



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60004

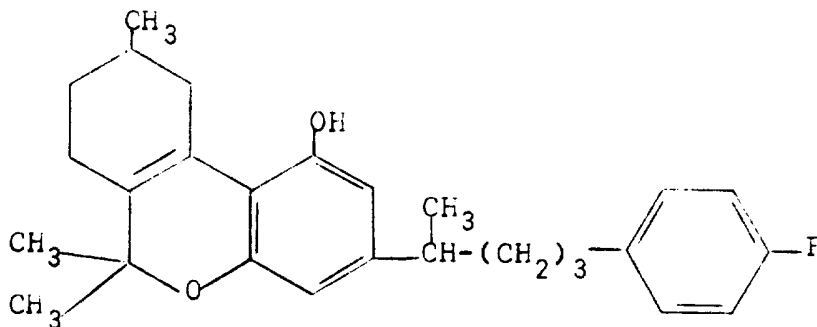
C (45) Patentti myönnetty 10.11.1981
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 311/80

(21) Patentihakemus — Patentansökning	921/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.03.74
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	26.03.74
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	03.10.74
(44) Nähtävöksiäminen ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	02.04.73
13.02.74 USA(US) 345944, 442034	

- (71) Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois 60064, USA(US)
- (72) Martin Winn, Deerfield, Illinois, Kathleen Riley Lynn, Gurnee, Illinois, Yvonne Connolly Martin, Waukegan, Illinois, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 3-(4-p-fluorifenyyli-1-metyyli-butyli)-1-hydroksi-6,6,9-trimetyyli-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibentso[b,d]pyraanin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 3-(4-p-fluorifenyl-1-metylbutyl)-1-hydroxi-6,6,9-trimetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenso[b,d]pyran

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 3-(4-p-fluorifenyyli-1-metyylibutyli)-1-hydroksi-6,6,9-trimetyyli-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibentso[b,d]pyraanin valmistamiseksi, jonka kaava on



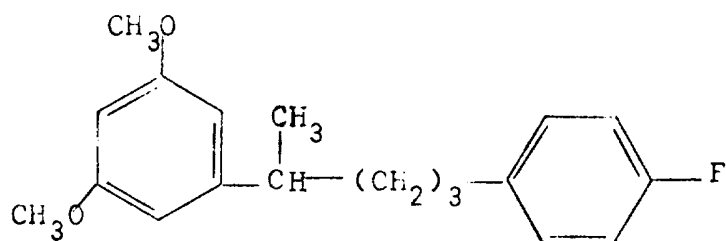
sekä tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Vaikka nykyään on saatavissa suuri määrä kipua lievittäviä aineita, on parempien kipua lievittävien aineiden etsintä jatkunut monista syistä. Aspiriini, eräs tehokkaimmista kipua lievittävästä aineista, ei riittävästi lievitä kovaa kipua, kuten leikkauksenjälkeisiä kipuja kipuja jotka seuraavat tiettyjä hammaskäsittelyjä tai jotka liittyvät hammassärkyyn, syöpään liittyviä tuskia ja niiden kaltaisia tuskatiloja. Lisäongelmana aspiriinin käytössä ovat sivuvaikutukset, erityisesti maha-suolivaikutukset, sen mahahaavaa aiheuttava vaikutus sekä herkkyys, jonka monet henkilöt kehittävät tämän suhteen. Monilla voimakkaimmista kipua lievittävästä aineista, kuten kodeiinilla, "Demerol[®]"-lla ja morfiinilla, on suuri tottumistaipumus ja ne luokitellaan siten huumausaineiksi. Saatavissa on tottumusta aiheuttamaton kipua lievittävä aine, d-propoksifeenihiydrokloridi ("Darvon[®]"), mutta se ei anna riittävästi kivuntunnottomuutta olakseen käyttökelpoinen voimakkaissa tuskatiloissa, ja lisäksi se näyttää olevan spesifinen tietyille kiputyypeille, eikä ole kaikkiiin vaikuttava. Sentähden on etsintä parempien, voimakkaiden, tottumusta aiheuttamattomien kipua lievittävien aineiden löytämiseksi jatkunut.

