



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **169488**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 339/04, 409/12

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 840697
(22) Inng. dag 23.02.84
(24) Løpedag 23.02.84
(41) Alm. tilgj. 27.08.84
(44) Utlegningsdag 23.03.92
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 24.02.83, FR, 8303004

(71/73) Søker/Innehaver Rhône-Poulenc Santé, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, FR
(72) Oppfinner(e) Jean-Dominique Bourzat, Paris, FR
Claude Cotrel, Paris, FR
Daniel Farge, Thiais, FR
Jean-Marc Paris, Vaires S/Marne, FR
Gérard Taurand, Creteil, FR
(74) Fullmektig Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

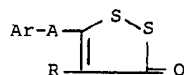
(54) **Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutiske aktive 1,2-ditol-3- oner**

(56) **Anførte publikasjoner BRD (DE) utl.skrift nr 1278701.**

(57) **Sammendrag**

Nye derivat med formel (I) hvor enten R = H eller Cl, A = O, NH, alkylimino, alkylkarbonylimino eller formylimino og Ar = fenyl substituert med cykloalkyl (3-7 C), alkenyl (2-4 C), anilino, formyl, semikarbazonometyl, 1,3-ditiolan-2-yl, 1,3-dioksolan-2-yl, dialkylaminometylenamino, trifluormetyltio, alkylkarbonyloksy eller alkyl substituert med hydroksy, alkylloksy, karboksy, amino, alkylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, dialkylaminometylenamino, formamido, alkylureido, fenylsulfonyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, dialkylkarbamoyl, formyl, semikarbazonometyl, 1,3-ditiolan-2-yl, 1,3-dioksolan-2-yl eller Ar = pyridyl, kinolyl, isokinolyl, indanyl eller kinoksalinyl, eller R = H, A = O, NH, alkylimino, alkylkarbonylimino eller formylimino og Ar = fenyl substituert med alkyl, eller R = Cl, A = O, alkylkarbonylimino eller formylimino og Ar = fenyl substituert med alkyl og alle alkyldeleer har 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede.

De nye forbindelser benyttes som anti-reumatisk middel.



(I)

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye derivater av 1,2-ditiol-3-on med den generelle formel:



hvor

- 10
- enten R er et hydrogenatom eller et kloratom, A er et oksygenatom eller amino, alkylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med cykloalkyl hvor alkyl delen inneholder 3-7 karbonatomer, alkenyl som inneholder 2-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede, anilino, formyl, semikarbazonmetyl, 1,3-ditiolan-2-yl, 1,3-diokso-

15

 - lan-2-yl, dialkylaminometylenamino, trifluormetyltio, alkylkarbonyloksy eller alkyl substituert med hydroksy, alkylloksy, karboksy, amino, alkylkarbonylamino, alkylloksykarbonylamino, dialkylaminometylenamino, formamido, alkylureido, fenylsulfonfyl, karbamoyl, dialkylkarbamoyl,

20

 - eller Ar er pyridyl, kinolyl, isokinolyl, indanyl eller kinoksolinyl,
 - R er et hydrogenatom, A er et oksygenatom eller amino, alkylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med alkyl,

25

 - eller R er et kloratom, A er et oksygenatom eller alkylkarbonylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med alkyl, hvor det er underforstått at alle alkylradikaler og alkyldeleer inneholder, dersom ikke annet er nevnt, 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede,

30

 - og likeledes, om disse finnes, addisjonssalter med syrer, metallsalter og addisjonssalter med organiske baser.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor A er et oksygenatom eller amino eller alkylamino, R er et kloratom og Ar er definert som foran, men unntak av å

35

representere fenyl substituert med dialkylaminometylenamino

eller alkyl substituert med dialkylaminometylenamino, omsetter et produkt med den generelle formel:



hvor Ar og A er som definert foran, med 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on med formelen:



for derefter å isolere produktet som tilveiebringes og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en nitrogenbase.

Man arbeider generelt i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol som metanol, et keton som aceton eller i dimetylformamid (fortrinnsvis i dimetylformamid når A er et oksygenatom), i nærvær av et lite overskudd i forhold til den teoretiske mengde av en syreakseptor som alkalikarbonat eller alkalibikarbonat, for eksempel kaliumkarbonat eller kaliumbikarbonat, eller en organisk base som nitrilo-tris-(2-propanol), ved en temperatur på mellom 0 og 80°C og fortrinnsvis nær 20°C.

4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av F. Boberg, "Ann. Chem.", 681, 169 (1965).

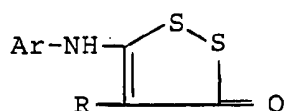
Produktet med den generelle formel II kan fremstilles ved anvendelse av I og for seg kjente fremgangsmåter.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor A er alkylamino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



IV

hvor R_1 er alkyl og X er et halogenatom eller en rest av en reaktiv ester som mesyloksy eller tosyloksy, med et produkt med den generelle formel I hvor A er amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:

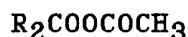


V

for derefter å isolere det tilveiebragte produkt, og eventuelt omdanne dette til et addisjonssalt med en syre, et metallsalt eller et addisjonssalt med en organisk base.

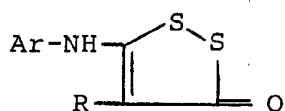
Kondensasjonen av produktet med den generelle formel IV til produktet med den generelle formel V utføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel som acetonitril i et overskudd i forhold til den teoretiske mengde av et alkalisk kondensasjonsmiddel som en alkalialkoholat, for eksempel natrium-metylat eller et alkalihydrid som natriumhydrid ved en temperatur mellom 15 og 60°C.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor A er formylamino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et blandet anhydrid med den generelle formel:



VI

hvor R_2 er et hydrogenatom eller alkyl med et produkt med den generelle formel I, hvor A er amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:

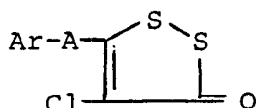


V

for derefter å isolere det tilveiebragte produkt og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en syre til et metallsalt eller et addisjonssalt med en nitrogenbase.

Reaksjonen utføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel som pyridin ved en temperatur mellom 0 og 20°C.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor R er et hydrogenatom og de andre symboler er som definert foran, deklorerer et produkt med den generelle formel I, hvor R er et kloratom og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:



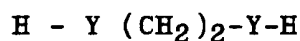
VII

for derefter å isolere det tilveiebragte produkt, og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en syre, til et metallsalt eller et addisjonssalt med en nitrogenbase.

Dekloreringen kan utføres på i og for seg kjent måte for å eliminere et kloratom uten å berøre resten av molekylet. Det er spesielt gunstig å utføre reaksjonen ved hjelp av minst et mol av et trialkyltinnhydrid som tributyltinnhydrid ved en temperatur i nærheten av 20°C.

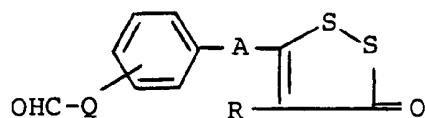
For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor Ar er fenyl substituert med 1,3-ditiolan-2-yl, eller

1,3-dioksolan-2-yl og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



VIII

hvor symbolene Y begge er svovel- eller oksygenatomer med et produkt med den generelle formel I hvor Ar er fenyl substituert med formyl, det vil si et produkt med den generelle formel:

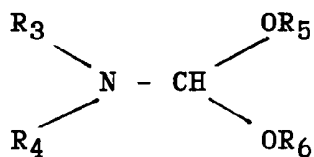


IX

hvor Q er en valensforbindelse og de andre symboler er som definert foran, for derefter å isolere det tilveiebragte produkt.

Reaksjonen utføres vanligvis i et klorert oppløsningsmiddel, som kloroform i nærvær av en katalytisk mengde p-toluen-sulfonsyre ved en temperatur mellom 20°C og tilbakeløps-temperaturen for reaksjonsblandingen.

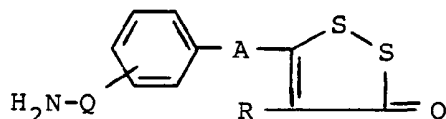
For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor Ar er fenyl substituert med dialkylaminometylenamino eller andre med alkyl substituert med dialkylaminometylen-amino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



X

hvor R₃, R₄, R₅ og R₆ er alkyl med et produkt med den generelle formel I, hvor Ar er fenyl substituert med amino

eller med alkyl substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:



XI

hvor Q er en valensforbindelse eller alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler er som definert foran, for derefter å isolere produktet, og, eventuelt omdanne dette til et addisjonssalt med en syre.

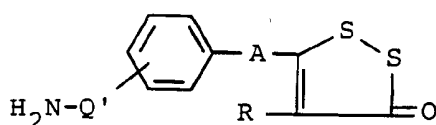
Reaksjonen utføres vanligvis uten oppløsningsmiddel eller i et organisk oppløsningsmiddel som en alkohol (etanol), et klorert oppløsningsmiddel (metylenklorid) eller dimetylformamid ved en temperatur mellom 10 og 80°C.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med alkylkarbonylamino eller alkyloksykarbonylamino når de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



XII

hvor R₇ er alkylkarbonyl eller alkyloksykarbonyl og X₁ er et halogenatom med et produkt med den generelle formel I, hvor Ar er fenyl substituert med alkyl substituert med amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:



XIII

hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler er definert som foran for derefter å isolere det tilveiebragte produkt.

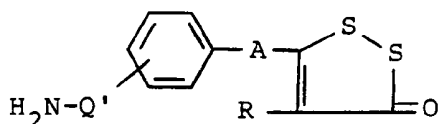
Reaksjonen utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som pyridin ved en temperatur på mellom -20 og 80°C.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor Ar er fenyl substituert med alkyl substituert med formamido og de andre symboler er definert som foran, omsetter et alkylformidat med den generelle formel:



XIV

hvor R_g er alkyl, med et produkt med den generelle formel I, hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:



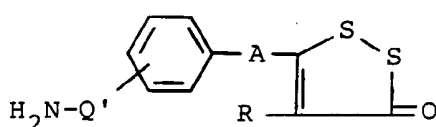
XIII

hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer og som kan være rett eller forgrenet og hvor de andre symboler er definert som foran for derefter å isolere produktet.

Omsetningen utføres vanligvis med et overskudd av alkylformiat med den generelle formel XIV ved en temperatur på mellom 0 og 60°C.

For fremstilling av et produkt med den generelle formel I hvor Ar er alkyl substituert med ureido og de andre symboler er som definert foran, omsetter et isocyanat med den generelle formel:

hvor R₉ er alkyl med et produkt med den generelle formel I, hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:



XIII

hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler som er definert som foran, for derefter å isolere det tilveiebragte produkt.

Reaksjonen utføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som metylenklorid, ved en temperatur på mellom 0 og 60°C.

De nye produkter med den generelle formel I kan renses på i og for seg kjent måte, for eksempel ved krystallisering, kromatografering eller, i påkommende tilfeller, ved efterfølgende ekstraksjoner i surt eller basisk miljø.

