



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143133

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 307/91



(21) Ansøgning nr. 913/75 (22) Indleveret den 6. mar. 1975

(24) Løbedag 6. mar. 1975

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggeskriftet offentliggjort den 29. jun. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den 7. mar. 1974, 448853, US

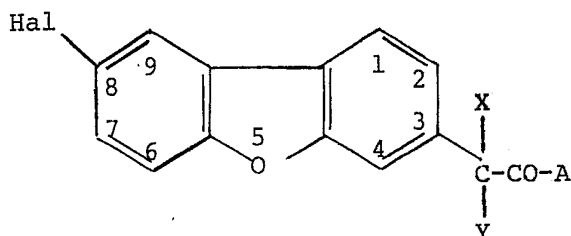
(41) Alm. tilg. 8. sep. 1975

-
- (71) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, Grenzacherstrasse 124-184, Postfach, CH-4002 Basel, CH.
- (72) Opfinder: Leo Berger, 7 The Parkway, Montclair, N.J., US: Robert August Schmidt, 77 Muller Street, Wallington, N.J., US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af dibenzofuranalkansyreforbindinger.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af cykliske forbindelser med den almene formel I



hvor Hal betegner halogen, X og Y betegner hydrogen eller C₁₋₇-alkyl, og A betegner amino, hydroxy, C₁₋₇-alkoxy eller mono- eller di-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkoxy, eller salte deraf.

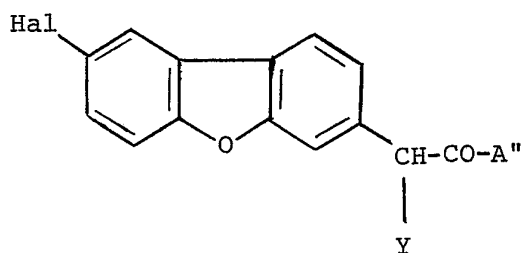
Forbindelser med den almene formel I og farmaceutisk tolerable salte deraf er antiinflammatorisk, analgetisk og antirheumatisk aktive.

De ikke-farmaceutisk anvendelige salte kan på i og for sig kendt måde omdannes til forbindelser med den almene formel I eller til farmaceutisk anvendelige salte deraf.

Betegnelsen " C_{1-7} -alkyl" angiver her ligekædede eller forgrenede carbonhydridgrupper såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl, neopentyl, pentyl og heptyl. Betegnelsen " C_{1-7} -alkoxy" angiver alkylethergrupper, hvori alkylgruppen har den ovenfor angivne betydning, f.eks. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy og pentoxy. Betegnelsen "halogen" angiver alle halogenerne, dvs. brom, fluor, chlor og iod, blandt hvilke brom og chlor foretrækkes.

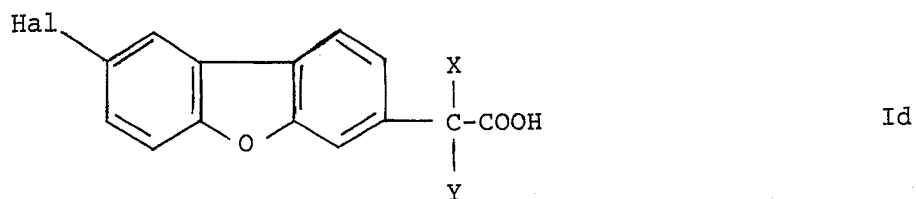
Som eksempler på mono- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkoxygrupper kan angives methylaminomethoxy og ethylaminoethoxy. Som eksempler på di- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkoxygrupper kan angives dimethylaminomethoxy og diethylaminoethoxy.

Eksempler på dibenzofuraner, som foretrækkes på grund af deres gode virkning, er sådanne med den almene formel Ib



hvor Hal og Y har den ovenfor angivne betydning, og A'' betegner amino, hydroxy, C_{1-7} -alkoxy eller di- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkoxy, og farmaceutisk anvendelige salte deraf.

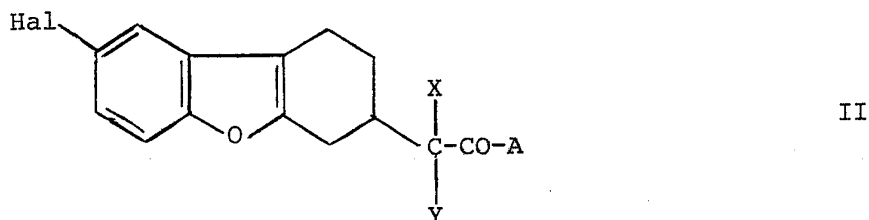
På grund af den særlig gode virkning, som sådanne forbindelser har, foretrækkes dibenzofuraner med den almene formel Id



hvor Hal, X og Y har den ovenfor angivne betydning, og farmaceutisk anvendelige salte deraf.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af forbindelser med den almene formel I eller salte deraf er ejendommelig ved, at

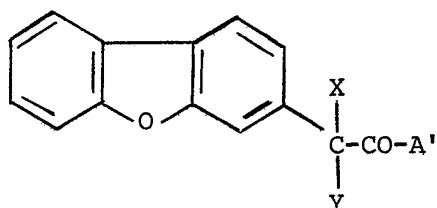
a) en forbindelse med den almene formel II



hvor Hal, X, Y og A hver har den ovenfor angivne betydning, på i og for sig kendt måde omsættes med et aromatiseringsmiddel, eller

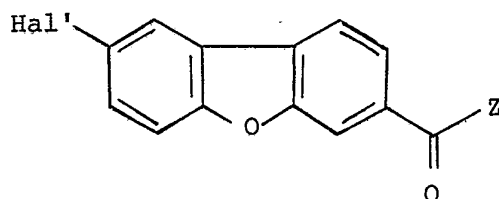
b) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, på i og for sig kendt måde omdannes til et amid til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor A betegner amino, eller

c) en forbindelse med den almene formel III



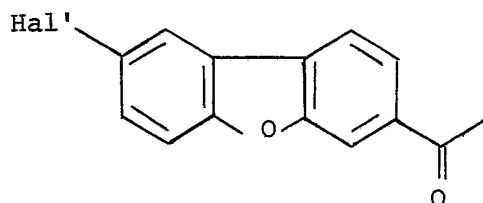
hvor X og Y hver har den ovenfor angivne betydning, og A' betegner hydroxy eller C₁₋₇-alkoxy, chloreres eller bromeres til fremstilling af tilsvarende forbindelser med den almene formel I, hvor Hal betegner chlor eller brom, eller

d) en forbindelse med den almene formel IV



hvor Hal' betegner chlor eller brom, og Z betegner carbo-C₁₋₇-alkoxy, samtidig reduceres og hydrolyseres til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor X og Y betegner hydrogen, og A betegner hydroxy, eller

e) en forbindelse med den almene formel V



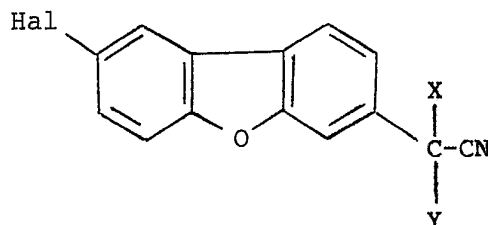
hvor Hal' har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en lavt-kogende amin i nærværelse af svovl, og den resulterende forbindelse hydrolyseres til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor X og Y hver betegner hydrogen, og hvor A betegner hydroxy, eller

f) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C₁₋₇-alkoxy, hydrolyseres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, eller

g) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, forestres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner mono- eller di-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkoxy, eller

h) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, forestres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C₁₋₇-alkoxy, eller

i) en forbindelse med den almene formel VI



VI

hvor Hal, X og Y hver har den ovenfor angivne betydning, hydrolyseres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, eller

k) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C₁₋₇-alkoxy, og hvor mindst ét af symbolerne X og Y betegner hydrogen, C₁₋₇-alkyleres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor mindst ét af symbolerne X og Y betegner C₁₋₇-alkyl,

hvorpå en syre eller en base med den almene formel I om ønsket omdannes til et salt, og et vundet racemat med den almene formel I om ønsket opspaltes i de optisk aktive isomere, og den ønskede isomere isoleres.

