

C (45) International Convention
Relative to the Status of Refugees
 (51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 209/28

S U O M I - F I N L A N D

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus – Patentansökning	84 16 51
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	26 . 04 . 84
(24)	Alkupäivä – Giltighetsdag	26 . 04 . 84
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	29 . 10 . 84
(44)	Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28 . 04 . 89
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	28 . 04 . 83
Japan i-Japan (JP) Sho 58-75869		
Toteennäytetty-Styrkt		

(71) Troponwerke GmbH & Co., KG, Köln, Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE), Kowa Company, Limited, 6-29, 3-chome Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken, Japani-Japan(JP)

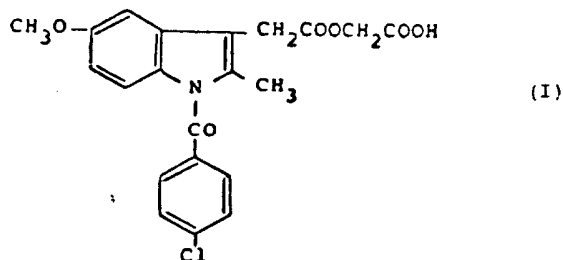
(72) Yasuo Kikugawa, Saitama, Yoshinori Kyotani, Tokyo, Japani-Japan(JP)

(74) Oy Kolster Ab

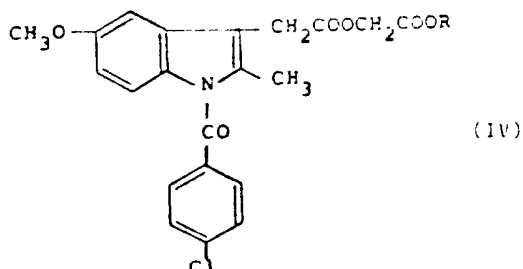
(54) Asetetasiinin valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av acetamin

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisen 1-(p-klooribentsooyyli)-5-metoksi-2-metyyli-3-indolyyliasetoksietikkahapon valmistamiseksi:



Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukainen yhdiste valmistetaan poistamalla suojaryhmä R, joka on muu kuin tetrahydropyranyyliryhmä, yhdisteestä, jonka kaava on



jossa R on happamissa olosuhteissa poistettavissa oleva suojarahma, kuten tert-butyyli, p-metoksibentsyyli, trifenyylimetyyli tai difenyylimetyyli.

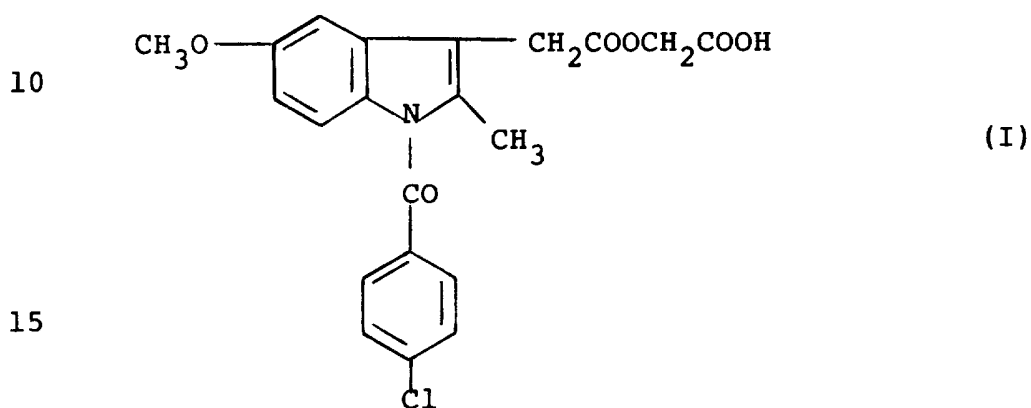
(57) Sammandrag

Uppfinningen hänföör sig tillett förfaran-
de för framställning av 1-(p-klorbensoyl)-
5-metoxi-2-metyl-3-indolylacetoxiättiksyra
med formeln (I).

