

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145778 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4361/69 (51) Int.Cl.³ C 07 C 59/68
(22) Indleveringsdag 14. aug. 1969 C 07 C 69/736
(24) Løbedag 14. aug. 1969 C 07 C 83/10
(41) Alm. tilgængelig 16. feb. 1970 C 07 C 103/00
(44) Fremlagt 28. feb. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 15. aug. 1968, 752800, US 15. aug. 1968, 752801, US
28. maj 1969, 828756, US
(71) Ansøger ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, US.
(72) Opfinder Winston Stanley Marshall, US.
(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-phenoxyphenylalkansyre-derivater.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3-phenoxyphenylalkansyre-derivater med den i kravets indledning anførte almene formel I, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Mange mennesker og dyr vides at lide af forskellige rheumatiske lidelser, der medfører betændelser, opsvulmning, ømhed, nedsat mobilitet, smerte og feber. Der findes en række tilgængelige anti-inflammatoriske midler, som har vist sig at være effektive ved den symptomatiske behandling af lidelser såsom rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis og osteoarthritis i hoften, men disse midler har et antal uønskede bivirkninger.

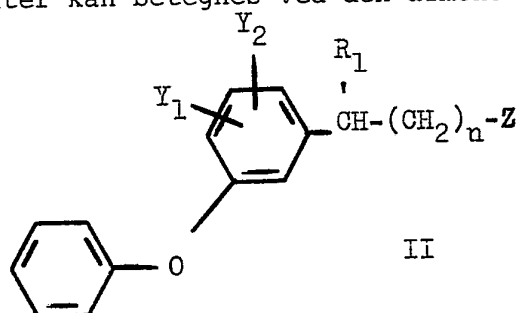
UK 145778 B

Fra USA patentskrift nr. 3 385 886 kendes et antal beslægtede forbindelser med antiinflammatorisk virkning. Der omtales udelukkende para-substituerede forbindelser, mens nærværende opfindelse omhandler meta-substituerede forbindelser.

Ved sammenligning imellem et antal af de omhandlede forbindelser med usubstitueret p-phenoxyphenyleddikesyre samt med kendte para-substituerede syrer og visse ortho-substituerede syrer har det vist sig, at de omhandlede forbindelser er lige så aktive som de fra ovennævnte USA patentskrift kendte forbindelser, men bevirker en væsentligt mindre irritation af mavesækken.

Den foreliggende opfindelse omhandler således en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte forbindelser, som er udmærkede antiinflammatoriske midler, og som udover deres antiinflammatoriske virkning udøver en mild, aspirinlignende analgetisk og antipyretisk virkning.

De omhandlede 3-phenoxyphenylalkansyrer og deres farmaceutisk acceptable derivater kan betegnes ved den almene formel II:



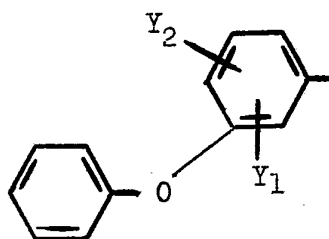
hvor de anvendte symboler har den i kravets indledning angivne betydning.

Forbindelserne med den almene formel I er udmærkede antiinflammatoriske midler, og mange af dem har en ED₅₀ på 0,9-5,0 mg/kg ved erythema-blokeringsprøven. De omhandlede forbindelser er nyttige ved behandlingen af inflammatoriske sygdomme hos pattedyr. Udover deres antiinflammatoriske virkning har forbindelserne som nævnt en mild analgetisk og antipyretisk virkning. De kan anvendes i terapeutiske blandinger, der som aktiv ingrediens inde-

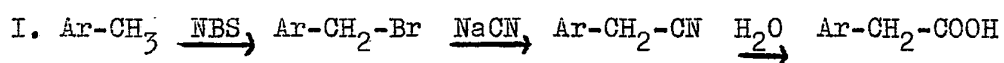
holder en eller flere af forbindelserne med formel I sammen med et farmaceutisk acceptabelt diluens eller bærestof. Forbindelserne indgives i reglen i pattedyr i doser på 0,2-50,0 mg/kg legemsvægt daglig, enten i en eller i flere doser i løbet af 24 timer. Det er underforstået, at såvel den d- som den l-isomere af α -alkyl-forbindelserne er omfattet af opfindelsen. Således kan f.eks. α -alkylsyrerne spaltes i deres d- og l-isomere ved velkendte metoder, og de to isomere har vist sig at have i det væsentlige identisk virkning. Man kan således anvende såvel den racemiske blanding som den d- og l-isomere ved behandlingen af betændelse, smerte og feber hos pattedyr.

Nogle af de omhandlede forbindelser, især sådanne, hvori Y_1 og Y_2 betegner hydrogen, n er 0, R_1 er hydrogen, methyl eller ethyl og Z er COOH, eller salte deraf, har overraskende nok vist sig at forhøje den analgetiske virkning af visse analgetiske midler, såsom estrene af 1,2-diphenyl-2-hydroxy-3-methyl-(substitueret 4-amino)butaner, især α -d-propoxyphen (identificeret kemisk som α -d-1,2-diphenyl-2-propionoxy-3-methyl-4-dimethylaminobutan) samt visse narkotiske analgetiske midler såsom morfin og codein, når de indgives i forbindelse hermed. Forhøjelsen af den analgetiske virkning forekommer, når ca. 1 vægtedel af forbindelsen, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen indgives i det væsentlige samtidig med eller fra 1 time før til 1 time efter indgivelsen af 0,005-20 vægtdele af det analgetiske middel. Generelt kan man sige, at man for at opnå en større analgetisk virkning må indgive 0,5-50 mg/kg af en af forbindelserne, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen sammen med den sædvanlige terapeutiske dosis af det analgetiske middel.

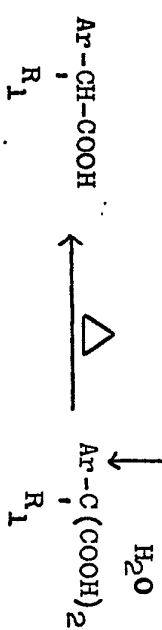
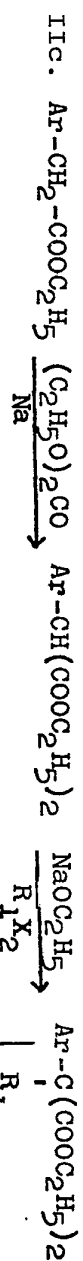
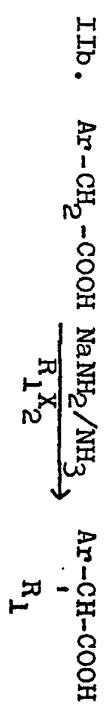
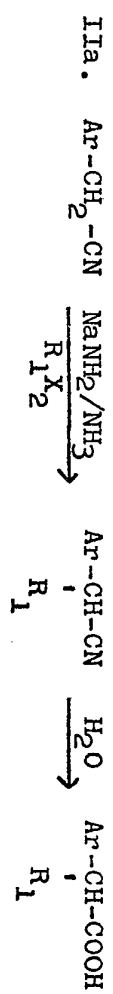
De omhandlede forbindelser fremstilles ved i sig selv kendte fremgangsmåder til fremstilling af phenyleddikesyrer, phenylpropionsyrer og derivater deraf, hvilke fremgangsmåder er illustreret nedenfor. I det følgende har R^1 - R^3 den samme betydning som i kravets indledning og "Ar" betegner den i formel I angivne gruppe:



