

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 122753

Int. Cl. C 07 d 5/36 Kl. 12q-24
C 07 d 63/08 12q-26

Patentsøknad nr. 2125/69 Inngitt 23.V 1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 2.XII 1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 9.VIII 1971

Prioritet begjært fra: 30.V 1968 Sveits,
nr. 8030/68

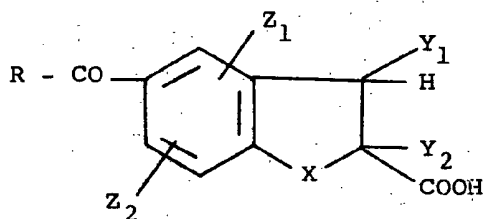
J. R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Bernard Libis,
9 Cité Beaulieu, 68 Saint-Louis-la-Chaussée, Frankrike
og
Ernst Habicht,
Bienenstrasse 13, Oberwil, Sveits.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K. O. Berg.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk
virksomme, heterocykliske karboksylsyrer.

Nærværende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for
fremstilling av nye heterocykliske karboksylsyrer med den ge-
nerelle formel I,



(I)

122753

2

hvor R betyr en alkylgruppe med 2 - 7 karbonatomer,
X oksygen eller svovel,
Y₁ hydrogen, en metyl- eller metoksygruppe,
Y₂ hydrogen eller en metylgruppe og
Z₁ og Z₂ hydrogen, fluor, klor, brom, alkyl- eller
alkoksygrupper med hver høyst 2 karbonatomer,
såvel som deres salter med uorganiske eller organiske baser.

I norsk patentansökning nr. 2864/68 er forbindelser beskrevet som f.eks. 5-(2-metylen-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre, som er beslektet med forbindelsene med den generelle formel I. De er tilsvarende 5-(2-metylen-alkanoyl)-benzofuran-2-karboksylsyrer som hos hund oppviser en saluretisk og diuretisk aktivitet.

Som det nå er funnet, har de nye forbindelser med den generelle formel I ved høy terapeutisk indeks verdifulle farmakologiske egenskaper. De viser spesielt diuretisk virkning.

Den diuretiske og saluretiske virkning lar seg påvise ifølge standardforsøk, [sml. E.G. Stenger et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89, 1126 (1959)]. Disse egenskaper karakteriserer de nye forbindelser som egnet til behandling av forstyrrelser som er betinget ved mangelfull utskillelse av elektrolytter, spesielt av natriumklorid. Slike forstyrrelser er årsak til ødemer og hypertonier.

F.eks. bevirker 5-butyryl-2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylsyre i en dosering på 5 mg/kg pr. os på hund en økning av utskillelsen av natriumioner og klorioner til 0,02 - 0,04 milliekvivalent/minutt pr. kg kroppsvekt og urinmengden til 0,1 - 0,2 ml/minutt pr. kg kroppsvekt, mens kaliumionerutskillelsen bare ble øket til 0,004 - 0,008 milliekvivalent/minutt pr. kg kroppsvekt.

Videre oppviser forbindelsene med den generelle formel I, slik som det fremgår av den etterfølgende tabell, ved lav akutt toksisitet en god saluretisk og diuretisk aktivitet hos rotte, mens forbindelsene ifølge norsk patentansökning nr. 2864/68,

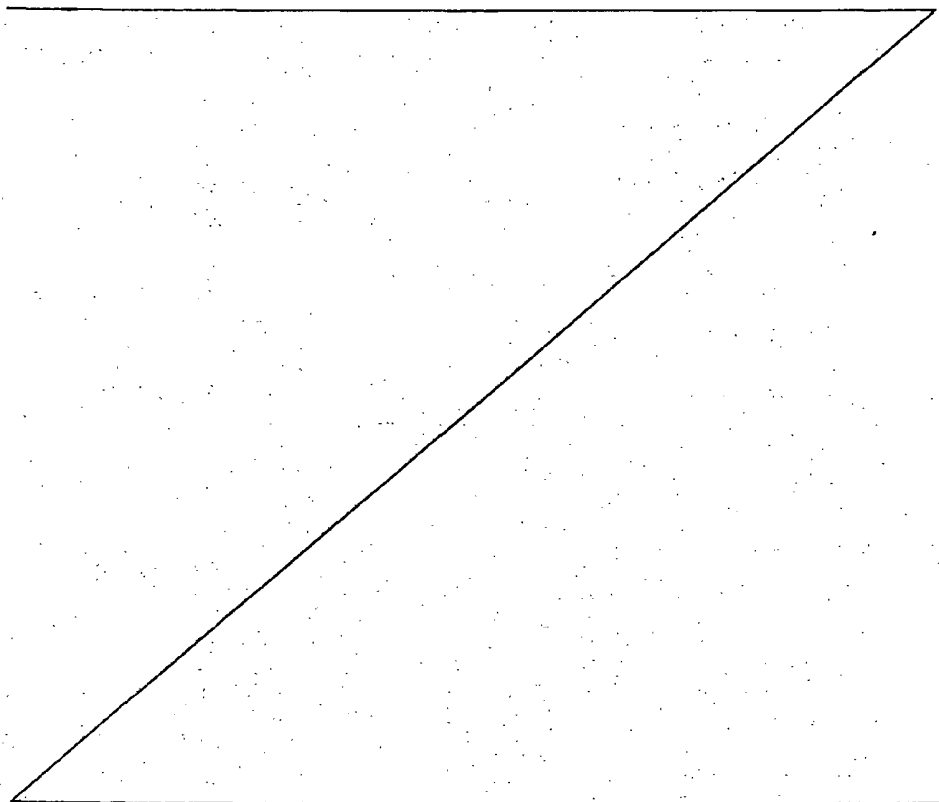
som f.eks. 5-(2-metylen-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karbonsyre er inaktiv ved samme forsøksdyr.

