



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 61310**

C (45) Patentti myönnetty 12 07 1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 267/22

(21) Patentihakemus — Patentansökning	760573
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	05.03.76
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	05.03.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	08.09.76
(44) Nähtävääksipäivä ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	07.03.75
USA(US)	556315

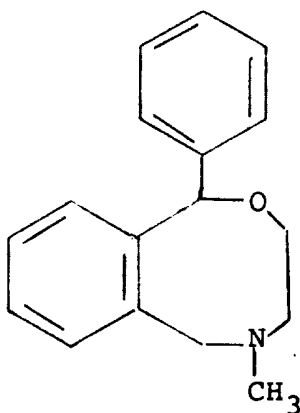
(71) Riker Laboratories, Inc., 19901 Nordhoff Street, Northridge,
California 91324, USA(US)

(72) John Wesley Eberlin, St. Paul, Minnesota, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

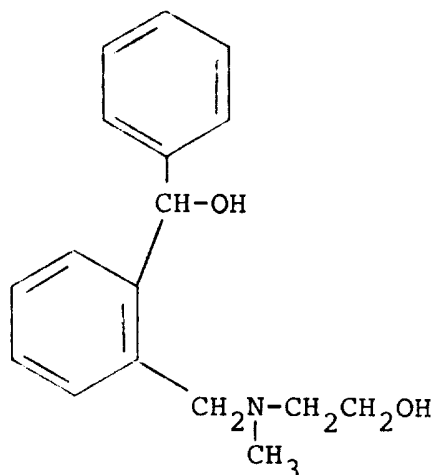
(54) Uusi menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen 5-metyyli-1-fenyyli-
1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,5-oksatsosiinin valmistamiseksi -
Nytt förfarande för framställning av såsom ett läkemedel användbar
5-metyl-1-fenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bens[f]-2,5-oxazocin

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,5-oksatsosiinin valmistamiseksi, jonka kaava on



käsittelemällä bentshydrolijohdannaista, jonka kaava on

61310



syklisoimisaineella inertissä liuottimessa.

Keksinnölle on tunnusomaista, että syklisoimisaineena käytetään vähintään ekvimolaarinen määrä vesipitoista halogeenivetyä, ja että saatu hapan reaktioseos neuraloidaan emäksellä, minkä jälkeen muodostunut vapaa 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,5-oksatsosiini eristetään ja muutetaan haluttaessa happoadditiosuolaksi. Keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen kanssa saman tyyppiset yhdisteet ovat tunnettuja esim. US-patentista 3 830 803 ja nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia fysiologisesti aktiivisina aineina.

On tunnettua valmistaa bents[f]-2,5-oksatsosiini-yhdisteitä lähtien 2-(N-hydroksietyyli-N-alempi alkyyliaiminometyyli)bentsohydroleista käyttäen syklisoimisaineina p-tolueenisulfonihappoa ja kaliumtert-butoksidia, vrt. esim. CA-patenttijulkaisu 863 349.

DE-patenttijulkaisusta 1 620 198 tunnetaan 5-metyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,5-oksatsosiinin valmistus käyttämällä sykli-sointiaineena p-tolueenisulfonihappoa, jolloin täytyy kuumentaa 105°C:een ja uuttaa dietyylieetterillä; tunnetulla menetelmällä valmistetun epäpuhtaan yhdisteen saanto on 81 % ja sen hydrokloridin saanto vieläkin alhaisempi. Keksinnön mukaisella menetelmällä sitävastoin saadaan puhdasta hydrokloridia saannon ollessa 90 % ja ylikin; keksinnön mukaisessa menetelmässä ei tarvitse käyttää yli 60°C korkeampia lämpötiloja; lisäksi edullisena sykli-sointiaineena käytetty bromivetyhappo on halvempaa kuin p-tolueenisulfonihappo; keksinnön mukaisessa menetelmässä ei tarvitse uuttaa eetterillä, joka tehdasmittakaavassa käytettynä on vaarallinen aine.

