



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
C UTLÄGGNINGSSKRIFT 63569

Patentti myönnetty 11 07 1983

(45) Patent meddelat

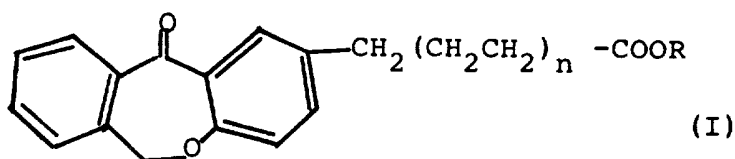
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 313/12

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	762154
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.07.76
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	28.07.76
(41) Tulut julkiseksi — Blivt offentlig	31.01.77
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.07.75

USA(US) 600210

- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt (Main) 80, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Arthur Raymond McFadden, East Brunswick, New Jersey, Daniel Eugene Aultz, Middlesex, New Jersey, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä farmaseuttisesti käytettävien 6,11-dihydro-11-oksodibents- $\overline{b,e}$ oksepiinialkyylkarboksyylihappojen ja niiden estereiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara 6,11-dihydro-11-oxodibenz $\overline{b,e}$ oxepinalkyylkarboxylsyror och deras estrar

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisesti käytettävien kaavan I mukaisten 6,11-dihydro-11-oksodibents $\overline{b,e}$ oksepiinialkyylkarboksyylihappojen, niiden estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on vety tai alempi alkyyli, ja n on kokonaisluku 1, 2 tai 3. Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on havaittu olevan tulehduksia ehkäisevä vaikutus ja lisäksi kivun tunnetta poistava vaikutus.

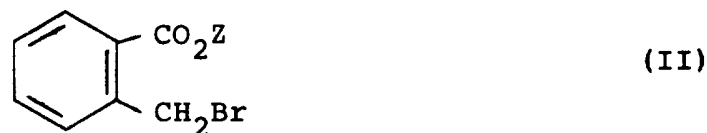
Kaavan I mukaisia yhdisteitä ei ole aikaisemmin kuvattu kirjallisuudessa. 6,11-dihydro-11-oksodibents $\overline{b,e}$ oksepiinietikkahappoja, joilla on tulehduksia ehkäisevä vaikutus, on kuvattu US-patentti-

hakemuksessa 459 774. Kuitenkaan 3-(6,11-dihydro-11-oksodibents-
[b,e]oksepin-2-yyli)propionihapolla, joka on mainittu edellä maini-
tussa US-patenttihakemuksessa, ei ole osoittautunut olevan tuleh-
duksia ehkäisevää eikä analgeettista vaikutusta. Sen vuoksi on
odottamatonta, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä, päin-
vastoin kuin propionihappo-analogeilla, on tällainen vaikutus.

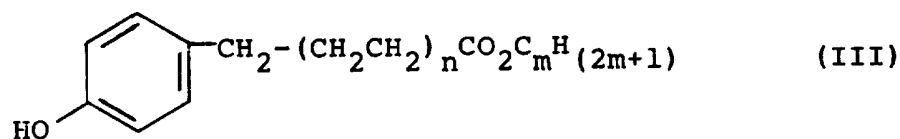
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan jollakin
alla kuvatuista menetelmä vaihtoehdoista n:n ja R:n ollessa edellä
määriteltyjä.

Menetelmävaihtoehto a

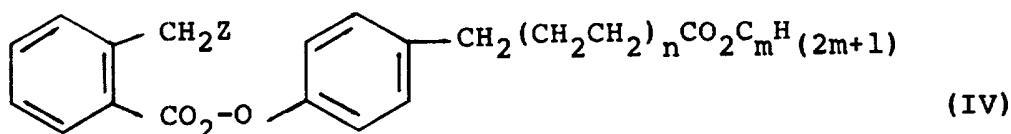
Vaihe 1. Alkyyliesterin, jolla on kaava



jossa Z on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, annetaan reagoida
hydroksifenyylialkyylikarboksyylihapon alkyyliesterin kanssa, jolla
on kaava

