-hydroxy-2-

methylpropionyl)anilin og

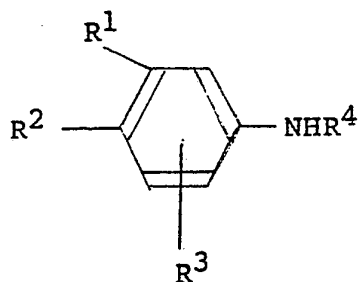
4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,

5 hvoraf den sidstnævnte især foretrækkes.

Acylaniliderne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved enhver kendt fremgangsmåde, der er kendt som egnet til fremstilling af kemisk-analoge forbindelser.

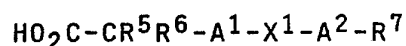
10

En fremgangsmåde (a) til fremstilling af et acylanilid ifølge opfindelsen omfatter reaktion af en amin med formlen



15

20 hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, med en syre af formlen

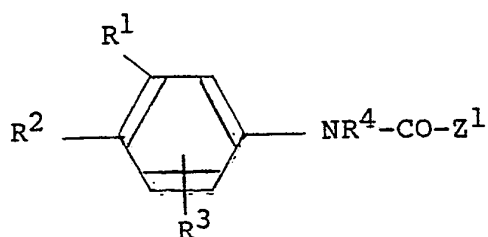


25 hvor R^5 , R^6 , R^7 , X^1 , A^1 og A^2 har de ovennævnte betydninger, eller med et reaktionsdygtigt derivat af syren.

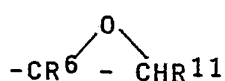
Et egnet reaktionsdygtigt derivat af en syre er f.eks. et syreanhydrid eller et syrehalogenid, f.eks. et acylchlorid, eller en lavere alkylester af syren, f.eks. methyl- eller ethylesteren. Fortrinsvis udføres reaktionen i N,N-dimethylacetamidopløsning under anvendelse af acylchlorid (fremstillet af syren og thionylchlorid) som reaktionsmiddel.

30

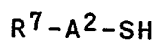
35 En anden fremgangsmåde (b) til fremstilling af et acylanilid ifølge opfindelsen, hvori R^5 er hydroxy, og X^1 er svovl, omfatter reaktion af et epoxid med formlen



hvor R¹, R², R³ og R⁴ har de ovennævnte betydninger, og Z¹ har formelen



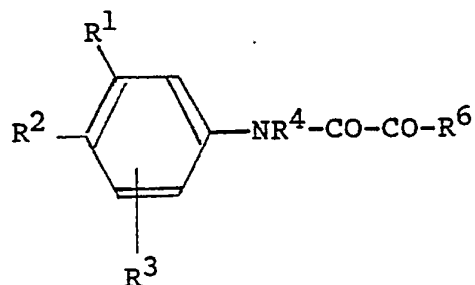
15 hvor R⁶ har den ovennævnte betydning, og hvor R¹¹ er således, at -CHR¹¹- er -A¹- som ovenfor anført, med en thiol med formelen



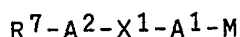
20 hvor R⁷ og A² har de ovennævnte betydninger.

Epoxidet, der anvendes som udgangsmateriale, kan fås ved epoxidation, f.eks. med en persyre, af det tilsvarende umættede acylanilid.

25 En tredje fremgangsmåde (c) til fremstilling af et acylanilid ifølge opfindelsen, hvori R⁵ er hydroxy, omfatter reaktion af en forbindelse med formelen



35 hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁶ har de ovenfor anførte betydninger, med en organometallisk forbindelse med formelen



hvor A^1 , A^2 , R^7 og X^1 har de ovennævnte betydninger, og M er et metalradikal, f.eks. lithiumradikalet.

5

Sidstnævnte reaktion udføres fortrinsvis i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, ved en lav temperatur, f.eks. mellem -60 og -100°C

10

Et acylanilid ifølge opfindelsen, hvori R^5 er hydroxy, kan fremstilles ved hydrolyse af det tilsvarende acylanilid, hvori R^5 er acyloxy.

15

Et acylanilid ifølge opfindelsen, hvori R^5 er acyloxy, kan fremstilles ved acylering af det tilsvarende acylanilid, hvori R^5 er hydroxy.

20

Et acylanilid ifølge opfindelsen, hvori X^1 er sulfinyl eller sulfonyl, eller hvori en substituent i phenylgruppen R^7 er alkylsulfinyl eller er alkylsulfonyl, kan fremstilles ved oxidation af det tilsvarende acylanilid, hvori X^1 er svovl, eller hvori en substituent i phenylgruppen R^7 er alkylthio. Oxidationsmidlet og de anvendte betingelser vil bestemme, om der fås en sulfinyl- eller en sulfonylforbindelse. Oxidation med natriummetaperjodat i methanoloopløsning ved eller under laboratorietemperatur vil således i almindelighed omdanne en thioforbindelse til den tilsvarende sulfinylforbindelse, og oxidation med en persyre, f.eks. m-chlorperbenzoesyre, i methylenchloridopløsning ved eller over laboratorietemperatur vil i almindelighed omdanne en thioforbindelse til den tilsvarende sulfonylforbindelse.

25

30

35

Et racemisk acylanilid ifølge opfindelsen, hvori R^5 er hydroxy, kan skilles i de optiske isomere ved at danne en ester af hydroxygruppen R^5 med en optisk aktiv syre, f.eks. (-)-camphansyre, adskille de diastereoisomere estere, som derved fremkommer, ved fraktioneret krystallisation, eller fortrinsvis

ved lynkromatografi, og derefter hydrolysere hver separat ester til alkoholen. Alternativt kan et optisk aktivt acylanilid ifølge opfindelsen fås ved at anvende enhver af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder på et optisk aktivt udgangsmateriale.

5

Som ovenfor nævnte har et acylanilid ifølge opfindelsen antiandrogene egenskaber, demonstreret ved dets evne til at nedsætte vægten af sædblærer hos voksne hanrotter, når det administreres oralt i fire på hinanden følgende dage. Et acylanilid ifølge opfindelsen kan derfor anvendes til behandling af f.eks. maligne eller godartede prostaticke sygdomme eller af androgenafhængige sygdomstilstande, såsom acne, hirsutisme eller seborrhoea, hos varmblodede hvirveldyr, herunder mennesket. Det kan også anvendes til at bedre ovulation hos et husdyr.