Tunnetuilla menetelmillä ei saada korkeita saantoja halutusta lopputuotteesta todennäköisesti siitä syystä, että muodostuu sivu-

tuotteita. Keksinnön mukaisessa menetelmässä saadaan hyvä saanto ilman mainittavampia määriä ei-toivottuja sivutuotteita.

Keksinnön mukaisesti käytetyn syklisoinnin mekanismi on edullisesti erilainen kuin aikaisemmin kuvatuissa menetelmissä näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Keksinnön mukaisessa menetelmässä bentshydroliyhdistettä käsitellään vesipitoisella halogeenivedyllä, minkä vaikutuksesta syklisointiin päästään korvaamalla bentshydrolin-hydroksiryhmä halogeenilla ja/tai muodostamalla karboniumioni, mitä seuraa syklisointi halutuksi 8-jäseniseksi renkaaksi. Reaktio suoritetaan vesipitoisen halogeenivedyn kanssa inertin liuottimen läsnäollessa ja hapan reaktioseos, joka sisältää syntyneen syklisoidun tuotteen, neutraloidaan emäksellä, minkä jälkeen saatu 1-fenyyli-bentsoksatsosiinijohdannainen eristetään vapaan emäksen muodossa ja muutetaan haluttaessa suolaksi.

Keksinnön mukaisesti käyttökelpoisia halogeenivetyjä ovat kloorivety, bromivety ja jodivety, mutta edullisesti bromivety, sikäli, että se johtaa erityisen korkeisiin saantoihin.

Lähtöaineena käytetty betnshydroli liuotetaan sopivaan inerttiin liuottimeen, kuten alifaattiseen hiilivetyyn, esim. n-heptaanin, n-oktaaniin ja niiden kaltaisiin, aromaattiseen hiilivetyyn, kuten bentseeniin, tolueeniin ja niiden kaltaisiin, tai edullisesti halogenoituun hiilivetyyn, kuten dikloorimetaaniin, kloroformiin ja niiden kaltaisiin. Edullisesti käytetään kloroformia tai tolueenia. Suhde liuottimen ja bentshydrolin välillä ei ole ratkaiseva, mutta edullisesti se on n. 3:1.

Myöskään reaktiolämpötila ei ole ratkaiseva kunhan vain ylläpidetään tehokas palautusjäähdytys sen varmistamiseksi, että halogeenivedyn väkevyys ylläpidetään, mutta yleensä se on n. 35-110°C. Ei ole välttämätöntä, että reaktio saatetaan tapahtumaan liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioaika ei välttämättä ole pitkä, mutta 1-10 tunnin reaktioaikoja voidaan menestyksellisesti käyttää. Reaktio edistymistä voidaan seurata tunnetuin menetelmin, kuten kromatografisesti. Reaktio lopetetaan edullisesti sen jälkeen kun kaikki lähtöaine on reagoinut. On selvää, että reaktiolämpötila vaikuttaa reaktioaikaan ja että reaktiolämpötilaa rajoittaa jonkinverran käytettävä liuotin.

Veden läsnäolo reaktioseoksessa näyttää olevan olennaista reaktion edulliselle kululle.

Suhde halogeenivedyn ja bentshydroliin välillä on myös ratkaiseva. Maksimaalisten saantojen saamiseksi lopputuotteesta vaaditaan vähintään yksi mooli halogeenivetyä moolia kohti bentshydroliin ja edullisempaa on käyttää vähintään 1,5 moolia halogeenivetyä moolia kohti bentshydroliin. Suuremmat halogeenivetyypitoisuudet vähentävät tarvetta pitkiin reaktioaikoihin ja korkeihin lämpötiloihin ja helpottavat halogeenivedyn toivotun vähimmäisväkevyyden ylläpitämistä, minkä tähden esim. 5 moolia halogeenivetyä moolia kohti bentshydroliin on eduksi.