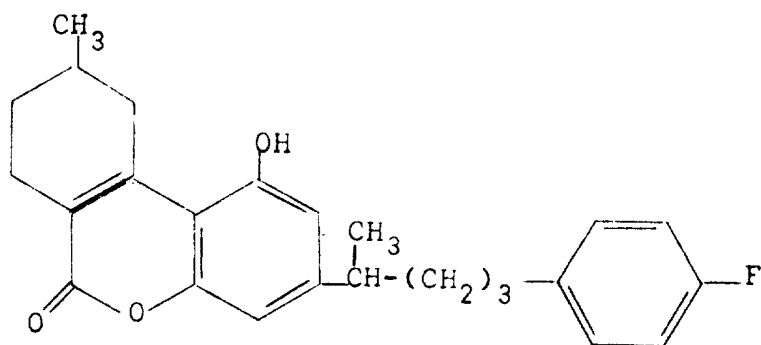
On myös yleisesti tunnettua, että potilailla, jotka kärsivät vakavista tuskista tai jotka kärsivät pitkäaikaisia kipuja, on taipumus tulla huolestuneiksi ja masentuneiksi. Keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste on tämän lisäksi vaikuttava myös rauhoittavana aineena. Tämä vaikutusyhdistelmä tekee uuden yhdisteen erittäin käyttökelpoiseksi terapeuttisena aineena. Sen lisäksi yhdiste on käyttökelpoinen ripulia ehkäisevänä aineena, mikä tekee sen käyttökelpoiseksi myös hoidettaessa tuskatiloja, joihin usein liittyy ripulia.

Keksinnön mukainen yhdiste valmistetaan siten, että 3-(4-fluorifenyyli)-propyyylimagnesiumhalogenidi saatetaan reagoimaan 3,5-dimetoksisetofenonin kanssa ja saatu alkoholi hydrataan 2-(3,5-dimetoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaaniksi,

jonka kaava on



saadun yhdisteen annetaan reagoida bromivedyn kanssa etikkahapon vesiliuoksen läsnäollessa vastaavaksi dihydroksiyhdisteeksi, joka saatetaan reagoimaan 4-metyyli-2-sykloheksanoni-2-karboksyylihappo-esterin kanssa, bentseeniliuoksessa, jolloin saadaan 1-hydroksi-3-(4-fenyyli-1-metyyli-2-butyyli)-9-metyyli-6-okso-7,8,9,10-tetrahydro-6H-di bentso[b,d]pyraani, jonka kaava on



joka yhdiste saatetaan reagoimaan metyylimagnesiumhalogenidin kanssa ja saatua alkoholia käsitellään tolueenisulfonihapolla bentseeniliuoksessa, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttiseksi hyväksyttäväksi suolaksi.

Uusi yhdiste on käyttökelpoinen kipua lievittävänä ja rauhoittavana aineena annoksen ollessa 0,01-25,0 mg/kg kehonpainoa päivässä. Sitä voidaan antaa suun kautta, ruoansulatuskanavan

ulkopuolisesti tai laskimonsisäisesti. Sen ED_{50} -arvo suun kautta annettuna on 6,1 mg/kg (standardi koe hiirellä, ks. Whittle, Brit.J.Pharmacol., 22 296 (1964). Kodeiinin ED_{50} -arvo on vastavasti 15,6 mg/kg. Rotanhäntänäpätyskokeessa ED_{50} -arvo oli 5,9 mg/kg (Harros et al., J.Pharm.Exp. Ther., 169 17 (1969) ja kuumalevykokeessa ED_{50} -arvo oli 0,94 mg/kg. Yhdiste antaa kivuntunnettomuuden ja lievän rauhoittumisen ilman sedatiivista tai sedatiivishypnoottista vaikutusta, joten potilas pystyy suorittamaan normaalia työtänsä. Yhdiste on käyttökelpoinen ripulia ehkäisevänä aineena annoksen ollessa 0,01-20 mg/kg kehonpainoa päivässä.