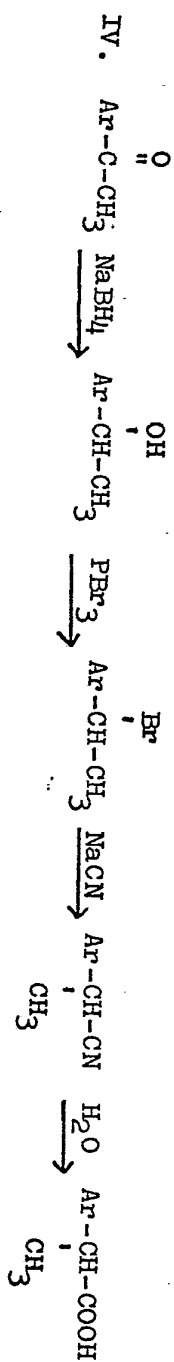
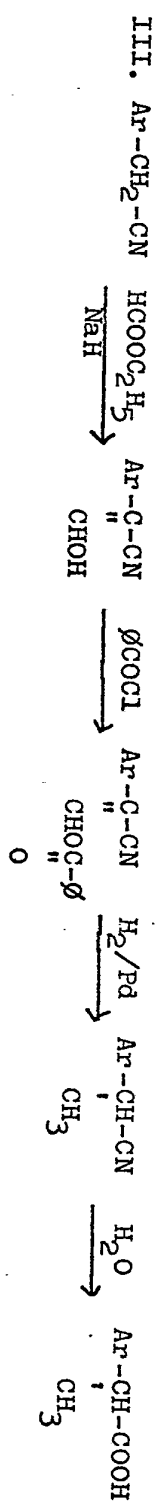
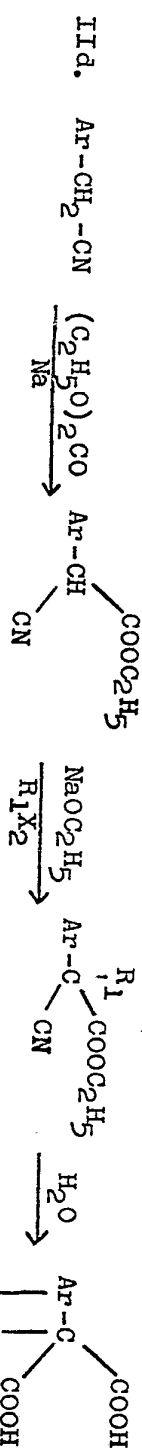
A. Syrer

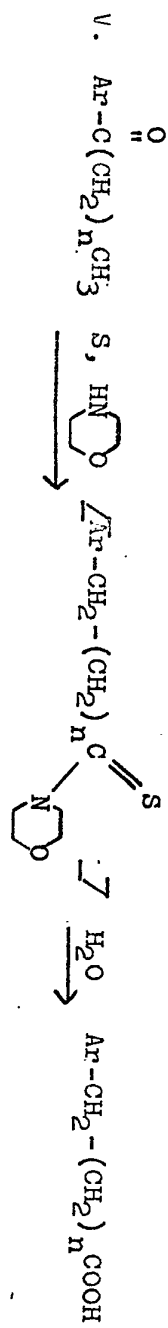


Methylgruppen i en passende methyldiarylether halogeneres ved omsætning med N-bromsuccinimid (NBS), N-chlorsuccinimid, sulforylchlorid eller et lignende halogeneringsmiddel, ved anvendelse af en passende katalysator, såsom benzoylperoxid eller azo-bis-iso-butyronitril i et inert opløsningsmiddel såsom carbontetrachlorid eller et andet halogeneret carbonhydrid. Den resulterende halogenmethyldiarylether omsættes med natrium- eller kaliumcyanid, fortrinsvis i en dimethylsulfoxidopløsning. Den således opnåede nitril hydrolyseres til den korresponderende carboxylsyre ved behandling med enten sure eller basiske reagenser på kendt måde.

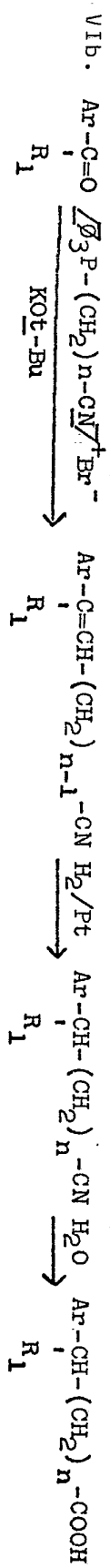
B. α -alkylsyrer

B. α-alkylsyrer (fortsat)



B. α-alkylsyrier (fortsat)

7



Den ifølge reaktionsskema I fremstillede nitril kan som vist ovenfor alkyleres med et alifatisk halogenid eller tosylat (R_1X_2) i flydende ammoniak i nærværelse af natriumamid under dannelse af en α -alifatisk substitueret nitril. Den alkylerede nitril hydrolyseres under dannelse af den korresponderende carboxylsyre (reaktionssekvens IIa). På lignende måde kan man alkylere en aryleddikesyre i α -stillingen i forhold til carboxylgruppen, som vist i reaktionssekvens IIb.

Ved en anden fremgangsmåde, som vist i IIc og IId kan man konvertere en arylacetatester, såsom ethylesteren, eller en arylacetoneitril til den korresponderende malonester eller cyanoeddikesyreester ved indvirkning af metallisk natrium og diethylcarbonat. Ethvert af disse derivater kan derpå alkyleres. En sådan alkylering udføres i reglen ved at omsætte malonesteren eller cyanoeddikesyreesteren med stærk base, såsom natriumethoxid, natriummethoxid, kalium-tert-butoxid eller natriumhydrid, hvorved der dannes en carbanion ved α -carbonatomet. En påfølgende behandling af carbanion-mellemproduktet med et alkyleringsmiddel, såsom et alkylhalogenid eller -tosylat (R_1X_2) giver det korresponderende α -alkylmalonester- eller cyanoeddikesyreesterderivat. Hvert af disse kan hydrolyseres til en korresponderende α -alkylarylmalonsyre, som derpå decarboxyleres på kendt måde, hvorved man får den ønskede α -alkylaryleddikesyre.

En nitril, der er fremstillet ifølge reaktionssekvens I, kan om ønsket methyleres på følgende måde (III): Nitrilen kondenseres med ethylformiat i basisk medium, f.eks. i nærværelse af natriumhydrid eller natriumethoxid i et inert carbonhydridopløsningsmiddel, såsom benzen. Det resulterende hydroxymethylenderivat benzoyleteres ved indvirkning af enten benzoesyreanhydrid eller benzoylchlorid og pyridin og benzoesyreesteren hydrogeneres derpå i nærværelse af en ædelmetalkatalysator under dannelse af den ønskede α -methylarylacetonitril, som derpå hydrolyseres som ovenfor.

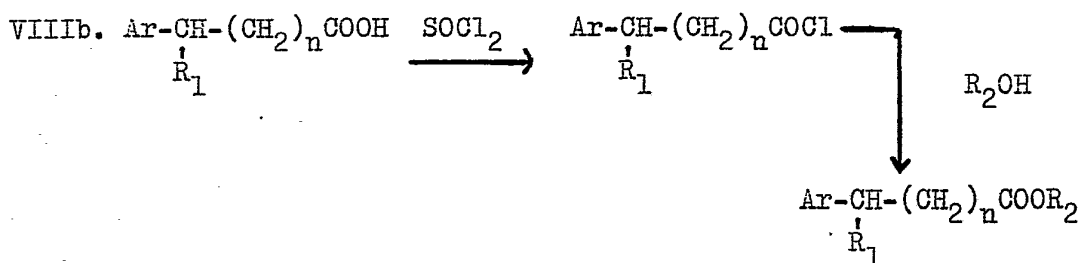
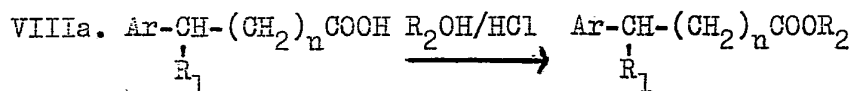
Eventuelt kan den ønskede α -methylarylacetonitril fremstilles ved følgende reaktionsserier (IV): Aryloxyacetophenon

(fremstillet ved en Ullman-ethersyntese) reduceres enten med hydrogen i nærværelse af en ædelmetalkatalysator eller med et metalhydrid, såsom lithiumaluminiumhydrid, lithium- eller natriumborhydrid, til den korresponderende carbinol. Omdannelse af denne carbinol til det korresponderende bromid kan udføres ved behandling af carbinolen med phosphortribromid, fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel såsom chloroform, benzen eller carbontetrachlorid. Det således opnåede bromid omsættes med natriumcyanid, fortrinsvis i en dimethylsulfoxidopløsning under dannelse af en nitril, som derpå hydrolyseres som ovenfor til den ønskede carboxylsyre.