10

15

20

Som det fremgår af det efterfølgende sammenligningsforsøg, er et foretrukket acylanilid ifølge opfindelsen op til 10 gange mere aktivt som antiandrogen end de kendte kemisk beslægtede antiandrogener flutamid og hydroxyflutamid. I en dosis af et acylanilid ifølge opfindelsen, som frembringer antiandrogen virkning, hos rotter, ses der ingen symptomer på giftighed.

25

Acylanilidet ifølge opfindelsen kan administreres til et varmblodet dyr i form af et farmaceutisk eller veterinært middel, der omfatter acylanilidet sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærerstof.

30

35

Midlet kan være i en form egnet til oral dosering, såsom en tablet, kapsel, vandig eller olieagtig opløsning eller suspension eller emulsion. Det kan alternativt være i form af en steril opløsning eller suspension, der er egnet til parenteral administration, eller det kan være i form af en salve eller lotion til topisk administration eller være i form af et suppositorium til anal eller vaginal administration.

Midlet kan desuden indeholde et eller flere lægemidler valgt blandt anti-østrogener, f.eks. Tamoxifen, aromataseinhibito-

rer, f.eks. Testolacton eller aminoglutethamid, progestiner, f.eks. medroxyprogesteronacetat, inhibitorer af gonadrophinsekretion, f.eks. Danazol, LH-RH-analoge, f.eks. Buserelin, cytotoxiske midler, f.eks. cyklophosphamid, antibiotika, f.eks. penicillin eller oxytetracyklin, og anti-inflammatoriske midler, f.eks., især til topisk anvendelse, fluorcinolonacetamid.

Acylanilidet ifølge opfindelsen vil normalt blive administreret til et varmblodet dyr i en dosis mellem 0,1 mg og 125 mg pr. kg legemsvægt.

Opfindelsen illustreres af følgende eksempler.

EKSEMPEL 1.

Thionylchlorid (0,6 ml) blev sat til en omrørt opløsning af 2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiopropionsyre (1,7 g) i N,N-dimethylacetamid (40 ml), som var afkølet til -15°C , med en sådan hastighed, at temperaturen blev opretholdt, og blandingen blev omrørt ved denne temperatur i 15 minutter. 4-cyklo-3-trifluormethylanilin (1,5 g) blev tilsat, blandingen blev omrørt ved -15°C i 30 minutter og derefter ved laboratorietemperatur i 15 timer og blev så hældt i vand (800 ml). Blanding blev ekstraheret seks gange med diethylether (80 ml hver gang), og de forenede ekstrakter blev vasket i rækkefølge (50 ml portioner hver gang), to gange med vandig 3N-saltsyre, én gang med mættet vandig natriumchloridopløsning, to gange med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og igen én gang med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Residualen blev rensat ved kromatografi på en søjle af silicagel (Merck 7734) under anvendelse af methylenchlorid som eluant. Produktet blev krystalliseret af en 5:1 v/v-blanding af toluen og petroleumsether (kogepunkt $60 - 80^{\circ}\text{C}$), og derved fremkom 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiopropionyl)-anilin, smeltepunkt $81,5 - 83^{\circ}\text{C}$.

2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiopropionsyren, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

Metode A:

5 -----

En opløsning af methyl-2,3-epoxy-2-methylpropionat (4,06 g) i tetrahydrofuran (40 ml) blev i løbet af 20 minutter sat til en omrørt suspension af thiophenol (7,7 g) og natriumhydrid (2,9 g af en 60% dispersion i mineralolie) i tetrahydrofuran (75 ml), som blev holdt under en atmosfære af nitrogen, og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 15 minutter og derefter ved 60°C i 4 timer, afkølet og neutraliseret ved dråbevis tilsætning af en opløsning af koncentreret svovlsyre (0,5 ml) i ethanol (5 ml). En opløsning af kaliumhydroxid (10 g) i en blanding af vand (30 ml) og ethanol (150 ml) blev tilsat, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 22 timer. De organiske opløsningsmidler blev fjernet ved for-

10 dampning under reduceret tryk, vand (50 ml) blev tilsat, og blandingen blev vasket to gange med diethylether (25 ml hver gang). Den vandige opløsning blev så syrnet med koncentreret vandig saltsyre og ekstraheret fire gange med diethylether (100 ml hver gang). De forenede ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchloridopløsning (50 ml), tørret over

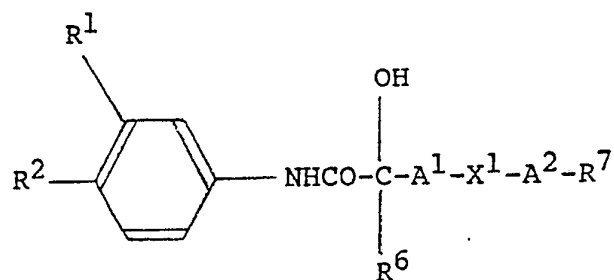
15 magnesiumsulfat og inddampet til tørhed, og remanensen blev krystalliseret af en 5:1 v/v-blanding af petroleumsether (kogepunkt 60 - 80°C) og toluen. Derved fremkom 2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiopropionsyre, smeltepunkt 95,5 - 97°C.

30 EKSEMPEL 2.

Fremgangsmåden i eksempel 1 blev gentaget med undtagelse af, at den ønskede anilin og den ønskede 2-hydroxysubstituerede

35 alkansyre blev anvendt som udgangsmaterialer. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel.

TABEL 1



R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	A ²	R ⁷	Smp. (°C)
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	105-106
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	2-nitrophenyl	52-54
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	methyl	109-110
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	ethyl	(gummi)
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	(gummi)
CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	66-68
CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	ethyl	(gummi)
CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	(gummi)
CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	98-100
CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	methyl	108,5-109,5

	R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	A ²	R ⁷	Smp. (°C)
5								
	CN	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	82-83,5
	Cl	Cl	CH ₃	CH ₂	S	-	methyl	90,5-91,5
	Cl	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	60-62
10	Cl	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	ethyl	96-98
	NO ₂	Cl	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	77-78
	Cl	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	88-90
	Cl	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	ethyl	(gummi)
	Cl	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	-	n-butyl	(gummi)
15	CH ₃ O	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	(gummi)
	CH ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	-	phenyl	98-99
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	79-80
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂	S	-	phenyl	(gummi)
	CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂ CH ₂	S	-	phenyl	115-116,5
20	CF ₃	CN	CH ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	105-106
	Cl	CN	CH ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	123-124
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	phenyl	139-140
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	4-chlorophenyl	147-148
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	4-nitrophenyl	145-146
25	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	methyl	82-85
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	ethyl	79-81
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	67-68
	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	88-89
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	phenyl	143-144
30	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	4-chlorophenyl	178-179
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	methyl	120,5-122
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	ethyl	119-120
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	88-90
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	107-109
35	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂	S	-	phenyl	104
	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂	S	-	methyl	84-85

