

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800410 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800410

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D495/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.02.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.02.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

13.02.1979 US 011,943

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lee, Thomas Bing Kin, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

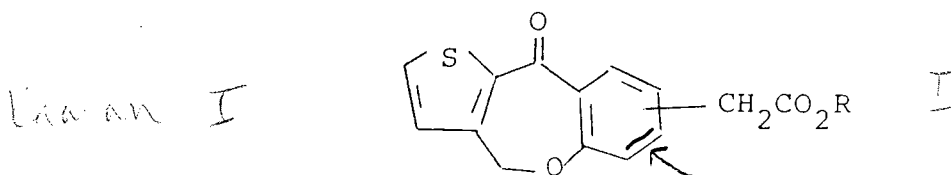
Menetelmä alempi alkyyli 4,10-dihydro-10-okso-10-tieno /3,2-c/ -II/- bentsoksepiini-8-asetatin valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av lägre alkyl 4,10-dihydro-10-oxotieno /3,2-c/ -II/- bensoxepin-8-acetat.

Hoechst Aktiengesellschaft; D-6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

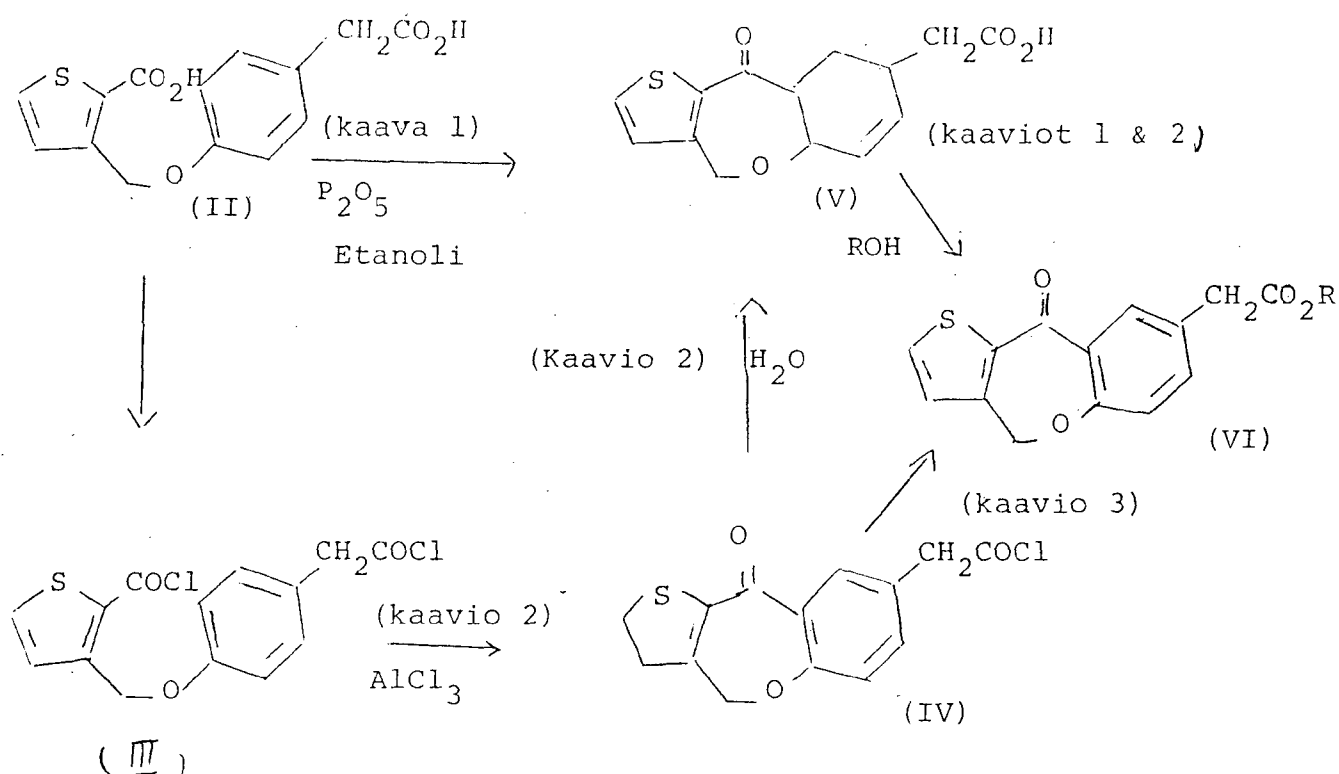
Menetelmä alempi alkyyli-4,10-dihydro-10-okсотieno [3,2-c] [1]-bentsoksepiini-8-asetaatin valmistamiseksi - Förfarande för främställning av lägre alkyl-4,10-dihydro-10-oxotieno[3,3-c] [1]-bensoxepin-8-acetat