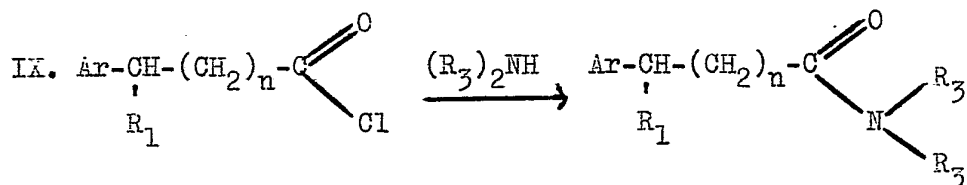
De således opnåede α -alkylsyrer kan spaltes i deres d- og l-isomere på kendt måde.

De ønskede phenoxyphenylalkansyrer kan også fremstilles ved Willgerodt reaktionen (V). Ved denne reaktion ophedes en passende phenoxyphenylalkylketon med morpholin og svovl, og det resulterende thioamid hydrolyseres under dannelse af det ønskede alkansyrederivat, som kan alkyleres ved behandling med to ækvivalenter natriumamid i flydende ammoniak, efterfulgt af en tilsætning af alkylhalogenid eller -tosylat (R_1X_2) som illustreret i IIb.

Syrerne fremstillet ifølge opfindelsen, hvori n er forskellig fra 0, kan fremstilles på kendt måde ved Wittig-reaktionen som vist i reaktionsskema VIa og VIb. De umættede estere (som i VIa) eller nitriler (som i VIb), der opstår som mellemprodukter, kan hydrogeneres i nærværelse af en ædelmetalkatalysator, såsom platin, og de resulterende mættede estere og nitriler kan hydrolyseres, som vist ovenfor, til de ønskede carboxylsyrer.

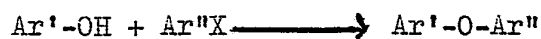
C. Estere.

Carboxylsyreerne, der er fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet ovenfor, kan omdannes til de korresponderende estere på kendt måde, såsom ved at opvarme syren med en alkohol i nærværelse af en mineralsyre (VIIIa) eller ved at omdanne syren til det korresponderende syrechlorid, og derefter at omsætte dette med en alkohol, fortrinsvis i nærværelse af en forbindelse, der kan optage HCl (VIIIb).

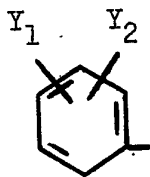
D. Amider.

Amiderne fremstilles ved omsætning af det ovennævnte syrechlorid med en amin. Reaktionen udføres sædvanligvis i et inert opløsningsmiddel, såsom chloroform, benzen eller carbontetrachlorid, i nærværelse af et stof, der kan binde syren, såsom pyridin eller K_2CO_3 , eller i et opløsningsmiddel af en tertiær amin, såsom collidin, lutidin eller triethylamin.

Udgangsmaterialerne for de foregående reaktioner fremstilles let ved en Ullman-diarylethersyntese, som beskrevet af Bacon og Steward, J. Am. Chem. Soc., 87, 4953 (1965) og angivet ved følgende reaktion:



hvor Ar' betegner en usubstitueret phenylgruppe og Ar'' betegner den substituerede phenylgruppe



fra den almene formel I.

Typiske mellemprodukter, som fremstilles ved den ovennævnte reaktion er følgende:

3-Phenoxyacetophenon, k.p., 117-126° C/0,08 mm; $n_D^{25} = 1,5865$,
 4-Chlor-5-methyldiphenylether, k.p., 105-113° C/0,06 mm;
 $n_D^{24,5} = 1,5850$,
 2-Chlor-5-methyldiphenylether, k.p., 120-123° C/0,08 mm;
 $n_D^{25,5} = 1,5850$,
 4-Fluor-5-methyldiphenylether, k.p., 75-85° C/0,05 mm; $n_D^{24} = 1,5565$,
 4-Methyl-5-phenoxyacetophenon, k.p., 120-132° C/0,05 mm;
 $n_D^{25} = 1,5828$,
 2-Methoxy-5-phenoxyacetophenon, k.p., 132-140° C/0,15 mm;
 $n_D^{25} = 1,5864$.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

Fremstilling af 3-phenoxyphenyl-eddikesyre

Til 26 ml morpholin sættes 42,4 g m-phenoxyacetophenon og 9,6 g svovl. Reaktionsblandingen opvarmedes under tilbagesvaling og omrøring i 20 timer. Til reaktionsblandingen sættes derpå 700 ml 15 % vandig kaliumhydroxid og en ringe mængde ethylalkohol. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling og omrøring i yderligere 20 timer. Der afdestillerede ca. 200 ml af opløsningsmidlet. Den tilbageværende reaktionsblanding filtreredes varmt, afkøledes delvis med is og gjordes sur med koncentreret saltsyre, hvorved der udfældedes et olieagtigt bundfald, som derpå krystalliserede. Det krystallinske bundfald filtreredes fra, udvaskedes adskillige gange med vand og tørredes, hvorved man fik 45,9 g urent produkt i form af et gulorange fast stof. Det urene produkt suspenderedes i kogende hexan, og der tilsattes ethylacetat, indtil produktet var

opløst. Opløsningen behandledes med aktivt kul, filtreredes og afkøledes under dannelse af 22,7 g af hvide flager af 3-phenoxyphenyleddikesyre, smp. 84 - 86 °C, pK'a = 6,9.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}O_3$: C, 73,66; H, 5,30,

Fundet: C, 73,85; H, 5,35.

EKSEMPEL 2-6

De følgende forbindelser fremstilledes efter fremgangsmåden ifølge eksempel 1. ud fra passende korresponderende phenoxyacetophenon under anvendelse af passende mængder svovl og morpholin.

(4-Methyl-3-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 49-51° C, pK'a = 7,0
fra 4-methyl-3-phenoxyacetophenon.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_3$: C, 74,36; H, 5,83;

Fundet: C, 74,45; H, 5,88.

(4-Methoxy-3-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 85-87,5° C,
pK'a = 6,9 fra 4-methoxy-3-phenoxyacetophenon.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_4$: C, 69,75; H, 5,46;

Fundet: C, 69,47; H, 5,30.

(2-Methoxy-5-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 90-94° C, pK'a = 7,4
fra 2-methoxy-5-phenoxyacetophenon.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_4$: C, 69,75; H, 5,46;

Fundet: C, 69,58; H, 5,61.

(2-Methyl-5-phenoxy)phenyleddikesyre, k.p., 153-163° C/0,16 mm;
pK'a = 6,9 fra 2-methyl-5-phenoxyacetophenon.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_3$: C, 74,36; H, 5,83;

Fundet: C, 72,08; H, 5,82.

