

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 122754

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

Patentsøknad nr. 2126/69 Inngitt 23.V 1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 2.XII 1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 9.VIII 1971

Prioritet begjært fra: 30.V 1968 Sveits,
nr. 8032/68

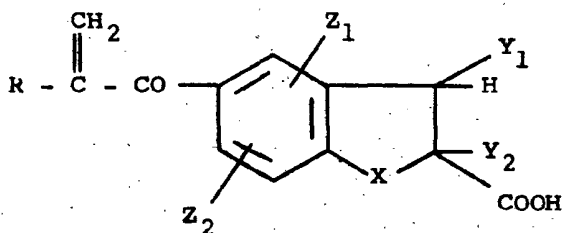
J. R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, Basel, Sveits.

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

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

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

Nærværende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåter for
fremstilling av nye, heterocykliske karboksylsyrer med den
generelle formel I,



(I)

122754

2

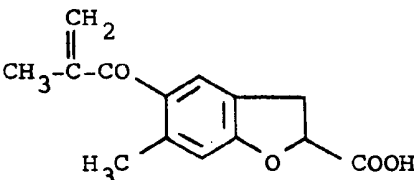
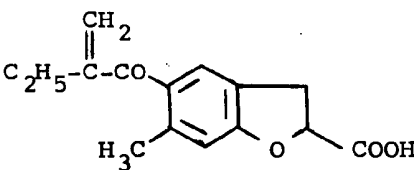
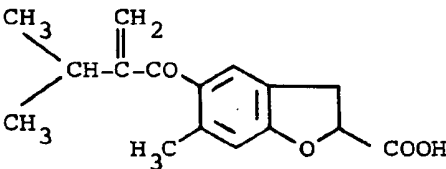
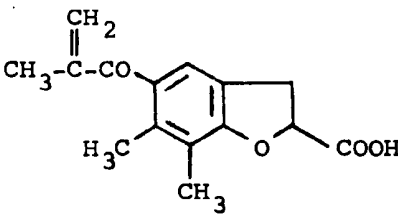
hvor R betyr en alkylgruppe med høyst 6 karbonatomer, X oksygen eller svovel, Y_1 og Y_2 hydrogen eller metylgrupper, og Z_1 og Z_2 hydrogen, fluor, klor, brom, alkyl- eller alkoksygrupper med hver høyst 2 karbonatomer, såvel som deres salter med uorganiske eller organiske baser.

Disse nye forbindelser er 2,3-dihydro-derivater av de i den norske patentansökning nr. 2864/68 beskrevne forbindelser som oppviser diuretisk og saluretisk aktivitet.

Som det nå er funnet, har de nye forbindelsene verdifulle farmakologiske egenskaper ved siden av en høy terapeutisk indeks. Ved hjelp av standardforsök [sml. E.G. Stenger et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89, 1126 (1959)] ble det påvist hos hund at de oppviser diuretisk og saluretisk virkning. Disse egenskaper karakteriserer de nye forbindelser som egnet til behandling av forstyrrelser som er betinget ved mangelfull utskillelse av elektrolytter, spesielt av natriumklorid. Slike forstyrrelser er årsak til ødemer og hypertonier.

I de etterfølgende tabeller a) og b) er resultatene av den farmakologiske undersökelse av forbindelsene ifølge nærværende oppfinnelse og norsk patentansökning nr. 2864/68 stilt opp mot hverandre. Den totale mengde natrium⁺ i milliekvivalenter som utskilles i løpet av de første 3 1/2 timer etter p.o. administrasjon av produktet, er angitt. Doseringen er henh. 1 til 5 mg/kg. Økningen av Cl⁻- og vannutskillelsen forløper ved disse forbindelser temmelig parallelt til Na⁺-ekskresjon. Kalium⁺-utskillelsen er gjennomgående mindre. Den akutte toksisitet ble bestemt peroralt hos mus.

a) Prövede forbindelser ifölge närstående ansökning
og resultater.

| For. nr. | Formel | Na ⁺ -utskillelse i milliekv. i 3 1/2 time | | Akutt toksi- sitet mg/kg mus p.o. |
|-------------|---|---|-------|--|
| | | Dosering 1 mg/kg 5 mg/kg | | |
| I |  | 29,19 | | |
| II |  | 79,86 | | 896 |
| III |  | | 55,35 | 1110 |
| IV |  | 16,38 | | 2065 |

122754

4

| For. nr. | Formel | Na ⁺ -utskillelse i milliekv. i 3 1/2 time | | Akutt toksi- sitet mg/kg mus p.o. |
|-------------|--------|---|---------|--|
| | | Dosering | | |
| | | 1 mg/kg | 5 mg/kg | |
| V | | 57,30 | | |
| VI | | 37,80 | 101,97 | |
| VII | | 66,69 | | |
| VIII | | 31,08 | | |
| IX | | 72,54 | | 535 |

| For. nr. | Formel. | Na ⁺ -utskillelse i milliekv. i 3 1/2 time | | Akutt toksisitet mg/kg mus p.o. |
|----------|---------|---|---------|---------------------------------|
| | | Dosering | | |
| | | 1 mg/kg | 5 mg/kg | |
| X | | | 21,78 | |

b) Prövede forbindelser ifølge norsk patentansökning nr. 2864/68 og resultater (sammenligningsforbindelser).

| For. nr. | Formel | Na ⁺ -utskillelse i milliekv. i 3 1/2 time | | Akutt toksisitet mg/kg mus p.o. |
|----------|--------|---|---------|---------------------------------|
| | | Dosering | | |
| | | 1 mg/kg | 5 mg/kg | |
| XI | | 26,88 | | 905 |
| XII | | 38,55 | | 1110 |
| XIII | | 32,79 | | 1398 |