a) Prøvemetode

Etter 16 timers nærings- og væskeøkarens mottok hver 3 hun-rotter med vekt på 149 - 177 g forbindelsene I, II og III i doser på 100 mg/kg ved hjelp av spiserørsonde.

Til sammenligning behandlet man en kontrollgruppe med suspensjonsvæsken (tragant 0,5 %). Urinen fra hvert dyr ble samlet enkeltvis i 3 timer, dens volum ble avlest etter omhyggelig blæretømming, og utskillelsen av natrium ble bestemt flammefotometrisk. I den etterfølgende tabell angis den midlere verdi av Na^+ -utskillelsen i μ ekvivalenter/kg/time og den midlere verdi for urinvolumet i ml/3 timer.

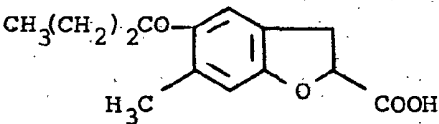
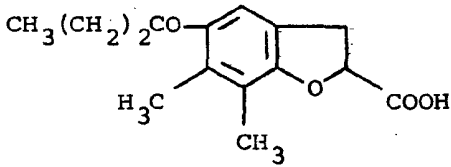
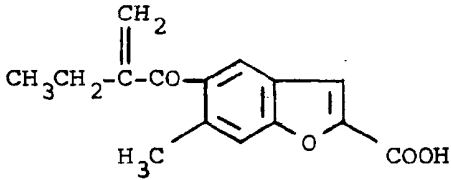
Den akutte toksisitet, LD_{50} mg/kg, ble bestemt hos mus p.o.



122753

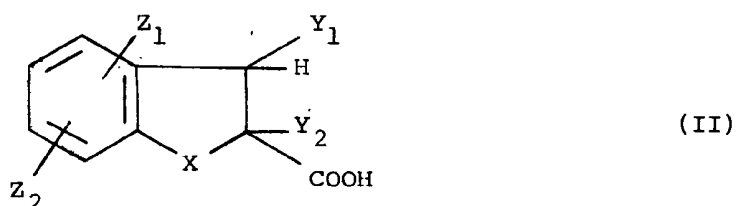
4

b) Resultater av de prøvede forbindelser

Preparat, nr. p.o. rotte	Na ⁺ -ut- skillel- se i μ ekv./ kg/timer	Urin- volum ml/3 timer	LD ₅₀ mg/kg p.o. mus
Kontroll	38	~ 0	
 I	777	4,46	1000
Kontroll	92	~ 0	
 II	595	2,53	2260
Kontroll	18	0,33	
 III Sammenligningsforbindelse	21	0,36	1110

I de heterocykliske karboksylsyrer med den generelle formel I inntar Z_1 4- eller 6-stillingen og Z_2 6- eller 7-stillingen. R er f.eks. en etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.butyl-, tert.butyl-, pentyl-, isopentyl-, 1-metylbutyl-, 1-etylpropyl-, 1,1-dimetylpropyl-, heksyl-, isoheksyl-, heptyl-, isoheptyl- eller 1,1-dietylpropylgruppe. Z_1 og Z_2 betyr som alkylgrupper metyl- eller etylgrupper og som alkoksygrupper metoksy- eller etoksygrupper.

