

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 786 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00745

(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 05.

(30) Elsőbbségi adatok:
666 279 1991. 03. 07. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 307/79

(40) A közzététel napja: 1992. 11. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 11. 28.

(72) Feltaláló:

Schmid, Christopher Randall, Indianapolis,
Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviseelő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurán-7-karbonsavak előállítására

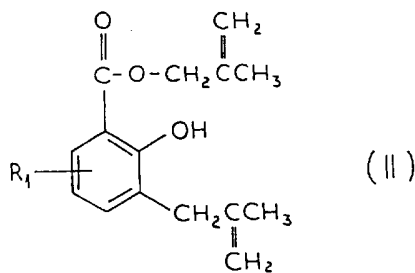
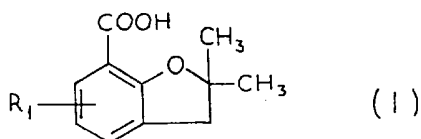
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurán-7-karbonsavak előállítására. A képletben R₁ jelentése H, halogén, adott esetben helyettesített alkil-, illetve alkoxi-csoport.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a (II)

általános képletű fenolt valamely szerves sav jelenlétében hevítik.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek specifikus 5HT₃ antagonistá hatású anyagok előállításának közbelső termékeként alkalmazhatók.



A találmány tárgya új eljárás 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurán-7-karbonsavak előállítására.

A 4 921 982 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban számos dikarbonsav-észtert és amidot írtak le, amelyek specifikus 5HT₃ antagonisták. Számos fenti közleményben leírt vegyület 2,2-dimetil-2,3-benzofurán-7-karbonsav típusú biciklusos alapvázal rendelkezik. Lásd például az Ia vegyületet és megfelelő IIa közbelső termékeket.

A fenti szabadalomban leírt észterek és amidok szintéziséhez szükséges karbonsav közbelső termékek előállítási eljárását a referenciában a II. reakcióvázlatban írtak le. Az oxigéntartalmú biciklusos rendszer esetében minimálisan öt reakciólépés szükséges ahhoz, hogy a IV képletű fenol-észtert a megfelelő II képletű biciklusos karbonsavvá alakítsák. Az eljárásban két lépésben szükséges a sav funkció csoport védőcsoporttal történő ellátása, illetve a védőcsoport eltávolítása és ez a termelést károsan befolyásolja, illetve az ilyen közbelső termékek előállításának gazdaságosságát rontja.

Hasonló kémiai eljárást írtak le közel azonos szerkezetű vegyületek esetében (lásd például az I. és II. reakcióvázlatokat, a 147 044 számú és a 234 872 számú európai szabadalmi bejelentésekben.)

Újabb feltaláltuk, hogy a 4 921 982 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt előnyös közbelső termékeket háromlépéses eljárással is előállíthatjuk magas termeléssel orto-hidroxi-benzoesavakból kiindulva.

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurán-7-karbonsavak előállítására, ahol az általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, halogénatom, 1–3 szénatomszámú alkoxics csoport, 1–3 szénatomszámú alkil-S(O)_t-csoport, trifluor-metil-csoport, vagy (CH₃)₂NSO₂-képletű csoport és

t jelentése 0, 1 vagy 2;

melynek során a (II) általános képletű metallil-észter egyidejű ciklizálását és savkatalizált védőcsoport eltávolítását hajtjuk végre valamely szerves sav jelenlétében.

Az R₁ csoport funkció jellegét és szubsztituens jelentését a fentiekre általában megadták a 4 921 982 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban.

A találmány szerinti eljárással a (II) általános képletű közbelső termékeket az (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk. A találmány szerinti eljárásban két egyidejű folyamatot hajtunk végre, amelyek közül az egyik a metallil-csoport ciklizálása a fenollal, amely dimetil-szubsztituált 5-tagú gyűrűt képez, és így az (I) általános képletű vegyület dihidro-benzofurán alapvázának kialakítását teszi lehetővé, továbbá a másik reakcióban a (II) általános képletű metallil-észterből a védőcsoport eltávolítása történik meg, és így a megfelelő karbonsav alakul ki. Az utóbbi reakciólépésre a szakirodalomban korábbi példa nem található.

A (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű kívánt terméké történő átalakítási folyamata általában körülbelül 70–80%-os termeléssel történik meg,

