(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770930 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 770930

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.03.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.03.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.09.1977**

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

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

24.03.1976 US 669940

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **F Hoffmann-La Roche & Co. AG,** Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Berger, Leo,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Plati, John Thomas,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Ziering, Albert,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

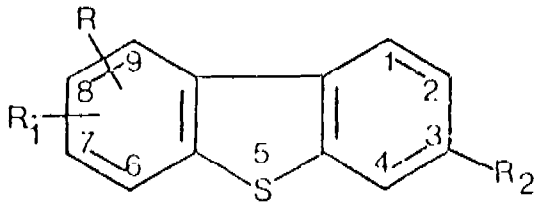
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft; CH-4002 Basel, Sveitsi

Dibentsotiofeenijohdannaisia - Dibenzotiofenderivat

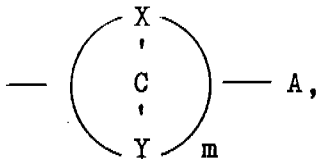
Keksintö käsittelee kaavan:



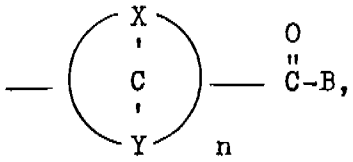
I

mukaisia yhdisteitä jossa R on vety- tai halogeeniatomi, hydroksi-, syaani-, alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyliryhmä; R_1 on halogeeniatomi, syaani-,

alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, asyyliamido-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio-, trifluorimetyyli-, hydroksi-, nitro-, amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyliryhmä, tai R otettuna yhdessä viereisen R_1:n kanssa on myös alempi alkyleenidioksiryhmä; R_2 on



jossa A on hydroksi, alempi alkoksi-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, X ja Y toisistaan riippumatta ovat vetyatomeita tai alempi alkyyliryhmiä ja m on 1-7, tai R_2 on



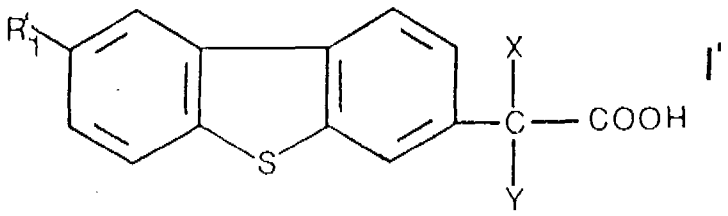
jossa B on hydroksi-, karboksi-, alempi alkoksi-, amino-, hydroksiamino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, Y ja X, toisistaan riippumatta ovat vetyatomeita tai alempi alkyyliryhmiä; ja n on 1-7; kun X ja Y ovat erilaiset, niiden enantiomeerejä; kun B on hydroksi- tai karboksiryhmä, niiden suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa; ja kun R tai R_1 on amino-, mono-alempi alkyyliamino- tai di-alempi alkyyliaminoryhmä, ja/tai kun B tai A on amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, niiden additiosuoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Tässä käytettynä termi "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta 1-7 hiiliatomia sisältävää hiilivetyryhmää, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tertiäärinen butyyli-, neopentyyli-, pentyyli-, heptyyli- ja vastaavia ryhmiä. Termi "alempi alkoksi" tarkoittaa alkyylieetteriryhmää, jossa alkyyliryhmä on yllä kuvattu, esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-,

butoksi-, pentoksi- ja vastaavat ryhmät. Termi "alempi alkyylitio" tarkoittaa alkyylitioeetteriryhmää, jossa alkyyliryhmä on yllä kuvattu, esimerkiksi metyylitio-, etyylitio-, propyylitio-, isopropyylitio-, butyylitio-, pentyylitio-, ja vastaavat ryhmät. Termi "halogeeni" tarkoittaa halogeenejä so. bromi, kloori, fluori ja jodi; bromi ja kloori ovat edulliset. Termi "asyyli" tarkoittaa "alkanoyyli" ryhmää, joka on johdettu alifaattisesta 1-7 hiiliatomia sisältävästä karboksyylihaposta, esimerkiksi formyyli-, asetyyli-, propionyyli- ja vastaavat ryhmät, ja "aroyyli" ryhmää, joka on johdettu aromaattisesta karboksyylihaposta, kuten bentsoyyli- ja vastaavat ryhmät. Termi "alempi alkyleeni" tarkoittaa suoraketjuista tai haaraoittunutta 1-7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniryhmää, esimerkiksi metyleeni-, etyleeni-,propyleeni-, butyleeni-, metyylimetyleeni-, ja vastaavat ryhmät. Termi "alempi alkyleenidioksi" tarkoittaa edullisesti metyleenidioksiryhmää ja vastaavia.

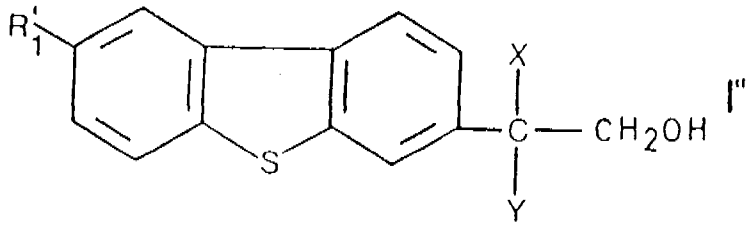
Esimerkkejä mono-alkyyliaminoryhmistä ovat metyyliamino-, etyyliamino- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä di-alempi alkyyliaminoryhmistä ovat dimetyyliamino-, dietyyliamino- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä aminoalempi alkoksiryhmistä ovat aminometoksi-, aminoetoksi- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmistä ovat metyyliaminometoksi ja etyyliaminoetoksi- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä di-alempi alkyyliaminoetoksi- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmistä ovat dimetyyliaminometoksi-, dityyliaminoetoksi- ja vastaavat ryhmät. Esimerkkeinä di-alempi alkyylisulfamoyyliryhmistä ovat dimetyylisulfamoyyli-, di-etyylisulfamoyyli- ja vastaavat ryhmät.

Edullisia keksinnön mukaisia dibentsotiofeenejä ovat kaavojen kaava I':



I'

ja



I"

kaava I":

luonnehtimat jossa R'_1 on halogeeniatomi, alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä, edullisesti R'_1 on halogeeniatomi tai alempialkyyliryhmä ja edulli-

min R'_1 on halogeeniatomi ja X ja Y ovat edellä kuvatut, niiden enantiomeerit X:n ja Y:n ollessa erilaiset ja kaavan I' mukaisten yhdisteiden suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa. Edullisesti kaavassa I m on 2 ja n on 1.

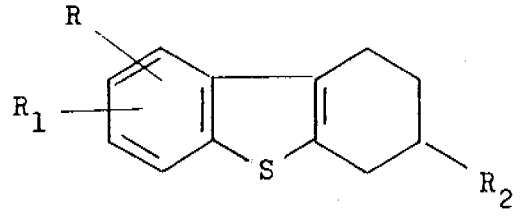
Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:
Raseeminen 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
(+)-8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
(-)-8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
raseeminen 2-(8-kloori-3-dibentsotienyyli)propanoli
2-(8-kloori-3-dibentsotienyyli)etanoli
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-asetamidi.

Esimerkkejä tämän keksinnön mukaisista kaavaa I vastaavista yhdisteistä ovat:
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri,
8-metoksi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-nitro-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7-metoksi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
6-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8,9-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7,8-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-kloori-9-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-difluorimetyylisulfonyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
raseeminen 2(8-kloori-3-dibentsotienyyli)propanolin metyylieetteri,
8-kloori-7-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-sulfamoyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-bentsoyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-fluori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-trifluorimetyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
6,7-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
9-kloori-8-sulfamoyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-metyylitio-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-etyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo

8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon dimetyyliaminoetyyliesteri
8-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-dimetyylisulfamoyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-jodi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-kloori-N,N-dimetyyli-dibentsotiofeeni-3-asetamidi
8-syaani-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-asetyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon dimetyyliaminoetyyliesterihydrokloridi,
8-bentsyylioksi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7,8-metyleenidioksi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
8-hydroksi-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo
7-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
9-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-bromi-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-asetamido-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-propionihapon etyyliesteri
8-kloori-α,α-dimetyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon dimetyyliaminoetyyliesteri,
8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-asetamidi
8-trifluorimetyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
6,7-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8,9-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-metyylitio-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-fluori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-N,N-dimetyylisulfamoyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
7,8-dikloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
8-nitro-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri
7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri ja vastaavat.

Yleisen kaavan I mukainen yhdiste, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tai niiden happoadditiosuolat valmistetaan menetelmällä, jonka muodostaa

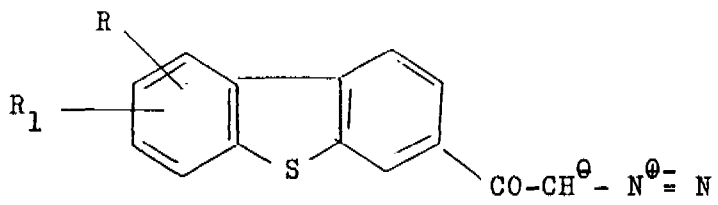
a) yleisen kaavan



II

mukaisen yhdisteen jossa R, R_1 ja R_2 ovat yllä määritellyt, aromatisointi, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa n on 1, X ja Y ovat vetyatomeita ja B on alempi alkoksiryhmä, valmistamiseksi yleisen kaavan:



III

mukaisen diatsoketonin käsittely alemmalla alkanolilla, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa B on hydroksiryhmä, valmistamiseksi, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa B on alempi alkoksiryhmä, hydrolysointi, tai

d) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on aminoalkyyli-, monoalkyyliaminoalkyyli- tai di-alkyyliaminoalkyyliryhmä, valmistamiseksi, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa B on hydroksiryhmä, tai sen suola, saattaminen reagoimaan sopivan aminointiaineen kanssa, tai

e) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on alempi alkoksiryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen hapon, jossa B on hydroksiryhmä, tai sen suolan esteröinti, tai

f) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on dialkyyliaminoryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, alkylointi, tai

g) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R, R_1 tai A on hydroksiryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen eetterin, jossa R, R_1 ja A on alempi alkoksiryhmä, lohkaisu, tai

h) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on alkoksi-, aminoalkoksi-, monoalkyyliaminoalkoksi- tai dialkyyliaminoalkoksiryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen alkoholin, jossa A on hydroksi, eetteröinti vastaavasti, tai

i) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on hydroksiryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen esterin, jossa B on alkoksiryhmä, pelkistys, tai

k) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on aminoryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen amidin, jossa R_1 on asyyliamidoryhmä, saippuointi, tai

l) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on $-\underset{\underset{R_3}{|}}{CH}-CO-R_4$,

jolloin R_3 on alempi alkyyliryhmä ja R_4 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, valmistamiseksi kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on $-CH_2-CO-R_4$, jolloin R_4 on yllä määritelty, alkylointi, tai

m) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on $-\underset{\underset{R_3}{|}}{\overset{R_5}{\overset{|}{C}}} - CO-R_4$,

jolloin R_5 on alempi alkyyliryhmä ja R_3 ja R_4 ovat yllä määritellyt, valmistamiseksi kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on $-\underset{\underset{R_3}{|}}{CH}-CO-R_4$, jossa R_3 ja R_4 ovat yllä määritellyt, alkylointi, tai

n) kaavan I mukaisten yhdisteiden, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, valmistamiseksi vastaavan nitroyhdisteen, tai sen 5-oksidin pelkistys, tai

o) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on halogeeniatomi, valmistamiseksi aminoyhdisteen muuttaminen halutuksi halogenoiduksi yhdisteeksi, tai

p) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on hydroksi- tai karboksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodostaminen, tai

q) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on amino-, alempi-monoalkyyliamino-, di-alempi alkyyliaminoryhmä ja/tai B on amino alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodostaminen, tai

r) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X ja Y ovat erilaisen, raseemisen seoksen hajottaminen optisesti aktiivisiksi antipodeiksi.

Menetelmän kohdan a) mukaan kaavan II mukainen yhdiste aromatisoidaan. Aromatisointi tapahtuu käyttäen dehydrausainetta, esimerkiksi p-kloraniili, o-kloraniili, 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinoni (DDQ), rikki, palladium hiilellä, lyijyoksidi, ja vastaavat, liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi ksyleeni, bentseeni, tolueeni, kinoliini, dimetyylisulfoksidi (DMSO), dioksaani, dimetyyliformamidi (DMF). Aromatisointi suoritetaan lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta noin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan; edullisesti se suoritetaan reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Kaavan I mukainen yhdiste voidaan erottaa reaktioseoksesta tunnetuilla menetelmillä, joihin kuuluvat esimerkiksi suodatus, kiteytys, tislaus ja vastaavat.