122754

6

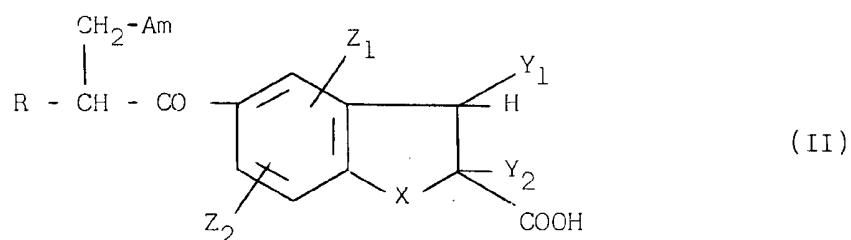
| For. nr. | Formel | Na ⁺ -utskillelse i milliekv. i 3 1/2 time | | Akutt toksisitet mg/kg mus p.o. |
|----------|---|---|---------|---------------------------------|
| | | 1 mg/kg | 5 mg/kg | |
| XIV | <chem>CCCC(=O)c1ccc2c(c1)oc(C(=O)O)c2C</chem> | | 24,42 | |
| XV | <chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)oc(C(=O)O)c2Cl</chem> | 27,06 | | 1110 |
| XVI | <chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)oc(C(=O)O)c2OC</chem> | | 0,66 | |

Fra tabellene a) og b) fremgår det at forbindelsene I, II, III og IV ifølge nærværende oppfinnelse er de tilsvarende forbindelser XI, XII, XIII henh. XV ifølge norsk patentansökning nr. 2864/68 vesentlig overlegne med hensyn til deres saluretiske virkning. Også forbindelsene V, VIII, IX og X er meget aktive forbindelser, som likeledes har en mere utpreget saluretisk virkning enn deres nærmest beslektede (forbindelsene XII, XV henh. XVI) ifølge den siterte norske ansökning.

I de heterocykliske karboksylsyrer med den generelle formel I inntar Z₁ 4- eller 6-stillingen og Z₂ 6- eller 7-stillingen. R betyr en metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sek. butyl-, tert.butyl-, amyl- eller heksylgruppe, og Z₁ såvel som Z₂ som alkylgrupper metyl- eller etylgrupper og som alkoksygrupper metoksy- eller etoksygrupper.

122754

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



hvor R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning og

Am betyr resten av en sekundær organisk nitrogenbase, under avspaltning av en nitrogenbase med den generelle formel III,



hvor Am har den under formel II angitte betydning, og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

Am kan som rest av en sekundær organisk base f.eks. være di-metylamino-, dietylamo-, l-pyrrolidiny-, piperidino-, heksa-hydro-1H-azepin-1-yl- eller morfolinogruppen.

En forbindelse med den generelle formel II spaltes fortrinnsvis ved oppvarming i nærvær av en svak base i et hydroksylgruppeholdig oppløsningsmiddel. Som svake baser kommer f.eks. natriumacetat eller natriumhydrogenkarbonat i betraktning. De anvendes fortrinnsvis i iseddik henh. vann.

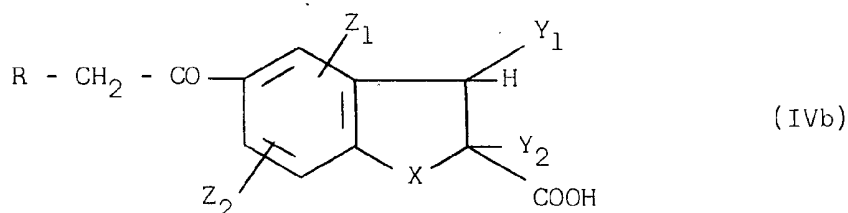
Egnede utgangsstoffer med den generelle formel II er

forbindelser hvis rester R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ stemmer overens med gruppene som er oppregnet i tilknytning til formel I. Disse utgangsstoffer kan f.eks. fremstilles som følger: Man går ut fra karboksylsyrer med den generelle formel IV, som er utgangsstoffer for den andre fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen.

Disse forbindelser kondenserer man ifølge Friedel-Crafts ved hjelp av aluminiumklorid i karbondisulfid med karboksylsyreklorider med den generelle formel IVa,



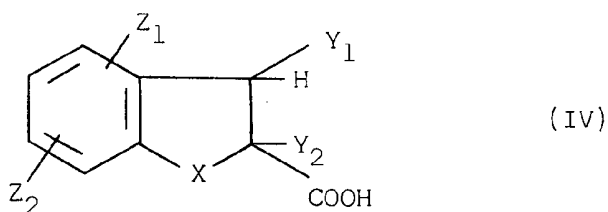
hvor R har den under formel I angitte betydning, til forbindelser med den generelle formel IVb,



hvor R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning.

De erholdte reaksjonsprodukter overføres deretter ved hjelp av formaldehyd eller paraformaldehyd og en sekundær organisk base til de tilsvarende Mannichderivater med den generelle formel II.

For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I etter en andre fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen omsetter man en forbindelse den generelle formel IV,