De nye produkter med den generelle formel I, hvor substituenten Ar bærer en aminofunksjon som definert ovenfor, kan eventuelt omdannes til addisjonssalter med syrer ved påvirkning av en syre i et organisk oppløsningsmiddel som en alkohol, et aceton, en ester eller et klorert oppløsningsmiddel. Det utfelte salt, eventuelt efter konsentrasjon av oppløsningen, separeres ved filtrering eller dekantering.

På tilsvarende måte kan produkter med den generelle formel I hvor Ar er bærer av en syrefunksjon som definert ovenfor eventuelt omdannes til metallsalter eller addisjonssalter med de organiske baser.

Det er underforstått at det for å gjennomføre fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen beskrevet foran, kan være nødvendig å innføre beskyttelsesgrupper for funksjoner i resten Ar for å unngå sekundær-reaksjoner før man utfører en eller annen fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Beskyttelsesgruppene kan senere bevares eller fjernes alt ettersom det tilveiebragte produkt er et produkt ifølge oppfinnelsen eller ikke. Når gruppen Ar er en bærer av en aldehydfunksjon, er det gunstig å beskytte denne funksjonen for eksempel i form av et semikarbazon og derefter å eliminere beskyttelsesgruppen i et alkoholisk miljø i nærvær av kobbersulfat. Når Ar er en bærer av en aminofunksjon eller alkylamino, er det nødvendig å beskytte denne funksjonen for eksempel med tertiært butyl-oksykarbonyl for derefter å frigjøre aminofunksjonen i surt, vandig miljø, for eksempel en vandig saltsyreoppløsning eller en eddiksyreoppløsning av saltsyregass. Når Ar er en rest som bærer en syrefunksjon, er det gunstig å beskytte denne funksjonen for eksempel i form av en ester som en etylester eller en tert-butylester for derefter, om man ønsker dette, å frigjøre syrefunksjonen ved hydrolyse i surt miljø, for eksempel i en vandig oppløsning av saltsyre eller bedre en eddiksyreoppløsning av klorhydrogengass.

Fra DE-PS 1 242 324 og 1 278 701 og ved tilleggspatent 94 485 til FR-PS 1 498 374 kjenner man allerede 5-amino-4-klor-1,2-ditiol-3-on, men ingen av disse dokumenter beskriver produkter ifølge oppfinnelsen og antyder heller ingen terapeutisk anvendelse av denne typen produkter.

De nye produkter ifølge oppfinnelsen og deres saler, når disse finnes, har interessante farmakologiske egenskaper som gjør dem anvendbare for dyp behandling av reumatiske sykdommer. De har vist seg aktive ved konsentrasjoner i nærheten av $5 \times 10^{-6} \text{M}$ i prøven for å måle aktivering av makrofager in vitro, gjennomført ved fremgangsmåten etter J. Schnyder og M. Baggiolini ("J. Exp. Med.", 148, 1449, 1978).

Videre har produktene med den generelle formel I liten toksisitet. Deres DL₅₀-verdi er vanligvis mer enn 900 mg/kg ved oral administrering hos mus i en enkel dose.

5 For medisinsk bruk kan man bruke produktene ifølge oppfinnelsen slik de er, eller, når disse finnes, i form av deres farmasøytisk akseptable salter, det vil si som ikke er toksiske ved anvendelsesdosen.

10 Som farmasøytisk akseptable saler kan man nevne addisjons-salter med mineralsyrer, for eksempel klorhydrater, sulfater, nitrater, fosfater eller med organiske syrer, for eksempel acetater, propionater, succinater, benzoater, fumarater, teofillin-acetater, salicylater, fenolftalinater, metylen-
15 bis- β -oksynaftoater eller substitusjonsderivater av disse forbindelser. Som akseptable farmasøytiske saler kan man videre nevne salter med et alkalimetall som natrium, kalium eller litium, med et jordalkalimetall som kalsium- og magnesiumsalter og addisjonssalter med organiske baser som
20 etanolamin, og lysinsalter.

De følgende eksempler som ikke er begrensende viser hvorledes oppfinnelsen kan utføres i praksis.

25 EKSEMPEL 1

Til en suspensjon av 3,74 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 2,2 g kaliumbikarbonat i 30 cm³ metanol, settes 2,92 g 4-cyklopropylanilin. Etter 20 timers omrøring ved ca. 20°C tilsettes
30 60 cm³ destillert vann til reaksjonsblandingen; det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes 3 ganger med tilsammen 30 cm³ destillert vann. Ved omkrystallisering fra 75 cm³ etylacetat får man 3,8 g 4-klor-5-(4-cyklopropylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 154°C.

EKSEMPEL 2

Til en suspensjon av 7 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 3,7 g kaliumbikarbonat i 80 cm³ metanol, settes 5,5 g 4-cyklobutylanilin. Etter 20 timers omrøring ved ca. 20°C tilsettes 80 c³ destillert vann til reaksjonsblandingen; den tilveiebragte emulsjon ekstraheres to ganger med tilsammen 160 cm³ metylenklorid. De organiske faser slås sammen, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Produktet oppløses derefter i 50 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over på 300 g aluminiumgel i en kolonne med en diameter på 4,5 cm. Man eluerer først med 300 cm³ metylenklorid; og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 500 cm³ metylenklorid; eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisering av den tilveiebragte rest i 18 cm³ acetonitril får man 3,6 g 4-klor-5-(4-cyklobutylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 100°C.

4-cyklobutylanilin kan fremstilles ved hydrogenolyse av 14 g 4-(1-hydroksycyklobutyl)anilin i oppløsning med 70 cm³ etanol i nærvær av 4,3 g 10 %-ig palladium-på-kull ved et trykk på 310 kPa ved ca. 10°C i 20 timer. Etter frafiltrering av katalysatoren konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C; det tilveiebragte produkt oppløses derefter i 20 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over 300 g aluminiumoksydgel i en kolonne med en diameter på 3,4 cm. Man eluerer med 200 cm³ metylenklorid:cykloheksan i volumforholdet 70:30 og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 500 cm³ av den samme blanding og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 5,5 g 4-cyklobutylanilin i form av en brun olje [R_f = 0,5, med tyynnsjikt-skromatografi på aluminiumoksydgel, oppløsningsmiddel metylenklorid:cykloheksan i volumforholdet 70:30].

4-(1-hydroksycyklobutyl)anilin kan fremstilles på følgende måte: 31,6 g 4-brom-N,N-bis(trimetylsilyl)anilin oppløst i

100 cm³ etyleter, behandles i 24 timer ved ca. 20°C med 62 cm³ av en 1,6M oppløsning av butyllitium i heksan. Til den tilveiebragte oppløsning settes ved -10°C en oppløsning av 7 g cyklobutanon i 70 cm³ etyleter, hvorefter man omrører i 2 timer ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingen hydrolyseres med 210 cm³ av en vandig oppløsning av 10% ammoniumklorid. Den organiske fase ekstraheres med 100 cm³ av en vandig oppløsning av 2N saltsyre; den vandige fase vaskes to ganger med tilsammen 100 cm³ etyleter og gjøres alkalisk til pH 8 ved tilsetning av 4N natriumhydroksyd. Emulsjonen som tilveiebringes ekstraheres med 10 cm³ etyleter; den organiske fase vaskes to ganger med 200 cm³ destillert vann, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 14 g 4-(1-hydroksycyklobutyl)anilin i form av en brun olje [R_f = 0,36; tynnsjiktskromatografi på silikagel; oppløsningsmiddel metylenklorid:metanol i volumforholdet 95:5].

EKSEMPEL 3

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 11,2 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 10,6 g 4-cyklopentylanilin, og man får etter omkrystallisering fra etanol 14,8 g 4-klor-5-(4-cyklopentylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 119°C.

4-cyklopentylanilin kan fremstilles ifølge P.V. Hei, N.P. Buu-Hoi og N.D. Xyong, "J. Org. Chem.", 23, 39 (1958).

EKSEMPEL 4

Man går frem som i eksempel 2, men med utgangspunkt i 5,6 g 4,5-diklor-1,3-ditiol-3-on og 3,9 g 3-cyklopentylanilin og får 9,8 g av et urensset, oljeaktig produkt. Dette produktet oppløses i 50 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over på 200 g silikagel i en kolonne med en diameter på 3,8 cm. Man eluerer først med 600 cm³ metylenklorid og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 1800 cm³ metylenklorid og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk

(2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisering av det tilveiebragte produkt fra etylacetat:isopropyloksyd i volumforholdet 1:2, får man 4 g 4-klor-5-(3-cyklopentylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 74°C.

3-cyklopentylanilin kan fremstilles på tilsvarende måte som beskrevet i eksempel 2 for fremstilling av 4-cyklobutylanilin.

Med utgangspunkt i 34 g 3-brom-N,N-bis(trimetylsilyl)anilin og 9,1 g cyklopentanon får man 5 g 3-cyklopentylanilin i form av en gulfarvet olje som benyttes som den er i syntesen beskrevet foran.

EKSEMPEL 5

Man går frem som i eksempel 1, men benytter 9,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 8,8 g 4-cykloheksylanilin, og får etter omkrystallisering fra acetonitril 11 g 4-klor-5-(4-cykloheksylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 160°C.

EKSEMPEL 6

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 7,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 7,5 g 4-cykloheptylanilin og får etter omkrystallisering fra acetonitril 7,4 g 4-klor-4-(4-cykloheptylphenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 160°C.

4-cykloheptylanilin kan fremstilles på tilsvarende måte som beskrevet i eksempel 2 fra fremstilling av 4-cyklobutylanilin. Med utgangspunkt i 22,2 g 4-brom-N,N-bis(trimetylsilyl)anilin og 7,9 g cykloheptanon, får man 9,7 g 4-cykloheptylanilin i form av en brun olje som benyttes som den er i syntesen beskrevet foran.

EKSEMPEL 7

Til en suspensjon av 15,6 g 4-klor-5-(4-cyklopentylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on fremstilles som i eksempel 3, i 200

cm³ acetonitril, settes 4,1 g natriummetyl, hvorefter den tilveiebragte suspensjon omrøres i en time ved ca. 20°C. Man tilsetter derefter 12,1 g metyljodid og omrører i 20 timer ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingen helles derefter langsomt over 2000 cm³ destillert vann og ekstraheres derefter en gang med 500 cm³ og derefter to ganger med tilsammen 500 cm³ etyl-eter. De organiske faser slås sammen og tørkes over natrium-sulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 60°C. Den oljeaktige resten oppløses i 30 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over på 330 g silikagel i en kolonne med en diameter på 4,5 cm. Man eluerer først 500 cm³ metylenklorid; og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 700 cm³ metylenklorid og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter omkrystallisering av det tilveiebragte produkt i 50 cm³ cykloheksan får man 4,9 g 4-klor-5-(N-metyl-4-cyklopentylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 73°C.

EKSEMPEL 8

Man går frem som i eksempel 1, men med utgangspunkt i 9,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 10,8 g 2-(4-aminofenyl)-1,3-ditiolan og får etter omkrystallisering fra dimetylformamid:vann i volumforholdet 90:10, 10,1 g 4-klor-5-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)fenylamino]-1,2-ditio-3-on som smelter ved 198°C.