Menetelmän kohdan b) mukaan kaavan III mukainen diatsoketoni voidaan saattaa reagoimaan alemman alkanolin kanssa. Reaktio alkanolin kanssa suoritetaan edullisesti hopeaionien läsnäollessa ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Menetelmän kohdan c) mukaan kaavan I mukainen esteri voidaan muuttaa vastaavaksi hapoksi, so. kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B on hydroksiryhmä, saippuoimalla tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla reagoimaan alkalimetallihydroksidin kanssa, kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin ja vastaavien, ja seuraavaksi käsittelemällä mineraalihapolla, esimerkiksi halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla tai vastaavalla. Lisäksi kaavan I mukainen esteri voidaan muuttaa vastaavaksi hapoksi käsittelemällä mineraalihapolla, esimerkiksi halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla tai vastaavalla, orgaanisen liuottimen kuten etikkahapon läsnäollessa, edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Halutun kaavan I mukaisen yhdisteen erottaminen reaktioseoksesta voidaan saada aikaan käyttämällä tunnettuja menetelmiä kuten suodatusta, kiteytystä, tislausta ja vastaavia.

Edelleen menetelmän kohdan d) mukaan kaavan I mukainen happo, so. kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksiryhmä, tai sen suola, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa B on amino-alempi alkyyli-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkyyli- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkyyliryhmä, tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukaisen hapon suola saatetaan reagoimaan amino-alemman alkyylihalogenidin, mono-alempi alkyyliamino-alemman alkyylihalogenidin tai di-alempi alkyyliamino-alemman alkyylihalogenidin kanssa, joista esimerkkejä ovat amino-etyylikloridi, metyyliamino-etyylibromidi, dietyyliaminometyylikloridi ja vastaavat, jolloin saadaan haluttu lopputuote. Lämpötila, jossa reaktio tapahtuu, ei ole kriittinen, mukavasti reaktio suoritetaan lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta noin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Mukavasti reaktio voidaan suorittaa polaarisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai vastaavat. Reagoivien aineiden moolisuhde ei ole kriittinen. Edullisesti reagoivia aineita käytetään moolisuhteessa 1:1.

Menetelmän kohdan e) mukaan kaavan I mukainen happo, jossa B on hydroksiryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi esteriksi tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi (a) kaavan I mukainen happo voidaan saattaa reagoi-

maan alkanolin, kuten metanoli, etanoli, propanoli tai vastaavat, kanssa happokatalysaattorin läsnäollessa lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan, tai (b) kaavan I mukaisen hapon alkalimetallisuola kuten natriumsuola voidaan saattaa reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa käyttäen tunnettuja reaktio-olosuhteita, esimerkiksi inertissä liuottimessa kuten bentseeni, tolueeni, dimetyyliformamidi tai vastaavat, lämpötilassa alueella suunnilleen huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan.

Menetelmän kohdan f) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R tai R_1 on dialkyyliaminoryhmä, käyttäen tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi käyttäen vetyä paineessa noin 1 atmosfääristä useisiin atmosfääreihin ja katalysaattoria kuten Raney-nikkeliä, yhdessä alkyylialdehydin kuten formaldehydin kanssa, lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta noin 100°C:seen, liuottimessa, esimerkiksi alkanolissa kuten metanoli, etanoli tai vastaavat. Alkylointi voidaan myös suorittaa käsittelemällä amiinia esimerkiksi trimetyylifosfaatilla tunnetuissa olosuhteissa.

Menetelmän kohdan g) mukaisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R, R_1 tai A on alkoksiryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R, R_1 tai A on hydroksiryhmä, tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukaista yhdistettä, johon kuuluu alkoksiryhmä, voidaan käsitellä mineraalihapolla, esimerkiksi halogeenivetyhapolla kuten bromivetyhappo tai vastaavat, liuottimessa, esimerkiksi alkanolit kuten etanoli, propanoli tai vastaavat, lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilassa noin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Reaktio voidaan myös aikaan saada käyttäen Lewis'in happoa, kuten alumiinitribromidia, alumiinitrikloridia, booritribromidia, tinatetrakloridia tai vastaavia, liuottimessa kuten bentseeni, tolueeni, dimetyyliformamidi tai vastaavat. Menetelmän kohdan h) mukaan alkoholi, so. kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on hydroksiryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on alempi alkoksi-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukaista alkoholia, jossa A on hydroksiryhmä, käsitellään alkalimetallilla kuten natrium. Saatua yhdistettä käsitellään sitten kaavan RX mukaisella halogenidilla, jossa X on halogeeni ja R on alempi alkyyli-, amino-alempi alkyyli-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkyyli- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkyyliryhmä, käyttäen tunnettuja reaktio-olosuhteita.

Menetelmän kohdan i) mukaan kaavan I mukainen esteri voidaan muuttaa vastaavaksi alkoholiksi, esim. jossa A on hydroksiryhmä, tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan I mukaista esteriä voidaan käsitellä reagenssilla kuten litiumalumiinihydridi, lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Sen jälkeen muodostunut vastaava alkoholi voidaan eristää tunnetuilla menetelmillä.

Menetelmän kohdan k) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on asyyliamidoryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on aminoryhmä, esimerkiksi käsittelemällä epäorgaanisella hapolla, esimerkiksi halogeenivetyahapolla kuten kloorivetyhappo tai vastaavat, käyttäen tunnettuja reaktio-olosuhteita.

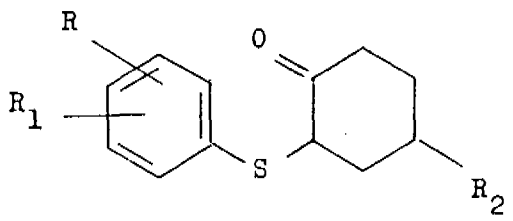
Menetelmän kohdan l) mukaan kaavan I mukainen esteri voidaan alkyloida α-asemassaan. Tämä alkylointi voidaan suorittaa liuottamalla esteri nestemäiseen natriumamidia sisältävään ammoniakkiin ja sitten lisäämällä alkylointiaine, kuten metyylijodidi tai butyylibromidi α-alkyloidun tuotteen saamiseksi.

Menetelmän kohdan m) mukaan kaavan I mukainen α-alkyloitu esteri voidaan uudelleen alkyloida käyttäen yllä kuvattua menetelmää.

Menetelmän kohdan n) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava nitroyhdiste tai sen S-oksidi. Pelkistys voidaan suorittaa vedyllä paineissa, esim. 50 psi. ja käyttäen jalometallikatalysaattoria, esim. palladiumia hiilellä.

Menetelmän kohdan o) mukaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi halogeeniyhdisteeksi. Tätä tarkoitusta varten aminoyhdiste muutetaan ensin diatsoniumsuolaksi, esim. diatsoniumsulfaatiksi käsittelemällä nitrosyylirikkihapolla ja sitten diatsoniumsuola saatetaan reagoimaan kuprohalogenidin kanssa, esim. kuprokloridin, kloorivetyhapossa.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa syklisoimalla kaavan IV:



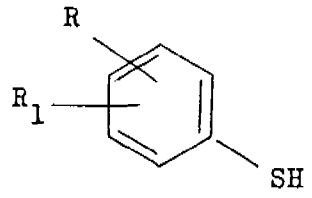
IV

mukainen yhdiste jossa R, R_1 ja R_2 ovat edellä kuvatut.

Syklisointi voidaan saada aikaan lämpösyklisoitumisena tai käyttämällä syklisointiainetta kuten polyfosforihappoa ja vastaavia. Edullisesti reaktio suoritetaan lämpötilassa alueella noin -20°C:eesta noin 120°C:een. Reaktio voidaan mukavasti suorittaa liuottimessa tai ilman sitä. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat etikkahappo ja vastaavat.

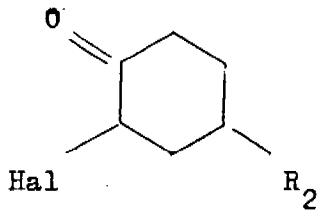
Esimerkkejä kaavan IV mukaisista välituotteista ovat: 3-(4-kloori-fenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahappo ja sen etyyliesteri 3-(4-bromi-fenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahappo ja sen metyyliesteri, ja vastaavat.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan V:



V

jossa R ja R_1 ovat edellä kuvatut mukainen yhdiste vastaavalla kaavan VI:

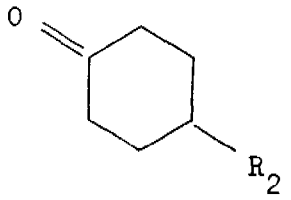


VI

jossa HAL on halogeeni ja R_2 on edellä kuvattu, mukaisella halogeeniketosykloalkaaniyhdisteellä kaavan IV mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Reaktio suoritetaan mukavasti poolittomassa liuottimessa, esimerkiksi hiilivedyssä, kuten bentseeni, tolueeni ja vastaavat, tai polaarisessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforitriamidi, alkanolissa, kuten etanoli ja vastaavat. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Edullisesti reaktio suoritetaan lämpötilassa alueella noin huoneen lämpötilasta noin reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Reagoivien aineiden moolisuhde ei ole kriittinen. Edullisesti ne saatetaan reagoimaan moolisuhteessa 1:1.

Kaavan VI mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa halogenoimalla kaavan VII:



VII

mukainen yhdiste, jossa R_2 on edellä kuvattu, jolloin saadaan kaavan VI mukainen yhdiste.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnettujen yhdisteiden kanssa analogisella tavalla. Halogenointi saadaan aikaan käyttämällä tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi käyttämällä halogeenia kuten bromia eetterissä, lämpötilassa -10°C.

Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:
3-bromi-4-ketosykloheksaanietikkahappo
3-bromi-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteri
ja vastaavat.

Kaavan V mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnettujen yhdisteiden kanssa analogisella tavalla.

Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:
4-klooritiofenoli
5-klooritiofenoli ja
4-nitrotiofenoli.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan saada vastaavasta karboksyylihaposta. Happo muutetaan happohalogenidiksi, erikoisesti kloridiksi, ja saatetaan sitten reagoimaan diatsometaanin kanssa diatsoketonin muodostamiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet B:n ollessa hydroksi- tai karboksiryhmä muodostavat menetelmän kohdan p) mukaan suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa. Esimerkkejä sellaisista emäksistä ovat alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja vastaavat; maa-alkalimetallihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi, bariumhydroksidi ja vastaavat; natriumalkoksidit, kuten natriumetanolaatti, kaliumetanolaatti ja vastaavat; orgaaniset emäkset kuten piperidiini, dietanoliamiini, N-metyyliglukamiini ja vastaavat. Näihin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden alumiinisuolat, kuten yllä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet R:n tai R_1:n ollessa amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino- ja/tai B:n tai A:n ollessa amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempialkyyliamino-alempi alkoksiryhmä muodostavat menetelmän kohdan q) mukaan additio-

suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa kuten hydrohalogenidit, esim. hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, muut mineraalihapposuolat, kuten sulfaatti, nitraatti, fosfaatti ja vastaavat, alkyyli- ja mono-aryylisulfonaatit kuten etaanisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, bentseenisulfonaatti tai vastaavat, muut orgaanisten happojen suolat kuten asetaatti, tartraatti, maleaatti, sitraatti, bentsoaatti, salisylaatti, askorbaatti ja vastaavat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet mukaan lukien niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat, jotka muodostavat suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen ja happojen kanssa, ovat vaikutukseltaan tulehduksia torjuvia, kipuja lievittäviä ja anti-reumaattisia, ja ovat sen vuoksi hyödyllisiä tulehduksia torjuvina aineina, analgetikoina, ja anti-reumaattisina aineina. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös merkittävän pieni ulcerogeenisen aktiivisuuden esiintymistiheys, jonka johdosta ne ovat erittäin toivottavia tulehduksia torjuvina, kipuja lieventävinä ja anti-reumaattisina aineina. Niiden farmakologisesti hyödyllisiä vaikutuksia osoitetaan lämminverisissä eläimissä käyttäen vakiomenetelmiä. Esimerkiksi tulehduksia torjuvaa aktiivisuutta kuvataan Hart-kannan albinorotissa painoltaan 125-155 g. Koe-eläimille annetaan 10 ml sideainetta[1], joka sisältää kokeiltavan yhdisteen kg ruumiin painoa kohti. Eläimiä käsitellään päivittäin viiden peräkkäisen päivän aikana. Kolme tuntia ensimmäisen käsittelyn jälkeen ruiskutetaan jokaisen rotan oikeaan takajalkaan 0,05 ml 0,5 % kuumuuden tappamaa kuivattua Myobacterium butyricum suspensiota USP.-oliiviöljyssä, joka on steriloitu höyryssä 30 minuutin ajan. Käpälän tilavuus mitataan välittömästi injektion jälkeen ja uudelleen 96 tuntia myöhemmin. Ero merkitään muistiin turvotuksen tilavuutena. Käpälän tilavuus mitataan upottamalla käpälä elohopeapylvääseen mustemerkkiin asti, joka on tarkasti ulomman kehräsluun tasalla. Prosentuaalinen ehkäisy lasketaan jakamalla keskimääräinen vertailuturvotus miinus keskimääräinen käsittelyturvotus keskimääräisellä vertailuturvotuksella kertaa 100. Prosentuaalinen ehkäisy esitetään graafisesti annoksen funktiona puolilogaritmitodennäköisyyspaperilla ja annos, joka tarvitaan 30 % pienenemisen tuottamiseksi, estimoidaan siitä ja ilmoitetaan termillä ED_{30}.