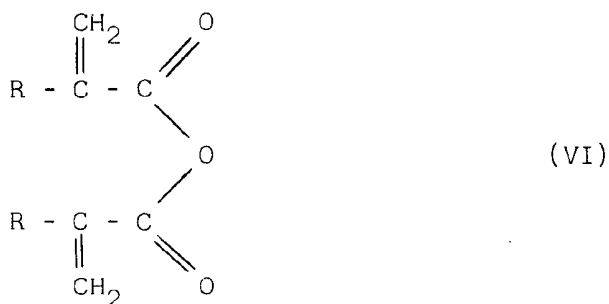


hvor X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning,

med et karboksylsyrehalogenid med den generelle formel V,



eller med et karboksylsyreanhydrid med den generelle formel VI,



hvor R har den under formel I angitte betydning og Q betyr halogen,

ifølge Friedel-Crafts og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

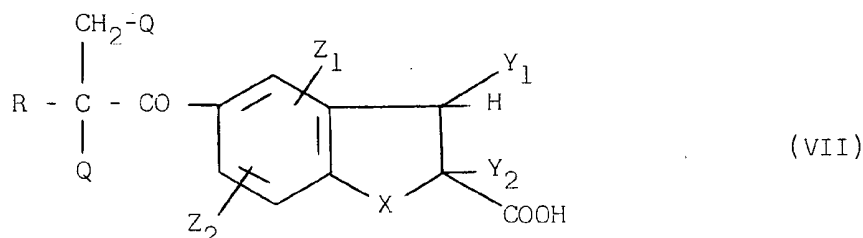
Som halogen er Q fortrinnsvis klor eller brom. Egnede katalysatorer for omsetningen ifølge Friedel-Crafts er f.eks.: spesielt aluminiumklorid og tinn-(IV)-klorid, videre sinkklorid, konsentrert svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre eller pyrofosforsyre. De nevnte syrer anvendes fortrinnsvis, når acyleringsmidlet er et karboksylsyreanhydrid. Omsetningen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel. Man kan som oppløsningsmiddel f.eks. anvende alifatiske eller cykloalifatiske hydrokarboner, som heptan eller cykloheksan, nitrohydrokarboner, som nitrometan, nitrocykloheksan eller nitrobenzen, eller halogenhydrokarboner, som karbontetraklorid, etylenklorid, metylenklorid, o-diklorbenzen, og videre karbondisulfid.

Som utgangsstoffer med den generelle formel IV med et oksygenatom som X egner seg forbindelser hvis rester Y_1 , Y_2 , Z_1 og Z_2 stemmer overens med gruppene som er oppregnet i tilknytning til formel I. Av denne type forbindelser er f.eks. 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. R. Fittig og G. Ebert, Ann.Chem. 216 (1883)] og 2,3-dihydro-6-metoksy-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. W. Will og P. Beck, Chem.Ber. 19, 1783 (1886)] kjent. Ytterligere forbindelser fra denne rekke kan f.eks. fremstilles ved å gå ut fra substituerte 2-allyl-

fenoler som følger: Man oksyderer de substituerte 2-allyl-fenoler med pereddiksyre til tilsvarende 2-(2,3-epoksy-propyl)-fenoler og omleirer disse ved oppvarmning til de tilsvarende 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-benzofuraner, hvilke man oksyderer med kaliumpermanganat til tilsvarende 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksylysyrer. F.eks. fremstilles 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksylsyre ved å gå ut fra 2-allyl-5-klor-fenol via mellomproduktene 2-(2,3-epoksy-propyl)-5-klor-fenol og 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-6-klor-benzofuran etter denne fremgangsmåte. Videre kan også forbindelser med den generelle formel IV oppnås, når man reduserer eventuelt substituerte benzofuran-2-karboksylysyrer f.eks. med natriumamalgam til tilsvarende 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksylysyrer. F.eks. fremstilles 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre ved å gå ut fra 6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre [sml. K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1955)] etter denne fremgangsmåte.

Utgangsstoffer med den generelle formel II med et svovelatom som X lar seg fremstille på analog måte ved reduksjon av tilsvarende substituerte benzo[b]tiofen-2-karboksylysyrer med natriumamalgam. Av de hertil nødvendige benzo[b]tiofen-2-karboksylysyrer er noen, som f.eks. 6-metyl-benzo[b]tiofen-2-karboksylsyre [sml. Y. Matsuki, T. Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86, 99 - 102 (1965)] kjent og ytterligere fremstillbar analogt de kjente, f.eks. ved karboksylering av tilsvarende substituerte benzo[b]tiofener. Videre oppnår man substituerte benzo[b]tiofen-2-karboksylysyrer ved kondensasjon av tilsvarende definisjonen for Z_1 og Z_2 substituerte o-halogenbenzaldehyder til tilsvarende substituerte 5-(o-halogenbenzyliden)-rhodaniner og koking av de sistnevnte med natronlut og, om nødvendig, etterfølgende oppvarmning med natriummetylal i dietylglykol til ca. 150 - 160°C, [sml. M.D. Castle, R.G. Plevey og Y.C. Tatlow, J. Chem. Soc. 1968, 1225 - 1227].

Etter en tredje fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen fremstiller man forbindelser med den generelle formel I, idet man avhalogenerer en forbindelse med den generelle formel VII,



hvor R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning og

Q betyr halogen,

og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

Som halogen er Q fortrinnsvis klor eller brom. Avhalogeneringen kan foretas ved hjelp av metaller, som f.eks. kobber, magnesium, aluminium, jern og spesielt ved hjelp av sinkstøv. Da avhalogeneringen i almindelighet er en utpreget eksoterm reaksjon, gjennomføres den fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel. Anvender man sinkstøv som dehalogeneringsmiddel, så er f.eks. lavere alkanoler, som metanol eller etanol, egnede oppløsningsmidler. Ved siden av de metalliske dehalogeneringsmidler kommer også ikke-metalliske, f.eks. alkalimetalljodider, på tale. Som eksempler skal natrium- eller kaliumjodid nevnes, som likeledes anvendes fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel. Oppløsningsmidler som egner seg, er f.eks. lavere alkanoler, som metanol eller etanol, eller lavere alkanoner, som aceton eller metyletylketon.

Som utgangsstoffer med den generelle formel VII kan forbindelser anvendes hvis grupper Q, R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ stemmer overens med gruppene som er oppregnet i tilknytning til formel I henh. VII. Slike forbindelser oppnår man f.eks. ved å gå ut fra karboksylsyrer med den generelle formel IV, som er utgangsstoffer for den andre fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Disse karboksylsyrer kan f.eks. acyleres i 5-stilling ifølge Friedel-Crafts ved hjelp av aluminiumklorid i nitrobenzen med karboksylsyreklorider med den generelle formel VIIa,

122754

12



hvor R har den under formel I angitte betydning og Q betyr fortrinnsvis klor eller brom.