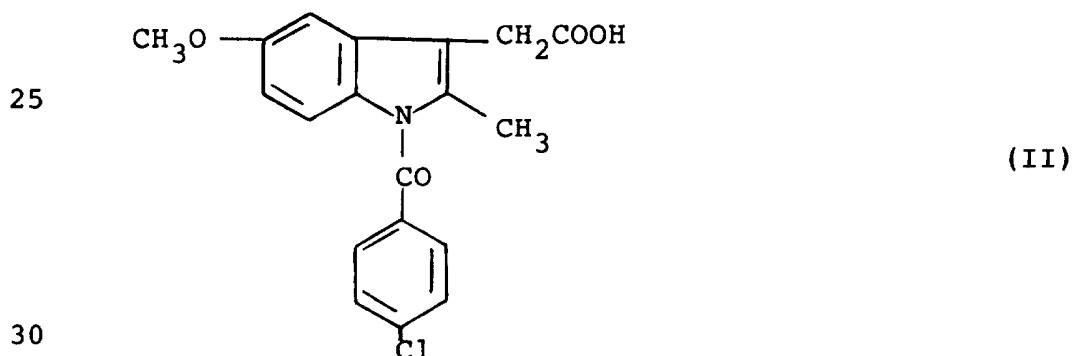
Enligt uppfinningen framställs föreningen med formeln (I) genom avlägsnande av skyddsgruppen R, vilken är någon annan än tetrahydropyranylgruppen, från en förening med formeln IV, vari R är en under sura förhållanden avspjälkbar skyddsgrupp, såsom tert.-butyl, p-metoxibensyl, trifenylmetyl eller difenylmetyl.

Asemetasiinin valmistusmenetelmä

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää [1-(p-kloori-
bentsoyyli)-5-metoksi-2-metyyli-3-indolyyliasetoksietikka-
5 hapon] (josta seuraavassa käytetään nimeä "asemetasiini")
valmistamiseksi, jota voidaan käyttää tulehduslääkeaineena ja jolla on seuraava kaava (I)



Tavallisesti asemetasiini valmistetaan lähtöaineen
ollessa kaavan (II) mukainen 1-(p-klooribentsoyyli)-5-
20 metoksi-2-metyyli-3-indolyylietikkahappo (josta seuraavassa
käytetään nimeä "indometasiini")



35 antamalla bentsyylibromietikkahapon reagoida indometasiinin
alkalimetallisuolan kanssa asemetasiinin bentsyyliesteriksi,
joka sitten pelkistetään katalyyttisesti bentsyyli-
liryhmän poistamiseksi (vrt. julkaisut DE-A 2 234 651 ja
US 4 104 278). Asemetasiinin valmistus indometasiinibent-

syylin kautta on kuvattu myös julkaisussa Drug. Res. 30 (1980) (II), s. 1314.

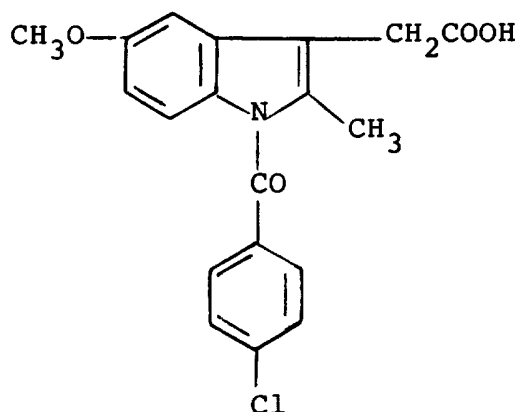
Yllä kuvatun menetelmän avulla valmistetun asemetasiinin eristäminen ja puhdistaminen uudelleenkiteyttämällä on kuitenkin ollut hankalaa, koska näin saatuun asemetasiiniin jää aina indometasiinin (II) eli reagoimatta jääneen lähtöaineen sulkeumia ja asemetasiinin liukoisuus jokaisessa uudelleenkiteytysliuoksessa on suurempi kuin indometasiinin liukoisuus.

