

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890929 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **890929**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D237/32
C07D237/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.02.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.02.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.08.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.02.1988 US 161540

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Sinay, Jr. Terry Gene, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Sysko, Robert John, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

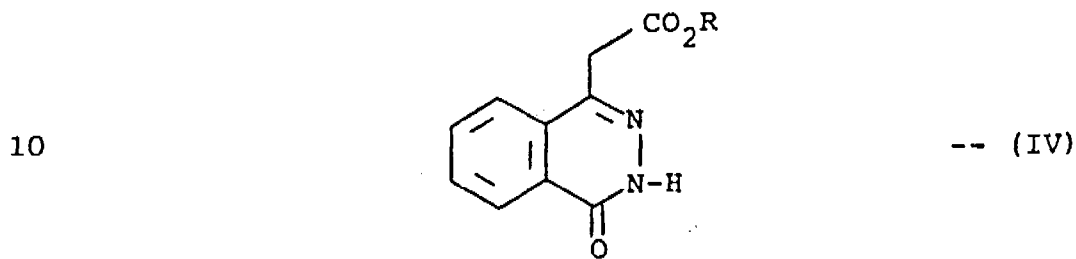
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä ftalatsiinietikkahappoesterijohdannaisten valmistamiseksi ja uusi välituote

Förfarande för framställning av ftalazinättiksyraesterderivat och ny mellanprodukt

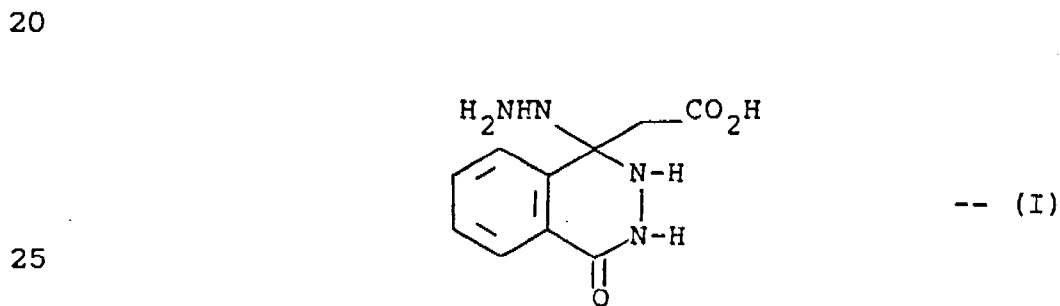
Menetelmä ftalatsiinietikahappoesterijohdannaisten valmistamiseksi ja uusi välituote

Tämä keksintö koskee menetelmää ftalatsiinietikahappoesterijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava:



15 jossa R on C₁₋₄-alkyyli.

Tämä keksintö koskee myös uutta yhdistettä 1-hydratino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikahappoa, jolla on kaava:

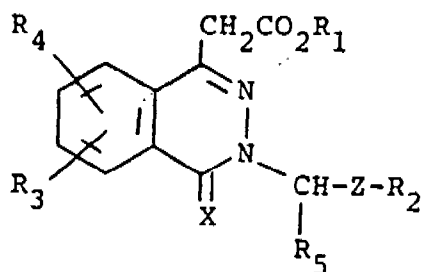


joka on välituote, joka muodostuu tämän keksinnön prosessissa ja, joka on käyttökelpoinen kaavan IV mukaisten ftalatsiinietikahappoesterijohdannaisten valmistamiseksi. Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia määrättyjen heterosyklisten oksoftalatsinyylietikahappojen ja niiden esterien valmistamiseksi.

30

Määrättyjä heterosyklisiä oksoftalatsinyylietikkahappoja ja niiden estereitä, joilla on yleinen kaava:

5



--(V)

10

jossa X on happi tai rikki, Z on kovalenttisisidos, O, S, NH tai CH₂, R₁ on hydroksi tai pro-lääkeryhmä, R₂ on heterosyklinen ryhmä, R₃ ja R₄ ovat vety tai sama tai erilainen substituentti ja R₅ on vety tai metyyli, sekä niiden määrättyjä farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja niiden käyttökelpoisuutta aldoosireduktaasin estoaineina on kuvattu US-patenttihakemuksessa sarjanumero 916 127, jätetty 7. lokakuuta 1986, joka on jakamalla erotettu hakemuksesta sarjanumero 796 039, jätetty 7. marraskuuta 1985, nyt rauennut ja siirretty siirron saajalle, ja mm. vastaavassa julkistetussa EP-patenttihakemuksessa nro 222 576, julkistettu 20. toukokuuta 1987, jossa patenttihakija on siirron saaja. Sen opetukset on liitetty käsiteltävänä olevaan patenttihakemukseen viitteenä. Patenttihakemus koskee myös menetelmää määrättyjen ftalatsiinietikkahappoesterien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että annetaan määrättyjen ftaalihappoanhydridien reagoida joko karbetoksimetyleenitrifenyylifosforaanin tai karbometoksimetyleenitrifenyylifosforaanin kanssa Wittig-reaktiona ja muodostuneiden etikkahappoesterijohdannaisten annetaan sitten reagoida hydratsiinin kanssa edullisesti vedellisessä liuottimessa 40-120°C:ssa.