De nye aktivstoffer eller de farmasøytisk aksepterbare salter av de samme administreres fortrinnsvis peroralt. Til salt-dannelse kan uorganiske eller organiske baser, som f.eks. alkali- eller jordalkalimetallhydroksyder, karbonater eller bikarbonater, trietanolamin eller cholin anvendes. De daglige doser beveger seg mellom 0,5 og 5 mg/kg for varmblodige dyr.

De etterfølgende eksempler redegjør nærmere for fremstillingen av de nye forbindelser med den generelle formel I og av hittil ikke beskrevne mellomprodukter. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 1

a) 20,0 g 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre kokes med 4,1 g paraformaldehyd og 8,2 g dimetylamin-hydroklorid i 125 ml dioksan i 8 timer under røring ved tilbakesløp. Deretter inndampes reaksjonsblandingen i vakuum. Til den erholdte, rå 2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre-hydroklorid tilfører man 21,0 g vannfritt natriumacetat og 200 ml iseddik. Man koker den erholdte blanding i 2 timer under røring ved tilbakesløp og inndamper den under vakuum. Resten røres med 100 ml vann, den erholdte suspensjon innstilles på pH 2 med konsentrert saltsyre og røres i 1 time ved 20°. Man ekstraherer den organiske syre ved tre gangers utrustning med 150 ml eter. Eteropløsningen tørkes over natriumsulfat og inndampes. Man omkrystalliserer resten fra sykloheksan og xylen-heksan, hvorefter 2,3-dihydro-5-(2-metylenbutyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre smelter ved 100-102°.

Den som utgangsstoff anvendte 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre fremstilles som følger:

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

c) 25,2 g av den etter b) erholdte karboksylysyre oppslemmes med 135 ml nitrobenzen og tilsettes porsjonsvis i løpet av 30 minutter under røring og avkjøling 69,5 g aluminiumklorid, slik at temperaturen ikke overstiger 10°. Ved den samme temperatur tildrypper man i løpet av 30 minutter 22,3 g butyrylchlorid. Deretter røres reaksjonsblandingen videre i 5 timer i isbad,

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

EKSEMPEL 2

a) Analogt eksempel 1a) oppnår man ved å gå ut fra 2,3-dihydro-5-butyryl-7-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med paraformaldehyd og dimetylamin-hydroklorid det rå 2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-butyryl)-7-klor-benzofuran-2-karboksylysyre-hydroklorid, som overføres med natriumacetat og iseddik til 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-7-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 144° (fra benzen).

Utgangsstoffet, 2,3-dihydro-5-butyryl-7-klor-benzofuran-2-karboksylysyre, fremstilles som følger:

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

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

d) Den etter c) erholdte karboksytsyre acyleres analogt eksempel 1c) med butyrylchlorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-7-klor-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 161° (fra benzen).

EKSEMPEL 3

Analogt eksempel 1a) oppnår man fra 2,3-dihydro-5-butyryl-benzofuran-2-karboksytsyre med paraformaldehyd og dimetylaminhydroklorid det rå 2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-butyryl)-benzofuran-2-karboksytsyre-hydroklorid, som med natriumacetat og iseddik overføres til 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 97,5° (fra karbontetraklorid).

Utgangsstoffet, 2,3-dihydro-5-butyryl-benzofuran-2-karboksytsyren, med smp. 133° (fra eddiksyreetyler), fremstilles analogt eksempel 1c) fra 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksytsyre [sml. R. Fittig og G. Ebert, Ann.Chem. 216, 166 (1883)] og butyrylchlorid i nærvær av aluminiumklorid i nitrobenzen.

EKSEMPEL 4

Analogt eksempel 1a) oppnår man fra 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metoksy-benzofuran-2-karboksytsyre med paraformaldehyd og dimetylaminhydroklorid det rå 2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-butyryl)-6-metoksy-benzofuran-2-karboksytsyre-hydroklorid, som med natriumacetat og iseddik overføres til 2,3-dihydro-5-(2-metylen-

122754

butyryl)-6-metoksy-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 124^o (fra benzen).

Utgangsstoffet, 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metoksy-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 170^o (fra toluen-eddiksyreetyler), fremstilles analogt eksempel 1c) fra 2,3-dihydro-6-metoksy-benzofuran-2-karboksylysyre [sml. W. Will og P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1886)] og butyrylchlorid i nærvær av aluminiumchlorid i nitrobenzen.

EKSEMPEL 5

Analogt eksempel 1a) oppnår man fra 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med paraformaldehyd og dimetylaminhydroklorid det rå 2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-butyryl)-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre-hydroklorid, som med natriumacetat og iseddik overføres til 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 110^o (fra benzen).

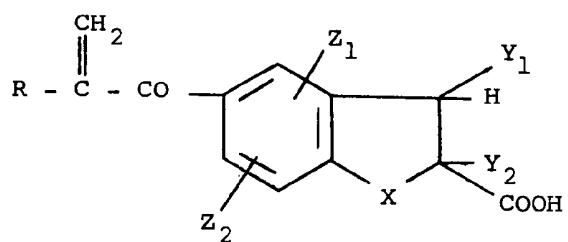
Utgangsstoffet, 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre, fremstiller man som følger:

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

Det isolerte 2,3-dihydro-2-hydroksymetyl-6-klor-benzofuran oksyderes så analogt eksempel 2c) til 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 163^o (fra benzen), som analogt eksempel 1c) acyleres med butyrylchlorid til 2,3-dihydro-5-butyryl-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 110^o (fra benzen).