Tämä keksintö käsittelee menetelmää alempi alkyyli-4,10-dihydro-10-okсотieno[3,2-c] [1]-bentsoksepiini-8-asetaatin syntetisoimiseksi.



mukaiset yhdisteet, joissa R on vetyatomi tai alempi alkyyyliryhmä, on esittänyt ja patentoinut McFadden U.S.patentissa 4,025,640, jätetty 26.elokuuta, 1975, tulehduksia ehkäisevästi ja anelgeettisesti tehokkaina aineina. Yhdisteet on myös esittänyt ja patentoinut japanilainen patenttijulkaisu Takawa et. al. No 61607/1975, jätetty 23. toukokuuta, 1975 ja julkaistu 26. marraskuuta, 1976. Vaikka McFadden'in ja Takawan julkaisut eivät rajoitu tiettyihin alla esitettyihin yhdisteisiin, ne

kuvaavat kaksi vaihtoehtoja synteesitietä:



Yllä esitettyjen reaktiojaksojen molemmissa kaavioissa 1 ja 2 välituote V eristetään ja esteröinti suoritetaan seuraavaksi erillisellä askelella.

Yritettäessä parantaa yhdisteen VI, alempi alkyyli 4,10-dihydro-10-okсотieno [3,3-c] [1]-bentsoksepiini-8-asetatin, kokonaissaantona on keksitty, että joukko odottamattomia etuja voidaan saavuttaa suorittamalla mainitun yhdisteen synteesiin liittyvät lukuisat reaktioaskelet in situ (kaavio 3), eliminoimalla välituotteen V muodostus ja eristäminen. Siten tämän keksinnön menetelmän mukaan lähtöyhdiste II muutetaan ensin asyylihalogenidiksi sopivalla reagenssilla kuten $SOCl_2$ tai $SOBr_2$, seuraavaksi suoritetaan renkaan sulkeminen lisäämällä Friedel-Crafts- katalysaattoria, erikoisesti alumiinikloridia tai -bromidia reaktoriin, ja sitten muodostamalla välituotetta V hydrolyysillä,

reaktoriin lisätään edelleen alempaa alkoholia. Nämä toimenpiteet voidaan suorittaa lämpötilassa suuruusluokaltaan noin 0° - noin 25°C , edullisesti alueella noin 5° - 15°C sopivassa liuottimessa, edullisesti halogenoitu liuotin, kuten metyleenikloridi- tai 1,2-dikloorietaani. Ei ole tarpeellista lisätä katalysaattoria kuten rikkihappoa esteröitymisen aikaansaamiseksi. Olisi huomattava, että esteröinti suoritetaan happohalogenidille eikä vapaalle karboksyylihapolle V ja myös, että alumiinikloridi tai -bromidi muutetaan vastaavaksi alumiini-alempi-alkoksidiksi. "Alempi" yllä mainitussa tarkoituksessa tarkoittaa enintään 5 hiiliatomia.

Yksi tämä keksinnön mukaisen menetelmän etu on, että lopullisen tuotteen VI kokonaissaanto lähtöyhdisteestä II on suunnattomasti parantunut, ei ainoastaan verrattuna aikaisemmin tunnettuun kaavion 2 menetelmään, vaan myös tunnettuun kaavion 1 menetelmään. Tämä on odotamatonta ottaen huomioon kolmen reaktion, joista jokainen pystyy lukuisiin sivutuotteisiin ja sivureaktioihin, jaksottaiset yhdistelmät yhdessä reaktioasteissa.

Toinen tämän keksinnön mukaisen menetelmän etu on sen yksinkertaisuus verrattuna tunnettuihin reaktiokaavioihin 1 ja 2, koska se eliminoi välituoteyhdisteen V muodostumisen ja eristämisen ja kaikki peräkkäiset reaktioaskelet suoritetaan in situ.

Vielä yksi tämän keksinnön mukaisen menetelmän etu on, että alumiinikatalysaattoria ei tuhleta, vaan se otetaan talteen alumiini-alempi-alkoksidina yksinkertaisesti suodattamalla, jota seuraa pesu sopivalla liuottimella. Tämä helppo alumiinialkoksidin talteen otto on erittäin edullista taloudellisesti ja ympäristönäkökulmasta sekä sen vuoksi, että se pienentää prosessin kokonaiskustannuksia jäteveden käsittelemiseksi oleellisesti eliminoimalla alumiinisuoloja siitä. Edelleen mikäli käytetään isopropyylialkoholia alumiinikatalysaattori saadaan talteen alumiini-isopropoksidina, joka on arvokas ja myyntikelpoinen yhdiste, jolla on lukuisia kemiallisia käyttäjiä, erikoisesti synteettisiin tarkoituksiin, esim. Meerwein-Ponndorf-Verley-pelkistyksissä.

Keksintöä ja sen etua verrattuna alan aikaisempiin menetelmiin kuvataan edelleen seuraavassa esimerkissä.