2-(4-aminofenyl)-1,3-ditiolan kan fremstilles på følgende måte:

Til en suspensjon av 22,7 g 2-(4-nitrofenyl)-1,3-ditiolan og 42 g jernpulver i 250 cm³ etanol med 20% vann, settes under omrøring ved 60°C 3 cm³ konsentrert saltsyre (d = 1,19). Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbaketilgang i 30 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres varm og filtratet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Resten oppløses i 250 cm³ metylenklorid og oppløsningen

vaskes med 100 cm³ av en vandig oppløsning av 0,3N natriumhydroksyd og derefter to ganger med tilsammen 100 cm³ destillert vann; den tørkes derefter over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 80°C. Man får 18 g 2-(4-aminofenyl)-1,3-ditiolan som smelter ved 69°C.

2-(4-nitrofenyl)-1,3-ditiolan kan fremstilles ved å varme opp til tilbakeløp ved en suspensjon av 75,5 g 4-nitrobenzaldehyd i 500 cm³ metylcykloheksan som inneholder 65,8 g 1,2-ditiol-
etan og 5 cm³ bortrifluoreterat i 3,5 timer samtidig som man fjerner vann som dannes ved azeotrop destillasjon. Oppløsningen avkjøles derefter til ca. 20°C og det uoppløselige produkt separeres ved filtrering, vaskes to ganger med 100 cm³ metylcykloheksan og oppløses derefter i 500 cm³ metylenklorid. Oppløsningen vaskes to ganger med tilsammen 500 cm³ av en vandig oppløsning på 1N natriumhydroksyd og derefter tre ganger med tilsammen 600 cm³ destillert vann og tørkes derefter over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 80°C. Man får 112 g 2-(4-nitrofenyl)-1,3-ditiolan som smelter ved 78°C.

EKSEMPEL 9

Man går frem på tilsvarende måte som i eksempel 1, men med utgangspunkt i 66,1 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 69,2 g 4-aminobenzaldehyd-semikarbazon og får etter omkrystallisering fra metanol 53,1 g 4-klor-5-(4-semikarbazonmetylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 193°C.

4-aminobenzaldehyd-semikarbazon kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 104 g 4-nitrobenzaldehyd-semikarbazon i etanol i nærvær av 3% palladium-på-kull ved en temperatur på ca. 25°C under et trykk på ca. 100 kPa i 2 timer. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 60°C. Resten vaskes med 100 cm³ etanol; etter

tørking ved redusert trykk (2,7 kPa) får man 69,3 g 4-amino-benzaldehyd-semikarbazon som smelter ved 124°C.

EKSEMPEL 10

5 Man går frem som i eksempel 9, hvorefter man frigjør aldehydfunksjonen fra beskyttelsesgruppen på følgende måte:

En oppløsning av 36,4 g 4-klor-5-(4-semikarbazonmetylfenyl-amino)-1,2-ditiol-3-on og 138,2 g kobbersulfatpentahydrat i
10 en blanding av 1850 cm³ metanol, 1850 cm³ tetrahydrofuran og 3700 cm³ destillert vann, oppvarmes til tilbakeløp i 5 timer. Den tilveiebragte suspensjon helles over i 5000 cm³ etyl-acetat og vannfasen dekanteres; den organiske fase vaskes med 3000 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat,
15 filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Man får 22,8 g av en rest som absorberes i 100 g silikagel; den tilveiebragte blanding overføres til 600 g silikagel på en kolonne med en diameter på 5,5 cm. Man eluerer først med 6000 cm³ metylenklorid og
20 eluatet fjernes; man eluerer derefter med 7000 cm³ metylenklorid og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisering av resten fra acetonitril får man 6,5 g 4-klor-5-(4-formylfenyl-amino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 218°C med dekompo-
25 nering.

EKSEMPEL 11

En suspensjon av 5,7 g 4-klor-4-(4-formylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on i 600 cm³ kloroform som inneholder 0,2 g
30 paratoluensulfonsyre og 1,43 g etylenglykol oppvarmes til tilbakeløp i 3 timer, og vannet som dannes fjernes ved azeotrop destillasjon. Etter avkjøling til ca. 20°C vaskes reaksjonsblandingen med 100 cm³ destillert vann, hvorefter den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og
35 konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter omkrystallisering av den tilveiebragte rest

fra metanol får man 2,8 g 4-klor-5-[4-(1,3-dioksolan-2-yl)-fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 168°C.

EKSEMPEL 12

5 Man går frem som i eksempel 1, men benytter 4,88 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 4,8 g 4-aminodifenylamin og får efter omkrystallisering fra acetonitril, 4,9 g 4-klor-5-(4-fenylamino-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 186°C.

10 4-aminodifenylamin kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 6,8 g 4-nitrodifenylamin i etanol i nærvær av 0,3 g 10 %-ig palladium-på-kull ved en temperatur på ca. 25°C ved et trykk på ca. 100 kPa i en time. Efter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 15 50°C. Man får 5,8 g 4-aminodifenylamin i form av en fiolett olje (Rf = 0,50, tynnsjikt-skromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10).

EKSEMPEL 13

20 Man går frem som i eksempel 1, men benytter 30 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 21 g 4-aminostyren og får efter omkrystallisering fra acetonitril 6,4 g 4-klor-5-(4-vinylfenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 185°C.

4-aminostyren kan fremstilles efter fremgangsmåten beskrevet av A.M. Shur og N.A. Barba, "Chem. Abstr.", 64, P 3383 h.

EKSEMPEL 14

30 Man går frem som i eksempel 13, men erstatter 4-aminostyren med 4-(2-propen-yl)anilin og får efter omkrystallisering fra isopropyloksyd 4-klor-5-[4-(2-propen-yl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 129°C.

EKSEMPEL 15

Man går frem som i eksempel 2, men benytter 65 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 57,6 g 4-(1-hydroksy-1-metyletyl)anilin og får 117 g av et urensset produkt i form av en rød olje. Produktet oppløses i 250 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over i 2500 g silikagel i en kolonne med en diameter på 9 cm. Man eluerer først med 16 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 85:15 og eluatene fjernes. Man eluerer derefter med 5 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 70:30 og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter omkrystallisering fra acetonitril får man 5,1 g 4-klor-5-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 162°C.

4-(1-hydroksy-1-metyletyl)anilin kan fremstilles ved å tilsette en oppløsning av 54 g 4-aminoacetofenon i 1000 cm³ tetrahydrofuran til 1000 cm³ av en oppløsning av 1,2M metylmagnesiumjodid i tetrahydrofuran som holdes ved en temperatur på ca. 5°C. Suspensjonen omrøres derefter over natten ved ca. 20°C og helles derefter over i 5000 cm³ av en vandig, mettet oppløsning av ammoniumklorid. Den organiske fase separeres ved dekantering, vannfasen ekstraheres tre ganger med 3000 cm³ etyleter. De organiske faser slås sammen og tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 57,6 g 4-(1-hydroksy-1-metyletyl)anilin i form av en brun olje [R_f = 0,37; tynnsjikt-skromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 50:50].

EKSEMPEL 16

Man går frem som i eksempel 1, men benytter 13,1 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 9,6 g 4-aminobenzylalkohol og får etter omkrystallisering fra acetonitril 4,5 g 4-klor-5-(4-hydroksymetyl-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 168°C.

EKSEMPEL 17

Til en suspensjon av 6 g kaliumbikarbonat og 10,1 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on i 75 cm³ metanol settes 8,2 g 2-(4-aminofenyl)etanol. Man omrører reaksjonsblandingen ved ca. 20°C i 20 timer og tilsetter 75 cm³ destillert vann. Emulsjonen ekstraheres med 75 cm³ metylenklorid og den organiske fase vaskes derefter med 20 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisering av produktet fra etylacetat:isopropyloksyd i volumforholdet 50:50 får man 5,3 g 4-klor-5-[4-(2-hydroksy-etyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 99°C.

2-(4-aminofenyl)etanol kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 10 g 2-(4-nitrofenyl)etanol i 300 cm³ etanol i nærvær av 0,9 g 3 %ig palladium-på-kull under et trykk på ca. 100 kPa i 14 timer ved ca. 20°C. Efter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 8,2 g 2-(4-aminofenyl)etanol som smelter ved 109°C.

EKSEMPEL 18

Man går frem som i eksempel 2, men benytter 10 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 11,35 g 3-trifluormetyltio-anilin og får efter omkrystallisering fra isopropyloksyd:etylacetat i volumforholdet 60:40 3,6 g 4-klor-5-(3-trifluormetyltio-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 160°C.

EKSEMPEL 19

Man går frem som i eksempel 2, men benytter 7,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 10,9 g (4-aminobenzyl)fenylsulfon og får efter omkrystallisering fra acetonitril 2,2 g 4-klor-[5-(4-fenylsulfonyletyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 186°C.

(4-aminobenzyl)fenylsulfon kan fremstilles som beskrevet av W.R. Waldron og E.E. Reid, "J. Am. Chem. Soc.", 45, 2399 (1923).

5 EKSEMPEL 20

En oppløsning av 20,5 g 3-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-etylbutyrat i 360 cm³ eddiksyre som inneholder 57,5 cm³ av en vandig oppløsning av 18N svovelsyre, oppvarmes til tilbakeløp i 30 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles
10 til ca. 20°C og helles over i 1200 cm³ destillert vann. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og tørkes i luft ved ca. 20°C. Etter omkrystallisering fra etanol, får man 10,1 g 3-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-smørsyre som smelter ved 210°C.

15 3-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]etylbutyrat kan fremstilles ved å gå frem som i eksempel 1, men ved å benytte 18,7 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 22,8 g 3-(4-aminofenyl)etylbutyrat og man får 31,1 g 3-[(4-klor-3-okso-
20 1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]etylbutyrat som smelter ved 98°C.

3-(4-aminofenyl)etylbutyrat kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 95,8 g 3-(4-nitrofenyl)etyl-2-butenat i
25 3200 cm³ etanol i nærvær av 3,7 g 10 %ig palladium-på-kull under et trykk på ca. 100 kPa ved ca. 25°C i 45 minutter. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C, og man får 83,4 g 3-(4-amino-
30 fenyl)etylbutyrat i form av en brun olje [R_f = 0,47; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

35 3-(4-nitrofenyl)etyl-2-butenat kan fremstilles ved dråpe for dråpe å tilsette 134,4 g dietylfosfonoetylacetat i oppløsning med 200 cm³ 1,2-dimetoksy-etan til en suspensjon på 14,4 g natriumhydrid i 300 cm³ 1,2-dimetoksyetan ved ca.

10°C. Man tilsetter derefter dråpevis ved ca. 10°C en oppløsning v 99 g 4-nitroacetofenon i 500 cm³ 1,2-dimetoksyetan, omrører derefter i 3 timer ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingen helles derefter over i 3000 cm³ destillert vann og man ekstraherer tre ganger med tilsammen 1500 cm³ metylenklorid; de organiske faser slås sammen og vaskes med 500 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten oppløses i 100 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over på 1500 g silikagel i en kolonne med en diameter på 7,5 cm. Man eluerer først med 3400 cm³ metylenklorid og eluatet fjernes; man eluerer derefter med 5000 cm³ metylenklorid og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 95,8 g 3-(4-nitrofenyl)-etyl-2-butenat i form av en brun olje (IR-spektrum (maks. i cm⁻¹: 1720 og 1130 (COOC₂H₅), 1525 og 1345 (aromatisk -NO₂), 1635 (konjugert dobbeltbinding)).