	R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	A ²	R ⁷	Smp. (°C)
5								
	C ₁	C ₁	CF ₃	CH ₂	S	-	ethyl	57-59
	C ₁	C ₁	CF ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	60-61
	C ₁	C ₁	CF ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	57-59
10	C ₁	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	phenyl	152
	C ₁	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	methyl	121-122,5
	C ₁	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	ethyl	95-96
	C ₁	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	89-90
	C ₁	CN	CF ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	87-88
15	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	120-121
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	138-139
	C ₁	C ₁	CF ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	145-146

20

Alle alininerne, der blev anvendt som udgangsmateriale, er kendte forbindelser. De 2-hydroxysubstituerede alkansyrer blev fremstillet enten ved fremgangsmåden beskrevet i anden del af eksempel 1 (metode A), eller ved fremgangsmåden, der er eksemplificeret nedenfor (metode B). Disse syrer, som er hidtil ukendte, og som blev karakteriseret ved smeltepunkt, er beskrevet i nedenstående tabel.

25

Metode B:

30

1,1,1-trifluor-3-phenylthioprop-2-on (13,1 g) blev sat dråbevis til en afkølet omrørt opløsning af kaliumcyanid (4,4 g) i vand (16 ml) med en sådan hastighed, at blandingens temperatur blev holdt mellem 0 og 5°C. En 4:1 v/v-blanding af vand og koncentreret svovlsyre (17,1 ml) blev tilsat med en sådan hastighed, at ovennævnte temperatur blev opretholdt, og blan-

35

dingen blev så omrørt ved laboratorietemperatur i 15 timer og derefter ekstraheret tre gange med diethylether (25 ml hver gang). De forenede ekstrakter blev vasket tre gange med vand (25 ml hver gang), tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk.

En blanding af den således fremkomne cyanhydrin (3,0 g) og koncentreret vandig saltsyre (30 ml) blev opvarmet i et lukket rør til 110°C i 6 timer, afkølet og hældt på is. Den vandige blanding blev ekstraheret fire gange med diethylether (25 ml hver gang), og de forenede etheriske opløsninger blev ekstraheret to gange med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning (40 ml hver gang). De forenede ekstrakter blev syret med vandig saltsyre og derefter ekstraheret med diethylether (40 ml hver gang). De forenede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed, og remanensen blev omrørt med petroleumsether (kogepunkt 60 - 80°C). Blandingen blev filtreret, og derved fremkom som fast rest 2-hydroxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionsyre, smeltepunkt 83 - 84°C.

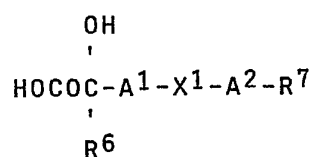
20

25

30

35

TABEL 2



5

10

15

20

R ⁶	A ¹	X ¹	A ²	R ⁷	Metode	Smp. (°C)
CH ₃	CH ₂	S	-	2-nitrophenyl	B	85-88
CH ₃	CH ₂	S	-	methyl	A	48-52
CH ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	A	50-52
CH ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	A	62-63
CF ₃	CH ₂	S	-	4-nitrophenyl	B	169-171 x)
CF ₃	CH ₂	S	-	methyl	B	73-76
CF ₃	CH ₂	S	-	n-propyl	B	37-40
CF ₃	CH ₂	S	-	isopropyl	B	57-59
CF ₃	CH ₂	S	CH ₂	phenyl	B	91-92

x) Smeltepunkt af dicyklohexylaminsalt anvendt til karakterisering.

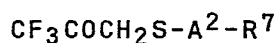
25

Thioalkanonerne anvendt i metode B blev fremstillet ved reaktion af den ønskede thiol med den ønskede bromketon på sædvanlig måde (f.eks. som beskrevet i Zhur.org.Khim. 1971, 7 2221). De, der er hidtil ukendte, og som blev karakteriseret, er beskrevet i følgende tabel.

30

35

TABEL 3



	A ²	R ⁷	Kp. (°C/mm Hg)
5			
10	-	4-nitrophenyl	84,5-86 (smp.)
	-	methyl	39-47/100
	-	n-propyl	72-82/65
	-	isopropyl	75-85/87
15	CH ₂	phenyl	118-122/17

EKSEMPEL 3.

20

25

30

35

En opløsning af ethanthiol (0,45 ml) i tetrahydrofuran (5 ml) blev sat dråbevis til en omrørt suspension af natriumhydrid (0,28 g af en 60% dispersion i mineralolie) i tetrahydrofuran (10 ml), som blev holdt på 0 - 5°C, og blandingen blev så omrørt ved laboratorietemperatur i 15 minutter. En opløsning af 3,4-dichlor-N-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl)anilin (1,5 g) i tetrahydrofuran (15 ml) blev tilsat dråbevis, og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 15 timer. Vand (50 ml) blev tilsat, det organiske lag blev fraskilt, og det vandige lag blev ekstraheret to gange med diethylether (25 ml hver gang). De forenede organiske opløsninger blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Remanensen blev rensat ved lynkromatografi på silicagel (Merck 9385) under anvendelse af en 1:1 v/v blanding af ethylacetat og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) som eluant. Produktet blev krystalliseret af en 5:1 v/v-blanding af toluen og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C), og derved fremkom 3,4-dichlor-

N-(3-ethylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin, smeltepunkt 81-83°C.

5 3,4-dichlor-N-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl)anilinen, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

10 En opløsning af 3,4-dichloranilin (10 g) i dimethylacetamid (25 ml) blev sat dråbevis til en omrørt afkølet opløsning af methacryloylchlorid (10 ml) i dimethylacetamid (50 ml) med en sådan hastighed, at den indre temperatur af blandingen ikke oversteg 0°C, og blandingen blev så omrørt ved laboratorietemperatur i 16 timer og derefter hældt i koldt vand (1 liter). Blandingens blev ekstraheret fem gange med diethylether (100 ml hver gang), og de forenede ekstrakter blev tørret og ind-

15 dampet til tørhed. Remanensen blev krystalliseret af en 1:1 v/v-blanding af toluen og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) ved -50°C, og derved fremkom 3,4-dichlor-N-methacryloylanilin, smeltepunkt 120 - 122°C.