35

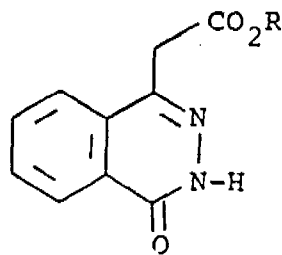
Menetelmä (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylideeni-etikkahapon valmistamiseksi ftaalihappoanhydridistä antamalla ftaalihappoanhydridin reagoida kaliumasetatin ja

asetanhydridin kanssa ovat kuvanneet Schroeder, H. E. ja muut, J. Amer. Chem. Soc., 78, 446 (1956).

Menetelmä määrättyjen ftalatsonien valmistamiseksi antamalla ortohtalaldehydihapon tai ftalonihapon reagoida hydratsiinin kanssa ovat kuvanneet Vaughan, W. R. ja Baird, Jr., S. L., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1314 (1946).

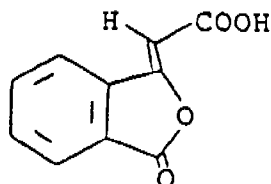
Poldeak, S. ja muut, Chemical Abstracts 72:100626p (1970), Khim-Farm. Zh., 3(12), 5 (1969) kuvaavat mm. menetelmän 4(3H)-ftalatsoni-1-etikkahapon valmistamiseksi kuumentamalla (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylidenietikkahappo kaksi (2) tuntia seoksen $N_2H_4-H_2SO_4$ kera $KHCO_3$ -vesiliuoksessa.

Tämä keksintö koskee menetelmää ftalatsiini-
happoesterijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava:



-- (IV)

jossa R on C_{1-4} -alkyyli, tunnettu siitä, että annetaan (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylidenietikkahapon, jolla on kaava:



-- (III)

reagoida hydratsiinin kanssa liuottimen läsnä ollessa seokseksi, joka muodostuu uudesta välituotteesta 1-hydratsino-

hydratsiinin kanssa liuottimen läsnä ollessa tai (b) annetaan kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden seoksen reagoida hapon kanssa.

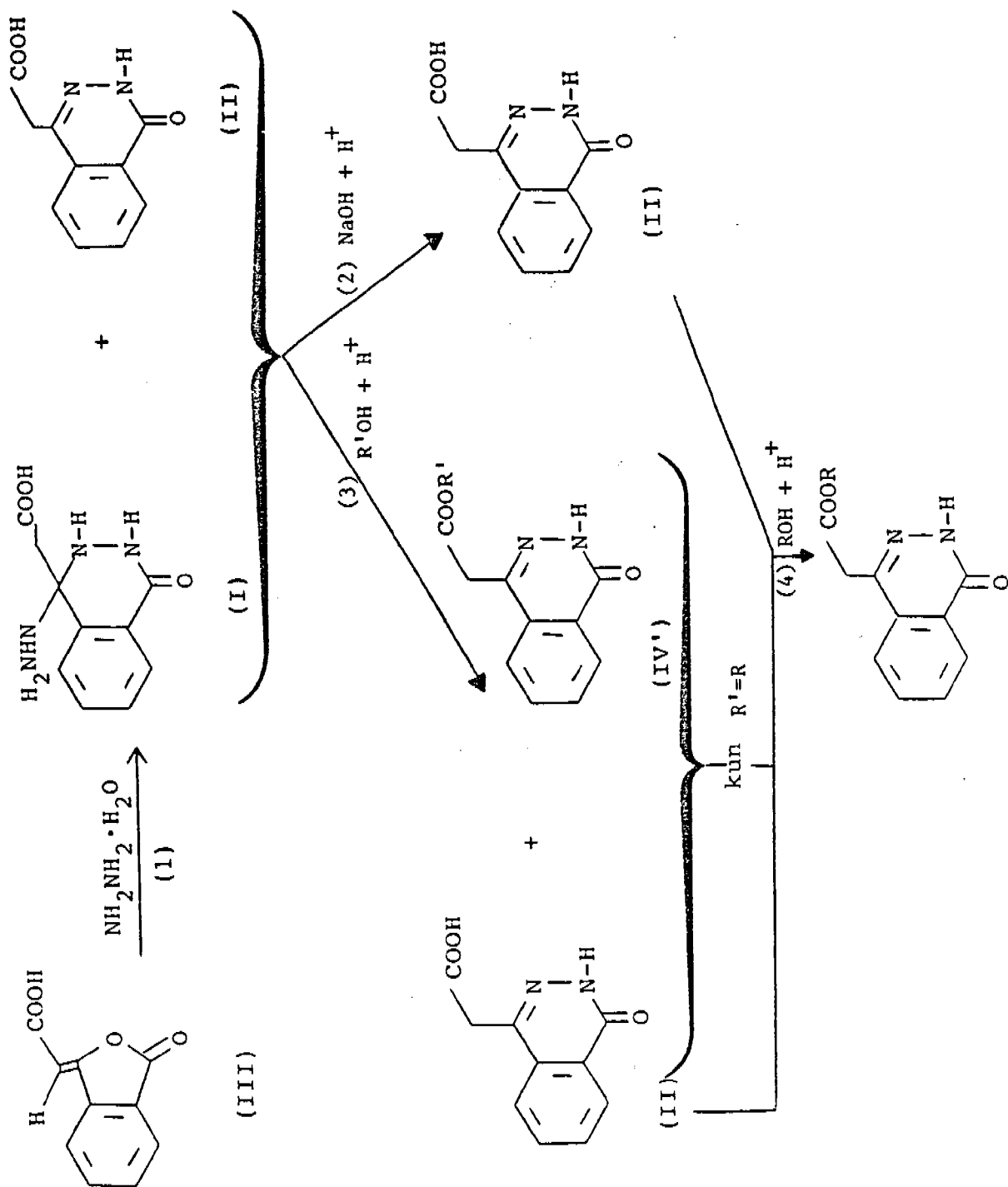
5 Tämän keksinnön menetelmän avulla näin valmistetut ftalatsiini-
nietikkahappoesterit ovat käyttökelpoisia väli-
tuotteita valmistettaessa määrättyjä heterosyklisiä okso-
ftalatsinyylietikkahappoja ja -estereitä, esim. määrättyjä
yllä olevan kaavan V mukaisia.

