

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752872 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **752872**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07C 59/86

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.10.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.10.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.03.1977**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

08.09.1975 US 611055

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nelson, Peter H., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Untch, Karl G, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Alkylointimenetelmä 2-(5H-dibentso/a,d/syklohepten-5-on-2-yyli)propionihapon ja voihiapon valmistamiseksi

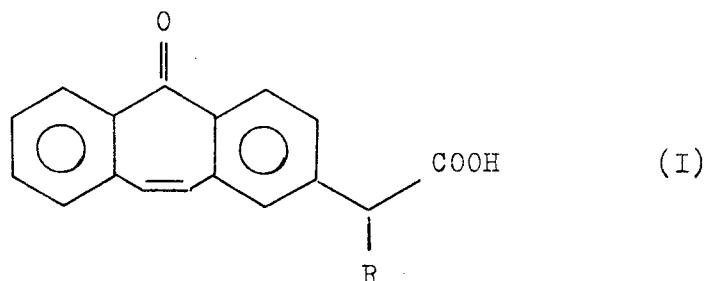
Alkyleringsförfarande för framställning av 2-(5H-debenso/a,d/cyklohepten-5-on-2-yl)propionsyra och smörsyra

Syntex (U.S.A.) Inc.; 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Kalifornia 94304,
Yhdysvallat

Alkylointimenetelmä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihapon
ja voihiapon valmistamiseksi - Alkyleringsförfarande för framställning av
2-(5H-dibenso[a,d]cyklohepten-5-on-2-yl)propionsyra och smörsyra

Lisäpatenttihakemus hakemukseen 751168

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää kaavan



jossa R on metyyli tai etyyli, mukaisten 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappojen ja voihiappojen ja niiden esterien ja alkalimetallisuolojen (so. natrium-, kalium- ja litiumsuolojen) valmistamiseksi vastaavasta etikkahaposta tai sen alkalimetallisuolasta.

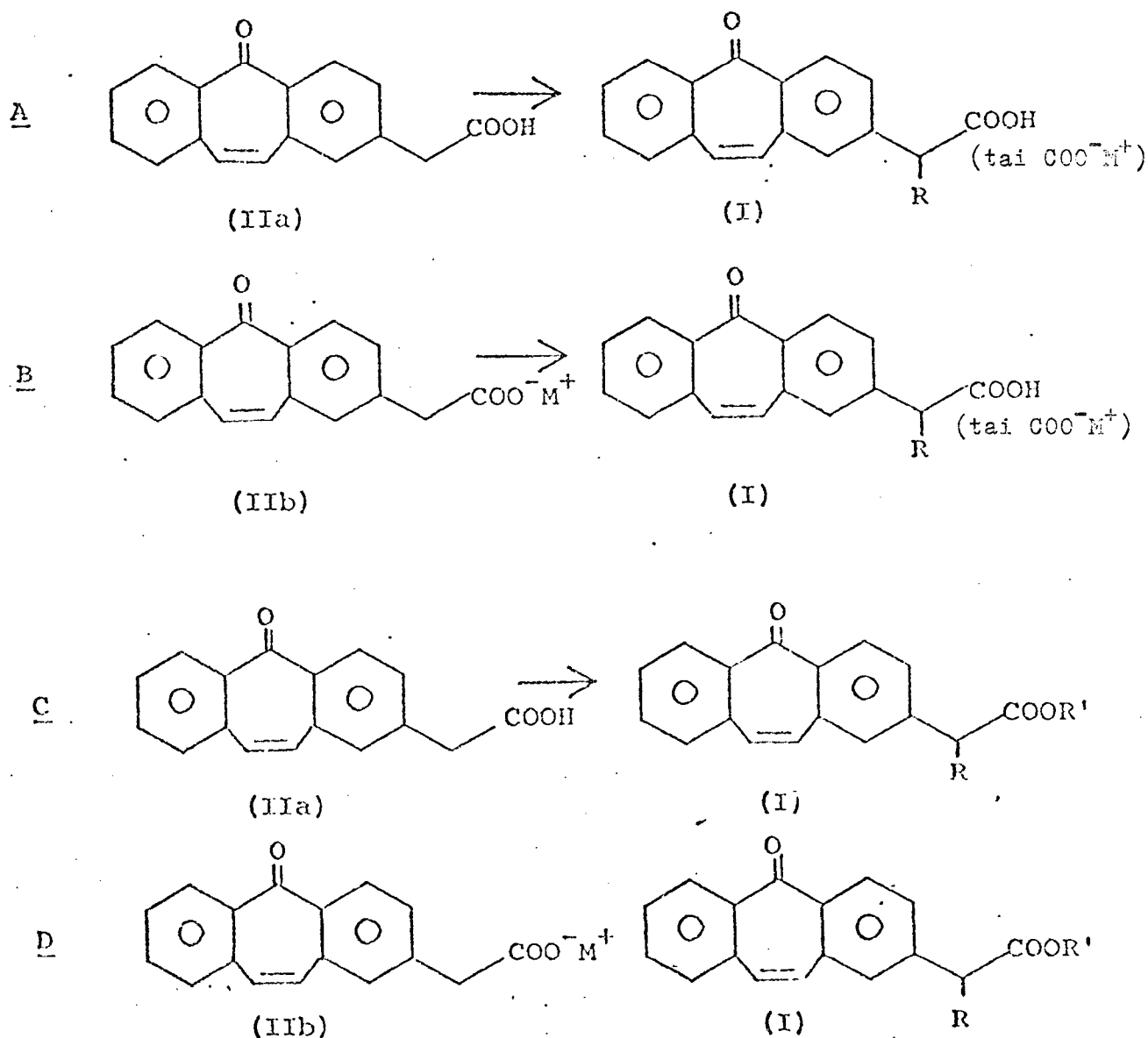
Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tulehdustenvastaista, kipualievitävää ja kuumetta-alentavaa vaikutusta. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ja niitä sisältävät koostumukset ovat hyödyllisiä käsiteltäessä ja parannettaessa tulehduksia, kuten lihaksisto-luustosysteemin tulehduksia tai tulehdustiloja, esimerkiksi käsiteltäessä sellaisia tulehdustiloja kuin reumatismi, aivotärähdys, revähtymä, niveltulehdus, luunmurtuma, väkivallanjälkeinen tila ja kihti.