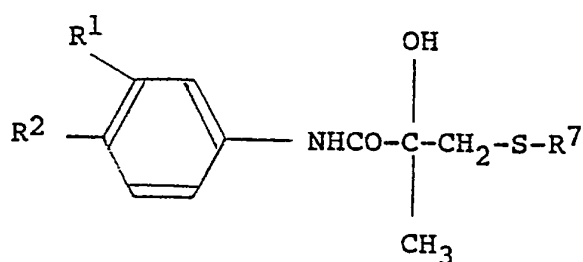
20 m-chlorperbenzoesyre (3,4 g) blev sat portionsvis til en kogende opløsning af 3,4-dichlor-N-methacryloylchlorid (2,2 g) og 4-methyl-2,6-di-t-butylphenol (0,05 g) i 1,1,1-trichlor-ethan (75 ml), og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer, afkølet og vasket i rækkefølge (25 ml portioner hver gang), én gang med mættet vandig natriumsulfitopløsning, to gange med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og én gang med mættet natriumchloridopløsning, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensat ved

25 kromatografi på en silicagel-søjle (Merck 7734) under anvendelse af en 1:1 v/v-blanding af ethylacetat og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) som eluant. Produktet blev krystalliseret af petroleumsether (kogepunkt 60-80°C), og derved fremkom 3,4-dichlor-N-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl)anilin, smeltepunkt 90-92°C.

EKSEMPEL 4.

Den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af den ønskede thiol og den ønskede N-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl)anilin som udgangsmaterialer, og derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel.

TABEL 4



R ¹	R ²	R ⁷	Smp. (°C)
Cl	Cl	thiazol-2-yl	105-107
Cl	Cl	pyrimidin-2-yl	103-105
CF ₃	NO ₂	2-chlorophenyl	98-100
CF ₃	NO ₂	3-chlorophenyl	132-133
CF ₃	NO ₂	4-chlorophenyl	101-103
CF ₃	NO ₂	4-fluorophenyl	112-113
CF ₃	NO ₂	4-cyanophenyl	108-111

	R ¹	R ²	R ⁷	Smp. (°C)
5	CF ₃	NO ₂	4-nitrophenyl	139-141
	CF ₃	NO ₂	4-methoxyphenyl	120-121
	CF ₃	NO ₂	4-methylthiophenyl	111-112
	CF ₃	NO ₂	n-pentyl	(olie)
	CF ₃	NO ₂	2-hydroxyethyl	(olie)
10	CF ₃	NO ₂	allyl	80-81
	CF ₃	NO ₂	2-methylallyl	78-79
	CF ₃	NO ₂	cyklopentyl	87-88, 5
	CF ₃	NO ₂	pyrid-2-yl	155-157
	CF ₃	NO ₂	pyrid-3-yl	149-150
15	CF ₃	NO ₂	pyrid-4-yl	193-195
	CF ₃	NO ₂	6-chlor	159-162
	CF ₃	NO ₂	thiazol-2-yl	131-132
	CF ₃	NO ₂	4-methylthiazol-2-yl	160-162
	CF ₃	NO ₂	5-methyl-1,3,4-thiadiazol-	109-111
20			2-yl	
	CF ₃	CN	4-chlorphenyl	137-138
	Cf ₃	CN	4-fluorphenyl	116-117
	CF ₃	CN	4-methylthiophenyl	125-126
	CF ₃	CN	pyrid-2-yl	137-139
25	CF ₃	CN	pyrid-3-yl	135-136
	CF ₃	CN	5-chlorpyrid	113-115
	CF ₃	CN	thien-2-yl	101-103
	CF ₃	CN	thiazol-2-yl	107-109
	CF ₃	CN	4,5-dihydrothiazol-2-yl	110-111
30	CF ₃	CN	1-methylimidazol-2-yl	112
	CF ₃	CN	benzthiazol-2-yl	178-180
	CF ₃	CN	pyrimidin-2-yl	120-121

Ved på lignende måde at anvende den ønskede thiol og den ønskede N-(2,3-epoxy-2-methylbutyryl)anilin fremkom:

5 4-cyano-3-trifluormethyl-N-[(2SR,3RS)-3-p-fluorphenylthio-2-hydroxy-2-methylbutyryl]anilin, smeltepunkt 114-116°C, og 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[(2SR,3RS)-2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiobutyryl]anilin, smeltepunkt 143-145°C.

10 N-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl- eller -butyryl)anilinerne, der blev anvendt som udgangsmateriale, fremkom ved epoxidering af den ønskede N-methacryloyl eller N-methylcrotonoylanilin på lignende måde som beskrevet i anden del af eksempel 3. N-methacryloyl-4-nitro-3-trifluormethylanilin havde smeltepunktet 102-104°C, og den tilsvarende epoxyforbindelse havde
15 smeltepunktet 119 - 121°C.

4-cyano-N-methacryloyl-3-trifluormethylanilin havde smeltepunktet 137-139°C, og den tilsvarende epoxyforbindelse havde smeltepunktet 149-150°C.

20 N-(2-methylcrotonoyl)-4-nitro-3-trifluormethylanilin havde smeltepunktet 65-67°C, og den tilsvarende epoxyforbindelse havde smeltepunktet 99-102°C.

25 4-cyano-N-(2-methylcrotonoyl)-3-trifluormethylanilin havde smeltepunktet 127-128°C, og den tilsvarende epoxyforbindelse havde smeltepunktet 100-103°C.

30 (De to sidste forbindelser er afledt af trans-tiglinsyre, til forskel fra cis-angelicasyre).

EKSEMPEL 5.

35 En opløsning af natriummetaperjodat (0,407 g) i vand (15 ml) blev sat dråbevis til en omrørt opløsning af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-ethylthio-2-hydroxy-2-trifluormethylpropio-

nyl)anilin (0,6 g) i methanol (25 ml), og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 48 timer og derpå filtreret. Det faste stof blev vasket med methanol (25 ml), og blandingen blev filtreret, og de forenede filtrater blev ind-

5 dampet til tørhed under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i ethylacetat (150 ml), og opløsningen blev vasket i rækkefølge med vand (15 ml), mættet vandig natriumsulfitopløsning (25 ml) og mættet vandig natriumchloridopløsning (25 ml), tørret over magnesiumsulfat og inddampet til tørhed under re-

10 duceret tryk. Remanensen blev kromatograferet på silicagel (Merck 7734) under anvendelse af en 1:1 v/v-blanding af ethylacetat og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) som eluant, og de to diastereoisomere af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-ethylsulfinyl-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl)anilin fremkom

15 ved indampning af de ønskede fraktioner af eluatet. Disse havde smeltepunkt 141-143°C (mest polære isomer) og 160-162°C (mindst polære isomer).

