

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158734 B

(21) Patentansøgning nr.: 0937/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 339/04

(22) Indleveringsdag: 23 feb 1984

C 07 D 409/12

(41) Alm. tilgængelig: 25 aug 1984

C 07 D 413/12

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 feb 1983 FR 8303004

(71) Ansøger: *Rhone-Poulenc Sante; 18 avenue d'Alsace; 92400 Courbevoie, FR

(72) Opfinder: Jean-Dominique *Bourzat; FR, Claude *Cotrel; FR, Daniel *Farge; FR, Jean-Marc *Paris; FR, Gerard *Taurand; FR

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

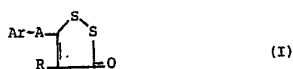
(54) 1,2-Dithiol-3-on-derivater og farmaceutiske præparater med indhold deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

937-84

1,2-Dithiol-3-on-derivater med den almene formel I



hvor i R betyder hydrogen eller chlor, A betyder oxygen eller imino, alkylimino, alkylcarbonylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med cycloalkyl, alkenyl, anilino, formyl, semicarbazonomethyl, 1,3-dithiolan-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, dialkylaminomethylenamino, trifluormethylthio, alkylcarbonyloxy eller alkyl substitueret med hydroxy, alkyloxy, carboxy, amino, alkylcarbonylamino, alkyloxycarbonylamino, dialkylaminomethylenamino, formamido, alkylureido, phenylsulfonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, formyl, semicarbazonomethyl, 1,3-dithiolan-2-yl eller 1,3-dioxolan-2-yl, eller Ar betyder pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, indanyl eller quinoxalinyll, eller

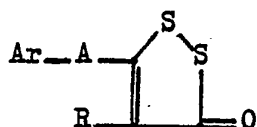
R betyder hydrogen, A betyder oxygen eller imino, alkylimino, alkylcarbonylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en alkylgruppe, eller R betyder chlor, A betyder oxygen eller alkylcarbonylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en alkylgruppe, samt, når de eksisterer, deres additionssalte med syrer, metallsalte og additionssalte med organiske baser, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne (I) og deres salte er anvendelige som midler mod reumatiske sygdomme.

DK 158734 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
1,2-dithiol-3-on-derivater med den almene formel

5



(I).

hvori

- R betyder hydrogen eller chlor, A betyder oxygen eller imino,
alkylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitu-
eret med en cycloalkylgruppe, hvori cycloalkyldelen indehol-
der 3-7 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkenyl med
2-4 carbonatomer, anilino, formyl, semicarbazonomethyl,
1,3-dithiolan-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, dialkylaminomethylen-
amino, trifluormethylthio eller alkyl substitueret med hydro-
xy, alkyloxy, carboxy, amino, alkylcarbonylamino, alkyloxy-
carbonylamino, dialkylaminomethylenamino, formamido, alkyl-
ureido, phenylsulfonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkyl-
carbamoyl, formyl, semicarbazonomethyl, 1,3-dithiolan-2-yl
eller 1,3-dioxolan-2-yl, eller Ar betyder pyridyl, quinolyl,
isoquinolyl, indanyl eller quinoxalinyll, eller
R betyder hydrogen, A betyder oxygen, eller imino, alkylimino
eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en
alkylgruppe, eller
R betyder chlor, A betyder oxygen eller formylimino, og Ar
betyder phenyl substitueret med en alkylgruppe,
idet alle de alkylgrupper og alkyldele, der er nævnt ovenfor
eller nævnes i det følgende, er ligekædede eller forgrenede
og indeholder 1-4 carbonatomer,
eller additionssalte med syrer, metalsalte eller additions-
salte med organiske baser.

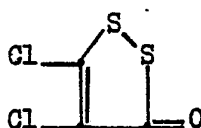
Forbindelserne med den almene formel I, hvori A
betyder oxygen eller imino eller alkylimino, R betyder chlor,
og Ar har den ovenfor anførte betydning bortset fra phenyl
substitueret med dialkylaminomethylenamino eller alkyl sub-
stitueret med dialkylaminomethylenamino, kan fremstilles

ved omsætning af en forbindelse med den almene formel II



hvor Ar' har samme betydning som Ar defineret i forbindelse med den almene formel I, bortset fra phenyl substitueret med dialkylaminomethylenamino eller alkyl substitueret med
 5 dialkylaminomethylenamino, og A' er oxygen, imino eller alkylamino, med 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on med formlen III

10



(III)

Der arbejdes sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol som methanol, en keton som acetone
 15 eller dimethylformamid (fortrinsvis dimethylformamid, når A betyder oxygen), i nærværelse af et lille overskud i forhold til den teoretiske mængde af en syreacceptor, såsom et alkalimetallcarbonat eller -hydrogencarbonat, såsom kaliumcarbonat eller -hydrogencarbonat, eller en organisk base, såsom nitri-
 20 lo-tris-(2-propanol), ved en temperatur mellem 0 og 80°C, fortrinsvis nær 20°C.

4,5-Dichlor-1,2-dithiol-3-on kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af F. Boberg, Ann. Chem. 681, 169 (1965).

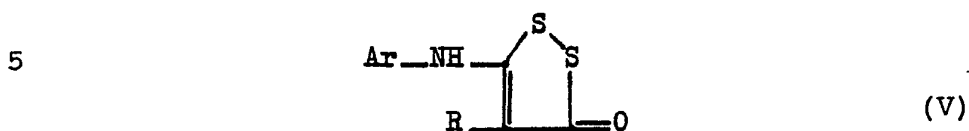
25 Forbindelserne med den almene formel II kan fremstilles ved anvendelse eller tilpasning af kendte metoder, som er nærliggende for en fagmand.

Forbindelserne med den almene formel I, hvor A betyder alkylimino, og de øvrige symboler har den ovenfor
 30 anførte betydning, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel IV



hvor R^1 betyder en alkylgruppe, og X betyder et halogenatom eller en rest af en reaktionsdygtig ester, såsom mesyloxy
 35 eller tosyloxy, med en forbindelse med den almene formel I, hvor A betyder en iminogruppe, og de øvrige symboler har

den ovenfor anførte betydning, dvs. en forbindelse med den almene formel V



hvor A og R har den ovenfor anførte betydning.

Kondensationen af forbindelsen med den almene for-
mel IV med forbindelsen med den almene formel V gennemføres
sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel, såsom acetonit-
ril, i nærværelse af et lille overskud i forhold til den
teoretiske mængde af et alkalisk kondensationsmiddel, såsom
et alkalimetalkoholat som natriummethylat, eller et alkali-
metalhydrid som natriumhydrid, ved en temperatur mellem 15
og 60°C.

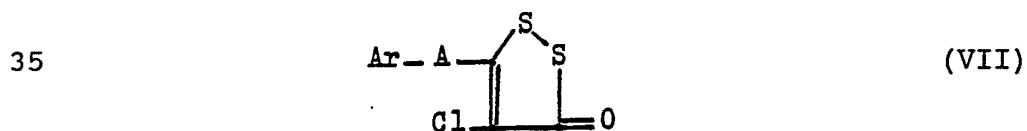
Forbindelserne med den almene formel I, hvori A
betyder formylimino, og de øvrige symboler har den ovenfor
20 anførte betydning, kan fremstilles ved omsætning af et blan-
det anhydrid med den almene formel VI



med en forbindelse med den almene formel V.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel, såsom pyridin, ved en temperatur mellem 0 og 20°C.

Forbindelserne med den almene formel I, hvori R betyder et hydrogenatom, og de øvrige symboler har den ovenfor anførte betydning, kan fremstilles ved dechlorering af en forbindelse med den almene formel I, hvori R betyder et chloratom, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, dvs. en forbindelse med den almene formel VII



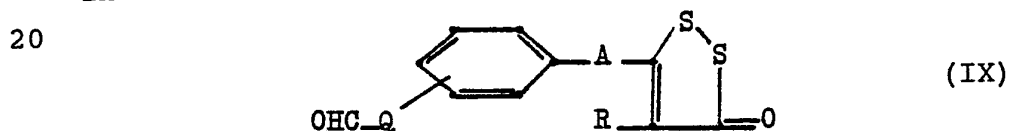
hvor i Ar og A har den ovenfor angivne betydning.

Dechloreringen kan gennemføres ved enhver af fagmanden kendt metode til fjernelse af et chloratom, uden at resten af molekylet påvirkes. Det er særlig fordelagtigt at gennemføre omsætningen ved hjælp af mindst et mol af et trialkyltinhydrid, såsom tributyltinhydrid, ved en temperatur nær 20°C.

Forbindelserne med den almene formel I, hvor i Ar betyder phenyl substitueret med 1,3-dithiolan-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl eller alkyl substitueret med 1,3-dithiolan-2-yl eller 1,3-dioxolan-2-yl, og de øvrige symboler har den ovenfor anførte betydning, kan fremstilles ved en omsætning af en forbindelse med den almene formel VIII



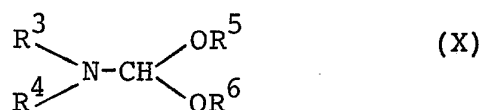
hvor i symbolerne Y begge betyder et oxygenatom eller et svovlatom, med en forbindelse med den almene formel I, hvor i Ar betyder phenyl substitueret med formyl eller alkyl substitueret med formyl, dvs. en forbindelse med den almene formel IX



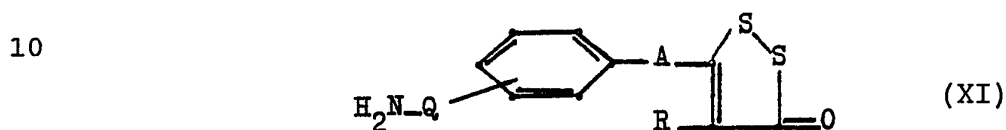
hvor i Q betyder en valensbinding eller et ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, og A og R har den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis i et chloreret opløsningsmiddel, såsom chloroform, i nærværelse af en katalytisk mængde p-toluensulfonsyre ved en temperatur mellem 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Forbindelserne med den almen formel I, hvor i Ar betyder phenyl substitueret med dialkylaminomethylenamino eller alkyl substitueret med dialkylaminomethylenamino, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel X



5 hvori R^3 , R^4 , R^5 og R^6 betyder alkylgrupper, med en forbindelse svarende til den almene formel I, men hvori Ar betyder phenyl substitueret med amino eller alkyl substitueret med amino, dvs. en forbindelse med den almene formel XI



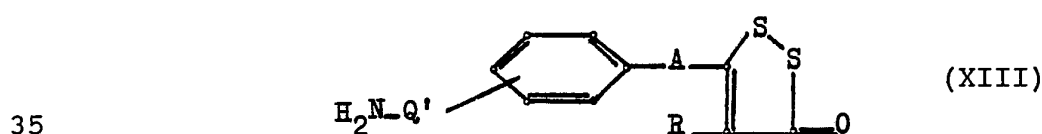
hvor Q betyder en valensbinding eller en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, og A og R har
15 den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis uden opløsningsmiddel eller i organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol (ethanol), et chloreret opløsningsmiddel (metylenchlorid) eller dimethylformamid, ved en temperatur mellem
20 10 og 80°C .