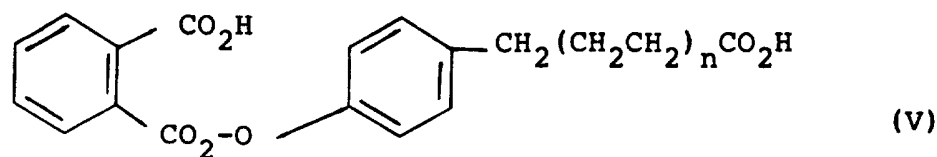


jossa m on kokonaisluku 1-5; sopivan liuottimen, kuten asetonin,
butanonin, etanolin tai dimetyyliformamidin ja happoa sitovan ai-
neen, kuten kaliumkarbonaatin tai natriumetylaatin läsnäollessa
reaktion initiaattorin, natriumjodidin läsnäollessa, tai ilman
sitä, 0-120°C:n lämpötilassa ja 5 minuutin - 20 tunnin ajan, jol-
loin saadaan kaavan



mukainen substituoitu karboksi-bentsyylioksifenyylialkyylikarbok-
syylidiesteri.

Vaihe 2. Diesteri IV saippuoidaan, jolloin saadaan dikarboksyyli-
happo, jonka kaava on



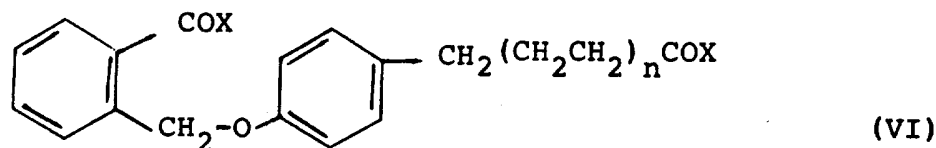
edullisesti käyttämällä emästä, kuten natrium- tai kaliumhydroksidia liuottimessa, kuten etanoli/vesi-seoksessa 15 minuutin - 24 tunnin ajan huoneen lämpötilan ja 125°C:n välillä olevassa lämpötilassa.

Vaihe 3. Dikarboksyylihappo V syklistoidaan käsittelemällä sitä dehydratoivalla aineella, kuten polyfosforihapolla, etanoli-fosforipentoksidi-seoksella, rikkihapolla tai fosforipentakloridilla ilman liuotinta tai liuottimen, kuten tetrametyleenisulfonin tai etikkahapon kanssa 50-125°C:n lämpötilassa 15 minuutin - 12 tunnin ajan, jolloin saadan keksinnön mukaista yhdistettä, jossa R on vety.

Lähtöainetta, hydroksifenyylialkyylkarboksyylialkyyliesteriä, jolla on kaava III, jossa m on kokonaisluku 1-5, valmistetaan alan tunnetuin menetelmin. Suositeltava menettely on antaa ω-(hydroksifenyylí)alkyylikarboksyylihapon reagoida alkoholin kanssa hapon, kuten rikkihapon, suolahapon, tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, lämpötilan ollessa 50°C:n ja alkoholin kiehumispisteen välillä, 15 minuutin - 20 tunnin ajan.

Menetelmävaihtoehto b

Vaihe 1. Menetelmävaihtoehtoon a vaiheesta 2 saatua dikarboksyylihappoa käsitellään riittävän määrän kanssa esim. tionyylihalogenidia tai fosforipentahalogenidia liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa 15 minuutin - 4 tunnin ajan, jolloin muodostuu di-happohalogenidia, jolla on kaava



jossa X on kloori, bromi tai fluori.

Vaihe 2. Di-happohalogenidi VI syklisoidaan joko tavallisissa tai modifioiduissa Friedel-Crafts-olosuhteissa ja sen jälkeen hydrolysoidaan, jolloin saadaan keksinnön mukaista yhdistettä, jossa R on vety. Modifioiduilla Friedel-Crafts-olosuhteilla tarkoitetaan termistä syklisointia, joka suoritetaan lämmittämällä di-happohalogenidia 10 minuutin - 24 tunnin ajan 80-125°C:n lämpötilassa.