amennyiben a (II) általános képletű vegyületet valamely szerves sav jelenlétében 8–12 órán át visszafolytatás melletti hőmérsékletre melegítjük. Alkalmazható szerves savak például az alkánkarbonsavak, mint például a hangyasav, az ecetsav, a butánsav, valeriansav és hasonló karbonsavak, továbbá a hidroxi-szubsztituált alkánkarbonsavak, mint például a 3-hidroxi-butánsav és a 12-hidroxi-dodekánsav, továbbá az alkándisavak, mint például az oxálsav és a maleinsav, az alkén-karbonsavak, mint például az akrilsav, az aromás savak, mint például a benzoésav, a 2-, 3-, vagy 4-hidroxi-benzoésav, az o-, m-, vagy p-toluolsav, a halo-ecetsavak, mint például a trifluor-ecetsav és hasonló savak. Előnyösen alkalmazható savak azok, amelyek szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak, és amelyek forráspontja legalább 100 °C. Előnyösen alkalmazható savak az ecetsav és különösen a hangyasav. A reakcióelegyhez előnyösen kis mennyiségű vizet adagolunk abból a célból, hogy megakadályozzuk a savanhidridek képződését és/vagy biztosítsuk ezek lebomlását a reakcióelegyben. A reakcióelegyhez maximálisan mólekvivalens mennyiségű vizet adagolhatunk (a szerves sav mennyiségére számítva). Ennélfogva ugyan vízmentes hangyasavat is alkalmazhatunk, előnyösen vagy 98%-os vagy különösen előnyösen 90%-os hangyasavat alkalmazunk a találmány szerinti eljárásban. Amennyiben a reakciót körülbelül 100 °C hőmérsékleten hajtjuk végre, a reakció körülbelül 8–12 órán belül befejeződik.

A (II) általános képletű fenol közbelső termékeket a (III) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő. Ezt az átalakítást a korábban idézett referenciában leírt módon Claisen átrendeződésként ismerjük és úgy hajthatjuk végre, hogy a (III) általános képletű vegyületet körülbelül 150–200 °C hőmérsékletre hevítjük, előnyösen nem reaktív oldószer jelenlétében. Ilyen oldószerek például az 1-metil-2-pirrolidinon, a xilonok, az etil-benzol, a dimetil-formamid és hasonló oldószerek. Amennyiben oldószerként 1-metil-2-pirrolidinont alkalmazunk, az átalakulás körülbelül 6 órán belül befejeződik, amennyiben az elegyet visszafolytatás melletti hőmérsékleten forraljuk.

A (III) általános képletű közbelső termékeket a megfelelő R₁-szubsztituált szalicilsavakból állítjuk elő metallil-halogenidekkel végzett alkilezés segítségével. A reakciót úgy hajtjuk végre, hogy az R₁-szubsztituált szalicilsavat legalább két mólekvivalens metallil-halogeniddel, mint például metallil-kloriddal reagáltatjuk, nem-reaktív oldószer jelenlétében, amely lehet például dipoláris aprotikus oldószer, mint például dimetil-formamid (DMF), dimetil-szulfoxid (DMSO) vagy 1-metil-2-pirrolidinon. Az átalakítást legelőnyösebben bázis jelenlétében hajthatjuk végre, amely lehet valamely szervetlen bázis, mint például kálium-karbonát vagy nátrium-hidroxid. Az átalakítást előnyösen körülbelül szobahőmérséklet – visszafolytatás melletti forráshőmérséklet-értéken hajtjuk végre. Legelőnyösebben alkalmazható hőmérsékletek a körülbelül 60–90 °C közötti értékek. Ilyen reakciókörülmények között az alkilezés általában 24–72 órán belül befejeződik.

Valamennyi (I) általános képletű vegyületet, kivéve azt, amelyben R₁ jelentése hidrogénatom, leírták közben-

ső terméként a 4 921 982 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban. Az (I) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, alkalmazható más (I) általános képletű közbenső termékek prekuzoraként vagy végtermékek közbenső termékeként a fent idézett szabadalomban. Például az (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 jelentése hidrogénatom, a megfelelő vegyületté alakíthatjuk át – amelyben R_1 jelentése klóratom – aromás klórozási reakcióval, amely reakció a szakirodalomban jól ismert.

A találmány szerinti eljárást a közbenső termékek és végtermékek előállítására az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A példák nem jelentik a találmány tárgyának korlátozását.

1. példa

5-Klór-2-/(2-metil-2-propenil)-oxi-benzoészter

20 ml dimetil-formamidot $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítünk, majd az oldószerhez 2,1 g 5-klór-2-hidroxi-benzoészter és 3,8 g kálium-karbonátot adagolunk. Miután a beadagolást befejeztük, az elegyet $2,75\text{ ml}$ metilil-kloridot adunk, és az oldatot éjszakán át $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd víz és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd sorrendben nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves oldatot ezután magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. $3,0\text{ g}$ kívánt cím szerinti közbenső terméket kapunk, amely sárga, olajos anyag. Proton magmágneses rezonancia analízis alapján a termék kis mennyiségű maradék dimetil-formamidot tartalmaz.