Tuote, syklosoidun vapaan emäksen muodossa, saadaan neutraloimalla reaktioseos emäksellä, joka ei reagoi tuotteen kanssa. Yleensä käytetään tavanomaista epäorgaanista emästä, kuten natriumhydroksidia. Bentsoksatsosiini eristetään senjälkeen, edullisesti uuttamalla ja muutetaan happoadditiosuolaksi, edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, kuten hydrokloridiksi, saattamalla reagoimaan sopivan hapon kanssa. Vaihtoehtoisesti eristetään vapaa emäs liuoksessa aseotrooppisesti tislamalla esim. tolueenin kanssa veden poistamiseksi, mitä seuraa käsittely hapolla suolan muodostamiseksi. Happoadditiosuolat eristetään kiinteinä aineina.

Syklosimisvaihe tapahtuu hyvin tehokkaasti ja pääasiallisesti kvantitatiivisesti ja on ilmeistä että valmistetun lopputuotteen saantoa rajoittaa ainoastaan vaiheet, joissa 1-fenyylibentsoksatsosiini eristetään reaktioseoksesta sekä puhdistus happamien tai emäksisten reagenssien ja liuottimien poistamiseksi.

Menetelmä valaistaan lähemmin seuraavan esimerkin avulla

Esimerkki

5 l:n keittopulloon, joka on varustettu lämpömittarilla, palautusjäähdyttimellä ja sekoittimella, pannaan 677,5 g (2,5 moolia) 2-(N-(2-hydroksi)etyyli-N-metyyliaminometyyli)bentshydroliin, 1687,5 g 48 %:sta vesipitoista bromivetyä ja 2032,5 ml kloroformia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa (n. 23°C) n. 1 tunti ja kuumennetaan sen jälkeen 55-60°C:seen n. 4,5 tunnissa. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan lisätään hitaasti 800 g 50-paino-%:sta natriumhydroksidia, joka on vedellä laimennettu 20 %:seksi. Orgaaninen faasi poistetaan ja vesipitoista faasia uutetaan kaksi kertaa 500 ml:n annoksella kloroformia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan jolloin saadaan 690 g 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[$\bar{f}$]-2,3-oksatsosiinia öljyn muodossa.

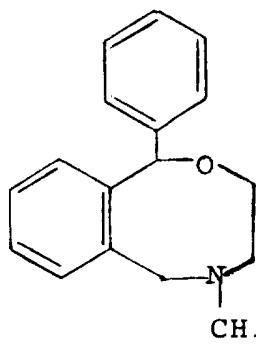
Täten saatu öljy liuotetaan 2 l:aan asetonia ja käsitellään samalla jäähdyttäen kaasumaisella kloorivedyllä kunnes kongo-punaisella havaitaan hapon reaktio. Kiinteä valkoinen tuote kootaan suodattamalla ja kuivataan sitten. Kuivatun 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,5-oksatsooni-hydrokloridin saanto on 684 g (94,5 %, laskettuna lähtöaineena käytetystä bentshydrolista), sp. 246°C. Analyysi osoittaa puhtauden olevan yli 99 %.

Eräässä toisessa syklisoimis- ja eristysvaiheiden toteutusmuodossa liuotettiin 27,1 g (0,1 moolia) 2-N-(2-hydroksi)-etyyli-N-metyyliaminometyyli-7-bentshydrolia 81 ml:aan kloroformia ja lisättiin 67,5 g 48-%:sta bromivetyhappoa sekoittaen. Reaktioseos lämmitettiin senjälkeen 55-60°C:seen n. 4,5 tunnissa. Senjälkeen reaktiosoes jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä hitaasti seos, jossa oli 40 ml 10 N natriumhydroksidi-liuosta ja 60 ml vettä. Syntynyt kaksifaasisysteemi erotetaan osikseen ja vesipitoista osaa uutetaan kerran 30 ml:lla kloroformia. Yhdistettyjä orgaanisia faaseja uutetaan kahdesti 50 ml:lla vettä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Kiinteän aineen ja liuottimen poistaminen jättää jälkeensä öljyn, joka liuotetaan 70 ml:aan asetonia, minkä jälkeen lisätään 10,5 ml väkevää (36-%:sta) kloorivetyhappoa. Kiteytymisen annetaan tapahtua 0°C:ssa 4 tunnin aikana. Tällä tavalla saatu 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[f]-2,3-oksatsosiini-hydrokloridi kootaan, uutetaan 70 ml:lla kylmää asetonia ja kuivataan tyhjössä 70°C:ssa. Suolan saanto on 26,0 g, mikä vastaa n. 90%, sp. 258-260°C.