Näissä tapauksissa, joissa yllä oleviin tautitiloihin liittyy kipua ja kuumetta tulehduksen lisäksi, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia näiden tilojen lievittämiseen tulehduksen ohella.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös kohdun sileiden lihasten rentouttajia ja siten sopivat käytettäväksi raskaana olevan imettäväisen raskauden säilyttämiseen äidin ja/tai sikiön eduksi niin kauan kuin raskauden on katsottava lääketieteen kannalta olevan äidille ja/tai sikiölle edullinen tai edullisempi kuin sen keskeytyminen.

Tässä käytettynä kaavan I mukaisten karboksyylihappojen estereillä tarkoitetaan estereitä, jotka on muodostettu suora- tai haarautunutketjuisen, 1-20 hiiliatomia sisältävän alkanolin kanssa, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, t-butyli-, n-amyyli-, n-heksyyli-, oktyyli-, dekyyli-, dodekyyli-, heksadekyyli- ja oktadekyyliesterit, tai myös bentsyyliestereitä. Edullisia kaavan I mukaisia estereitä ovat farmaseuttisesti hyväksyttävien myrkyttömien alkoholien kanssa muodostetut esterit.

Esillä olevan keksinnön menetelmä voidaan esittää kokonaisuudessaan seuraavilla reaktiokaavioilla:



joissa R on yllä määritellyn mukainen, R' on suora- tai haarautunutketjuinen alkyyli, jossa on 1-20 hiiliatomia, tai bentsyyli, ja M^+ on alkalimetallikationi.

Kaikki neljä reaktiokaavaa kuvaavat 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappo-osan alkyloinnin vastaavan propioni- tai voihiappo-osan saamiseksi. Reaktiokaavoissa A ja C lähtöaineena on kaavan (IIa) mukainen vapaa etikkahappo, kun taas reaktiokaavoissa B ja D lähtöaine on etikkahapon alkalimetallisuola (kaavan IIb). Reaktiokaavoissa A ja B tuote on vapaa happo tai suola, kun taas reaktiokaavoissa C ja D tuote on esteri.

Alkylointireaktiot suoritetaan käsittelemällä lähtöainetta vahvalla alkalimetalliemäksellä ja sitten sopivalla alkylointiaineella.

Vaikka tarkoituksena ei ole sitoutua mihinkään määrättyyn reaktio-mekanismiin, voidaan olettaa, että alkylointireaktio tapahtuu dianioni-väli-tuotteen välityksellä, joka reagoi alkylointiaineen kanssa muodostaen aluksi kaavan (I) mukaisen hapon alkalimetallisuolan, joka sitten voidaan muuttaa käsittelemällä hapolla vapaaksi kaavan (I) mukaiseksi hapoksi tai edelleen alkyloimalla kaavan (I) mukaiseksi esteriksi.