EKSEMPEL 7(4-chlor-3-phenoxy)phenyleddikesyre

Til 1200 ml carbontetrachlorid sættes 232,7 g 3-phenoxy-4-chlor-toluen, 196 g N-bromsuccinimid og 1,0 g benzoylperoxid. Reaktionsblandingen omrørtes og opvarmedes under tilbagesvaling i 24 timer, hvorefter den filtreredes og det faste stof udvaskedes med carbontetrachlorid. Filtratet indampedes til en olie og destilleredes, hvorved man fik fraktionerne A, B og C af urent 4-chlor-3-phenoxybenzylbromid:.

Fraktion	K.P. °C (mm)	Vægt (g)	n_D^{25}
A	140-150 (0,08)	118,5	1,5960
B	145-153 (0,07)	190,6	1,6152
C	145-160 (0,07)	79,4	1,6250

Fraktionerne B og C kombineredes og analyseredes.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{10}BrClO$: C, 52,46; H, 3,38;
 Fundet: C, 52,25; H, 3,44.

De kombinerede fraktioner B og C redestilleredes gennem en Vigreux-kolonne, hvorved man fik fraktionerne A, B, C, D og E.

Fraktion	K.P. °C (mm)	Vægt (g)	n_D^{25}
A	105-145 (0,09)	24,2	1,5951
B	145-155 (0,09)	29,6	1,6114
C	130-136 (0,07)	79,4	1,6228
D	128-135 (0,07)	52,9	1,6218
E	136-149 (0,06)	29,8	1,6274

NMR-studier indicerede, at fraktionerne C og D indeholdt henholdsvis 91 og 92 % 4-chlor-3-phenoxybenzylbromid.

I ca. 400 ml dimethylsulfoxid opløstes 22,2 g 955% natriumcyanid, og reaktionsblandingen opvarmedes til ca. 50° C. Det urene 4-chlor-3-phenoxybenzylbromid (125 g) tilsattes dråbevis under omrøring. Temperaturen holdtes ved 50-60° C under bromidtilsætningen. Der dannedes en rød farve straks efter tilsætningen af bromidet. Efter tilsætningen opvarmedes reaktionsblandingen til 60° C og omrørtes i 3 timer. Blandingen henstod til afkøling til stuetemperatur og

omrørtes natten over, hvorefter den udhældtes over is og ekstraheredes med ethylether og derpå med hexan. Ekstrakterne udvaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat. Opløsningsmidlerne afdampedes, hvorved der dannedes en rødlig-brun viskos olie, som destilleredes, hvorved man fik fraktionerne A, B og C af (4-chlor-3-phenoxyphenyl)acetonitril.

Fraktion	K.P. °C (mm)	Vægt (g)	n_D^{25}
A	170(0,4)-170(0,15)	51,6	1,5916
B	163-174 (0,08)	16,3	1,5917
C	174-190 (0,10)	2,2	1,5917

Analyse beregnet for $C_{14}H_{10}ClNO$: C, 68,99; H, 4,13; N, 5,74;
 Fundet: C, 68,72; H, 4,20; N, 5,50.

Sur hydrolyse af nitrilen gav den korresponderende (4-chlor-3-phenoxy)phenyleddikesyre. Til 500 ml koncentreret saltsyre sattes 50,9 g af den ovennævnte nitril. Reaktionsblandingen omrørtes og opvarmedes til 85° C i 24 timer. Der tilsattes 500 ml destilleret vand til reaktionsblandingen, som derpå opvarmedes under omrøring og svag tilbagesvaling til 105° C i 4 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i et stort rumfang isvand. Der ekstraheredes 2 gange med ethylether. De kombinerede etherfaser udvaskedes med vand og ekstraheredes med fortyndet natriumcarbonat. Ekstrakten udvaskedes derpå med ethylether og gjordes sur ved dråbevis tilsætning af 6N saltsyre under omrøring. Det dannede voluminøse hvide bundfald filtreredes og udvaskedes med vand og tørredes i vacuum, hvorved man fik 34,2 g hvidt krystallinsk (4-chlor-3-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 77-80° C.

EKSEMPEL 8-9

Følgende forbindelser fremstilledes efter fremgangsmåden ifølge eksempel 7 ud fra de korresponderende toluener under anvendelse af passende mængder N-bromsuccinimid, benzoylperoxid og natriumcyanid.

(2-Chlor-5-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 88-90° C, pK'a = 6,8.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{11}ClO_3$: C, 64,00; H, 4,22;
 Fundet: C, 63,73; H, 4,32.

(2-Fluor-5-phenoxy)phenyleddikesyre, smp. 80-82° C, pK'a = 6,65.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{11}FO_3$: C, 68,28; H, 4,50;

Fundet: C, 68,08; H, 4,43.

EKSEMPEL 10

Fremstilling af 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre

A. 3-Phenoxyacetophenon. En blanding bestående af 908 g (6,68 mol) m-hydroxyacetophenon, 4500 g (28,6 mol) brombenzen, 996 g (7,2 mol) vandfri kaliumcarbonat og 300 g kobberbronze opvarmedes under tilbagesvaling indtil vanddannelsen var fuldstændig, under anvendelse af en Dean-Stark vandudskiller. Blandingen omrørtes og opvarmedes under tilbagesvaling i 24 timer. Efter afkøling til stuetemperatur fortyndedes reaktionsblandingen med et lige så stort rumfang chloroform og filtreredes. Filtratet udvaskedes med 5 % saltsyre og derpå med 5 % natriumhydroxid og vand, tørredes over natriumsulfat og inddampedes i vacuum. Den olieagtige remanens destilleredes gennem en 15 cm Vigreux-kolonne, hvorved man fik 918 g 3-phenoxyacetophenon, k.p. 120-121° C (0,09 mm), $n_D^{25} = 1,5868$.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}O_2$: C, 79,22; H, 5,70;

Fundet: C, 79,39; H, 5,79.

B. α -Methyl-3-phenoxybenzylalkohol

En omrørt opløsning af 700 g m-phenoxyacetophenon i 3000 ml vandfri methanol afkøledes til 0° C på et is-acetone-bad. Der sættes 136 g (3,6 mol) natriumborhydrid i små portioner til opløsningen med en sådan hastighed, at temperaturen ikke steg over 10°C. Efter at borhydridtilsætningen var til ende, henstod reaktionsblandingen til opvarmning til stuetemperatur og omrørtes i 18 timer. Herefter opvarmedes den under tilbagesvaling og omrøring i 8 timer. Der afdestilleredes ca. 400 ml methanol, og den tilbageværende opløsning inddampedes til ca. en trediedel af det oprindelige volumen i vakuum og udhældtes i isvand. Denne blanding ekstraheredes to gange med ether, gjordes sur med 6N saltsyre og ekstraheredes endnu en gang med ether. Etherekstrakterne blandedes, udvaskedes med mættet NaCl-opløsning, tørredes over

vandfrit natriumsulfat og inddampes i vakuum. Den olieagtige remanens destilleredes gennem en 15 cm Vigreux-kolonne, hvorved man fik 666 g α -methyl-3-phenoxybenzylalkohol, k.p. 132-134°C. (0,35 mm) $n_D^{25} = 1,5809$.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78,48; H, 6,59;
Fundet: C, 78,75; H, 6,31.

C. α -Methyl-3-phenoxybenzylbromid

En omrørt opløsning af 1357 g α -methyl-3-phenoxybenzylalkohol i 5000 ml vandfri CCl_4 (fortørret over en molekylsi) afkøledes til 0° C. Hertil sættes 1760 g PBr_3 , og omrøringen og afkølingen vedligeholdtes, således at temperaturen forblev på 0-5° C under tilsætningen. Reaktionsblandingen henstod derpå til opvarmning til stuetemperatur og omrørtes natten over (ca. 12 timer). Reaktionsblandingen hældtes derpå ud i isvand, og den organiske fase skiltes fra. Den vandige fase ekstraheredes med CCl_4 , og de kombinerede ekstrakter udvaskedes 3 gange med vand, tørredes over vandfrit natriumsulfat og inddampedes til tørhed i vakuum, hvorved man fik 1702 g α -methyl-3-phenoxybenzylbromid som en tung, viskos olie, $n_D^{25} = 1,5993$;

Analyse beregnet for $C_{14}H_{13}BrO$: C, 60,44; H, 4,71; Br, 28,73;
Fundet: C, 60,62; H, 4,89; Br, 28,47.