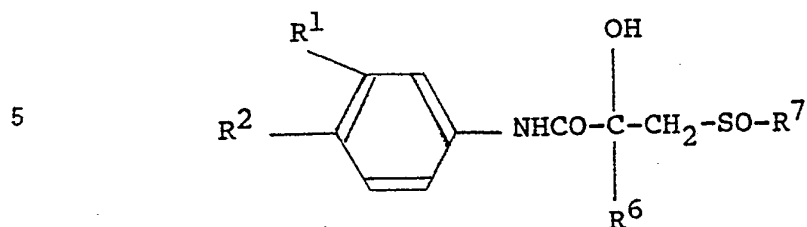
Den ovenfor beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af den ønskede thiopropionylanilin som udgangsmateriale, og derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel.

25

30

35

TABEL 5



10

R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	Diastereo- isomer	Smp. (°C)
CF ₃	NO ₂	CH ₃	phenyl	Mest polære	126,5-127,5
CF ₃	CN	CH ₃	phenyl	Mest polære	164-165
CF ₃	CN	CF ₃	phenyl	Blandet	175-176
CF ₃	CN	CH ₃	ethyl	Blandet	110-112

20

EKSEMPEL 6.

En opløsning af m-chlorperbenzoesyre (0,40 g) i methylenchlorid (80 ml) blev sat til en omrørt opløsning af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionyl)anilin (0,38 g) i methylenchlorid (100 ml) i løbet af 30 minutter, og reaktionsblandingen blev derpå omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer. Vandig 10% w/v natruimsulfitgel-opløsning (15 ml) blev tilsat, blandingen blev omrørt, og det organiske lag blev fraskilt, vasket i rækkefølge to gange med vandig 10% w/v natriumcarbonatopløsning (15 ml hver gang) og én gang med mættet vandig natriumchloridopløsning (15 ml), tørret over vandfri magnesiumsulfat og inddampet til tørhed. Remanensen blev opløst i en 1:1 v/v-blanding af ethylacetat og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C), og opløsningen blev kromatograferet på en silicagel-søjle (Merck 7734) under anven-

delse af en 1:1 v/v-blanding af ethylacetat og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) som eluant. Derved fremkom 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-trifluormethylpropionyl)anilin, smeltepunkt 175-176°C.

5

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af den ønskede thiopropionylanilin som udgangsmateriale, og derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel.

10

15

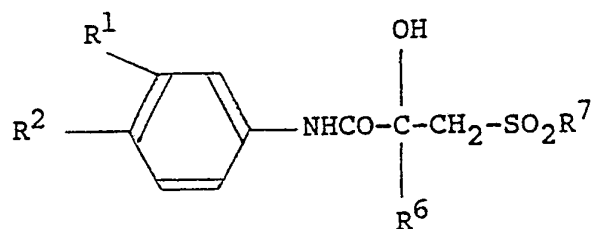
20

25

30

35

TABEL 6



10

	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	Smp. (°C)
15	CF ₃	NO ₂	CH ₃	phenyl	149-151
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	4-fluorophenyl	188-189
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	pyrid-2-yl	148-150
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	ethyl	135-136
	CF ₃	NO ₂	CH ₃	n-propyl	118-119
20	CF ₃	NO ₂	CH ₃	n-pentyl	104-105
	CF ₃	CN	CH ₃	phenyl	172-173,5
	CF ₃	CN	CH ₃	4-fluorophenyl	189-191
	CF ₃	CN	CH ₃	ethyl	116-118
	CF ₃	CN	CH ₃	n-propyl	117-119
25	CF ₃	CN	CF ₃	ethyl	164-165
	Cl	NO ₂	CH ₃	ethyl	145-146
	Cl	NO ₂	CH ₃	n-butyl	116-118
	Cl	CN	CH ₃	ethyl	135-136
30	CH ₃ O	CN	CH ₃	phenyl	172-173

35

EKSEMPEL 7.

(-)-camphanoylchlorid (4,33 g) blev sat portionsvis i løbet af
5 5 minutter til en opløsning af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-
hydroxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionyl)anilin (5,8 g)
i pyridin (35 ml), og blandingen blev opvarmet til 95°C i 150
minutter og derefter indampet til tørhed. Toluen (50 ml) blev
tilsat, og blandingen blev igen indampet til tørhed. Rema-
10 nensen blev opløst i ethylacetat (200 ml), og opløsningen blev
vasket med vand (30 ml) og derefter to gange med mættet vandig
natriumchloridopløsning (20 ml hver gang), tørret over magne-
siumsulfat og indampet til tørhed under reduceret tryk. Rema-
nensen blev opløst i methylenchlorid (10 ml), og opløsningen
15 blev lynkromatograferet på silicagel (Merck 9385) under anven-
delse af methylenchlorid som eluant. Derved fremkom de to dia-
stereoisomere af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-[2-(-)-camphanoyl-
oxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionyl]anilin, hvoraf den
mindst polære isomere havde smeltepunkt 121-123°C, og den mest
20 polære isomere havde smeltepunkt 140-143°C.

En blanding af en opløsning af den mindst polære isomere (2,0
g) i methanol (30 ml) og vandig 4% w/v natriumhydroxidopløs-
ning (3,5 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 30 mi-
25 nutter og derpå indampet til tørhed under reduceret tryk. Re-
manensen blev opløst i ethylacetat (160 ml), og opløsningen
blev vasket i rækkefølge med vand (25 ml), mættet vandig na-
triumchloridopløsning (25 ml), vandig 2N-saltsyre (15 ml),
vand (25 ml) og mættet vandig natriumchloridopløsning (25 ml),
30 tørret over magnesiumsulfat og indampet til tørhed. Remanen-
sen blev opløst i methylenchlorid (5 ml) og lynkromatograferet
på silicagel (Merck 9385) under anvendelse af methylenchlorid
som eluant. Produktet blev krystalliseret af petroleumsether
(kogepunkt 60-80°C), og derved fremkom (-)-4-cyano-3-trifluor-
35 methyl-N-(2-hydroxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionyl)ani-
lin,

smeltepunkt 156-157°C, $[\alpha]_D^{23} = 43,8^\circ$ (c = 1% i methanol).

5 Fremgangsmåden, der er beskrevet i det foregående afsnit, blev gentaget under anvendelse af den mest polære isomere af camphanoylesteren, og det fremkomne produkt blev krystalliseret af en 5:1 v/v-blanding af toluen og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C). Derved fremkom (+)-4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-3-phenylthio-2-trifluormethylpropionyl)-anilin, smelte-
10 punkt 159-160°C, $[\alpha]_D^{23} = +45,5^\circ$ (c = 1% i methanol).