Forbindelserne med den almene formel I, hvori Ar betyder phenyl substitueret med alkyl substitueret med alkyl-carbonylamino eller alkyloxycarbonylamino, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, kan fremstilles
25 ved omsætning af en forbindelse med den almene formel XII



hvor R^7 betyder alkylcarbonyl eller alkyloxycarbonyl, og X^1 betyder halogen, med en forbindelse med den almene formel I, hvori Ar betyder phenyl substitueret med alkyl substitueret med amino, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne
30 betydning, dvs. en forbindelse med den almene formel XIII



hvor Q' betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 1-4 carbonatomer, og A og R har den ovenfor angivne betydning.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel, såsom pyridin, ved en temperatur mellem -20 og $+80^{\circ}\text{C}$.

Forbindelserne med den almene formel I, hvor Ar betyder phenyl substitueret med alkyl substitueret med formamido, og de øvrige symboler har den ovenfor anførte betydning, kan fremstilles ved omsætning af et alkylformiat med den almene formel XIV



hvor R^8 betyder en alkylgruppe, med en forbindelse med den almene formel XIII.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis i et overskud af alkylformiat med den almene formel XIV ved en temperatur mellem 0 og 60°C .

Forbindelserne med den almene formel I, hvor Ar betyder phenyl substitueret med alkyl substitueret med ureido, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, kan fremstilles ved omsætning af et isocyanat med den almene formel XV



hvor R^9 betyder en alkylgruppe, med en forbindelse med den almene formel XIII.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel, såsom et chloreret opløsningsmiddel som methylenchlorid, ved en temperatur mellem 0 og 60°C .

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I kan renses ved sædvanlige metoder, såsom krystallisation, chromatografi eller, i påkommende tilfælde, successive ekstraktioner i surt eller basisk medium.

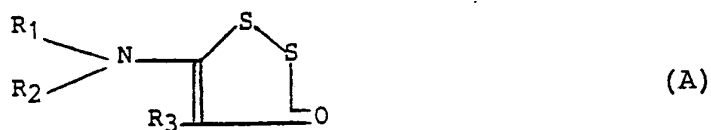
De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I, hvor substituenten Ar bærer en aminfunktion som defineret ovenfor, kan eventuelt omdannes til additionssalte med syrer ved omsætning med en syre i et organisk opløsningsmiddel,

såsom en alkohol, en keton, en ester eller et chloreret opløsningsmiddel. Saltet udfældes, eventuelt efter koncentreret af opløsningen, og fraskilles ved filtrering eller dekantering.

5 På analog måde kan forbindelserne med den almene formel I, hvori Ar bærer en sur funktion som defineret ovenfor, eventuelt omdannes til metallsalte eller additionssalte med organiske baser.

10 Det vil forstås af en fagmand, at det ved anvendelsen af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder kan være nødvendigt at indføre beskyttelsesgrupper for de tilstedeværende funktioner i gruppen Ar for at undgå sekundære reaktioner, før den ene eller anden af fremgangsmåderne iværksættes. Beskyttelsesgruppen kan bagefter bevares eller fjernes alt
15 efter, om den fremstillede forbindelse er en forbindelse ifølge opfindelsen eller ej. Når gruppen Ar bærer en aldehydfunktion, er det således fordelagtigt at beskytte denne funktion i f.eks. form af et semicarbazon og derefter om
20 ønsket fjerne beskyttelsesgruppen i alkoholisk medium i nærværelse af kobbersulfat. Ligeledes er det, når Ar bærer en amino- eller alkylaminofunktion, nødvendigt at beskytte disse funktioner med f.eks. en tert.butylloxycarbonylgruppe og derefter frigøre aminofunktionen i surt vandigt medium, såsom saltsyre eller, hvilket er bedre, en eddikesyreopløsning af hydrogenchloridgas. Når Ar betyder en gruppe, der
25 bærer en sur funktion, er det fordelagtigt at beskytte denne funktion i form af f.eks. en ester, såsom en ethylester eller en tert.butylester, og derefter frigøre den sure funktion ved hydrolyse i surt medium, f.eks. saltsyre eller, hvilket
30 er bedre, en eddikesyreopløsning af hydrogenchloridgas.

Der kendes allerede fra DE-patentskrift nr. 1.242.324 og nr. 1.278.701 og fra tillæg nr. 94.485 til FR-patentskrift nr. 1.498.374 1,2-dithiol-3-on-derivater med den almene formel (A)



hvor R_3 kan være hydrogen eller chlor. Disse forbindelser
 5 er forskellige fra forbindelserne med formlen I. Når R^2 be-
 tyder hydrogen, er R_1 således enten ikke aromatisk (i modsæt-
 ning til forbindelserne med formlen I), eller R_1 betyder en
 phenylgruppe, der er substitueret anderledes end i forbindel-
 serne med formlen I. Endvidere angives forbindelserne med
 10 formlen (A) at være fungicidt og baktericidt virksomme, me-
 dens forbindelserne med formlen I er virksomme mod rheumatis-
 ke sygdomme.

De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen
 og deres salte udviser interessante farmakologiske egenska-
 15 ber, der gør dem egnede til anvendelse ved grundlæggende
 behandling af rheumatiske sygdomme. De har vist sig aktive
 i koncentration nær 5×10^{-6} M ved prøven til måling af ak-
 tiveringen af makrofager in vitro gennemført ifølge metoden,
 der beskrives af J. Schnyder og M. Baggiolini, J. Exp. Med.
 20 148, 1449 (1978).

Desuden udviser forbindelserne med den almene formel
 I en ringe giftighed. Deres DL_{50} er sædvanligvis over 900
 mg/kg ved en enkeltindgivelse ad oral vej til mus.

Til medicinsk brug kan forbindelserne ifølge opfind-
 25 elsen anvendes som de er eller i form af farmaceutiske accep-
 table salte, dvs. salte, der er ugiftige i de anvendte doser.

Som farmaceutiske acceptable salte kan der nævnes
 additionssalte med uorganiske syrer, såsom hydrogenchlorider,
 sulfater, nitrater eller phosphater, eller med organiske
 30 syrer, såsom acetater, propionater, succinater, benzoater,
 fumarater, theophyllinacetater, salicylater, phenolphthalein-
 ater, methylen-bis- β -oxynaphthoater eller substitutionsderi-
 vater af disse forbindelser. Som farmaceutisk acceptable
 salte kan der endvidere nævnes salte med alkalimetaller,
 35 såsom natrium, kalium eller lithium, jordalkalimetaller,
 såsom calcium og magnesium, og additionssalte med organiske

baser, såsom salte af ethanolamin og lysiner.

Den foreliggende opfindelse angår ligeledes farmaceutiske præparater, der er ejendommelige ved, at de indeholder mindst én forbindelse med formlen I eller et salt
5 deraf som ovenfor defineret sammen med et eller flere forenelige og farmaceutiske acceptable fortyndingsmidler eller hjælpestoffer.

I disse præparater er forbindelsen knyttet til ethvert andet farmaceutisk foreneligt produkt, som kan være
10 indifferent eller fysiologisk aktivt. De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen kan anvendes oralt, parenteralt, rectalt eller topisk.

Som faste præparater til oral indgivelse kan der anvendes tabletter, piller, pulvere (især i gelatinekapsler
15 eller oblatkapsler) eller granulater. I disse præparater er det aktive stof ifølge opfindelsen blandet med et eller flere indifferente fortyndingsmidler, såsom stivelse, cellulose, saccharose, lactose eller siliciumdioxid. Disse præparater kan ligeledes omfatte andre stoffer end fortyndingsmid-
20 ler, f.eks. et eller flere smøremidler, såsom magnesiumstearat eller talkum, et farvestof, et overtræk (drageér) eller en lak.

Som flydende præparater til oral indgivelse kan der anvendes opløsninger, suspensioner, emulsioner, sirupper
25 og eliksirer, som er farmaceutisk acceptable, og indeholder indifferente fortyndingsmidler, såsom vand, ethanol, glycerol, vegetabiliske olier eller paraffinolie. Disse præparater kan ligeledes omfatte andre stoffer end fortyndingsmidler, f.eks. befugtningsmidler, sødemidler, fortyndingsmidler,
30 smagsstoffer eller stabilisatorer.

Sterile præparater til parenteralt indgivelse kan fortrinsvis være vandige eller ikke-vandige opløsninger, suspensioner eller emulsioner. Som opløsningsmiddel eller bærestof kan der anvendes vand, propylenglycol, en polyethy-
35 lenglycol, vegetabiliske olier, især olivenolie, injicerbare organiske estere, f.eks. ethyleat, eller andre egnede

organiske opløsningsmidler. Disse præparater kan ligeledes indeholde hjælpestoffer, især befugtningsmidler, isotonicitetsmidler, emulgatorer, dispergeringsmidler og stabilisatorer. Steriliseringen kan udføres på flere måder, f.eks. ved
5 sterilfiltrering, inkorporering af steriliserende midler i præparatet, bestråling eller opvarmning. Præparaterne kan ligeledes fremstilles i form af faste sterile præparater, der kan opløses i et sterilt injicerbart medium på anvendelsestidspunktet.

10 Præparaterne til rectal anvendelse er suppositorier eller rectale kapsler, der ud over det aktive stof indeholder excipienser, såsom kakaosmør, semisyntetiske glycerider eller polyethylenglycoler.

Præparaterne til topisk anvendelse kan f.eks. være
15 cremer, salver, lotioner, øjenvand, mundvand, næsedråber eller aerosoler.

Inden for humanterapien er forbindelserne ifølge opfindelsen især anvendelige til grundlæggende behandling af rheumatiske sygdomme. Doserne afhænger af den ønskede
20 virkning og varigheden af behandlingen. De er i almindelighed mellem 50 og 1000 mg pr. dag ved oral indgivelse til en voksen i én eller flere portioner.

På sædvanlig måde vil lægen bestemme den mest egnede dosering afhængigt af patientens alder, legemsvægt og andre
25 relevante faktorer.

De følgende eksempler illustrerer præparater ifølge opfindelsen.

Eksempel A

30 Der fremstilles ifølge gængs teknik tabletter med 50 mg aktivt stof, der har følgende sammensætning:

2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-	50 mg
-4-amino-phenyl]-propionamid	
stivelse	60 mg
35 lactose	50 mg
magnesiumstearat	2 mg

Eksempel B

Der fremstilles en injicerbar opløsning, der indeholder 20 mg aktivt stof og har følgende sammensætning:

	5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-	22,4 mg
5	-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid	
	destilleret vand	q.s.p. 2 ml

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler.

10

Eksempel 1

Til en suspension af 3,74 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 2,2 g kaliumhydrogencarbonat i 30 ml methanol sættes 2,92 g 4-cyclopropylanilin. Efter 20 timers omrøring ved en
15 temperatur nær 20°C sættes 60 ml destilleret vand til reaktionsblandingen. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og vaskes 3 gange med i alt 30 ml destilleret vand. Ved omkrystallisation af det således fremkomne produkt fra 75 ml ethylacetat fås 3,8 g 4-chlor-5-(4-cyclopropyl-phenyl-
20 amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 154°C.

Eksempel 2

Til en suspension af 7 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 3,7 g kaliumhydrogencarbonat i 80 ml methanol
25 sættes 5,5 g 4-cyclobutylanilin. Efter 20 timers omrøring ved en temperatur nær 20°C sættes 80 ml destilleret vand til reaktionsblandingen. Den fremkomne emulsion ekstraheres 2 gange med i alt 160 ml methylenchlorid. De organiske
30 faser forenes, tørres over natriumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Det fremkomne produkt opløses derefter i 50 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 300 g aluminiumoxidgel i en søjle med en diameter på

35

0

4,5 cm. Der elueres først med 300 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 500 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisation af den således fremkomne remanens fra 18 ml acetonitril fås 3,6 g 4-chlor-5-(4-cyclobutyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 100°C.