Tähän liittyen ko. keksijät ovat suorittaneet laajoja tutkimuksia asemetasiinin valmistusmenetelmien kehittämiseksi, joihin ei liity mainittuja haittoja. Ko. keksijät ovatkin kehittäneet asemetasiinin fenysyyliesteriin perustuvan menetelmän (ks. japanilainen kuulutusjulkaisu nro 192361/1982). Lisätutkimuksissa ko. keksijät ovat havainneet, että alla olevan kaavan (III) mukainen yhdiste, jonka käyttö lähtöaineena on hyvin halpaa, reagoi indometasiinin (II) kanssa miedoissa olosuhteissa ja saadaan suurin saannoin alla olevan kaavan (IV) mukaista asemetasiiniestieriä, jossa suojaryhmä R on yksinään ja spesifisesti poistettavissa ilman vaikutusta muihin funktionaalisiiin ryhmiin. Asemetasiiniestieriä (IV) käsitellään siten hapolla ja näin asemetasiini saadaan hyvin puhtaana ja suurin saannoin.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että annetaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen,

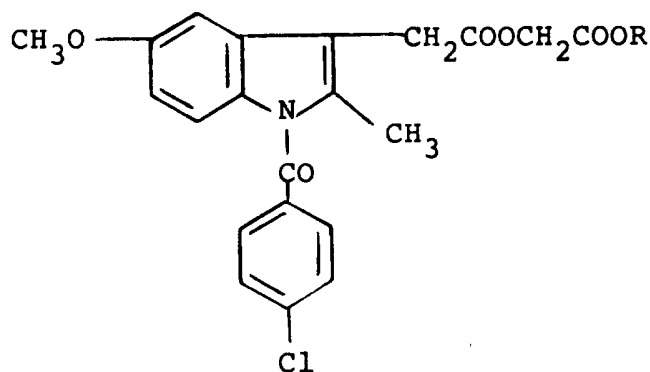


jossa X on halogeeniatomi ja R on tert.-butyyliiryhmä, reagoida kaavan (II) mukaisen 1-(p-klooribentsoyyli)-5-metoksi-2-metyyli-3-indolylietikkahapon kanssa,



(II)

huoneen lämpötilan ja 150°C:n välillä olevassa lämpötilassa reaktioajan ollessa 30 minuutista muutamaan tuntiin, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen asetetasiiniesteri,



(IV)

jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja poistetaan sitten suojaryhmät asetetasiiniesteristä käsittelemällä sitä huoneen lämpötilassa tai jäädyttäen trifluorietikkahapol-la, trikloorietikkahapol-la, fluorivedyllä, muurahaishapol-la, suolahapon ja etikkahapon seoksella, bromivetyhapon ja etikkahapon seoksella tai suolahapon ja dioksaanin seoksella, käsittelyajan ollessa yhdestä tunnista muutama tuntia.

Ryhmänä X kaavassa (III) käytetään klooria, jodia, fluoria tai bromia. Kaavan (III) mukainen yhdiste, esim. tert-butyliklooriasetaatti, voidaan helposti valmistaa

antamalla monokloorietikkahapon reagoida isobutyleenin kanssa hapon läsnä ollessa (Chemical Abstracts. 56, 5968).

Keksinnön mukaista menetelmää toteutettaessa annetaan ensin indometasiinin (II) ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen reagoida liuottimessa kaliumfluoridin, cesiumfluoridin tai vastaavan läsnä ollessa asetasiiniesteriksi (IV). Edullinen liuotin on asetonitriili, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraani tai vastaava. Reaktion annetaan edullisesti tapahtua lämpötilassa huoneenlämpötilasta 150°C :seen reaktioajan ollessa 30 minuutista useampaan tuntiin. Joskus asetasiiniesteri (IV) saadaan erittäin puhtaana, kun reaktioseokseen lisätään orgaanisen hapon alkalimetallisuolaa, esim. natriumformiaattia, kaliumasetaatia, natriumpropionaattia tai vastaavia. Tämän jälkeen saadaan asetasiini (I) käsittelemällä näin saatua asetasiiniesteriä (IV) yllä mainitulla hapolla. On edullista suorittaa reaktio huoneen lämpötilassa tai jäähdyttämällä yhdestä useampaan tuntiin. Tämä reaktio voi tapahtua hyvin saannoin lisättäessä anisolia, indolia, 2-metyyliindolia, ditiotreitolia, 3-merkaptotetanolia tai vastaavia.