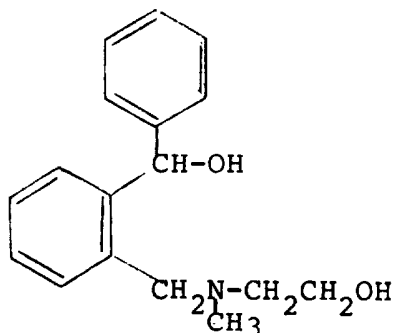
Kun edellä esitetty koe toistetaan käyttäen joko tolueenia tai dikloorietaania kloroformin asemesta saadan hydrokloridisuola joko 93,2 %:n tai 91,4 %:n saannolla. On käynyt ilmi, että reaktioseoksen jälkikäsitteily käytettäessä dikloorietaania liuottimena on jonkin verran hankalampi kuin muilla käytetyillä liuottimilla.

Patenttivaatimus

Uusi menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisen 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bents[*f*]-2,5-oksatsosiinin valmistamiseksi, jonka kaava on

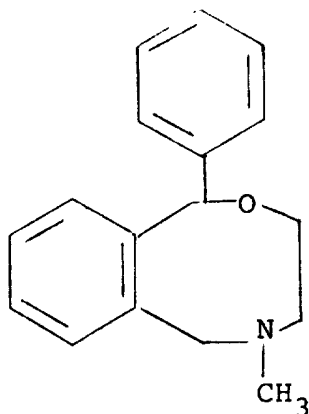


käsittelemällä bentshydrolijohdannaista, jonka kaava on

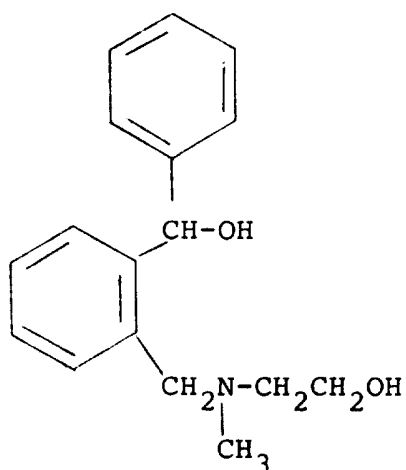


syklisoimisaineella inertissä liuottimessa, t u n n e t t u siitä, että syklisoimisaineena käytetään vähintään ekvimolaarinen määrä vesipitoista halogeenivetyä, ja että saatu hapan reaktioseos neutraloidaan emäksellä, minkä jälkeen muodostunut vapaa 5-metyyli-1-fenyyli-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bentso[*f*]-2,5-oksatsosiini eristetään ja muutetaan haluttaessa happoadditiosuolaksi.

Nytt förfarande för framställning av såsom ett läkemiddel användbar 5-metyl-1-fenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bens[f]-2,5-oxazocin med formeln



genom att behandla ett benshydrolderivat med formeln:



med ett cykliseringsmedel i ett inert lösningsmedel, k ä n n e - t e c k n a t därav, att såsom cykliseringmedel användes minst en ekvimolar mängd av ett vattenhaltigt halogenväte, och att den erhållna sura reaktionsblandningen neutraliseras med en bas, varefter den bildade 5-metyl-1-fenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-bens[f]-2,5-oxazocinen isoleras, och om så önskas överföres i ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja: -Utläggningsskrifter: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 620 198 (C 07 d 87/54).