4-Cyclobutylanilin kan fremstilles ved hydrogenolyse af 14 g 4-(1-hydroxy-cyclobutyl)-anilin opløst i 70 ml ethanol i nærværelse af 4,3 g 10%'s palladium på carbon under et tryk på 310 kPa ved en temperatur nær 20°C i 20 timer. Efter frafiltrering af katalysatoren koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Det fremkomne produkt opløses derefter i 20 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 300 g aluminiumoxidgel i en søjle med en diameter på 3,4 cm. Der elueres med 200 ml af en blanding af methylenchlorid og cyclohexan i volumenforholdet 70:30, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 500 ml af den samme blanding, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås 5,5 g 4-cyclobutylanilin i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,5 ved tyndtlagschromatografi på aluminiumoxidgel med en blanding af methylenchlorid og cyclohexan i volumenforholdet 70:30.

4-(1-Hydroxy-cyclobutyl)-anilin kan fremstilles på følgende måde. 31,6 g 4-brom-N,N-bis(trimethylsilyl)-anilin opløst i 100 ml ethylether behandles i 24 timer ved en temperatur nær 20°C med 62 ml af en 1,6M opløsning af butyllithium i hexan. Til den fremkomne opløsning sættes ved -10°C en opløsning af 7 g cyclobutanon i 70 ml ethylether, hvorefter der omrøres i 2 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaktionsblandingen hydrolyseres derefter med 210 ml af en 10%'s vandig ammoniumchloridopløsning. Den organiske fase ekstraheres med 100 ml 2N saltsyre, og den vandige fase vaskes 2 gange med i alt 100 ml ethyl-

0

ether, hvorefter den gøres basisk til en pH-værdi på 8 ved tilsætning af 4N vandig natriumhydroxidopløsning. Den fremkomne emulsion ekstraheres med 100 ml ethylether, og den organiske fase vaskes 2 gange med i alt 200 ml destil-

5 leret vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og koncentrereres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås 14 g 4-(1-hydroxy-cyclobutyl)-anilin i form af en brun olie med en R_f-værdi på 0,36 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid

10 og methanol i volumenforholdet 95:5 som opløsningsmiddel.

Eksempel 3

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 11,2 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og

15 10,6 g 4-cyclopentylanilin, fås der efter omkrystallisation fra ethanol 14,8 g 4-chlor-5-(4-cyclopentyl-phenyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 119°C.

4-Cyclopentylanilin kan fremstilles ifølge P.V. Hai, N.P. Buu-Hoi og N.D. Xuong, J. Org. Chem. 23, 39

20 (1958).

Eksempel 4

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2, men gås ud fra 5,6 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 4,9 g

25 3-cyclopentylanilin, fås der 9,8 g af et olieagtigt råprodukt. Dette produkt opløses i 50 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 200 g silicagel i en søjle med en diameter på 3,8 cm. Der elueres først med 600 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elue-

30 res derefter med 1800 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrereres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisation af det således fremkomne produkt fra en blanding af ethylacetat og isopropylether i volumenforholdet 1:2 fås 4 g 4-chlor-5-(3-cyclopentyl-

35 -phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 74°C.

0

3-Cyclopentylanilin kan fremstilles på samme måde som beskrevet i eksempel 2 for fremstillingen af 4-cyclobutylanilin.

5 Ud fra 34 g 3-brom-N,N-bis(trimethylsilyl)-anilin og 9,1 g cyclopentanon fås 5 g 3-cyclopentylanilin i form af en gul olie, der anvendes som den er ved den ovenfor beskrevne syntese.

Eksempel 5

10 Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 9,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 8,8 g 4-cyclohexylanilin, fås der efter omkrystallisation fra acetonitril 11 g 4-chlor-5-(4-cyclohexyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 160°C.

15

Eksempel 6

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 7,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 7,5 g 4-cycloheptylanilin, fås der efter omkrystallisation
20 fra acetonitril 7,4 g 4-chlor-5-(4-cycloheptyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 160°C.

4-Cycloheptylanilin kan fremstilles på samme måde som beskrevet i eksempel 2 for fremstillingen af 4-cyclobutylanilin. Ud fra 22,2 g 4-brom-N,N-bis(trimethylsilyl)-
25 -anilin og 7,9 g cycloheptanon fås 9,7 g 4-cycloheptylanilin i form af en brun olie, der anvendes som den er ved den ovenfor beskrevne syntese.

Eksempel 7

30 Til en suspension af 15,6 g 4-chlor-5-(4-cyclopentyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on fremstillet som i eksempel 3 i 200 ml acetonitril sættes 4,1 g natriummethylat, hvorefter den fremkomne suspension omrøres i 1 time ved en temperatur nær 20°C. Der tilsættes derefter 12,1 g
35 methyliodid og omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C.

0

Reaktionsblandingen hældes derefter langsomt i 2000 ml destilleret vand og ekstraheres derpå 1 gang med 500 ml og derefter 2 gange med i alt 500 ml ethylether. De organiske faser forenes og tørres over natriumsulfat, 5 filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 60°C. Den fremkomne olieagtige re-manens opløses i 30 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 330 g silicagel i en søjle med en diameter på 4,5 cm. Der elueres først med 500 ml methylen-10 chlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 700 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af det fremkomne produkt fra 50 ml cyclohexan fås 4,9 g 4-chlor-5-(N-methyl-4-cyclopentyl-phenyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 73°C. 15

Eksempel 8

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 9,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 10,8 g 20 2-(4-aminophenyl)-1,3-dithiolan, fås der efter omkrystallisation fra en blanding af dimethylformamid og vand i volumenforholdet 90:10 10,1 g 4-chlor-5-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 198°C.

2-(4-aminophenyl)-1,3-dithiolan kan fremstilles 25 på følgende måde. Til en suspension af 22,7 g 2-(4-nitrophenyl)-1,3-dithiolan og 42 g jernpulver i 250 ml ethanol med 20% vand sættes under omrøring ved 60°C 3 ml koncentreret saltsyre ($d = 1,19$). Reaktionsblandingen opvarmes derefter til tilbagesvaling i 30 minutter. Reaktionsblan-30 dingen filtreres derpå varmt, og filtratet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Den fremkomne re-manens opløses i 250 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning vaskes med 100 ml 0,3N vandig natriumhydroxidopløsning og derefter 2 gange med i alt 100 35 ml destilleret vand, hvorpå den tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket

0 tryk (2,7 kPa) ved 80°C. Der fås på denne måde 18 g 2-(4-aminophenyl)-1,3-dithiolan med smp. 69°C.

2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dithiolan kan fremstilles ved opvarmning under tilbagesvaling af en suspension af
5 75,5 g 4-nitro-benzaldehyd i 500 ml methylocyclohexan indeholdende 65,8 g 1,2-ethandithiol og 5 ml bortrifluorid-etherat i 3,5 timer, medens det dannede vand fjernes ved azeotrop destillation. Den fremkomne opløsning afkøles derefter til en temperatur nær 20°C, og det uopløselige
10 produkt fjernes ved filtrering, vaskes 2 gange med i alt 100 ml methylocyclohexan og opløses derefter i 500 ml methylenchlorid. Den fremkomne opløsning vaskes 2 gange med i alt 500 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning og derefter 3 gange med i alt 600 ml destilleret vand, tør-
15 res over magnesiumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 80°C. Der fås på denne måde 112 g 2-(4-nitrophenyl)-1,3-dithiolan med smp. 78°C.

20 Eksempel 9

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 66,1 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 69,2 g 4-aminobenzaldehyd-semicarbazon, fås der efter omkrystallisation fra methanol 53,1 g 4-chlor-5-(4-semicarbazonomethyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp.
25 193°C.

4-Aminobenzaldehyd-semicarbazon kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 104 g 4-nitrobenzaldehyd-semicarbazon i ethanol i nærværelse af 3% palladium på
30 carbon ved en temperatur nær 25°C under et tryk nær 100 kPa i 2 timer. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 60°C. Den således fremkomne remanens vaskes med 100 ml ethanol. Efter tør-
35 ring under formindsket tryk (2,7 kPa) fås 69,3 g 4-aminobenzaldehyd-semicarbazon med smp. 124°C.

0

Eksempel 10

Der gås frem som i eksempel 9, og derefter frigøres aldehydfunktionen for sin beskyttelsesgruppe på følgende måde.

5 En opløsning af 36,4 g 4-chlor-5-(4-semicarbazonomethyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on og 138,2 g kobbersulfat-pentahydrat i en blanding af 1850 ml methanol, 1850 ml tetrahydrofuran og 3700 ml destilleret vand opvarmes til tilbagesvaling i 5 timer. Den fremkomne suspension hældes i 5000 ml ethylacetat, og den vandige fase dekanteres. Den organiske fase vaskes med i alt 3000 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer derefter til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Der fås på denne måde 22,8 g remanens, 10 der derpå absorberes på 100 g silicagel. Den fremkomne blanding afsættes på 600 g silicagel i en søjle med en diameter på 5,5 cm. Der elueres først med 6000 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 7000 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrerer til 20 tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisation af den fremkomne remanens fra acetonitril fås 6,5 g 4-chlor-5-(4-formyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on, der smelter ved 218°C under sønderdeling.

25 Eksempel 11

En suspension af 5,7 g 4-chlor-5-(4-formyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on i 600 ml chloroform indeholdende 0,2 g p-toluensulfonsyre og 1,43 g ethylenglycol opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer, idet det dannede vand fjernes ved azeotrop destillation. Efter afkøling til 30 en temperatur nær 20°C vaskes reaktionsblandingen med 100 ml destilleret vand, hvorefter den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af den fremkomne remanens fra methanol fås 35 2,8 g 4-chlor-5-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 168°C.

0

Eksempel 12

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 4,88 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 4,8 g 4-amino-diphenylamin, fås der efter omkrystallisation fra acetonitril, 4,9 g 4-chlor-5-(4-phenylamino-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 186°C.

4-Aminodiphenylamin kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 6,8 g 4-nitro-diphenylamin i ethanol i nærværelse af 0,3 g 10%'s palladium på carbon ved en temperatur nær 25°C under et tryk nær 100 kPa i 1 time. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Der fås på denne måde 5,8 g 4-amino-diphenylamin i form af en violblå olie, der har en Rf-værdi på 0,50 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

Eksempel 13

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 30 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 21 g 4-amino-styren, fås der efter omkrystallisation fra acetonitril 6,4 g 4-chlor-5-(4-vinyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 185°C.

4-Aminostyren kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af A.M. Shur og N.A. Barba, Chem. Abstr. 64, P 3383 h.

Eksempel 14

Der gås frem som i eksempel 13, men 4-aminostyren erstattes med 4-(2-propen-yl)-anilin. Der fås efter omkrystallisation fra isopropylether 4-chlor-5-[4-(2-propen-yl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 129°C.

35

0

Eksempel 15

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2, men gås ud fra 65 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 57,6 g 4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-anilin, fås 117 g råprodukt i form af en rød olie. Dette produkt opløses i 250 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 2500 g silicagel i en søjle med en diameter på 9 cm. Der elueres først med 16 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 85:15, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 5 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 70:30, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås efter omkrystallisation fra acetonitril 5,1 g 4-chlor-5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 162°C.

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-anilin kan fremstilles ved at sætte en opløsning af 54 g 4-amino-acetophenon i 1000 ml tetrahydrofuran til 1000 ml af en 1,2M opløsning af methyلمagnesiumiodid i tetrahydrofuran, som holdes ved en temperatur nær 5°C. Den fremkomne suspension omrøres derefter natten over ved en temperatur nær 20°C, hvorefter den hældes i 5000 ml mættet vandig ammoniumchloridopløsning. Den organiske fase fraskilles ved dekantering, og den vandige fase ekstraheres 3 gange med i alt 3000 ml ethylether. De organiske faser forenes, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås på denne måde 57,6 g 4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-anilin i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,37 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 50:50 som elueringsmiddel.