Lisäreaktio

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on vety ja joka on valmistettu joko menetelmävaihtoehdon a tai b mukaan, esteröidään, jolloin saadaan vastaavaa esteriä, jossa R on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli. Edullisesti ω -(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)-alkyylikarboksyylihapon annetaan reagoida alkoholin kanssa hapon, kuten rikkihapon, suolahapon tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa 50°C:n ja alkoholin kiehumispisteen välillä olevassa lämpötilassa 15 minuutin - 20 tunnin ajan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia tulehduksia ehkäiseviä aineita johtuen niiden kyvystä pysäyttää tulehdus imettävissä annosten ollessa 0,1-100 mg kehon painoa kiloa kohden.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös analgeettisina aineina johtuen niiden kyvystä lievittää kivuntunnetta imettävissä annosten ollessa 0,5-50 mg kehon painon kiloa kohden.

Seuraavasta taulukosta ilmenevät kaavan I mukaisten yhdisteiden anti-inflammatoriset ominaisuudet. Kokeessa on tutkittu karrageenilla aikaansaattua käpälän turpoamista rotilla (carrageenan paw edema test).

Tutkittu yhdiste (Kaava I)

Esimerkki			ED ₅₀ (mg/kg) tai
n:o	n	R	% Inhibointi
1 B	1	H	10,1
3 B	2	H	18,2
4 B	3	H	11,7
2	1	CH ₃	31,7%

Oli erittäin yllättävää, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka sisältävät suhteellisen pitkän sivuketjun verrattuna BE-patenttijulkaisusta 818 055 ja US-patenttihakemuksesta 459 774 tunnettuihin yhdisteisiin, on näin tehokas anti-inflammatorinen aktiivisuus.

Suoritettiin myös terapeuttisia vertailukokeita käyttäen esillä olevan hakemuksen esimerkin 1 mukaista yhdistettä (4-(6,11-dihydro-11-oksodibents/b,e/oksepin-2-yyli)voihappo) sekä vertailukohteina US-patenttihakemuksesta 459 774 tunnettua 6,11-dihydro-11-oksodibents/b,e/oksepiini-etikkahappoa. Kokeena käytettiin karrageenilla aiheutettua rotan käpälän turpoamiskoetta. Tulokset olivat seuraavat:

	<u>Anti-inflammatorinen aktiivisuus</u> (ED ₅₀ mg/kg, suun kautta)
6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepiini-etikkahappo	6,4
4-(6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepin-2-yyli)voihappo	10,1

Samoilte yhdisteille määritettiin myös niiden ruoansulatuskanavaa ärsyttävä vaikutus sekä terapeuttinen indeksi. Tulokset olivat seuraavat:

	<u>Ruoansulatuskanavaa ärsyttävä</u> <u>aktiivisuus</u> (ED ₅₀ mg/kg, suun kautta)
6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepiini-etikkahappo	106,6
4-(6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepin-2-yyli)voihappo	217,7
	<u>Terapeuttinen indeksi</u>
6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepiini-etikkahappo	16,7
4-(6,11-dihydro-11-oksodibents- / <u>b,e</u> /oksepin-2-yyli)voihappo	21,6

Tuloksista havaitaan, että tutkitulla esillä olevan hakemuksen mukaisella yhdisteellä ja kyseisestä US-patenttihakemuksesta tunnetulla vertailuyhdisteellä anti-inflammatorinen aktiivisuus on suurin piirtein samaa suuruusluokkaa. Esillä olevan hakemuksen mukainen yhdiste ärsyttää ruoansulatuskanavaa kuitenkin olennaisesti vähemmän kuin vertailuyhdiste, joten sen terapeuttinen indeksi on suurempi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa potilaalle mitä tahansa tavanomaista tietä, kuten suun kautta, lihas-, laskimo- ja ihonalaisruiskeena tai vatsaontelon sisäisesti, edullisesti suun kautta. Suun kautta tapahtuvaa lääkkeen antoa varten tämän keksinnön mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan sekoittaa tavaomaisten täyteaineiden joukkoon ja käyttää tablettien, lääkenappien, kapsleiden, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, vohvelien, purukumin ja vastaavien valmisteiden muodossa.