Forbindelser med den almene formel II kan ved omsætning med et aromatiseringsmiddel, f.eks. med p-chloranil, o-chloranil, 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon, svovl, palladium på kulstof og blyoxid, omdannes til de tilsvarende forbindelser med den almene formel I. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. xylen, benzen, toluen, quinolin, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid. Aromatiseringen kan f.eks. udføres ved en temperatur mellem ca. stuetemperatur og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. Forbindelser med den almene formel I kan på i og for sig kendt måde isoleres fra reaktionsblandingen, f.eks. ved filtrering eller krystallisation.

En forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C_{1-7} -alkoxy, kan hydrolyseres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved omsætning med et alkalimetahydroxid, f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, og efterfølgende behandling med en mineralsyre, f.eks. med en hydrogenhalogenidsyre, f.eks. saltsyre. Hydrolyseringen kan udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. en alkanol såsom methanol eller ethanol, ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved den sidst angivne temperatur. Forbindelsen med den almene formel I kan på i og for sig kendt måde isoleres fra reaktionsblandingen.

En syre med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, eller et salt af en sådan syre med en base kan på i og for sig kendt måde omdannes til den tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner mono- eller di- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkoxy. F.eks. kan et salt af en syre med den almene formel I således under anvendelse af et mono- eller di- C_{1-7} -alkylamino- C_{1-7} -alkylhalogenid, f.eks. med methylaminomethylbromid eller diethylaminomethylchlorid, omdannes til det ønskede produkt. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk,

men omsætningen udføres dog hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, samt i et polært opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid eller dimethylsulfoxid. Molforholdet mellem reagenserne er ikke kritisk, men hensigtsmæssigt anvendes disse dog i et molforhold på 1:1.

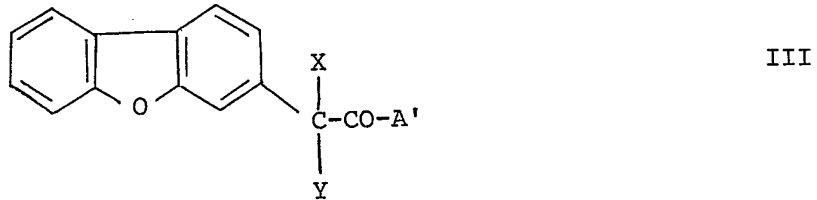
En syre med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, kan ved omsætning med et dehydratiseringsmiddel, f.eks. 1,1'-carbonyldiimidazol, og omsætning af den resulterende forbindelse med ammoniak omformes til det tilsvarende amid med den almene formel I, hvor A betegner amino. Omsætningen udføres fortrinsvis ved en temperatur mellem ca. 0 og 40°C i et aprot opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, under en inert atmosfære, f.eks. nitrogen.

En forbindelse med den almene formel I, hvor Hal betegner halogen, mindst ét af symbolerne X og Y betegner hydrogen, og A betegner C₁₋₇-alkoxy, kan alkyleres til den tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor mindst ét af symbolerne X og Y betegner C₁₋₇-alkyl. I et første trin omsættes den forbindelse med den almene formel I, som skal alkyleres, med et alkalimetalamid eller alkalimetallhydrid, hensigtsmæssigt natriumamid, i nærværelse af hexamethylphosphorsyretriamid eller flydende ammoniak. Såfremt der anvendes hexamethylphosphorsyretriamid, udføres omsætningen hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. 0 og 100°C, om ønsket i et aprot opløsningsmiddel, f.eks. en ether såsom tetrahydrofuran eller diethylether. Såfremt der anvendes flydende ammoniak, udføres omsætningen hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. -70°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, om ønsket i et af de ovenfor angivne aprot opløsningsmidler. I et andet trin omsættes det resulterende alkalimetalsalt med en halogenalkan, f.eks. iodmethan eller bromethan, hensigtsmæssigt ved en af de ovenfor angivne temperaturer.

En syre med den almene formel I, hvor Hal betegner halogen, og A betegner hydroxy, kan fremstilles ved hydrolyse af det tilsvarende nitril med den almene formel VI. Hydrolysen udføres hensigtsmæssigt enten med en syre, f.eks. en hydrogenhalogenidsyre såsom saltsyre, i et opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol såsom n-butanol,

eller med en stærk base, f.eks. et alkalimetaldhydroxid såsom natriumhydroxid, i et opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkancarboxylsyre såsom eddikesyre, ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

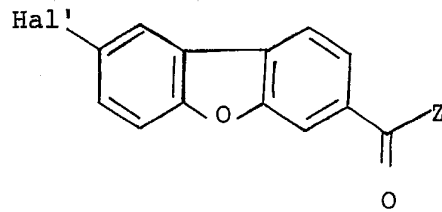
En 8-chlor- eller 8-bromdibenzofuran med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy eller C₁₋₇-alkoxy, kan fremstilles ved chlore-ring eller bromering af den tilsvarende dibenzofuran med den almene formel III



hvor X og Y har den ovenfor angivne betydning, og A' betegner hydroxy eller C₁₋₇-alkoxy, i nærværelse af en katalytisk mængde af jernpulver. Omsætningen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkancarboxylsyre såsom eddikesyre, ved en temperatur mellem ca. 0°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

En forbindelse med den almene formel III kan også omsættes med et halogeneringsmiddel, f.eks. sulfurylchlorid eller N-bromsuccinimid, fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel, f.eks. nitrobenzen, ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

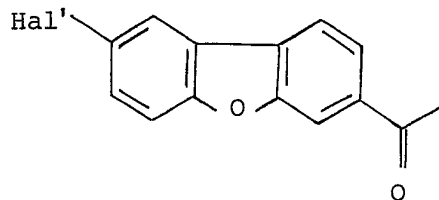
En forbindelse med den almene formel I, hvor X og Y betegner hydrogen, og A betegner hydroxy, kan fremstilles ved samtidig reduktion og hydrolyse af en forbindelse med den almene formel IV



hvor Hal' betegner chlor eller brom, og Z betegner carbo-C₁₋₇-alkoxy.

Omsætningen udføres hensigtsmæssigt med hydrazin og et alkalimetallhydroxid, f.eks. kaliumhydroxid, i nærværelse af et højt kogende opløsningsmiddel, f.eks. diglyme eller en glycol såsom ethylenglycol, ved en temperatur mellem ca. 100°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

En syre med den almene formel I, hvor X og Y betegner hydrogen, og A betegner hydroxy, kan også fremstilles ud fra den tilsvarende keton med den almene formel V



hvor Hal' har den ovenfor angivne betydning, ved Willgerodt-reaktion, dvs. ved behandling ved tilbagesvalingstemperatur af den ovenfor angivne keton i en lavtkogende amin, f.eks. morpholin, i nærværelse af svovl, og ved hydrolyse af det resulterende produkt med en mineral-syre, f.eks. en hydrogenhalogenidsyre såsom saltsyre. Hydrolysen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkan-carboxylsyre såsom eddikesyre, ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

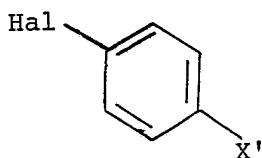
Forbindelser med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, kan

danne salte med baser, f.eks. med farmaceutisk anvendelige baser. Som eksempler på sådanne baser kan angives alkalimetahydroxider, f.eks. natriumhydroxid og kaliumhydroxid, jordalkalimetahydroxider, f.eks. calciumhydroxid og bariumhydroxid, natriumalkoxider, f.eks. natriumethanolater og kaliumethanolater, og organiske baser, f.eks. piperidin, diethanolamin og N-methylglucamin. Der kan også fremstilles aluminiumsalte af forbindelser med den almene formel I.

Forbindelser med den almene formel I, hvor X og Y er forskellige, optræder sædvanligvis i form af racemiske blandinger. Opspaltningen af sådanne racemater i de optisk aktive isomere kan udføres på i og for sig kendt måde. Nogle racemiske blandinger kan f.eks. udfældes i form af eutektika, som derefter kan opspaltes. Den kemiske opspaltningsforetrækkes dog. Til dette formål dannes ud fra den racemiske blanding diastereomere med et optisk aktivt spaltningsmiddel, f.eks. en optisk aktiv base såsom d- α -methylbenzylamin, som kan reagere med en carboxylgruppe. De dannede diastereomere opspaltes ved selektiv krystallisation og omdannes derefter til de tilsvarende optiske isomere.