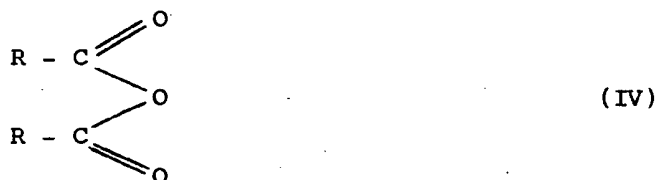
For fremstilling ifølge oppfinnelsen av forbindelser med den generelle formel I omsetter man en forbindelse med den generelle formel II,



hvor X, Y_1 , Y_2 , Z_1 og Z_2 har den under formel I angitte betydning, med et karboksylsyrehalogenid med den generelle formel III,



eller med et karboksylsyreanhydrid med den generelle formel IV,



hvor R har den under formel I angitte betydning, og
Q betyr halogen,
ifølge Friedel-Crafts og overfører, hvis ønsket, reaksjonspro-
duktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

Som halogen er Q fortrinnsvis klor eller brom. Egnede katalysa-
torer for omsetningen ifølge Friedel-Crafts er f.eks. spesielt
aluminiumklorid og tinn-(IV)-klorid, videre sinkklorid, konsen-
trert svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre eller pyrofosfor-
syre. De nevnte syrer anvendes fortrinnsvis når acyleringsmid-
let er et karboksylsyreanhydrid. Omsetningen foretas fortrinns-
vis i et oppløsningsmiddel. Man kan som oppløsningsmiddel an-
vende f.eks. alifatiske eller cykloalifatiske hydrokarboner, som
heptan eller cykloheksan, nitrohydrokarboner, som nitrometan,
nitrocykloheksan eller nitrobenzen, eller halogenhydrokarboner,
som karbontetraklorid, etylenklorid, metylenklorid, o-diklor-
benzen og videre svovelkarbon.

Som utgangsstoffer med den generelle formel II egner seg f.eks.
forbindelser hvor X betyr oksygen, og hvis rester Y_1 , Y_2 , Z_1 og Z_2
stemmer overens med de som er oppregnet i tilknytning til formel I.
Av denne type av forbindelser er f.eks. 2,3-dihydro-benzofuran-
2-karboksylsyre [sml. R. Fittig og G. Ebert, Ann.Chem. 216,
116 (1883)] og 2,3-dihydro-6-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre
[sml. W. Will og P. Beck, Chem.Ber. 19, 1783 (1886)] kjent.
Ytterligere forbindelser fra denne rekken kan f.eks. fremstilles
ved å gå ut fra substituerte 2-allyl-fenoler som følger: Man
oksyderer de substituerte 2-allylfenoler med pereddiksyre til
tilsvarende 2-(2,3-epoksy-propyl)-fenoler og omleirer disse ved
oppvarmning til tilsvarende 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-benzo-
furaner, hvilke man oksyderer med kaliumpermanganat til tilsva-
rende 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksylsyrer. F.eks. fremstilles
2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksylsyre ved å gå ut fra
2-allyl-5-klorfenol via mellomproduktene 2-(2,3-epoksy-propyl)-
5-klorfenol og 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-6-klor-benzofuran
etter denne fremgangsmåte. Videre kan også forbindelser med den
generelle formel II oppnås, når man eventuelt reduserer substitu-
erte benzofuran-2-karboksylsyrer f.eks. med natriumamalgam til

tilsvarende 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksylsyre. F.eks. fremstilles 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre ved å gå ut fra 6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1955)] etter denne fremgangsmåte. Utgangsstoffer med den generelle formel II med et svovelatom som X lar seg fremstille på analog måte ved reduksjon av tilsvarende substituerte benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre med natriumamalgam. Av de hertil nødvendige benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre er noen, som f.eks. 6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre [sml. Y. Matsuki, T. Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86, 99 - 102 (1965)] kjent og ytterligere fremstillbare analogt de kjente, f.eks. ved karboksylering av tilsvarende substituerte benzo[b]tiofener. Videre oppnår man substituerte benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre ved kondensasjon av tilsvarende definisjonen for Z_1 og Z_2 substituerte o-halogenbenzaldehyder til tilsvarende substituerte 5-(o-halogenbenzyliden)-rhodaniner og koking av de sistnevnte med natronlut og, om nødvendig, etterfølgende oppvarming med natriummetylat i dietylenglykol til 150 - 160°C [sml. M. D. Castle, R. G. Plevy og Y. C. Tatlow, J. Chem. Soc. 1968, 1225 - 1227].

De nye forbindelser med den generelle formel I og deres salter administreres peroralt, rektalt eller parenteralt. Til salt-dannelse kan uorganiske eller organiske baser, som f.eks. alkali- eller jordalkalimetallhydroksyder, karbonater eller bikarbonater, trietanolamin eller cholin anvendes. De daglige doser av de frie baser eller farmasøytisk aksepterbare salter av de samme beveger seg mellom 1 - 20 mg/kg p.o. for varmblodige dyr. Egnede doseenhetsformer, som dragøer, kapsler, tabletter, suppositorier eller ampuller, inneholder fortrinnsvis 25 - 250 mg av et aktivstoff av formel I eller av et farmasøytisk aksepterbart salt av det samme.

