

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752870 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752870

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.03.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

08.09.1975 US 611057

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nelson, Peter H., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Untch, Karl G, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Dunn, James P, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Solvolyttinen menetelmä 2-(5H-dibentso/a,d/-syklohepten-5-on-2-yyli)-etikkahapon, -propionihapon ja -voihapon valmistamiseksi

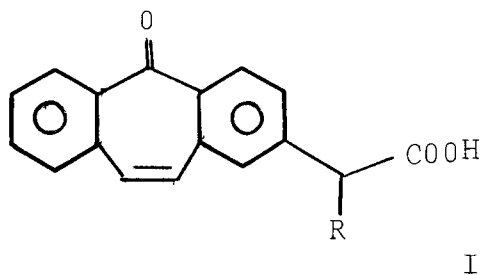
Solvolytiskt förfarande för framställning av 2-(5H-dibenso/a,d/-cyklohepten-5-on-2-yl)-ättiksyra, -propionsyra och -smörsyra

Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Kalifornien
94304, Yhdysvallat.

Solvolyttinen menetelmä 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-on-2-yyli)-
etikkahapon, -propionihapon ja -vohapon valmistamiseksi - Solvolytiskt
förfarande för framställning av 2-(5H-dibenso[a,d]-cyklohepten-5-on-
2-yl)ättiksyra, -propionsyra och -smörsyra

Lisäys pat.hak. 751168

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 2-(5H-dibentso[a,d]-
syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahapon, -propionihapon ja -vohapon ja
niiden esterien ja suolojen valmistamiseksi. Erityisesti esillä ole-
va keksintö koskee menetelmiä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla
on kaava



jossa R on vety, metyyli, ja niiden esterein ja suolojen valmistamiseksi vastaavista ketonitriili- tai ketoamidivälituotteista tai vastaavista ketaalisuojatuista nitriileistä, amideista, hapoista, estereistä ja suoloista.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tulehdustenvastaista, kipual lievittävää ja kuumetta-alentavaa vaikutusta. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ja niitä sisältävät koostumukset ovat hyödyllisiä käsiteltäessä ja parannettaessa tulehduksia, kuten lihaksisto-luustosysteemin tulehduksia tai tulehdustiloja, esim. käsiteltäessä sellaisia tulehdustiloja kuin reumatismi, aivotärähdys, revähtymä, niveltulehdus, luunmurtuma, väkivallanjälkeinen tila ja kihti. Niissä tapauksissa, joissa yllä oleviin tautitiloihin liittyy kipua ja kuumetta tulehduksen lisäksi, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia näiden tilojen lievittämiseen tulehduksen ohella.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös kohdun sileiden lihasten rentouttajia ja siten sopivat käytettäväksi raskaana olevan imettäväisen raskauden säilyttämiseen äidin ja/tai sikiön eduksi niin kauan kuin raskauden on katsottava lääketieteen kannalta olevan äidille ja/tai sikiölle edullinen tai edullisempi kuin sen keskeytyminen.