Kun 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, joka osoittaa LD_{50}-arvoa esimerkiksi 775 mg suun kautta hiirissä, käytetään koeaineena annoksena 0,03 g suun kautta, todetaan tulehduksia torjuva vaikutus (ED_{50}- 1,8 mg/kg/vrk).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden kipuja lieventävää vaikutusta esitetään esimerkiksi käyttäen menetelmää, joka on Eddy'n (1950), Wolfe'n ja

---

[1]Hilgar, A.G. ja Hummel, D.J. Endocrine Biossay Data. No. 1, s. 15, August 1964 (Cancer Chemotherapy National Service Center, N.I.H.)

Mac-Donald'in (1944) ja Eddy'n ja Leimbach'in (1952) kuvaaman menetelmän muunnos. Menetelmä määrittää kuumalle $55^{o}\pm 0,5^{o}C$ pidetylle levylle pudotettujen hiirien reagointiajan. Käytetään 20-30 g painoisten uroshiirien (5 hiirtä/ryhmä) muodostamaa kuutta ryhmää. Näiden hiirien alkuperäinen reagointiaika määritetään kerran ja sitten muodostetaan kullekin ryhmälle keskimääräinen reagointiaika. Sitten hiirille annetaan sideainetta ja/tai tutkittavaa yhdistettä suun kautta, intraperitoneaalisesti tai ihonalaisesti. Jokaisen ryhmän keskimääräinen reagointiaika määritetään jälleen 30, 60 ja 90 minuuttia yhdisteen antamisen jälkeen ja sitä verrataan vertailukokeisiin. Reagointiaika merkitään muistiin prosentuaalisina muutoksina vertailusta. Kaikille ryhmille muodostetaan keskiarvo ennen ja jälkeen käsittelyn. Yhdistetty reagointiajan keskiarvo (merkitty muistiin prosentuaalisena muutoksena vertailujen mukaisista reagointiaikakynnyksistä) kaikille kolmelle aikajaksolle esitetään graafisesti annoksen funktiona ja käyrä piirretään. ED_{50} luetaan tältä käyrältä. Käytettäessä 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, joka on osoittanut LD_{50}-arvoa esimerkiksi 775 mg suun kautta hiirissä, koeaineena todetaan kipuja lievittävä vaikutus ED_{50}-arvolla 120 mg/kg suun kautta annettuna.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, niiden enetiomeereillä ja niiden suoloilla, kuten tässä on kuvattu, on kvalitatiivisesti samankaltaiset vaikutukset kuin fenyylibutatsonilla ja indometasiinilla, jotka tunnetaan terapeuttisista käyttötavoistaan ja ominaisuuksistaan. Siten tämän keksinnön mukaiset lopputuotteet esittävät aktiivisuusmallin, joka on yhteydessä tunnetusti tehokkaasti ja varmasti tulehduksia torjuviin aineisiin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden enantiomeerit ja niiden suolat, kuten tässä on kuvattu, voidaan sisällyttää farmaseuttisiin vakioannosmuotoihin, esimerkiksi ne ovat hyödyllisiä suun kautta tai parenteraalisesti annettaessa yhdessä tavallisen farmaseuttisen lisäaineen, esimerkiksi orgaanisen tai epäorgaanisen inertin kantajapaineen kuten veden, gelatiinin, laktoosin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasvisöljyjen, kumien, polyalkyleeniglykolien ja vastaavien kanssa. Farmaseuttisia valmisteita voidaan käyttää kiinteässä muodossa, esimerkiksi tabletteina, pastilleina, suppositorioina, kapseleina tai nestemäisessä muodossa, esimerkiksi liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Farmaseuttisia lisäaineita voidaan lisätä ja niihin kuuluvat säilöntäaineet, stabilointiaineet, kostutus- tai emulgointiaineet, suolat osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskureina toimimaan. Farmaseuttiset valmisteet voivat myös sisältää muita terapeuttisesti aktiivisia aineita. Koska keksinnön mukaisissa yhdisteissä X:n ja Y:n kaa-

vassa I ollessa erilaisia on asymmetrinen hiiliatomi, ne saadaan yleensä raseemisina seoksina. Tällaisten rasemaattien hajottaminen optisesti aktiivisiin isomeereihin voidaan suorittaa menetelmän kohdan r) mukaan tunnetuilla menetelmillä. Jotkut raseemiset seokset voidaan saostaa eutektisina seoksina ja ne voidaan sen jälkeen erottaa. Kemiallinen hajottaminen on kuitenkin edullisempi. Tällä menetelmällä raseemisesta seoksesta muodostetaan diastereomeerit käyttäen optisesti aktiivista hajottavaa ainetta, esimerkiksi optisesti aktiivista emästä, kuten d-α-metyylibentsyyliamiinia, joka voidaan saattaa reagoimaan karboksyyliryhmän kanssa. Muodostuneet diastereomeerit erotetaan toisistaan kiteyttäen selektiivisesti ja muutetaan vastaavaksi optiseksi isomeeriksi. Siten keksintö kattaa kaavan I mukaisten yhdisteiden rasemaatit samoin kuin niiden optisesti aktiiviset isomeerit.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat Celsiusasteina, ellei toisin ole ilmoitettu.

Esimerkki 1

8-kloori-α-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

500 ml:n kolmikaulakolviin, joka sisälsi 100 ml nestemäistä ammoniakkia ja 0,009 moolia natriumamidia (valmistettu 0,2 g:sta natriumia), lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 2,6 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 20 ml:ssa eetteriä ja 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja sitten lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 1,3 g metyylijodidia 20 ml:ssa eetteriä. Kun liuosta oli sekoitettu 1 tunnin ajan, lisättiin 0,5 g ammoniumkloridia ja ammoniakin annettiin haihtua. Sitten jäännös tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja öljy uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin ja jäännös kiinteytyi hitaasti. Kiinteä aine kiteytettiin pentaanista ja siitä saatiin 1,5 g 8-kloori-α-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 73-75°C.

1,3 g 8-kloori-α-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä lisättiin 100 ml:aan absoluuttista etanolia, joka sisälsi 0,6 g kaliumhydroksidia. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 30 ml:aan vettä.Liuos tehtiin happameksi laimealla kloorivetyhapolla ja öljy uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin ja jäännös etyyliasetaatista kiteytettynä tuotti 0,9 g 8-kloori-α-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 190-192°C.

Esimerkki 2

8-kloori-α,αdimetyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

500 ml:n klomikaulakolviin, joka sisälsi 400 ml nestemäistä ammoniakkia ja 0,017 moolia natriumamidia (valmistettu 0,39 g:sta natriumia)

lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 5,1 g 8-kloori-α-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja sitten siihen lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 2,3 g metyylijodidia 50 ml:ssa eetteriä. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin 3 tunnin ajan. Sitten lisättiin 1,1 g ammoniumkloridia ja ammoniakin annettiin haihtua. Jäännös tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja öljy uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin ja jäännös, pentaanista kiteytettynä, tuotti 1,8 g 8-kloori-α,α-dimetyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 57-61°C.

1,8 g 8-kloori-α,α-dimetyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,4 g kaliumhydroksidia 100 ml:ssa etanolia. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin 75 ml:aan vettä ja liuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Raaka happo uutettiin etyyliasetaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös asetonitriilistä kiteytettynä tuotti 0,58 g 8-kloori-α,α-dimetyylibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 198-200°C.

Esimerkki 3

8-kloori-α-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

500 ml:n kolmikaulakolviin, joka sisälsi 200 ml nestemäistä ammoniakkia ja 0,014 moolia natriumamidia (valmistettu 0,32 g:sta natriumia) lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 3,8 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja 1,8 g butyylibromidia 50 ml:ssa eetteriä sisältävä liuos lisättiin tipoittain. Liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, lisättiin 0,9 g ammoniumkloridia ja ammoniakin annettiin haihtua. Jäännös tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja öljy uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin tislaamalla ja jäljelle jäänyt jäännös (3,9 g) oli raakaa 8-kloori-α-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Liuokseen, joka sisälsi 0,9 g kaliumhydroksidia 100 ml:ssa alkoholia, lisättiin 3,9 g raakaa 8-kloori-α-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan ja sitten liuotin poistettiin tyhjössä. Vettä lisättiin jäännökseen ja liukenemattomat sivutuotteet uutettiin eetterillä ja eetteri heitettiin pois. Kirkas vesiliuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja haluttu tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös asetonitriilistä kiteytettynä tuotti 1 g 8-kloori-α-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 156-159°C.

Esimerkki 4

3-bromi-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesterin valmistus

74,0 g 4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä ja 1200 ml vedetöntä eetteriä sijoitettiin 3l:n klomikaulakolviin, joka oli varustettu lämpömittarilla, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla, jäähdyttimellä ja sekoittimella. Liuosta jäähdytettiin -10°C:seen hiilihappojääasetonihauteen avulla ja 64,0 g bromia lisättiin tipoittain 30-40 minuutin kuluessa. Saatu väritön liuos pestiin kolmesti 100 ml:lla vettä, sitten kahdesti 125 ml:lla kylmää kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, jota seurasi 100 ml vettä. Yhdistetyt vesiliuokset uutettiin kahdesti 150 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja eetteri poistettiin tislaamalla höyryhauteella normaali-ilmanpaineessa, jolloin saatiin jäännös raakaa 3-bromi-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä, paino 105 g.

Esimerkki 5

3-(4-kloorifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesterin valmistus

58 g 4-klooritiofenolia ja 26,5 g 85 % kaliumhydroksidia 1500 ml:ssa etanolia sisältävä liuos sijoitettiin kumpikin 3 l:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella. Liuos saatettiin palautusjäähdytykseen ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 105 g raakaa 3-bromi-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia, yhden tunnin aikana. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin kaliumbromidin poistamiseksi. Etanolin poistamisen jälkeen tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), 300 ml vettä lisättiin jäännökseen, tuote uutettiin kolmesti 200 ml:lla eetteriä ja eetteriuute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kun eetteri oli poistettu höyryhauteesta normaali-ilmanpaineessa, jäännös painoltaan 128 g tislattiin tyhjössä. 28,7 g painava esitisle kerättiin 100-190°C:ssa (1 mm), kun taas pääjae 76,4 g kerättiin 190-222°C:ssa (1 mm). Pääjakeen kaasukromatografinen kääritys näytti, että läsnä oli 3-(4-kloorifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteri.

Esimerkki 6

8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

76,4 g yllä tislattua 3-(4-kloorifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä (kp. 190-222/1 mm) lisättiin 1000 g:aan poly-

fosforihappoa 2 l:n kolmikaulakolvissa, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttimellä. Seosta kuumennettiin höyryhauteella 90 minuutin ajan ja se kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi 1 kg jäätä ja 1 l vettä. Seosta sekoitettiin, kunnes tumma öljymäinen kompleksi hajosi ja vaalean keltainen väri ilmaantui. Tuote uutettiin kahdesti 500 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestiin kahdesti 100 ml:lla vettä, sitten 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja tislattiin normaali-ilmanpaineessa höyryhauteesta eetterin poistamiseksi, jolloin saatiin 57,1 g jäännöstä. Tämän raa'an jäännöksen kaasukromatogrammi osoitti 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin ja bis-(4-kloorifenyyli)disulfidin läsnäolon.