EKSEMPEL 8.

15 Fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 7, blev gentaget under anvendelse af 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin som den forbindelse, der skal opspaltes. Derved fremkom den (-)-isomere, smeltepunkt 94-96°C, $[\alpha]_D^{24} = -3,06^\circ$ (c = 1% i methanol),
20 og den (+)-isomere, smeltepunkt 95-97°C, $[\alpha]_D^{24} = +2,42^\circ$ (c = 1% i methanol).

EKSEMPEL 9.

25 n-butyllithium (4,7 ml af en 1,6 molær opløsning i hexan) blev i løbet af 2 minutter sat til en omrørt opløsning af methylthiobenzen (0,82 ml) og 1,4-diazabicyklo[2,2,2]octan (0,78 g) i tetrahydrofuran (20 ml), som blev holdt på -2°C under en atmosfære af argon. Blandingen fik lov at opvarme til +2°C, blev
30 omrørt ved denne temperatur i 2 timer, afkølet til -65°C, og en opløsning af N-(3,4-dichlorphenyl)-pyruvamid (0,81 g) i tetrahydrofuran (5 ml) blev tilsat i løbet af 5 minutter. Blandingen blev omrørt og fik lov at opvarme til -30°C i 90 minutter, vandig 2N-saltsyre (25 ml) blev tilsat, tetrahydrofuranen blev fjernet ved afdampning under reduceret tryk, og re-
35 manensen blev ekstraheret tre gange med diethylether (40 ml

hver gang). De forenede ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret og inddampet til tørhed, og remanensen blev rensed ved lynkromatografi på en silica-gel-søjle (Merck 9385) under anvendelse af en 5:2 v/v-blanding af petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) og ethylacetat som eluant. Produktet blev krystalliseret af petroleumsether (kogepunkt 60-80°C), og derved fremkom 3,4-dichlor-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylthiopropionyl)anilin, smeltepunkt 85-86°C.

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af 4-brom-2-methylsulfonylthiophen som udgangsmateriale i stedet for methylthiobenzon. Derved fremkom N-[3-(4-bromthien-2-ylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropionyl]-3,4-dichloranilin, smeltepunkt 170-171°C.

EKSEMPEL 10.

Nærværende eksempel belyser måling af antiandrogen aktivitet hos forbindelserne ifølge opfindelsen og til sammenligning hermed hos flutamid og hos et 3-ethoxypropanamid beslægtet med 3-ethoxypropanamiderne ifølge JP-patentskrift nr. 52-128329.

Metoden til måling af antiandrogenaktivitet var som følger:

Forbindelsen, der blev undersøgt, blev indgivet oralt på hver af fire efterfølgende dage i en given dosis til hvert dyr i en gruppe på 5 hanrotter med en vægt mellem 170 og 190 g. På den 5. dag blev dyrene aflivet, og vægtene af sædblærerne blev bestemt. Vægtene af sædblærerne hos kontrolrotter med samme alder og vægt, hvilke rotter ikke var blevet behandlet med forbindelsen, blev også bestemt. Gennemsnitsvægten af sædblærerne hos kontrolrotterne blev sammenlignet med gennemsnitsvægten af sædblærerne hos de behandlede rotter, og den procentvise inhibering hos de behandlede rotter af kontrolvægten blev derpå beregnet. En række testdoser blev valgt, og den dosis, ved hvilken inhibering i de behandlede rotter var 50%

(ED₅₀) af gennemsnitsvægten af sædblærer hos kontroldyrene, blev bestemt. ED₅₀-værdierne for et repræsentativt udvalg af forsøgsforbindelser ifølge opfindelsen og til sammenligning hermed den kendte forbindelse flutamid og et 3-ethoxypropanamid er vist i de efterfølgende tabeller.

10

15

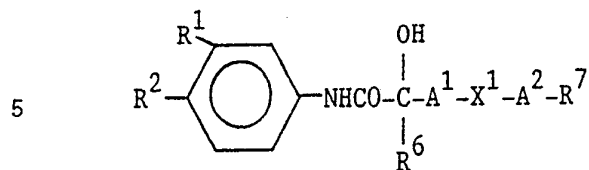
20

25

30

35

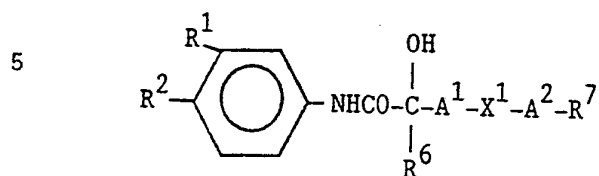
TABEL 7



	R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	R ⁷	ED ₅₀ (mg/kg)	Eksempel (Forbindelse nr. i tabel)
10	CF ₃	NO ₂	Me	Me	-	-	2	
			(dvs. flutamid)					
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	Me	1,7	2 (3)
15	CF ₃	CN	Me	CH ₂	SO	Et	1,3	5 (4)
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	phenyl	1,0	2 (1)
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	SO	phenyl	1,0	5 (1)
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	SO ₂	phenyl	1,5	6 (1)
20	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	phenyl	0,7	2 (35)
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	SO	phenyl	0,3	5 (3)
	CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	4-fluorphenyl	0,5	4 (23)
25	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	SO ₂	4-fluorphenyl	0,4	6 (2)
	CF ₃	CN	Me	CH ₂	SO ₂	4-fluorphenyl	0,5	6 (8)
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	4-chlorphenyl	1,6	4 (5)
	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	thiazol-2-yl	0,6	4 (19)
30	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	pyrid-2-yl	0,9	4 (15)
	CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	benzothiazol- 2-yl	1,8	4 (32)
35	CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	5-methyl- 1,3,4-thiadiazol-2-yl	1,4	4 (21)

I alle forbindelserne er A² en direkte binding.