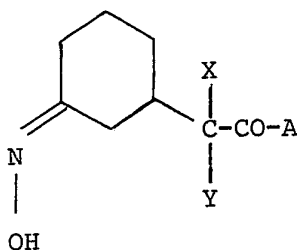
Udgangsmaterialer med den almene formel II kan fremstilles på følgende måde:

En halogenbenzen med den almene formel VII



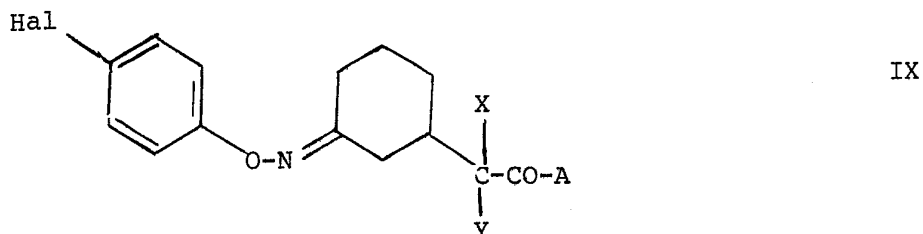
VII

hvor X' betegner halogen, fortrinsvis fluor, og Hal har den ovenfor angivne betydning, kan omsættes med et oxim med den almene formel VIII



VIII

hvor X, Y og A har den ovenfor angivne betydning, hvorved der fås et O-phenyloxim med den almene formel IX



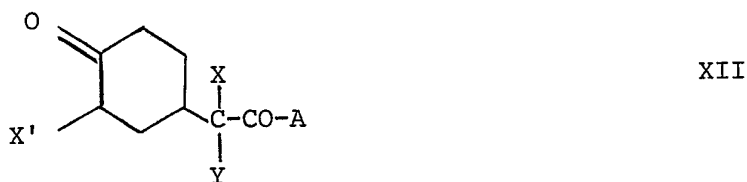
hvor Hal, X, Y og A har den ovenfor angivne betydning. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et polært opløsningsmiddel, f.eks. dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller hexamethylphosphorsyretriamid. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, men omsætningen udføres dog hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. Molforholdet mellem reagenserne er ikke kritisk, men disse anvendes dog hensigtsmæssigt i et molforhold på 1:1.

En forbindelse med den almene formel IX kan f.eks. cycliseres med en sur katalysator, f.eks. en organisk eller uorganisk syre eller en Lewis-syre, f.eks. med saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, tinchlorid, kobberchlorid eller bortrifluorid, eller med blandinger deraf til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med den almene formel II. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et polært opløsningsmiddel, f.eks. en alkanol såsom methanol, ethanol eller propanol, vand, eller et carbonhydrid såsom benzen eller toluen. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, men omsætningen udføres dog fortrinsvis ved en temperatur mellem ca. 20°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. Derefter isoleres forbindelsen med den almene formel II på i og for sig kendt måde, f.eks. ved filtrering, krystallisation eller destillation, ud fra reaktionsblandingen.

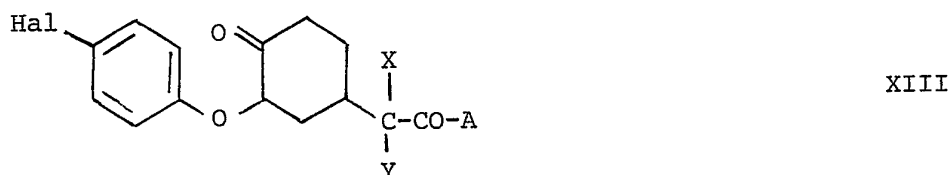
En udgangsforbindelse med den almene formel II kan også fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel XI



hvor Hal har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en halogenketocycloalkan med den almene formel XII



hvor X', X, Y og A har den ovenfor angivne betydning, til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med den almene formel XIII



hvor Hal, X, Y og A har den ovenfor angivne betydning. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et ikke-polært opløsningsmiddel, f.eks. et carbonhydrid såsom benzen eller toluen, eller i et polært opløsningsmiddel, f.eks. dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller hexamethylphosphorsyretriamid. Reaktionstemperaturen og molforholdet mellem de anvendte reagenser er ikke kritisk, men omsætningen udføres dog hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. 20°C og tilbagesvalingstemperatur og ved et molforhold på 1:1.

En forbindelse med den almene formel XIII kan derefter omsættes med et cycliseringsmiddel, f.eks. polyphosphorsyre, til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med den almene formel II. Omsætningen udføres fortrinsvis ved en temperatur mellem ca. -20 og +120°C, om ønsket i et opløsningsmiddel, f.eks. eddikesyre.

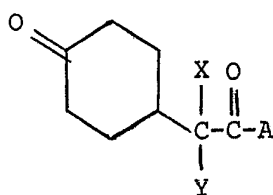
Forbindelser med den almene formel VII er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde.

Forbindelser med den almene formel VIII er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Som eksempler på sådanne forbindelser kan angives 3-oxyiminocyclohexaneddikesyremethylester, 3-oxyiminocyclohexaneddikesyreethyl-ester, 3-oxyiminocyclohexaneddikesyrepropylester og 3-oxyiminocyclohexaneddikesyrebutylester.

Forbindelser med den almene formel IX er hidtil ukendte.

Forbindelser med den almene formel XI er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Som eksempel på en sådan forbindelse kan angives 4-chlorphenol.

Forbindelser med den almene formel XII kan fremstilles ved halogenering af forbindelser med den almene formel XIV



XIV

hvor X, Y og A har den ovenfor angivne betydning.

Forbindelser med den almene formel XIV er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde.

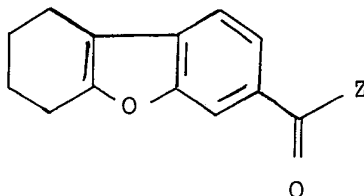
Halogeneringen kan f.eks. udføres med et halogen, f.eks. brom i ether ved en temperatur på -10°C . Som eksempler på forbindelser med den almene formel XII kan angives 3-brom-4-ketocyclohexaneddikesyre og 3-brom-4-ketocyclohexaneddikesyreethylester.

Som eksempler på forbindelser med den almene formel XIII kan angives 3-(4-chlorphenoxy)-4-oxycyclohexaneddikesyre og ethylesteren deraf og 3-(4-bromphenoxy)-4-oxycyclohexaneddikesyre og methylesteren deraf.

Udgangsforbindelser med den almene formel III og VI er kendte eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde.

Udgangsforbindelser med den almene formel IV kan fremstilles på følgende måde:

En 1,2,3,4-tetrahydrodibenzofuran kan under betingelserne for en Friedel-Crafts-reaktion omsættes med et tilsvarende mono-alkyloxalat-halogenid, f.eks. monomethyloxalatchlorid, til fremstilling af en forbindelse med den almene formel XV



XV

hvor Z betegner carbo-C₁₋₇-alkoxy.

En sådan forbindelse kan aromatiseres analogt med den ovenfor beskrevne aromatisering af en forbindelse med den almene formel II.

Et på denne måde vundet dibenzofuranderivat kan derefter omsættes med chlor eller brom i nærværelse af iseddike og i et opløsningsmiddel, f.eks. dioxan eller tetrahydrofuran, hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem ca. 0°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved ca. 50°C, til fremstilling af en forbindelse med den almene formel IV.

Udgangsmaterialer med den almene formel V kan fremstilles på følgende måde:

En 8-chlor- eller 8-bromdibenzofuran-3-carboxylsyre kan omsættes med et halogeneringsmiddel, f.eks. thionylchlorid eller phosphoroxylchlorid, ved en temperatur mellem ca. 0°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, om ønsket i et aprot opløsningsmiddel, f.eks. en halogenalkan såsom methylenchlorid, hvorefter det dannede syrechlorid omsættes som beskrevet i eksempel 16.

Forbindelser med den almene formel I og salte deraf med farmaceutisk anvendelige baser eller syrer har antiinflammatoriske, analgetiske og antirheumatiske virkninger og kan anvendes som antiinflammatoriske, analgetiske og antirheumatiske midler, og dette så meget desto mere fordi forbindelser med den almene formel I har en meget lav ulcerogen virkning. Disse værdifulde farmakologiske aktiviteter kan bestemmes under anvendelse af standardmetoder.

Således har f.eks. 8-chlordibenzofuran-3-eddikesyre ved en LD₅₀-værdi på 775 mg/kg peroralt i mus en antiinflammatorisk aktivitet med en ED₃₀-værdi på 1,6 mg/kg ved en dosering på i alt 0,03 g peroralt.