10 Tämän keksinnön kokonaismenetelmä muodostuu useista
menetelmistä, jotka ilmenevät reaktiovaiheina (1 - 4) alla
olevasta reaktiokaaviosta A. Lähtöyhdiste (III) valmistetaan
ftaalihappoanhydridistä, asetanihydridistä ja kalium-
asetaatista Schroeder ja muut, J. Amer. Chem. Soc., 78,
446 (1956) kuvaaman reaktion mukaan. Reaktiovaiheessa 1
15 annetaan kaavan III mukaisen (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofu-
ranylideenietikkahapon reagoida lietteen muodossa hydrat-
siinin kanssa liuottimen läsnä ollessa. Sopivia ovat liuot-
timet, joihin reaktantit liukenevat ainakin osittain. Liu-
ottimena käytetään edullisesti alempi-alkyylialkoholia ja
20 edullisin liuotin on etanoli.

Mutta on selvää, että voidaan käyttää muita asian-
mukaisia, reaktioinerttejä, ammattimiehen hyvin tuntemia
liuottimia. On myös eduksi, että reaktiossa käytetään kahta
(2) ekvivalenttia hydratsiinia. Tämän reaktion lämpötila
25 kohoaa eksotermisyyden vuoksi. Ei-toivotun pyratsolonihydratsidin
muodostumisen vähentämisen ja hydratsiiniin liittyvän
räjähdysvaaran vuoksi on siten eduksi säätää reaktio-
lämpötila alle n. 40°C. Lämpötila säädetään edullisemmin
alueelle n. 20 - n. 30°C ja edullisimmin alueelle n. 25-
30 n. 30°C. Reaktiossa 1 muodostuu kaavan II mukaisen 3,4-
dihydro-4-oksoftalatsiini-
nietikkahapon ja kaavan I mukaisen uuden yhdisteen
1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiini-
nietikkahapon seos, joka voidaan eristää suodattamalla,
pestä ja kuivata tavanomaisin, ammattimiehen hyvin
35 tuntemin tavoin ja saadaan kiintoaineista muodostuva seos.

Tietyissä erotusolosuhteissa hydratsiinia erkane
kaavan I mukaisesta yhdisteestä ja synnyttää kaavan II mu-
kaisen yhdisteen. Uusi yhdiste, 1-hydratsino-1,2,3,4-tet-
rahydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo (I) on joka tapauk-
5 sessä käyttökelpoinen halutun, edellä esitetyn kaavan IV
mukaisen esterin valmistamiseksi, koska tämän yhdisteen
erottaminen seoksessa olevasta 3,4-dihydro-3-oksoftalat-
siinietikkahaposta (II) ei ole välttämätöntä tai edullista
kaavan I mukaisen yhdisteen käytön ja/tai tämän keksinnön
10 mukaisen uuden menetelmän kannalta. Tässä kuvatuissa olo-
suhteissa, kun annetaan (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuran-
ylideenietikkahapon (III) reagoida hydratsiinin kanssa,
saadaan NMR-määrityksen mukaan suurella saannolla seok-
sia, joissa on oli 80 % yhdistettä I ja alle 20 % yhdis-
15 tettä II.

