

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751033 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751033

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.04.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.04.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.10.1975**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.04.1974 US 460891

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nadelson, J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

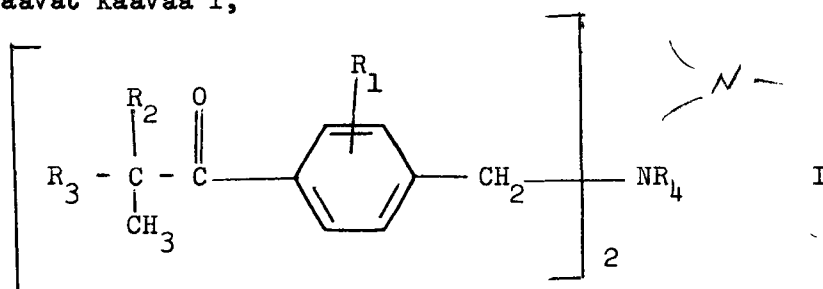
Uusia orgaanisia yhdisteitä ja niiden valmistusmenetelmä

Nya organiska föreningar och förfarande för framställning av dem

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

Uusia orgaanisia yhdisteitä ja niiden valmistusmenetelmiä - Nya organiska föreningar och förfarande för framställning av dem

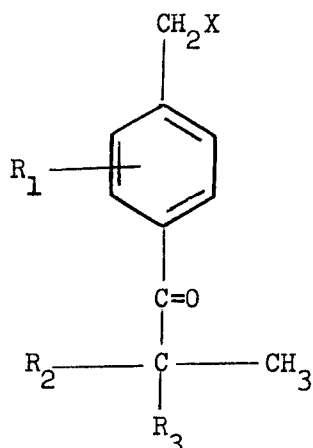
Keksintö koskee substituoituja iminodimetyleeni-di-tert.-alkyylifenoⁿ~~le~~leja, jotka vastaavat kaavaa I,



jossa R_1 vastaa vetyä, fluoria, klooria tai suoraketjuista alkoksiryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, R_2 ja R_3 ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät kumpikin alkyyli ryhmää, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, ja R_4 vastaa alkyyli ryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, sekä näiden valmistusmenetelmiä.

Kaavaa I vastaavat yhdisteet voidaan muuttaa suoloikseen ja päinvastoin.

Kaavaa I vastaavia yhdisteitä saadaan keksinnön mukaisesti antamalla yhdisteiden, jotka vastaavat kaavaa II,



II

jossa R_1 :llä, R_2 :lla ja R_3 :lla on edellä mainittu merkitys ja X vastaa klooria tai bromia, reagoida yhdisteiden kanssa, jotka vastaavat kaavaa III,



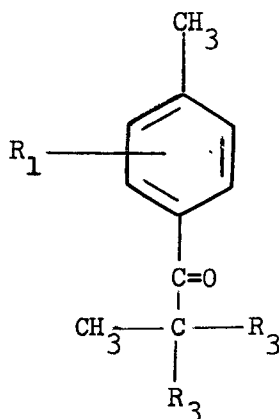
III

jossa R_4 :llä on edellä mainittu merkitys.

Kaavaa II vastaavien yhdisteiden reaktio kaavaa III vastaavien yhdisteiden kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisimmin neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. halogenoidussa hiilivedyissä, kuten metyleenidikloridissa tai kloroformissa, eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä, tai aromaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai tolueenissa. Lähinnä reaktio tapahtuu kuitenkin bentseenissä. Reaktio voi tapahtua lämpötilojen ollessa välillä 25-150°C, erityisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa, jolloin tarkoituksenmukainen reaktioaika on 10-48 tuntia, erityisesti 20-26 tuntia. Reaktiossa voidaan muodostaa myös imino-sivutuotetta kondensoimalla kaavaa III vastaavaa amiinia kaavaa II vastaavan yhdisteen karbonyyliryhmän kanssa. Tässä tapauksessa halutut kaavaa I vastaavat yhdisteet on eristettävä tunnetulla tavalla.

Edellä esitetyllä menetelmällä saatavat kaavaa I vastaavat yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tunnetulla tavalla.

Edellä mainitussa menetelmässä lähtöyhdisteinä käytettäviä kaavaa II vastaavia yhdisteitä voidaan muodostaa klooraamalla tai bromaamalla yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa IV,



IV

jossa R_1 :llä, R_2 :lla ja R_3 :lla on edellä mainittu merkitys, klooraus- tai bromaus-aineiden avulla neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, jolloin vapaat radikaalit käynnistävät reaktion.