Den samme forbindelse viser ligeledes hos mus en analgetisk aktivitet med en ED₅₀-værdi på 74 mg/kg.

Forbindelser med den almene formel I, enantiomere deraf samt salte har således som beskrevet ovenfor virkninger, der kvantitativt svarer til phenylbutazons og indomethacins virkninger, hvilke forbindelsers terapeutiske anvendelse og egenskaber er kendte.

I dansk patentansøgning nr. 2624/73 beskrives forbindelser, der strukturelt er nært beslægtet med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser, men scm er dibenzo-2-alkansyreforbindelser i modsætning til de her omhandlede dibenzo-3-alkansyreforbindelser. De kendte forbindelser har analgetisk og antipyretisk og især antiflogistisk virkning, medens de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser er de kendte forbindelser overlegne med hensyn til antirheumatisk virkning.

På grund af den særlig gode ødemhæmmende virkning ved "Adjuvant Arthritis Test" for 8-chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-eddikesyre, går særlig foretrukne aspekter af fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse ud på, at racematet, den (+)-isomere eller den (-)-isomere af denne forbindelse fremstilles.

Da 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre ligeledes ved "Adjuvant Arthritis Test" viser særdeles gode ødemhæmmende egenskaber, går et andet foretrukket aspekt af den foreliggende opfindelse ud på, at denne forbindelse fremstilles.

Forbindelser med den almene formel I, enantiomere deraf og farmaceutisk anvendelige salte skal anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder forbindelserne i blanding med et til enteral eller parenteral applikation egnet, farmaceutisk organisk eller uorganisk inert bærestof.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler:

Eksempel 1.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyreethylester.

En blanding af 7,23 g 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester, 11,8 g 2,3-dichlor-5,6-dicyan-1,4-dibenzoquinon og 150 ml benzen opvarmes under omrøring i 18 timer under en nitrogenatmosfære ved tilbagesvalingstemperatur, afkøles derefter og filtreres. Den faste filtreringsremanens vaskes med benzen, og de samlede filtrater og vaskevæsker koncentrerer under reduceret tryk, hvorved fås 14,1 g af en mørk olie, som opløses i methylenchlorid og filtreres. Efter indampning af eluatet fås 3,28 g af et gulligt fast stof, som krystalliseres af en blanding af ether og pentan og derefter af ether, hvorved fås 1,35 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyreethylester med smeltepunkt 90 - 91°C.

Den ovenfor anvendte 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester kan fremstilles på følgende måde:

a) Fremstilling af 3-brom-4-oxocyclohexyldikesyreethylester.

Til en til -10°C afkølet opløsning af 16 g 4-oxocyclohexyldikesyreethylester i 200 ml ether sættes under omrøring dråbevis 4,48 ml brom. Efter 90 minutters forløb vaskes etheropløsningen to gange med hver gang 100 ml vand, en gang med 100 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og tre gange med 100 ml vand i den angivne rækkefølge. De vandige faser ekstraheres med portioner på 200 ml ether.

De samlede organiske faser tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 23 g 3-brom-4-oxocyclohexyldikesyreethylester i form af en gullig olie.

b) Fremstilling af 3-(4-chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyldikesyreethylester.

En blanding af 11,2 g 4-chlorphenol, 24 g vandftit kaliumcarbonat og 45 ml dimethylformamid opvarmes under omrøring i 10 minutter ved 100°C. Blandingen omrøres i 2 timer og afkøles. Derefter tilsættes i løbet af 1 time dråbevis en opløsning af 23 g 3-brom-4-oxocyclohexyleddikesyreethylester i 45 ml dimethylformamid. Blandingen opvarmes i 75 timer ved 100°C og omrøres derefter i 64 timer ved 20°C. Det dannede faste stof frafiltreres og vaskes med dimethylformamid. De samlede filtrater og vaskevasker koncentrerer under reduceret tryk ved 40°C, hvorved fås 23 g af en olie. Denne olie vaskes med 200 ml vand og ekstraheres tre gange med hver gang 200 ml ether. De organiske faser vaskes med 200 ml vand, tre gange med hver gang 100 ml 1N natriumhydroxid og tre gange med hver gang 200 ml vand i den angivne rækkefølge, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes, hvorved fås 23 g 3-(4-chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyleddikesyreethylester i form af en gul olie. En del af denne olie destilleres, hvorved esteren fås i form af en gullig olie med kogepunkt 178°C/0,55 mm Hg.

c) Fremstilling af 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester.

En blanding af 70 g 3-(4-chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyleddikesyreethylester og 700 g polyphosphorsyre opvarmes under omrøring i 2,75 timer under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur, lades henstå i 1,5 timer og omrøres i 0,25 time på dampbad. Den dannede varme viskose masse rystes på is, og den resulterende kolde blanding ekstraheres tre gange med hver gang 500 ml ether. De organiske faser vaskes to gange med hver gang 250 ml vand, tre gange med hver gang 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og fire gange med hver gang 100 ml vand i den angivne rækkefølge og tørres derefter over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres, hvorved fås 56,1 g af en uklar olie. En del af dette produkt destilleres, hvorved fås 17,4 g 8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester med kogepunkt 166 - 167°C/0,03 mm Hg.

Eksempel 2.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre.

Til en opløsning af 568 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyreethylester i 40 ml varmt ethanol sættes 10 ml 1N natriumhydroxidopløsning. Opløsningen opvarmes under omrøring i 2 timer under en nitrogenatmosfære ved tilbagesvalingstemperatur og inddampes under reduceret tryk. Remanensen tørres ved inddampning tre gange med benzen og behandles derefter med methylenchlorid. Den faste remanens frafiltreres, tørres og opløses i varmt vand. Den varme opløsning behandles med aktivt kul og filtreres. Filtratets pH-værdi indstilles på 1, og blandingen afkøles. Det dannede faste stof frafiltreres, tørres og krystalliseres af methanol/ether, hvorved fås 179 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre med smeltepunkt 221 - 222°C.

Eksempel 3.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyreethylester.

En blanding af 3,15 g destilleret 8-chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester med kogepunkt 146 - 147°C/0,023 mm Hg, 5,22 g 2,3-dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon og 125 ml benzen opvarmes under en nitrogenatmosfære ved tilbagesvalingstemperatur, afkøles og filtreres. Filtratet inddampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i methylenchlorid og filtreres. Eluatet inddampes, hvorved fås 2,55 g af en olie, som krystalliseres; smeltepunkt 49 - 57°C. Ved destillation fås 2,3 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyreethylester med kogepunkt 131°C/0,023 mm Hg, smeltepunkt 45 - 55,5°C.

Den ovenfor anvendte 8-chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester kan fremstilles på følgende måde:

Til en til -10°C afkølet opløsning af 16 g 2-(4-oxocyclohexyl)propionsyreethylester i 125 ml ether sættes under omrøring dråbevis 4,16 ml brom. Etheropløsningen vaskes to gange med hver gang 100 ml vand, 125 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og tre gange med hver gang 100 ml ether. De samlede organiske faser behandles med aktivt kul, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 22,6 g 2-(3-brom-4-oxocyclohexyl)propionsyreethylester i form af en gullig olie.

En blanding af 10,42 g 4-chlorphenol, 22,4 g vandfrit kaliumcarbonat og 50 ml dimethylformamid opvarmes under en nitrogenatmosfære i 15 - 20 minutter ved tilbagesvalingstemperatur, afkøles og omsættes i løbet af 45 minutter med en opløsning af 22,5 g 2-(3-brom-4-oxocyclohexyl)propionsyreethylester i 50 ml dimethylformamid. Blandingen omrøres i 65 timer ved 20°C, i 2 timer ved 100°C og i 2,5 timer ved 20°C. Den faste remanens frafiltreres og vaskes med dimethylformamid. Filtratet inddampes under reduceret tryk ved 40°C, og remanensen fordeles mellem 500 ml ether og 100 ml vand. Etherfasen vaskes med 100 ml vand, tre gange med hver gang 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og to gange med hver gang 100 ml vand. De vandige faser ekstraheres to gange med hver gang 250 ml ether, og de samlede etherfaser behandles med aktivt kul og tørres over vandfrit natriumsulfat. Den faste remanens frafiltreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 19,7 g 2-[3-(4-chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]propionsyreethylester i form af en blanding af geometriske isomere; kogepunkt ca. 162 - 168°C/0,4 - 0,5 mm Hg.