Parenteraaliseen terapeuttiseen antoon tarkoitettuina kaavan I mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan sekoittaa liuokseen tai suspensioon.

Fysiologisesti hyväksyttäviin emäksiin, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja valmistettaessa, sisältyvät epäorgaaniset emäkset, kuten emäkset, joissa kationina on natrium, kalium tai kalsium, samoin kuin erilaiset orgaaniset emäkset, kuten etanoliamiini, dietanoliamiini ja dimetyylietanoliamiini.

Keksintöä valaistaa seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

A. Seosta, jossa on 28,8 g etyyli-4-(4-hydroksifenyyli)-butyraattia 33,6 g etyyli- α -bromi-2-toluuaattia, 81,7 g kaliumkarbonaattia, 580 ml 2-butanonia ja 1,8 g natriumjodidia keitetään 17 tuntia. Reaktioseos jäädytetään, suodatetaan, pestään eetterillä, liuotin poistetaan vakuuissa ja saatu keltainen öljy liuotetaan eetteriin. Eetteriliuos pestään peräkkäin vedellä, 5-%:lla natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä, kuivataan, suodatetaan ja eetteri poistetaan vakuuissa, jolloin jäljelle jää vaaleankeltaista öljyä. Öljy liuotetaan kaliumhydroksidin, etanolin ja veden seokseen, ja liuosta keitetään 17 tuntia. Liuos jäädytetään, liuotin poistetaan vakuuissa ja saatu ruskea, puolikiinteä aine liuotetaan veteen ja uutetaan eetterillä. Öljy, joka on muodostunut säädettäessä vesikerroksen pH arvoon 2 väkevällä suolahapolla, muuttuu kiinteäksi seoksen ollessa paikoillaan. Kiinteä aine otetaan talteen suodattamalla, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen asetonitrilistä, jolloin saadaan vaalean parkinvärisenä kiinteänä aineena, sp. 149-150°C, 4-[4-(2-karboksibentsyylioksi)-fenyyli]-vaihappoa.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle C ₁₈ H ₁₈ O ₅ :	68,77 % C;	5,77 % H.
Saatu:	68,52 % C;	5,69 % H.

riilistä, jolloin saadaan valkeina kiteinä, sp. 138-140°C, 6-[4-(2-karboksibentsyyliokso)fenyyli]kapronihappoa.

Analyysi;

Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{22}O_5$: 70,16 % C; 6,48 % H.

Saatu: 70,22 % C; 6,57 % H.

B. 8,8 g fosforipentakloridia lisätään jäissä jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 7,0 g (6-[4-(2-karboksibentsyylioksi)fenyyli]kapronihappoa 80 ml:ssa bentseeniä. Kaiken fosforipentakloridin liuettua jäähaude poistetaan ja saatua kellertävää liuosta sekoitetaan 4 tuntia ja bentseeni poistetaan vakuudessa 80°C:ssa, jolloin jäljelle jää kullanuskeata öljyä (6-[4-(2-karboksibentsyylioksi)fenyyli]kapronihapon dihapokloridi). Öljy liuotetaan 80 ml:aan metyleenikloridia, liuos jäähdytetään ja lisätään 10,9 g stannikloridia, jonka seurauksena muodostuu tumma liuos, jota sekoitetaan 72 tuntia huoneen lämpötilassa; hydrolysoidaan 80 ml:lla 1-n suolahappoa ja sekoitetaan vielä 36 tuntia. Seos erotetaan ja orgaaninen faasi konsentroidana, jolloin jäljelle jää hartsia, joka trituroidaan kloroformilla, kuivataan ja konsentroidaan, jolloin saadaan kiinteätä ainetta. Kiinteä aine kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jolloin saadaan lähes valkeana tuotteena, sp. 98-100°C, 6-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli kapronihappoa.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{22}O_4$: 74,05 % C; 6,22 % H.