Edellä mainitussa kloorauksessa tai bromauksessa klooraus- tai bromaus-aineina voidaan käyttää erityisesti klooria, bromia, N-kloori- tai N-bromiftaaliimidiä, N-kloori- tai N-bromiasetamidia ja N-kloori- tai N-bromimeripihkahappoimidiä, jolloin viimeksi mainittu pidetään suositeltavana. Reaktiot tapahtuvat joko kemiallisten vapaiden radikaalien, kuten orgaanisten peroksidien, erityisesti bentsoyyliperoksidin läsnäollessa, tai reaktio voidaan saada tapahtumaan myös säteilyttämällä ultraviolettivalolla. Reaktiossa käytettäviksi soveltuvia liuottimia ovat esim. aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, ja lähinnä halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai tetrakloorimetaani. Reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisimmin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa 12-48 tunnin kuluessa, erityisesti 18-25 tunnin aikana. Eräissä tapauksissa saadaan mono- ja dihalogenoituneiden yhdisteiden seosta. Tässä tapauksessa monohalogenoituneet yhdisteet on, haluttaessa, eristettävä ja puhdistettava tunnetulla tavalla. Lisäksi kaavaa IV vastaavissa yhdisteissä, joissa R_1 vastaa alkyyliä, erityisesti kuitenkin metyyliä, tämä ryhmä voidaan halogenoida, etenkin jos tämä ryhmä on orto-asemassa metyyliiryhmään nähden. Tässä tapauksessa saadaan tuoteseosta, josta halutut kaavaa II vastaavat yhdisteet on eristettävä.

Saadut kaavaa II vastaavat yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tunnetulla tavalla.

Edellä mainitussa menetelmässä lähtöyhdisteinä käytettävät kaavoja III ja IV vastaavat yhdisteet ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla saatavissa olevista lähtöyhdisteistä.

Kaavaa I vastaavilla yhdisteillä on tavattoman edullinen farmakodynaaminen vaikutus. Erityisesti kaavaa I vastaavilla yhdisteillä on verenrasvapeiliä alentava vaikutus, ja sen vuoksi niitä voidaan käyttää verenrasvapeilin alentamiseen.

Näiden yhdisteiden päivittäinen annosmäärä on 300-2000 mg, joka tarkoituksenmukaisuussyistä annetaan 2-4 kertaa päivässä jaettuna 75-1000 mg:n annoksiksi, tai hidasteannoksena.

Kaavaa I vastaavat yhdisteet voidaan sekoittaa tavanomaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien laimentimien tai kantaja-aineiden ja mahdollisesti muiden lisäaineiden joukkoon ja antaa kapselien muodossa.

Kaavaa I vastaavia yhdisteitä voidaan antaa myös farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloinaan, joilla on sama vaikutusaste kuin vapailla emäksillä, jolloin suolojen muodostamiseen soveltuvat erityisesti kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, meripihkahappo, bentsoehappo ja maleiinihappo.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisten koostumusta, joka on tunnettu siitä, että se sisältää tietyn määrän kaavaa I vastaavia yhdisteitä vapaina emäksinä tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantaja-aineen kanssa.

Ensisijaisia kaavaa I vastaavia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R_2 ja R_3 kumpikin vastaavat metyyliä. Erityisen suositeltavia ovat kuitenkin kaavaa I vastaavat yhdisteet, joissa R_4 merkitsee metyyliä. Muita niinkään tärkeitä kaavaa I vastaavia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa molemmat R_1 :t ovat samoja ja merkitsevät kummatkin vetyä tai klooria.

Erityisen suositeltava yhdiste on seuraavan esimerkin 1 yhdiste.

Esimerkki 1: 4",4"-metyyli-iminodimetyleenidipivalofenoni

a) α -bromi-p-pivaloyylitolueeni

Suspensioon, jossa on 28,5 g magnesiumlastuja 150 ml:ssa tetrahydrofuraa, ja joka on typpi-atmosfäärin suojaamana, lisätään 10 ml 4-bromitolueeni-liuoksen lisäämisen alkaessa reaktio käynnistyy ja jällelle jäänyt osa bromitolueeniliuoksesta lisätään tiputtamalla sellaisella nopeudella, että seos pysyy lievästi kiehuvana. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kiehutetaan vielä 1 1/2 tuntia. Näin saatu Grignard-liuos lisätään tiputtamalla kylmään liuokseen, jossa on 128 g pivaloyylikloridia 500 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen lämpötila pysyy välillä 0 - -5°C . Lisäyksen päätyttyä saatua liuosta sekoitetaan 1 1/2 tuntia 0°C :ssa ja sen jälkeen 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos jäädytetään 0°C :seen ja hydrolysoidaan lisäämällä 100 ml 2n suolahappoa. Muodostuneet kerrokset eroitetaan ja orgaaniseen faasiin lisätään 200 ml eetteriä. Sen jälkeen orgaaninen faasi pestään 100 ml:lla 2n kloorivetyhappoa, 100 ml:lla 10 %:sta natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Sen jälkeen kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja liuotin poistetaan vakuuissa. Tällöin saadaan p-pivaloyylitolueenia, jonka kp. on $80-84^{\circ}\text{C}/0,7 \text{ mm Hg}$, $n_D^{21} = 1,5108$.