Analogt eksempel 1a) oppnår man fra de tilsvarende 5-alkanoyl-benzofuran-2-karboksylysyre eller 5-alkanoyl-benzo[b]tiöfen-2-

karboksylsyrer (sml. tabell II) de i tabell I sammenstilte forbindelser med den generelle formel:



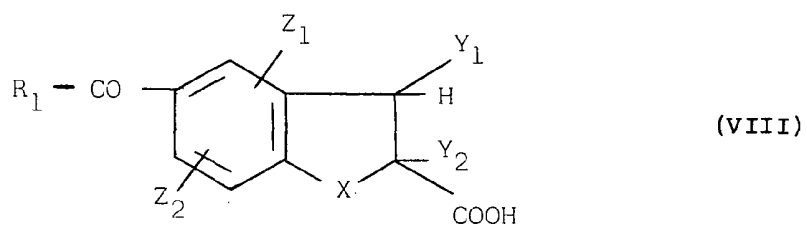
122754

18

T a b e l l I

| Eks. | R | X | Z ₁ | Z ₂ | Y ₁ | Y ₂ | Smp. | Kryst. fra |
|------|---|---|---|--|-------------------|----------------|---------|------------------------|
| 6 | CH ₃ - | O | H | CH ₃ - (6) | H | H | 124 | benzen |
| 7 | CH ₃ CH ₂ - | O | CH ₃ - (6) | CH ₃ - (7) | H | H | 102-104 | CCl ₄ |
| 8 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ - | O | H | CH ₃ - (6) | H | H | 75 | heptan |
| 9 | (CH ₃) ₂ CH- | O | H | CH ₃ - (6) | H | H | 115-116 | eddikester |
| 10 | CH ₃ CH ₂ - | O | H | CH ₃ - (6) | CH ₃ - | H | amorf | - |
| 11 | CH ₃ CH ₂ - | O | H | F- (6) | H | H | 113 | cykloheksan/ benzen |
| 12 | CH ₃ CH ₂ - | O | H | CH ₃ CH ₂ - (6) | H | H | 100-101 | cykloheksan/ benzen |
| 13 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | O | H | CH ₃ - (6) | H | H | 79-80 | heptan |
| 14 | CH ₃ CH ₂ - | O | Cl- (6) | CH ₃ - (7) | H | H | 152-153 | CCl ₄ |
| 15 | CH ₃ CH ₂ - | S | Cl- (4) | H | H | H | 155 | nitrometan |
| 16 | CH ₃ CH ₂ - | S | CH ₃ - (6) | H | H | H | 105 | eddikester |
| 17 | CH ₃ CH ₂ - | S | OCH ₂ CH ₃ (6) | H | H | H | 118 | nitrometan |
| 18 | CH ₃ (CH ₂) ₅ - | O | CH ₃ - (6) | H | H | H | 72 | heksan |

De tilsvarende 5-alkanoylforbindelser med den generelle formel VIII fremstilles analogt som beskrevet i eksempel 1c ifølge Friedel-Crafts acylering:



De er sammenstilt i tabell II.

122754

20

T a b e l l e II

| R_1 | X | Z_1 | Z_2 | Y_1 | Y_2 | Smp. | Kryst. fra |
|--|---|--------------|-------------------|----------|-------|---------|----------------------------|
| $CH_3CH_2^-$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 125 | cykloheksan/ eddikester |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | O | $CH_3^- (6)$ | $CH_3^- (7)$ | H | H | 148 | eddikester |
| $CH_3(CH_2)_3^-$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 137 | cykloheksan/ eddikester |
| $\begin{array}{l} CH_3 \\ \diagdown \\ CH-CH_2^- \\ \diagup \\ CH_3 \end{array}$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 132 | benzen |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | CH_3^- | H | 98-100 | benzen |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | O | H | $F^- (6)$ | H | H | 144 | cykloheksan/ eddikester |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | O | H | $CH_3CH_2^- (6)$ | H | H | 88 | CCl_4 |
| $CH_3(CH_2)_4^-$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 137 | cykloheksan/ eddikester |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | O | $Cl^- (6)$ | $CH_3^- (7)$ | H | H | 151 | cykloheksan |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | S | $Cl^- (4)$ | H | H | H | 178 | metanol |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | S | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 158 | cykloheksan |
| $CH_3CH_2CH_2^-$ | S | H | $CH_3CH_2O^- (6)$ | H | H | 120-122 | benzen |
| $CH_3(CH_2)_6^-$ | O | H | $CH_3^- (6)$ | H | H | 136 | benzen |

EKSEMPEL 19

25,2 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre oppslemmes med 135 ml nitrobenzen og tilsettes porsjonsvis i løpet av 30 minutter under røring og avkjøling 69,5 g aluminiumklorid, slik at temperaturen ikke stiger over 10°. Ved den samme temperatur tildrypper man i løpet av 30 minutter 25 g 2-metylenbutyryl-klorid. Deretter røres reaksjonsblandingen videre i 5 timer i isbad, og så i 16 timer ved værelsetemperatur. Deretter heller man blandingen på 500 g is, tilsetter 50 ml konsentrert saltsyre og ekstraherer med eter. Eteropløsningen ekstraheres med natriumhydrogenkarbonatopløsning, denne vandige oppløsning ansyres med saltsyre til pH 1 og ekstraheres med eter. Den etter inndampning av eterekstrakte beholdte 2,3-dihydro-5-(2-metylenbutyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre renses ved søylekromatografi. Smp. 100 - 104°.

EKSEMPEL 20

Analogt eksempel 19 acyleres 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre i nitrobenzen i nærvær av aluminiumklorid med 2-metylakrylsyre-anhydrid [sml. T.K. Brotheaton, J. Smith Jr. og J.W. Lyrin, J. Org. Chem. 26, 1283 - 4 (1961)] til 2,3-dihydro-5-(2-metyl-akrylyl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre. Smp. 100 - 102°.

EKSEMPEL 21

a) 8,7 g 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre kokes med 20 g kaliumjodid i 100 ml etanol i 10 minutter under tilbakeløp og avkjøles. Etter avkjøling tilsettes blandingen vandig natriumtiosulfatopløsning i overskudd; ansyres så med saltsyre og utrystes med eter. Den eteriske oppløsning konsentreres, og resten renses ved søylekromatografi, idet man oppnår 2,3-dihydro-5-(2-metylenbutyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre med smp. 100 - 102°.

b) Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

Analogt eksempel 19 acyleres 25,2 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylsyre i 125 ml nitrobenzen i nærvær av 69,5 g

122754

22

aluminiumklorid med 59 g 2-brom-2-brommetyl-butyrylchlorid til 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 157° (fra cykloheksan-eddiksyreetyl-ester).