Reaktiokaavio A



Kun kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet on valmistettu reaktiovaiheessa 1, tämän keksinnön menetelmäkaavio haarautuu kahdeksi vaihtoehtoiseksi tieksi, jotka ilmenevät reaktiokaaviosta A vaiheina 2 ja 4 tai vaiheina 3 ja 4.

5 Vaiheiden 2 ja 4 osoittaman tien mukaisesti 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (II) ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (I) seos liuotetaan veteen tai NaOH-vesiliuokseen, kuumennetaan n. 40°C:seen, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja hapotetaan, edullisesti

10 kloorivetyhapolla, hydratsinoadduktin muuttamiseksi 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikahapoksi (II) ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (I) seos liuotetaan veteen tai NaOH-vesiliuokseen, kuumennetaan n. 40°C:seen, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja hapotetaan, edullisesti kloorivetyhapolla, hydratsinoadduktin

15 muuttamiseksi 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikahapoksi (II). Rakeistumisen jälkeen, joka alkaa lisättäessä happoa, kiintotuote eristetään vakiotekniikoin, esim. suodattamalla, jonka jälkeen pestään ja kuivataan. Sitten muodostuneen

20 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (II) annetaan reagoida hapon kanssa liuottimen ROH läsnä ollessa, jossa R on C₁₋₄-alkyyli, kaavan IV mukaiseksi esteriksi. Happona käytetään edullisesti vedetöntä kloorivetyhappoa. Edullisemmin reaktioseos kuumennetaan alkoholiliuottimen palautuslämpötilaan ja käytetään n. 1,0 mooliekvivalenttia vedetöntä kloorivetyhappoa. Liuotin on edullisimmin metanoli tai etanoli. Kaikkiällä tässä selityksessä ja siihen liittyvissä patenttivaatimuksissa sanonnalla etanoli tarkoitetaan absoluuttista etanolia ja muita kaupan olevia etanoleja kuten etanoli 2B.

30

Vaihtoehtoisesti ja edullisesti annetaan 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (I) ja 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikahapon (II) seoksen reagoida hapon kanssa liuottimen R'OH, jossa R' on C₁₋₄-alkyyli, läsnä ollessa. Tämä reaktio, jota kuvaa reaktio-

35

kaavion A vaihe 3, johtaa 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiini-
etikkahapon (II) ja kaavan IV' mukaisen esterin seoksen
muodostumiseen.

Koska tässä reaktiossa muodostuu jonkin verran kaa-
5 van IV' mukaista esterä, on eduksi valita asianmukainen
liuotin siten, että muodostuu haluttu kaavan IV mukainen
esteri. Tässä reaktiossa on siten eduksi käyttää liuotinta
R'OH, jossa R' vastaa R:ää lopullisessa kaavan IV mukaises-
sa esterituotteessa. Tällä tavoin lisäpuhdistusvaiheet
10 eivät ole tarpeen 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon
(II) erottamiseksi kaavan IV' mukaisesta esteristä. On myös
eduksi käyttää vedetöntä kloorivetyhappoa vaiheen 3 mene-
telmässä. Edullisemmin käytetään n. 0,1 mooliekvivalenttia
vedetöntä kloorivetyhappoa ja kuumennetaan reaktioseos
15 liuottimen palautuslämpötilaan. Edullisimmin käytetään
liuottimena metanolia tai etanolia. Jos R' on sama kuin
R, reaktiovaiheessa 3 muodostunutta yhdisteiden II ja IV'
seosta ei tarvitse eristää, vaan seoksen annetaan reagoida
lisämäärän kanssa happoa samassa liuottimessa. Nytki on
20 eduksi käyttää vedetöntä kloorivetyhappoa. Edullisemmin
vedettömän kloorivetyhapon lisämäärä on n. 1,0 mooliekvii-
valenttia ja reaktioseos kuumennetaan liuottimen palautus-
lämpötilaan. Sitten esteri eristetään vakiotekniikoin,
esim. suodattamalla, jonka jälkeen pestään ja kuivataan.
25 Tarpeen vaatiessa tai haluttaessa muodostunut kiintoaine
voidaan lisäpuhdistaa vakiotekniikoin. Kiintoaine voidaan
esim. liettää veteen, ottaa talteen suodattamalla ja vesi-
suodos voidaan uutaa kloroformilla ja uutteen ja suodatus-
kakku voidaan yhdistää kloroformissa. Sitten kloroformi-
30 liuos voidaan käsitellä Darco-aktiivihielellä ja tislata
n. 60 - 64°C:ssa lisäten annoksittain heksaania, jolloin
saadaan liete. Sitten liete jäädytetään n. 25°C:seen ja
annetaan rakeistua. Kiintoaines eristetään vakiotekniikoin,
esim. suodattamalla, jonka jälkeen pestään ja kuivataan
35 ja saadaan esteri kiintoaineena.