Saatu: 73,85 % C; 6,29 % H.

Esimerkki 4

A. Etyyli-8-(4-hydroksifenyyli)-kaprylaatti-näytettä, jota on valmistettu menetelmävaihtoehdon a mukaisesti, käsitellään esimerkissä 3 A selostetun suoritusmuodon mukaisesti, jolloin saadaan värittöminä kiteinä, sp. 116-118°C, 8-[4-(2-karboksibentsyylioksi)fenyyli]kapryylihappoa.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{26}O_5$: 71,32 % C; 7,07 % H.

Saatu: 71,26 % C; 7,14 % H.

B. 3,4 g polyfosforihappoa lisätään typen suojaamana suspensioon, jossa on 1,0 g 8-[4-(2-karboksibentsyylioksi)fenyyli]kapryylihappoa 2,63 ml:ssa jääetikahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 100°C:ssa 4 tuntia, sen jälkeen laimennetaan vedellä ja annetaan jäähtyä sekä suodatetaan. Suodatinkakku liuotetaan kloroformiin, suodos uutetaan kloroformilla ja kloroformiliuokset yhdistetään,

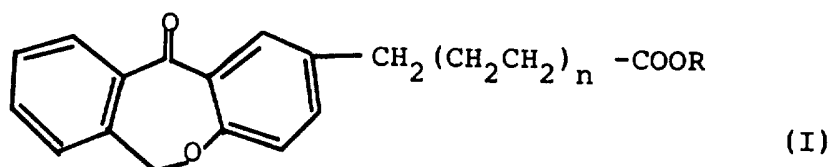
pestään vedellä, kuivataan ja kloroformi poistetaan, jolloin jäljelle jää kiinteätä ainetta, joka kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jolloin saadaan kiinteänä aineena, sp. 68-70°C, 8-(6,11-dihydro-11-oksodibents[*b,e*]-oksepin-2-yyli)kapryylihappoa.

Analyysi:

Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}O_4$:	74,97 % C;	6,86 % H.
Saatu:	74,67 % C;	7,03 % H.

Patenttivaatimus

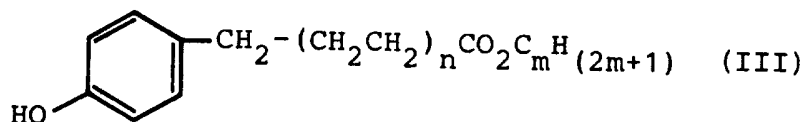
Menetelmä terapeutisesti käytettävien kaavan (I) mukaisen 6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepinalkyylikarboksyylihappojen, niiden estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



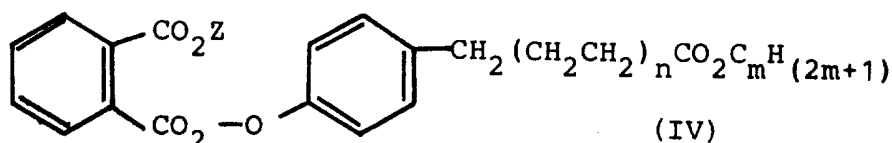
jossa kaavassa R on vety tai alempi alkyyli, ja n on kokonaisluku 1,2 tai 3, tunnettu siitä, että a) (1) alkyylesterin, jonka kaava on