De etterfølgende eksempler redegjør for fremstilling av de nye forbindelser med den generelle formel I. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 1

a) 25,2 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre oppslemmes med 135 ml nitrobenzen og i løpet av 30 minutter tilsettes porsjonsvis under røring og avkjøling 69,5 g aluminiumklorid, slik at temperaturen ikke stiger over 10° . Ved den samme temperatur tildrypper man i løpet av 30 minutter 22,3 g butyrylchlorid. Deretter vidererøres reaksjonsblandingen i 5 timer i isbad, står til henstand i 16 timer ved værelsetemperatur, oppvarmes ennå i 1 time ved 40° og helles på 500,0 g is. Man tilfører den erholdte suspensjon 50 ml konsentrert saltsyre. Etter at aluminiumkloridkomplekset har spaltet seg, ekstraheres reaksjonsblandingen tre ganger hver gang med 150 ml eter. Man tørker eterekstraktet over natriumsulfat og inndamper det. Resten oppslemmes i heksan, omrystes, skilles igjen fra heksan og omkrystalliseres fra benzen. Den erholdte 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved $140 - 141^{\circ}$.

Utgangsforbindelsen etter a) fremstilles som følger:

b) 35,0 g 6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre [sml. K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1915)] oppløses i 500 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og oppløsningen avkjøles i isbad til 5° . Man tilsetter 500,0 g 5 %'ig natriumamalgam, fjerner reaksjonsblandingen etter 2 timer fra isbadet og lar den stå i 24 timer ved 20° . Deretter skilles oppløsningen fra kvikksølv, fölteres og filtratet innstilles på pH 1 med konsentrert saltsyre. Det utfelte bunnfall filtreres fra, vaskes med 300 ml vann og tørkes. Den erholdte 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 157° og etter omkrystallisasjon fra metanol-vann ved 158° .

EKSEMPEL 2

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-7-klor-benzofuran-2-karboksytsyre med butyrylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-7-klor-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 161° (fra benzen).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-7-klor-benzofuran-2-karboksylsyre, fremstiller man som følger:

b) 112,0 g 2-allyl-6-klor-fenol [sml. D.S. Tarbell og J.W. Wilson, J.Am.Chem.Soc. 64, 1066 (1942)] tilsettes under røring i løpet av 30 minutter til en omhyggelig avkjølt blanding av 6,5 g vannfritt natriumacetat og 160,0 g 40 %'ig pereddiksyre. Reaksjonstemperaturen bør ikke i løpet av 24 timer overstige 15 - 20°. Deretter tilsetter man et overskudd av vandig, mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Den eteriske oppløsning vaskes med mettet, vandig natriumhydrogenkarbonat-, natriumklorid- og jern-(II)-sulfatoppløsning, slik at det hele overskudd av pereddiksyre spaltes. (Man påviser den overskytende pereddiksyre med kaliumjodid i vann). Deretter tørkes eteroppløsningen over natriumsulfat og inndampes. Man oppvarmer resten, det rå 6-klor-2-(2,3-epoksy-propyl)-fenol, i 20 minutter til 110° og destillerer reaksjonsblandingen under høyvakuum. Det erholdte 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-7-klor-benzofuran kokker ved 101 - 108°/0,02 Torr.

c) 15,0 g 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-7-klor-benzofuran oppslemmes i 120 ml 4-n natronlut ved kraftig rysting og avkjøles til 5°. Deretter tilsetter man på en gang en oppløsning av 72,0 g kaliumpermanganat i 1,3 liter vann til suspensjonen og ryster den energisk under avkjøling, slik at temperaturen ikke stiger over 25°. Etter at reaksjonsblandingen er avfarget, filtrerer man fra mangandioksyd og ettervasker dette med 300 ml varmt vann. Den avkjølte oppløsning innstilles på pH 1 med konsentrert saltsyre og ekstraheres så tre ganger hver gang med 500 ml eter. Man tørker eteroppløsningen over natriumsulfat og inndamper den. Resten omkrystalliseres fra karbontetraklorid-benzen, hvorefter 2,3-dihydro-7-klor-benzofuran-2-karboksylsyre smelter ved 145 - 146°.

EKSEMPEL 3

Analogt eksempel 1a) oppnår man ved å gå ut fra butyrylklorid i nærvær av aluminiumklorid i nitrobenzen følgende sluttprodukter:

- a) fra 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksytsyre [sml. R. Fittig og G. Ebert, Ann.Chem. 216, 166 (1883)] 2,3-dihydro-5-butyryl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 133° (fra eddiksyreetyler), og
- b) fra 2,3-dihydro-6-metoksy-benzofuran-2-karboksytsyre [sml. W. Will og P. Beck, Chem.Ber. 19, 1783 (1886)] 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metoksy-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 170° (fra toluen-eddiksyreetyler).

EKSEMPEL 4

- a) Analogt eksempel 1a) fremstilles fra 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksytsyren med butyrylchlorid i nærvær av aluminiumchlorid i nitrobenzen 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 110° (fra benzen).