EKSEMPEL 21

Man går frem som i eksempel 1, men benytter 6,7 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 6,5 g 3-(4-aminofenyl)-1-metoksybutan og får etter omkrystallisering fra cykloheksan 7,5 g 4-klor-5-[4-(1-metoksy-3-butyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 95°C.

3-(4-aminofenyl)-1-metoksybutan kan fremstilles på følgende måte: Man omrører en suspensjon av 17,3 g 1-metoksy-3-(4-tritylamino)fenyl)butan i 350 cm³ metanol som inneholder 5,3 cm³ konsentrert saltsyre (d = 1,19) ved ca. 20°C i 20 timer. Reaksjonsblandingen helles over i 1500 cm³ destillert vann og blandingen surgjøres til pH 2 ved tilsetning av 4N saltsyre, hvorefter den ekstraheres tre ganger med tilsammen 750 cm³ etyleter. Vannfasen gjøres alkalisk til pH 9 ved tilsetning av 4N NaOH og ekstraheres derefter to ganger med tilsammen 400 cm³ etyleter. De organiske fasene slås sammen, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 6,6

g 3-(4-aminofenyl)-1-metoksybutan i form av en oransjefarvet olje. [Rf = 0,5; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

5 1-metoksy-3-(4-trietylaminofenyl)butan kan fremstilles ved at man tilsetter 1,8 g natriumhydrid til en oppløsning av 27,7 g 3-(4-trietylaminofenyl)butanol og 11,4 g metyljodid i 40 cm³ 1,2-dimetoksyetan ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingen omrøres i
10 20 timer ved ca. 20°C og konsentreres til tørr tilstand ved et trykk på 100 kPa ved ca. 100°C. Det faste stoff vaskes fire ganger med tilsammen 400 cm³ destillert vann, tørkes i luft ved ca. 20°C og omkrystalliseres fra isopropyl-
15 1-metoksy-3-(4-trietylaminofenyl)butan som smelter ved 141°C. oksyd:etylacetat i volumforholdet 75:25. Man får 17,3 g

3-(trietylaminofenyl)butanol kan fremstilles på følgende måte: Dråpevis tilsettes en oppløsning av 35,2 g 3-(4-trietylaminofenyl)etylbutyrat i 60 cm³ tetrahydrofuran til en
20 suspensjon av 5,1 g kaliumborhydrid og 4 g litiumklorid i 80 cm³ tetrahydrofuran ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingen omrøres under tilbakeløp i 6 timer, og avkjøles til en temperatur på ca. 10°C. Man tilsetter derefter 70 cm³ destillert vann, surgjør blandingen til pH ca. 3 ved tilsetning av 10 cm³
25 konsentrert saltsyre (d = 1,19), hvorefter den gjøres alkalisk med tilsetning av 15 cm³ 3,3N natriumhydroksyd. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter vasking av resten med 120 cm³ petroleter og
30 tørking under redusert trykk (2,7 kPa) får man 27,7 g 3-(4-trietylaminofenyl)butanol som smelter ved 114°C.

3-(4-trietylaminofenyl)etylbutyrat kan fremstilles på følgende måte: Dråpevis tilsettes en oppløsning av 10,1 g
35 trietylamin i 20 cm³ dimetylformamid til en oppløsning av 20,7 g 3-(4-aminofenyl)etylbutyrat og 28,8 g trifenylmetyl i 80 cm³ dimetylformamid ved ca. 30°C. Reaksjonsblandingen

omrøres i 3 timer ved ca. 20°C og helles over i 1000 cm³ destillert vann; den tilveiebragte emulsjon ekstraheres med 350 cm³ kloroform, den organiske fasen vaskes med 50 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under redusert trykk (0,7 kPa) ved 60°C. Etter vasking av resten med 60 cm³ metanol og tørking får man 35,2 g 3-(4-trietylaminofenyl)etylbutyrat som smelter ved 130°C.

EKSEMPEL 22

Man går frem som i eksempel 17, men benytter 12,9 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 15,3 g tert-butyl-4-aminobenzylkarbammat og får 25,3 g 4-[(4-klor-3-okso)-1,2-ditiol-5-ylamino]-tert-butyl-benzylkarbammat som smelter ved 80°C.

For å frigjøre aminfunksjonen fra beskyttelsesgruppen går man frem på følgende måte: Man tilsetter dråpevis i løpet av 30 minutter 250 cm³ av en 2N oppløsning av klorhydrogengass i eddiksyre til 4-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-amino]tert-butylbenzylkarbammat tilveiebragt foran. Suspensjonen omrøres i 6 timer ved ca. 20°C og produktet som er uoppløselig separeres ved filtrering, vaskes tre ganger med 1120 cm³ isopropyleter og tørkes derefter under redusert trykk (2,7 kPa). Etter omkrystallisering fra vann får man 5,4 g 5-(4-aminometylfenylamino)-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 291°C.

4-amino-tert-butylbenzylkarbammat kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 18,1 g (4-nitrobenzyl)tert-butylkarbammat i 650 cm³ etanol i nærvær av 0,75 g 10 %-ig palladium-på-kull, under et trykk på ca. 105 kPa ved ca. 25°C i 45 minutter. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C får man 15,4 g 4-amino-tert-butylbenzylkarbammat som smelter ved 77°C.

(4-nitrobenzyl)tert-butylkarbammat kan fremstilles ved i løpet av 30 minutter å tilsette 14,2 g ditertiobutyldikarbonat i

oppløsning med 35 cm³ etylacetat til en suspensjon av 12,3 g 4-nitrobenzylaminklorhydrat i 65 cm³ etylacetat som inneholder 6,6 g trietylamin. Reaksjonsblandingen omrøres i 16 timer ved ca. 20°C og helles derefter over i 100 cm³ destillert vann; den organiske fase dekanteres, vaskes tre ganger med tilsammen 150 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 15,7 g (4-nitrobenzyl)tert-butylkarbammat som smelter ved 110°C.

EKSEMPEL 23

Man går frem som i eksempel 1, men benytter 104,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 132,2 g 2-(4-aminofenyl)tert-butyletylkarbammat og får 150,6 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-etylkarbammat som smelter ved 147°C.

For å frigjøre aminfunksjonen fra beskyttelsesgruppen, går man frem som beskrevet i eksempel 22, men benytter 38,6 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-etylkarbammat. Man får etter omkrystallisering fra metanol:etanol i volumforholdet 50:50 23 g 5-[4-(2-aminoetyl)-fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 164°C.

2-(4-aminofenyl)tert-butyl-etylkarbammat kan fremstilles ved i løpet av en time å sette en oppløsning av 122 g tert-butoksykarboksylsyreanhydrid i 920 cm³ etylacetat til en oppløsning av 76,1 g 4-(2-aminoetyl)anilin i 200 cm³ etylacetat. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved ca. 20°C og konsentreres derefter til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 118 g 2-(4-aminofenyl)-tert-butyl-etylkarbammat som smelter ved 71°C.

4-(2-aminoetyl)anilin kan fremstilles på følgende måte:

Dråpevis settes en oppløsning av 200 g aluminiumklorid i 2000 cm³ tetrahydrofuran til en suspensjon av 57 g litiumhydrid og aluminium i 1500 cm³ tetrahydrofuran ved ca. 15°C. Man

tilsetter dråpevis ved en temperatur på ca. 20°C i en oppløsning på 99 g (4-aminofenyl)acetonitril i 500 cm³ tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 20 timer og avkjøles til ca. 5°C. Man tilsetter derefter dråpevis og gradvis 128 cm³ destillert vann, 98 cm³ av en vandig oppløsning av 6N natriumhydroksyd, 450 cm³ destillert vann og endelig 340 cm³ av en vandig oppløsning av 10N natriumhydroksyd. Utfellingen som dannes separeres ved filtrering; filtratet tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Ved destillasjon av resten under redusert får man 83,3 g 4-(2-aminoetyl)anilin i form av en ufarvet olje som koker ved 138-142°C ved 0,47 kPa.

(4-aminofenyl)acetonitril kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 121,6 g (4-nitrofenyl)acetonitril i 2000 cm³ etanol i nærvær av 7,5 g 5 %-ig palladium-på-kull ved et trykk på 100 kPa ved ca. 30°C i 1 time. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C og man får 98,9 g (4-aminofenyl)acetonitril som smelter ved 42°C.

EKSEMPEL 24

Til en oppløsning av 59,4 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-tert-butyl-etylkarbamat, fremstilt som i eksempel 24, i 475 cm³ tetrahydrofuran, ved ca. 15°C, settes dråpevis 49 g tributyltinnhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved ca. 20°C og helles derefter over i 1500 cm³ destillert vann. Man tilsetter 200 cm³ metylenklorid og dekanterer vannfasen. Den ekstraheres på ny med 200 cm³ metylenklorid; de organiske faser slås sammen, vaskes med tilsammen 200 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Resten oppløses i 100 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over i 1500 cm³ silikagel på en kolonne med en diameter på 7,5 cm. Man

eluerer først med 10 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 93:7 og derefter med 10 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 88:12; hvorved eluatene kastes. Man eluerer derefter med 11 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 85:15 og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 29,3 g 2-[(3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-etylkarbamat i form av en brun olje [Rf = 0,28; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20].

For å frigjøre aminet fra beskyttelsesgruppen går man frem som i eksempel 22, men benytter 12 g 2-[(3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-etylkarbamat. Man får etter omkrystallisering fra etanol, 2,5 g 5-[4-(2-aminoetyl)-fenylamino]-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 228°C.

EKSEMPEL 25

Man går frem som i eksempel 17, men benytter 96,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 137 g [2-(4-aminofenyl)propyl]-tert-butylkarbamat, og får 206 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-propylkarbamat. [Rf = 0,32, tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

For å frigjøre amin fra sin beskyttelsesgruppe går man frem som beskrevet i eksempel 22, men benytter 110 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butylpropylkarbamat. Man får etter omkrystallisering fra metanol 41 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 194°C.

[2-(4-aminofenyl)propyl]tert-butylkarbamat kan fremstilles som i eksempel 23. Man benytter 28,5 g 2-(4-aminofenyl)-propylamin og 111 g tert-butoksykarboksylsyreanhydrid og får 135,7 g (4-amino-2-fenylpropyl)tert-butylpropylkarbamat i

form av en brun olje [$R_f = 0,20$; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

5 2-(4-aminofenyl)propylamin kan fremstilles som beskrevet i eksempel 24. Man benytter 80,3 g 2-(4-aminofenyl)propionitril og får 75,2 g 2-(4-aminofenyl)propylamin i form av en brun olje. [$R_f = 0,50$; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metanol:konsentrert ammoniakk ($d = 0,92$) i
10 volumforholdet 99:1].