Seuraava esimerkki kuvaa keksintöä lähemmin.

a) 2-(3,5-dimetoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaanin valmistus

Liuos, jossa oli 77 g 3-(4-fluorifenyyli)propyylibromidia 300 ml:ssa eetteriä lisättiin tiputtaen kahden tunnin aikana palautusjäähdytyksen alaiseen kuumennettuun liuokseen, jossa oli 10 g magnesiumia 100 ml:ssa eetteriä. Tämän jälkeen reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä vielä 30 minuuttia. Seokseen lisättiin senjälkeen tiputtaen seos, jossa oli 68 g 3,5-dimetoksiasetofenonia 100 ml:ssa eetteriä, ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 1,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin sekoittaen ja tiputtaen 300 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Faasit erotettiin ja vesiliuos uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja eetteri poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljymäinen jäännös. Tämän jälkeen saatettiin vielä 111,7 g 3-(4-fluorifenyyli)propyylibromidia reagoimaan 3,5-dimetoksiasetofenonin kanssa edellä kuvatulla tavalla. Jäännökset liuotettiin etanolin ja suolahapon seokseen ja hydrattiin käyttäen palladiumkatalysaattoria. Liuottimet ja katalysaattori poistettiin ja raakatuote erotettiin tislamalla; saatiin 169,0 g 2-(3,5-dimetoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaania; kiehumapiste $145-155^{\circ}\text{C}/0,05\text{ mmHg}$.

Analyysi: laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{F}$:lle: C 75,60; H 7,69

Todettu: C 75,87; H 7,98

b) 2-(3,5-dihydroksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaanin valmistus

50 g kohdassa a) saatua 2-(3,5-dimetoksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaania, 450 ml etikkahappoa ja 180 ml 48-% HBr.ää (vesiliuos) sekoitettiin keskenään. Seosta jäähdytettiin ja johdettiin siihen bromivetykaasua noin 0,5 tunnin ajan. Reaktioseos sijoitettiin 87°C hauteelle ja sekoitettiin 17 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös neutraloitiin K_2CO_3 :llä ja $NaHCO_3$:lla, uutettiin eetterillä, käsiteltiin puuhiilellä ja $MgSO_4$:llä, ja suodatettiin; saatiin 45 g 2-(3,5-dihydroksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaania ruskeana öljynä, joka tislautui 180°C/0,01 mmHg:ssä.

Analyysi: laskettu $C_{17}H_{19}O_2F$:lle: C 74,20; H 6,98

Todettu: C 73,56; H 7,04

c) 3-(4-p-fluorifenyyli-1-metyylibutyryli)-1-hydroksi-6,6,9-trimetyyli-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibentso[*b,d*]pyraanin valmistus

14 g kohdassa b) saatua 2-(3,5-dihydroksifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaania, 11 g etyyli-4-metyyli-2-sykloheksanoni-1-karboksylaattia, 60 ml bentseeniä ja 3,6 ml $POCl_3$ sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia, jonka jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattiliuokseen, uutettiin eetterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Öljymäinen jäännös uutettiin pentaanilla reagoimattoman ketoesterin poistamiseksi, ja kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 3-(4-p-fluorifenyyli-1-metyylibutyryli)-1-hydroksi-9-metyyli-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibentso[*b,d*]pyran-6-oni, sulamispiste 127-129°C.

Edellä saatu pyroni liuotettiin senjälkeen 80 ml:aan eetteriä ja lisättiin metyylimagnesiumbromidiliuokseen, joka oli valmistettu 13 g:sta magnesiumia ja 60 g:sta metyylibromidia 350 ml:ssa eetteriä. 16 tunnin kuumentamisen jälkeen palautusjäähdyttään käsiteltiin reaktioseosta kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella. Eetterifaasi erotettiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin 300 ml:aan bentseeniä. Bentseeniliuokseen lisättiin 0,05 g tosyylhydroksidia ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, samalla kun kondensoisneste kulkee 4A molekyyliseulojen läpi. Bentseeniliuos uutettiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja haihdutettiin kuiviin.