A fenti reakciót $2,77\text{ kg}$ 5-klór-2-hidroxi-benzoészter, $7,6\text{ liter}$ dimetil-formamid, $5,55\text{ kg}$ kálium-karbonát és $3,96\text{ liter}$ metilil-klorid alkalmazásával megismételjük, majd a lehűtött reakcióelegyet leszűrjük és két részre osztjuk. Minden egyes részletet külön $2,8\text{ liter}$ hexán $1,4\text{ liter}$ etil-acetát és 7 liter víz elegyében öntjük. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist minden egyes esetben külön $1,4\text{ liter}$ hexán és $0,7\text{ liter}$ etil-acetát elegyével extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük és $4,1\text{ liter}$ vízzel, majd 800 g nátrium-klorid és $4,1\text{ liter}$ víz felhasználásával készült sóoldattal alkalmazásával mossuk. A szerves extraktumot egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. $4,21\text{ kg}$ kívánt közbenső terméket kapunk. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz , CDCl_3), δ : $7,79$ (d, 1H), $7,36$ (dd, 1H), $6,88$ (d, 1H), $5,10$ (d, 2H), $4,98$ (d, 2H), $4,72$ (s, 2H), $4,48$ (s, 2H), $1,8$ (s, 6H).

2. példa

5-Klór-2-hidroxi-3-(2-metil-2-propenil)-benzoészter

$0,9\text{ g}$ 5-klór-2-/(2-metil-2-propenil)-oxi-benzoészter és 1 ml N-metil-pirrolidon elegyet nitrogén atmoszférában $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítjük. $1,5\text{ óra}$ után a reakcióelegyet lehűtjük, majd $4:1$ hexán/etil-acetát és víz elegye között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist vízzel, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk,

magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. $0,8\text{ g}$ kívánt cím szerinti közbenső terméket kapunk, amely barna olajos anyag.

A reakciót megismételjük úgy, hogy $6,102\text{ kg}$ metilil-oxi közbenső terméket $6,1\text{ liter}$ N-metil-pirrolidonban hevítünk körülbelül 7 óra át. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és két egyenlő részre osztjuk. Minden egyes részletet 2 liter hexán, 1 liter etil-acetát és 6 liter víz keverékével elegyítjük. Minden egyes esetben a rétegeket hagyjuk szétválni, a szerves fázist minden esetben további 1 liter hexán és $0,5\text{ liter}$ etil-acetát segítségével extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot minden egyes részlet esetében 3 liter vízzel mossuk. A mosott szerves rétegeket egyesítjük a két részlet esetében, majd az egyesített szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. 5697 g cím szerinti közbenső terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz , CDCl_3), δ : $7,74$ (d, 1H), $7,29$ (d, 1H), $5,05$ (d, 2H), $4,78$ (d, 2H), $4,77$ (s, 2H), $3,38$ (s, 2H), $1,82$ (s, 3H), $1,73$ (s, 3H).

3. példa

5-Klór-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-7-benzofurán-karbonsav

$7,02\text{ g}$ 5-klór-2-hidroxi-3-(2-metil-2-propenil)-benzoészter és 21 ml 90%-os hangyasav elegyet éjszakán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, majd 100 ml etil-acetát és 100 ml víz között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk, és a szerves fázist kétszer további 80 ml vízzel mossuk. A szerves fázist ezután háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd 12 n sósavval megcsapanyítjuk és a kivált csapadékot leszűrjük. A csapadékot vízzel mossuk, majd $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten megszáritjuk. $4,11\text{ g}$ kívánt cím szerinti terméket kapunk.

Amennyiben a kísérletet megismételjük nagyobb léptékben $3,8\text{ kg}$ fenolt és $11,4\text{ liter}$ 90%-os hangyasavat melegítünk körülbelül $103\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre. A reakcióhőmérsékletet 17 óra át fenntartjuk, majd az elegyből körülbelül $7,4\text{ liter}$ hangyasavat ledesztillálunk. A maradék oldatot $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük és $6,5\text{ liter}$ toluolt adunk hozzá. A maradék hangyasavat toluol/hangyasav azeotróp formában ledesztilláljuk. $12,4\text{ liter}$ hangyasavat és 700 ml toluolt nyerünk vissza. A maradék oldatot körülbelül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük, és a kapott kristályos, szilárd anyagot leszűrjük. A szilárd anyagot toluollal mossuk és körülbelül 20 óra át $35\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten szárítjuk. 2334 g kívánt cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: $159\text{--}161\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ képlet alapján:

számított: C: $58,29$ H: $4,89\%$;
mért: C: $58,19$, H: $4,93\%$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz , CDCl_3), δ : $10,65$ (sz. s, 1H), $7,79$ (s, 1H), $7,30$ (s, 1H), $3,04$ (s, 2H), $1,59$ (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (300 MHz , CDCl_3), δ : $166,6$, $157,6$, $131,2$, $130,5$, $129,7$, $125,5$, $113,0$, $91,3$, $42,0$, $28,1$.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol az általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, halogénatom, 1–3 szénatomszámú alkoxicsoporth, 1–3 szénatomszámú alkil-S(O)_r képletű csoport, trifluor-metil-csoport vagy (CH₃)₂NSO₂- képletű csoport, és

t jelentése 0, 1 vagy 2,

azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű fenolt valamely szerves sav jelenlétében hevítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves savként hangyasavat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületként 5-klór-2-hidroxi-3-(2-metil-2-propenil)-benzoesav-2-metil-2-propenil-észtert alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves savként hangyasavat alkalmazunk.

5

10