2-(4-aminofenyl)propionitril kan fremstilles som beskrevet i eksempel 23. Man benytter 185 g 2-(4-nitrofenyl)propionitril og får 155 g 2-(4-aminofenyl)propionitril i form av en brun
15 olje. [$R_f = 0,26$; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid]. 2-(4-nitrofenyl)propionitril kan fremstilles som beskrevet av S. Opolski, Z. Kowalski og J. Pilewski, "Chem. Ber.", 49, 2276 (1916).

20 EKSEMPEL 26

En suspensjon av 11,8 g 5-(4-aminofenylamino)-4-klor-1,2-ditiol-3-on i 30 cm³ dimetylformamid-dimetylacetal omrøres i 3 timer ved ca. 25°C. Det uoppløselige produkt separeres ved
25 filtrering, vaskes tre ganger med 75 cm³ isopropyleter og tørkes under redusert trykk (2,7 kPa). Produktet oppløses i 300 cm³ etanol; man tilsetter til denne oppløsningen 10 cm³ av en oppløsning av 3N gassformet HCl i etyleter. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering, vaskes to
30 ganger med 30 cm³ etanol og tørkes under redusert trykk (2,7 kPa). Etter omkrystallisering fra vann:dimetylformamid 50:50 får man 2,2 g 4-klor-5-(4-dimetylainometylenaminofenylamino)-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 270°C.

5-(4-aminofenylamino)-4-klor-1,2-ditiol-3-on kan fremstilles
35 etter fremgangsmåten i FR-PS 1 498 374.

EKSEMPEL 27

Man går frem som beskrevet i eksempel 26, men benytter 4,1 g 5-(4-aminometyl-fenylamino)-4-klor-1,2-ditiol-3-on og får efter omkrystallisering fra metanol:isopropyleter i volumforholdet 70:30 1,45 g 4-klor-5-(4-dimetylamino-metylenamino-metyl-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 155°C.

5-(4-aminometyl-fenylamino)-4-klor-1,2-ditiol-3-on kan fremstilles som i eksempel 22.

EKSEMPEL 28

Man går frem som beskrevet i eksempel 2, men benytter 63,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 89,8 g 2-(4-aminofenyl)-tert-butylkarbamat og får 80,5 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-tert-butyl-butylkarbamat i form av en rødfervet olje. [Rf = 0,47; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

For å frigjøre aminet fra sin beskyttelsesgruppe går man frem som i eksempel 22, men benytter 80 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-butylkarbamat. Man får efter omkrystallisering fra etanol 24,5 g 5-[4-(1-amino-2-butyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 230°C.

2-(4-aminofenyl)-tert-butyl-butylkarbamat kan fremstilles som beskrevet i eksempel 23. Man benytter 56,5 g 2-(4-aminofenyl)butylamin og 74,7 g tert-butoksykarboksylsyreanhydrid og får 89,8 g 2-(4-aminofenyl)tert-butyl-butylkarbamat i form av en rød olje. [Rf = 0,22; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

2-(4-aminofenyl)butylamin kan fremstilles som beskrevet i eksempel 23. Man benytter 64 g 2-(4-aminofenyl)-butyronitril

og får 56,5 g 2-(4-aminofenyl)butylamin i form av en brun olje. [Rf = 0,25; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metanol:konsentrert ammoniakk (d = 0,92) i volumforholdet 99:1].

2-(4-aminofenyl)butyronitril kan fremstilles som beskrevet i eksempel 23. Man benytter 149 g 2-(4-nitrofenyl)butyronitril og får 127 g 2-(4-aminofenyl)butyronitril i form av en gulfarvet olje. [Rf = 0,21; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid].

2-(4-nitrofenyl)butyronitril kan fremstilles efter fremgangsmåten beskrevet av E. Fourneau og G. Sandulesco, "Bull. Soc. Chim. France", 41, 450 (1927).

EKSEMPEL 29

Man går frem som beskrevet i eksempel 24, men benytter 61,7 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-1-propyl-tert-butylkarbamat og 49 g tributyltinnhydrid og får 14,2 g 2-[(3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-tert-butyl-propylkarbamat i form av en brun olje. [Rf = 0,41; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20].

For å frigjøre aminet fra beskyttelsesgruppen går man frem som i eksempel 22, men benytter 14,2 g 2-[(3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]tert-butyl-propylkarbamat. Man får 6,7 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 148°C.

EKSEMPEL 30

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 12,8 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 16,8 g [1-(4-aminofenyl)-2-propyl]tert-butylkarbamat og får 14,7 g 1-[4-(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)aminofenyl]-2-propyl-tert-butylkarbamat som smelter ved 155°C.

For å frigjøre aminet fra beskyttelsesgruppen går man frem som beskrevet i eksempel 27, men benytter 14,2 g 1-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-2-propyl-tert-butylkarbamat. Man får etter triturering i isopropyloksyd 9,5 g av 5- [4-(2-aminopropyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on-
5 klorhydrat som smelter ved 149°C.

[1-(4-aminofenyl)-2-propyl]tert-butylkarbamat kan fremstilles som i eksempel 23. Man benytter 18,4 g 1-(4-aminofenyl)-2-propylamin og 26,7 g tert-butoksykarboksylsyreanhydrid og får
10 20 g [1-(4-aminofenyl)-2-propyl]-tert-butylkarbamat i form av en rødfarvet olje. [Rf = 0,20; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

15 1-(4-amino-1-fenyl)-2-propylamin kan fremstilles på følgende måte: Dråpevis settes til en oppløsning av 26,3 g av en blanding av 1-(4-aminofenyl)-2-nitro-1-propen og 1-(4-aminofenyl)-2-nitropropan i 200 cm³ 1,2-dimetoksyetan til 440
20 cm³ av en toluenisk oppløsning av aluminium og natrium-bis(2-metoksyetoksy)hydrid. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i en time og avkjøles derefter til ca. 10°C. Man tilsetter derefter dråpevis 250 cm³ destillert vann, og derefter 250 cm³ etyleter. Det uoppløselige produkt separeres
25 ved filtrering, filtratet dekanteres og vannfasen ekstraheres tre ganger med tilsammen 900 cm³ kloroform. De organiske faser slås sammen, tørkes over kaliumkarbonat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Man får 18,4 g 1-(4-aminofenyl)-2-propylamin i form
30 av en brun olje [Rf = 0,12; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metanol:konsentrert ammoniak (d = 0,92), 99:1 i volumforhold].

35 Blandingen av 1-(4-aminofenyl)-2-nitro-1-propen og 1-(4-aminofenyl)-2-nitropropan kan oppnås ved katalytisk hydrogenering av 47 g 2-nitro-1-(4-nitrofenyl)-1-propen i 1500 cm³ etanol i nærvær av 5 g 5 %-ig palladium-på-kull ved et trykk

på ca. 100 kPa ved ca. 50°C i 1,5 timer. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Man får 30 g av en blanding av 1-(4-aminofenyl)-2-nitro-2-propen og 1-(4-aminofenyl)-2-nitropropan i form av en brun olje. [Rf = 0,81 og 0,54; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 50:50].

2-nitro-1-(4-nitrofenyl)-1-propen kan fremstilles etter fremgangsmåten beskrevet av B. Priebs, "Liebig's Ann.", 225, 319 (1884).

EKSEMPEL 31

Man går frem som i eksempel 2, men benytter 5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 8,6 g 2-(4-metylaminofenyl)tert-butylpropylkarbamat og får 6,7 g 2-[N-N-(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-metylaminofenyl]tert-butylpropylkarbamat i form av en gulfarvet olje. [Rf = 0,59; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

For å frigjøre aminet fra beskyttelsesgruppen går man frem på tilsvarende måte som beskrevet i eksempel 22, men benytter 6,8 g 2-[N,N-(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-metylaminofenyl]-tert-butylpropylkarbamat. Man får etter triturerering fra isopropyloksyd 4 g N,N-[4-(1-amino-3-propyl)fenyl]-5-metylmino-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat som smelter ved 190°C.

2-(4-metylaminofenyl)-tert-butylpropylkarbamat kan fremstilles som beskrevet i eksempel 23. Man benytter 9,9 g 2-(4-metylaminofenyl)propylamin og 11,5 g tert-butoksy-karboksylysreanhydrid og får 8,6 g [2-(4-metylaminofenyl)propyl]-tert-butylkarbamat i form av en gulfarvet olje. [Rf = 0,5; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10].

2-(4-metylaminofenyl)propylamin kan fremstilles på følgende måte: Dråpevis settes en oppløsning av 13,9 g 2-(4-formylaminofenyl)-propionitril i 20 cm³ tetrahydrofuran til en suspensjon av 12,2 g litium og aluminiumhydrid i 120 cm³ tetrahydrofuran ved ca. 65°C. Reaksjonsblandingen omrøres i 2 timer ved tilbakeløpstemperatur, derefter 16 timer ved ca. 20°C. Man tilsetter derefter dråpevis 12 cm³ destillert vann, 24 cm³ av en vandig oppløsning av 4N NaOH og derefter 48 cm³ destillert vann. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og filtratet helles over i en blanding av 100 cm³ av en vandig oppløsning av 4N saltsyre og 100 cm³ metylenklorid. Den organiske fase dekanteres; vannfasen vaskes med 100 cm³ metylenklorid, gjøres alkalisk med tilsetning av 50 cm³ av en vandig 10N oppløsning av natriumhydroksyd. Emulsjonen ekstraheres tre ganger med tilsammen 300 cm³ metylenklorid; de organiske faser slås sammen, tørkes over kaliumkarbonat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Man får 10,4 g 2-(4-metylaminofenyl)propylamin i form av en brun olje. [Rf = 0,50; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metanol:ammoniakk i volumforholdet 99:1].

2-(4-formylaminofenyl)propionitril kan fremstilles på følgende måte: I 2 timer oppvarmes en blanding av 5,7 cm³ maursyre og 14,2 cm³ eddiksyreanhydrid til ca. 55°C, hvorefter man, etter avkjøling til ca. 25°C, dråpevis tilsetter 14,6 g 2-(4-aminofenyl)propionitril. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved ca. 20°C og man tilsetter derefter 30 cm³ metylenklorid, hvorefter blandingen vaskes to ganger med tilsammen 60 cm³ destillert vann, to ganger med tilsammen 60 cm³ av en vandig oppløsning mettet med natriumbikarbonat og tørkes derefter over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres under redusert trykk (2,7 kPa) ved 50°C. Man får 14,4 g 2-(4-formylaminofenyl)propionitril i form av en rødfarvet olje. [Rf = 0,50; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 50:50].

EKSEMPEL 32

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 39,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 34,6 g 2-(4-aminofenyl)-propionamid og får efter omkrystallisering fra acetonitril:etylacetat i volumforholdet 75:25, 32,8 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-propionamid som smelter ved 195°C.

2-(4-aminofenyl)propionamid kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 51,4 g 2-(4-nitrofenyl)propionamid i 700 cm³ etanol i nærvær av 2,2 g 5%-ig palladium-på-kull ved ca. 35°C under et trykk på ca. 100 kPa i en time. Efter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Den tilveiebragte resten vaskes to ganger med tilsammen 200 cm³ isopropyloksyd og tørkes i luft ved ca. 20°C. Man får 34,6 g 2-(4-aminofenyl)propionamid som smelter ved 126°C.