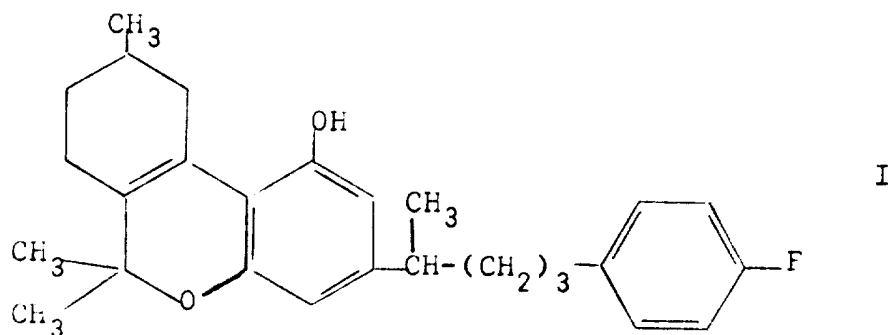
Jäännös liuotettiin 500 ml:aan pentaania. Pentaaniliuokseen lisättiin puuhiiltä ja liuos suodatettiin. Tuote kromatografoitiin senjälkeen "Florosil [®]",-aktivoidulla alumiini-magnesium-silikaa-tilla 4,2 x 75 cm:n kolonnissa ja eluoitiin 95 %:lla petrolieet-teriä ja 5 %:lla etyylietteriä, jolloin saatiin 10,4 g tuotetta värittömänä kumimaisena aineena.

Analyysi: laskettu $C_{27}H_{33}FO_2$:lle: C 79,20; H 8,18

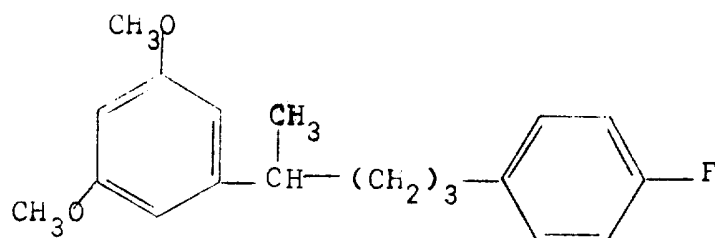
Todettu: C 79,36; H 8,50

Patenttivaatimus

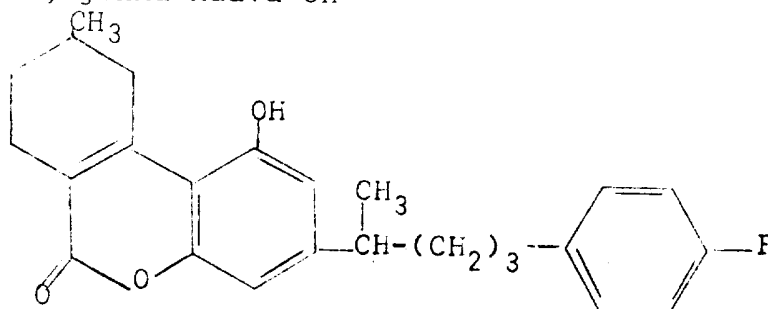
Menetelmä terapeutisesti aktiivisen 3-(4-p-fluorifenyyli-1-metyylibutyli)-1-hydroksi-6,6,9-trimetyyli-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibentso[b,d]pyraanin valmistamiseksi, jonka kaava on



sekä tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-(4-fluorifenyyli)-propyylimagnesiumhalogenidi saatetaan reagoimaan 3,5-dimetoksi-asetofenonin kanssa ja saatu alkoholi hydrataan 2-(3,5-dimetoksi-fenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)pentaaniksi, jonka kaava on