Kuten yllä mainittiin, esillä oleva keksintö tarjoaa teollisesti edullisen menetelmän, joka mahdollistaa asetasiinin (I) valmistamisen yksinkertaisin menettelyin miedoissa olosuhteissa. Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

Liuotettiin 8,0 g indometasiinia, 7,3 g kaliumfluoridia ja 4,6 g tert-butyylieklooriasetaattia 80 ml:aan dimetyyliformamidia. Muodostunutta liuosta sekoitettiin tun-
30 ti $120-130^{\circ}\text{C}$:ssa. Jäähdytymisen jälkeen nestemäinen reaktioseos kaadettiin 400 ml:aan natriumkarbonaatin 10 %:ista vesiliuosta. Muodostunut kiteinen sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja saatiin kelle-
35 bentseenin ja n-heksaanin seoksesta ja saatiin 9,60 g

asetetasiinin tert-butyyliesteriä, sp. 101-101,5°C, vaalean kellertävinä kiteinä (saanto 90,9 %).

Esimerkki 2

Suspendoitiin 100 g indometasiinia, 91,25 g kaliumfluoridia ja 13,5 g natriumpropionaattia 500 ml:aan dimetyyliformamidia ja sitten lisättiin 64,31 g tert-butyylieklooriasetaattia. Muodostunutta seosta sekoitettiin ja sitten sitä sekoitettiin tunti vesihauteessa 90°C:ssa. Jäähdytymisen jälkeen seos kaadettiin 5 litraan natriumkarbonaatin 10 %:ista vesiliuosta ja sitten lisättiin niin paljon vettä, että kokonaistilavuudeksi tuli 20 litraa. Muodostunut kellertävä kiintosaakka eristettiin ja otettiin 1,65 litraan bentseeniä. Näin valmistettu liuos pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotinpoistettiin haihduttamalla. Jäähdytys kiteytettiin uudelleen n-heksaanista ja satiin 126,1 g asetetasiinin tert-butyyliesteriä vaalean kellertävinä kiteinä (saanto 95,6 %).

Esimerkki 3

Asetetasiinin tert-butyyliesteri (saanto 79,5 %) saatiin seuraamalla esimerkin 1 menettelyä sillä erolla, että käytettiin cesiumfluoridia ja tert-butyylibromiasetaattia kaliumfluoridin ja vastaavasti tert-butyyleklooriasetaatin asemasta.

Esimerkki 4

Liuotettiin 2,69 g asetetasiinin tert-butyyliesteriä seokseen, jossa oli 50 ml trifluorietikkahappoa ja 1 ml anisolia. Muodostunutta liuosta sekoitettiin tunti matalassa lämpötilassa. Sitten trifluorietikkahappo haihdutettiin vakuuissa. Jäähdytys seokseen lisättiin peräkkäin etyylisasetaattia ja n-heksaania. Sitten näin valmistettua seosta seisotettiin ja saatiin 2,26 g asetetasiinia, sp. 142-146°C (saanto 95,4 %). Se kiteytettiin uudelleen asetonin ja n-heksaanin seoksesta ja saatiin asetetasiini, jonka sulamispiste on 146-148°C. Tämän tuotteen sulamispiste ei alentunut tutkittaessa sitä seoksena saman tuot-

teen standardinäytteen kanssa. Sen IR-, MS- ja NMR-arvot olivat kaikki yhtäpitäviä standardituotteen vastaavien arvojen kanssa.

Esimerkki 5

- 5 Liuotettiin 201 mg asetasiinin tert-butyylisteriä 3,5 ml:aan muurahaishappoa ja muodostunutta liuosta sekoitettiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Muurahaishappo haihdutettiin vakuuissa. Jäännös otettiin 400 ml:aan asetonin ja bentseenin 1:5-nesteseosta ja liukenematon
- 10 aines poistettiin suodattamalla. Sitten liuotin poistettiin suodoksesta haihduttamalla. Jäännös kiteytettiin uudelleen bentseenistä ja saatiin 172 mg asetasiinia vaa-
- lean kellertävinä kiteinä (saanto 97,1 %).