35

0

Eksempel 16

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 13,1 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 9,6 g 4-amino-benzylalkohol, fås der efter omkrystallisation fra acetonitril 4,5 g 4-chlor-5-(4-hydroxymethyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 168°C.

5

Eksempel 17

Til en suspension af 6 g kaliumhydrogencarbonat og 10,1 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on i 75 ml methanol sættes 8,2 g 2-(4-aminophenyl)-ethanol. Reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur nær 20°C i 20 timer, hvorefter der tilsættes 75 ml destilleret vand. Den fremkomne emulsion ekstraheres med 75 ml methylenchlorid, og den organiske fase vaskes med 20 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af det således fremkomne produkt fra en blanding af ethylacetat og isopropylether i volumenforholdet 50:50 fås 5,3 g 4-chlor-5-[4-(2-hydroxyethyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 99°C.

10

15

20

25

30

35

2-(4-Aminophenyl)-ethanol kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 10 g 2-(4-nitrophenyl)-ethanol i 300 ml ethanol i nærværelse af 0,9 g 3%'s palladium på carbon under et tryk nær 100 kPa i 14 timer ved en temperatur nær 20°C. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås på denne måde 8,2 g 2-(4-aminophenyl)-ethanol med smp. 109°C.

Eksempel 18

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2, men gås ud fra 10 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 11,35 g 3-trifluormethylthio-anilin, fås der efter omkrystallisation fra en blanding af isopropylether og ethylacetat i volumenforholdet 60:40 3,6 g 4-chlor-5-(3-trifluormethylthio-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 160°C.

0

Eksempel 19

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2, men gås ud fra 7,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 10,9 g (4-aminobenzyl)-phenylsulfon, fås der efter om-
5 krystallisation fra acetonitril 2,2 g 4-chlor-5-[(4-phenylsulfonylmethyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 186°C .

(4-Aminobenzyl)-phenylsulfon kan fremstilles i-
følge metoden, der beskrives af W.R. Waldron og E.E. Reid,
10 J. Am. Chem. Soc. 45, 2399 (1923).

Eksempel 20

En opløsning af 20,5 g 3-[(4-chlor-3-oxo-1,2--dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-smørsyre-ethylester i 360 ml
15 eddikesyre indeholdende 57,5 ml 18N svovlsyre opvarmes under tilbagesvaling i 30 minutter. Reaktionsblandingen afkøles til en temperatur nær 20°C og hældes i 1200 ml destilleret vand. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og tørres i luften ved en temperatur nær 20°C .
20 Efter omkrystallisation fra ethanol fås 10,1 g 3-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-smørsyre med smp. 210°C .

3-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-smørsyre-ethylester kan fremstilles ved, at der gås
25 frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 18,7 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 22,8 g 3-(4-aminophenyl)-smørsyre-ethylester. Der fås herved 31,1 g 3-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-smørsyre-ethyl-ester med smp. 98°C .

30 3-(4-Aminophenyl)-smørsyre-ethylester kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 95,8 g 3-(4-nitrophenyl)-buten-2-syre-ethylester i 3200 ml ethanol i nærværelse af 3,7 g 10%'s palladium på carbon under et tryk nær 100 kPa ved en temperatur nær 25°C i 45 minutter. Ef-
35 ter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrereres reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C . Der fås på denne måde 83,4 g

0

3-(4-aminophenyl)-smørsyre-ethylester i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,47 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

5

3-(4-Nitrophenyl)-buten-2-syre-ethylester kan fremstilles ved dråbevis tilsætning af 134,4 g diethylphosphonoeddikesyre-ethylester opløst i 200 ml 1,2-dimethoxyethan til en suspension af 14,4 g natriumhydrid i 300 ml 1,2-dimethoxyethan ved en temperatur nær 10°C. Der tilsættes derefter dråbevis ved en temperatur nær 10°C en opløsning af 99 g 4-nitro-acetophenon i 500 ml 1,2-dimethoxyethan, hvorefter der omrøres i 3 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaktionsblandingen hældes derpå i 3000 ml destilleret vand og ekstraheres 3 gange med i alt 1500 ml methylenchlorid. De organiske faser forenes og vaskes med 500 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den fremkomne remanens opløses i 100 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 1500 g silicagel i en søjle med en diameter på 7,5 cm. Der elueres først med 3400 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 5000 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås på denne måde 95,8 g 3-(4-nitrophenyl)-buten-2-syre-ethylester i form af en brun olie [IR-spektrum (maksima ved cm^{-1}): 1720 og 1130 (COOC_2H_5), 1525 og 1345 ($-\text{NO}_2$, aromatisk), 1635 (konjugeret dobbeltbinding)].

30

Eksempel 21

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 6,7 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 6,5 g 3-(4-aminophenyl)-1-methoxy-butan, fås der efter omkrystallisation fra cyclohexan 7,5 g 4-chlor-5-[4-(1-methoxy-3-butyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 95°C.

35

0

3-(4-Aminophenyl)-1-methoxy-butan kan fremstilles på følgende måde. En suspension af 17,3 g 1-methoxy-3-(4-tritylamino-phenyl)-butan i 350 ml methanol indeholdende 5,3 ml koncentreret saltsyre ($d = 1,19$) omrøres ved en temperatur nær 20°C i 20 timer. Reaktionsblandingen hældes derefter i 1500 ml destilleret vand, og den fremkomne blanding gøres sur til en pH-værdi på 2 ved tilsætning af 4N saltsyre, hvorefter den ekstraheres 3 gange med i alt 750 ml ethylether. Den vandige fase gøres basisk til en pH-værdi på 9 ved tilsætning af 4N vandig natriumhydroxidopløsning, hvorefter den ekstraheres 2 gange med i alt 400 ml ethylether. De organiske faser forenes, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C . Der fås på denne måde 6,6 g 3-(4-aminophenyl)-1-methoxy-butan i form af en orange olie med en R_f -værdi på 0,5 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

20

1-Methoxy-3-(4-tritylamino-phenyl)-butan kan fremstilles ved at sætte 1,8 g natriumhydrid til en opløsning af 27,7 g 3-(4-tritylamino-phenyl)-butanol og 11,4 g methyliodid i 40 ml 1,2-dimethoxyethan ved en temperatur nær 20°C . Reaktionsblandingen omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C , hvorefter den koncentrerer til tørhed under et tryk nær 100 kPa ved en temperatur på 100°C . Det fremkomne faste stof vaskes 4 gange med i alt 400 ml destilleret vand, tørres i luften ved en temperatur nær 20°C og omkrystalliseres derefter fra en blanding af isopropylether og ethylacetat i volumenforholdet 75:25. Der fås på denne måde 17,3 g 1-methoxy-3-(4-tritylamino-phenyl)-butan med smp. 141°C .

30

3-(4-tritylamino-phenyl)-butanol kan fremstilles på følgende måde. En opløsning af 35,2 g 3-(4-tritylamino-phenyl)-smørsyre-ethylester i 60 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis til en suspension af 5,1 g kaliumborhydrid

35

0

og 4 g lithiumchlorid i 80 ml tetrahydrofuran ved en temperatur nær 20°C. Reaktionsblandingen omrøres derefter under tilbagesvaling i 6 timer, hvorpå den afkøles til en temperatur nær 10°C. Der tilsættes derefter 70 ml destilleret vand, blandingen gøres sur til en pH-værdi nær 3 ved tilsætning af 10 ml koncentreret saltsyre ($d = 1,19$), og til slut gøres den basisk ved tilsætning af 15 ml 3,3N vandig natriumhydroxidopløsning. Den organiske fase dekanteres, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter vaskning af remanensen med 120 ml petroleumsether og tørring under formindsket tryk (2,7 kPa) fås 27,7 g 3-(4-tritylamino-phenyl)-butanol med smp. 114°C.

3-(4-Tritylamino-phenyl)-smørsyre-ethylester kan fremstilles på følgende måde. En opløsning af 10,1 g triethylamin i 20 ml dimethylformamid sættes dråbevis til en opløsning af 20,7 g 3-(4-aminophenyl)-smørsyre-ethylester og 28,8 g triphenylmethylchlorid i 80 ml dimethylformamid ved en temperatur nær 30°C. Reaktionsblandingen omrøres i 3 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter den holdes i 1000 ml destilleret vand, og den fremkomne emulsion ekstraheres med 350 ml chloroform. Den organiske fase vaskes med 50 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer under formindsket tryk (0,7 kPa) ved 60°C. Efter vaskning af remanensen med 60 ml methanol og tørring fås 35,2 g 3-(4-tritylamino-phenyl)-smørsyre-ethylester med smp. 130°C.

Eksempel 22

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 17, men gås ud fra 12,9 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 15,3 g tert.butyl-4-aminobenzylcarbamate, fås der 25,3 g tert.butyl-4-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-amino]-benzylcarbamate med smp. 80°C.

Til frigørelse af aminfunktionen fra dens beskyttelsesgruppe gås der frem på følgende måde. 250 ml af en

0

2N opløsning af gasformigt hydrogenchlorid i eddikesyre sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til det ovenfor fremstillede tert.butyl-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino]-benzylcarbamate. Den fremkomne suspension
5 omrøres i 6 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering, vaskes 3 gange med i alt 120 ml isopropylether og derefter tørres under formindsket tryk (2,7 kPa). Efter omkrystallisation fra vand fås der 5,4 g 5-(4-aminomethyl-phenylamino)-
10 -4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 291°C.

Tert.butyl-4-aminobenzylcarbamate kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 18,1 g tert.butyl-4-nitrobenzylcarbamate i 650 ml ethanol i nærværelse af 0,75 g 10%’s palladium på carbon under et tryk nær 105 kPa ved en
15 temperatur nær 25°C i 45 minutter. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås på denne måde 15,4 g tert.butyl-4-aminobenzylcarbamate med smp. 77°C.

20 Tert.butyl-4-nitrobenzylcarbamate kan fremstilles ved i løbet af 30 minutter at sætte 14,2 g ditert.butylidicarbonat opløst i 35 ml ethylacetat til en suspension af 12,3 g 4-nitrobenzylamin-hydrochlorid i 65 ml ethylacetat indeholdende 6,6 g triethylamin. Reaktionsblandingen om-
25 røres i 16 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter den hældes i 100 ml destilleret vand. Den organiske fase dekanteres, vaskes 3 gange med i alt 150 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C.
30 Der fås på denne måde 15,7 g tert.butyl-4-nitrobenzylcarbamate med smp. 110°C.

Eksempel 23

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1,
35 men gås ud fra 104,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 132,2 g tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-ethylcarbamate, fås

0

der 150,6 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-ethylcarbamate med smp. 147°C .

1 Til frigørelse af aminfunktionen fra dens beskyttelsesgruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, 5 men gås ud fra 38,6 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-ethylcarbamate. Der fås på denne måde efter omkrystallisation fra en blanding af methanol og ethanol i volumenforholdet 50:50 23 g 5-[4-(2-aminoethyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on hydrochlorid med smp. 164°C . 10

Tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-ethylcarbamate kan fremstilles ved i løbet af 1 time at sætte en opløsning af 122 g tert.butoxycarboxylsyreanhydrid i 920 ml ethylacetat til en opløsning af 76,1 g 4-(2-aminoethyl)-anilin 15 i 200 ml ethylacetat. Reaktionsblandingen omrøres i 3 timer ved en temperatur nær 20°C , hvorefter den koncentrerres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C . Der fås på denne måde 118 g tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-ethylcarbamate med smp. 71°C .