Jos R' ei ole sama kuin R, yhdisteet II ja IV' täytyy erottaa toisistaan ja erottaminen voidaan suorittaa ammattimiehen hyvin tuntemin menetelmin. Sitten eristetyn 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon (II) annetaan yllä kuvatuulla tavalla reagoida hapon kanssa liuottimen ROH läsnä ollessa vastaavaksi esteriksi IV.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä rajoittamatta tämän keksinnön piiriä esimerkkien toteuttamismuotoihin. Ydinmagneettiset resonanssispektrit (NMR) mitattiin liuoksista deuteroidussa dimetyylisulfoksidissa (DMSO-d₆) ja piikkien paikat on ilmoitettu miljoonasosina (ppm) kentässä alaspäin tetranetyylisilaanista. Piikkien muoto on ilmoitettu seuraavasti: s = singletti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multipletti.

15 Valmistus A

(Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylideenietikkahappo

402 ml:aan (4,26 mol) asetanhydridiä lisättiin 150,0 g (1,01 mol) ftaalihappoanhydridiä ja 124 g (1,26 mol) kaliumasetattia 2 litran kolmikaulapyöräkolvis-
sa. Muodostunutta lietettä kuumennettiin tunti ja 20 minuuttia 130 - 135°C:ssa, jäädytettiin sitten 75 - 80°C:seen ja lisättiin 1500 ml tolueenia. Lietteen annettiin jäähtyä 30°C:seen ja annettiin rakeistua tunti. Kiintoaines eristettiin suodattamalla, pestiin 300 ml:lla metyleenikloridia ja kuivattiin ilmassa. Kuivattu kiintoaines lietettiin uudelleen 1500 ml:aan vettä 20 - 25°C:ssa, annettiin rakeistua tunti ja kuivattiin lämpökaapissa yli yön 50°C:ssa ilmavirtauksen kera ja saatiin 52 % (100,0 g) otsikkoyhdistettä, sp. 245 - 250°C, NMR (DMSO-d₆, 60 MHz):

30 δ 7,68-8,5 (m, 4, AR-H), 6,33 (s, 1, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \end{array}$).

Esimerkki 1

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo ja 4-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

35 A (I) 250 ml:aan etanolia (2B) 500 ml:n pyöräkolvis-
sa lisättiin 25 g (132 mmol) (Z)-3-okso-1(3H)-isobentso-

furanylideenietikkahappoa. Muodostuneeseen lietteeseen lisättiin 11,8 ml hydratsiinin (132 mmol) 54-prosenttista etanoli 2B-liuosta 25°C:ssa 10 minuutin aikana. Reaktio-
seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja poistettiin näyte ohut-
5 kromatografiaa (TLC) varten, jossa käytettiin kloroformi/-
metanoli/etikkahapposysteemiä 4:1:2, ja todettiin kahden
tuotteen muodostuneen. Reaktioliete eristettiin suodatta-
malla, pestiin 50 ml:lla etanolia (2B) ja kuivattiin vakuu-
milämpökaapissa 40°C:ssa typpivirtauksen kera ja saatiin
10 25,2 g kiintoaineseosta. Ohutkerroskromatografia, jossa
käytettiin kloroformi/metanoli/etikkahappoa 4:1:0,1, osoit-
ti, että tämä kiintoaineseos muodostui kahdesta varsin
poolisesta yhdisteestä. Poolisempi yhdiste tunnistettiin
3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapoksi vertaamalla
15 autenttiseen näytteeseen, joka valmistettiin saippuoimalla
etyyliesterijohdannainen. Seoksen poolittomampi yhdiste
tunnistettiin seuraavien kokeiden avulla:

A (II) 50 ml:aan metyleenikloridia 125 ml:n kolmi-
kaulakolvissa, joka oli varustettu mekaanisella sekoitti-
20 mella, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttimellä, lisättiin
10 g yllä kohdassa A (I) saatua kiintoaineseosta. Kolvi
kuumennettiin palautuslämpötilaan (n. 40°C) ja kuumennet-
tiin palautusjäähdytyslämpötilassa tunti, jäähdytettiin
huoneenlämpötilaan ja kolvin sisältö suodatettiin büchner-
25 suppilon läpi. Kiintoaines pestiin kahdesti 25 ml:n annok-
silla metyleenikloridia ja kuivattiin vakuu-
milämpökaapissa n. 40°C:ssa typpivirtauksen kera kaksi tuntia ja saatiin
9 g (saanto 90 %) olennaisesti muuttumatonta kiintoaine-
seosta.