En blanding af 3,69 g destilleret 2-[3-(4-chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]propionsyreethylester med kogepunkt 167 - 168°C/0,4 mm Hg og 38 g polyphosphorsyre omrøres under en nitrogenatmosfære i 12 timer ved 20°C og derefter i 20 minutter ved 80 - 85°C. Til reaktionsblandingen sættes 125 ml is og vand, og den resulterende blanding ekstraheres tre gange med hver gang 150 ml ether. De organiske faser vaskes med 100 ml vand, med 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med hver gang 100 ml vand i den angivne rækkefølge og tørres over vandfrit natriumsulfat. Det faste stof frafiltreres, og filtratet inddampes, hvorved fås 2,95 g 8-chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester i form af en blanding af diastereomere.

Eksempel 4.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

En blanding af 1,78 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyreethylester, 100 ml ethanol og 30 ml 1N natriumhydroxidopløsning opvarmes i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur og inddampes under

reduceret tryk. Remanensen opløses i 125 ml varmt vand og behandles med aktivt kul og diatoméjord. Den faste remanens frafiltreres og vaskes med vand. Filtratet syrnes under omrøring og afkøling i et isbad ved dråbevis tilsætning af 5 ml koncentreret saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres, hvorved fås 1,36 g fast stof. Efter krystallisation af ether/pentan, sublimering ved 145°C/0,021 mm Hg og omkrystallisation af ether/pentan fås 620 mg 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 159 - 162°C.

Eksempel 5.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuranacetamid.

En opløsning af 9,45 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre i 225 ml tetrahydrofuran omsættes med 6,01 g 98%'s 1,1'-carbonyldiimidazol og omrøres i 16 timer under en nitrogenatmosfære ved 20°C. Den resulterende suspension behandles i 3 timer med ammoniak og omrøres i 1,5 timer. Det faste stof frafiltreres og vaskes med tetrahydrofuran og med ether, hvorved fås 8,14 g 8-chlor-3-dibenzofuranacetamid med smeltepunkt 258 - 263°C.

Efter krystallisation af vandigt methanol og sublimering ved 234°C/0,1 mm Hg er smeltepunktet 265,5 - 266,5°C.

Eksempel 6.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre-2-dimethylaminoethylester-hydrochlorid.

En blanding af 1,0 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre, 1,17 g vandfrit kaliumcarbonat og 50 ml dimethylformamid omrøres i 1 time ved 20°C, afkøles, omsættes med 1,22 g dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid og omrøres derefter i 16 timer ved 20°C. Det faste stof frafiltreres, og filtratet indampes under vakuum under 40°C. Remanensen fortyndes med 100 ml vand og ekstraheres tre gange med hver gang 100 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes én gang med 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med 100 ml vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og filtreres. Filtratet

inddampes under reduceret tryk, opløses i methanol og syrnes med saltsyre. Opløsningen inddampes til tørhed, og remanensen tørres ved azeotrop destillation (tre gange med benzen og en gang med methylenchlorid). Ved krystallisation af methanol/ether fås 349 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre-2-dimethylaminoethylester-hydrochlorid med smeltepunkt 201 - 202,5°C.

Eksempel 7.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyremethylester.

En ved 0°C med hydrogenchlorid mættet opløsning af 1,0 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre i 100 ml methanol omrøres i 16 timer ved 20°C og opvarmes derefter i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Ved afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk og omkrystallisation af remanensen af ether/pentan fås 850 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyremethylester med smeltepunkt 126,5 - 128°C.

Eksempel 8.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-acetamid.

En opløsning af 2,75 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre i 100 ml tetrahydrofuran omsættes i 16 timer under omrøring ved 20°C under en nitrogenatmosfære med 1,66 g 1,1'-carbonyldiimidazol, afkøles i et is/vandbad og mættes med ammoniak. Efter inddampning af blandingen fås 4,32 g af et fast stof, som behandles med kogende ether. Det ved filtrering vundne uopløselige produkt krystalliseres af tetrahydrofuran/ether, hvorved fås 1,63 g hvidt krystallinsk 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-acetamid med smeltepunkt 210 - 211°C.

Eksempel 9.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyl-3-dibenzofuraneddikesyre-2-dimethylaminoethylester-hydrochlorid.

En opløsning af 1,1 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre i 25 ml dimethylformamid omsættes under omrøring i 85 minutter ved 20°C under en nitrogenatmosfære med 1,22 g vandfrit kaliumcarbonat og derefter i løbet af 10 - 12 minutter med en suspension af 2-chlor-N,N-dimethylethylamin-hydrochlorid i 10 ml dimethylformamid. Blandingen omrøres derefter i 69 timer ved 20°C og derefter i 1 time ved 100°C, afkøles, hældes på 100 g is, fortyndes med vand og ekstraheres tre gange med hver gang 200 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes to gange med hver gang 150 ml vand, tørres over natriumsulfat og indampes, hvorved fås 1,7 g af en olie, som derefter opløses i methanol og syrnes med 4,17N ethanolisk saltsyre. Efter afdampning af opløsningsmidlet og to ganges krystallisation af methanol/ether fås 953 mg 8-chlor- α -methyl-3-dibenzofuraneddikesyre-2-dimethylaminoethylester-hydrochlorid-hemihydrat i form af hvide krystaller med smeltepunkt 178 - 182°C.

Ved 16 timers tørring ved 105°C/0,1 mm Hg fås vandfrit 8-chlor- α -methyl-3-dibenzofuraneddikesyre-2-dimethylaminoethylester-hydrochlorid med smeltepunkt 177 - 182°C.

Eksempel 10.

Fremstilling af 8-fluor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

En opløsning af 7,8 g 8-fluor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester i 200 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 16 timer med 12,8 g 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon, afkøles derefter og filtreres. Filtratet vaskes en gang med vand, en gang med 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med mættet natriumchloridopløsning, tørres derefter over magnesiumsulfat og indampes. Remanensen chromatograferes på 60 g aluminiumoxid og elueres med benzen, med methylenchlorid, med ethylacetat og med acetone i den angivne rækkefølge. Efter indampning af benzenopløsningen fås 4,6 g 8-fluor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyreethylester.

En opløsning af 208 mg 8-fluor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyreethylester i 100 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling under nitrogen i 2,5 - 3 timer med 10 ml 1N natriumhydroxidopløsning og indampes

derefter under reduceret tryk. Remanensen opløses i varmt vand, og opløsningen behandles med aktivt kul og filtreres. Efter syrning af filtratet med koncentreret saltsyre fås et bundfald, som frafiltreres, vaskes med vand og opløses i acetone. Opløsningen inddampes, og remanensen tørres ved azeotrop destillation med benzen og sublimeres ved 135 - 145°C/0,02 mm Hg. Sublimatet krystalliseres to gange af ether/pentan, hvorved fås 28 mg hvidt krystallinsk 8-fluor- α -methyl-dibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 153 - 155°C.

Den som udgangsmateriale anvendte 8-fluor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester kan fremstilles på følgende måde:

Til en suspension af natrium-4-fluorphenoxid, som er fremstillet ud fra 11,2 g 4-fluorphenol og 5,4 g natriummethylat, i 100 ml benzen sættes langsomt en opløsning af 27,7 g 2-(3-brom-4-oxocyclohexyl)propionsyreethylester i 25 ml benzen. Blandingen omrøres i 16 timer ved 20°C, derefter i 1 time ved tilbagesvalingstemperatur, afkøles derefter og vaskes to gange med hver gang 100 ml vand, en gang med 100 ml 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med hver gang 100 ml vand i den angivne rækkefølge. De vandige faser ekstraheres to gange med hver gang 150 ml benzen, og de samlede organiske faser tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den resulterende olie destilleres, hvorved fås 9,75 g 2-[3-(4-fluorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]propionsyreethylester med kogepunkt 120 - 140°C/0,05 mm Hg.

En blanding af dette produkt og 140 g polyphosphorsyre omrøres i 10 minutter ved 20°C, sønderdeles derefter med is og vand og ekstraheres tre gange med hver gang 250 ml ether. De organiske faser vaskes en gang med 150 ml vand, en gang med 150 ml 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med hver gang 150 ml vand i den angivne rækkefølge, tørres over magnesiumsulfat og inddampes, hvorved fås 7,8 g 8-fluor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuraneddikesyreethylester.