D. 2-(3-Phenoxyphenyl)propionitril

En kraftigt omrørt suspension af 316 g 98 % natriumcyanid i 5000 ml vandfrit dimethylsulfoxid (fortørret over en molekylsi) opvarmedes til 50-60° C, og holdtes ved denne temperatur, medens man langsomt tilsatte 1702 g α -methyl-3-phenoxybenzylbromid. Efter at bromidtilsætningen var til ende, hævedes temperaturen til 75° C, og blandingen omrørtes ved denne temperatur i 1,5 timer. Blandingen henstod til afkøling til stuetemperatur og omrørtes natten over ved stuetemperatur, hvorpå den hældtes ud i isvand. Den resulterende vandige suspension ekstraheredes 2 gange med ethylacetat og derpå med ether. Den organiske ekstrakt udvaskedes 2 gange med en natriumchloridopløsning og 1 gang med vand, og tørredes derpå over vandfri natriumsulfat. Afdampningen af opløsningsmidlet i vakuum efterlod en olieagtig remanens, som destilleredes gennem en 15 cm Vigreux-kolonne, hvorved man fik 1136 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionitril, k.p., 141-148° C (0,1

mm), $n_D^{25} = 1,5678$.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}NO$: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27;
Fundet: C, 80,89 H, 6,10; N, 6,14.

E. 2-(3-Phenoxyphenyl)propionsyre

En blanding af 223 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionitril og 400 g natriumhydroxid i 1600 ml 50 % ethanol opvarmedes under tilbage-svaling og omrøring i 72 timer. Efter afkøling til stuetemperatur udhældtes reaktionsblandingen i isvand. Den resulterende opløsning udvaskedes med ether, gjordes sur med koncentreret HCl og ekstraheredes med ether. Etherekstrakten udvaskedes med vand, tørredes over vandfrit natriumsulfat og indampedes til tørhed i vakuum. Den olieagtige remanens destilleredes, hvorved man fik 203,5 g (84 %) 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre som en viskos olie, k.p., 168-171° C, (0,11 mm), $n_D^{25} = 1,5742$, $pK'a = 7,3$.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_3$: C, 74,36; H, 5,83;
Fundet: C, 74,48; H, 6,05.

EKSEMPEL 11

2-(3-Phenoxyphenyl)propionsyre, natriumsalt, dihydrat

6460 g 2-(3-Phenoxyphenyl)propionsyre omdannedes til natriumsaltet ved portionsvis tilsætning til 26,7 mol 2N natriumhydroxid under omrøring og afkøling. De vandige opløsninger indampedes til næsten tørhed i vakuum. De halvtørre remanenser omrørtes med ethylacetat og indampedes atter i vakuum. De hvide faste remanenser opløstes i den ringest mulige mængde kogende ethylacetat, filtreredes ned i en stor beholder (ca. 18 liter) og henstod natten over ved 7° C. Den resulterende krystallinske masse filtreredes og tørredes i vakuum ved stuetemperatur, hvorved man fik 6954 g ren natrium-2-(3-phenoxyphenyl)-propionat, dihydrat, smp. 76-78° C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}O_5Na$: C, 59,99; H, 5,70;
Fundet: C, 59,93; H, 5,97.

EKSEMPEL 122-(3-Phenoxyphenyl)propionamid

En opløsning af 0,5 M 2-(3-phenoxyphenyl)propionylchlorid i 300 ml tør ethylether sættes dråbevis til 2 liter flydende ammoniak under omrøring. Efter at tilsætningen var til ende, omrørtes reaktionsblandingen i 1 time, og der tilsattes 500 ml diethylether.

Reaktionsblandingen henstod natten over, hvorved overskud af ammoniak afdampede. Der tilsattes fortyndet saltsyre til reaktionsblandingen, og etherlaget skiltes fra, udvaskedes med natriumhydroxid og vand og tørredes over natriumsulfat. Afdampning af etheren i vakuum efterlod en gummiagtig remanens, som krystalliserede efter triturerering med kold hexan. Omkrystallisation fra ethylacetat og hexan gav 76,2 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionamid, smp. 67-69° C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{15}NO_2$: C, 74,66; H, 6,27; N, 5,81;
Fundet: C, 74,01; H, 6,30; N, 6,15.

EKSEMPEL 13N,N-Dimethyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionamid

Til 400 ml tør chloroform sættes 72,6 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre og 36,9 g thionylchlorid. Reaktionsblandingen opvarmedes under tilbagesvaling og omrøring i ca. 3 timer. Chloroformen afdampedes herpå, og remanensen underkastedes 2 gange en azeotropisk destillation med benzen. Remanensen opløstes i ethylether og sættes under omrøring og afkøling til en opløsning af 45 g dimethylamin i ethylether. Temperaturen holdtes ved ca. 0° C eller herunder under tilsætningen. Reaktionsblandingen henstod til opvarmning til stuetemperatur, opvarmedes herpå forsigtigt under tilbagesvaling i 1,5 timer, hældtes ud i is og vand og gjordes sur, og ethyletherlaget separeredes fra. Det vandige lag ekstraheredes med ethylether. Etherekstrakterne kombineredes, udvaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og indampedes til et hvidt fast stof. Det faste stof opløstes i kogende hexan og henstod til langsom afkøling til stuetemperatur, hvorved man fik 67,6 g N,N-dimethyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionamid, smp. 73,5-76° C.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{19}NO_2$: C, 75,80; H, 7,11; N, 5,20;
 Fundet: C, 75,93; H, 6,90; N, 5,27.

EKSEMPEL 14 - 15

De følgende forbindelser fremstilledes analogt med fremgangsmåden ifølge eksempel 13 ud fra passende udgangsmaterialer.

N-Methyl-2-(3-phenoxyphenyl)butyramid, smp. 84 - 86 °C.

Analyse ber. for $C_{17}H_{19}NO_2$: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20.
 Fundet: C, 75,60; H 7,11; N, 5,00.

N-Methyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionamid, smp. 57 - 58 °C.

Analyse ber. for $C_{15}H_{17}NO_2$: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49.
 Fundet: C, 75,51; H, 6,86; N, 5,61.

EKSEMPEL 16

Spaltning af dl-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre

200 g dl-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre fremstillet som i eksempel 10 opløstes i 3000 ml varm ethylacetat, og 100 g d-(+)-~~1~~-methylbenzylamin sættes til opløsningen. Der udskiltes en krystallinsk masse ved afkøling. Denne filtreredes, hvorved man fik 229 g dl-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, d-(+)- α -methylbenzylaminsalt, smp. 115-126°C. 5 successive omkrystallisationer fra varm ethylacetat gav 63,5 g d-(+)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, d-(+)- α -methylbenzylaminsalt, smp. 142-144°C, $[\alpha]_D^{25} + 14,5^\circ$ (C = 1%, $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{25} + 3,74$ (C = 1%, CH_3OH).

Analyse. Ber. for $C_{23}H_{25}NO_3$: C, 76,00; H, 6,93; N, 3,85.
 Fundet: C, 75,72; H 6,80; N, 3,63.

På lignende måde fremstilledes l-(-)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, l-(-)- α -methylbenzylaminsalt, smp. 141-142°C, $[\alpha]_D^{25} - 3,63$ (C = 1%, CH_3OH).