Utgangsstoffet, 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksytsyre, opnår man som følger:

- b) Analogt eksempel 2b) overføres blandingen av 2-allyl-3-klor-fenol og 2-allyl-5-klor-fenol [sml. W.N. White, C.D. Slater, J.Org.Chem. 26, 3631 (1961)] til blandingen av 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-4-klor-benzofuran og 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-6-klor-benzofuran, som destillerer ved $95 - 115^{\circ}/0,02$ Torr. Man skiller destillatet ved elueringskromatografi over silisium-gel med eddiksyreetyler-benzen (3:100) som elueringsmiddel.

Det isolerte 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-6-klor-benzofuran overføres så analogt eksempel 2c) med kaliumpermanganat til 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 163° (fra benzen).

EKSEMPEL 5

Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med propionylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumchlorid til 2,3-dihydro-5-propionyl-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 125° (fra cykloheksan-eddikester).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre, fremstilles som i eksempel 1b).

EKSEMPEL 6

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-7-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre med butyrylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-7-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 118° (fra benzen).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-7-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre, fremstilles på følgende måte:

b) Analogt eksempel 1b) oppløses 7-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. nederlandsk patent 6.500.340, C.A. 64 3485a] i vandig natriumhydrogenkarbonat og reduseres med natriumamalgam til 2,3-dihydro-7-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 123° (fra benzen).

EKSEMPEL 7

Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyren med valeroylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-valeroyl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 137° (fra cykloheksan-eddikester).

Utgangsforbindelsen fremstilles som i eksempel 1b).

EKSEMPEL 8

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylsyre med butyrylchlorid i nærvær av aluminiumklorid og i nitrobenzen til 2,3-dihydro-5-butyryl-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 148° (fra eddikester).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylsyre, fremstilles som følger:

b) 45,0 g 2,3-dimetyl-fenol og 50,0 g eplesyre pulveriseres og blandes godt; blandingen tilsettes 100 ml konsentrert svovelsyre og oppvarmes langsomt under røring, slik at reaksjonstemperaturen

etter 30 minutter utgjør 130° . Man holder oppløsningen ytterligere i 30 minutter ved denne temperatur, heller den så på 1 kg is og rører den dannede suspensjon i 30 minutter. De utfelte krystaller nedsjies fra og omkrystalliseres fra etanol. Man oppnår 7,8-dimetyl-kumarin med smp. $128 - 130^{\circ}$.

c) 34,8 g av det under b) erholdte 7,8-dimetyl-kumarin oppløses i 60 ml kloroform. Man drypper til denne oppløsning under røring og leilighetsvis avkjøling med is en oppløsning av 32,5 g brom i 20 ml kloroform, slik at reaksjonstemperaturen utgjør $20 - 25^{\circ}$. Blandingen røres videre i 20 minutter ved værelsetemperatur og avdampes fullstendig kloroformen i vakuum. Man tilsetter resten porsjonsvis til en oppslemming av 90,0 g kaliumhydroksyd i 300 ml etanol og holder reaksjonstemperaturen ved isavkjøling mellom 30° og 40° . Blandingen røres så i 30 minutter ved 40° og i 30 minutter ved 80° og helles deretter på 2 liter isvann. Den vandige, alkaliske oppløsning vaskes to ganger hver gang med 400 ml eter og innstilles på pH 2 - 3 med konsentrert saltsyre. Man rører den erholdte suspensjon i en 1/2 time ved værelsetemperatur. De utfelte krystaller nedsjies fra og omkrystalliseres fra etanol. Man oppnår 6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre med smp. $237 - 239^{\circ}$.

d) Analogt eksempel 1b) oppløses 6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyren i vandig natriumhydrogenkarbonat og reduseres med natriumamalgam til 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 182° (fra etanol).

EKSEMPEL 9

Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med 2-etylbutyrylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-(2-etylbutyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 104° (fra heksan). Utgangsforbindelsen fremstilles som i eksempel 1b).

EKSEMPEL 10

Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-3,6-dimetyl-benzofuran-karboksytsyre [sml. Fries, Finkewirth A. 362 52] med butyryl-

klorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-3,6-dimetyl-5-butyryl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 98 - 100° (fra benzen).

EKSEMPEL 11

Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med isovaleroylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-isovaleroyl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 132° (fra benzen).

Utgangsforbindelsen fremstilles som i eksempel 1b).

EKSEMPEL 12

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med heksanoylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-heksanoyl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 137° (fra cykloheksan-eddikester).

Utgangsforbindelsen fremstilles som i eksempel 1b).

b) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med oktanoylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-oktanoyl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 136° (fra benzen).

Utgangsforbindelsen fremstilles som i eksempel 1b).