2-(4-nitrofenyl)propionamid kan fremstilles på følgende måte: Man koker en suspensjon av 52,8 g 2-(4-nitrofenyl)-propionitril i 150 cm³ saltsyre (d = 1,19) i 1,5 timer ved 60°C. Oppløsningen avkjøles til ca. 10°C, hvorefter man tilsetter 150 cm³ destillert vann. Utfellingen separeres ved filtrering, vaskes tre ganger med 300 cm³ destillert vann, to ganger med tilsammen 300 cm³ av en vandig oppløsning mettet med natriumbikarbonat, to ganger med tilsammen 200 cm³ destillert vann, og tørkes derefter i luft ved ca. 20°C. Man får 48,8 g 2-(4-nitrofenyl)propionamid som smelter ved 117°C.

EKSEMPEL 33

Til en oppløsning av 16,8 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenyl-amino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on i 100 cm³ pyridin, settes ved -5°C 3,6 cm³ acetylklorid. Reaksjonsblandingen holdes på ca. 0°C i 10 minutter. Man tilsetter derefter, ved denne temperatur, 7 cm³ trietylamin i 50 cm³ pyridin. Reaksjonsblandingen holdes ved ca. 20°C i 45 minutter. Man tilsetter 450 cm³ dietyleter og separerer ovenstående væske ved

dekantering fra den uoppløselige fraksjon. Den organiske fase vaskes med 100 cm³ destillert vann, behandles med 1 g aktivt kull, tørkes over natriumsulfat, filtreres og fordampes til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa). Ved omkrystallisering av resten i 10 cm³ acetonitril får man 4,9 g 4-[4-(1-acetylamino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 179°C. [R_f = 0,4; tynnsjikt-skromatografi på silikagel; elueringsmiddel kloroform:metanol i volumforholdet 80:20].

EKSEMPEL 34

Man går frem som i eksempel 33, men benytter 10,1 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat og 2,9 cm³ etylklorformiat og får 7,5 g brun olje. Denne oljen oppløses i 40 cm³ metylenklorid, og oppløsningen helles over 150 g silikagel i en kolonne med en diameter på 2,5 cm. Man eluerer først med 500 cm³ metylenklorid og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 1400 cm³ metylenklorid og eluatet fordampes til tørr tilstand under redusert trykk ved en temperatur på ca. 40°C. Resten oppløses i 50 cm³ metylenklorid og oppløsningen vaskes med en blanding av 20 cm³ vann og 4 cm³ av en vandig oppløsning av 0,1N saltsyre og derefter med 20 cm³ vann. Den organiske fase separeres ved dekantering, tørkes over natriumsulfat, filtreres og fordampes til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved ca. 60°C.

Man får 3,7 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-amino-fenyl]-etylpropylkarbamat i form av et gulfarvet stoff. [R_f = 0,5; tynnsjikt-skromatografi på silikagel; elueringsmiddel kloroform:metanol i volumforholdet 80:20].

EKSEMPEL 35

En suspensjon av 12,0 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on i 300 cm³ metylformiat omrøres ved ca. 25°C i 75 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og det uoppløselige materialet vaskes med 150 cm³ metylformiat. filtratene slås sammen og den organiske oppløsning fordampes

til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved ca. 40°C. Ved omkrystallisering fra 60 cm³ acetonitril, får man 5 g 4-klor-5-[4-(1-formylamino-2-propyl)fenylamino]-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 143°C.

5 [Rf = 0,4; tynnsjiktskromatografi på silikagel; elueringsmiddel kloroform:metanol i volumforholdet 80:20].

5-[4-(1-amino-2-propyl)-fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on fremstilles på følgende måte: Til en oppløsning av 10,1 g
10 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on-klorhydrat i 90 cm³ settes ved ca. 20°C 25 cm³ av en oppløsning av 1N natriumhydroksyd. Krystallene separeres ved filtrering, vaskes tre ganger med 90 cm³ vann og tørkes i omgivende luft i 24 timer. Man får 7,2 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on som smelter ved
15 120°C. [Rf = 0,3; tynnsjiktskromatografi på silisiumdioksyd; man eluerer med kloroform:metanol i volumforholdet 80:20].

EKSEMPEL 36

20 Til en suspensjon av 6,0 g 5-[4-(1-amino-2-propyl)fenylamino]-4-klor-1,2-ditiol-3-on i 100 cm³ metylenklorid settes ved ca. 20°C en oppløsning av 1,1 g metylisocyanat i 25 cm³ metylenklorid. Reaksjonsblandingen holdes 30 minutter på ca. 20°C. Utfellingen separeres ved filtrering og vaskes tre
25 ganger med 50 cm³ metanol og tørkes derefter i omgivende luft i 16 timer. Ved omkrystallisering av det faste stoff fra 60 cm³ etanol får man 3,4 g N-2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-N'-metylpropylurea som smelter ved 176°C. [Rf = 0,4; tynnsjiktskromatografi på silisiumdioksyd;
30 elueringsmiddel kloroform:metanol i volumforholdet 80:20].

EKSEMPEL 37

Man går frem som i eksempel 24, men benytter 28,6 g 4-klor-5-(4-isopropyl-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on og 32 g tributyltinnhydrid og får etter omkrystallisering fra isopropyleter:etylacetat i volumforholdet 70:30, 6,3 g 5-(4-isopropyl-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 114°C.

4-klor-5-(4-isopropyl-fenylamino)-1,2-ditiol-3-on fremstilles efter fremgangsmåten beskrevet i FR-PS 1 498 374.

EKSEMPEL 38

5 Til en oppløsning av 13,5 g 4-klor-5-(4-isopropyl-fenyl-amino)-1,2-ditiol-3-on i 165 cm³ pyridin settes i løpet av 10 minutter, 31,2 g av et blandet hydrid av eddiksyreanhydrid og maursyreanhydrid ved en temperatur på ca. 5°C. Reaksjonsblandingens omrøres ved denne temperaturen i ca. 3 timer og helles over i 1650 cm³ destillert vann. Emulsjonen ekstraheres to ganger med tilsammen 500 cm³ metylenklorid. De organiske faser slås sammen og vaskes med 100 cm³ destillert vann, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 60°C. 15 Resten tas opp i etyleter:isopropyleter i volumforholdet 50:50 og de tilveiebragte krystaller separeres ved filtrering og omkrystalliseres fra isopropyleter. Man får 8,9 g 4-klor-N-formyl-N-5-[(4-isopropylfenyl)amino]-1,2-ditiol-5-on som smelter ved 72°C.

EKSEMPEL 39

I 20 timer omrøres en suspensjon av 13,8 g kaliumkarbonat i en oppløsning av 18,7 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 13,2 g 4-isopropylfenol og 0,5 g 4-dimetylaminopyridin i 150 cm³ dimetylformamid ved ca. 20°C. Reaksjonsblandingens helles 25 derefter over i 1500 cm³ av en vandig oppløsning av 5% ammoniumklorid og den tilveiebragte emulsjon ekstraheres en gang med 400 cm³ og derefter tre ganger med tilsammen 300 cm³ metylenklorid. De organiske faser slås sammen og vaskes to ganger med tilsammen 500 cm³ destillert vann, tørkes over 30 magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 70°C. Resten oppløses i 100 cm³ metylenklorid og oppløsningen helles over i 650 g silikagel i en kolonne med en diameter på 5,5 cm. Man eluerer først med 1400 cm³ metylenklorid og fjerner eluatet og 35 eluerer derefter med 1200 cm³ metylenklorid og konsentrerer eluatet til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved

40°C. Etter omkrystallisering fra isopropyleter får man 11,7 g 4-klor-5-(4-isopropylfenoksy)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 94°C.

EKSEMPEL 40

Til en oppløsning av 18,8 g 3-aminopyridin og 38,2 g tris-nitrilo(2-propanol) i 1000 cm³ aceton ved ca. 0°C settes 37,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved ca. 0°C i 16 timer. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes to ganger med tilsammen 100 cm³ aceton. De organiske faser slås sammen, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten tilføres 750 g silikagel i en kolonne med en diameter på 6,5 cm. Man eluerer først med 2,4 l av etylacetat:metanol i volumforholdet 95:5, og eluatet kastes. Man eluerer derefter med 800 cm³ etylacetat:metanol i volumforholdet 95:5 og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten tas opp i 500 cm³ acetonitril og det uoppløselige produkt separeres ved filtrering. Etter omkrystallisering fra 470 cm³ metylisobutylketon får man 4,65 g 4-klor-5-(3-pyridylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 235°C.

EKSEMPEL 41

Til en oppløsning av 28,2 g 2-aminopyridin, 57,3 g tris-nitrilo-(2-propanol) og 1,5 g 4-dimetylaminopyridin i 1200 cm³ aceton ved ca. 0°C, settes under omrøring 56,1 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on. Reaksjonsblandingen omrøres ved ca. 0°C i 17 timer og det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes to ganger med tilsammen 100 cm³ aceton. De organiske faser slås sammen, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten bringes på 1500 g silikagel i en kolonne med en diameter på 10 cm. Man eluerer først med 12,6 l metylenklorid og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 1200 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10

og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Ved omkrystallisering fra 170 cm³ eddiksyre får man 2,84 g 4-klor-5-(2-pyridylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 248°C.

5

EKSEMPEL 42

10

15

20

25

Til en oppløsning av 28,8 g 6-aminokinolin og 38,2 g tris-nitrilo-(2-propanol) i 1000 cm³ aceton ved ca. 5°C settes 37,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved ca. 5°C i 70 timer. Reaksjonsblandingen fordampes til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 70°C og resten tas opp i en blanding av 2000 cm³ metylenklorid og 2000 cm³ destillert vann. Suspensjonen omrøres i en time ved ca. 20°C og det uoppløselige produkt separeres ved filtrering. Filtratet dekanteres og den organiske fase vaskes med 1500 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat i nærvær av aktivt kull, filtreres og fordampes til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten bringes på 800 g silikagel i en kolonne med en diameter på 6 cm. Man eluerer først med 7200 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 90:10 og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 2400 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 75:25 og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 16000 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 60:40 og eluatet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk ved 40°C. Etter omkrystallisering av resten fra 3000 cm³ acetonitril:metylenklorid i volumforholdet 80:20 får man 15 g 4-klor-5-(6-kinolylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 232-234°C.

30

EKSEMPEL 43

35

Til en oppløsning av 28,8 g 5-aminoisokinolin og 38,2 g tris-nitrilo-(2-propanol) i 1000 cm³ aceton settes ved 5°C 37,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved 5°C i 48 timer. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes tre ganger med tilsammen 600 cm³ aceton. De organiske filtrater slås sammen og

konsentreres under redusert trykk ved 40°C. Resten bringes på 800 g silikagel i en kolonne med en diameter på 6 cm. Man eluerer først med 11 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20 og eliminerer eluatet. Man eluerer derefter med 3,6 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20 og derefter med 1800 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 70:30 og til slutt med 6,4 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 50:50; eluatene slås sammen og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter omkrystallisering av resten fra 900 cm³ eddiksyre får man 10,5 g 4-klor-5-(5-isokinolylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 251-253°C med dekomponering.