52 g d-(+)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, d-(+)- α -methylbenzylaminsalt suspenderedes mellem 1,5 l H_2O og 0,5 l Et_2O og gjordes sur ved tilsætning af 6N HCl. Etherlaget udvaskedes med vand, tørredes over Na_2SO_4 og inddampedes i vakuum, hvorved man fik d-(+)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, $[\alpha]_D^{25} + 46,0$ (C = 1%, $CHCl_3$).

På lignende måde fremstilledes l-(-)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, $[\alpha]_D^{25} - 45,7$ (C = 1%, $CHCl_3$) ud fra l-(-)-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, l-(-)- α -methylbenzylaminsalt.

EKSEMPEL 17

2-(3-Phenoxyphenyl)smørsyre

A. 2-(3-Phenoxyphenyl)butyronitril

23 g natrium sættes til 4 l flydende ammoniak i en 5-liter kolbe, som indeholdt en katalytisk mængde jern (III) chlorid. Reaktionsblandingen omrørtes i ca. 30 minutter. Til den resulterende blanding sættes 209 g 2-(3-phenoxyphenyl)acetonitril, fremstillet som ovenfor under reaktionsskema I. Reaktionsblandingen omrørtes i 30 minutter, og der tilsattes 187,2 g ethyliodid under omrøring. Reaktionsblandingen omrørtes natten over, hvorved ammoniakken fordampede. Der tilsattes vandfri ethylether til remanensen, og blandingen gjordes sur med 6N saltsyre og omrørtes i ca. 1 time. Reaktionsblandingen ekstraheredes derpå med ethylether. Etherlaget udvaskedes med vand og natriumthiosulfatopløsning, og etheren afdampedes. Den resulterende olieagtige remanens destilleredes, hvorved man fik 155,2 g 2-(3-phenoxyphenyl)butyronitril, k.p. 138-140°C/0,14 mm.

B. 145 g af den ovenfor fremstillede 2-(3-phenoxyphenyl)butyronitril hydrolyseredes til den korresponderende syre, efter fremgangsmåden ifølge eksempel 10 E, hvorved man fik 95,9 g 2-(3-phenoxyphenyl)smørsyre, smp. 73-77°C.

Analyse. Ber. for $C_{16}H_{16}O_3$: C, 74,98; H, 6,29.

Fundet: C, 74,70; H, 6,33.

EKSEMPEL 18Ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionat

200 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre, fremstillet som i eksempel 10, opløstes i 1500 ml ethanol, og der ledtes hydrogenchloridgas ned i den ethanoliske opløsning, indtil den var mættet. Reaktionsblandingen opvarmedes derpå under tilbagesvaling og omrøring natten over, hvorefter en stor del af ethanolen afdampedes i vakuum, og den tilbageværende reaktionsblanding hældtes ud i isvand. Blandingen gjordes basisk med 10% natriumhydroxid og ekstraheredes 2 gange med ethylether. De kombinerede etherekstrakter udvaskedes 2 gange med vand og tørredes over natriumsulfat. Ethyletheren afdampedes og efterlod urent ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionat som en olieagtig remanens. Fremstillingen gentoges med yderligere 200 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre. De urene remanenser kombineredes og destilleredes gennem en 15 cm Vigreux-kolonne, hvorved man fik 339,9 g ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)propionat, k.p. 128-134°C/0,15 mm, $n_D^{25} = 1,5458$.

Analyse. Ber. for $C_{17}H_{18}O_3$: C, 75,53; H, 6,71.

Fundet: C, 75,75; H, 6,70.

EKSEMPEL 193-(3-phenoxyphenyl)smørsyreA. Ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)crotonat

224 g triethylphosphonoacetat sættes langsomt til 48 g 50 procent natriumhydriddispersion suspenderet i 500 ml dimethoxyethan under omrøring. Der tilsættes dråbevis 212 g m-phenoxyacetophenon opløst i 1500 ml dimethoxyethan, og der omrørtes i 1 time. Reaktionsblandingen opvarmedes derpå under tilbagesvaling natten over, afkøledes til stuetemperatur og dekomponeredes ved tilsætning af vand. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum opløstes det urene produkt i ethylacetat, udvaskedes to gange med vand og tørredes over natriumsulfat. Inddampning af ethylacetatet efterlod en olieagtig remanens, som destilleredes under dannelsen af 52,6 g ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)crotonat, k.p., 163-170°C/0,2 mm, $n_D^{25} = 1,5770$.

B. Ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)butyrat

197 g af det ovenfor fremstillede ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)crotonat opløst i 400 ml ethanol hydrogeneredes i nærværelse af platinoxid. Ethanolen inddampedes i vacuum efterladende en olieagtig remanens som destilleredes, hvorved man fik 160 g ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)butyrat, k.p., 137-139°C./0,06 mm, $n_D^{25} = 1,5401$.

C. 3-(3-phenoxyphenyl)smørsyre

160 g af det ovenfor fremstillede ethyl-3-(3-phenoxyphenyl)butyrat hydrolyseredes som i eksempel 10E, hvorved man fik 117,2 g 3-(3-phenoxyphenyl)smørsyre, k.p., 193-195°C/0,23 mm, $n_D^{25} = 1,5687$, pK'a = 7,2.

Analyse, Ber. for $C_{16}H_{16}O_3$: C, 74,98; H 6,29

Fundet : C, 75,18; H 6,41

EKSEMPEL 20

Fremstilling af 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre ved decarboxylering af en dicarboxylsyre

A. Fremstilling af ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)-acetat.

Tør HCl-gas bobledes igennem en opløsning af 257 g 3-phenoxyphenyldedikesyre, fremstillet som angivet i eksempel 1, i 1500 ml ethanol indtil mætning. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling og omrøring i 3 timer og derefter påny mættet med HCl-gas. Der opvarmedes under tilbagesvaling natten over. Efter afkøling blev blandingen delvis inddampet i vacuum og udhældt i isvand. Det olieagtige produkt blev ekstraheret over i ether, og etheropløsningen blev vasket med vand og en 5% natriumbicarbonatopløsning og tørret over natriumsulfat. Afdampning af etheren i vacuum og destillation af den olieagtige rest gav 256 g ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)-acetat med kogepunkt 140-146°C (10,1 mm). $n_D^{23,5} = 1,5520$.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{16}O_3$: C 74,98; H 6,29

Fundet : C 75,16; H 6,21

B. Fremstilling af diethyl-2-methyl-2-(3-phenoxyphenyl)malonat.

En blanding af 128 g ethyl-2-(3-phenoxyphenyl)-acetat og 300 ml

diethylcarbonat blev omrørt og opvarmet til omkring 110°C, mens 11,5 g metallisk natrium i klumper på størrelse med ærter blev tilsat i løbet af 90 minutter. En del ethanol og diethylcarbonat destillerede bort under tilsætningen af natrium. Efter fuldstændig tilsætning af natrium blev reaktionstemperaturen forøget, indtil damptemperaturen var nået op på 130°C. Blandingen blev afkølet til 15°C i et isbad, og der blev dråbevis i løbet af 15 minutter tilsat 60 ml methyliodid. Blandingen blev opvarmet til 80°C i en time. Efter afkøling tilsættes en lille smule vand, og blandingen udhældtes i isvand, gjordes sur med HCl og ekstraheredes med ether. Etherekstrakten blev tørret over natriumsulfat og inddampet i vacuum. Den tiloversblevne væske blev destilleret igennem en 15 cm Vigreux-kolonne, hvilket gav 100,2 g diethyl-2-methyl-2(3-phenoxyphenyl)malonat med kogepunkt 155-175°C (10,1 mm); $N_D^{23,5} = 1,5337$.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{22}O_5$: C 70,16; H 6,48
Fundet : C 70,40; H 6,27.