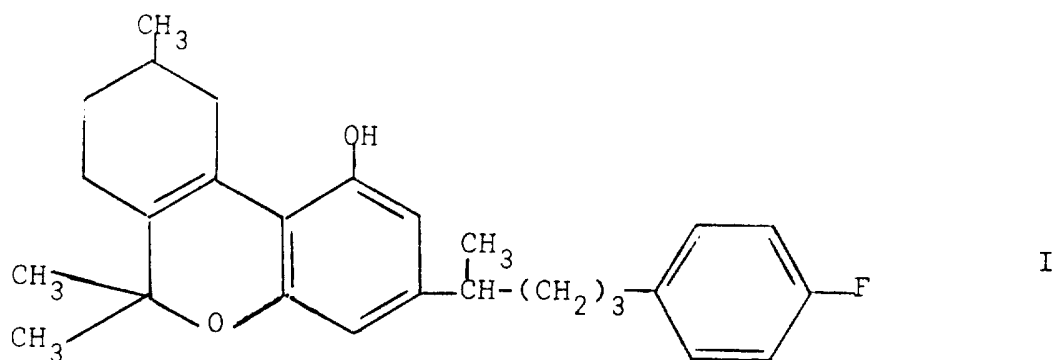
saadun yndisteen annetaan reagoida bromivedyn kanssa etikkahapon vesiliuoksen läsnäollessa vastaavaksi dihydroksiyhdisteeksi, joka saatetaan reagoimaan 4-metyyli-2-sykloheksanoni-2-karboksylihappo-esterin kanssa bentseeniliuoksessa, jolloin saadaan 1-hydroksi-3-(4-fenyyli-1-metyylibutyli(-9-metyyli-6-okso-7,8,9,10-tetrahydro-6H-di-bentso[b,d]pyraani, jonka kaava on



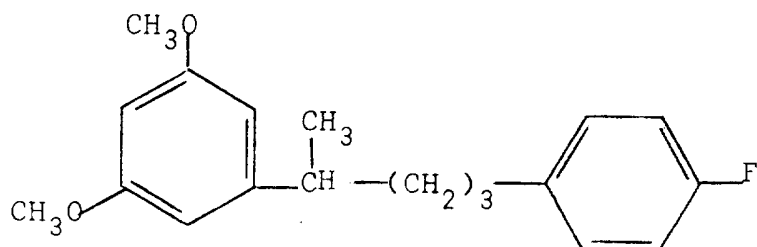
jonka yhdiste saatetaan reagoimaan metyyli magnesiumhalogenidin kanssa ja saatua alkoholia käsitellään tolueenisulfonihapolla bentseeniliuoksessa, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan farmaseuttiseksi hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

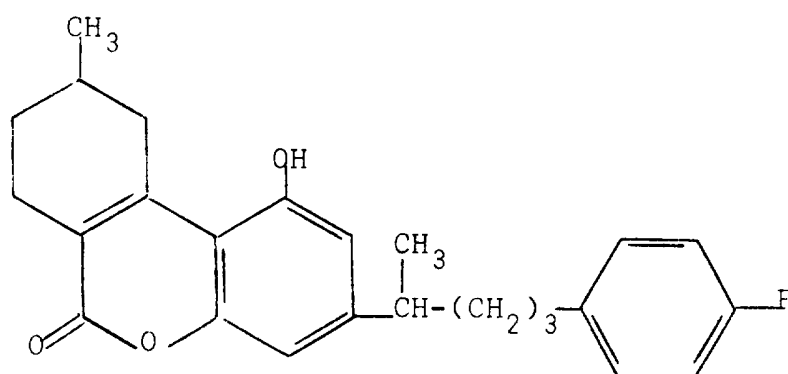
Förfarande för framställning av ett terapeutiskt aktivt 3-(4-p-fluorfenyl-1-metylbutyl)-1-hydroxi-6,6,9-trimetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenso[*b,d*]pyran med formeln



samt farmaceutiskt godtagbara salter av denna förening, k ä n n e - t e c k n a d därav, att en 3-(4-fluorfenyl)-propylmagnesium-halogenid omsättes med 3,5-dimetoxiacetofenon och den erhållna alkoholen hydreras till 2-(3,5-dimetoxifenyl)-5-(4-fluorfenyl)pentan med formeln



den erhållna föreningen omsättes med bromväte i närvaro av ättiksyra i vattenlösning till motsvarande dihydroxiförening, vilken omsättes med en 4-metyl-2-cyklohexanon-2-karboxylsyraester i bensenlösning, varvid erhålles 1-hydroxi-3-(4-fenyl-1-metylbutyl)-9-metyl-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-di benso[*b,d*]pyran med formeln



vilken förening omsättes med en metylmagnesiumhalogenid och den erhållna alkoholen behandlas med toluensulfonsyra i bensenlösning, och den erhållna föreningen enligt formeln I omså önskas omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-