20 4-(2-Aminoethyl)-anilin kan fremstilles på følgende måde. En opløsning af 200 g aluminiumchlorid i 2000 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis til en suspension af 57 g lithiumaluminiumhydrid i 1500 ml tetrahydrofuran ved en temperatur nær 15°C . Der tilsættes derefter dråbevis 25 ved en temperatur nær 20°C en opløsning af 99 g (4-aminophenyl)-acetonitril i 500 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrøres ved ca. 20°C i 20 timer, hvorefter den afkøles til en temperatur nær 5°C . Der tilsættes dråbevis og successivt 128 ml destilleret vand, 98 ml af en 6N 30 vandig natriumhydroxidopløsning, 450 ml destilleret vand og til slut 340 ml af en 10N vandig natriumhydroxidopløsning. Det dannede bundfald fraskilles ved filtrering, og filtratet tørres over natriumsulfat og koncentrerres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C . Ved destillation af remanensen under formindsket tryk fås 83,3 35 g 4-(2-aminoethyl)-anilin i form af en farveløs olie, der koger ved $138-142^{\circ}\text{C}$ under et tryk på 0,47 kPa.

0

(4-Aminophenyl)-acetonitril kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 121,6 g (4-nitrophenyl)-acetonitril i 2000 ml ethanol i nærværelse af 7,5 g 5%'s palladium på carbon under et tryk nær 100 kPa ved en temperatur nær 30°C i 1 time. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C, og der fås 98,9 g (4-aminophenyl)-acetonitril med smp. 42°C.

10 Eksempel 24

Til en opløsning af 59,4 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-ethylcarbamate fremstillet som i eksempel 24 i 475 ml tetrahydrofuran ved en temperatur nær 15°C sættes dråbevis 49 g tributyltinhydrid. Reaktionsblandingen omrøres derefter i 20 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter den hældes i 1500 ml destilleret vand. Der tilsættes derpå 200 ml methylenchlorid, og den vandige fase dekanteres. Denne ekstraheres på ny med 200 ml methylenchlorid. De organiske faser forenes, vaskes med 200 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Residuets opløsning i 100 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 1500 g silicagel i en søjle med en diameter på 7,5 cm. Der elueres først med 10 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 93:7 og derefter med 10 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 88:12, og eluaterne bortkastes. Derpå elueres der med 11 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 85:15, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås 29,3 g tert.butyl-2-[(3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-aminophenyl]-ethylcarbamate i form af en brun olie med en R_f-værdi på 0,28 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

0

Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelses-
gruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men
gås ud fra 12 g tert.butyl-2-[(3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-
-aminophenyl]-ethylcarbammat. Der fås på denne måde efter
5 omkrystallisation fra ethanol 2,5 g 5-[4-(2-aminoethyl)-
-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 228°C.

Eksempel 25

Der gås frem på samme måde som i eksempel 17, men
10 gås ud fra 96,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 137 g
tert.butyl-[2-(4-aminophenyl)-propyl]-carbammat. Der fås
herved 206 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-
-yl)-4-aminophenyl]-propylcarbammat med en Rf-værdi på
0,32 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blan-
15 ding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet
90:10 som elueringsmiddel.

Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelses-
gruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men
gås ud fra 110 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-
20 -5-yl)-4-aminophenyl]-propylcarbammat. Der fås på denne
måde efter omkrystallisation fra methanol 41 g 5-[4-(1-
-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-
-hydrochlorid med smp. 194°C.

Tert.butyl-[2-(4-aminophenyl)-propyl]-carbammat
25 kan fremstilles på samme måde som i eksempel 23. Ud fra
88,5 g 2-(4-aminophenyl)-propylamin og 111 g tert.butoxy-
carboxylsyreanhydrid fås 135,7 g tert.butyl-(4-amino-2-phenyl-
-propyl)-propylcarbammat i form af en brun olie med en Rf-
-værdi på 0,20 ved tyndtlagschromatografi på silicagel
30 med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volu-
menforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

2-(4-Aminophenyl)-propylamin kan fremstilles på
samme måde som i eksempel 24. Ud fra 80,3 g 2-(4-amino-
phenyl)-propionitril fås 75,2 g 2-(4-aminophenyl)-propyl-
35 amin i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,50 ved
tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af

0

methanol og koncentreret ammoniak ($d = 0,92$) i volumenforholdet 99:1 som elueringsmiddel.

2-(4-Aminophenyl)-propionitril kan fremstilles på samme måde som i eksempel 23. Ud fra 185 g 2-(4-nitrophenyl)-propionitril fås 155 g 2-(4-aminophenyl)-propionitril i form af en brun olie med en R_f -værdi på 0,26 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel. 2-(4-Nitrophenyl)-propionitril kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af S. Opolski, Z. Kowalski og J. Pilewski, Chem. Ber. 49, 2276 (1916).

10

Eksempel 26

En suspension af 11,8 g 5-(4-amino-phenylamino)-4-chlor-1,2-dithiol-3-on i 30 ml dimethylformamid-dimethylacetal omrøres i 3 timer ved en temperatur nær 25°C . Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering, vaskes 3 gange med i alt 75 ml isopropylether og tørres derefter under formindsket tryk (2,7 kPa). Det fremkomne produkt opløses i 300 ml ethanol, og til denne opløsning sættes 10 ml af en 3N opløsning af hydrogenchlorid i ethylether. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering, vaskes 2 gange med i alt 30 ml ethanol og tørres derefter under formindsket tryk (2,7 kPa). Efter omkrystallisation fra en blanding af vand og dimethylformamid i volumenforholdet 50:50 fås 2,2 g 4-chlor-5-(4-dimethylaminomethylenamino-phenyl)-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 270°C .

20

25

5-(4-Amino-phenylamino)-4-chlor-1,2-dithiol-3-on kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives i FR-patentskrift nr. 1.498.374.

30

Eksempel 27

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 26, men gås ud fra 4,1 g 5-(4-aminomethyl-phenylamino)-4-chlor-1,2-dithiol-3-on, fås der efter omkrystallisation fra en blanding af methanol og isopropylether i volumenforholdet 70:30 1,45 g 4-chlor-5-(4-dimethylaminomethylenaminomethyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 155°C .

35

0 5-(4-Aminomethyl-phenylamino)-4-chlor-1,2-di-
thiol-3-on kan fremstilles som i eksempel 22.

Eksempel 28

5 Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2,
men gås ud fra 63,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og
89,8 g tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-butylcarbamate, fås der
80,5 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-
-aminophenyl]-butylcarbamate i form af en rød olie med en
10 Rf-værdi på 0,47 ved tyndtlagschromatografi på silicagel
med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volu-
menforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

 Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelses-
gruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men
15 gås ud fra 80 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-
-yl)-4-aminophenyl]-butylcarbamate. Der fås på denne måde ef-
ter omkrystallisation fra ethanol 24,5 g 5-[4-(1-amino-2-
-butyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid
med smp. 230°C.

20 Tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-butylcarbamate kan
fremstilles på samme måde som i eksempel 23. Ud fra 56,5 g
2-(4-aminophenyl)-butylamin og 74,7 g tert.butoxycarboxyl-
syreanhydrid fås 89,8 g tert.butyl-2-(4-aminophenyl)-
-butylcarbamate i form af en rød olie med en Rf-værdi på
25 0,22 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blan-
ding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet
90:10 som elueringsmiddel.

 2-(4-Aminophenyl)-butylamin kan fremstilles på sam-
me måde som i eksempel 23. Ud fra 64 g 2-(4-aminophenyl)-
30 -butyronitril fås 56,5 g 2-(4-aminophenyl)-butylamin i
form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,25 ved tyndtlags-
chromatografi på silicagel med en blanding af methanol og
koncentreret ammoniak (d = 0,92) i volumenforholdet 99:1
som elueringsmiddel.

35 2-(4-Aminophenyl)-butyronitril kan fremstilles på
samme måde som i eksempel 23. Ud fra 149 g 2-(4-nitrophe-

0

nyl)-butyronitril fås 127 g 2-(4-aminophenyl)-butyronitril i form af en gul olie med en Rf-værdi på 0,21 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel.

5

2-(4-Nitrophenyl)-butyronitril kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af E. Fourneau og G. Sandulesco, Bull. Soc. Chim. France 41, 450 (1927).

Eksempel 29

10

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 24, men gås ud fra 61,7 g tert.butyl-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-1-propyl-carbamat og 49 g tributyltinhydrid, fås der 14,2 g tert.butyl-2-[(3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-propylcarbamat i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,41 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

15

Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelsesgruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men gås ud fra 14,2 g tert.butyl-2-[(3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-propylcarbamat. Der fås herved 6,7 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 148°C.

20

25

Eksempel 30

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 12,8 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 16,8 g tert.butyl-[1-(4-aminophenyl)-2-propyl]-carbamat, fås der 14,7 g tert.butyl-1-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-2-propyl-carbamat med smp. 155°C.

30

Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelsesgruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men gås ud fra 14,2 g tert.butyl-1-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-2-propyl-carbamat. Der fås på denne måde efter udgivning i isopropylether 9,5 g 5-[4-(2-aminopropyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 149°C.

35

0 Tert.butyl-[1-(4-amino-phenyl)-2-propyl]-carbam-
mat kan fremstilles på samme måde som i eksempel 23. Ud
fra 18,4 g 1-(4-aminophenyl)-2-propylamin og 26,7 g tert.-
butoxycarboxylsyreanhydrid fås 20 g tert.butyl-[1-(4-amino-
5 phenyl)-2-propyl]-carbammat i form af en rød olie med en
Rf-værdi på 0,20 ved tyndtlagschromatografi på silicagel
med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volu-
menforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

10 1-(4-Amino-1-phenyl)-2-propylamin kan fremstilles
på følgende måde. En opløsning af 26,3 g af en blanding
af 1-(4-aminophenyl)-2-nitro-1-propen og 1-(4-aminophe-
nyl)-2-nitro-propan i 200 ml 1,2-dimethoxyethan sættes
dråbevis til 440 ml af en 70%'s toluenisk opløsning af
15 bis(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumnatriumhydrid. Reaktions-
blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time, hvorefter
den afkøles til en temperatur nær 10°C. Der tilsættes
derefter 250 ml destilleret vand og derpå 250 ml ethyl-
ether. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering,
filtratet dekanteres, og den vandige fase ekstraheres
20 3 gange med i alt 900 ml ethylether og derefter 3 gange
med i alt 900 ml chloroform. De organiske faser forenes,
tørres over kaliumcarbonat, filtreres og koncentrerer
derefter til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved
50°C. Der fås på denne måde 18,4 g 1-(4-aminophenyl)-2-
25 -propylamin i form af en brun olie med en Rf-værdi på
0,12 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blan-
ding af methanol og koncentreret ammoniak (d = 0,92) i
volumenforholdet 99:1 som elueringsmiddel.