Vertailuesimerkki

- 15 a) Asetasiinia valmistettiin asetasiinin bentsyyliesteristä (tunnettu menetelmä) ja b) keksinnön mukaisella menetelmällä asetasiinin tert.-butyyliesteristä. Suojaryhmän lohkaus suoritettiin kummassakin tapauksessa tavalla, joka on kyseisen suojaryhmän kannalta optimaalinen.
- 20

- a) Asetasiinin valmistus bentsyyliesterin kautta 90 g (0,25 moolia) indometasiinia liuotettiin 450 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja lisättiin 17,5 g (0,125 moolia) vedetöntä jauhattua kaliumkarbonaattia.
- 25 Suspensiota sekoitettiin 45 minuuttia 50°C:ssa. Sen jälkeen 51,7 g (0,28 moolia) bentsyyliklooriasetaattia lisättiin pisaroittain 15 minuutin aikana ja liuosta sekoitettiin sitten kolmen tunnin ajan 50°C:ssa, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin pyörivällä haihduttimella.
- 30 Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kloroformin poistislauksen jälkeen jäännös kiteytettiin uudelleen di-isopropyyli-
- eetteri/etyyliasetaatista.

Saanto: 103,2 g = 82 % teoreettisesta.

- 35 s.p. 94-95°C.

30 g (0,06 moolia) näin valmistettua asetasiinin bentsyyliesteriä (1) liuotettiin 350 ml:aan etyyliasetaattia, 3 g Pd/C (5 % pitoisuus) lisättiin ja seos hydroge-
noitiin autoklaavissa 40°C:ssa, kunnes vedyn kulutus lop-
5 pui (1,5 tuntia). Reaktiosuspensio suodatettiin piimaalla ja suodos haihdutettiin pyörivällä haihduttimella.

150 ml petrolieetteriä (40-60°C) lisättiin jään-
nöukseen ja seos jätettiin yön ajaksi jääkaappiin. Seos
imusuodatettiin ja kuivattiin tyhjiössä 35°C:ssa 16 tun-
10 tia.

Saanto: 20,8 g = 83,4 % yhdisteestä (1) laskettuna,
= 67,6 % indometasiinista laskettuna.

Analyysi: (HPLC, pinta-alaprosentti)

Asetasiini: 89,0 %, indometasiini: 2,4 %;

15 kolmiarvoinen happo: 0,9 %; desklooriyhdiste: 5,9 %.

b) Asetasiinin valmistus tert.-butyyliesterin
kautta

50,0 g indometasiinia ja 20,0 g kaliumkarbonaat-
tia 280 ml:ssa asetonia sekoitettiin 56°C:ssa 30 minuut-
20 tia. Seos jäähdytettiin 40°C:ssa, 1 g bentsyylietrietyy-
liammoniumkloridia lisättiin ja 25,3 g kloorietikkahapon
tert.-butyyliesteriä lisättiin pisaroittain 30 minuutin
aikana. Seosta sekoitettiin jälkeenpäin 40°C:ssa reaktion
loppumiseen asti (5-6 tuntia, TLC-kontrolli). Reaktion
25 päättymisen jälkeen seos jäähdytettiin 20°C:seen ja kaa-
dettiin yhteen litraan vettä. Seos imusuodatettiin ja
pestiin hyvin vedellä ja kuivattiin tyhjiössä 50°C:ssa.
Saanto: 63,6 g = 96 % teoreettisesta,

s.p. 100-101°C.

30 Suojaryhmän lohkaus suoritettiin käyttämällä muu-
rahaishappoa, jolloin 20 g asetasiinin tert.-butyyli-
esteriä (3) suspendoitiin 60 g:aan muurahaishappoa (98-
100 %:n pitoisuus) ja sekoitettiin 30-35°C:ssa kolme tun-
tia. Seos jäähdytettiin 20°C:seen ja 12 ml vettä lisät-
35 tiin. Seos imusuodatettiin, mikä jälkeen se pestiin ve-
dellä (50 ml) ja kuivattiin tyhjiössä yön ajan 60°C:ssa.

Saanto: 16,8 g = 95 % teoreettisesta, laskettuna yhdisteestä (3).

= 91,2 % teoreettisesta, laskettuna indometasiinista.

5 s.p. 149-152°C.