Yllä mainituissa alkylointireaktioissa lähtöaineet ja reagenssit voi-daan saattaa kosketuksiin toistensa kanssa millä tahansa sopivalla tavalla ja pitää sopivassa lämpötilassa riittävän kauan aikaa halutun reaktion lop-puun saattamiseksi. Edelleen, reaktiotuote voidaan eristää ja ottaa talteen reaktioseoksesta käyttäen, kuten reaktiossa itsessään, menetelmiä, joita ta-vallisesti käytetään tällaisten reaktioiden tai analogisten reaktioiden suo-ritukseen.

Alkylointireaktiot voidaan suorittaa saattamalla aluksi lähtöaine kos-ketuksiin sopivan alkalimetalliemäksen (edullisesti litiumemäs) kanssa sen muuttamiseksi "dianioni-väli-tuotteeksi". Kun lähtöaineena on kaavan (IIa) mukainen vapaa happo, on käytettävä kaksi ekvivalenttia emästä, kun taas käytettäessä etukäteen muodostettua kaavan (IIb) mukaista karboksyylihapo-suolaa, edullisesti litiumsuolaa, tarvitaan vain yksi emäsekvivalentti. Muuttaminen "dianioniksi" suoritetaan inertissä liuottimessa, kuten esimer-kiksi tetrahydrofuraanissa, joka voi olla seoksena toisen orgaanisen liuot-timen, kuten heksametyylifosforihappotriamidin tai dimetyyliformamidin kans-sa, tai nestemäisessä ammoniakissa, käsittelemällä vahvalla alkalimetalli-hydridillä, kuten esimerkiksi litiumhydridillä, tai amiinin alkalimetallisuolalla, kuten natriumamidilla, litiumamidilla, litiumdietyyliamidilla, litium-di-isopropyliamidilla tms., alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin $-100 - -25^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin -80°C :ssa.

Muodostamisensa jälkeen "dianioni" saatetaan sitten reaktioon reak-tiokaaviossa A ja B yhden ekvivalentin kanssa sopivaa alkylointiainetta (so. metylointi- tai etylointiainetta) RY, jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Y on sopiva poistuva ryhmä. Sopivia alkylointiaineita ovat esimerkiksi alkyylihalogenidit, esim. metyylijodidi ja etyylijodidi; dialkyylisulfaatit, esim. dimetyylisulfaatti; ja alkyylisulfonaatit, esim. metyyli-p-tolueeni-sulfonaatti tms. Alkylointi suoritetaan edullisesti samassa liuotinsysteemissä ja noin samassa lämpötilassa kuin dianionin muodostus.

Reaktion päätyttyä seos lisätään edullisesti esim. veteen kaavan (I) mukaisen yhdisteen alkalisuolan saamiseksi.

Suola voidaan puhdistaa esim. haihduttamalla liuotin ja kiteyttämällä, tai edullisesti reaktioseos tehdään happameksi hapolla, kuten kloorivetyhapolla, ja vapaa kaavan (I) mukainen karboksyylihapo uutetaan orgaanisella liuottimella ja puhdistetaan tavallisella tavalla, kuten kromatografomalla ja/tai kiteyttämällä.

Reaktiokaavoja C ja D varten dianioni alkyloidaan kuten yllä, sitten sitä käsitellään lisäksi alkylointiaineella R'Y, jossa R' ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, saadun karboksilaattianionin O-alkyloimiseksi kaavan (I) mukaiseksi esteriksi. Alkylointiaine R'Y voi olla sama kuin aluksi käytetty alkylointiaine RY, esim. kumpikin on metyylijodidi, jossa tapauksessa saadaan kaavan I mukainen metyylipropionaatti-yhdiste. Vaihtoehtoisesti toinen alkylointiaine voi sisältää eri alkyyliryhmän, jolloin muodostuu suoraan lopputuote propioni- tai voihapon pitempiketjuisia estereitä.

Kun RY on sama kuin R'Y, voidaan lisätä 2 tai useampia ekvivalentteja alkylointiainetta samalla kertaa tai annoksittain, kun taas RY:n ollessa eri kuin R'Y aluksi alkyloidaan yhdellä ekvivalentilla RY:tä ja sitten vasta lisätään yksi tai useampia ekvivalentteja R'Y:tä esteröinnin suorittamiseksi.