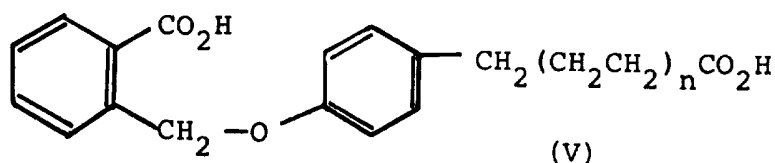
jossa Z on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, annetaan reagoida hydroksifynyylialkyylikarboksyylihapon alkyylesterin kanssa, jonka kaava on



jossa n on edellä määritelty ja m on kokonaisluku 1-5, jolloin saadaan diesteri, jonka kaava on

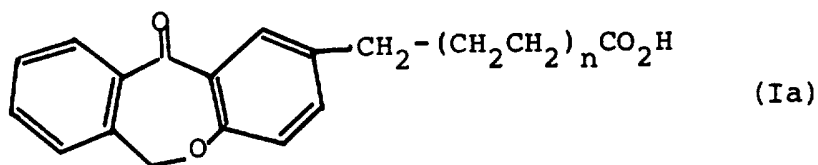


(2) saatu diesteri saippuoidaan, jolloin saadaan dikarboksyylihappo, jonka kaava on



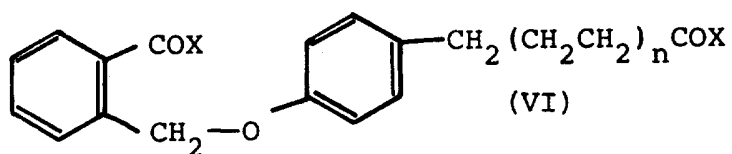
ja

(3) syklisoidaan saatu dikarboksyylihappo, jolloin saadaan vastaava ω-(6,11-dihydro-11-oksodibents[b,e]oksepin-2-yyli)alkyylikarboksyylihappo, jolla on kaava

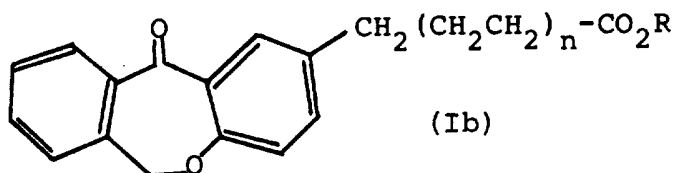


tai

b) menetelmävaihtoehdon a) kohdasta (2) saatua dikarboksyylihappoa käsitellään halogenointiaineella, jolloin saadaan dihapphalogenidi, jolla on kaava



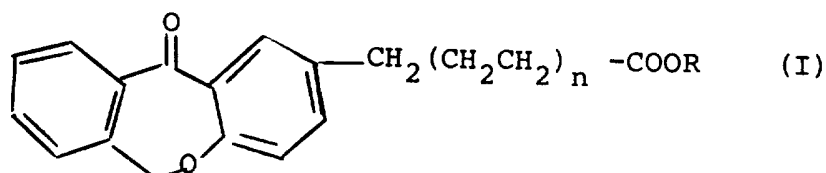
jossa X on kloori, bromi tai jodi, ja näin saatu dihapphalogenidi syklisoidaan ja hydrolysoidaan, jolloin saadaan vastaava ω -(6,11-dihydro-11-oksodibents**[b,e]**oksepin-2-yyli)-alkyylikarboksyylihappo ja menetelmävaihtoehdosta a) tai b) saatu ω -(6,11-dihydro-11-oksodibents**[b,e]**oksepin-2-yyli)-alkyylikarboksyylihappo mahdollisesti esteröidään, jolloin saadaan ω -(6,11-dihydro-11-oksodibents**[b,e]**oksepin-2-yyli)-alkyylikarboksyylihapon esteri, jonka kaava on



jossa R on alempi alkyyli.