EKSEMPEL 44

Til en oppløsning av 18,8 g 8-aminokinolin og 24,8 g tris-nitrilo-(2-propanol) i 650 cm³ aceton ved ca. 6°C, settes 24,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved 5°C i 24 timer. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering, vaskes med 50 cm³ aceton og tørkes i luft ved ca. 20°C. Dette produktet opptas i en blanding av 1000 cm³ etanol og 2000 cm³ metylenklorid og suspensjonen omrøres ved ca. 20°C i en time. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og tørkes i luft ved ca. 20°C. Etter omkrystallisering i 900 cm³ eddiksyre får man 10,0 g 4-klor-5-(8-kinolylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 230°C.

EKSEMPEL 45

Til en oppløsning av 34 g 5-aminokinolin, 45 g tris-nitrilo-(2-propanol) og 1 g 4-dimetylaminopyridin i 1000 cm³ aceton ved ca. 0°C, settes 44,1 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 88 timer. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes tre ganger med tilsammen 15 cm³ aceton. Produktet bringes på 1500 g silikagel i en kolonne med en diameter på 10 cm. Man eluerer først med 8 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20 og eluatet fjernes. Man eluerer derefter med 9 l metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 80:20 og derefter med

metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 40:60 og eluatene slås sammen og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Etter omkrystallisering fra 220 cm³ eddiksyre får man 11,8 g 4-klor-5-(5-kinolylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 241-242°C med dekomponering.

EKSEMPEL 46

Til en oppløsning av 8 g 5-amino-indan og 11,2 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on i 300 cm³ metanol settes 6,6 g natriumbikarbonat og reaksjonsblandingen omrøres i 24 timer ved 20°C. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med destillert vann, inntil klorionene forsvinner fra det vandige filtrat, hvorefter det tørkes i luft ved 20°C. Filtratet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C og resten tas opp i 250 cm³ metylenklorid. Oppløsningen vaskes fire ganger med tilsammen 600 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat i nærvær av aktivt kull, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Resten slås sammen med det uoppløselige produkt, separeres som angitt ovenfor, og omkrystalliseres fra 190 cm³ acetonitril. Man får 14,0 g 4-klor-5-(5-indanylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 150-152°C.

EKSEMPEL 47

Til en oppløsning av 17,4 g 6-aminokinoksalin og 22,9 g trisnitrilo-(2-propanol) i 600 cm³ aceton ved 5°C settes 22,5 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og reaksjonsblandingen omrøres ved 5°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen fordampes til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 70°C og resten vaskes med destillert vann inntil klorionene forsvinner fra filtratet og tørkes i luft ved ca. 20°C. Dette produktet bringes på 1000 g silikagel i en kolonne med en diameter på 8 cm. Man eluerer suksessivt med 6000 cm³ metylenklorid; 4200 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 95:5; 4000 cm³ i volumforholdet 90:10; 2000 cm³ i volumforholdet 85:15; 2250 cm³ i volumforholdet 80:20; og endelig med 2000 cm³ metylen-

klorid:etylacetat i volumforholdet 75:25 og alle eluater fjernes. Man eluerer derefter med 7200 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 60:40, og derefter med 2600 cm³ metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 50:50. Eluatene slås sammen og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Efter omkrystallisering av resten fra 400 cm³ eddiksyre får man 10 g 4-klor-5-(6-kinoksalinylamino)-1,2-ditiol-3-on som smelter ved 244°C.

EKSEMPEL 48

Man går frem som i eksempel 1, men benytter 5,46 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 6,7 g 2-(4-aminofenyl)butyramid, og man får efter omkrystallisering fra metanol 2 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-butyramid i form av blekgule krystaller som smelter ved 196°C.

2-(4-aminofenyl)butyramid kan fremstilles som beskrevet i eksempel 32 for fremstilling av 2-(4-aminofenyl)-propionamid, men med utgangspunkt i 6,95 g 2-(4-nitrofenyl)butyramid og man får 6,7 g 2-(4-aminofenyl)butyramid i form av et hvitt pulver som smelter ved 126°C.

2-(4-nitrofenyl)butyramid kan fremstilles som i eksempel 32 for fremstilling av 2-(4-nitrofenyl)propionamid, men med utgangspunkt i 19 g 2-(4-nitrofenyl)butyronitril, og man får 6,95 g 2-(4-nitrofenyl)butyramid i form av beigefarvede krystaller som smelter ved 139°C.

2-(4-nitrofenyl)butyronitril kan fremstilles efter fremgangsmåten beskrevet av E. Fourneau og G. Sandulesco, "Bull. Soc. Chim. France", 41, 450 (1927).

EKSEMPEL 49

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 12,7 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 10,3 g (4-aminofenyl)acetonitril og man får efter omkrystallisering fra eddiksyre 12,7

g 4-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)amino]fenylacetamid i form av gule krystaller som smelter ved 230°C.

(4-aminofenyl)acetonitril kan fremstilles som beskrevet i eksempel 32 for fremstilling av 2-(4-aminofenyl)propionamid, men med utgangspunkt i 18 g (4-nitrofenyl)acetamid. Man får 11 g (4-aminofenyl)acetamid i form av beigefarvede krystaller som smelter ved 156°C.

10 EKSEMPEL 50

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 7,13 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 6,26 g 3-(4-aminofenyl)propionamid og man får etter omkrystallisering fra dioksan, 2,85 g 3-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-propionamid i form av et gulfarvet pulver som smelter ved 197°C.

3-(4-aminofenyl)propionamid kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering av 30,4 g 4-nitro-cinnamamid i 450 cm³ etanol i nærvær av 1,6 g 5 %-ig palladium-på-kull ved ca. 30°C ved et trykk på ca. 100 kPa i 3 timer. Etter separering av katalysatoren ved filtrering, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand under redusert trykk (2,7 kPa) ved 40°C. Man får 24,8 g 3-(4-aminofenyl)propionamid i form av hvite krystaller som smelter ved 134°C.

4-nitro-cinnamamid kan fremstilles etter fremgangsmåten beskrevet av L. Chiozza, "Ann. Chim. Phys." (3) 39, 196 (1853).

30 EKSEMPEL 51

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 8,9 g 2-N,N-(4-aminofenyl)-dimetylacetamid og man får etter omkrystallisering fra etylacetat:etanol i volumforholdet 83:17 4,7 g 2-N,N-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-dimetylacetamid i form av et gulfarvet pulver som smelter ved 165°C.

2-N,N-(4-aminofenyl)-dimetylacetamid kan fremstilles efter fremgangsmåten fra eksempel 32 for fremstilling av 2-(4-aminofenyl)propionamid, men med utgangspunkt i 10,2 g N,N-dimetyl-2-(4-nitrofenyl)acetamid; og man får 8,6 g 2-N,N-(4-aminofenyl)dimetylacetamid i form av et brunfarvet pulver som smelter ved 103°C.

2-N,N-dimetyl-(4-nitrofenyl)acetamid kan fremstilles efter fremgangsmåten beskrevet av H.J. Taverne, "Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas", 16, 38 (1897).

EKSEMPEL 52

Man går frem som beskrevet i eksempel 1, men benytter 11,4 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 10,9 g 2-(4-fenylamino)-2-metyl-propionamid og får efter omkrystallisering fra eddiksyre 6,2 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-aminofenyl]-2-metyl-propionamid i form av et gulfarvet pulver som smelter ved 193°C.

2-(4-aminofenyl)-2-metyl-propionamid kan fremstilles som beskrevet i eksempel 32 for fremstilling av 3-(4-aminofenyl)-propionamid, men med utgangspunkt i 28,4 g 2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propionamid og man får 23,9 g 2-(4-aminofenyl)-2-metylpropionamid i form av et pulver som smelter ved 124°C.

2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propionamid kan fremstilles som beskrevet i eksempel 32 for fremstillingen av 2-(4-nitrofenyl)propionamid, men med utgangspunkt i 39,3 g 2-metyl-(4-nitrofenyl)propionnitril; man får 28,8 g 2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propionamid i form av hvite krystaller som smelter ved 104°C.

2-metyl-(4-nitrofenyl)propionnitril kan fremstilles på følgende måte: Til 180 cm³ av en vandig oppløsning på 93% salpetersyre ved 0°C settes dråpevis i løpet av 50 minutter ca. 39,6 g 2-metyl-2-fenyl-propionnitril. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved ca. 20°C og helles over i 2 l

isavkjølt vann; utfellingen separeres ved filtrering, vaskes fem ganger med 100 cm³ destillert vann og tørkes; og man får 40,5 g 2-metyl-(4-nitrofenyl)propionitril i form av et hvitt pulver som smelter ved 78°C.

2-metyl-2-fenyl-propionitril kan fremstilles etter fremgangsmåten beskrevet av L.B. Taranko og R.H. Perry, jr., "J. Org. Chem.", 34, 226 (1969).

EKSEMPEL 53

Man går frem som i eksempel 39, men benytter 9 g 4,5-diklor-1,2-ditiol-3-on og 7,3 g 2-(4-hydroksyfenyl)acetamid og får etter omkrystallisering fra acetonitril 3,5 g 2-[(4-klor-3-okso-1,2-ditiol-5-yl)-4-oksyfenyl]-acetamid i form av et gult pulver som smelter ved 168°C.

2-(4-fenylhydroksy)acetamid kan fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet av H. Salkowski, "Chem. Ber.", 22, 2137 (1889).

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen ble prøvet med henblikk på sin toksisitet ved måling av makrofag-aktiviteten in vitro.

I steriliserte Petri-skåler for vanlig bruk for cellekulturer anbringes 2·10⁶ stimulerte museperitoneale makrofager. Etter adherens av cellene i ca. 2 timer gjennomføres to vaskinger med en isotonisk fosfatbuffer for å fjerne ikke-adherende celler og derefter tilsettes 2 cm³ DULBECCO medium inneholdende 15% neonatalt kalveserum SVN.

Man tilsetter derefter produktet som skal undersøkes, oppløst i 100 µl vann eller 5 µl dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd (i henhold til produktets oppløselighet) slik at oppløsningsmidlet utgjør 0,25% reaksjonsmedium. Man lar det hele inkuberes ved 37°C i 18 timer i en atmosfære inneholdende 10% CO₂.

Forbruket av glukose under aktiveringen via pentosefosfater ledsages av en frigjøring av $^{14}\text{CO}_2$ i mediet. $^{14}\text{CO}_2$ som er oppløst i mediet settes fri og fanges opp for måling av radioaktiviteten ved hjelp av en scintillasjonsteller.

Man benytter fem Petri-skåler pr. dose av produktene som skal studeres og bestemmer, i forhold til sammenligningskulturer gjennomført under de samme betingelser, prosent inhibering av aktiviteten ved pentoseveien for makrofagene i henhold til følgende formel:

$$I \% = 100 - \frac{\text{Antall dpm X} - \text{antall dpm T} \times 100}{\text{Antall dpm Z} - \text{antall dpm T}}$$

der I % = prosentual inhibering

dpm = desintegreringer/minutt

X = middelerdi for prøvene av produktet som skal studeres ved en gitt konsentrasjon

T = middelerdien for sammenligningsprøve

Z = middelerdien for prøver behandlet med kun zymosan

Man bestemmer som topptoksisiteten hos mus den dose av produktet som, administrert til mus oralt, gir 50% dødelighet, altså DL₅₀.