TABEL 8



10

15

20

25

30

35

R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	R ⁷	ED ₅₀ (mg/kg)	Eksempel (Forbindel- se nr. i tabel)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	O	Et(i)	25	
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	Me	2,5	2 (10)
CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	Me	<2,5	2 (37)
Cl	CN	CF ₃	CH ₂	S	Me	<2,5	2 (47)
CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	Et	<2,5	2 (38)
Cl	Cl	CF ₃	CH ₂	S	Et	<2,5	2 (43)
CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	S	Pr ⁿ	<2,5	2 (39)
Cl	Cl	CF ₃	CH ₂	S	Pr ⁿ	<2,5	2 (44)
Cl	CN	CF ₃	CH ₂	S	Pr ⁿ	<2,5	2 (49)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	Pr ⁱ	<2,5	2 (9)
CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂	S	Pr ⁱ	<2,5	2 (34)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	SO	Et	1,3	5 (4)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	SO ₂	Et	1,4	6 (4)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	SO ₂	Et	1,1	6 (9)
CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂	SO ₂	Et	<2,5	6 (11)

(i) Den første forbindelse er et 3-ethoxypropanamid, som er beslægtet med 3-ethoxypropanamiderne ifølge det før omtalte JP-patentskrift nr. 52-128329, idet den eneste forskel er, at det her undersøgte 3-ethoxypropanamid har 3-trifluormethyl-4-nitrosubstitution frem for 3,4-dichlorsubstitution i phenyl-
5 ringen.

(ii) I alle forbindelserne er A² en direkte binding.

10

15

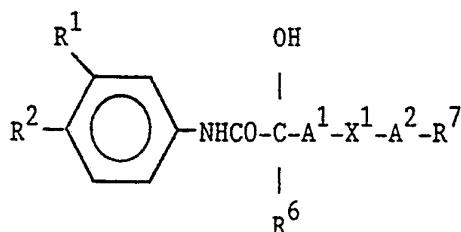
20

25

30

35

TABEL 9



15

R ¹	R ²	R ⁶	A ¹	X ¹	R ⁷	ED ₅₀ (mg/kg)	Eksempel (Forbindelse nr. i tabel)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	4-cyanophenyl	10	4 (7)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	4-nitrophenyl	20	4 (8)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	4-methoxyphenyl	16	4 (9)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	4-methylthiophenyl	5	4 (10)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	2-thienyl	4	4 (28)
CF ₃	NO ₂	Me	CH ₂	S	6-chlorpyrid-2-yl	9	4 (18)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	2-pyrimidinyl	9	4 (33)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	1-methylimidazol- 2-yl	7	4 (31)
CF ₃	CN	Me	CH ₂	S	4,5-dihydrothiazol- 2-yl	6	4 (30)

20

25

30

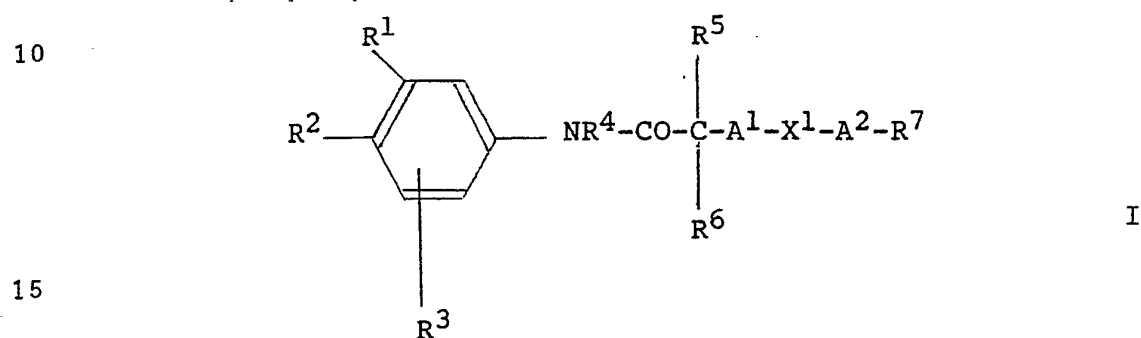
I alle forbindelserne er A² en direkte binding.

35 Af den ovenstående tabel 7 fremgår det, at ED₅₀-værdien for flutamid er 2 mg/kg, hvorimod forbindelserne ifølge opfindelsen har ED₅₀-værdier i intervallet 0,3-1,8 mg/kg.

Af tabel 8 fremgår, at den undersøgte ethoxyforbindelse er mindst 10 gange mindre aktiv end de tilsvarende ethylthio-, ethylsulfinyl- og ethylsulfonylforbindelser.

5 Patentkrav.

1. Acylanilid med formlen



20 hvor R¹ er cyano, nitro, fluor, chlor, brom eller jod, eller alkyl, alkoxy eller perfluoralkyl, hver med op til 4 kulstofatomer,

hvor R² er cyano, nitro, fluor, chlor, brom eller jod, eller perfluoralkyl med op til 4 kulstofatomer,

25 hvor R³ er hydrogen,

hvor R⁴ er hydrogen,

30 hvor R⁵ er hydroxy eller acyloxy med op til 15 kulstofatomer,

hvor R⁶ er alkyl eller halogenalkyl med op til 4 kulstofatomer,

hvor A¹ er alkylen med op til 6 kulstofatomer,

35 hvor A² er en direkte binding eller alkylen med op til 6 kulstofatomer,

hvor X^1 er svovl, sulfinyl ($-S-$) eller sulfonyl ($-SO_2-$),

hvor R^7 er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl eller cykloalkyl, hver med op til 6 kulstofatomer, eller R^7 er phenyl, som bærer en, to eller tre substituenten valgt blandt hydrogen, halogen, nitro og cyano, og alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl og alkylsulfonyl, hver med op til 4 kulstofatomer, eller R^7 er en 5- eller 6-leddet mættet eller umættet heterocyklisk gruppe, som indeholder en eller to heteroatomer valgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, hvilken heterocykliske gruppe kan være en enkelt ring eller kan være kondenseret til en benzoring, og hvilken heterocykliske gruppe er usubstitueret eller bærer en eller to halogensubstituenten eller alkylsubstituenten med op til 4 kulstofatomer.

2. Acylanilid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er cyano, nitro, trifluormethyl, chlor, methyl eller methoxy, R^2 er cyano, nitro, trifluormethyl eller chlor, R^3 og R^4 begge er hydrogen, R^5 er hydroxy, R^6 er methyl eller trifluormethyl, A^1 er methylen, ethylen eller ethylden, X^1 er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, A^2 er en direkte binding eller methylen, og R^7 er alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl eller cykloalkyl, hver med op til 6 kulstofatomer, eller phenyl, der er usubstitueret, eller som bærer én fluor-, chlor-, cyano-, nitro-, methoxy- eller methylthiosubstituent, eller thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl eller pyrimidinyl, som er usubstitueret, eller som bærer én chlor-, brom- eller methylsubstituent.