30 A (III) 42,5 ml:aan metyleenikloridia 150 ml:n kol-
mikaulapyörökolvissa, joka oli varustettu mekaanisella
sekoittimella, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttimellä,
lisättiin 8,5 g yllä kohdassa A (II) saatua kiintoaineseos-
ta. Kolvi kuumennettiin palautuslämpötilaan (n. 40°C) ja
35 kuumennettiin palautuslämpötilassa tunti ja annettiin hi-

taasti jäähtyä huoneenlämpötilaan. Kolvin sisällön annettiin rakeistua tunti ja suodatettiin sitten büchnersuppilon läpi, pestiin kahdesti 21,25 ml:n annoksilla metyleenikloridia ja kuivattiin vakuuamilämpökaapissa n. 40°C:ssa typpivirtauksen kera ja saatiin 8,06 g (saanto 94,8 %) nahaväristä kiintoainetta. TLC, jossa käytettiin kloroformi/metanoli/etikkahappoa 4:1:0,1, osoitti jälleen, että tämä kiintoaine oli kahden yhdisteen seos, jossa pääaineosana oli sama poolittomampi yhdiste kuin yllä. Ajettaessa seoksen 300 MHz:n NMR DMSO-d₆:ssa havaittiin singletin lisäksi, joka vastaa 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon metyleeniprotonia kohdassa δ 3,64, kaksi ei-vastaavaa metyleeniprotonia kohdissa δ 2,74 ja δ 2,27, jotka ovat merkinä siitä, että ne ovat sitoutuneet asymmetriseen hiileen ja happofunktioon. Polttoaineanalyysin mukaan kiintoaineseos sisälsi 23,7 % typpeä, mikä osoittaa toisen hydratsiinimolekyylin liittymisen. Toisen uuden yhdisteen 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon (I) rakenne määritettiin näistä analyttisistä arvoista.

20 Esimerkki 2

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

500 ml:aan etanoli 2B:tä 1 litran kolmikaulapyörökolvissa lisättiin 50,0 g (263 mmol) (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylideenietikkahappoa. Sitten kolviin lisättiin 10 - 15 minuutin aikana 31 ml (526 mol, 2 ekvivalenttia) hydratsiinin 54,4-prosenttista etanoli 2B-liuosta, jolloin reaktioseoksen lämpötila kohosi 41°C:seen eksotermisyyden vuoksi. Lietettä sekoitettiin 1,5 tuntia 25 - 30°C:ssa, suodatettiin, pestiin 100 ml:lla etanoli 2B:tä, kuivattiin yli yön lämpökaapissa 40°C:ssa typpivirtauksen ja vakuumin kera ja saatiin 57,79 g otsikkoyhdisteiden seosta.

Esimerkki 3

35 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

500 ml:aan etanoli 2B:tä 1 litran kolmikaulapyörö-

kolvissa lisättiin 50,0 g (263 mmol) (Z)-3-okso-1(3H)-isobentsofuranylideenietikkahappoa. Sitten lisättiin hitaasti 10 minuutin aikana 23 ml hydratsiinin (395 mol) 54-prosenttista metanoli 2B-liuosta. Reaktioseoksen lämpötila kohosi
 5 42°C:seen eksotermisyyden vuoksi, seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1,5 tuntia. Muodostunut kiintoaine eristettiin suodattamalla, pestiin 100 ml:lla etanoli 2B:tä, kuivattiin yli yön vakuumlämpökaapissa 40°C:ssa typpivirtauksen kera ja saatiin 47,14 g otsikkoyhdisteiden seosta kiintoaineseoksena.
 10

Esimerkki 4

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

Vesiliuoksen, jossa oli 4,50 g esimerkin 1 osan A (I) mukaan valmistettua 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon ja 4-hydratsino-3,4-dihydroftalatsiinietikkahapon seosta, pH säädettiin arvosta 6,0 arvoon 1,5 12 N HCl-vesiliuoksella. Kiteytyminen tapahtui muutamassa minuutissa ja muodostuneen lietteen annettiin rakeistua tunti huoneenlämpötilassa. Kiintoaine eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja saatiin 1,01 g puhdasta yhdistettä II, sp. 179 - 181°C.
 15
 20

Analyysi $C_{10}H_8N_2O_3$

Laskettu: C 58,82 H 3,95 N 13,72

Saatu: C 59,23 H 3,92 N 13,56

25 Esimerkki 5

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

12 ml:aan vettä ja 6 ml:aan 12,5-prosenttista NaOH-liuosta erlenmeyerkolvissa, joka oli varustettu magneettisekoittimella ja kuumentimella, lisättiin 0,3 g esimerkin 1 osassa A (I) saatua 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon seosta. Liuos suodatettiin, kuumennettiin 40°C:seen, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja hapotettiin sitten 20 ml:lla 3 N HCl:ää, jolloin alkoi muodostua kiintoainesta. Kun oli annettu rakeistua puoli tuntia, kiin-
 30
 35

toaine eristettiin suodattamalla Büchner-suppilossa, pestiin kahdesti vedellä ja kuivatettiin tyhjölämpökaapissa 40 °C:ssa typpivirtauksen alaisena. Edellä kuvatusta reaktiosta saatua emäliuosta seisotettiin yön yli, jolloin muodostui ohuita, valkoisia kiteitä. Kiteet eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Ohutkerroskromatografia osoitti, että ensimmäinen saanto muodostui ensisijaisesti 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahaposta, jossa oli hieman vastaavaa kaavan I mukaista hydratsiiniadduktia, ja toisena saantona eristetyt kiteet olivat puhdasta 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappoa.