Sivutuotteen bis(4-kloorifenyyli)disulfidi poistamiseksi poistamiseksi 30,9 g yllä valmistettua raakaseosta lisättiin 1 litran kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja typen sisääntulolla. 4,8 g natriumhydroksidia 250 ml:ssa etanolia sisältävä liuos lisättiin ja saatua liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan typpipaineessa. Etanoli poistettiin tyhjössä (höyryhaute, pyöröhaihdutin) ja 200 ml vettä lisättiin. Liuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Kun saostunut 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrofibentsotiofeenietikkahappo oli laskeutunut, kaadettiin päällä oleva neste pois. 100 ml eetteriä lisättiin märkään puolikiinteään aineeseen ja seosta sekoitettiin pyörteittäin. Liukenematon 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeenietikkahappo suodatettiin pois, pestiin 50 ml:lla eetteriä ja kuivattiin tyhjöuunissa yli yön 50°C:ssa. 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeenietikkahapposaanto oli 26 g, sp. 195-202°C. Uudelleen esteröinti suoritettiin lisäämällä 25,4 g yllä valmistettua happoa 400 ml:aan etanolia, joka oli huoneen lämpötilassa kyllästetty kloorivedyllä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan, etanoli poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin) ja 300 ml bentseeniä lisättiin jäännökseen. Bentseeniliuos uutettiin ensin kahdesti 75 ml:lla vettä ja sitten kahdesti 75 ml:lla 6 % natriumbikarbonaattia. Bentseeniliuos kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja tislattiin tyhjössä bentseenin poistamiseksi. Raa'an esterin paino oli 26,6 g, sp. 55-60°C. Kiteyttämällä heksaanista saatiin 22,1 g puhdasta 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 64-66°C.

Esimerkki 7

8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

2 litran kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja tiputussuppilolla, lisättiin 31,2 g, 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia ja 500 ml dioksaania. Liuokseen, joka oli

kuumennettu palautusjäähdytykseen, lisättiin nopeassa tahdissa liuos, joka sisälsi 21,2 g 8-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 500 ml:ssa dioksaania. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 18 tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin muodostuneen hydrokinonin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin) ja jäännös liuotettiin 300 ml:aan metyleenikloridia. Liuos suodatettiin tarvittaessa ja ajettiin läpi pylvään, joka sisälsi noin 200 g alumiinioksidia (Woelm, laatu I). Liuoksen väri oli nyt vaalean keltainen. Liuotin poistettiin (höyryhaude, pyöröhaihdutin), ja tahmean kiinteän aineen paino oli 18,6 g. Jäkimmäinen kiteytettiin uudelleen heksaanista ja se tuotti 14 g 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 88-90°C.

Esimerkki 8

8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

500 ml:n kolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, ja joka sisälsi 1,84 g natriumhydroksidia 150 ml:ssa etanolia sisältävän liuoksen, lisättiin 14 g 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja vesiliuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin 60°C:ssa tyhjöuunissa yli yön. 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo-saanto i-propanolista kiteytettynä oli 8 g, sp. 220-221°C.

Esimerkki 9

3-(2-kloorifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesterin valmistus

28 g 2-klooritiofenolia ja 10,8 g 85 % kaliumhydroksidia 300 ml:ssa etanolia sisältävä liuos sijoitettiin kumpikin 3 litran kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella. Liuos saatettiin palautusjäähdytykseen ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 50,6 g 3-bromi-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia, yhden tunnin kuluessa. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen yhden tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin kaliumbromidin poistamiseksi. Kun etanoli oli poistettu tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), 300 ml vettä lisättiin jäännökseen ja tuote uutettiin kolmesti 200 ml:lla eetteriä ja eetteriuute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kun eetteri oli poistettu höyryhauteelta normaali-ilmanpaineessa, jäännös tislattiin tyhjössä. Esi-

tisle kerättiin 100-190°C:ssa (1 mm), kun taas pääjae kerättiin 190-222°C: ssa (1 mm). 3-(2-kloorifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesterisaanto pääjakeesta oli 33,9 g, kp. 205-215/0,7 mm.

Esimerkki 10

6-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

33,9 g yllä tislattua 3-(2-kloorifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä lisättiin 600 g:aan polyfosforihappoa 2 litran kolmikaulakolvissa, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttimellä. Seosta sekoitettiin, kunnes tumma öljymäinen kompleksi hajosi ja vaalean keltainen väri ilmaantui. Tuote uutettiin kahdesti 500 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestiin kahdesti 100 ml:lla vettä, sitten 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja tislattiin normaali-ilmanpaineessa höyryhauteesta eetterin poistamiseksi. 6-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterisaanto oli 8,5 g, kp. 195-210/0,7 mm, sp. 51-53°C (pentaani).

Esimerkki 11

6-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

2 litran kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja tiputussuppilolla, lisättiin 6 g 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia ja 500 ml dioksaania. Liuokseen palautusjäähdytykseen kuumennettuna lisättiin nopeassa tahdissa liuos, joka sisälsi 3,3 g 6-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 50,0 ml:ssa dioksaania. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 18 tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin hydrokinonin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin) ja jäännös liuotettiin 300 ml:aan metyleenikloridia. Liuos suodatettiin tarvittaessa ja ajettiin noin 200 g alumiinioksidia (Woelm, laatu I) sisältävän pylvään läpi. Liuotin poistettiin (höyryhaude, pyöröhaihdutin). Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen heksaanista ja se tuotti 1,3 g 6-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 62-64°C (heksaani).

Esimerkki 12

6-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

100 ml:n kolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja joka sisälsi 0,24 g kaliumhydroksidia 30 ml:ssa etanolia sisältävän liuoksen, lisättiin 1,3 g 6-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja ve-

siliuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. 6-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappo poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin 60°C:ssa tyhjöuunissa yli yön. 6-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapposaanto asetonitriilistä kiteytettynä oli 0,8 g, sp. 226-228°C.

Esimerkki 13

3-(4-i-butyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesterin valmistus

31,4 g 4-i-butyylitiofenolia ja 10,6 g 85 % kaliumhydroksidia 300 ml:ssa etanolia sisältävä liuos sijoitettiin kumpikin 3 litran kolmikaulakolviin joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella. Liuos saatettiin palautusjäähdytykseen ja siihen lisättiin yhden tunnin kuluessa liuos, joka sisälsi 49,5 g 3-bromi-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin kaliumbromidin poistamiseksi. Kun etanoli oli poistettu tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), 300 ml vettä lisättiin jäännökseen ja tuote uutettiin kolmesti 200 ml:lla eetteriä ja eetteriuute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kun eetteri oli poistettu höyryhauteesta normaali-ilmanpaineessa, jäännös tislattiin tyhjössä. Saatiin 42,5 g saanto 4-(4-i-butyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä, kp. 205-220/2,0 mm.

Esimerkki 14

8-i-butyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

42,5 g yllä tislattua 3-(4-i-butyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä lisättiin 700 g:aan polyfosforihappoa 2 litran kolmikaulakolvissa, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttimellä. Seosta kuumennettiin höyryhauteella 90 minuutin ajan ja se kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi 1 kg jäätä ja 1 litran vettä. Seosta sekoitettiin, kunnes tumma öljymäinen kompleksi hajosi ja vaalean keltainen väri ilmaantui. Tuote uutettiin kahdesti 500 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestiin kahdesti 100 ml:lla vettä, sitten 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja tislattiin normaali-ilmanpaineessa höyryhauteesta eetterin poistamiseksi. 8-i-butyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterisaanto oli 24,4 g, kp. 195-205/0,7 mm.

Esimerkki 15

8-i-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

2 litran kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja tiputussuppilolla, lisättiin 16,6 g 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia ja 200 ml ksyleeniä. Liuokseen palautusjäähdytykseen kuumennettuna lisättiin nopeassa tahdissa liuos, joka sisälsi 10,7 g 8-i-butyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 200 ml:ssa ksyleeniä. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 18 tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin hydrokinonin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin) ja jäännös liuotettiin 300 ml:aan metyleenikloridia. Liuos suodatettiin tarvittaessa ja ajettiin noin 200 g alumiinioksidia (Woelm, laatu I) sisältävän pylvään läpi. Liuotin poistettiin (höyryhaude, pyöröhaihdutin). Tuote kiteytettiin uudelleen heksaanista ja se tuotti 4,7 g 8-i-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, kp. 200-215/0,7 mm.

Esimerkki 16

8-i-butyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

500 ml:n kolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja joka sisälsi 0,81 g kaliumhydroksidia 125 ml:ssa etanolia sisältävän liuoksen, lisättiin 4,7 g 8-i-butyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin), jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja vesiliuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Tuote poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin 60°C:ssa tyhjöuunissa yli yön. 8-i-butyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahapposaanto i-propanolista kiteytettynä oli 1,5 g, sp. 133-135°C (heptaani).

Esimerkki 17

9-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

(A) 3-(3-klooridifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteri

3-l kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella, sijoitettiin 23,8 g 3-kloritiofenolia, ja liuos, joka sisälsi 10,8 g 85 % kaliumhydroksidia 300 ml:ssa etanolia. Liuos saatettiin palautusjälhdytykseen ja siihen lisättiin yhden tunnin kuluessa liuos, joka sisälsi 43 g 3-bromi-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä 250 ml:ssa etanolia. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin kaliumbromidin poistamiseksi. Kun etanoli oli poistettu höyryhauteella tyhjössä, 150 ml vettä lisättiin jäännökseen, tuote uutettiin kolmesti 100 ml:lla eetteriä ja eetteriuute kuivattiin vedettö-

mällä magnesiumsulfaatilla. Kun eetteri oli poistettu höyryhauteesta normaali-ilmanpaineessa, jäännös tislattiin tyhjössä. 3-(3-kloorifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesterisaanto oli 12,2 g, kp. 195-225°C/ 2 mm.

(B) 9-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

200 g:aan polyfosforihappoa 1-l kolmikaulakolvissa, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttimellä, lisättiin 8,0 g 3-(3-kloorifenyylitio)-4-oksosykloheksaanietikkahapon etyyliesteriä. Seosta kuumennettiin höyryhauteella 90 minuutin ajan ja se kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi 200 g jäätä ja 200 ml vettä, sekoittaen, jota jatkettiin, kunnes tumma öljymäinen kompleksi hajosi ja vaalean keltainen väri ilmaantui. Tuote uutettiin kahdesti 200 ml:lla eetteriä. Eetteriuute pestiin kahdesti 50 ml:lla vettä ja sitten 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Liuos kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaattiliuoksella ja sitten suodatettiin. Eetteri poistettiin höyryhauteella pyöröhaihduttimessa normaali-ilmanpaineessa ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa. 205-220°/2 mm saatiin 9-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 3,3 g:n saanto.

(C) 9-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

1-l kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja tiputussuppilolla, lisättiin 11 g 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia (DDQ) ja 500 ml dioksaania. Liuokseen palautusjäähdytykseen kuumennettuna lisättiin nopeassa tahdissa liuos, joka sisälsi 6 g 9-kloori-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä 100 ml:ssa dioksaania. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 24 tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten suodatettiin hydrokinonin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan metyleenikloridia. Tämä liuos ajettiin noin 150 g alumiinioksidia (Woelm, laatu I) sisältävänä pylvään läpi. Liuotin poistettiin höyryhauteella ja jäännös kiteytettiin alkoholista. 9-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterisaanto oli 1,1 g, sp. 82-84°C.

(D) 9-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappo

100 ml:n kolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja joka sisälsi 0,28 g kaliumhydroksidia 50 ml:ssa etanolia sisältävän liuoksen, lisättiin 1,1 g 9-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen neljän tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella, jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä ja vesiliuos

tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Tuote suodatettiin, pestiin 20 ml:lla vettä ja kuivattiin 60°C:ssa tyhjöuunissa 12 tunnin ajan. 9-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahapposaanto metanolista kiteytettynä oli 0,8 g (203-206°C).

Esimerkki 18

8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

(A) 3-(4-metyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteri

2 l:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella, sijoitettiin 73,5 g p-tolueenitiolia ja liuos, joka sisälsi 33 g 85 % kaliumhydroksidia 500 ml:ssa etanolia. Liuos saatettiin palautusjäähdytykseen ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 146,4 g 3-bromi-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä 500 ml:ssa etanolia, yhden tunnin aikana. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan. Kun etanoli oli poistettu tyhjössä höyryhauteella, lisättiin 300 ml vettä ja tuote uutettiin kolmesti 200 ml:lla eetteriä. Eetteriliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin höyryhauteella. Jäännös kiteytettiin heptaanista, saanto oli 66 g 3-(4-metyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä, sp. 87-89°C.