Esillä olevassa keksinnössä käytetyt lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:

2-metyylitereftaalihappon esteröidään metanolilla happamen katalysaattorin läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava dimetyyliesteri, joka puolestaan saatetaan reagoimaan N-bromisukkinimidin kanssa 2-bromimetyylitereftaalihapodimetyyliesterin saamiseksi. Tämä diesteri saatetaan reagoimaan trifenyylifosfiinin kanssa 2,5-bis(karbometoksi)bentsyyli-trifenyylifosfoniumbromidiksi, jota käsitellään bentsaldehydillä ja diatsabisyklononeenilla, jolloin alkalisen hydrolyysin jälkeen saadaan cis- ja trans-stilbeeni-2,5-dikarboksyylihapo. Hydraamalla tämä viimeksimainittu yhdiste vedyllä käyttäen katalysaattorina 5 %:ista palladiumhiiltä saadaan 2-(2-fenetyyli)tereftaalihappon. Käsittelemällä polyfosforihapolla saadaan 5-okso-5H-dibentso[a,d]sykloheptaani-2-karboksyylihappon.

5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeni-2-karboksyylihappon valmistetaan käsittelemällä yllä olevaa yhdistettä peräkkäin diatsometaanilla, N-bromisukkinimidillä ja dimetyyliformamidillä/diatsobisyklononeenilla, sitten suorittamalla emäksinen hydrolyysi ja lopuksi tekemällä happameksi.

Lähtöaine 2-karboksyylihappon-yhdisteen karboksyylihappoketjun pidentämiseksi vastaavaksi etikkahapoksi happon käsitellään tionyylikloridilla happokloridin saamiseksi, joka saatetaan sitten reagoimaan diatsometaanin kanssa diatsoketonin muodostamiseksi, joka saatetaan toisiintumaan hopea-

suolan vaikutuksesta alkoholin läsnäollessa. Saatu 2-etikkahapon alkyylies-
teri voidaan hydrolysoida vapaaksi 2-etikkahapoksi.

Etikkahapon alkalimetallisuolat voidaan valmistaa tavanomaisin mene-
telmin vastaavista alkalimetalliemäksistä, kuten natrium-, kalium- tai li-
tiumbikarbonaatista, -karbonaatista tai -hydroksidista.

Seuraavat esimerkit valaisevat esillä olevan keksinnön menetelmien
edullisia toteutuksia. Niiden ei voida katsoa millään tavoin rajoittavan
keksinnön piiriä ja henkeä. Esillä olevalla menetelmällä saatujen tuottei-
den saannot vaihtelevat riippuen lähtöaineen, reagenssien, reaktio-olosuh-
teiden ja reaktioseoksen jatkokäsittelyn valinnasta. Yleensä saannot ovat
kuitenkin suuruusluokkaa 10- noin 60 %.

Valmistus 1

148 g 2-metyylitereftaalihappoa keitetään palauttaen 24 tuntia 750
ml:ssa kuivaa metanolia, joka sisältää 30 ml rikkihappoa. Liuos jäädytetään,
kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Uutos pestään, kuivataan ja haihdu-
tetaan, jolloin saadaan dimetyyli-2-metyylitereftalaattia.

88 g dimetyyli-2-metyylitereftalaattia 1000 ml:ssa hiilitetrakloridia,
joka sisältää 89 g (1 ekv.) N-bromisukkinimidia, keitetään palauttaen 3 tun-
tia käyttäen kuumennuslamppua. Liuos jäädytetään, suodatetaan ja haihdute-
taan kuiviin, jolloin saadaan dimetyyli-2-bromimetyylitereftalaattia.

25,7 g dimetyyli-2-bromimetyylitereftalaattia keitetään palauttaen
4 tuntia 250 ml:ssa asetonitriiliä, joka sisältää 26,2 g (1 ekv.) trifenyyl-
fosfiinia. Liuos jäädytetään ja laimennetaan 1250 ml:lla eetteriä, jolloin
siitä saostuu 2,5-bis(karbometoksi)bentsyyli-trifenyylifosfoniumbromidia, joka
suodatetaan ja kuivataan tyhjöissä.

51,9 g 2,5-bis(karbometoksi)bentsyyli-trifenyylifosfoniumbromidia ja
10,6 g bentsaldehydiä sekoitetaan 300 ml:ssa asetonitriiliä, sitten lisä-
tään 12,4 g diatsabisyklononeenia. seosta kuumennetaan palauttaen lyhyen
aikaa, sitten se jäädytetään ja haihdutetaan öljyksi. Öljy liuotetaan etyy-
liasetaattiin, ja liuos pestään laimealla kloorivetyhapolla, kuivataan ja
haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä keitetään palauttaen 12 tuntia liuoksessa,
jossa on 20 g kaliumhydroksidia 300 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa metanolia.
Liuos jäädytetään ja uutetaan kloroformilla. Vesiliuos tehdään happamaksi
laimealla kloorivetyhapolla, ja saostunut cis- ja trans-stilbeeni-2,5-dikar-
boksyylihapo suodatetaan ja kuivataan.