Esimerkki 6

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahappo

500 ml:n kolmikaulapyörökolviin, jossa oli typpikehä ja joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, lämpömittarilla, lämpöanturilla ja kuumennusvaipalla, lisättiin 250 ml etanoli 2B:tä ja 25 g (0,106 mol) 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon seosta. Sitten kuplitettiin 1,929 g (0,053 mol, 0,5 ekvivalenttia) HCl:a 50 ml:aan etanoli 2B:tä ja liuos lisättiin kolviin. Liuosta kuumennettiin 60 °C:ssa ja reaktio sai jatkua noin 22 tuntia, jonka jälkeen otettiin näyte ja analysoitiin ohutkerroskromatografisesti (TLC) [kloroformi/metanoli/etikkahappo (12:3:1)], 254 nm. TLC osoitti, että 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietikkahappoa ei ollut jäljellä, vaan tuote muodostui ensisijaisesti 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahaposta, jossa oli myös hieman etyyliesteriä.

Esimerkki 7

3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon etyyliesteri

500 ml:n kolmikaulapyörökolviin, jossa oli typpikehä, ja joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, lämpömittarilla, lämpöanturilla ja kuumennusvaipalla, lisättiin 250 ml etanoli 2B:tä ja 25 g (0,106 mol) 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietikkahapon ja 1-hydratsino-1,2,3,4-tetra-

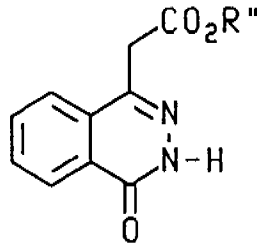
hydro-4-oksoftalatsiinietylikkahapon seosta. Sitten 0,386 g (0,0106 mol, 0,1 ekvivalenttia) HCl:ää kuplitettiin 50 millilitraan etanoli 2B:tä ja tämä liuos lisättiin kolviin. Reaktioseosta kuumennettiin palautuslämpötilassa (78°C) n. 3 tuntia ja jäädytettiin sitten 39°C:seen. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseoksesta otetun näytteen TLC (kloroformi/metanoli/etykkahappo 12:3:1) osoitti, että jäljellä ei ollut TLC:llä todettavaa 1-hydratsino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oksoftalatsiinietylikkahappoa, vaan tuote muodostui ensisijaisesti 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietylikkahaposta, jossa oli myös hieman sen etyyliesteriä. Sitten 3,85 g (0,106 mol, 1 ekvivalentti) HCl:ää kuplitettiin reaktioseokseen ja reaktioseosta kuumennettiin uudelleen palautuslämpötilassa n. 4,75 tuntia, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja sekoitettiin yli yön 23°C:ssa. Kiintoainetta eristettiin suodattamalla ja pestiin kerran 50 millilitralla etanoli 2B:tä ja kuivattiin vakuu-
lämpökäpissä 40°C:ssa ja saatiin 26,1 g vaalean nahanväristä kiintoainesta. Sitten näyte analysoitiin HPLC:llä [Nova Pak (Millipore Corporationin tavaramerkki, valmistaja Millipore Corporation, Waters Chromatography Division, 34 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757, USA)] C₁₈-kolonni; 55 % 0,05 M KH₂PO₄ (pH 3), 25 % CH₃CN, 20 % CH₃OH; virtausnopeus: 0,35 ml/min; UV-mittaus 229 nm). HPLC osoitti, että kiintoaineksessa oli pinta-alaprosentin mukaan laskettuna 1,74 % 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietylikkahappoa, 2,09 % 4-metyyli-1(2H)-ftalatsinonia ja 95,99 % 3,4-dihydro-4-oksoftalatsiinietylikkahapon etyyliesteriä, joiden piikkien retentioajat olivat vastaavasti 2,86 minuuttia, 4,13 minuuttia ja 5,66 minuuttia. Koko määrä eli 26,1 g yllä saatua vaalean nahanväristä kiintoainesta lisättiin 210 ml:aan vettä 23°C:ssa ja lietettiin uudelleen n. 30 minuuttia. Sitten kiintoainetta eristettiin suodattamalla nopeasti puuvillakankaan läpi ja pestiin kerran 40 ml:lla vettä. Vesi-suodos uutettiin 2 x 65 ml:lla kloroformia, kloroformiuut-