(B) 8-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri

130 g:aan polyfosforihappoa 500 ml:n kolmikaulakolvissa, joka oli varustettu sekoittimella ja jäähdyttimellä, lisättiin 13 g 3-(4-metyylifenyylitio)-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä. Seosta kuumennettiin höyryhauteella 90 minuutin ajan ja se kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi 200 g jäätä ja 200 ml vettä. Seosta sekoitettiin, kunnes tumma öljymäinen kompleksi hajosi ja vaalean keltainen väri ilmaantui. Tuote uutettiin eetterillä ja liuosta pestiin sitten vedellä kunnes se oli neutraali. Vedettömällä kaliumkarbonaatilla kuivaamisen jälkeen eetteri tislattiin pois höyryhauteella ja jäännös kiteytettiin metanolista. 8-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterisaanto oli 6 g, sp. 68-69°C.

(C) 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri

500 ml:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, sekoittimella ja tiputussuppilolla, lisättiin 10 g 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia (DDQ) ja 200 ml dioksaania. Liuokseen palautusjäähdytykseen kuumennettuna lisättiin nopeassa tahdissa liuos, joka sisälsi

5,5 g 8-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä 50 ml:ssa dioksaania. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 20 tunnin ajan, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin hydrokinonin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella ja jäännös liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia. Liuos ajettiin noin 75 g alumiinioksidia (Woelm laatu I) sisältävän pylvään läpi. Liuotin poistettiin ja jäännös kiteytettiin metanolista. 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterisaanto oli 4,2 g, sp. 83-87°C.

(D) 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihappo

0,73 g kaliumhydroksidia 50 ml:ssa etanolia sisältävään liuokseen lisättiin 3,5 g 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella ja raaka kaliumsuola liuotettiin 50 ml:aan vettä. Liuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja tuote suodatettiin pois ja kuivattiin. 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihapposaanto oli 2 g, sp. 290-291°C.

(E) 3-kloorikarbonyyli-8-metyylibentsotiofeeni

3 g oksalyylikloridia 50 ml:ssa bentseeniä sisältävä liuos lisättiin tipoittain sekoittaen suspensioon, joka sisälsi 3,5 g raakaa 8-metyylidibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuolaa 100 ml:ssa bentseeniä. Seos suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella. Jäännös kiteytettynä heksaanista tuotti 2,5 g 3-kloorikarbonyyli-8-metyylidibentsotiofeeniä, sp. 127-128°C.

(F) 3-diatsometyylikarbonyyli-8-metyylibentsotiofeeni

2,5 g 3-kloorikarbonyyli-8-metyylidibentsotiofeeniä 75 ml:ssa eetteriä sisältävä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, joka sisälsi 0,81 g diatsometaania 100 ml:ssa eetteriä jäähauteessa. Liuosta sekoitettiin yli yön ja eetteri poistettiin höyryhauteella. Raakatuote (2,5 g), 3-diatsometyylikarbonyyli-8-metyylidibentsotiofeeni, käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

(G) 8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

Palautusjäähdytettävään 2,5 g raakaa 3-diatsometyylikarbonyyli-8-metyylidibentsotiofeeniä 50 ml:ssa alkoholia sisältävään liuokseen lisättiin tipoittain sekoittaen liuos, joka sisälsi 1,0 g hopeabentsoaattia 10 ml:ssa trietyyliamiinia. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen, kunnes typen kehittyminen lakkasi. Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella. Jäännös kiteytettiin petrolieetteristä (30-60°C), jolloin saatiin 1,3 g 8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 45-48°C.

(H) 8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahappo

0,27 g kaliumhydroksidia 50 ml:ssa alkoholia sisältävään liuokseen lisättiin 1,3 g 8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä ja liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä. Liuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla ja tuote suodatettiin pois ja kuivattiin. Uudelleen kiteytys asetonitriilistä tuotti 0,5 g 8-metyylidibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 185-187°C.

Esimerkki 19

Dibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

(A) 3-bromi-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteri

1 l:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu sekoittimella, jäähdyttimellä ja tiputussuppilolla ja joka sisälsi 25,5 g 4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä 450 ml:ssa -10°C:seen jäähdytettyä vedetöntä eetteriä sisältävän liuoksen, lisättiin tipoittain 45 minuutin kuluessa 24 g bromia. Saatu väritön liuos pestiin 3 x 100 ml:lla vettä, sitten 2 x 50 ml:lla 5 % natriumbikarbonaattiliuosta ja lopuksi 2 x 100 ml:lla vettä. Eetteriliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin höyryhauteella. Raaka 3-bromi-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesterisaanto oli 37 g.

(B) 3-fenyylitio-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteri

2 l:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu jäähdyttimellä, typen sisääntulolla, tiputussuppilolla ja sekoittimella, sijoitettiin 16,5 g bentseenitiolia ja 10 g kaliumhydroksidia 400 ml:ssa alkoholia sisältävä liuos. Liuos saatettiin palautusjäähdytykseen ja siihen lisättiin 1 tunnin kuluessa liuos, joka sisälsi 37 g 3-bromi-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä 200 ml:ssa alkoholia. Reaktioseosta sekoitettiin sitten ja keitettiin palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan. Liuotin poistettiin höyryhauteella alennetussa paineessa ja 200 ml vettä lisättiin jäännökseen. Öljy uutettiin eetterillä ja liuos kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla. Eetteri poistettiin höyryhauteella ja jäännös tislattaessa tyhjössä tuotti 20 g 3-fenyylitio-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä, kp. 198-210° 2 mm:ssä.

(C) 1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Seosta, joka sisälsi 10 g 3-fenyylitio-4-ketosykloheksaanikarboksyylihapon etyyliesteriä ja 130 g polyfosforihappoa, sekoitettiin höyryhauteella 1,5 tunnin ajan. Sitten se kaadettiin seokseen, joka sisälsi 400 g jäätä ja 400 ml vettä. Öljy uutettiin 2 x 100 ml:lla eetteriä ja eetteriuute pestiin

2 x 50 ml:lla vettä ja sitten 50 ml:lla 5 % natriumbikarbonaattiliuosta. Eetteriliuos kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja liuotin poistettiin sitten höyryhauteella. Raakatuote tislattiin alennetussa paineessa ja se tuotti 5 g 1,2,3,4-tetrahydrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä, kp. 190-195°C 2 mm:ssä.

(D) Dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri

2,5 g 1,2,3,4-tetrahydrodibentsodiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä 100 ml:ssa dioksaania sisältävään liuokseen lisättiin 4,7 g 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonia. Liuosta sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen 31 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin ja hydrokinoni suodatettiin pois. Dioksaani poistettiin höyryhauteella alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja liuos ajettiin noin 75 g alumiinioksidia (Woelm, laatu I) sisältävän pylvään läpi. Liuotin poistettiin höyryhauteella ja jäännös kiteytettiin heksaanista. Dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterisaanto oli 1,7 g, sp. 74-78°C.

(E) Dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuola

200 ml:aan alkoholia, joka sisälsi 2,7 g kaliumhydroksidia, lisättiin 13,2 g dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä ja liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 4 tunnin ajan ja suodatettiin. Liukenematon dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuola suodatettiin. Liukenematon dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuola suodatettiin pois ja se painoi 80°C:ssa tyhjöuunissa kuivattuna 8,9 g. Dibentsotiofeeni-3-karboksyylihappo, joka voidaan saada yllämainitusta kaliumsuolasta, on tunnettu yhdiste [H.Gilman, A.L. Jacoby ja H.A. Pacevitz, J. Org. Chem. 3, 120 (1938)].

(F) 3-kloorikarbonyylidibentsotiofeeni

8,9 g dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuolaa 200 ml:ssa bentseeniä sisältävään suspensioon lisättiin tipoittain sekoittaen 30 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 6,4 g oksalyylikloridia 50 ml:ssa bentseeniä. Seosta sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan. Seos suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella. Jäännös, 3-kloorikarbonyylidibentsotiofeeni (7,9 g) käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

(G) 3-diatsometyylikarbonyylidibentsotiofeeni

7,9 g raakaa 3-kloorikarbonyylidibentsotiofeeniä 700 ml:ssa eetteriä sisältävä liuos lisättiin sekoittaen 2,7 g diatsometaania 180 ml:ssa eetteriä sisältävään liuokseen jäähauteessa. Liuosta sekoitettiin 7 tunnin ajan ja sitten liuotin poistettiin höyryhauteella, jolloin saatiin raaka 3-di-

atsometyylikarbonyylidibentsotiofeeni (7,5 g), joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

(H) Dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

Palautusjäähdytettävään, 7,5 g raakaa 3-diatsometyylikarbonyylidibentsotiofeeniä 100 ml:ssa alkoholia sisältävään liuokseen lisättiin tipoittain sekoittaen 1 g hopeabentsoaattia 10 ml:ssa trietyyliamiinia sisältävä liuos. Sitten liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettynä petrolieetteristä (30-60°C) tuotti 2,7 g dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 60-62°C.

(I) Dibentsotiofeeni-3-etikkahappo

0,56 g kaliumhydroksidia 75 ml:ssa etanolia sisältävään liuokseen lisättiin 2,7 g dibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan ja liuotin poistettiin sitten tyhjössä. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä ja liuos tehtiin happamaksi laimealla kloorivetyhapolla. Kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä 50°C:ssa. Uudelleen kiteytys asetonitriilistä tuotti 1 g dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 174-176°C.

Esimerkki 20

7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon valmistus

(A) Dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidi

8,3 g klooria johdettiin liuokseen, joka sisälsi 23,8 g dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä 600 ml:ssa 5°C:seen jäähdytettyä hiilitetrakooridia. Liuos kaadettiin jäille ja seosta ravisteltiin hyvin. Kiinteä aine suodatettiin pois, kuivattiin tyhjössä 50°C:ssa ja sitten kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 11,6 g dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidia, sp. 210-213°C.

(B) 7-nitrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidi

250 ml:aan 90 % typpihappoa, joka pidettiin 22-25°C:ssa, lisättiin annoksittain 25 g dibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidia. Liuosta sekoitettiin 15 minuutin ajan ja kaadettiin sitten jäille. Kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin vedellä, kunnes neutraalia, ja kuivattiin tyhjöuunissa 50°C:ssa. Kiinteä aine kiteytettiin 1,2-diklooriteaanista, jolloin saatiin 24,7 g 7-nitrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidia, sp. 245-250°C.

(C) 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 21,9 g 7-nitrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri-5-oksidia, 250 ml etikkahappoa ja 1,7 g ja 10 % palladiumia

hiilellä, ravisteltiin 22,7 kg:n vedyn lähtöpaineella ja kuumennettiin 60°C:seen. Tunnin kuluttua vedyn kulutus lakkasi. Seos poistettiin hydrauslaitteistosta, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Liuottimen poistamisen jälkeen tyhjössä höyryhauteella jäännös liuotettiin 300 ml:aan etyyliasetaattia ja tuote saostettiin hydrokloridina johtamalla siihen kloorivetyä. 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridisaanto oli 17,1 g (sp. 260-265°C). Pieni annos metanolista kiteytettynä suli 270-275°C:ssa.

(D) 7-klooridibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri

28,7 g 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridin liuosta 300 ml:ssa etikkahappoa lisättiin 15°C:ssa nitrosyylirikkihappoon, joka oli valmistettu 19,4 g:sta natriumnitriittiä ja 100 ml:sta väkevää rikkihappoa. Seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan ja sitten lisättiin 1 l eetteriä diatsoniumsulfaatin saostamiseksi. Di-atsoniumsulfaatin ja natriumsulfaatin seos suodatettiin pois, pestiin eetterillä ja ilmakuivattiin. Sitten seos lisättiin annoksittain 5°C:ssa kuprokloridiliuokseen, joka oli valmistettu 9,4 g:sta kuprokloridia, 375 ml:sta vettä ja 280 ml:sta väkevää kloorivetyhappoa. Lisäyksen jälkeen sisältöä kuumennettiin höyryhauteella, kunnes vedyn muodostus lakkasi. Kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin vedellä ja sitten kuivattiin tyhjöuunissa. Kiinteä aine kiteytettynä heksaanista tuotti 18 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä, sp. 120-122°C.

(E) 7-klooridibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuola

4,1 g kaliumhydroksidia (85 %) 100 ml:ssa alkoholia sisältävä liuos lisättiin liuokseen, joka sisälsi 18,1 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyylieseteriä 450 ml:ssa lämmintä etanolia. Yhdistettyjä liuoksia sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Kun seos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, se suodatettiin jolloin saatiin 16,5 g kaliumsuolaa.

(F) 3-kloorikarbonyyli-7-klooridibentsotiofeeni

10,5 g oksalyylikloridia 100 ml:ssa bentseeniä sisältävä liuos lisättiin sekoittaen suspensioon, joka sisälsi 16,53 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuolaa 100 ml:ssa bentseeniä. Seosta sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen kahden tunnin ajan ja suodatettiin sitten. Tislattaessa kuiviin höyryhauteella tyhjössä saatiin 9 g raakaa 3-kloorikarbonyyli-7-klooridibentsotiofeenia jäännöksenä.