EKSEMPEL 13

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-etyl-benzofuran-2-karboksylsyre med butyrylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-etyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 88° (fra karbontetraklorid).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6-etyl-benzofuran-2-karboksylsyre, fremstiller man som følger:

b) 50,0 g m-etylphenol, 55,0 g eplesyre og 100 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes under røring langsomt til 130° og røres

videre i 20 minutter ved denne temperatur. Deretter helles reaksjonsblandingen på 2 kg is og ekstraheres med hver 500 ml eter. Eterekstraktet vaskes med 200 ml vann og med 200 ml konsentrert vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Resten, det rå 7-etyl-kumarin, anvendes som råprodukt.

c) 30,4 g 7-etyl-kumarin oppløses i 40 ml kloroform og tilsettes under røring dråpevis 29,0 g brom i 20 ml kloroform. Man holder temperaturen i reaksjonsblandingen ved leilighetsvis avkjøling med et isbad mellom 20° og 25°. Deretter røres reaksjonsblandingen videre i 20 minutter ved værelsetemperatur og inndampes i vannstrålevakuum ved 50°. Man fører resten porsjonsvis i en oppløsning av 80,0 g kaliumhydroksyd i 160 ml etanol, som er oppvarmet til 30° og holder reaksjonstemperaturen på 30 - 40° idet man avkjøler. Deretter røres reaksjonsblandingen i 30 minutter ved værelsetemperatur og i 30 minutter ved 80° og helles på 1 liter isvann. Man vasker den vandige, alkaliske oppløsning to ganger hver gang med 300 ml eter, ansyrer den med konsentrert saltsyre til pH 2 - 3 og suger fra det utfelte råprodukt. Råproduktet omkrystalliseres fra etanol og tørkes i vakuum ved 80°, hvorefter den erholdte 6-etyl-5-butyryl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 152 - 154°.

d) Analogt eksempel lb) oppløses 6-etyl-benzofuran-2-karboksytsyre i vandig natriumhydrogenkarbonat og reduseres med natriumamalgan til 2,3-dihydro-6-etyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 126° (fra benzen).

EKSEMPEL 14

a) Analogt eksempel la) acyleres 2,3-dihydro-6-fluor-benzofuran-2-karboksytsyre med butyrylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-fluor-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 144° (fra cykloheksan-eddikester).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6-fluor-benzofuran-2-karboksytsyre, fremstiller man som følger:

b) 3,5 g p-fluor-salicylaldehyd [sml. Hodgson, Niscon, Chem. Soc. 1635 (1929)] oppvarmes med 3,5 g kaliumkarbonat i 20 ml metyletylketon under tilbaketilbake. Deretter tildryppes i 15 minutter 7 g brommalonsyre-dietylster. Blandingen kokes i 8 timer under tilbaketilbake og står så til henstand en natt. Metyletylketonet avdampes så, resten tilsettes 30 ml etanol, 3,2 ml vann og 4 g kaliumhydroksyd og kokes igjen i 8 timer under tilbaketilbake. Oppløsningen inndampes til en tredjedel av volumet, fortynnes med vann inntil man oppnår en klar oppløsning. Denne oppløsning vaskes med eter og innstilles kongosur med fortynnet svovelsyre. Den utfelte 6-fluor-benzofuran-2-karboksylsyre filtreres fra, tørkes og omkrystalliseres fra benzen, smp. 263°.

e) Analogt eksempel lb) oppløses 6-fluor-benzofuran-2-karboksylsyre i vandig natriumhydrogenkarbonat og reduseres med natriumamalgam til 2,3-dihydro-6-fluor-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 142° (fra benzen).

EKSEMPEL 15

a) Analogt eksempel la) acyleres 2,3-dihydro-6-klor-7-metylbenzofuran-2-karboksylsyre med butyrylklorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-7-metylbenzofuran-2-karboksylsyre med smp. 151° (renset ved søylekromatografi over silisiumgel og med en blanding av benzen/eddikester/eddiksyre med følgende proporsjoner 90:5:5 og endelig omkrystallisert i cykloheksan).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6-klor-7-metylbenzofuran-2-karboksylsyre, fremstilles som følger:

b) 30 g 2-hydroksy-6-klor-toluen [sml. Ullmann, Panchaud A. 350, 112], 28,6 g eplesyre og 57 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes under røring i løpet av 8 timer til 90 til 100° eller inntil ingen gassutvikling mer fastslås. Blandingen helles så på is, ekstraheres med eter. Den eteriske oppløsning konsentreres og resten omkrystalliseres i etanol. Det oppnås nå fattede krystaller av 7-klor-8-metyl-kumarin.

c) 17,2 g 7-klor-8-metyl-kumarin suspenderes i 35 ml kloroform og tildryppes ved 25° 4,7 ml brom i 10 ml kloroform i 20 minutter. Det røres videre ennå 1/2 time og konsentreres så i vakuum. Den tilbakeblivende olje tildryppes til en oppløsning av 39,5 g kaliumhydroksyd i 120 ml etanol under røring, slik at temperaturen ikke stiger over 40°. Det røres videre i 30 minutter ved 25° og så ennå i 30 minutter ved 80°. Man heller grøten på is. Den erholdte oppløsning innstilles på pH 7 med svovelsyre (4-n), vaskes med eter, innstilles så kongosur og trekkes ut med eter. Den eteriske oppløsning konsentreres og 6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre omkrystalliseres fra cykloheksan-eddik-ester, smp. 225°.

d) Analogt eksempel 1b) reduseres 6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre i vandig natriumhydrogenkarbonat med natriumamalgam til 2,3-dihydro-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 133° (fra cykloheksan-eddikester).