30 Blandingen af 1-(4-aminophenyl)-2-nitro-1-pro-
pen og 1-(4-aminophenyl)-2-nitro-propan kan fremstilles
ved katalytisk hydrogenering af 47 g 2-nitro-1-(4-nitro-
phenyl)-1-propen i 1500 ml ethanol i nærværelse af 5 g
5%'s palladium på carbon under et tryk nær 100 kPa ved
en temperatur nær 50°C i 1,5 timer. Efter fraskillelse af
35 katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblan-
dingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved

0

50°C. Der fås 30 g af en blanding af 1-(4-aminophenyl)-
-2-nitro-2-propen og 1-(4-aminophenyl)-2-nitro-propan i
form af en brun olie med Rf-værdi på 0,81 og 0,54 ved
tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af
5 methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 50:50
som elueringsmiddel.

2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)-1-propen kan fremstil-
les ifølge metoden, der beskrives af B. Priebs, Liebig's
Ann. 225, 319 (1884).

10

Eksempel 31

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 2,
men gås ud fra 5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 8,6 g
tert.butyl-2-(4-methylamino-phenyl)-propylcarbamate, fås
15 der 6,7 g tert.butyl-2-[N-(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-
-yl)-N-methyl-4-amino-phenyl]-propylcarbamate i form af en
gul olie med en Rf-værdi på 0,59 ved tyndtlagschromatogra-
fi på silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethyl-
acetat i volumenforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

20

Til frigørelse af aminen fra dens beskyttelses-
gruppe gås der frem på samme måde som i eksempel 22, men
gås ud fra 6,8 g tert.butyl-2-[N-(4-chlor-3-oxo-1,2-di-
thiol-5-yl)-N-methyl-4-amino-phenyl]-propylcarbamate. Der
fås på denne måde efter udrivning i isopropylether 4 g N-
25 -[4-(1-amino-2-propyl)-phenyl]-N-methyl-5-amino-4-chlor-
-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid med smp. 190°C.

Tert.butyl-2-(4-methylamino-phenyl)-propylcarba-
mate kan fremstilles på samme måde som i eksempel 23. Ud
fra 9,9 g 2-(4-methylamino-phenyl)-propylamin og 11,5 g
30 tert.butoxycarboxylsyreanhydrid fås 8,6 g tert.butyl-[2-
-(4-methylamino-phenyl)-propyl]-carbamate i form af en gul
olie med en Rf-værdi på 0,5 ved tyndtlagschromatografi på
silicagel med en blanding af methylenchlorid og ethylace-
tat i volumenforholdet 90:10 som elueringsmiddel.

35

2-(4-Methylamino-phenyl)-propylamin kan fremstil-
les på følgende måde. En opløsning af 13,9 g 2-(4-formyl-

0

amino-phenyl)-propionitril i 20 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis til en suspension af 12,2 g lithiualuminiumhydrid i 120 ml tetrahydrofuran ved en temperatur nær 65°C. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer under tilbagesvaling og derpå i 16 timer ved en temperatur nær 20°C. Derefter tilsættes der dråbevis 12 ml destilleret vand, 24 ml 4N vandig natriumhydroxidopløsning og derpå 48 ml destilleret vand. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering, og filtratet hældes i en blanding af 100 ml 4N saltsyre og 100 ml methylenchlorid. Den organiske fase dekanteres, og den vandige fase vaskes med 100 ml methylenchlorid og gøres derefter basisk ved tilsætning af 50 ml 10N vandig natriumhydroxidopløsning. Den fremkomne emulsion ekstraheres 3 gange med i alt 300 ml methylenchlorid, og de organiske faser forenes, tørres over kaliumcarbonat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Der fås på denne måde 10,4 g 2-(4-methylamino-phenyl)-propylamin i form af en brun olie med en Rf-værdi på 0,50 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methanol og ammoniak i volumenforholdet 99:1 som elueringsmiddel.

2-(4-Formylamino-phenyl)-propionitril kan fremstilles på følgende måde. En blanding af 5,7 ml myresyre og 14,2 ml eddikesyreanhydrid opvarmes i 2 timer til en temperatur nær 55°C, og efter afkøling til en temperatur nær 25°C tilsættes der dråbevis 14,6 g 2-(4-aminophenyl)-propionitril. Reaktionsblandingen omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter der tilsættes 30 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning vaskes 2 gange med i alt 60 ml destilleret vand og 2 gange med i alt 60 ml af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, hvorpå den tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 50°C. Der fås på denne måde 14,4 g 2-(4-formylamino-phenyl)-propionitril i form af en rød olie med en Rf-værdi på 0,50 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding

0

af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet
50:50 som elueringsmiddel.

Eksempel 32

5

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1,
men gås ud fra 39,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og
34,6 g 2-(4-aminophenyl)-propionamid, fås der efter om-
krystallisation fra en blanding af acetonitril og ethyl-
acetat i volumenforholdet 75:25 32,8 g 2-[(4-chlor-3-oxo-
10 -1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-propionamid med smp.
195°C.

15

2-(4-Aminophenyl)-propionamid kan fremstilles ved
katalytisk hydrogenering af 51,4 g 2-(4-nitrophenyl)-pro-
pionamid i 700 ml ethanol i nærværelse af 2,2 g 5%'s pal-
ladium på carbon ved en temperatur nær 35°C under et tryk
nær 100 kPa i 1 time. Efter fraskillelse af katalysatoren
ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed
under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den fremkomne
remanens vaskes 2 gange med i alt 200 ml isopropylether
og tørres derefter i luften ved en temperatur nær 20°C.
20 Der fås på denne måde 34,6 g 2-(4-aminophenyl)-propion-
amid med smp. 126°C.

25

2-(4-Nitrophenyl)-propionamid kan fremstilles på
følgende måde. En suspension af 52,8 g 2-(4-nitrophenyl)-
-propionitril i 150 ml koncentreret saltsyre ($d = 1,19$)
opvarmes i 1,5 timer til en temperatur nær 60°C. Den frem-
komne opløsning afkøles til en temperatur nær 10°C, hvor-
efter der tilsættes 150 ml destilleret vand. Det fremkom-
ne bundfald fraskilles ved filtrering, vaskes 3 gange med
30 i alt 300 ml destilleret vand, 2 gange med i alt 300 ml
af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og
2 gange med i alt 200 ml destilleret vand og tørres der-
efter i luften ved en temperatur nær 20°C. Der fås på den-
ne måde 48,8 g 2-(4-nitrophenyl)-propionamid med smp.
35 117°C.

0

Eksempel 33

Til en opløsning af 16,8 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid i 100 ml pyridin sættes ved en temperatur på -5°C 3,6 ml acetylchlorid. Reaktionsblandingen holdes i 10 minutter ved en temperatur nær 0°C . Derefter tilsættes der ved den samme temperatur en opløsning af 7 ml triethylamin i 50 ml pyridin. Reaktionsblandingen holdes i 45 minutter ved en temperatur nær 20°C . Der tilsættes derpå 450 ml diethylether, og den ovenstående væske skilles ved dekantering fra den uopløselige del. Den således fremkomne organiske fase vaskes med 100 ml destilleret vand, behandles med 1 g affarvningskul, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa). Ved omkrystallisation af den således fremkomne remanens fra 10 ml acetonitril fås 4,9 g 5-[4-(1-acetylamino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on med et smp. på 179°C og en Rf-værdi på 0,4 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

20

Eksempel 34

Idet der går frem på samme måde som i eksempel 33, men går ud fra 10,1 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid og 2,9 ml ethyl-chlorformiat, fås der 7,5 g af en brun olie. Denne olie opløses i 40 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 150 g silicagel i en søjle med en diameter på 2,5 cm. Der elueres først med 500 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 1400 ml methylenchlorid, og eluatet inddampes til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved en temperatur nær 40°C . Den således fremkomne remanens opløses i 50 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning vaskes med en blanding af 20 ml vand og 4 ml 0,1N saltsyre og derefter med 20 ml vand. Den organiske fase fraskilles ved dekantering.

35

0

ring, tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved en temperatur nær 60°C.

Der fås på denne måde 3,7 g ethyl-2-[(4-chlor-
5 -3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-propylcarbammat i form af et gult marengsagtigt stof med en Rf-værdi på 0,5 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

10

Eksempel 35

En suspension af 12,0 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-
-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on i 300 ml methylformiat omrøres ved en temperatur nær 25°C i 75 timer.
15 Derefter filtreres reaktionsblandingen, og det uopløselige stof vaskes med 150 ml methylformiat. Filtraterne forenes, og den således fremkomne organiske opløsning indampes til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved en temperatur nær 40°C. Ved omkrystallisation af den således
20 fremkomne remanens fra 60 ml acetonitril fås 5,0 g 4-chlor-5-[4-(1-formylamino-2-propyl)-phenylamino]-1,2-dithiol-3-on med smp. 143°C og en Rf-værdi på 0,4 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 80:20 som eluerings-
25 middel.

5-[4-(1-Amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on fremstilles på følgende måde. Til en opløsning af 10,1 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on-hydrochlorid i 90 ml vand sættes
30 ved en temperatur nær 20°C 25 ml 1N natriumhydroxidopløsning. De fremkomne krystaller fraskilles ved filtrering, vaskes 3 gange med i alt 90 ml vand og tørres i luften i 24 timer. Der fås på denne måde 7,2 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on med smp.
35 120°C og en Rf-værdi på 0,3 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

0

Eksempel 36

Til en suspension af 6,0 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)-phenylamino]-4-chlor-1,2-dithiol-3-on i 100 ml methylenchlorid sættes ved en temperatur nær 20°C en opløsning af 1,1 g methyilisocyanat i 25 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen holdes i 30 minutter ved en temperatur nær 20°C. Det dannede bundfald fraskilles ved filtrering og vaskes 3 gange med i alt 50 ml methanol, hvorefter det tørres i luften i 16 timer. Ved omkrystallisation af det således fremkomne faste stof fra 60 ml ethanol fås 3,4 g N-2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-N'-methyl-propylurinstof med smp. 176°C og en Rf-værdi på 0,4 ved tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 80:20 som elueringsmiddel.

15

Eksempel 37

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 24, men gås ud fra 28,6 g 4-chlor-5-(4-isopropyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on og 32 g tributyltinhydrid, fås der efter omkrystallisation fra en blanding af isopropylether og ethylacetat i volumenforholdet 70:30 6,3 g 5-(4-isopropyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 114°C.

20

4-Chlor-5-(4-isopropyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives i FR-patentskrift nr. 1.498.374.

25

Eksempel 38

Til en opløsning af 13,5 g 4-chlor-5-(4-isopropyl-phenylamino)-1,2-dithiol-3-on i 165 ml pyridin sættes i løbet af 10 minutter 31,2 g blandet anhydrid af eddikesyre og myresyre ved en temperatur nær 5°C. Reaktionsblandingen omrøres ved denne temperatur i 3 timer, hvorefter den hældes i 1650 ml destilleret vand. Den fremkomne emulsion ekstraheres 2 gange med i alt 500 ml methylenchlorid. De organiske faser forenes og vaskes med 100 ml

35

0

destilleret vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 60°C. Den fremkomne remanens optages i en blanding af ethylether og isopropylether i volumenforholdet 50:50, og de fremkomne krystaller fraskilles ved filtrering og omkrystalliseres fra isopropylether. Der fås på denne måde 8,9 g 4-chlor-(N-formyl-N-5-[(4-isopropyl-phenyl)-amino]-1,2-dithiol-5-on med smp. 72°C.