(G) 7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

9 g 3-kloorikarbonyyli-7-klooridibentsotiofeeniä 100 ml:ssa dioksaania sisältävä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, joka sisälsi 5,3 g di-

atsometaania 250 ml:ssa eetteriä, jäähdyttäen jäähauteessa. Liuosta sekoitettiin yli yön ja liuotin poistettiin sitten tislaamalla tyhjössä. Jäännös liuotettiin 600 ml:aan alkoholia ja palautusjäähdytysliuokseen lisättiin tipoittain tunnin kuluessa 1 g hopeabentsoaattia 100 ml:ssa trietyyliamiinia sisältävä liuos. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan lisäyksen jälkeen ja suodatettiin sitten. Liuotin poistettiin tislaamalla tyhjössä höyryhauteesta ja jäännös kiteytettiin heksaanista, saanto 4,8 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 68-70°C.

(H) 7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappo

1 g kaliumhydroksidin liuokseen 75 ml:ssa alkoholia lisättiin 4,8 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä. Kun liuosta oli keitetty palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan, liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella ja 50 ml vettä lisättiin jäännöksen liuottamiseksi. Vesiliuos tehtiin happamaksi kloorivetyhapolla ja tuote suodatettiin pois. Kiinteä aine kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 1,7 g 7-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, sp. 198-200°C.

Esimerkki 21

7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesterin valmistus

(A) 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridi 24 g 7-nitrodibentsotiofeeni-3-karboksyylihappon etyyliesteri 5-oksidia, 200 ml etikkahappoa ja 2,4 g 10 % palladiumhiiltä sisältävää seosta hydrattiin 50°C:ssa 22,7 kg:n lähtöpaineessa. Kun hydraus oli päättynyt kolmessa tunnissa, seos suodatettiin ja etikkahappo poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin). Jäännös liuotettiin 250 ml:aan etyyliasetaattia ja kloorivetyä johdettiin liuokseen. Saostunut 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridi painoi 20 g; sp. 270-275°C.

(B) 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesteri 7,3 g 7-aminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterihydrokloridia ja 5,0 g trimetyylifosfaattia sisältävää seosta kuumennettiin 160°C:ssa 45 minuutin ajan. Kun liuos oli jäähtynyt huoneen lämpötilaan, 75 ml etyyliasetaattia lisättiin ja liuos uutettiin 25 ml:lla vettä. Etyyliasetaatti poistettiin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin) ja jäännös kiteytettiin etanolista. 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyyliesterisaanto oli 2,8 g; sp. 160-162°C.

(C) 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuola 0,5 g kaliumhydroksidia 100 ml:ssa etanolia sisältävään liuokseen lisättiin 2,8 g 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon etyylieste-

riä. Liuosta sekoitettiin ja keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan, jona aikana kaliumsuola saostui. Suola suodatettiin pois, pestiin eetterillä ja ilmakuivattiin. 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuolasaanto oli 1,9 g.

(D) 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karbonyylikloridi

1,9 g 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karboksyylihapon kaliumsuolaa 100 ml:ssa palautusjäähdytettävää bentseeniä sisältävään suspensioon lisättiin 20 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi 1,2 g oksalyylikloridia 25 ml:ssa bentseeniä. Liuosta sekoitettiin sitten ja keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Kuuma liuos suodatettiin ja suodos tislattiin kuiviin tyhjössä (höyryhaude, pyöröhaihdutin). Raaka 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karbonyylikloridijäännös painoi 1,8 g.

(E) 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteri

250 ml:n kolmikaulakolviin, joka oli varustettu sekoittimella, tiputussuppilolla ja jäähdyttimellä, lisättiin liuos, joka sisälsi 0,7 g diatsometaania 50 ml:ssa eetteriä. Kolvia jäähdytettiin jäähauteessa ja 1,8 g 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-karbonyylikloridia 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä ja 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sisältävä liuos lisättiin tipoittain 15 minuutin kuluessa. Jäähaude poistettiin ja liuosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan. Kun liuotin oli poistettu tislaamalla tyhjössä höyryhauteella, jäännös kiteytettiin tolueenista. 3-diatsometyylikarbonyyli-7-dimetyyliaminodibentsotiofeenisaanto oli 0,3 g; sp. 173-175°C. Diatsoyhdisteen (0,3 g) palautusjäähdytettävään liuokseen 50 ml:ssa alkoholia lisättiin tipoittain 1 tunnin aikana sekoittaen liuos, joka sisälsi 1 g hopeabentsoaattia 10 ml:ssa trietyyliamiinia. Liuos suodatettiin ja liuottimet poistettiin höyryhauteesta tyhjössä. Jäännös kiteytettiin metanolista ja tuotti 50 mg 7-dimetyyliaminodibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä; sp. 115-120°C.

Esimerkki 22

8-klooridibentsotiofeeni-3-asetamidin valmistus

2,76 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappoa 10 ml:ssa tionyylikloridia sisältävää liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja sitten tislattiin alennetussa paineessa huoneen lämpötilassa. Raaka 8-klooridibentsotiofeeni-3-asetyylikloridijäännös, sp. 92-99°C, liuotettiin sitten 100 ml:aan bentseeniä ja liuos kyllästettiin ammoniakilla. Amidi suodatettiin pois, pestiin vedellä ja kiteytettiin etikkahaposta. Tuote, 8-klooridibentsotiofeeni-3-asetamidi painoi 2 g ja suli 237-238°C:ssa.

Esimerkki 23

8-klooridibentsotiofeeni-3-etanolin valmistus

3,05 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon etyyliesteriä lisättiin 0,45 g:aan litiumalumiinihydridiä 100 ml:ssa eetteriä. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan ja käsiteltiin sitten 2 ml:lla vettä. Liuos suodatettiin ja eetteri poistettiin höyryhauteesta. Jäännös kiteytettiin asetonitriilistä ja se tuotti 1,1 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etanolia, sp. 98-100°C.

Esimerkki 24

8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon 2-dimetyyliaminoetyyliesterihydrokloridin valmistus

2,76 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, 3,04 g kaliumkarbonaattia, 1,73 g dimetyyliaminoetyylikloridihydrokloridia ja 250 ml dimetyyliformamidia sisältävää seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 120°C:ssa 4 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tyhjössä höyryhauteella ja 75 ml vettä lisättiin jäännökseen. Öljy uutettiin etyyliasetaatilla ja raaka tuote saostui hydrokloridina lisäämällä kloorivetyä. Kiteytettäessä asetonista saatiin 1,5 g 8-klooridibentsotiofeeni-3-etikkahapon 2-dimetyyliaminoetyyliesterihydrokllridia, sp. 179-181°C.

Esimerkki 25

Tablettikaava	Tablettia kohti
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo	25 mg
dikalsiumfosfaatti dihydraatti, jauhamaton	175 mg
maissitärkkelys	24 mg
magnesiumstearaatti	1 mg
Kokonaispaino	225 mg

Menetelmä:

1. 25 osaa 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa ja 24 osaa maissitärkkelystä sekoitetaan keskenään ja johdetaan no. 00 seulan läpi malli "J" Fitzmill-laitteessa vasarat eteenpäin.

2. Tämä esisekoite sekoitetaan sitten 175 osaan dikalsiumfosfaattia ja puoleen osaan magnesiumstearaattia ja johdetaan no. 1A seulan läpi malli "J" Fitzmill-laitteessa veitset eteenpäin ja sekoitetaan.

3. Seokset johdetaan no. 2A levyn läpi malli "D" Fitzmill-laitteessa hitaalla nopeudella veitset eteenpäin ja toinen puoli osaa magnesiumstearaattia lisätään.

4. Seos sekoitetaan ja puristetaan 225 mg painoisiksi tableteiksi.

Esimerkki 26

Kapselikaava	Kapselia kohti
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo	50 mg
laktoosi, USP	125 mg
maissitärkkelys, USP	30 mg
talkki, ISP	5 mg
Kokonaispaino	210 mg

Menetelmä:

1. 50 osaa 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa sekoitetaan 125 osaan laktoosia ja 30 osaan maissitärkkelystä sopivassa sekoittimessa.

2. Seosta sekoitetaan edelleen johtamalla se no. 1A seulalle varustettuna Fitzpatrick Comminuting Machine-laitteen läpi veitset eteenpäin.

3. Sekoitettu jauhe palautetaan sekoittimeen, 5 osaa talkkia lisätään jasekoitetaan huolellisesti.

4. Seos täytetään no. 4 kovakuorisiin gelatiinikapseleihin Parke Davis'in kapselointikoneella.

Esimerkki 27

Tablettikaava	Kapselia kohti
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo	100 mg
laktoosi, USP	202 mg
maissitärkkelys, USP	80 mg
Amijel B011[1]	20 mg
kalsiumstearaatti	8 mg
Kokonaispaino	410 mg

Menetelmä:

1. 100 osaa 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, 202 osaa laktoosia, 80 osaa maissitärkkelystä ja 20 osaa Amijel B011 sekoitetaan keskenään sopivassa sekoittimessa.

2. Seos granuloidaan raskaaksi tahnaksi veden avulla ja kostea massa johdetaan no. 12 seulan läpi. Sitten sitä kuivataan yli yön 43°C:ssa.

3. Kuivattu granulaatti johdetaan no. 16 seulan läpi ja siirretään sopivaan sekoittimeen. Kalsiumstearaatti lisätään ja sekoitetaan, kunnes tasa-aineista.

4. Seos puristetaan tablettipainoon 410 mg käyttäen tablettipuristimia, joiden läpimitta on noin 9,5 mm. (Tabletit voivat olla joko litteitä tai molemmin puolin kuperia ja niissä voi haluttaessa olla ura).

[1]Esihydrolysoitu ravintolaatuinen maissitärkkelys. Mitä tahansa samanlaista esihydrolysoitua maissitärkkelystä voidaan käyttää.

Esimerkki 28

Suppositoriokaava	1,3 g kohti suppositorio
8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo	0,025 mg
hydrattu kookospähkinäöljy	1,230 mg
karnaubavaha	0,045 g

Menetelmä:

1. 123 osaa hydrattua kookospähkinäöljyä ja 4,5 osaa karnaubavahaa sulatetaan sopivan kokoisessa lasiseinäisessä astiassa (ruostumatonta terästä voidaan myös käyttää), sekoitetaan hyvin ja jäähdytetään 45°C:seen.

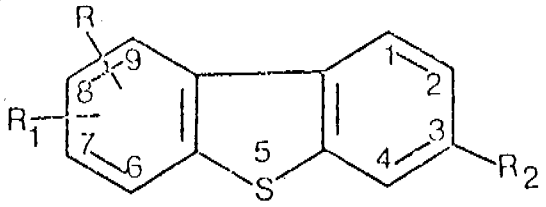
2. 2,5 osaa 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa, joka on hienonnettu kokkareettomaksi hienoksi jauheeksi, lisätään ja sekoitetaan kunnes se on jakaantunut täydellisesti ja tasa-aineisesti.

3. Seos kaadetaan suppositoriomuotteihin, jolloin saadaan suppositorioita, joiden yksityinen paino on 1,3 g.

4. Suppositoriot jäähdytetään ja poistetaan muoteista ja paperoidaan yksitellen pakkausta varten vahapaperiin. (Foliota voidaan myös käyttää).