Seosta, jossa on 156,3 g edellä saatua p-pivaloyylitolueenia, 157,8 g N-bromimeripihkahappomidiä, 4 g bentsoyyliperoksidia ja 150 ml tetrakloorimetania, lämmitetään 18 tuntia kiehua. Sen jälkeen jäädytetään, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan pois. Jällelle jäävä öljy tislataan vakuuissa, jolloin otetaan

talteen fraktio, jonka kiehumaväli on 124-132°C/0,7 mm Hg. Tämä on α -bromi-p-pivaloyylitolueenia, $n_D^{22} = 1,5546$ (levykromatograafinen määrittäminen: 96 % monobromi-yhdistettä, 4 % dibromi-yhdistettä).

b) 4'',4'''-metyyli-iminodimetyyleeni-dipivalofenoni

Seos, jossa on 300 ml bentseeniä ja vedetöntä metyyliamiinia lisätään tiputtamalla liuokseen, jossa on 6 g α -bromi-p-pivaloyylitolueenia 600 ml:ssa bentseeniä, jona aikana liuoksen läpi johdetaan vedetöntä kaasumaista metyyliamiinia. Lisäyksen päätyttyä jatketaan metyyliamiinin johtamista astiaan ja seosta kiehutetaan 6 tuntia. Sen jälkeen metyyliamiini-virtaus keskeytetään ja seosta kiehutetaan edelleen 18 tuntia. Sen jälkeen jäähdytetään jäissä, ja liuotin haihdutetaan pois vakuuissa. Jäljelle jäävää jäännöstä käsitellään veden ja dietyylieetterin kanssa, ja muodostuneet kerrokset eroitetaan. Vesikerros uutetaan dietyylieetterillä. Yhdistetyt dietyylieetteri-kerrokset pestään 2n suolahapolla kaksi kertaa. Hapan uute jäähdytetään ja tehdään alkaliseksi lisäämällä kiinteätä natriumhydroksidia. Sen jälkeen uutetaan eetterillä, eetteriuute pestään vedellä ja kyllästetyllä keittosuola-liuoksella, kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan etanoliin ja liuoksen läpi johdetaan vedetöntä kloorivetykaasua. Saatu seos jäähdytetään jäissä ja muodostuneet kiteet suodatetaan erilleen ja pestään kylmällä etanolilla. Tällöin saadaan 4'',4'''-metyyli-iminodimetyyleeni-dipivalofenoni-hydrokloridia, jonka sp. on 238-239°C.

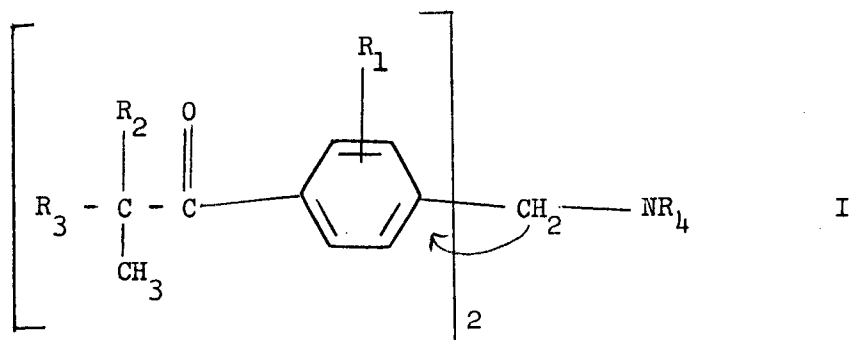
Esimerkki 2:

Käyttämällä esimerkissä 1 selostettua menetelmää ja sopivia lähtöaineita suunnilleen ekvivalenttiosuuksin saadaan seuraavia kaavaa I vastaavia yhdisteitä:

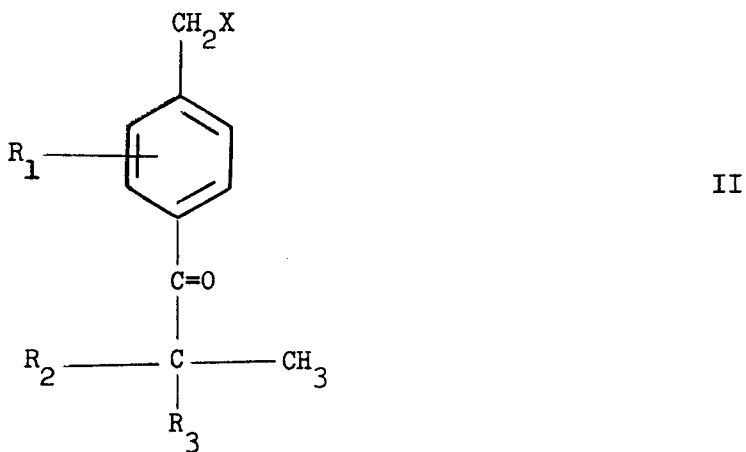
- 4'',4'''-etyyli-iminodimetyyleeni-dipivalofenonia, jonka sp. on 106-108°C,
- 3'',3'''-dikloori-4'',4'''-metyyli-iminodimetyyleeni-dipivalofenonia,
- 3'',3'''-dimetoksi-4'',4'''-metyyli-imino-dimetyyleeni-dipivalofenonia ja
- 3'',3'''-difluori-4'',4'''-metyyli-iminodimetyyleeni-dipivalofenonia, jonka sp. on 205-206°C.

Patenttivaatimus.

Menetelmä substituoitujen iminodimetyleen-di-tert.-alkyyliifenonien valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa I,



jossa R_1 vastaa vetyä, fluoria, klooria tai suoraketjuista alkoksiryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, R_2 ja R_3 ovat samoja tai erilaisia ja vastaavat kumpikin alkyyliiryhmää, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, ja R_4 vastaa alkyyliiryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden, jotka vastaavat kaavaa II,



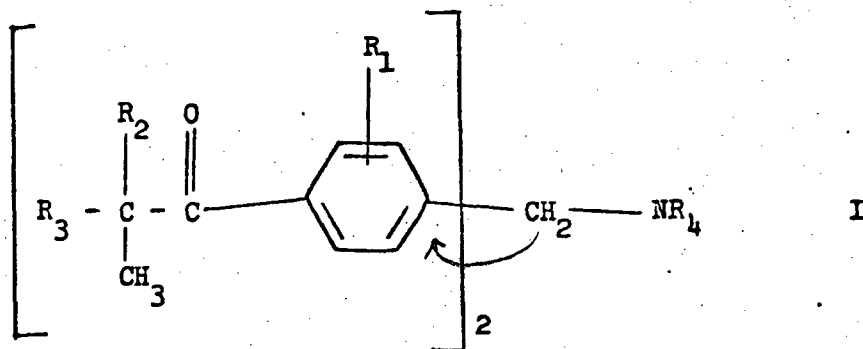
jossa R_1 :llä, R_2 :lla ja R_3 :lla on edellä mainittu merkitys, ja X vastaa klooria tai bromia, annetaan reagoida yhdisteiden kanssa, jotka vastaavat kaavaa III,



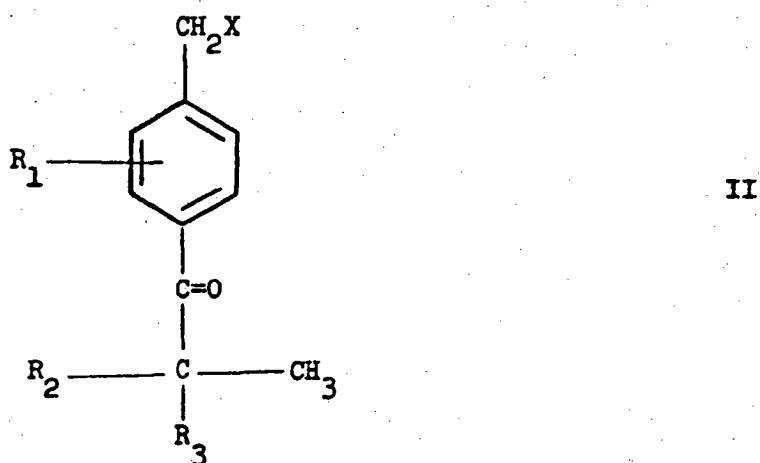
jossa R_4 :llä on edellä mainittu merkitys.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av substituerade iminodimetylen-di-tert.-alkylfenoner med formeln I



vari R_1 står för väte, fluor, klor eller en rakkedjad alkoxygrupp med 1-4 kolatomer, R_2 och R_3 är lika eller olika och betyder vardera en alkylgrupp med 1 eller 2 kolatomer, och R_4 står för en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln II



vari R_1 , R_2 och R_3 har ovannämnda betydelse, och X står för klor eller brom, med föreningar med formeln III



vari R_4 har ovan angivna betydelse.