23,6 g cis- ja trans-stilbeeni-2,5-dikarboksyylihappoa liuotetaan
100 ml:aan dimetyyli-formamidia, joka sisältää 500 mg 5 %:sta palladiumhiiltä,
sitten hydrataan 2 tuntia. Liuos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin

saadaan raakatuote, josta uudelleenkiteyttämällä vesipitoisesta etanolista saadaan 2-(2-fenetyyli)tereftaalihappoa.

23,8 g 2-(2-fenetyyli)tereftaalihappoa liuotetaan 130°C:ssa 200 ml:aan sulfolaania, liuokseen lisätään sekoittaen 150 ml polyfosforihappoa. Seosta sekoitetaan 4 tuntia 130°C:ssa, sitten se kaadetaan 1000 ml:aan vettä. Tuote suodatetaan ja kiteytetään vesipitoisesta dimetyyliformamidista, jolloin saadaan 5-okso-5H-dibentso[a,d]sykloheptaani-2-karboksyylihappoa (sp. 203-204°C).

Valmistus 2

5,0 g 5-okso-5H-dibentso[a,d]sykloheptaani-2-karboksyylihappoa (valmistettu edellä valmistuksessa 1) suspendoidaan 50 ml:aan dioksaania, suspensio lisätään diatsometaanin eetteriliuokseen, sekoitetaan, kunnes kaikki on liuennut. Liuos haihdutetaan sitten kuiviin, jolloin saadaan 2-karbometoksi-5-okso-5H-dibentso[a,d]sykloheptaania.

4,68 g 2-karbometoksi-5-okso-5H-dibentso[a,d]sykloheptaania keitetään palauttaen 100 ml:ssa hiilitetrakloridia, joka sisältää 3,56 g (1 ekv.) N-bromisukkinimidia, samalla säteilyttäen 100 w hehkulampulla. 2 tunnin kuluessa liuos jäädytetään, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan dimetyyliformamidia, ja liuokseen lisätään 2,48 g (1 ekv.) 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]noneeni-5:tä. Seosta kuumennetaan lyhyen aikaa 60°C:ssa, ja siihen lisätään vettä ja etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros pestään laimealla kloorivetyhapolla ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 2-karbometoksi-5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä. Hydrolysoimalla vesipitoisen metanolin ja 5 %:sen KOH:n 8:1 seoksella, tekemällä sitten happameksi laimealla kloorivetyhapolla saadaan 5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeni-2-karboksyylihappoa (sp. 261-262°C).

Valmistus 3

22 g 5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeni-2-karboksyylihappoa sekoitetaan 200 ml:ssa kloroformia, 50 ml:ssa tionyylikloridia ja 1 ml:ssa dimetyyliformamidia 8 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä, jolloin saadaan 2-klooriformyyli-5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä. Se liuotetaan 200 ml:aan kloroformia ja lisätään 0°C:ssa 3-kertaiseen ylimäärään diatsometaanin eetteriliuosta. Seos jätetään 0°C:een 12 tunniksi ja haihdutetaan sitten kuiviin. Jäännös kiteytetään asetonitriilistä, jolloin saadaan 2-diatsoasetyyli-5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepteeniä. Diatsoketonia kuumennetaan palauttaen 250 ml:ssa etanolia, ja seokseen lisätään hitaasti 2 g hopeabentsoaattia kyllästettynä trietyyliamiiniliuoksena, kunnes kaasunkehitys lakkaa. Liuos jäädytetään, suodatetaan ja haih-

dutetaan, jolloin saadaan etyyli-(5-okso-5H)-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)asetaatia. Tätä esteriä keitetään palauttaen 5 %:isessa kaliumhydroksidin vesiliuoksessa 12 tuntia. Liuos jäädytetään, tehdään happameksi laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan eetterillä. Eetteriuutos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan (5-okso-5H-dibentso[a,d]syklohepten-2-yyli)-etikkahappoa, joka voidaan kiteyttää uudelleen asetoni-heksaanista (sp. 148-149,5°C).

0,264 g 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa lisätään liuokseen, jossa on 0,068 g litiumbikarbonaattia 2 ml:ssa vettä. Lisätään noin 20 ml bentseeniä, ja seos haihdutetaan kuiviin. Tämä menettely toistetaan useampia kertoja, ja jäännös kiteytetään uudelleen metanoli/eetteristä, jolloin saadaan litium-2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)-asetaatia.