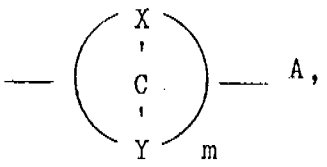
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleisen kaavan:

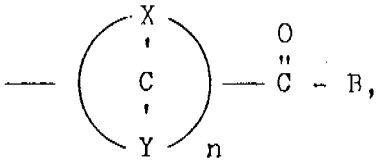


I

mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi jossa R on vety, halogeeni, hydroksi-, syaano-, alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, monoalempi alkyyliamino-, dialempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyliryhmä; R_1 on halogeeni, syaano-, alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, asyyliamido-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio-, trifluorimetyyli-, hydroksi-, nitro-, amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyli-ryhmä, tai R otettuna yhdessä viereisen R_1:n kanssa on myös alempi alkyleenidioksiryhmä; R_2 on

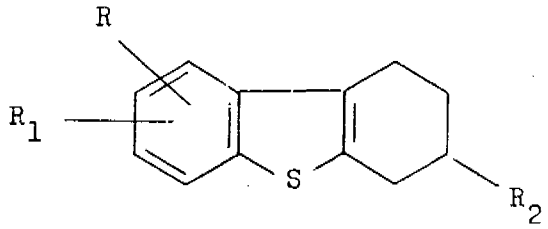


jossa A on hydroksi-, alempi alkoksi-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, X ja Y toisistaan riippumatta ovat vetyatomeita tai alempi alkyyliryhmiä ja m on 1-7, tai R_2 on



jossa B on hydroksi-, karboksi-, alempi alkoksi-, amino-, hydroksiamino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, Y ja X toisistaan riippumatta ovat vetyatomeita tai alempi alkyyliryhmiä; ja n on 1-7; X:n ja Y:n ollessa erilaiset, niiden enantiomeerien valmistamiseksi; B:n ollessa hydroksi- tai karboksiryhmä, niiden suolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa; ja kun R tai R_1 on amino-, mono-alempi alkyyliamino- tai di-alempi alkyyliaminoryhmä ja/tai kun B tai A on amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, niiden additiosuolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että

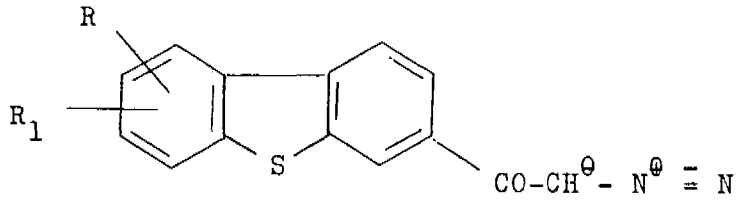
a) aromatisoidaan kaavan:



II

mukainen yhdiste jossa R:llä, R_1:llä ja R_2:lla on yllä mainitut merkitykset, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden joissa n on 1, X ja Y ovat vetyjä ja B on alempi alkoksiryhmä valmistamiseksi, käsitellään yleisen kaavan:



III

mukaista diatsoketonia alemmalla alkanolilla, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on hydroksiryhmä, valmistamiseksi hydrolysoidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on alempi alkoksiryhmä, tai

d) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on aminoalkyyli-, monoalkyyliaminoalkyyli-, tai dialkyyliaminoalkyyliryhmä, valmistamiseksi saa-

tetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa B on hydroksiryhmä tai sen suola, reagoimaan sopivan aminointiaineen kanssa, tai

e) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa B on alempi alkoksiryhmä, valmistamiseksi esteröidään kaavan I mukainen happo, jossa B on hydroksiryhmä, tai sen suola, tai

f) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on dialkyyliaminoryhmä, valmistamiseksi alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R tai R_1 on aminoryhmä, tai

g) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R, R_1 tai A on hydroksiryhmä, valmistamiseksi lohkaistaan kaavan I mukainen eetteri, jossa R, R_1 tai A on alempi alkoksiryhmä, tai

h) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on alkoksi-, aminoalkoksi-, monoalkyyliaminoalkoksi- tai dialkyyliaminoalkoksiryhmä, valmistamiseksi eetteröidään vastaavasti kaavan I mukainen alkoholi, jossa A on hydroksiryhmä, tai

i) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa A on hydroksiryhmä, valmistamiseksi pelkistetään kaavan I mukainen esteri, jossa B on alkoksiryhmä, tai

j) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on aminoryhmä, valmistamiseksi saippuoidaan kaavan I mukai en amidi, jossa R_1 on asyyliamidoryhmä, tai

l) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on $-\underset{\displaystyle R_3}{\overset{|}{C}}H-CO-R_4$,

jossa R_3 on alempi alkyyliryhmä ja R_4 on vetyatomi tai alempi alkoksiryhmä, valmistamiseksi alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on $-CH_2-CO-R_4$, jossa R_4 on yllä mainittu, tai

m) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on

$$-\underset{\displaystyle R_3}{\overset{\displaystyle R_5}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CO-R_4,$$

valmistamiseksi jossa R_5 on alempi alkyyliryhmä ja R_3 ja R_4 ovat yllä mainitut alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on $-\underset{\displaystyle R_3}{\overset{|}{C}}H-CO-R_4$,

jossa R_3 ja R_4 ovat yllä kuvatut, tai

n) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on aminoryhmä,

pelkistetään vastaava nitroyhdiste tai sen 5-oksidi, tai

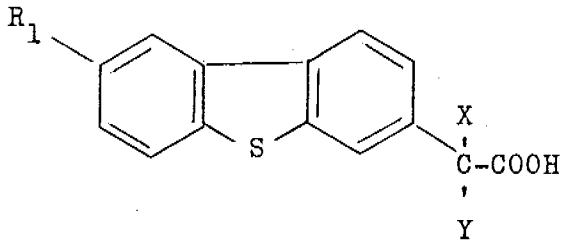
o) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R tai R_1 on halogeeni, valmistamiseksi muutetaan aminoyhdiste halutuksi **halogenoiduksi** yhdisteeksi, tai

p) muodostetaan kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa B on hydroksi- tai karboksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, tai

q) muodostetaan kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R tai R_1 on amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino- ja/tai B on amino alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, tai

r) hajotetaan kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X ja Y ovat erilaiset, raseeminen seos optisesti aktiivisiksi antipodeiksi.

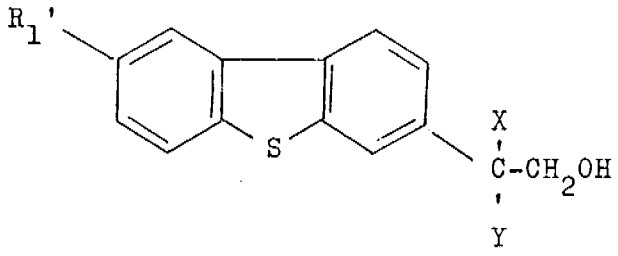
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yleisen kaavan:



I'

mukainen yhdiste, jossa R'_1 on halogeeni, alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä ja X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt, sen enantiomeeri X:n ja Y:n ollessa erilaiset tai sen suola farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yleisen kaavan:



I"

mukainen yhdiste, jossa R'_1 on halogeeni, alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä ja X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt tai sen enantiomeeri X:n ja Y:n ollessa erilaiset.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I' tai I" mukainen yhdiste, jossa R'_1 on halogeeni.

5. Patenttivaatimusten 2 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa.

6. Patenttivaatimusten 2 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (+) 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa.

7. Patenttivaatimusten 2 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (-) 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa.

8. Patenttivaatimusten 2 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappoa.

9. Patenttivaatimusten 3 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan raseemista 2-(8-kloori-3-dibentsotienyyli)-propanolia.

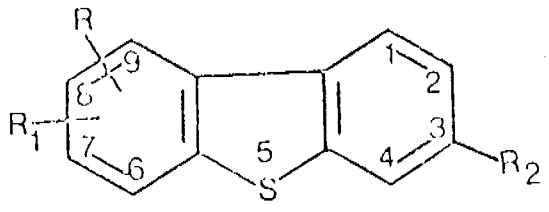
10. Patenttivaatimusten 3 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(8-kloori-3-dibentsotioenyyli)etanolia.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-asetamidia.

12. Menetelmä ominaisuuksiltaan tulehduksia torjuvien, kipuja lievittävien ja antireumaattisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 annetun kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai sen happoadditiosuola sekoitetaan aktiivisena aineosana myrkyttömiin, inerteihin, terapeuttisesti soveltuviin kiinteisiin tai nestemäisiin kantajiin, joita yleisesti käytetään sellaisissa valmisteissa, ja/tai täyteaineisiin.

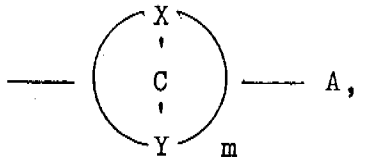
13. Ominaisuuksiltaan tulehduksia torjuvat, kipuja lievittävät ja antireumaattiset valmisteet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksessa 1 annetun yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai happoadditiosuolaa ja kantajaa.

14. Yleisen kaavan I:

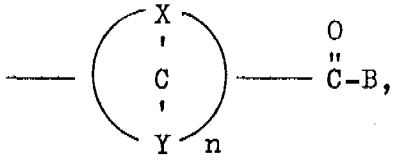


I

mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R on vety, halogeeni, hydroksi-, syaano-, alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio-, trifluorimetyyli-, nitro-, amino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyliryhmä; R_1 on halogeeni, syaano-, alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, asyyli-, asyyliamido-, bentsyylioksi-, alempi alkyylitio-, trifluorimetyyli-, hydroksi-, nitro-, amino-, monoalempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, sulfamoyyli-, di-alempi alkyylisulfamoyyli- tai difluorimetyylisulfonyyli-ryhmä tai R otettuna yhdessä viereisen R_1:n kanssa on myös alempi alkyleenidioksiryhmä; R_2 on

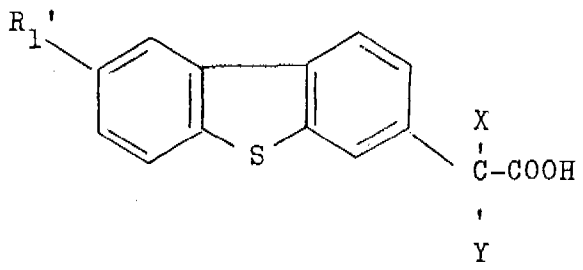


jossa A on hydroksi-, alempi alkoksi-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, X ja Y toisistaan riippumatta ovat vetyjä tai alempi alkyyliryhmiä ja m on 1-7, tai R_2 on



jossa B on hydroksi-, karboksi-, alempi alkoksi-, amino-, hydroksiamino-, mono-alempi alkyyliamino-, di-alempi alkyyliamino-, amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, Y ja X toisistaan riippumatta ovat vetyjä tai alempi alkyyliryhmiä; ja n on 1-7 niiden enantiomeerit, niiden suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa tai näiden yhdisteiden joissa R ja R_1 on amino-, mono-alempi alkyyliamino- tai di-alempi alkyyliamino- ja/tai jossa B tai A on amino-alempi alkoksi-, mono-alempi alkyyliamino-alempi alkoksi- tai di-alempi alkyyliamino-alempi alkoksiryhmä, happoaddisuolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

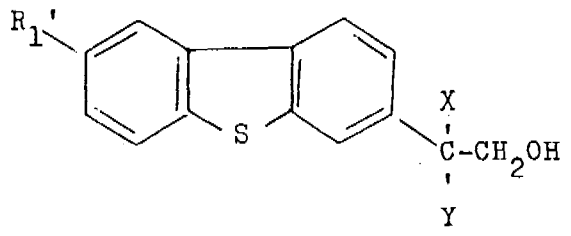
15. Yleisen kaavan:



I'

mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R'_1 on halogeeni, alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä ja X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 25 määritellyt, niiden enantiomeerit ja suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa.

16. Yleisen kaavan:



I"

mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R'_1 on halogeeni, alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä ja X ja Y ovat patenttivaatimuksessa 25 määritellyt ja niiden enantiomeerit.

17. Yleisen kaavan I' tai I" mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R'_1 on halogeeni.

18. 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo.

19. (+) 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo.

20. (-) 8-kloori-α-metyyli-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo.

21. 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-etikkahappo.

22. 2-(8-kloori-3-dibentsotienyyli)-propanoli.

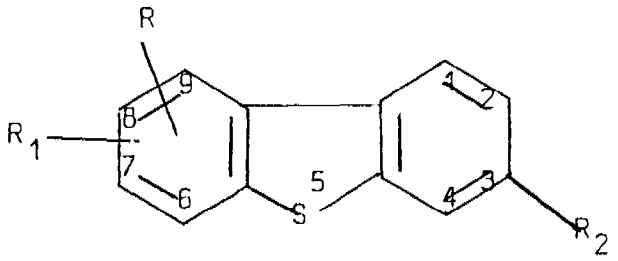
23. 2-(8-kloori-3-dibentsotienyyli)-etanoli.

24. 8-kloori-dibentsotiofeeni-3-asetamidi.