Eksempel 11.

Fremstilling af (-)-8-chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-eddikesyre-(+)- α -methylbenzylaminsalt.

En varm opløsning af 5,49 g racemisk 8-chlor- α -methyl-dibenzofuran-

-3-eddikesyre i 30 ml ethanol og 30 ml acetonitril behandles med 2,58 ml d-(+)- α -methylbenzylamin og lades henstå i 2 timer ved 20°C. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med acetonitril og med ether, hvorved fås 6,54 g af et hvidt fast stof med smeltepunkt 172 - 180°C (sønderdeling); $\alpha_D^{25} = 4,3^\circ$ (c = 0,98% i methanol). Produktet krystalliseres af ethanol/acetonitril, methanol/acetonitril og ethanol i den angivne rækkefølge, hvorved fås 574 mg hvidt krystallinsk (-)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(+)- α -methylbenzylaminsalt med smeltepunkt 184 - 185°C; $\alpha_D^{25} = +14,2^\circ$ (c = 0,99% i methanol).

Eksempel 12.

Fremstilling af (-)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

En blanding af 503 mg (-)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(+)- α -methylbenzylaminsalt og 5 ml 1N natriumhydroxidopløsning omrøres, indtil der er dannet en klar opløsning. Ved fortynding med 10 ml vand og syring ved dråbevis tilsætning af 1 ml koncentreret saltsyre fås et bundfald, som frafiltreres, og som derefter vaskes med vand og opløses i acetone. Ved afdampning af opløsningsmidlet og krystallisation af remanensen af ether/pentan og derefter af methylenchlorid/ether/pentan fås 236 mg hvid krystallinsk (-)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 156 - 157°C; $\alpha_D^{25,1} = 44,4^\circ$ (c = 0,99% i methanol).

Eksempel 13.

Fremstilling af (+)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(-)- α -methylbenzylaminsalt.

Reaktionsmoderluden og moderluden fra de tre første omkrystallisationer ved fremstillingen af (-)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(+)- α -methylbenzylaminsalt forenes og inddampes, hvorved fås 3,27 g af en remanens, som behandles med 25 ml 1N natriumhydroxidopløsning, og som derefter fortyndes med vand, opvarmes med aktivt kul og filtreres. Det klare filtrat syrnes med koncentreret saltsyre, og det resulterende bundfald frafiltreres, vaskes med

vand og opløses i acetone. Ved inddampning af den organiske opløsning og tørring af remanensen ved azeotrop destillation med benzen fås 3,17 g rå syre, som opløses i 125 ml varmt ethanol, og som behandles med 1,5 ml 1-(-)- α -methylbenzylamin. Den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur, det resulterende bundfald frafiltreres, vaskes med koldt ethanol, hvorved fås 2,36 g af et fast stof med smeltepunkt 173 - 182°C; $\alpha_D^{25,4} = -8,8^\circ$ (c = 0,99% i methanol). Ved seks omkrystallisationer af ethanol fås 642 mg hvidt krystallinsk (+)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(-)- α -methylbenzylaminsalt med smeltepunkt 179 - 180,5°C; $\alpha_D^{25} = -14,2^\circ$ (c = 1,0% i methanol).

Eksempel 14.

Fremstilling af (+)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

En opløsning af 600 mg (+)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre-(-)- α -methylbenzylaminsalt i 6 ml 1N natriumhydroxidopløsning fortyndes med 15 ml vand, syrnes med 1 ml koncentreret saltsyre og omrøres i 1 time ved 20°C. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og opløses i acetone. Ved inddampning af opløsningen og tørring af remanensen ved azeotrop destillation med benzen fås et fast stof, som krystalliseres to gange af ether/pentan, hvorved fås 253 mg hvidt krystallinsk (+)-8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 155 - 157°C; $\alpha_D^{25,1} = +43,7^\circ$ (c = 1,0% i methanol).

Eksempel 15.

Fremstilling af 8-chlordibenzofuran-3-eddikesyre.

En blanding af 800 mg methyl-8-chlordibenzofuran-3-glyoxylat, 15 ml diglyme, 5 ml vand og 200 mg kaliumhydroxid omrøres i 18 timer ved 20°C. Efter tilsætning af 2 ml hydrazinhydrat omrøres blandingen i 5 timer ved 20°C og derefter i 4 timer ved 180°C. Blandingen afkøles til 20°C og hældes på 50 ml vand. Det faste stof frafiltreres og opløses i 50 ml dioxan. Der tilsættes 10 ml 1N saltsyre, og blandingen opvarmes i 12 timer under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet afdampes

under reduceret tryk. Remanensen opløses i chloroform, vaskes med en saltopløsning, tørres med natriumsulfat og inddampes. Efter krystallisation af chloroform/ether fås 300 mg 8-chlordibenzofuran-3-glyoxyldiksyre med smeltepunkt 220 - 223°C.

Det som udgangsmateriale anvendte methyl-8-chlordibenzofuran-3-glyoxyldiksyre kan fremstilles på følgende måde:

a) Fremstilling af methyl-6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-glyoxyldiksyre.

En opløsning af 18,9 g 1,2,3,4-tetrahydrodibenzofuran i 300 ml dichlormethan afkøles til 0 - 5°C. Til opløsningen sættes 10 ml monomethyloxalatchlorid. Under kraftig omrøring tilsættes ved 0 - 5°C i små portioner 32,2 g finpulveriseret aluminiumchlorid. Blandingen omrøres i 6 timer ved denne temperatur og hældes derefter ud på is. Den vandige fase ekstraheres tre gange med hver gang 200 ml dichlormethan. De organiske faser vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og derefter med en saltopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Den resulterende olie destilleres, hvorved fås 11,1 g methyl-6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-glyoxyldiksyre i form af en gul olie med kogepunkt 180 - 185°C/0,001 mm Hg.

b) Fremstilling af methyldibenzofuran-3-glyoxyldiksyre.

En blanding af 9 g methyl-6,7,8,9-tetrahydrodibenzofuran-3-glyoxyldiksyre, 17,4 g 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (DDQ) og 180 ml toluen opvarmes i 14 timer under tilbagesvaling, afkøles derefter til 5°C og filtreres. Filtratet inddampes under reduceret tryk. De resulterende mørkebrune krystaller opløses i en blanding af toluen og ethylacetat (1:1) og filtreres derefter. Filtratet inddampes i vakuum. Den mørkerøde remanens (11,1 g) krystalliseres af ethylacetat. Der fås 3,1 g methyldibenzofuran-3-glyoxyldiksyre med smeltepunkt 139 - 140°C.

c) Fremstilling af methyl-8-chlordibenzofuran-3-glyoxyldiksyre.

Gennem en opløsning af 3 g methyldibenzofuran-3-glyoxyldiksyre i 300 ml iseddike ledes ved 55°C tørt chlor. Efter at udgangsmaterialet er

forbrugt, inddampes blandingen i vakuum. Remanensen opløses i chloroform og vaskes ved 0 - 2°C med 1N natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase vaskes med en saltopløsning, tørres med vandfrit natriumsulfat og inddampes. Efter omkrystallisation af benzen/methanol fås 2 g methyl-8-chlordibenzofuran-3-glyoxylat med smeltepunkt 159 - 161°C.

Eksempel 16.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre.

En blanding af 4 g 8-chlor-3-acetyldibenzofuran, 0,78 g pulveriseret svovl og 2,2 g morpholin omrøres under tilbagesvaling i 18 timer. Produktet opløses derefter i chloroform og filtreres. Filtratet krystalliseres af methanol/chloroform, hvorved fås 4 g 8-chlor-3-dibenzofuranthioeddikesyremorpholid med smeltepunkt 185 - 187°C.

En blanding af 4 g 8-chlor-3-dibenzofuranthioeddikesyremorpholid, 200 ml iseddike og 20 ml koncentreret saltsyre opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer og inddampes derefter under reduceret tryk. Remanensen opløses i 100 ml chloroform/dioxan (5:1). Opløsningen vaskes med en saltopløsning, tørres med natriumsulfat og inddampes. Efter krystallisation af dioxan/cyclohexan fås 2,4 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre med smeltepunkt 220 - 225°C.