Käyttämällä 0,101 g kaliumbikarbonaattia tai 0,084 g natriumbikarbonaattia litiumbikarbonaatin sijasta saadaan vastaavat kalium- ja natriumsuolat.

Esimerkki 1

A. 0,202 g di-isopropyliamiinia liuotetaan 3 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos jäädytetään -80°C:een, sitten lisätään 1,28 ml 1,6-molaarista n-butyylilitiumia heksaanissa. Lisätään liuos, jossa on 0,264 g 5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yylietikkahappoa 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. 25 minuutin kuluttua -80°C:ssa lisätään liuos, jossa on 0,142 g metyylijodidia ja 0,06 g heksametyylifosforihappotriamidia 0,62 ml:ssa tetrahydrofuraania. Purppuranväristä liuosta pidetään -80°C:ssa 10 minuuttia, sitten se lämmitetään 30 minuutissa huoneen lämpötilaan. Purppuraväri vaalenee tällöin vaaleanpunaiseksi. Lisätään laimeata kloorivetyhapoa, ja liuos uutetaan eetterillä. Uutos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan tuote, josta kromatografoimalla silikageelillä, eluoimalla etyyliasetaatti-heksaanimuuraishaishapolla 50:50:1 saadaan 20 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)-propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; (asetoni-heksaani) 113-115°C.

Käyttämällä 0,156 g etyylijodidia metyylijodidin sijasta saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)voihappoa, sp. 147-148°C.

B. Toistamalla yllä oleva esimerkki, mutta käyttämällä 0,101 g di-isopropyliamiinia ja 0,64 g 1,6-molaarista n-butyylilitiumia ja 0,271 g litium-2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)asetaatia tai 0,304 g kalium-2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)asetaatia tai 0,286 g

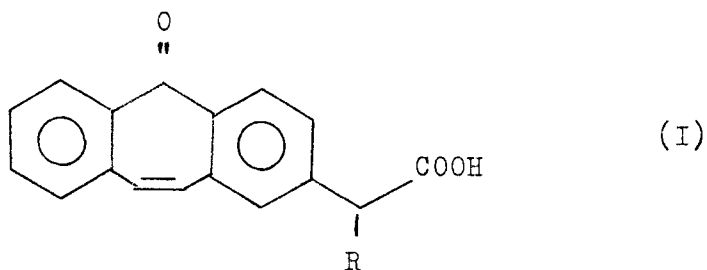
natrium-2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)asetaatia voidaan saada samankaltaisella saannolla kuin kohdassa A etikka- ja propionihappoja.

Esimerkki 2

0,202 g di-isopropyliamiinia liuotetaan 3 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos jäädytetään -80°C :een, sitten lisätään 1,28 ml 1,6-m n-butyylilitiumia heksaanissa. Lisätään liuos, jossa on 0,264 g 2-(5H-dibentso2a,d]-syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. 25 minuutin kuluttua -80°C :ssa lisätään liuos, jossa on 0,142 g metyylijodidia ja 0,06 g heksametyylifosforihappotriamidia 0,62 ml:ssa tetrahydrofuraania. 10 minuutin kuluttua liuos lämmitetään huoneen lämpötilaan. Sitten lisätään liuos, jossa on 0,154 g etyylijodidia 1 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja liuosta kuumennetaan 50°C :ssa tunnin ajan. Sitten seos jäädytetään, kaadetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Uutos pestään natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja laimealla kloorivetyhapolla, sitten se kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, eluoidaan heksaani-etyyliasetaatilla 2:1, jolloin saadaan eristettyä 20 %:n saannolla etyyl-2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionaatti öljynä, joka hitaasti kiteytyy, sp. $46-47^{\circ}\text{C}$.

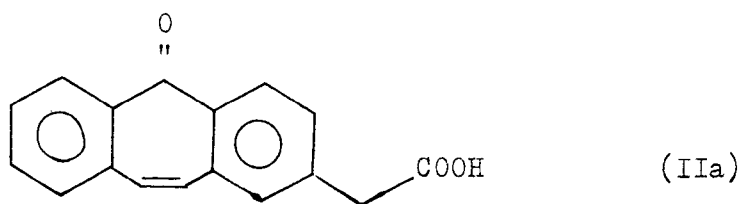
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