27

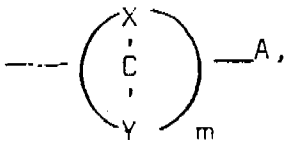
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln

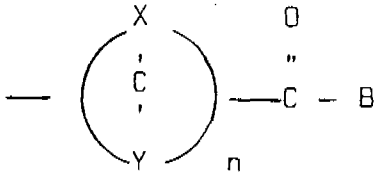


I

vari R är väte, halogen, hydroxi, cyan, lägre alkyl, hydroxi-lägre alkyl lägre alkoxi, acyl, bensyloxi, lägre alkyltio, trifluormetyl, nitro, amino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkylamino, sulfamoyl, di-lägre alkylsulfamoyl eller difluormetylsulfonyl; R_1 är halogen, cyan, lägre alkyl, hydroxi-lägre alkyl, lägre alkoxi, acyl, acylamido, bensyloxi, lägre alkyltio, trifluormetyl, hydroxi, nitro, amino, mono-lägre alkyl-amino, di-lägre di-lägre alkyl amino, sulfamoyl, di-lägre alkylsulfamoyl eller difluormetylsulfonyl, eller R tagentillsammans med en närliggande R_1 är även lägre alkylendioxi;



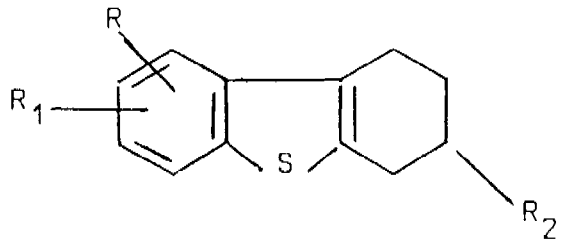
vari A är hydroxi, lägre alkoxi, amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkyl-amino-lägre-alkoxi eller di-lägrealkylamino-lägre alkoxi, X och Y är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl, och m är 1-7 eller R_2 är



vari B är hydroxi, karboxi, lägre alkoxi, amino, hydroxiamino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkylamino,amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkylamino-lägre alkoxi eller di-lägre alkylamino-lägre alkoxi, Y och X är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl; och n är 1-7;

deras enantiomerer då X och Y är olika; salter därav med farmaceutiskt godtagbara baser då B är hydroxi eller karboxi; och additionssalter därav med farmaceutiskt godtagbara syror då R eller R_1 är amino, mono-lägre alkylamino eller di-lägre alkylamino, och/eller då B eller A är amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkylamino-lägre alkoxi eller di-lägre alkylamino-lägre alkoxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet omfattar

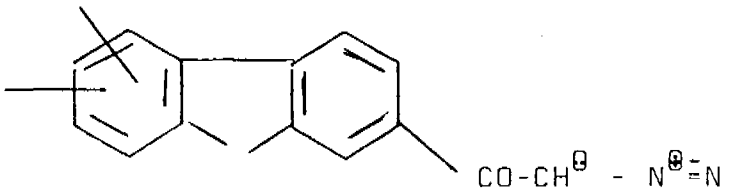
a) aromatiserande av en förening med den allmänna formeln



II

vari R, R_1 och R_2 har ovan angivna betydelser, eller

b) för framställning av föreningar med formeln I, vari n är 1, X och Y är väte och B är lägre alkoxi, behandlande av ett diazoketon med den allmänna formeln



med en lägre alkanol, eller

c) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är hydroxi, hydrolyserande av en förening med formeln I, vari B är lägre alkoxi, eller

d) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl eller dialkylaminoalkyl, reagerande av en förening med formeln I, vari B är hydroxi eller ett salt därav, med ett lämpligt aminerande medel, eller

e) för framställning av föreningar med formeln I, vari B är lägre alkoxi, förestrande av en syra med formeln I, vari B är hydroxi, eller ett salt därav, eller

f) för framställning av föreningar med formeln I, vari R eller R_1 är dialkylamino, alkylerande av en förening med formeln I, vari R eller R_1 är amino, eller

g) för framställning av föreningar med formeln I, vari R, R_1 eller A är hydroxi, spjälkande av en eter med formeln I, vari R, R_1 eller A

är lägre alkoxi, eller

h) för framställning av föreningar med formeln I, vari A är alkoxi, aminoalkoxi, monoalkylaminoalkoxi eller dialkylaminoalkoxi, motsvarigt företrande av en alkohol med formeln I, vari A är hydroxi, eller

i) för framställning av föreningar med formeln I, vari A är hydroxi, reducerande av en ester med formeln I, vari B är alkoxi, eller

k) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är amino, förtvålande av en amid med formeln I, vari R_1 är acylamino, eller

l) för framställning av en förening med formeln I, vari R_2 är

$$-CH(R_3)-CO-R_4$$

vari R_3 är lägre alkyl och R_4 är väte eller lägre alkoxi, alkylrenade av en förening med formeln I, vari R_2 är $-CH_2-CO-R_4$, varvid R_4 är som ovan angivits, eller

m) för framställning av en förening med formeln I, varvid R_2 är

$$-C(R_5)(R_3)-CO-R_4$$

vari R_5 är en lägre alkylgrupp och R_3 och R_4 är som ovan definierats, alkylerande av en förening med formeln I, vari R_2 är $-CH(R_3)-CO-R_4$ vari R_3 och R_4 är som ovan angivits, eller

n) för framställning av föreningar med formeln I, vari R eller R_1 är amino, reducerande av en motsvarande kväveförening eller en 5-oxid därav, eller

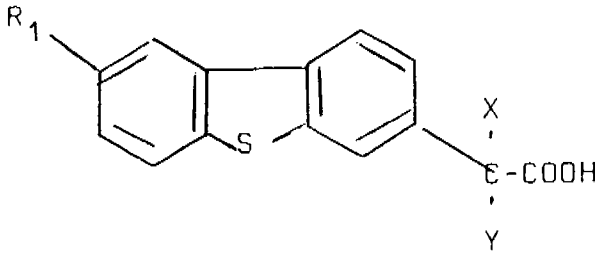
o) för framställning av föreningar med formeln I, vari R eller R_1 är halogen, omvandlande av en aminoförening i önskad halogenerad förening, eller

p) bildande av farmaceutiskt godtagbara salter av föreningar med formeln I, vari B är hydroxi eller karboxi, eller

q) bildande av farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt av föreningar med formeln I, vari R eller R_1 är amino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkylamino och/eller B är amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkyl-amino-lägre alkoxi eller di-lägre alkylamino-lägre alkoxi, eller

r) upplösande av en racemisk blandning av en förening med formeln I, vari Y och X är olika, i de optiska antipoderna.

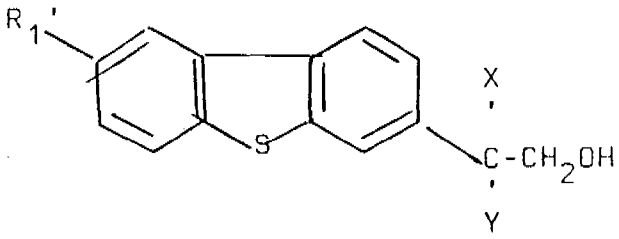
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln



I'

vari R'_1 är halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi och X och Y är som definierats i patentkravet 1, en enantiomer därav, då X och Y är olika eller ett salt med en farmaceutiskt godtagbar bas framställs.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln



I''

vari R'_1 är halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi och X och Y är som definierats i patentkravet 1, eller en enantiomer därav, då X och Y är olika, framställs.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln I' eller '', vari R'_1 är halogen framställs.

5. Förfarande enligt patentkraven 2 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att 8-klor- -metyl-dibenzotiofen-3-ättikssyra framställs,

6. Förfarande enligt patentkraven 2 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att (+) 8-klor- -metyl-dibenzotiofen-3-ättikssyra framställs.

7. Förfarande enligt patentkraven 2 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att 8-klor- -metyl-dibenzotiofen-3-ättikssyra framställs.

8. Förfarande enligt patentkraven 2 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att 8-klor-dibenzotiofen-3-ättikssyra framställs.

9. Förfarande enligt patentkraven 3 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att racemisk 2-(8-klor-3-dibenzotieny)-propanol framställs.

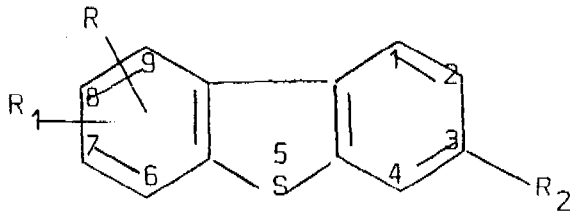
10. Förfarande enligt patentkraven 3 och 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-(8-klor-dibenzotienyl)etanol framställs.

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 8-klordibenzotiofen-3-acetamid framställs.

12. Förfarande för framställning av preparat med antiinflammatoriska, analgesiska och antireumatiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med i patentkravet givna formeln I, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller syraadditionssalt därav, blandas som aktiv substans med giftfria, inerta; terapeutiskt lämpliga fasta eller flytande bärare som allmänt används i dylika preparat, och/eller excipienter.

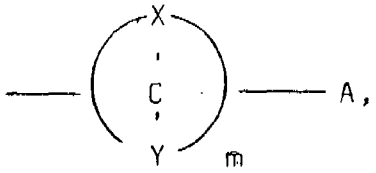
13. Kompositioner med antiinflammatoriska, analgesiska och antireumatiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehålle en förening med den i patentkravet 1 givna allmänna formeln I eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller syraadditionssalt därav och en bärare.

14. Föreningar med den allmänna formeln

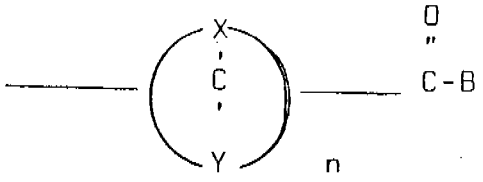


I

vari R är halogen, hydroxi, cyan, lägre alkyl, hydroxi-lägre alkyl, lägre alkoxi, acyl, bensyloxi, lägre alkyltio, trifluormetyl, nitro, amino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkylamino, sulfamoyl, di-lägre alkylsulfamoyl, difluormetylsulfonyl; R_1 är halogen, cyan, lägre alkyl, hydroxi-lägre alkyl, lägre alkoxi, acyl, acylamido, bensyloxi, lägre alkyltio,trifluormetyl, hydroxi, nitro, amino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkylamino, sulfamoyl, di-lägre alkylsulfamoyl eller difluormetylsulfonyl, eller R tagen tillsammans med en närliggande R_1 är även lägre alkylendioxi;

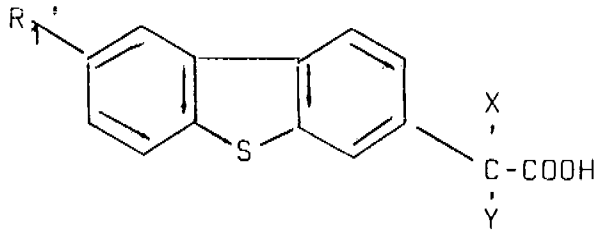


vari A är hydroxi, lägre alkoxi, amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkylamino-lägre alkoxi eller di-lägrealkylamino-lägre alkoxi, X och Y är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl, och m är 1-7, eller R_2 är



vari B är hydroxi, karboxi, lägre alkoxi, amino, hydroxiamino, mono-lägre alkylamino, di-lägre alkoxi eller di-lägre alkylamino-lägre alkoxi Y och X är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl; och n är 1-7; deras enantiomerer, salt därav, med farmaceutiskt godtagbara baser eller syraadditionssalt med farmaceutiskt godtagbara syror av sådana föreningar, vari R eller R_1 är amino, mono-lägre alkylamino eller di-lägre alkylamino och eller vari B eller A är amino-lägre alkoxi, mono-lägre alkylamino-lägre alkoxi eller di-lägre alkylamino-lägre alkoxi.

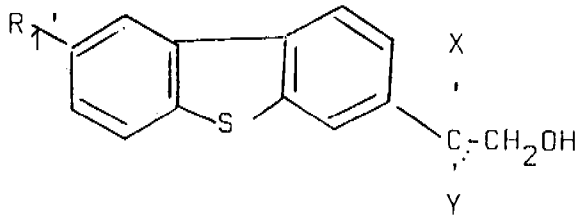
15. Föreningar med den allmänna formeln



I'

Vari R'_1 är halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi oXh X och Y är som definierats i patentkravet 14, enantiomerer därav och salt med farmaceutiskt godtagbara baser.

16. Föreningar med den allmänna formeln



vari R'_1 är halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi och X och Y är som definierats i patentkravet 14 och enantiomerer därav.

17. Föreningar med den allmänna formeln I' eller I'' , k ä n n e t e c k n a d e därav, att R'_1 är halogen.

18. 8-klor- -metyl-dibenzotiofen-3-ättikssyra.

19. (+) 8-klor- -metyl-dibenzotiofen-3-ättikssyra.

20. (-) 8-klor- -dibenzotiofen-3-ättikssyra.

21. 8-klor-dibenzotiofen-3-ättikssyra.

22. 2-(8-klor-dibenzotienyl)-propanol.

23. 2-(8-klor-3-dibenzotienyl)-etanol.

24. 8-klor-dibenzotiofen-3-acetamid.

L 10

Hak. n:o 770930

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige 387 346 C07D 333/76

Saksa - BRD - Tyskland

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

27/9-82 Pekka Salminen

Allekirjoitus