C. Fremstilling af 2-methyl-2-(3-phenoxyphenyl)malonsyre.

En opløsning af 57 g diethyl-2-methyl-2-(3-phenoxyphenyl)malonat og 40 g natrium-hydroxid i 300 ml 50% (v/v) vandig ethanol blev omrørt og opvarmet under tilbagesvaling natten over. Blandingen blev udhældt i isvand og vasket med ether til fjernelse af ikke hydrolyseret ester. Den vandige fase blev gjort sur med koncentreret HCl og ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev tørret over natriumsulfat og inddampet i vacuum til opnåelse af 44 g 2-methyl-2-(3-phenoxyphenyl)malonsyre. Smeltepunkt: 138-143°C (dekomponering under gasudvikling).

Analyse beregnet for $C_{16}H_{14}O_5$: C 67,13; H 4,93
Fundet : C 67,37; H 5,23.

D. Fremstilling af 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre.

15 g 2-methyl-2-(3-phenoxyphenyl)malonsyre blev opvarmet til 130-160°C og omrørt, indtil den voldsomme CO_2 -udvikling ophørte. Efter afkøling til stuetemperatur opnåedes 12,2 g 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre med et NMR-spektrum identisk med spektret for den i eksempel 10E fremstillede forbindelse. $N_D^{24} = 1,5729$.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_3$: C 74,36; H 5,82
Fundet : C 74,07; H 5,81.

De omhandlede forbindelser kan anvendes til fremstilling af farmaceutiske midler på kendt måde. Som aktiv bestanddel anvendes mindst én af de omhandlede forbindelser i kombination med et egnet bærestof eller fortyndingsmiddel. Forbindelserne udviser både oral og parenteral virkning og kan formuleres på passende måde til oral, parenteral, rektal eller topisk indgivelse.

En række af de omhandlede forbindelser er blevet testet for antiinflammatorisk virkning i en erythema-blokeringstest på følgende måde:

Der benyttes en metode, som er en modifikation af den af C.V.Winder et al. beskrevne metode (C.V. Winder, V. Burr og C.E. Posiere; "A Study of Pharmacological Influences on Ultraviolet Erythema in Guinea Pigs", Arch. Int. Pharmacodyn., 116, 261, 1958). Ved denne metode anvendes marsvin (albinoer) af begge køn med en vægt på 225-300 g. Marsvinene barberes på ryggen og depilleres kemisk (NAIR^R, Lotion Hair Remover, Carter Products, N.Y., N.Y.). Efter 18 til 20 timers forløb udsættes dyrene for ultraviolet bestråling efter at have fastet natten over. Umiddelbart efter behandlingen med en af de omhandlede forbindelser anbringes et beskyttende stykke selvklæbende papir på ryggen af dyrene, hvorefter de udsættes for ultraviolet bestråling med høj intensitet i 7 sekunder. Den ultraviolette lyskilde anbringes i kontakt med huden på ryggen af dyrene. Derefter fjernes det beskyttende papir, og marsvinenes rygge renses med en gazetampon dyppet i vand. Det stykke af huden, som har været beskyttet af papiret, virker som et kontrastområde ved bedømmelsen af den dannede erythema. Dyrene anbringes i holdere af gennemsigtig plastik. Efter 60, 90, 120 og 150 minutters forløb, bedømmes graden af den resulterende erythema efter et arbitrært pointsystem, som er baseret på graden af kontrast og dannet rødme. Anti-inflammatoriske midler forsinker udviklingen af erythema og har derfor størst virkning ved de første bedømmelser. Derfor afvejes bedømmelserne med en faktor 4, 3, 2 og 1 ved bedømmelse efter henholdsvis 60, 90, 120 og 150 minutter. Den dannede erythema bedømmes på følgende måde:

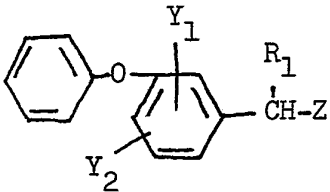
<u>Bedømmelsessystem for erythema</u>	
<u>Bedømmelse</u>	<u>Udseende af behandlet område</u>
0	Ingen rødmen og ingen kontrast
1	Let rødmen med svagt omrids af beskyttelsespapiret
2	Let til moderat rødmen med tydeligt omrids
3	Udpræget rødmen med tydeligt cirkulært omrids

Den totale bedømmelse fra hver gruppe af behandlede dyr (5 eller 6 marsvin i hver gruppe) sammenlignedes med en kontrolgruppe, og den procentvise inhibering beregnes efter følgende formel:

$$100 \times \frac{\text{Kontrol} - \text{Behandlet}}{\text{kontrol}} = \text{procent inhibering}$$

Testforbindelserne fremstilles i en suspension af 1% methylcellulose i vand og indgives oralt. Marsvinene behandles oralt med 1 ml suspension per. kg legemsvægt. Kontroldyrene behandles med 1 ml pr. kg. legemsvægt af en 1% suspension af methylcellulose. Den dosering i mg pr. kg, som bevirker en 50 % inhibering af det erythemiske respons (ED_{50}) er anført i den efterfølgende tabel I for en række af de omhandlede forbindelser:

TABEL I

Y_1	Y_2	R_1	Z	Erythema-blokeringstest Oral ED ₅₀ (mg. forbindelse/kg legemsvægt)
				
H	H	CH ₃	COONa	0,9
H	H	CH ₃	COOCa	1,0
H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNH}_2 \end{array}$	3
H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHCH}_3 \end{array}$	30
H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CN}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	25
H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHOH} \end{array}$	2
H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHCH}_2\text{COOH} \end{array}$	5
Aspirin				50
p-phenoxyphenyleddikesyre (US patentskrift nr. 3 385 886)				29
2-p-phenoxypropionsyre (US patentskrift nr. 3 385 886)				0,5

Natriumsaltet af 2-(4-phenoxyphenyl)propionsyre (forbindelse A) og natriumsaltet af dl-2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre (forbindelse B) blev undersøgt med hensyn til indvirkningen på syresekretionen og læderingen af maveslimhinden hos pylorus-afsnørede rotter; se f.eks. H. Shay et. al., "A simple method for the Production af Gastric Ulceration in the Rat", Gastroenterology 5, 43-61 (1945) og T. Lin et. al., "3-β-Aminoethyl-1,2,4-triazole, A potent Stimulant of Gastric Secretion", J. Pharmacol. and Exp. Therapy 134, 88-94 (1961).

De ovennævnte forbindelser blev undersøgt på Harlan-hanrotter, der vejede 150 g. Efter at have fastet i 48 timer fik rotterne deres maver skåret op langs midten, og pylorus blev afsnørret under let etherbedøvelse. Forbindelserne blev indgivet oralt i doser på 5, 10 og 25 mg/kg til 10 rotter for hver dosis umiddelbart efter operationen. Hvert dyr blev aflivet 3 timer efter indgivelsen af medikamentet.

Prøver af maveindholdet blev udtaget og analyseret for volumen og total surhedsgrad (op til pH 7), hvorefter maverne omgående blev undersøgt for læsioner og sårannelser.

Sårdannelsen blev bedømt efter et arbitært poinsystem, som tager følgende karakteristika i betragtning:

1. størrelse og antal af sår
2. grad af nedbrydning
3. blødning og ødem
4. procentdel af rotter med sår o.l.