EKSEMPEL 16

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre med butyrylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumchlorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre med smp. 122° (fra karbon-tetraklorid).

Utgangsforbindelsen, 2,3-dihydro-6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre, fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 1b) reduseres 6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre [sml. Yasuo Matsuki, Tatsuo Kanda, Nippon Kogaku Zasshi 86, 99 - 102 (1965)] i vandig natriumhydrogenkarbonat med natriumamalgam til 2,3-dihydro-6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre med smp. 158° (fra cykloheksan).

EKSEMPEL 17

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre med butyrylchlorid i nitrobenzen i nærvær av aluminiumchlorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-benzo[b]tio-

fen-2-karboksytsyre med smp. 155° (fra nitrometan).

Utgangssyren fremstilles som følger:

b) En blanding av 96 g rhodanin, 169 g vannfritt natriumacetat og 450 ml iseddik oppvarmes til 10° . Til den dannede oppløsning lar man tilføre 126 g 2,4-diklorbenzaldehyd, oppløst i 225 ml iseddik. Det dannes en gröt, som koker i 30 minutter under tilbakelöp. Den varme blanding helles så i 6 liter isvann. Det utfelte 2-tio-[5-(2,4-diklorbenzyliden)-rhodanin] nutsjes fra og utvaskes med vann.

c) Denne rå substans oppløses i 2 liter 5 % vandig natriumhydroksyd ved oppvarming og avkjöles så igjen, idet spor av 2,4-diklorbenzaldehyd utfelles, som filtreres fra. Til oppløsningen tilsetter man raskt overskytende konsentrert saltsyre, avkjöler igjen og filtrerer den utfelte 2,4-diklor- α -merkaptokanelsyre fra. Denne syre opptas i eter, deretter tørker man denne oppløsning med natriumsulfat og inndamper den.

d) Resten oppvarmes med 1350 ml dietylenglykol og 117 g natriummetylat til $150 - 160^{\circ}$ (innetemperatur) og rører en 1/2 time ved denne temperatur. Derved avdestilleres metanol. Deretter helles blandingen på 5 liter is og innstilles kongosur med saltsyre. 6-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre utfelles, filtreres fra og omkrystalliseres fra dioksan-eddikester, smp. 283° .

6-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyren reduseres analogt eksempel 1b) til 2,3-dihydro-6-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. $196 - 198^{\circ}$.

EKSEMPEL 18

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-4-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med butyrylklorid til 2,3-diklor-4-klor-5-butyryl-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. 178° (fra metanol).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 17b) fremstilles fra 2,6-diklor-benzaldehyd- og rhodanin i nærvær av natriumacetat og iseddik 2-tiokso-5-(2,6-diklorbenzyliden)-4-tiazolidinon.

c) Produktet fra b) behandles så analogt eksempel 17c), idet man imidlertid når ved 10 timers koking under tilbakelöp i et trinn til 4-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. 257 - 259° (fra etanol).

Denne syre reduseres analogt eksempel 1b) til 2,3-dihydro-5-klor-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. 158 - 160° (fra benzen).

EKSEMPEL 19

a) Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-6-etoksy-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyren med butyrylklorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-etoksy-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. 144° (fra benzen).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) 389 g 6-etoksy-benzo[b]tiofen-3(2H)-on suspenderes i 1750 ml isopropanol og oppvarmes til 35°. Deretter tilsettes 76 g natriumborhydrid og blandingen står til henstand i ca. 15 timer. Etter fortynning med 1500 ml vann utrystes opplösningen med eter. Ved inndampning av eterekstraktet blir 400 g violette krystaller tilbake, som rives med 700 g polyfosforsyre i 1 time. Etter tilsetning av overskytende is ekstraheres blandingen med eter, ekstraktet inndampes og destilleres så, idet man oppnår 6-etoksy-benzo[b]tiofen med kp. 120°/0,1 Torr.

c) Under nitrogen fortynnes 320 g av en 20 %'ig suspensjon av butyllitium i heksan med 1000 ml eter og avkjöles til -15 til -20°. Deretter opplöses 108 g 6-etoksy-benzo[b]tiofen i 800 ml eter, tildryppes under röring i löpet av en 1/2 time. Den erholdte blanding helles på 4000 g i 2000 ml eter oppslemmet fast karbondioksyd (törris). Etter langsom oppvarmning til værelsetemperatur innstilles kongosur med konsentrert saltsyre og ekstraheres med eter. Eteropplösningen inndampes, idet 6-etoksy-

benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre blir tilbake med smp. 208 - 211°, (fra etanol).

d) 6-etoksy-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyren reduseres analogt eksempel lb) til 2,3-dihydro-6-etoksy-benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre med smp. 118 - 119°.