5

10 Eksempel 39

En suspension af 13,8 g kaliumcarbonat i en opløsning af 18,7 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on, 13,2 g 4-isopropylphenol og 0,5 g 4-dimethylamino-pyridin i 150 ml dimethylformamid omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaktionsblandingen hældes derefter i 1500 ml af en 5%'s vandig opløsning af ammoniumchlorid, og den fremkomne emulsion ekstraheres 1 gang med 400 ml og derefter 3 gange med i alt 300 ml methylenchlorid. De organiske faser forenes og vaskes 2 gange med i alt 500 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 70°C. Den fremkomne remanens opløses i 100 ml methylenchlorid, og den fremkomne opløsning hældes på 650 g silicagel i en søjle med en diameter på 5,5 cm. Der elueres først med 1400 ml methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 1200 ml methylenchlorid, og eluatet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås på denne måde efter omkrystallisation fra isopropylether 11,7 g 4-chlor-5-(4-isopropyl-phenoxy)-1,2-dithiol-3-on med smp. 94°C.

15

20

25

30 Eksempel 40

Til en opløsning af 18,8 g 3-amino-pyridin og 38,2 g nitrilo-tris(2-propanol) i 1000 ml acetone ved en temperatur nær 0°C sættes 37,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on, og blandingen omrøres ved en temperatur nær 0°C i

35

0

16 timer. Det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og vaskes 2 gange med i alt 100 ml acetone. De organiske faser forenes, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentreres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den fremkomne remanens anbringes på 750 g silicagel i en søjle med en diameter på 6,5 cm. Der elueres først med 2,4 liter af en blanding af ethylacetat og methanol i volumenforholdet 95:5, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 800 ml af en blanding af ethylacetat og methanol i volumenforholdet 95:5, og eluatet koncentreres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den fremkomne remanens optages med 500 ml acetonitril, og det uopløselige produkt fraskilles ved filtrering. Efter omkrystallisation fra 470 ml methylisobutylketon fås 4,65 g 4-chlor-5-(3-pyridyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 235°C.

Eksempel 41

Til en opløsning af 28,2 g 2-amino-pyridin, 57,3 g nitrilo-tris(2-propanol) og 1,5 g 4-dimethylamino-pyridin i 1200 ml acetone ved en temperatur nær 0°C sættes under omrøring 56,1 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on. Reaktionsblandingen omrøres derefter ved en temperatur nær 0°C i 17 timer, hvorefter det dannede uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og vaskes 2 gange med i alt 100 ml acetone. De organiske faser forenes, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentreres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den fremkomne remanens anbringes på 1500 g silicagel i en søjle med en diameter på 10 cm. Der elueres først med 12,6 liter methylenchlorid, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 1200 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10, og eluatet koncentreres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisation af den fremkomne remanens fra 170 ml eddikesyre fås 2,84 g 4-chlor-5-(2-pyridyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 248°C.

0

Eksempel 42

Til en opløsning af 28,8 g 6-amino-quinolin og 38,2 g nitrilo-tris(2-propanol) i 1000 ml acetone ved en temperatur nær 5°C sættes 37,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-
5 -3-on, og reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur nær 5°C i 70 timer. Reaktionsblandingen indampes derefter til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 70°C, og remanensen optages med en blanding af 2000 ml methylenchlorid og 2000 ml destilleret vand. Den således fremkomne
10 suspension omrøres i 1 time ved en temperatur nær 20°C, og det tilbageværende uopløselige produkt fraskilles ved filtrering. Filtratet dekanteres, og den organiske fase vaskes med 1500 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat i nærværelse af affarvningskul, filtreres og ind-
15 dampes til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den således fremkomne remanens anbringes på 800 g silicagel i en søjle med en diameter på 6 cm. Der elueres først med 7200 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10, og eluatet bortkastes.
20 Der elueres derefter med 2400 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 75:25, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 16000 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 60:40, og eluatet koncentrerer til tørhed under
25 formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af den således fremkomne remanens fra 3000 ml af en blanding af acetonitril og methylenchlorid i volumenforholdet 80:20 fås 15 g 4-chlor-5-(6-quinolyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 232-234°C.

30

Eksempel 43

Til en opløsning af 28,8 g 5-amino-isoquinolin og 38,2 g nitrilo-tris(2-propanol) i 1000 ml acetone ved en temperatur på 5°C sættes 37,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on, og reaktionsblandingen omrøres ved en tempera-
35 tur nær 5°C i 48 timer. Det dannede uopløselige produkt

0 fraskilles ved filtrering og vaskes 3 gange med i alt
600 ml acetone. De organiske filtrater forenes og koncen-
treres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved
40°C. Den således fremkomne remanens anbringes på 800 g
5 silicagel i en søjle med en diameter på 6 cm. Der elueres
først med 11 liter af en blanding af methylenchlorid og
ethylacetat i volumenforholdet 80:20, og eluatet bort-
kastes. Der elueres derefter med 3,6 liter af en blanding
af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20
10 og derefter med 1800 ml af en blanding af methylenchlorid
og ethylacetat i volumenforholdet 70:30 og til slut med
6,4 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat
i volumenforholdet 50:50, og eluaterne forenes og koncen-
treres til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved
15 40°C. Efter omkrystallisation af den fremkomne remanens
fra 900 ml eddikesyre fås 10,5 g 4-chlor-5-(5-isoquinoly-
-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 251-253°C under sønder-
deling.

20 Eksempel 44

Til en opløsning af 18,8 g 8-amino-quinolin og
24,8 g nitrilo-tris(2-propanol) i 650 ml acetone ved en
temperatur nær 6°C sættes 24,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-
-3-on, og reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur
25 nær 5°C i 24 timer. Det dannede uopløselige produkt fra-
skilles ved filtrering, vaskes med 50 ml acetonitril og
tørres i luften ved en temperatur nær 20°C. Dette produkt
optages derefter med en blanding af 1000 ml ethanol og
2000 ml methylenchlorid, og den fremkomne suspension om-
30 røres ved en temperatur nær 20°C i 1 time. Det uopløselige
produkt fraskilles ved filtrering og tørres i luften ved
en temperatur nær 20°C. Efter omkrystallisation fra 900 ml
eddikesyre fås 10,0 g 4-chlor-5-(8-quinoly-1-amino)-1,2-
-dithiol-3-on med smp. 230°C.

0

Eksempel 45

Til en opløsning af 34 g 5-amino-quinolin, 45 g nitrilo-tris-(2-propanol) og 1 g 4-dimethylamino-pyridin i 1000 ml acetone ved en temperatur på 0°C sættes 44,1 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on, og reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur nær 0°C i 88 timer. Det dannede uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og vaskes 3 gange med i alt 15 ml acetone. Det således fremkomne produkt anbringes på 1500 g silicagel i en søjle med en diameter på 10 cm. Der elueres først med 8 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20, og eluatet bortkastes. Der elueres derefter med 9 liter af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20 og derpå med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 40:60, og eluaterne forenes og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af remanensen fra 220 ml eddikesyre fås 11,8 g 4-chlor-5-(5-quinolyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 241-242°C under sønderdeling.

20

Eksempel 46

Til en opløsning af 8 g 5-amino-indan og 11,2 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on i 300 ml methanol sættes 6,6 g natriumhydrogencarbonat, og reaktionsblandingen omrøres i 24 timer ved en temperatur nær 20°C. Det dannede uopløselige produkt fraskilles ved filtrering og vaskes med destilleret vand, indtil det vandige filtrat er frit for chlorioner, og tørres derefter i luften ved en temperatur nær 20°C. Filtratet koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C, og remanensen optages med 250 ml methylenchlorid. Den således fremkomne opløsning vaskes 4 gange med i alt 600 ml destilleret vand, tørres over magnesiumsulfat i nærværelse af affarvningskul, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Den således fremkomne remanens

35

forenes med det uopløselige produkt, der er fraskilt som ovenfor beskrevet, og omkrystalliseres fra 190 ml acetonitril. Der fås på denne måde 14,0 g 4-chlor-5-(5-indanyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 150-152°C

Eksempel 47

Til en opløsning af 17,4 g 6-amino-quinoxalin og 22,9 g nitrilo-tris(2-propanol) i 600 ml acetone ved en temperatur nær 5°C sættes 22,5 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on, og reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur nær 5°C i 48 timer. Reaktionsblandingen inddampes derefter til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 70°C, og remanensen vaskes med destilleret vand, indtil filtratet er frit for chlorioner, og tørres derefter i luften ved en temperatur nær 20°C. Dette produkt anbringes derpå på 1000 g silicagel i en søjle med en diameter på 8 cm. Der elueres successivt med 6000 ml methylenchlorid, 4200 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 95:5, 4000 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 90:10, 2000 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 85:15, 2250 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 80:20 og til slut 2000 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 75:25, og alle disse eluater bortkastes. Der elueres derefter med 7200 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 60:40 og derpå med 2600 ml af en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i volumenforholdet 50:50, og disse eluater forenes og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisation af den således fremkomne remanens fra 400 ml eddikesyre fås der 10 g 4-chlor-5-(6-quinoxalinylnyl-amino)-1,2-dithiol-3-on med smp. 244°C.

0

Eksempel 48

Der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 5,64 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 6,7 g 2-(4-aminophenyl)-butyramid, og fås efter omkrystallisation fra methanol 2 g 2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-butyramid i form af bleggule krystaller med smp. 196°C .

2-(4-Aminophenyl)-butyramid kan fremstilles ved en metode, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstillingen af 2-(4-aminophenyl)-propionamid, men ud fra 6,95 g 2-(4-nitrophenyl)-butyramid. Der fås på denne måde 6,7 g 2-(4-aminophenyl)-butyramid i form af et hvidt pulver med smp. 126°C .

2-(4-Nitrophenyl)-butyramid kan fremstilles ved en metode, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstillingen af 2-(4-nitrophenyl)-propionamid, men ud fra 19 g 2-(4-nitrophenyl)-butyronitril. Der fås herved 6,95 g 2-(4-nitrophenyl)-butyramid i form af beige krystaller med smp. 139°C .

2-(4-Nitrophenyl)-butyronitril kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af E. Fourneau og G. Sandulesco, Bull. Soc. Chim. France 41, 450 (1927).

Eksempel 49

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 12,7 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 10,3 g (4-aminophenyl)-acetonitril, fås der efter omkrystallisation fra eddikesyre 12,7 g 4-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-amino]-phenyl-acetamid i form af gule krystaller med smp. 230°C .

(4-Aminophenyl)-acetonitril kan fremstilles ved en metode, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstilling af 2-(4-aminophenyl)-propionamid, idet der gås ud fra 18 g (4-nitrophenyl)-acetamid. Der fås 11 g (4-aminophenyl)-acetamid i form af beige krystaller med smp. 156°C .

0

Eksempel 50

Der gås frem på samme måde som beskrevet i eksempel 1, men gås ud fra 7,13 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 6,26 g 3-(4-aminophenyl)-propionamid. Der fås efter
5 omkrystallisation fra dioxan 2,85 g 3-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-propionamid i form af et gult pulver med smp. 197°C.

3-(4-Aminophenyl)-propionamid kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af 30,4 g 4-nitro-kannelsyreamid
10 i 450 ml methanol i nærværelse af 1,6 g 5%'s palladium på carbon ved en temperatur nær 30°C under et tryk nær 100 kPa i 3 timer. Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (2,7 kPa) ved 40°C. Der fås herved
15 24,8 g 3-(4-aminophenyl)-propionamid i form af hvide krystaller med smp. 134°C.

4-Nitro-kannelsyreamid kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af L. Chiozza, Ann. Chim. Phys. [3] 39, 196 (1853).

20

Eksempel 51

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 8,9 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 8,5 g 2-(4-aminophenyl)-N,N-dimethylacetamid, fås der efter om-
25 krystallisation fra en blanding af ethylacetat og ethanol i volumenforholdet 83:17 4,7 g 2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-N,N-dimethylacetamid i form af et gult pulver med smp. 165°C.