Analyysi: (HPLC: pinta-alaprosentti):

Asemetasiini: 98,7 %

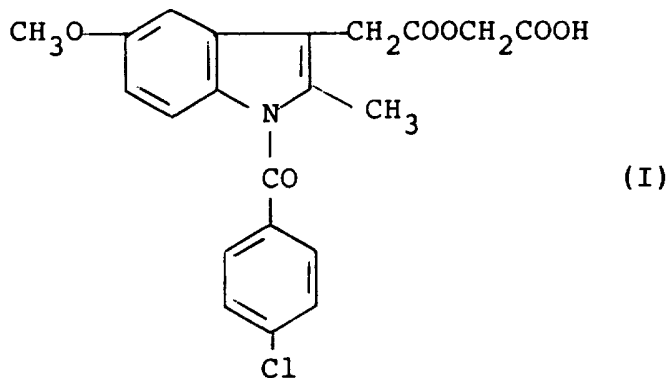
Indometasiini: ei havaittavissa

Kolmiarvoinen happo: 0,1 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen asemetasiinin valmistamiseksi

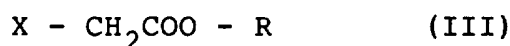
5



10

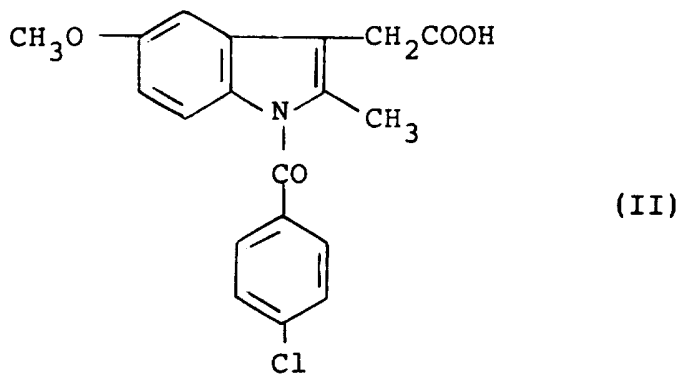
t u n n e t t u siitä, että annetaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen,

15



jossa X on halogeeniatomi ja R on tert.-butyyli-ryhmä, reagoida kaavan (II) mukaisen 1-(p-klooribentsoyyli)-5-metoksi-2-metyyli-3-indolyylietikkahapon kanssa,

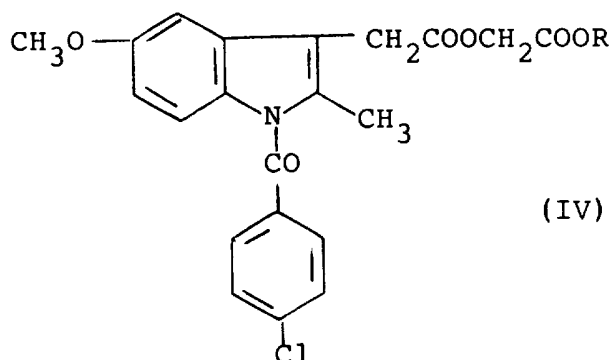
20



25

30

huoneen lämpötilan ja 150°C:n välillä olevassa lämpötilassa reaktioajan ollessa 30 minuutista muutamaan tuntiin, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen asemetasiiniesteri,



5 jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja poistetaan sitten suojaryhmät asemetasiiniesteristä käsittelemällä sitä huoneen lämpötilassa tai jäädyttäen trifluorietikkahapolla, trikloorietikkahapolla, fluorivedyllä, muurahaishapolla, suolahapon ja etikkahapon seoksella, bromivetyhapon ja etikkahapon seoksella tai suolahapon ja dioksaanin seoksella, käsittelyajan ollessa yhdestä tunnista muutamaan tuntia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on kloori, jodi, fluori tai bromi.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1-(p-klooribentsoyyl)-5-metoksi-2-metyyli-3-indolyylitikkahapon (II) ja yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktio suoritetaan asetonitriilissä, dimetyylisulfoksidissa tai tetrahydrofuraanissa, kaliumfluoridin tai cesiumfluoridin läsnäollessa.

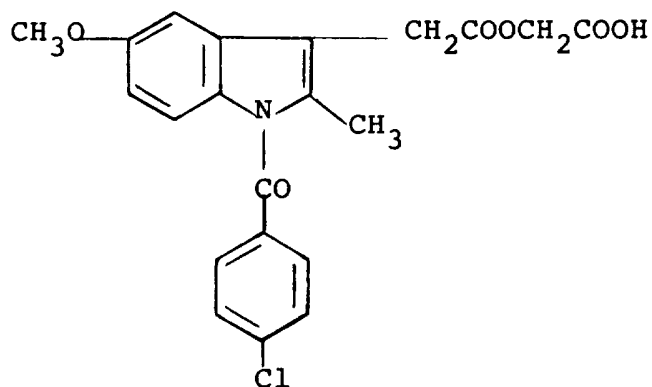
25 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan anisolin, indolin, 2-metyyli-indolin, ditiotreitolin tai 3-merkaptoetanolin läsnäollessa.