3. Acylanilid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er trifluormethyl, R^2 er cyano eller nitro, R^3 og R^4 begge er hydrogen, R^5 er hydroxy, R^6 er methyl, A^1 er methylen, X^1 er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, A^2 er en direkte binding, R^7 er alkyl med op til 3 kulstofatomer, eller er allyl, phenyl, p-fluorphenyl, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl eller 2-pyridyl.

4. Forbindelsen ifølge krav 1 3-chlor-4-cyano-N-(3-ethylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
- 3-chlor-4-cyano-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)
5 anilin,
- 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-phenylsulfonylpropionyl)anilin,
- 10 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
- 4-nitro-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-methylpropionyl)anilin,
15 4-nitro-3-trifluormethyl-N-(3-ethylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
- 3-chlor-4-nitro-N-(2-hydroxy-3-phenylthio-2-methylpropionyl)-
20 anilin,
- 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(thiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
- 25 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[3-allylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl]anilin,
- 4-nitro-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,
30 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylthio)propionyl]anilin,
- 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,
35 4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(4-methylthiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,

4-nitro-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylsulfonyl)propionyl]anilin,

5 4-nitro-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin,

4-cyano-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(thiazol-2-ylthio)propionyl]anilin,

10 4-cyano-3-trifluormethyl-N-[2-hydroxy-2-methyl-3-(pyrid-2-ylthio)propionyl]anilin,

4-cyano-3-trifluormethyl-N-(2-hydroxy-2-methyl-3-methylthio-propionyl)anilin,

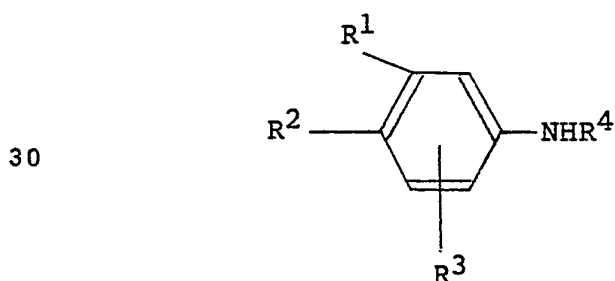
15

4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylthio-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin.

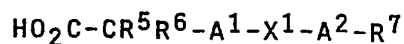
20 5. Forbindelsen 4-cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenyl-sulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af et acylanilid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,

25 (a) reaktion af en amin med formlen

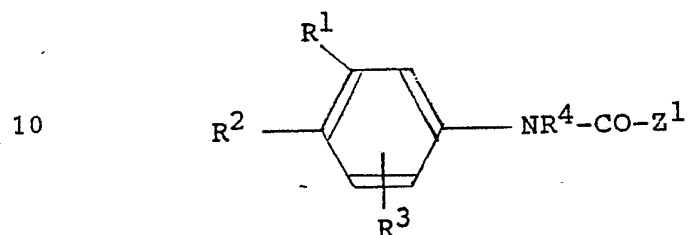


35 hvor R¹, R², R³ og R⁴ har den i krav 1 anførte betydning med en syre af formlen

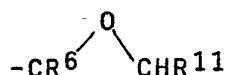


hvor R^5 , R^6 , R^7 , X^1 , A^1 og A^2 har den i krav 1 anførte betydning, eller med et reaktionsdygtigt derivat af denne syre, eller

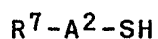
- 5 (b) til fremstilling af et acylanilid, hvor R^5 er hydroxy, og X^1 er svovl, reaktion af et epoxid med formlen



- 15 hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovennævnte betydninger, og hvor Z^1 har formlen



- 20 hvor R^6 har den ovennævnte betydning, og hvor R^{11} er således, at $-\text{CHR}^{11}-$ er $-A^1-$, som ovenfor anført, med en thiol med formlen



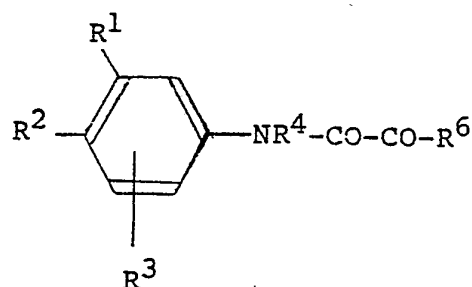
25

hvor R^7 og A^2 har de ovenfor anførte betydninger, eller

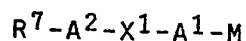
- (c) til fremstilling af et acylanilid, hvori R^5 er hydroxy, reaktion af en forbindelse med formlen

30

35



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^6 har de ovennævnte betydninger, med en organometallisk forbindelse med formlen



hvor A^1 , A^2 , R^7 og X^1 har de ovennævnte betydninger, og M er et metalradikal, hvorefter

(i) et acylanilid, hvor R^5 er hydroxy, kan fremstilles ved hydrolyse af det tilsvarende acylanilid, hvori R^5 er acyloxy, eller

(ii) et acylanilid, hvor R^5 er acyloxy, kan fremstilles ved acylering af det tilsvarende acylanilid, hvori R^5 er hydroxy, eller

(iii) et acylanilid, hvori X^1 er sulfinyl eller sulfonyl, eller hvori en substituent i phenylgruppen R^7 er alkylsulfinyl eller er alkylsulfonyl, perfluoralkylsulfonyl eller phenylsulfonyl, kan fremstilles ved oxidation af det tilsvarende acylanilid, hvori X^1 er svovl, eller hvori en substituent i phenylgruppen R^7 er alkylthio eller

(iv) et racemisk acylanilid, hvori R^5 er hydroxy, kan adskilles i de optiske isomere ved dannelse af en ester af hydroxygruppen R^5 med en optisk aktiv syre, adskillelse af de fremkomne diastereoisomere estere og derefter hydrolyse af hver ester separat til alkoholen.

7. Farmaceutisk eller veterinært middel, kendet ved, at det omfatter et acylanilid ifølge krav 1 sammen

med et farmaceutisk anvendeligt fortyndingsmiddel eller bærer-
stof.

5 8. Middel ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det
er i en form egnet til oral dosering såsom en tablet, kapsel,
vandig eller olieagtig opløsning eller suspension eller emul-
sion, eller i form af en steril opløsning eller suspension,
der er egnet til parenteral administration, eller i form af en
10 salve eller lotion til topisk administration, eller i form af
en suppositorie til anal eller vaginal administration.

9. Middel ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det
desuden indeholder et eller flere lægemidler valgt blandt
anti-østrogener, aromatase-inhibitorer, progestiner, inhibi-
15 torer af gonadotrophin-sekretion, LH-RH-analoge, cytotoksiske
midler, antibiotika og anti-inflammatoriske midler.

20

25

30

35