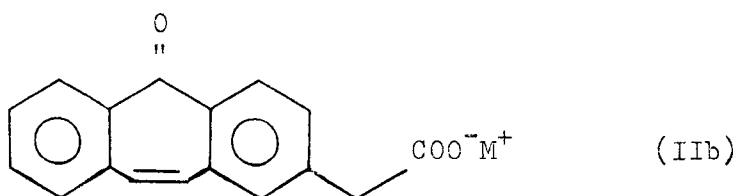
jossa R on metyyli tai etyyli, tai sen esterin tai alkalisuolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) käsitellään kaavan



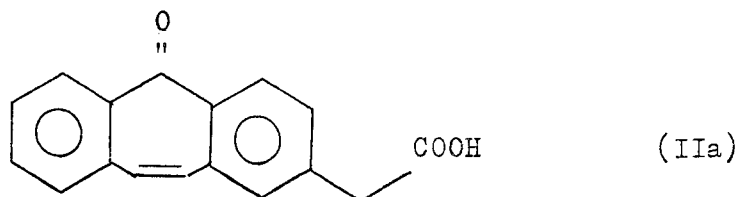
mukaista vapaata happoa kahdella ekvivalentilla vahvaa alkalimetalliemästä ja sitten yhdellä ekvivalentilla alkylointiainetta RY, jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Y on poistuva ryhmä, jolloin saadaan kaavan I mukainen happo tai sen suola, tai

b) käsitellään kaavan



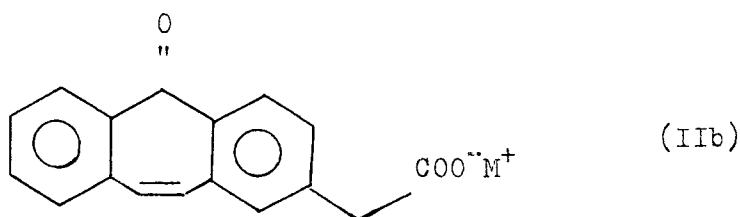
mukaista suolaa, jossa M⁺ on alkalimetallikationi, yhdellä ekvivalentilla vahvaa alkalimetalliemästä ja sitten yhdellä ekvivalentilla alkylointiainetta RY, jossa R ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, jolloin saadaan kaavan I mukainen happo tai sen suola, tai

c) käsitellään kaavan



mukaista vapaata happoa kahdella ekvivalentilla vahvaa alkalimetalliemästä ja sitten joko (i) yhdellä ekvivalentilla alkylointiainetta RY ja senjälkeen yhdellä tai useammalla ekvivalentilla alkylointiainetta R'Y tai (ii) kahdella tai useammalla ekvivalentilla alkylointiainetta RY, jolloin R ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, ja R' on suora- tai haarautunutketjuinen alkyyli, jossa on 1-20 hiiliatomia, tai bentsyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen esteri, tai

d) käsitellään kaavan



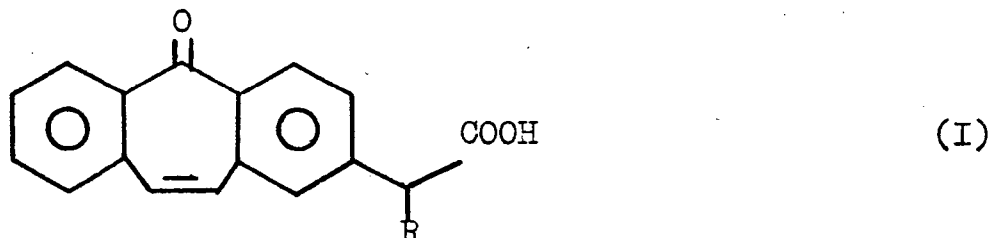
mukaista suolaa, jossa kaavassa M⁺ on alkalimetallikationi, yhdellä ekvivalentilla vahvaa alkalimetalliemästä ja sitten joko (i) yhdellä ekvivalentilla alkylointiainetta RY ja senjälkeen yhdellä tai useammalla ekvivalentilla alkylointiainetta R'Y tai (ii) kahdella tai useammalla ekvivalentilla alkylointiainetta RY, jolloin R ja Y merkitsevät samaa kuin yllä, ja R' on suora- tai haarautunutketjuinen alkyyli, jossa on 1-20 hiiliatomia, tai bentsyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen esteri.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty vahva alkalimetalliemäs on litiumdi-isopropyylimidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan IIa mukainen lähtöainehappo muutetaan kaavan I mukaiseksi 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihapoksi.