Esimerkki

Seosta, joka sisältää 292,3 g 4-(2-karboksi-3-tienyyli-metoksi)-fenyylietikkahappoa, 500 ml metyleenikloridia tai 1,2-dikloorietaania, 182,3 ml tionyylikloridia ja 5 ml N,N-dimetyyliformamidia, kuumennetaan sekoittaen 28-30°C:een kylmässä vesihauteessa ja 160 g alumiinikloridia lisätään annoksittain siten, että reaktioseoksen lämpötila pysyy välillä 10-15°C. Liäsyksen jälkeen seosta sekoitetaan 10-12°C:ssa 2 1/2 tunnin ajan ja se jäähdytetään sitten 0-5°C:seen. Litra isopropyylialkoholia lisätään hitaasti 1 1/4 tunnin aikana pitäen lämpötilan

15°C:ssa. Kun kaikki isopropyylialkoholi on lisätty, seoksen annetaan lämmitä 20°C:een 50 minuutin ajan. Saatu alumiini-isopropoksidi suodatetaan ja pestään 500 ml:llä metyleenikloridia. Suodos uutetaan peräkkäin kylmällä (0-5°C) 1N HCl:llä, sekoitetulla 5% NaHCO₃ ja 5% NaCl-liuoksella ja sitten 5% NaCl-liuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan 50 g:lla vedetöntä magnesiumsulfaattia ja suodatetaan.

MgSO₄ pestään 120 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetty suodos haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäänös kiteytetään uudelleen sykloheksaanista, jolloin saadaan 221 g (70% saanto) isopropyyli 4,10-dihydro-10-okso-tieno [3,2-c] [1]-bentsoksepiini-8-asetaattia, sp.92-94°C.

Analyysi:

Laskettu C₁₇H₁₆SO₄: 64.54% C; 5.10% H.

Saatu 64.42% C; 5.17 % H

Verrattaessa, Esimerkkien 1b ja 3 menetelmä US patentissa 4,025,640, johon kuuluu 4,10-dihydro-10-okso-tieno[3,2-c] [1]-bentsoksepiini-8-etikkahappokiteiden valmistaminen ja eristäminen 40 % saannolla ja seuraava sen esteröinti isopropyyliesteriksi 30% saannolla, tuottaa halutun tuotteen vain 12 % kokonaissaannolla.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä alempi-alkyyli-4,10-dihydro-10-okсотieno[3,2-c]/[1]bentsoksepiini-8-asetaatin syntetisoimiseksi in situ, t u n n e t t u siitä, että (a) 4-(2-karboksi-3-tienyyli-metoksi)fenyyli-etikkahappo halogenoidaan dihapppohalogenidinsä muodostamiseksi; (b) mainittua dihapppohalogenidia käsitellään alumiinihalogenidilla 4,10-dihydro-10-okсотieno[3,2-c]/[1]-bentsoksepiini-8-asetyylihalogenidin muodostamiseksi; ja (c) mainittua asetyylihalogenidia käsitellään alemmalla alkanolilla halutun yhdisteen muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alempi alkanoli on isopropyylialkoholi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu alumiinihalogenidi on alumiinikloridi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu halogenoiva aine on tionyylikloridi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aksel (a) suoritetaan halogenoivassa liuottimessa, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat metyleenikloridi ja 1,2-dikloorietaani.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että renkaan muodostus suoritetaan välillä 10 - 15°C ja käsitely isopropyylialkoholilla 15°C:ssa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu alumiinihalogenidi on alumiinibromidi.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu halogenoiva aine on tionyylibromidi.

Patentkrav:

1. Förfarande för syntetisering in situ av lägrealkyl-4,10-dihydro-10-oxotieno[3,2-c]/1/bensoxepin-8-acetat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) halogenerar 4-(2-karboxi-3-tienylmetoxi)fenylättiksyra för bildande av disyrahalogeniden därav;

b) behandlar nämnda disyrahalogenid med en aluminiumhalogenid för bildande av 4,10-dihydro-10-oxotieno[3,2-c]/1/bensoxepin-8-acetylhalogenid; och

c) behandlar nämnda acetylhalogenid med en lägre alkanol för bildande av den önskade föreningen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att lägre alkanolen är isopropylalkohol.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att aluminiumhalogeniden är aluminiumklorid.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda halogeneringsmedel är tionylklorid.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att steg (a) utföres i ett halogenerat lösningsmedel som valts bland metylenklorid och 1,2-dikloretan.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att cykliseringen utföres vid 10-15°C och behandlingen med isopropylalkohol vid 15°C.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att aluminiumhalogeniden är aluminiumbromid.

8. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att halogeneringsmedlet är tionylbromid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 62093 (070495/04)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Morrison, R.T. & Boyd, R.N. Organic Chemistry,
3. luku, 7. painos, Allyn and Bacon Inc.,
Boston 1975, s. 666

Ritva Halonen

Allekirjoitus