30 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan natriumformiaatin, kaliumasetaatin tai natriumpropionaatin läsnäollessa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av acemetacin med
formeln (I)

5



(I)

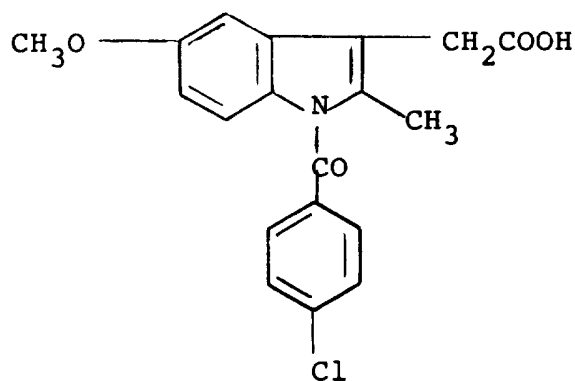
10

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln
15 (III)



där X är en halogenatom och R en tert.-butylgrupp, omsätts
20 med 1-(p-klorbensoyl)-5-metoxi-2-metyl-3-indolylättiksyra
med formeln (II),

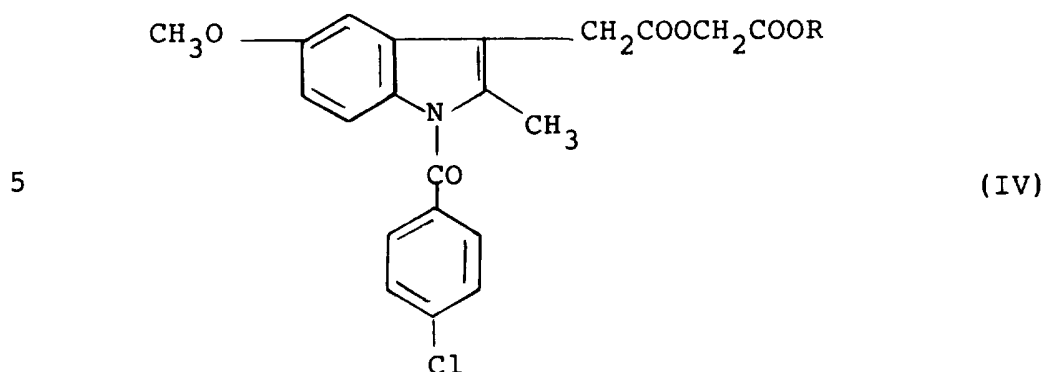
25



(II)

30

vid en temperatur mellan rumstemperatur och 150°C och
under en reaktionstid mellan 30 minuter och några timmar,
varvid erhålls en acemetacinester med formeln (IV),



10 där R betecknar detsamma som ovan definierats, varefter
 avlägsnas acemetacinesterns skyddsgrupper genom behandling
 vid rumstemperatur eller genom avkylning med trifluorättik-
 syra, triklorättiksyra, fluorväte, myrsyra, en blandning
 av saltsyra och ättiksyra, en blandning av bromvätesyra
 15 och ättiksyra eller en blandning av saltsyra och dioxan,
 under en behandlingstid mellan 1 timme och några timmar.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att X är klor, jod, fluor eller brom.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
 20 k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen mellan 1-
 (p-klorbensoyl)-5-metoxi-2-metyl-3-indolylättiksyra (II)
 och föreningen med den allmänna formeln (III) utföres i
 acetonitril, dimetylsulfoxid eller tetrahydrofuran, i när-
 varo av kalium- eller cesiumfluorid.

25 4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i
 närvaro av anisol, indol, 2-metyl-indol, ditiotreitol eller
 3-merkapttoetanol.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4,
 30 k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i
 närvaro av natriumformiat, kaliumacetat eller natriumpro-
 pionat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-
 ansökningar: 824420 (C 07 D 209/26).
 Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 87655 (C 07 D 209/28).
 Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Japani-Japan(JP) 192361/1982.