2-(4-Aminophenyl)-N,N-dimethylacetamid kan frem-
30 stilles på en måde, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstillingen af 2-(4-aminophenyl)-propionamid, idet der gås ud fra 10,2 g N,N-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-acetamid. Der fås på denne måde 8,6 g 2-(4-aminophenyl)-N,N-dimethylacetamid i form af et brunt
35 pulver med smp. 103°C.

0

N,N-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-acetamid kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af H.J. Taverne, Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas, 16, 38 (1897).

5 Eksempel 52

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 1, men gås ud fra 11,4 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 10,9 g 2-(4-aminophenyl)-2-methyl-propionamid, fås der efter omkrystallisation fra eddikesyre 6,2 g 2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-amino-phenyl]-2-methyl-propionamid i form af et gult pulver med smp. 193°C.

2-(4-Aminophenyl)-2-methyl-propionamid kan fremstilles ved en metode, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstillingen af 2-(4-aminophenyl)-propionamid, idet der gås ud fra 28,4 g 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)-propionamid. Der fås herved 23,9 g 2-(4-aminophenyl)-2-methyl-propionamid i form af et hvidt pulver med smp. 124°C.

2-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-propionamid kan fremstilles på en måde, der er analog med den i eksempel 32 beskrevne for fremstillingen af 2-(4-nitrophenyl)-propionamid, idet der gås ud fra 39,3 g 2-methyl-(4-nitrophenyl)-propionitril. Der fås på denne måde 28,8 g 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)-propionamid i form af hvide krystaller med smp. 104°C.

2-Methyl-(4-nitrophenyl)-propionitril kan fremstilles på følgende måde. Til 180 ml 93%'s vandig salpetersyre, der holdes ved en temperatur nær 0°C, sættes dråbevis i løbet af ca. 50 minutter 39,6 g 2-methyl-2-phenyl-propionitril. Reaktionsblandingen omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter den hældes i 2 liter isvand. Det dannede bundfald fraskilles ved filtrering, vaskes med 5 x 100 ml destilleret vand og tørres. Der fås på denne måde 40,5 g 2-methyl-(4-nitrophenyl)-propionitril i form af et hvidt pulver med smp. 78°C.

2-Methyl-2-phenyl-propionitril kan fremstilles

ifølge metoden, der beskrives af L. B. Taranko og R. H. Perry, Jr.; J. Org. Chem. 34, 226 (1969).

Eksempel 53

Idet der gås frem på samme måde som i eksempel 39,
5 men fås ud fra 9 g 4,5-dichlor-1,2-dithiol-3-on og 7,3 g 2-(4-hydroxyphenyl)-acetamid, fås der efter omkrystallisation fra acetonitril 3,5 g 2-[(4-chlor-3-oxo-1,2-dithiol-5-yl)-4-oxa-phenyl]-acetamid i form af et gult pulver med smp. 168°C.

10 2-(4-Hydroxyphenyl)-acetamid kan fremstilles ifølge metoden, der beskrives af H. Salkowski, Chem. Ber. 22, 2137 (1889).

BIOLOGISK AKTIVITET

15 1 - Måling af aktivering af makrofager in vitro

I sterile petriskåle, som er almindeligt anvendte til cellekulturer, anbringes 2×10^6 peritoneale makrofager af stimulerede mus. Efter vedhæftning af cellerne i ca. 2 timer foretages to vaskninger med isotonisk fosfatpuffer
20 til fjernelse af ikke vedhæftende celler, hvorefter der tilsættes 2 ml Dulbecco-medium indeholdende 15% serum af nyfødte kalve (SVN).

Derefter tilsættes den undersøgte forbindelse opløst i 100 μ l vand eller 5 μ l dimethylformamid eller dimethylsulfoxid (afhængigt af opløseligheden af forbindelsen), således
25 at opløsningsmidlet udgør 0,25% af reaktionsmediet. Derefter inkuberes der ved 37°C i 18 timer i en atmosfære indeholdende 10% CO₂.

Efter en vaskning med isotonisk fosfatpuffer
30 erstattes inkuberingsmediet med 2 ml af en 0,04%'s suspension af zymosan i Dulbecco-medium indeholdende 15% SVN, hvorefter forbindelsen, der skal undersøges, tilsættes som ovenfor beskrevet. Der tilsættes til slut 0,5 μ Ci ¹⁴C₁-glucose indeholdt i 100 μ l af en 0,05%'s ethanolisk opløsning, og fagocytosen får lov at foregå i 30 minutter ved 37°C i en atmosfære
35 indeholdende 10% CO₂.

Forbruget af glucose under aktiveringen af pentose-phosphat-omsætningsvejen ledsages af en frigørelse af $^{14}\text{CO}_2$ i mediet. Dette $^{14}\text{CO}_2$ opløst i mediet frigøres og opfanges til måling af radioaktiviteten i en scintillationstæller.

5 Der anvendes 5 petriskåle pr. dosis af forbindelserne, der skal undersøges, og i forhold til sammenligningskulturer gennemført under de samme betingelser bestemmes den procentiske inhibering af aktiveringen af pentose-omsætningsvejen hos makrofagerne ved hjælp af følgende formel:

10
$$I\% = 100 - \frac{\text{antal cpm X} - \text{antal cpm T} \times 100}{\text{antal cpm Z} - \text{antal cpm T}}$$

hvor I% er den procentiske inhibering, cpm er tællinger pr. minut, X er gennemsnittet for prøver af den undersøgte
15 forbindelse ved en given koncentration, T er gennemsnittet for sammenligningsprøverne, og Z er gennemsnittet for prøver, der kun er behandlet med zymosan.

2 - Akut toksicitet hos mus.

20 Der bestemmes den dosis af forbindelsen, som efter oral indgivelse til mus bevirker, at 50% af disse dør (DL_{50}).

OPNÅEDE RESULTATER

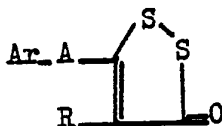
		TOKSICITET (mus)	AKTIVERING AF MAKROFAGER % inhibering ved den
5	Eks. nr.	DL ₅₀ (mg/kg/p.o.)	anførte koncentration
	1	-	- 63% ved $5 \times 10^{-6}M$
	2	ugiftig ved 900	- 78% ved $5 \times 10^{-6}M$
	3	ugiftig ved 900	- 50% ved $4 \times 10^{-6}M$
	4	ugiftig ved 900	- 14% ved $5 \times 10^{-6}M$
10	5	ugiftig ved 900	- 50% ved $2 \times 10^{-6}M$
	6	ugiftig ved 900	- 100% ved $5 \times 10^{-6}M$
	8	ugiftig ved 900	- 50% ved $5 \times 10^{-6}M$
	9	ugiftig ved 900	- 65% ved $10^{-5}M$
	10	ugiftig ved 900	- 45% ved $2,5 \times 10^{-6}M$
15	11	-	- 76% ved $5 \times 10^{-6}M$
	12	> 1000	- 50% ved $2 \times 10^{-6}M$
	13	ugiftig ved 900	- 52% ved $2,5 \times 10^{-6}M$
	15	ugiftig ved 900	- 50% ved $1,25 \times 10^{-6}M$
	16	300 - 900	- 68% ved $2,5 \times 10^{-6}M$
20	17	ugiftig ved 900	- 55% ved $5 \times 10^{-6}M$
	18	ugiftig ved 900	- 50% ved $2 \times 10^{-6}M$
	20	> 900	- 75% ved $10^{-5}M$
	21	> 900	- 37% ved $5 \times 10^{-6}M$
	22	300 - 900	- 50% ved $6,5 \times 10^{-6}M$
25	23	300 - 900	- 58% ved $10^{-5}M$
	25	1200	- 50% ved $7,5 \times 10^{-6}M$
	26	> 900	- 50% ved $5 \times 10^{-6}M$
	27	ugiftig ved 300	- 40% ved $5 \times 10^{-6}M$
	28	300 - 900	- 50% ved $2,5 \times 10^{-6}M$
30	29	ugiftig ved 900	- 29% ved $5 \times 10^{-6}M$
	30	300 - 900	- 49% ved $10^{-5}M$
	31	300 - 900	- 31% ved $10^{-5}M$
	32	ugiftig ved 900	- 50% ved $5 \times 10^{-6}M$
	33	ugiftig ved 900	- 97% ved $10^{-5}M$
35	34	ugiftig ved 900	- 45% ved $5 \times 10^{-6}M$
	35	ugiftig ved 900	- 55% ved $5 \times 10^{-6}M$
	36	ugiftig ved 900	- 80% ved $10^{-5}M$

		TOKSICITET (mus)	ACTIVERING AF MAKROFAGER
Eks. nr.		DL ₅₀ (mg/kg/p.o.)	% inhibering ved den anførte koncentration
5	37	ugiftig ved 900	- 77% ved 10 ⁻⁵ M
	38	ugiftig ved 900	- 92% ved 10 ⁻⁵ M
	39	ugiftig ved 900	- 72% ved 10 ⁻⁵ M
	40	ugiftig ved 900	- 84% ved 10 ⁻⁵ M
	41	ugiftig ved 900	- 22% ved 5 x 10 ⁻⁶ M
10	42	ugiftig ved 900	- 50% ved 2 x 10 ⁻⁶ M
	43	ugiftig ved 900	- 50% ved 7,5 x 10 ⁻⁶ M
	44	ugiftig ved 900	- 50% ved 10 ⁻⁶ M
	45	ugiftig ved 900	- 20% ved 5 x 10 ⁻⁶ M
	46	ugiftig ved 900	- 75% ved 10 ⁻⁵ M
15	47	ugiftig ved 900	- 58% ved 10 ⁻⁵ M
	48	> 900	- 50% ved 5 x 10 ⁻⁶ M
	49	ugiftig ved 900	- 57% ved 10 ⁻⁵ M
	50	ugiftig ved 900	- 60% ved 10 ⁻⁵ M
	51	ugiftig ved 900	- 65% ved 10 ⁻⁵ M
20	52	> 900	- 67% ved 5 x 10 ⁻⁶ M
	53	ugiftig ved 900	- 50% ved 3 x 10 ⁻⁶ M

P A T E N T K R A V

1. 1,2-Dithiol-3-on-derivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5



hvor

R betyder hydrogen eller chlor, A betyder oxygen eller imino, alkylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en cycloalkylgruppe, hvori cycloalkyldelen indeholder 3-7 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkenyl med 2-4 carbonatomer, anilino, formyl, semicarbazonomethyl, 1,3-dithiolan-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, dialkylaminomethylenamino, trifluormethylthio eller alkyl substitueret med hydroxy, alkyloxy, carboxy, amino, alkylcarbonylamino, alkyloxycarbonylamino, dialkylaminomethylenamino, formamido, alkylureido, phenylsulfonyl, carbamoyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, formyl, semicarbazonomethyl, 1,3-dithiolan-2-yl eller 1,3-dioxolan-2-yl, eller Ar betyder pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, indanyl eller quinoxalinyll, eller R betyder hydrogen, A betyder oxygen eller imino, alkylimino eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en alkylgruppe, eller R betyder chlor, A betyder oxygen eller formylimino, og Ar betyder phenyl substitueret med en alkylgruppe, idet alle alkylgrupperne og alkyldele er ligekædede eller forgrenede og indeholder 1-4 carbonatomer, eller er additionssalte med syrer, metalsalte eller additionssalte med organiske baser.

2. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 1 sammen med et eller flere forenelige og farmaceutisk acceptable fortyndingsmidler eller hjælpestoffer.