De tildelte point for behandlede rotter sammenlignedes med de tildelte point for kontrolrotterne, og der opnåedes følgende resultater:

1. Indvirkning på syresekretionen:

De procentvise ændringer i sekretionen (volumen) over en periode på 3 timer og syrekonzentrationen hos kontroldyr og behandlede dyr fremgår af tabel II:

TABEL II

dosis (mg/kg P.O.)	Antal rotter pr. gruppe	forbind. A	forbind. B	
5	10	+ 9 %	- 9 %	} volumen
10	10	-15 %	-20 %	
25	10	0 %	1 %	
5	10	- 5 %	- 5 %	} syre- koncen- tration
10	10	- 6 %	-15 %	
25	10	- 3 %	- 7 %	

2. Indvirkning på læderingen af maveslimhinden.

TABEL III

dosis (mg/kg P.O.)	Antal rotter pr. gruppe	forbindelse A point % ændring		forbindelse B point % ændring	
5	10	9,41	+ 6,7	8,56	- 2,9
10	10	12,46	+41,2	8,18	- 7,3
25	10	15,01	+70,1	6,93	-21,5
kontrol	10	8,82	-	8,82	-

Endelig blev der foretaget sammenligning imellem meta-phenoxyphenyl-alkansyrer og de tilsvarende para-forbindelser, idet disse syrer parvis blev undersøgt ved den i det foregående beskrevne metode til bedømmelse af erythema fremkaldt af ultraviolet bestråling. Tabel IV angiver de undersøgte forbindelser, og de opnåede resultater fremgår af tabel V.

TABEL IV

Undersøgte forbindelser

<u>Forbindelse</u>	<u>Substitution</u>	<u>Syre</u>	
53858	META	Propionsyre	
70391	PARA	Propionsyre	
53488	META	Eddikesyre	
33656	PARA	Eddikesyre	
69115	META	Smørsyre	
62792	PARA	Smørsyre	
69353	META	Valerianesyre	
62813	PARA	Valerianesyre	

TABEL V Procentvis inhibering af ultraviolet - induceret erythema hos marsvin for fire par phenoxy-phenylsyre substitueret i enten para- eller meta-stillingen.

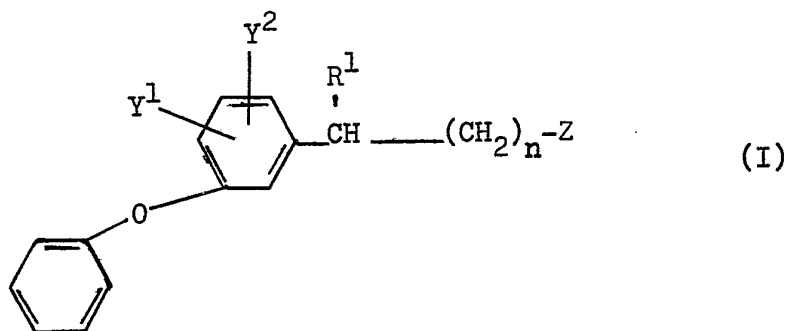
Forbind.	<u>META</u>			<u>PARA</u>		
	Dosis (mg/kg)	Antal dyr	% inhibering	Forbind.	Dosis (mg/kg)	Antal dyr
53858	0,25	5	9	70391	0,25	5
	0,75	5	41		0,75	5
	2,25	5	74		2,25	5
53858	0,33	6	25	70391	0,33	6
	1,00	6	72		1,00	6
	3,00	6	87		3,00	6
53488	10	5	37	33656	10	5
	20	5	52		20	5
	40	5	90		40	5
53488	10	6	49	33656	10	6
	20	6	64		20	6
	40	6	88		40	6
69511	0,33	5	24	62792	0,33	5
	1,00	5	47		1,00	5
	3,00	5	70		3,00	5
	9,00	5	87		9,00	5

TABEL V (fortsat)

Forbind.	Dosis (mg/kg)	META		Forbind.	Dosis (mg/kg)	PARA		% inhibering
		Antal dyr	% inhibering			Antal dyr	% inhibering	
69115	0,33	5	22	62792	0,33	5	3	
	1,00	5	44		1,00	5	28	
	3,00	5	68		3,00	5	50	
	9,00	5	79		9,00	5	71	
69353	0,75	5	23	62813	1,5	5	12	
	1,5	5	40		3,5	5	21	
	3,0	5	57		6,0	5	42	
	6,0	5	68		12,0	5	61	
69353	0,75	5	20	62813	1,5	5	12	
	1,5	5	41		3,0	5	22	
	3,0	5	55		6,0	5	42	
	6,0	5	67		12,0	5	59	

P a t e n t k r a v:

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-phenoxyphenylalkansyre-derivater med den almene formel



hvor:

Y^1 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl eller C_1 - C_3 alkoxy;

Y^2 betegner hydrogen, halogen, methyl eller ethyl, idet Y^2 betegner hydrogen, hvis Y^1 er alkoxy, R^1 betegner hydrogen eller

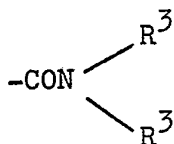
C_1 - C_3 alkyl,

n er lig 0 eller 1, og

Z betegner:

(a) $-COOR^2$, hvori R^2 betegner hydrogen, C_1 - C_3 alkyl eller et alkalimetal eller jordalkalimetal; eller

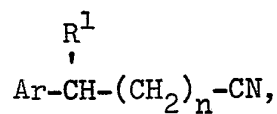
(b)



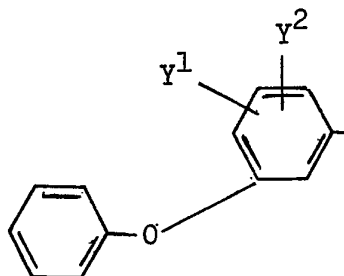
hvor hvert R^3 er ens eller forskellige og betegner hydrogen, hydroxy, methyl eller $-CH_2COOH$, i racemisk eller i d- eller l-form,

kendetegnet ved, at man til fremstilling af forbindelser, hvori Z er $-COOH$,

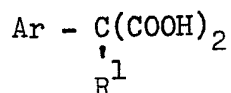
(a) hydrolyserer en nitril med formlen:



hvor R^1 og n har den ovenfor angivne betydning, mens Ar her og i det følgende betegner gruppen

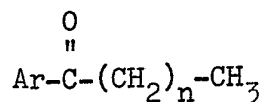


(b) decarboxylerer en dicarboxylsyre med formelen:



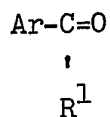
hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, til fremstilling af en forbindelse, hvor n er 0;

(c) opvarmer en keton med formelen:



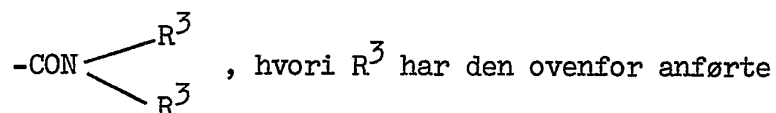
med svovl og morpholin og hydrolyserer det resulterende thioamid til fremstilling af en forbindelse, hvor R^1 er hydrogen, eller

(d) omsætter et aldehyd eller en keton med formelen:



hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, med triethylphosphonacetat, hydrogenerer det således dannede produkt katalytisk, og hydrolyserer den resulterende ester til den tilsvarende syre, hvor n er 1,

hvorefter, om nødvendigt, en under a)-d) dannet syre, hvori $R^1 = H$,
 alkyleres til dannelse af den tilsvarende forbindelse, hvori
 R^1 er C_1-C_3 -alkyl,
 og/eller den dannede syre omdannes til en C_1-C_3 alkylester eller
 et alkalimetal- eller jordalkalimetalsalt,
 og/eller den dannede syre omdannes til en forbindelse, hvori Z
 betegner



betydning ved omsætning af syren eller et syrehalogenid heraf
 med en amin med formlen $(R^3)_2NH$, hvorefter en racemisk for-
 bindelse eventuelt spaltes i sine optiske antipoder.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 116794
 US patent nr. 3385886.