EKSEMPEL 22

10 g 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre kokes med 3 g sinkstöv i 100 ml etanol i 1 time under tilbakelöp; deretter filtreres opplösningen og inndampes. 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 100 - 102° renses ved søylekromatografi.

EKSEMPEL 23

20 g 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre kokes med 4,1 g paraformaldehyd og 12,5 g morfolinhydroklorid i 125 ml dioksan i 8 timer under röring ved tilbakelöp. Deretter konsentreres reaksjonsblandingen i vakuum. Til den erholdte, rå 2,3-dihydro-5-(2-morfolinometyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre-hydroklorid tilsetter man 21 g vannfritt natriumacetat og 200 ml iseddik. Man koker den erholdte blanding i 2 timer under röring ved tilbakelöp og inndamper den under vakuum. Resten röres med 100 ml vann, den erholdte suspensjon innstilles på pH 2 med konsentrert saltsyre og röres i 1 time ved 20°. Man ekstraherer den organiske syre ved tre gangers utrustning med 150 ml eter. Eteropplösningen tørkes over natriumsulfat og inndampes. Man omkrystalliserer resten fra cykloheksan og xylen-heksan, hvoretter 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre smelter ved 100 - 102°.

EKSEMPEL 24

20 g 2,3-dihydro-5-butyryl-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre kokes med 4,1 g paraformaldehyd og 12 g piperidinhydroklorid i 125 ml dioksan i 8 timer under röring ved tilbakelöp. Deretter konsentreres reaksjonsblandingen i vakuum. Til den erholdte rå 2,3-dihydro-5-(2-piperidinometyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyrehydroklorid tilsetter man 21 g vannfritt natrium-

acetat og 200 ml iseddik. Man koker den erholdte blanding i 2 timer under r ring ved tilbakel p og inndamper den under vakuum. Resten r res med 100 ml vann, den erholdte suspensjon innstilles på pH 2 med konsentrert saltsyre og r res i 1 time ved 20^o. Man ekstraherer den organiske syre ved tre gangers utrustning med 150 ml eter. Eteropløsningen tørkes over natriumsulfat og inndampes. Man omkrystalliserer resten fra cykloheksan og xyleneheksan, hvoretter 2,3-dihydro-5-(2-metylenbutyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 100 - 102^o.

EKSEMPEL 25

a) 22,2 g 2,3-dihydro-5-valeryl-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre kokes med 4,1 g paraformaldehyd og 8,2 g dimetylaminhydroklorid i 125 ml dioksan 8 timer under omrøring og tilbakel p. Derefter inndampes reaksjonsblandingen i vakuum. Til det erholdte, r  2,3-dihydro-5-(2-dimetylaminometyl-valeryl)-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyrehydroklorid tilsetter man 21 g vannfritt natriumacetat og 200 ml iseddik. Man koker den erholdte blandingen 2 timer under omrøring og tilbakel p og inndamper den i vakuum. Resten omrøres med 100 ml vann, den erholdte suspensjonen stilles med konsentrert saltsyre til pH 2, og r res en time ved 20^o. Man ekstraherer den organiske syren ved tre gangers utrustning med 150 ml eter. Eterl sningen tørkes over natriumsulfat og inndampes. Man omkrystalliserer resten i heptan, hvorefter 2,3-dihydro-5-(2-metylenvaleryl)-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 82^o.

Utgangsstoffet fremstilles som følger:

b) 45 g 2,3-dimetyl-fenol og 50 g epletsyre pulveriseres og blandes godt. Blandingens tilsettes 100 ml kons. svovelsyre og oppvarmes under langsom omrøring, slik at reaksjonstemperaturen efter 30 minutter utgjør 130^o. Man holder løsningen ytterligere

122754

24

30 minutter ved denne temperatur, heller den derefter på 1 kg is og rører den dannede suspensjonen 30 minutter. De utfelte krystallene nutsjes fra og omkrystalliseres i etanol. Man erholder 7,8-dimetyl-kumarin med smp. 128 - 130°; utbytte 36,3 g.

c) 34,8 g av det ifølge b) erholdte kumarin løses i 60 ml kloroform. Man drypper til denne løsningen under røring og leilighetsvis avkjøling med is en løsning av 32,5 g brom i 20 ml kloroform, slik at reaksjonstemperatur er 20 - 25°. Blandingen røres ytterligere 20 minutter ved romtemperatur og derefter i vakuum slik at kloroformen fullstendig fordamper. Man tilsetter resten porsjonsvis til en blanding av 90 g kaliumhydroksyd med 300 ml etanol og holder reaksjonstemperaturen ved isavkjøling mellom 30 og 40°. Blandingen røres derefter 30 minutter ved 40° og 30 minutter ved 80° og helles derefter i 2 liter isvann. Den vandige, alkaliske løsningen vaskes to ganger med hver gang 400 ml eter og stilles på pH 2 - 3 med konsentrert saltsyre. Man rører den erholdte suspensjonen 1/2 time ved romtemperatur. De utfelte krystallene nutsjes fra og omkrystalliseres i etanol. Man erholder 6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 237 - 239°.

d) 35 g av den ifølge c) erholdte syre oppløses i 500 ml av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og løsningen avkjøles i isbad til 5°. Man tilsetter 500 g 5%ig natrium-amalgam, fjerner reaksjonsblandingen etter 2 timer fra isbadet og lar den stå 24 timer ved 20°. Derefter skilles løsningen fra kvikksølv, filtreres og filtratet stilles med konsentrert saltsyre til pH 1. Det utfelte bunnfallet filtreres fra, vaskes med 300 ml vann og tørkes. Den erholdte 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 182° (i etanol).