Patentkrav:

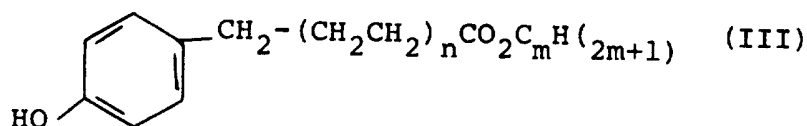
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6,11-dihydro-11-oxodibens[*b,e*]oxepinalkylkarboxylsyror, med formeln I, estrar och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



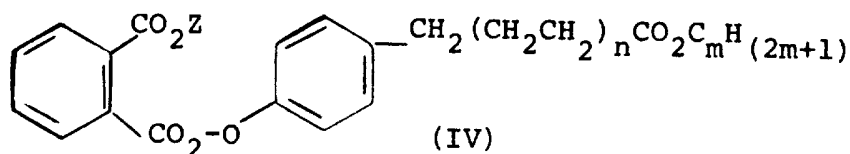
i vilken formeln R är väte eller lägre alkyl, och n är ett heltal 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att (a) (1) en alkyl-ester med formeln



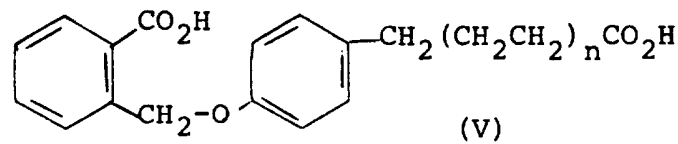
vari Z är alkyl med 1-4 kolatomer, omsätts med en alkylester av hydroxifenylalkylkarboxylsyra med formeln



vari n har definierats ovan och m är ett heltal mellan 1-5, för erhållande av en diester med formeln

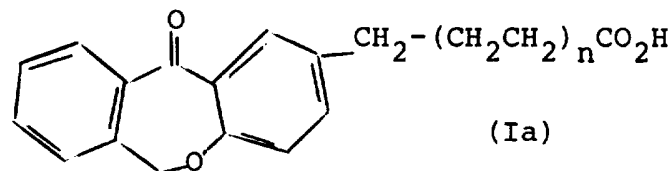


(2) den erhållna estern förtvälas för erhållande av en dikarboxylsyra med formeln



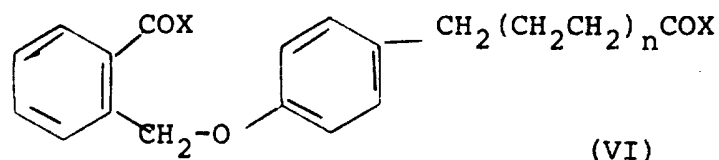
och

(3) den erhållna dikarboxylsyran cykliseras för erhållande av motsvarande \mathcal{W} -(6,11-dihydro-11-oxodibens[\underline{b} , \underline{e}]oxepin-2-yl)alkylkarboxylsyra med formeln

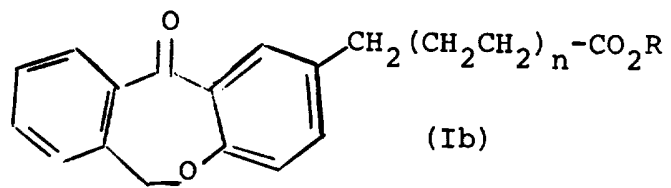


eller

b) den i punkt (2) av förfarandalternativet a) erhållna dikarboxylsyran behandlas med ett halogeneringsmedel för erhållande av en disyrahalogenid med formeln



vari X är klor, brom eller jod, och den så erhållna disyrahalogeniden cykliseras och hydrolyseras för erhållande av motsvarande \mathcal{W} -(6,11-dihydro-11-oxodibens[\underline{b} , \underline{e}]oxepin-2-yl)-alkylkarboxylsyra och den i förfarandalternativet a) eller b) erhållna \mathcal{W} -(6,11-dihydro-11-oxodibens[\underline{b} , \underline{e}]oxepin-2-yl)alkylkarboxylsyran eventuellt esterifieras för erhållande av \mathcal{W} -(6,11-dihydro-11-oxodibens[\underline{b} , \underline{e}]oxepin-2-yl)alkylkarboxylsyraester med formeln



vari R är lägre alkyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—