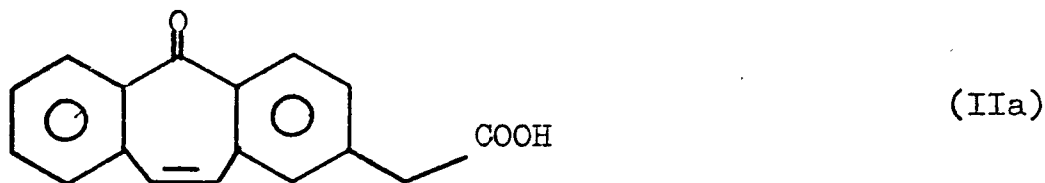
Patentkrav 27

1. Förfarande enligt krav 91 i patentansökan 7504457-8 för framställning av en förening med formeln



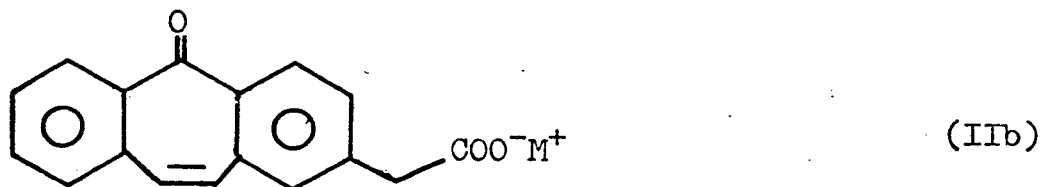
där R är en metyl-eller etylgrupp, eller en ester eller alkalimetall-salt därav, k ä n n e t e c k n a t av att

a) en fri syra med formeln



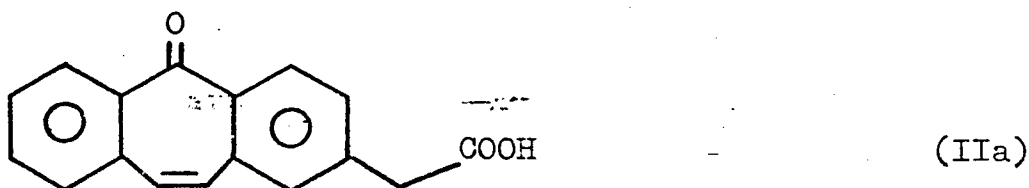
omsättes med två ekvivalenter av en stark alkalimetallbas och därefter med en ekvivalent av ett elkyleringsmedel RY, där R har ovan angiven betydelse och Y är en grupp som frigöres, för erhållande av en syra eller ett salt med formeln I,

b) ett salt med formeln



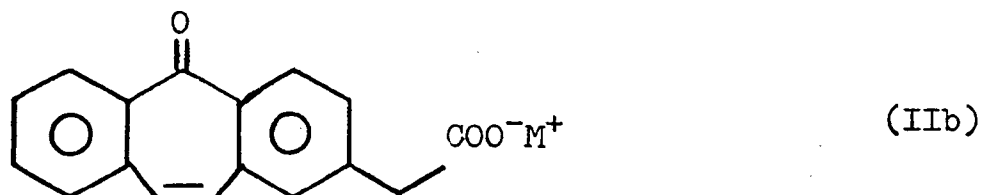
där M⁺ är en alkalimetallkatjon, behandlas med en ekvivalent av en stark alkalimetallbas och därefter med en ekvivalent av ett alkylering medel RY, där R och Y har ovan angiven betydelse, för erhållande av en syra eller salt med formeln I,

c) en fri syra med formeln



behandlas med två ekvivalenter av en stark alkalimetallbas och därefter antingen med (i) en ekvivalent av ett alkyleringsmedel RY åtföljt av en eller flera ekvivalenter av ett alkyleringsmedel R'Y eller (ii) två eller flera ekvivalenter av ett alkyleringsmedel RY, där R och Y har ovan angiven betydelse och R' är en rak eller grenad alkylgrupp med 1-20 kolatomer eller en bensylgrupp, för erhållande av en ester med formeln I, eller

d) ett salt med formeln



där M^+ är en alkalimetallkation, behandlas med en ekvivalent av en stark alkalimetallbas och därefter antingen med (i) en ekvivalent av ett alkyleringsmedel RY åtföljt av en eller flera ekvivalenter av ett alkyleringsmedel R' eller (ii) två eller flera ekvivalenter av ett alkyleringsmedel RY, där R och Y har ovan angiven betydelse och R' är en rak eller grenad alkylgrupp med 1-20 kolatomer eller en bensylgrupp, för erhållande av en ester med formeln I.

2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att den starka alkalimetallbasen är litiumdiisopropylamid.

3. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att en stark syra med formeln IIa överfördes till 2-(5H-dibenso[a,d]cyklohepten-5-on-2-yl)-propionsyra med formeln I.