e) 27,2 g av den ifølge d) erholdte karboksytsyre tilsettes 135 ml nitrobenzen og blandingen tilsettes porsjonsvis i løpet av 30 minutter under omrøring og avkjøling 69,5 g aluminium-klorid, slik at temperaturen ikke overstiger 10°. Ved den samme temperaturen tildrypper man i løpet av 30 minutter 25,3 g

valerylchlorid. Derefter røres reaksjonsblandingen ytterligere 5 timer i isbad, står så til henstand 16 timer ved romtemperatur, oppvarmes en time til 40° og helles på 500 g is. Man tilsetter til den erholdte suspensjonen 50 ml konsentrert saltsyre. Etter at aluminiumklorid-komplekset er blitt spaltet, ekstraheres reaksjonsblandingen tre ganger med hver gang 150 ml eter. Man tørker eterekstraktet over natriumsulfat og inndamper det. Resten oppslemmes i heksan, omrystes, skilles igjen fra heksan og omkrystalliseres i eddiksyreetyl ester-heksan. Den erholdte 2,3-dihydro-5-valeryl-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylysyre smelter ved $128 - 129^{\circ}$.

EKSEMPEL 26

Analogt eksempel 19 oppnår man følgende sluttprodukter:

- a) Fra 19,2 g 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylysyre og 23 g 2-metyl-akrylsyreanhydrid 2,3-dihydro-5-(2-metylakrylyl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 118° (fra toluen-heptan).
- b) Fra 17,8 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre og 15,2 g 2-metylen-isovalerylchlorid [sml. V.P. Gol'mov, CA 47, 9269 c (1963)] 2,3-dihydro-5-(2-metylen-3-metyl-butryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. $115 - 116^{\circ}$ (fra eddiksyreetyl ester).
- c) Fra 19,2 g 2,3-dihydro-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylysyre og 14,0 g 2-metylen-butrylchlorid 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butryl)-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. $102 - 104^{\circ}$ (fra karbontetraklorid).
- d) Fra 19,7 g 2,3-dihydro-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre og 14,0 g 2-metylen-butrylchlorid 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butryl)-6-klor-benzofuran-2-karboksylysyre med smp. 110° (fra benzen).

EKSEMPEL 27

- a) Analogt eksempel 19 oppnår man fra 21,0 g 2,3-dihydro-6-

klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre og 17,0 g 2-metylen-butyrylchlorid 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 152 - 153°.

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) 30,0 g 2-metyl-3-klor-fenol [sml. F. Ullmann og L. Panchaud, A. 350, 108 (1906)], 28,6 g eplesyre og 57 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes under røring til 90 - 100°, inntil ingen karbonoksyduttvikling mere kan fastslås. Deretter heller man reaksjonsblandingen på is og ekstraherer råproduktet med eter. Den eteriske oppløsning inndampes og resten omkrystalliseres fra etanol. Man oppnår 7-klor-8-metyl-kumarin med smp. 143°.

c) 17,2 g av det etter b) fremstilte kumarin suspenderes i 35 ml kloroform. Til denne suspensjon tildrypper man under røring i løpet av 20 minutter ved 25° 4,7 ml brom i 10 ml kloroform. Man rører reaksjonsblandingen videre i 30 minutter og inndamper den i vakuum. Den tilbakeblivende olje tildryppes under røring til en oppløsning av 39,5 g kaliumhydroksyd i 120 ml etanol, slik at temperaturen ikke stiger over 40°. Man rører ennå i 30 minutter ved 25° og i 30 minutter ved 80°. Deretter heller man suspensjonen på is. Den erholdte oppløsning innstilles med 4-n svovelsyre på pH 7, vaskes med eter og tilsettes konsentrert saltsyre inntil kongosur reaksjon. Man ekstraherer den utfelte, rå karboksytsyre med eter, tørker eteroppløsningen over natriumsulfat og inndamper den. Man krystalliserer resten fra cykloheksan-eddiksyre-etyler, hvoretter 6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre smelter ved 225°.

d) Analogt eksempel lb) reduseres 41,5 g av den etter c) erholdte karboksytsyre med 500 g 5 %'ig natriumamalgam til 39,6 g 2,3-dihydro-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 133° (fra cykloheksan-eddiksyreetyler).

EKSEMPEL 28

a) Analogt eksempel 21a) oppnår man fra 5,0 g rå 2,3-dihydro-

5-(2-brom-2-brommetyl-3-metyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre og 10 g kaliumjodid i 50 ml etanol 2,3-dihydro-5-(2-metylen-3-metyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 115 - 116^o (fra eddiksyreetyl-ester).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 19 acyleres 4,0 g 2,3-dihydro-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre i 20 ml nitrobenzen i nærvær av 14 g aluminiumklorid med 10 g 2-brom-2-brommetyl-3-metyl-butyryl-klorid. Den dannede 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-3-metyl-butyryl)-6-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre viderearbeides som råprodukt.

EKSEMPEL 29

a) Analogt eksempel 21a) oppnår man fra 5,2 g rå 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre og 10 g kaliumjodid i 50 ml etanol 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 152 - 153^o.

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 19 acyleres 4,5 g 2,3-dihydro-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre i 20 ml nitrobenzen i nærvær av 14 g aluminiumklorid med 8 g 2-brom-2-brommetyl-butyrylklorid. Den dannede 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-klor-7-metyl-benzofuran-2-karboksytsyre anvendes som råprodukt.

EKSEMPEL 30

a) Analogt eksempel 22 oppnår man fra 11,0 g rå 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-propionyl)-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre med 3 g sinkstøv i 100 ml etanol 2,3-dihydro-5-(2-metylen-propionyl)-6,7-dimetyl-benzofuran-2-karboksytsyre med smp. 118^o (fra toluen-heptan).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 19 acyleres 8,0 g 2,3-dihydro-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre i 40 ml nitrobenzen i nærvær av 30 g aluminiumklorid med 16 g 2-brom-2-brommetyl-propionylklorid. Den dannede 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-propionyl)-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre anvendes som råprodukt.