Det som udgangsmateriale anvendte 8-chlor-3-acetyldibenzofuran kan fremstilles på følgende måde:

a) Fremstilling af 8-chlordibenzofuran-3-carboxylsyrechlorid.

En opløsning af 4,9 g 8-chlordibenzofuran-3-carboxylsyre i 100 ml dioxan opvarmes til 90°C og der tilsættes dråbevis 10 g thionylchlorid. Blandingen omrøres i 2,5 timer ved 90°C og inddampes derefter i vakuum. Remanensen opløses i benzen og inddampes ved reduceret tryk, og remanensen tørres i 2 timer ved 80°C/0,1 mm Hg. Det rå 8-chlor-dibenzofuran-3-carboxylsyrechlorid smelter ved 155 - 158°C.

b) Fremstilling af diethyl-8-chlordibenzofuran-3-carbonylmalonat.

1,44 g zinkspåner og 12 ml tørt ethanol opvarmes til 78°C og opløses langsomt ved dråbevis tilsætning af en opløsning af 16,7 g diethylmalonat i 12 ml tørt ethanol. Blandingen omrøres i 16 timer ved 78°C og inddampes derefter ved 40°C/10 mm Hg. Remanensen tørres ved 100°C/0,01 mm Hg i 6 timer og opløses derefter i 200 ml tør ether, hvorved fås 158,7 g opløsning. 93,4 g af denne opløsning sættes ved 25°C til en opløsning af 8-chlordibenzofuran-3-carboxylsyrechlorid i 150 ml tørt benzen. Opløsningsmidlet afdestilleres ved atmosfæretryk, indtil kogepunktet er 80°C. Blandingen holdes i 16 timer ved denne temperatur, afkøles derefter og hældes på is. Den organiske fase vaskes med 100 ml kold 1N saltsyre, 100 ml 1N natriumhydrogencarbonatopløsning og 50 ml saltopløsning i den angivne rækkefølge, tørres derefter over vandfrit natriumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen krystalliseres af dichlormethan/n-hexan, hvorved fås 7,5 g diethyl-8-chlordibenzofuran-3-carbonylmalonat med smeltepunkt 101 - 104°C.

c) Fremstilling af 8-chlor-3-acetyldibenzofuran.

7,5 g diethyl-8-chlordibenzofuran-3-carbonylmalonat blandes med 70 ml iseddike, 40 ml vand og 1 ml svovlsyre (96%). Blandingen opvarmes i et oliebad i 4 timer ved 140°C, inddampes derefter i vakuum til ca. 50 g og opløses derefter i 100 ml dichlormethan. Opløsningen vaskes med 50 ml saltopløsning, med 50 ml 1N natriumcarbonatopløsning og derefter med 50 ml saltopløsning, tørres derefter over natriumsulfat og inddampes. Efter omkrystallisation af dichlormethan/n-hexan fås 3 g 8-chlor-3-acetyldibenzofuran med smeltepunkt 155 - 157°C.

Eksempel 17.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyremethylester.

En blanding af 2 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre, 200 ml methanol og 0,5 ml svovlsyre opvarmes i 8 timer under tilbagesvaling og indampes derefter under reduceret tryk til et rumfang på ca. 20 ml. Remanensen hældes på is, og blandingen ekstraheres med 100 ml dichlormethan. Den organiske fase vaskes ved 0 - 5°C med 50 ml saltopløsning og med 50 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vaskes derefter med 50 ml saltopløsning og tørres med natriumsulfat. Efter indampning og krystallisation af dichlormethan/n-hexan fås 1,6 g 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyremethylester med smeltepunkt 122 - 123°C.

Eksempel 18.

Fremstilling af 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyremethylester.

En opløsning af 584 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyremethylester i 15 ml tørt hexamethylphosphorsyretriamid sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en suspension af natriumamid i 50 ml flydende ammoniak (fremstillet ud fra 48 mg natrium). Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, derefter tilsættes 312 mg iodmethan og der omrøres i yderligere 2,5 timer. Derefter tilsættes 400 ml ammoniumchlorid. Efter afdampning af ammoniakken opløses remanensen i benzen, og opløsningen vaskes ved ca. 5°C med 20 ml vand, med 20 ml 1N saltsyre, med 20 ml 1N natriumcarbonatopløsning og med 20 ml af en opløsning indeholdende 10% natriumthiosulfat. Efter tørring med en saltopløsning og med natriumsulfat inddampes den resulterende opløsning under reduceret tryk. En opløsning af remanensen i dichlormethan filtreres, og efter inddampning fås 500 mg af et krystallinsk produkt bestående af 87% 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyremethylester og 11,5% 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)isomørsyremethylester. Produktet chromatograferes på silicagel med en blanding af diethylether/cyclohexan (1:1) som elueringsmiddel. Der fås 360 mg 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyremethylester med smeltepunkt 68°C.

Eksempel 19.

Fremstilling af 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyre.

360 mg 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyremethylester opløses i en blanding af 10 ml methanol og 1 ml 1N natriumhydroxidopløsning, og blandingen lades henstå i 24 timer ved 22°C. Derefter tilsættes 1 ml 1N natriumhydroxidopløsning, og efter yderligere 24 timers forløb ved 22°C inddampes opløsningen i vakuum. Remanensen opløses i chloroform og vaskes med 1N natriumhydroxidopløsning. Den alkaliske ekstrakt syrnes med koncentreret saltsyre til en pH-værdi på 2 og ekstraheres med chloroform. Efter vask med en saltopløsning og tørring med natriumsulfat samt inddampning og krystallisation af diethylether/n-hexan fås 200 mg ren 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyre med smeltepunkt 167 - 169°C.

Eksempel 20.

Fremstilling af 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre.

Til en opløsning af 300 mg 8-chlor-3-dibenzofuranacetonitril i en blanding af 15 ml n-butanol og 5 ml dioxan sættes 5 ml 1N natriumhydroxidopløsning. Opløsningen omrøres under tilbagesvaling i 48 timer og inddampes derefter under reduceret tryk. Remanensen ekstraheres med varmt vand. Filtratet indstilles på en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre, og blandingen afkøles. Det dannede krystalliseret krystalliseres af chloroform/diethylether, hvorved fås 120 mg 8-chlor-3-dibenzofuraneddikesyre med smeltepunkt 220 - 223°C.

Eksempel 21.

På analog måde som beskrevet i eksempel 20 fås ud fra 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionitril 2-(8-chlor-3-dibenzofuran)propionsyre med smeltepunkt 159 - 161°C.

Eksempel 22.

Fremstilling af natriumsaltet af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-
-eddikesyre.

Til en opløsning af 0,23 g natrium i 20 ml methanol dryppes en opløsning af 2,74 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre i 150 ml absolut methanol. Efter 10 minutters forløb inddampes reaktionsblandingen til tørhed under reduceret tryk, hvorved fås 2,91 g af en hvid remanens. Efter omkrystallisation af methan/ether fås 2,6 g af natriumsaltet med smeltepunkt 302 - 305°C.

Eksempel 23.

Fremstilling af aluminiumsaltet af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-
-eddikesyre.

Til en på analog måde som beskrevet ovenfor ud fra 0,23 g natrium og 2,74 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre fremstillet na-

triumsaltopløsning sættes dråbevis ved stuetemperatur en opløsning af 0,44 g tørt aluminiumchlorid i 100 ml absolut methanol. Efter 10 minutters forløb frafiltreres det resulterende hvide bundfald, som vaskes med vand, med methanol og med ether i den angivne rækkefølge, hvorved fås 2 g aluminiumsalt med smeltepunkt 300°C.

Eksempel 24.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

4,8 g α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre suspenderes i 10 ml eddikesyre, og der tilsættes 0,1 g jernpulver. Derefter tildryppes ved stuetemperatur 20 ml af en eddikesyreopløsning indeholdende 1,36 g chlor. Reaktionsblandingen lades henstå i 12 timer ved 50°C, derefter tildryppes 5 ml af en eddikesyreopløsning indeholdende 0,47 g chlor, og temperaturen forhøjes til 95°C. Reaktionsblandingen lades henstå i 3 timer ved denne temperatur. Derefter sættes ved stuetemperatur 50 ml vand til reaktionsblandingen. Det resulterende bundfald optages i ether, den organiske fase vaskes tre gange med hver gang 20 ml vand, tørres over natriumsulfat og frafiltreres. Efter inddampning fås 5,7 g af en hvid remanens. Efter to ganges udkogning af denne remanens med hver gang 200 ml n-heptan fås 0,9 g 2-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 180 - 183°C. n-Heptanopløsningen inddampes og underkastes en chromatografisk opspaltning, hvorved fås 0,5 g 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 155 - 157°C.