EKSEMPEL 20

12,6 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre oppslemmes med 70 ml nitrobenzen og tilsettes i løpet av 30 minutter under røring og avkjøling porsjonsvis 35 g aluminiumklorid, slik at temperaturen ikke stiger over 10°. Ved den samme temperatur tildrypper man i løpet av 30 minutter 16 g butyrylbromid.

Deretter røres reaksjonsblandingen videre i 5 timer i isbad, står til henstand i 16 timer ved værelsetemperatur, oppvarmes ennå i 1 time til 40° og helles på 500,0 g is. Man tilsetter til den erholdte suspensjon 50 ml konsentrert saltsyre. Etter at aluminiumkloridkomplekset har spaltet seg, ekstraheres reaksjonsblandingen tre ganger hver gang med 150 ml eter. Man tørker eterekstraktet over natriumsulfat og inndamper det. Resten oppslemmes i heksan, omrystes, skilles igjen fra heksan og omkrystalliseres fra benzen. Den erholdte 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 140 - 141°.

EKSEMPEL 21

12,6 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre oppslemmes med 70 ml nitrobenzen og tilsettes i løpet av 30 minutter under røring og avkjøling porsjonsvis 35 g aluminiumklorid, slik at temperaturen ikke stiger over 10°. Ved den samme temperatur tildrypper man i løpet av 30 minutter 16,5 g smørsyreanhydrid.

Deretter røres reaksjonsblandingen videre i 5 timer i isbad, står til henstand i 16 timer ved værelsetemperatur, oppvarmes ennå i 1 time til 40° og helles på 500,0 g is. Man tilsettes til den erholdte suspensjon 50 ml konsentrert saltsyre. Etter at aluminiumkloridkomplekset har spaltet seg, ekstraheres reaksjonsblandingen tre ganger hver gang med 150 ml eter. Man tørker

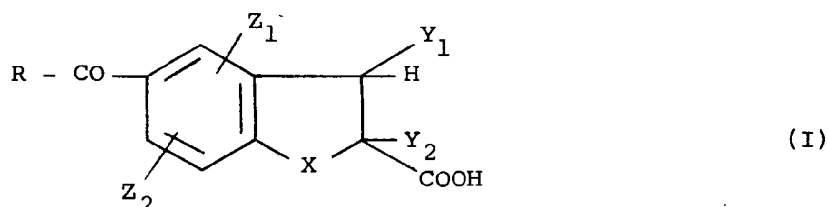
eterekstraktet over natriumsulfat og inndamper det. Resten oppslømmes i heksan, omrystes, skilles igjen fra heksan og omkrystalliseres fra benzen. Den erholdte 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre smelter ved 140 - 141°.

EKSEMPEL 22

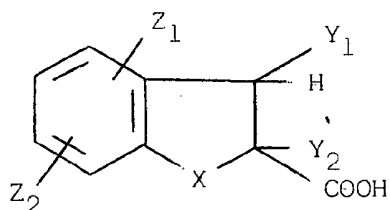
Analogt eksempel 1a) acyleres 2,3-dihydro-2,3-dimetyl-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. Russell Gaertner, J. Am. Chem. Soc., 74, 5319 (1952)] med smørsyreklorid i nitrobenzen, i nærvær av aluminiumklorid til 2,3-dihydro-2,3-dimetyl-5-butyryl-benzofuran-2-karboksylsyre. Smp. 110 - 113°.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk virksomme, heterocykliske karboksylsyrer med den generelle formel I,

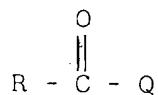


hvor R betyr en alkylgruppe med 2 - 7 karbonatomer,
 X oksygen eller svovel,
 Y₁ hydrogen, en metyl- eller metoksygruppe,
 Y₂ hydrogen eller en metylgruppe og
 Z₁ og Z₂ hydrogen, fluor, klor, brom, alkyl- eller
 alkoksygrupper med hver høyst 2 karbonatomer,
 og deres salter med uorganiske eller organiske baser,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse med den generelle formel II,

122753

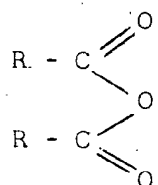
(II)

hvor X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning,
med et karboksylsyrehalogenid med den generelle formel III,



(III)

eller med et karboksylsyreanhydrid med den generelle formel IV,



(IV)

hvor R har den under formel I angitte betydning, og
Q betyr halogen,
ifølge Friedel-Crafts og overfører, hvis ønsket, reaksjonspro-
duktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

Anførte publikasjoner:
Norsk utl.skrift nr. 117.923 (12q-24), 117.983 (12q-26)
Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 2864/68