EKSEMPEL 31

a) Analogt eksempel 21a) oppnår man fra 5,0 g rå 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre og 10 g kaliumjodid i 50 ml etanol 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre med smp. 102 - 104^o (fra karbontetraklorid).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 19 acyleres 4,9 g 2,3-dihydro-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre i 20 ml nitrobenzen i nærvær av 15 g aluminiumklorid med 8 g 2-brom-2-brommetyl-butyrylklorid. Den dannede 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6,7-dimetylbenzofuran-2-karboksytsyre anvendes som råprodukt.

EKSEMPEL 32

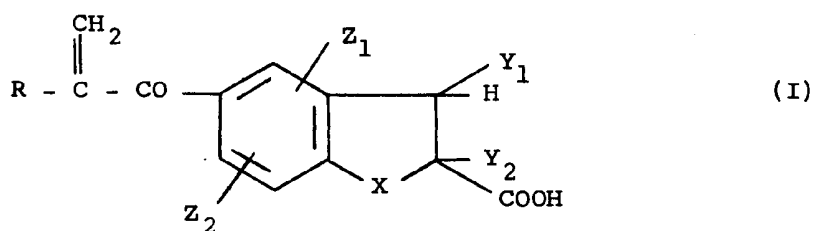
a) Analogt eksempel 22 oppnår man fra 5,3 g rå 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-klorbenzofuran-2-karboksytsyre med 1,6 g sinkstøv i 50 ml etanol 2,3-dihydro-5-(2-metylen-butyryl)-6-klorbenzofuran-2-karboksytsyre med smp. 110^o (fra benzen).

Utgangsforbindelsen fremstilles som følger:

b) Analogt eksempel 19 omsettes 4,0 g 2,3-dihydro-6-klorbenzofuran-2-karboksytsyre med 20 ml nitrobenzen i nærvær av 14 g aluminiumklorid med 8 g 2-brom-2-brommetyl-butyrylklorid. Den erholdte 2,3-dihydro-5-(2-brom-2-brommetyl-butyryl)-6-klorbenzofuran-2-karboksytsyre viderearbeides som råprodukt.

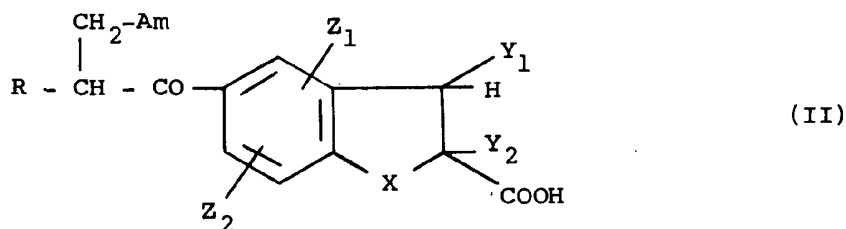
P a t e n t k r a v

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



hvor R betyr en alkylgruppe med høyst 6 karbonatomer,
 X oksygen eller svovel,
 Y₁ og Y₂ hydrogen eller metylgrupper og
 Z₁ og Z₂ hydrogen, fluor, klor, brom, alkyl- eller
 alkoksygrupper med hver høyst 2 karbonatomer,
 og deres salter med uorganiske eller organiske baser,
 k a r a k t e r i s e r t v e d

a) at man spalter en forbindelse med den generelle formel II,



hvor R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning, og

Am betyr resten av en sekundær organisk nitrogenbase, under avspaltning av en nitrogenbase med den generelle formel III,



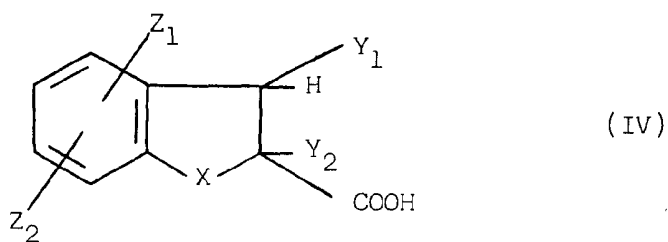
hvor Am har den under formel II angitte betydning,

122754

30

eller

b) at man omsetter en forbindelse med den generelle formel IV,

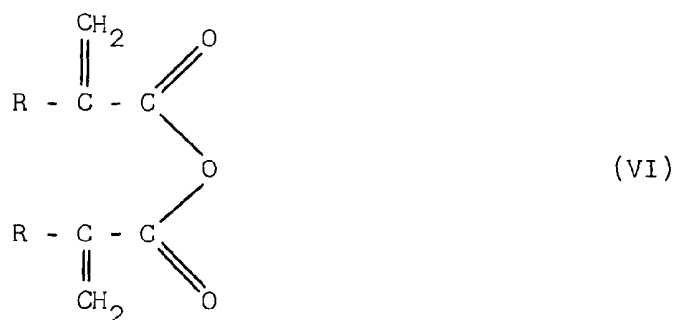


hvor X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning,

med et karboksylsyrehalogenid med den generelle formel V,

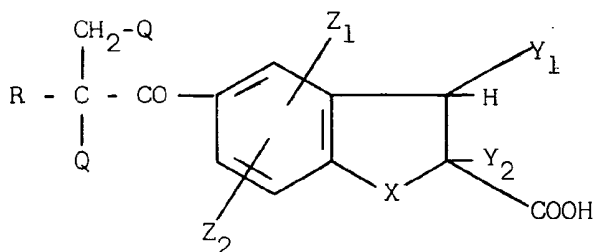


eller med et karboksylsyreanhydrid med den generelle formel VI,



hvor R har den under formel I angitte betydning, og
Q betyr halogen,
ifølge Friedel-Crafts, eller

c) at man avhalogenerer en forbindelse med den generelle formel VII,



hvor R, X, Y₁, Y₂, Z₁ og Z₂ har den under formel I angitte betydning, og

Q betyr halogen,

og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktene med uorganiske eller organiske baser til salter.

Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 2864/68