teet yhdistettiin kosteaan kiintoainekakkuun ja lisättiin niin paljon kloroformia, että kokonaistilavuudeksi tuli 500 ml. Liusta sekoitettiin ja sen annettiin sitten jakautua kahdeksi kerrokseksi. Vesikerros uutettiin kerran 50 millilitralla kloroformia ja kloroformifaasi yhdistettiin yllä saatuun kloroformiliuokseen. Kloroformiliuokseen lisättiin 1,2 g Darco G-60:tä, 2,5 g $MgSO_4$:ää ja 2,5 g suodatusapuainetta. Seos suodatettiin puuvillakankaan läpi ja pestiin kerran 100 ml:lla kloroformia. Suodos ja pesuneste yhdistettiin ja tislattiin normaalipaineessa n. 60-64°C:ssa n. 30 minuuttia lisäten tiputtaen 100 ml, 150 ml ja 150 ml heksaania vastaavasti 20 minuutin, 25 minuutin ja 27 minuutin kuluttua. Muodostunut liete jäähdytettiin 25°C:seen ja annettiin rakeistua 2 tuntia. Kiintoaines eristettiin suodattamalla, pestiin 125 ml:lla heksaania ja kuivattiin vakuumlämpökaapissa 40°C:ssa ja saatiin otsikkoyhdiste likaisenvalkoisena kiintoaineena, sp. 177-179°C, NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 12,68 (s, 1, N-H), 8,24-7,89 (m, 4, AR-H), 4,08 (s, 2, -N=C-CH₂), 4,10 (q, 2, -OCH₂-), 1,13 (t, 3, -CH₃).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

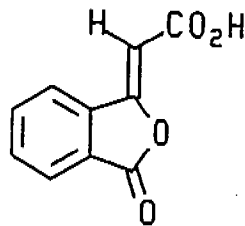
5



10

jossa R'' on H tai C₁₋₄-alkyyli, tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on

15

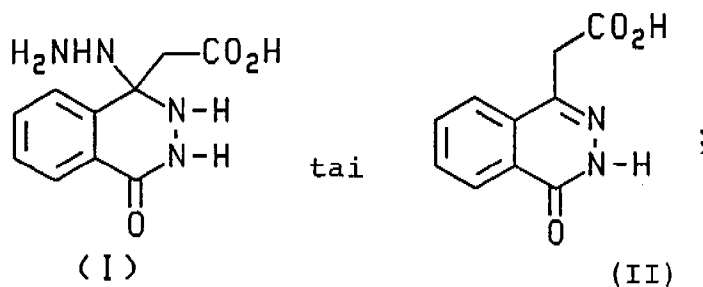


(III)

20

saatetaan reagoimaan hydratsiinin kanssa liuottimen läsnäollessa, jolloin syntyy seos, joka koostuu yhdisteistä, joiden kaavat ovat

25



(I)

(II)

30

reagoimaton hydratsiini poistetaan; ja haluttaessa yhdisteitä joissa R'' on H, saatetaan seos reagoimaan hapon kanssa liuottimen läsnäollessa; ja haluttaessa yhdisteitä joissa R'' on C₁₋₄-alkyyli, saatetaan seos reagoimaan hapon kanssa liuottimen läsnäollessa, jonka kaava on R''OH, jossa R'' on C₁₋₄-alkyyli, ja lisätään lisää happoa.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että käytetään noin kaksi mooliekvivalenttia hydratsiinia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että hydratsiinin reaktiossa läsnäoleva liuotin on metanoli tai etanoli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hydratsiinin reaktiossa reaktion lämpötila säädetään alueelle noin 25 - noin 30 °C.

10 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että haluttaessa yhdisteitä joissa R' on H, käytetty happo on kloorivetyhappo, edullisesti noin 0,1 mooliekvivalenttia.

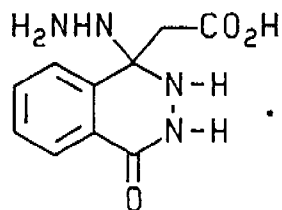
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että reaktiossa läsnä oleva liuotin on metanoli tai etanoli ja reaktioseos hapon kanssa kuumennetaan liuottimen refluksointilämpötilassa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että haluttaessa yhdisteitä joissa R' on C₁₋₄-alkyyli, käytetty happo on vedetön kloorivetyhappo.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vedettömän kloorivetyhapon alkuperäinen käyttömäärä on noin 0,1 mooliekvivalenttia,
25 R' on CH₃ tai CH₂CH₃ ja reaktioseos hapon kanssa kuumennetaan liuottimen refluksointilämpötilassa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vedettömän kloorivetyhapon lisäkäyttömäärä on noin 0,1 mooliekvivalenttia.

30 10. Yhdiste, jonka kaava on



PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

5) *Chemical Abstracts, vol. 79 (1973), 126 428 v*

HELSINKI

15.3. - 94

PÄIVÄYS

TVK

ALLEKIRJOITUS