Den ovenfor anvendte α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre kan fremstilles på analog måde som beskrevet i eksempel 18 ved methylering af dibenzofuran-3-eddikesyre.

Eksempel 25.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

4,8 g α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre og 40 ml nitrobenzen opvarmes til 120°C. Under vedvarende omrøring tilsættes i løbet af 10 minutter 2,44 ml sulfurylchlorid. Derefter lades blandingen reagere i

yderligere 12 timer ved 120°C. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed under vakuum. Remanensen vaskes med vand og opløses i 500 ml ether. Den resulterende syre opløses under anvendelse af 2N natriumhydroxidopløsning i form af natriumsaltet i den vandige fase. Den organiske fase fjernes. Ved syring udfælder syren. Denne optages i ether og tørres efter to ganges vaskning med vand. Efter inddampning fås 5 g af et krystallinsk produkt, som derefter destilleres ved 170 - 184°C. Efter omkrystallisation af højt kogende petroleumsether og benzen fås 1,1 g 2-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 180 - 183°C. Den inddampede moderlud (1,7 g) underkastes en chromatografisk opspaltning, hvorved fås 680 mg 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre med smeltepunkt 156 - 159°C.

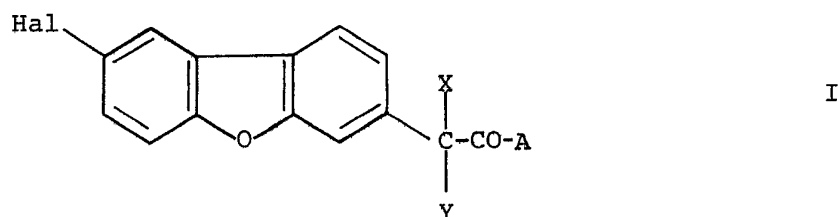
Eksempel 26.

Fremstilling af 8-chlor- α -methyldibenzofuraneddikesyreethylester.

6 g α -methyldibenzofuraneddikesyreethylester opløses i 10 ml eddikesyre, og der tilsættes 0,1 g jernpulver. Under vedvarende omrøring tildryppes i løbet af 1,5 timer 40 ml af en eddikesyreopløsning indeholdende 2,8 g chlor. Derefter holdes reaktionsblandingen i 12 timer ved 50°C. Efter afkøling inddampes blandingen, og remanensen optages i 300 ml ether. Derefter ekstraheres blandingen under istilsætning 2 gange med vand, 2 gange med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og til sidst 2 gange med vand. Efter tørring og inddampning destilleres den olieagtige remanens (5,6 g) ved 148 - 165°C. Ved chromatografisk opspaltning fås 1,1 g 8-chlor- α -methyldibenzofuraneddikesyreethylester med smeltepunkt 43 - 54°C.

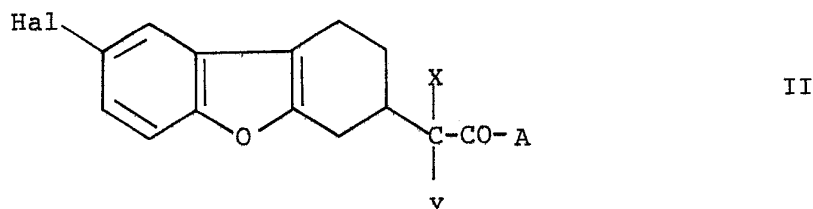
Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af dibenzofuranalkansyreforbindelser med den almene formel I



hvor Hal betegner halogen, X og Y betegner hydrogen eller C₁₋₇-alkyl, og A betegner amino, hydroxy, C₁₋₇-alkoxy eller mono- eller di-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkoxy, eller salte deraf, k e n d e t e g n e t v e d, a t

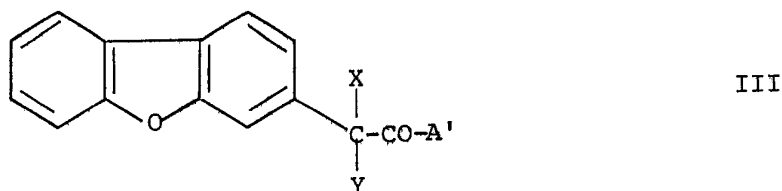
a) en forbindelse med den almene formel II



hvor Hal, X, Y og A hver har den ovenfor angivne betydning, på i og for sig kendt måde omsættes med et aromatiseringsmiddel, eller

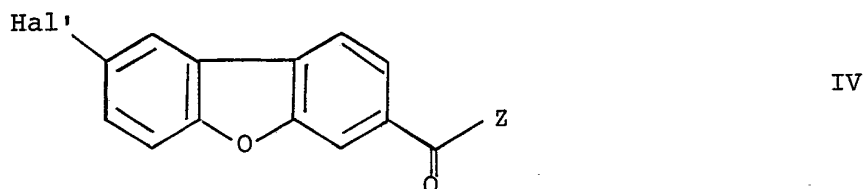
b) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, på i og for sig kendt måde omdannes til et amid til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor A betegner amino, eller

c) en forbindelse med den almene formel III



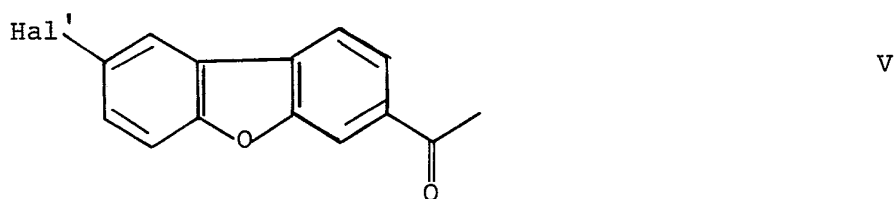
hvor X og Y hver har den ovenfor angivne betydning, og A' betegner hydroxy eller C₁₋₇-alkoxy, chloreres eller bromeres til fremstilling af tilsvarende forbindelser med den almene formel I, hvor Hal betegner chlor eller brom, eller

d) en forbindelse med den almene formel IV



hvor Hal' betegner chlor eller brom, og Z betegner carbo-C₁₋₇-alkoxy, samtidig reduceres og hydrolyseres til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor X og Y betegner hydrogen, og A betegner hydroxy, eller

e) en forbindelse med den almene formel V



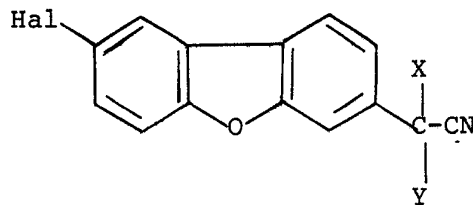
hvor Hal' har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en lavt-kogende amin i nærværelse af svovl og den resulterende forbindelse hydrolyseres til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor X og Y hver betegner hydrogen, og hvor A betegner hydroxy, eller

f) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C₁₋₇-alkoxy, hydrolyseres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, eller

g) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, forestres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner mono- eller di-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkoxy, eller

h) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, forestres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C₁₋₇-alkoxy, eller

i) en forbindelse med den almene formel VI



hvor Hal, X og Y hver har den ovenfor angivne betydning, hydrolyseres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner hydroxy, eller

k) en forbindelse med den almene formel I, hvor A betegner C_{1-7} -alkoxy, og hvor mindst ét af symbolerne X og Y betegner hydrogen, C_{1-7} -alkyleres til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor mindst ét af symbolerne X og Y betegner C_{1-7} -alkyl,

hvorpå en syre eller en base med den almene formel I om ønsket omdannes til et salt, og et vundet racemat med den almene formel I om ønsket opspaltes i de optisk aktive isomere, og den ønskede isomere isoleres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles racemisk 8-chlor- α -methyldibenzofuran-3-eddikesyre.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (+)-8-chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-eddikesyre.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles (-)-8-chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-eddikesyre.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 8-chlordibenzofuran-3-eddikesyre.

Fremdragne publikationer:

Danske ans. nr. 4411/71 (patent nr. 135230), 2624/73 (patent nr. 135684).