Eks. nr.	Toksisitet mus DL ₅₀ mg/kg/p.o.	Makrofagaktivitet % inhibering ved den indikerte konsentrasjon
1	-	- 63% à 5 x 10 ⁻⁶ M
2	atoks. 900	- 78% à 5 x 10 ⁻⁶ M
3	atoks. 900	- 50% à 4 x 10 ⁻⁶ M
4	atoks. 900	- 14% à 5 x 10 ⁻⁶ M
5	atoks. 900	- 50% à 2 x 10 ⁻⁶ M
6	atoks. 900	- 100% à 5 x 10 ⁻⁶ M
8	atoks. 900	- 50% à 5 x 10 ⁻⁶ M
9	atoks. 900	- 65% à 10 ⁻⁵ M

	Eks. nr.	Toksisitet mus DL ₅₀ mg/kg/p.o.	Makrofagaktivitet % inhibering ved den indikerte konsentrasjon
5	10	atoks. 900	- 45% à 2,5 x 10 ⁻⁶ M
	11	-	- 76% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	12	> 1000	- 50% à 2 x 10 ⁻⁶ M
	13	atoks. 900	- 52% à 2,5 x 10 ⁻⁶ M
	15	atoks. 900	- 50% à 1,25 x 10 ⁻⁶ M
10	16	300 - 500	- 68% à 2,5 x 10 ⁻⁶ M
	17	atoks. 900	- 55% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	10	atoks. 900	- 50% à 2 x 10 ⁻⁶ M
	20	> 900	- 75% à 10 ⁻⁵ M
	21	> 900	- 37% à 5 x 10 ⁻⁶ M
15	22	300 - 900	- 50% à 6,5 x 10 ⁻⁶ M
	23	300 - 900	- 58% à 10 ⁻⁵ M
	25	1200	- 50% à 7,5 x 10 ⁻⁶ M
	26	> 900	- 50% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	27	atoks. 300	- 40% à 5 x 10 ⁻⁶ M
20	28	300 - 900	- 50% à 2,5 x 10 ⁻⁶ M
	29	atoks. 900	- 29% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	30	300 - 900	- 49% à 10 ⁻⁵ M
	31	300 - 900	- 31% à 10 ⁻⁵ M
	32	atoks. 900	- 50% à 5 x 10 ⁻⁶ M
25	33	atoks. 900	- 97% à 10 ⁻⁵ M
	34	atoks. 900	- 45% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	35	atoks. 900	- 55% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	36	atoks. 900	- 80% à 10 ⁻⁵ M
	37	atoks. 900	- 77% à 10 ⁻⁵ M
30	38	atoks. 900	- 92% à 10 ⁻⁵ M
	39	atoks. 900	- 72% à 10 ⁻⁵ M
	40	atoks. 900	- 84% à 10 ⁻⁵ M
	41	atoks. 900	- 22% à 5 x 10 ⁻⁶ M
	42	atoks. 900	- 50% à 2 x 10 ⁻⁶ M
35	43	atoks. 900	- 50% à 7,5 x 10 ⁻⁶ M
	44	atoks. 900	- 50% à 10 ⁻⁶ M

Eks. nr.	Toksisitet mus DL ₅₀ mg/kg/p.o.	Makrofagaktivitet % inhibering ved den indikerte konsentrasjon
45	atoks. 900	- 20% à 5 x 10 ⁻⁶ M
46	atoks. 900	- 75% à 10 ⁻⁵ M
47	atoks. 900	- 58% à 10 ⁻⁵ M
48	> 900	- 50% à 5 x 10 ⁻⁶ M
49	atoks. 900	- 57% à 10 ⁻⁵ M
50	atoks. 900	- 60% à 10 ⁻⁵ M
51	atoks. 900	- 65% à 10 ⁻⁵ M
52	> 900	- 67% à 5 x 10 ⁻⁶ M
53	atoks. 900	- 50% à 3 x 10 ⁻⁶ M

Det fremgår av disse verdier at forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen enten er atoksiske ved doser på 900 mg/kg pr. oralt eller derover, eller, i sjeldne tilfeller, oppviser en DL₅₀-verdi på 300-900 mg/kg.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk aktive 1,2-ditiol-3-on-derivater med den generelle formel:



hvor

- enten R er et hydrogenatom eller et kloratom, A er et oksygenatom eller amino, alkylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med cykloalkyl hvor alkyl delen inneholder 3-7 karbonatomer, alkenyl som inneholder 2-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede, anilino, formyl, semikarbazonmetyl, 1,3-ditiolan-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, dialkylaminometylenamino, trifluormetyltio, alkylkarbonyloksy eller alkyl substituert med hydroksy, alkylloksy, karboksy, amino, alkylkarbonylamino, alkyl-oksylkarbonylamino, dialkylaminometylenamino, formamido, alkylureido, fenylsulfonyl, karbamoyl, dialkylkarbamoyl, eller Ar er pyridyl, kinolyl, isokinolyl, indanyl eller kinoksolinyl,
- R er et hydrogenatom, A er et oksygenatom eller amino, alkylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med alkyl,
- eller R er et kloratom, A er et oksygenatom eller alkylkarbonylamino eller formylamino og Ar er fenyl substituert med alkyl, hvor det er underforstått at alle alkylradikaler og alkyl deler inneholder, dersom ikke annet er nevnt, 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede, og likeledes, om disse finnes, addisjonssalter med syrer, metallsalter og addisjonssalter med organiske baser, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

- a) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor A er et oksygenatom eller amino eller alkyl-

amino, R er et kloratom og Ar er definert som foran, men unntak av å representere fenyl substituert med dialkylaminometylenamino eller alkyl substituert med dialkylaminometylenamino, omsetter et produkt med den generelle formel:



hvor Ar og A er som definert foran, med 4,5-diklor-1,2-ditio1-3-on med formelen:



for derefter å isolere produktet som tilveiebringes og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en nitrogenbase eller ved at man

b) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor A er alkylamino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



hvor R_1 er alkyl og X er et halogenatom eller en rest av en reaktiv ester som mesyloksy eller tosyloksy, med et produkt med den generelle formel (I) hvor A er amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:



for derefter å isolere det tilveiebragte produkt, og eventuelt omdanne dette til et addisjonssalt med en syre, et metallsalt eller et addisjonssalt med en organisk base.

- c) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor A er formylamino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et blandet anhydrid med den generelle formel:



hvor R_2 er et hydrogenatom eller alkyl med et produkt med den generelle formel (I), hvor A er amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:



for derefter å isolere det tilveiebragte produkt og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en syre til et metallsalt eller et addisjonssalt med en nitrogen-base eller ved at man

- d) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor R er et hydrogenatom og de andre symboler er som definert foran, deklorerer et produkt med den generelle formel (I), hvor R er et kloratom og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:

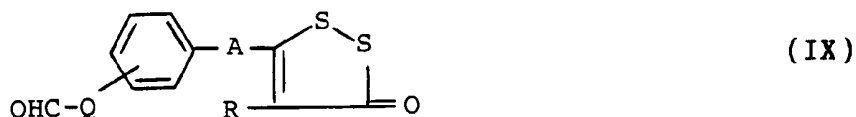


for derefter å isolere det tilveiebragte produkt, og, eventuelt, omdanne dette til et addisjonssalt med en syre, til et metallsalt eller et addisjonssalt med en nitrogenbase eller ved at man

- e) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er fenyl substituert med 1,3-ditiolan-2-yl, eller 1,3-dioksolan-2-yl og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



hvor symbolene Y begge er svovel- eller oksygenatomer med et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er fenyl substituert med formyl, det vil si et produkt med den generelle formel:

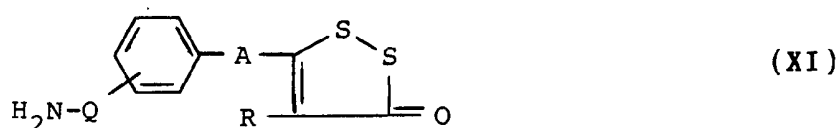


hvor Q er en valensforbindelse og de andre symboler er som definert foran, for derefter å isolere det tilveiebragte produkt, eller ved at man

- f) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er fenyl substituert med dialkylaminometylenamino eller andre med alkyl substituert med dialkylaminometylenamino og de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:



hvor R_3 , R_4 , R_5 og R_6 er alkyl med et produkt med den generelle formel (I), hvor Ar er fenyl substituert med amino eller med alkyl substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:



10 hvor Q er en valensforbindelse eller alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler er som definert foran, for derefter å isolere produktet, og, eventuelt omdanne dette til et addisjonssalt med en syre eller ved at man

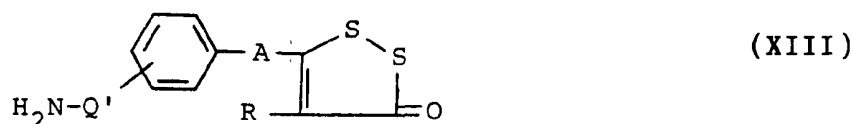
15

g) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med alkylkarbonylamino eller alkyloksykarbonylamino når de andre symboler er som definert foran, omsetter et produkt med den generelle formel:

20



25 hvor R_7 er alkylkarbonyl eller alkyloksykarbonyl og X_1 er et halogenatom med et produkt med den generelle formel (I), hvor Ar er fenyl substituert med alkyl substituert med amino og de andre symboler er som definert foran, det vil si et produkt med den generelle formel:



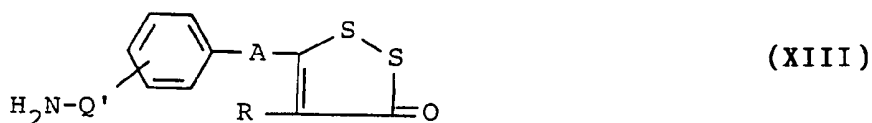
35 hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler er definert

som foran for derefter å isolere det tilveiebragte produkt eller ved at man

- h) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er fenyl substituert med alkyl substituert med formamido og de andre symboler er definert som foran, omsetter et alkylformidat med den generelle formel:



hvor R_8 er alkyl, med et produkt med den generelle formel (I), hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:

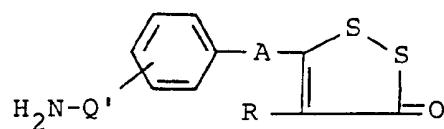


hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer og som kan være rett eller forgrenet og hvor de andre symboler er definert som foran for derefter å isolere produktet eller ved at man

- i) for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I) hvor Ar er alkyl substituert med ureido og de andre symboler er som definert foran, omsetter et isocyanat med den generelle formel:



hvor R_9 er alkyl med et produkt med den generelle formel (I), hvor Ar er fenyl substituert med alkyl som selv er substituert med amino, det vil si et produkt med den generelle formel:



(XIII)

5

hvor Q' er alkylen som inneholder 1-4 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede og de andre symboler som er definert som foran, for derefter å isolere det tilveiebragte produkt.

10

15

20

25

30

35