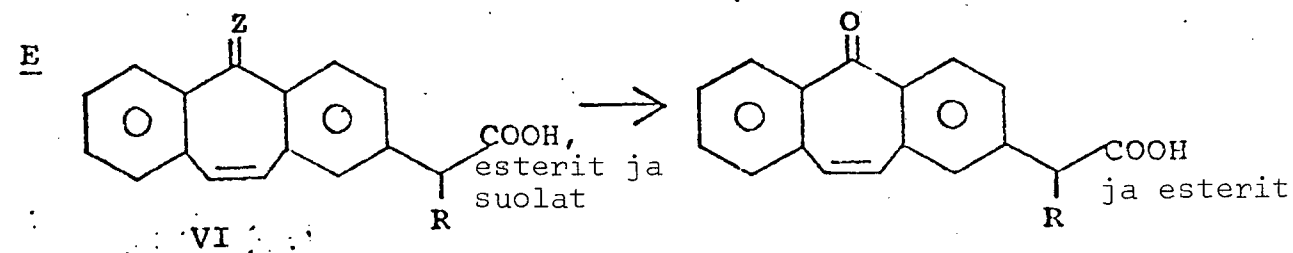
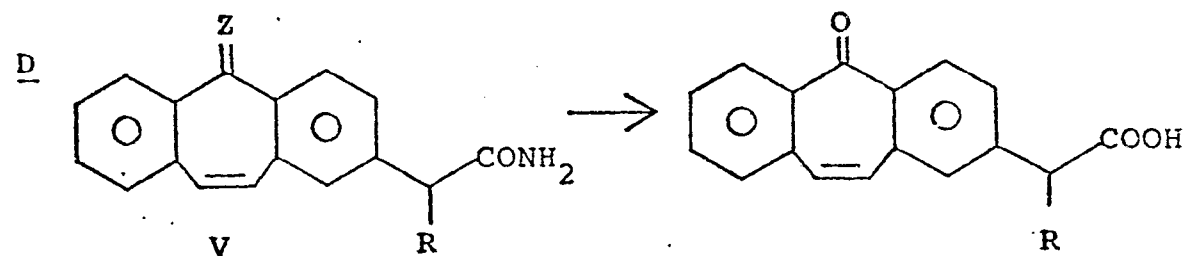
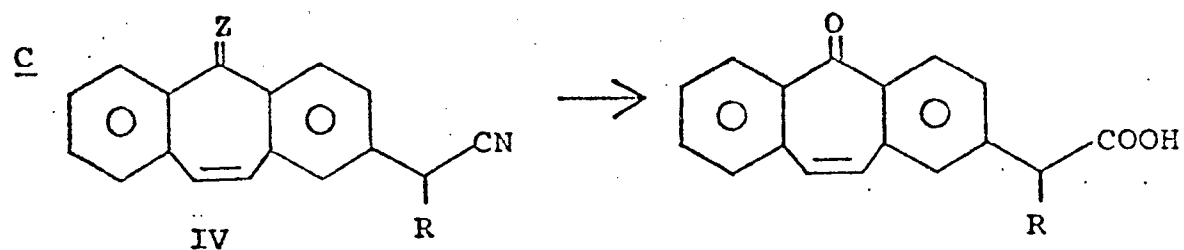
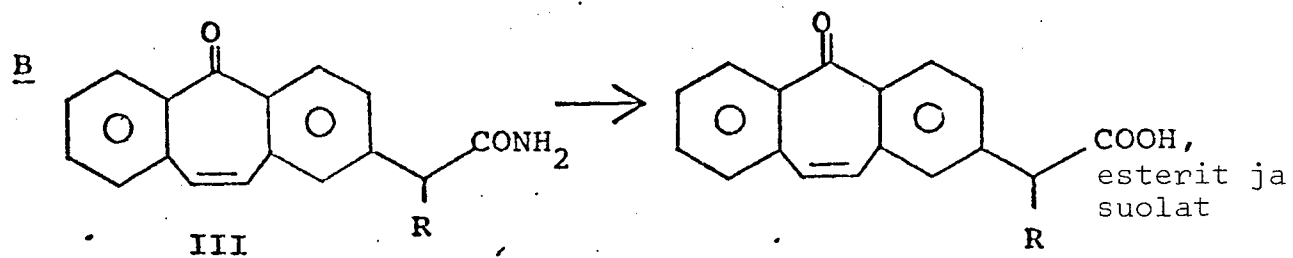
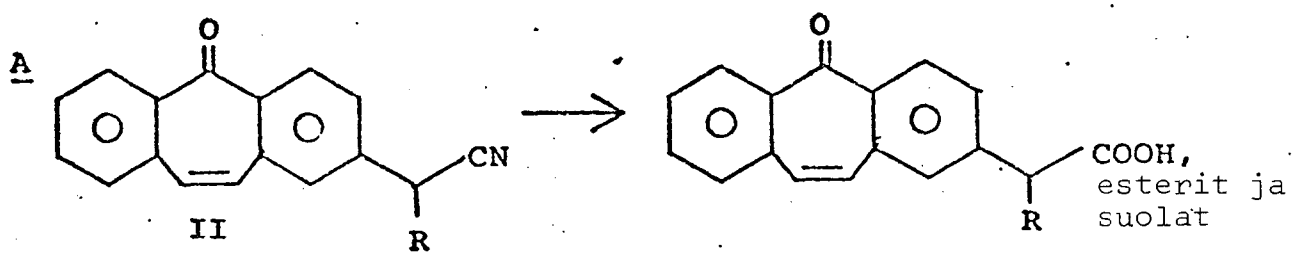
Tässä käytettynä kaavan I mukaisten karboksyylihapojen tai niiden välituotteiden estereillä tarkoitetaan estereitä, jotka on muodostettu suora- tai haarautunutketjuisen, 1-20 hiiliatomia sisältävän alkanolin kanssa, kuten esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, t-butyli-, n-amyyli-, n-heksyyli-, oktyyli-, dekyyli-, dodekyyli-, heksadekyyli- ja oktadekyyliesterit, tai myös bentsyyliesteriä. Edullisia kaavan I mukaisia estereitä ovat farmaseuttisesti hyväksyttävien myrkyttömien alkoholien kanssa muodostetut esterit.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden välituotteiden suoloilla tarkoitetaan epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa muodostettuja suoloja. Epäorgaanisten emästen kanssa muodostettuja suoloja ovat esim. alkalimetallisuolat, kuten natrium-, kalium- ja litiumsuolat; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, sekä ammonium- ja kuparisuolat. Orgaanisten emästen kanssa muodostettuja suoloja ovat esim. etanoliamiini-, dietyyliamiini-, tri(hydroksimetyyli)aminometaani-, koliini-, kofeiini- ja lysiinisuolat.

Edullisia kaavan I mukaisia suoloja ovat farmaseuttisesti hyväksytävien myrkyttömien emästen kanssa muodostetut suolat.

Ilmaisulla "tavanomainen ketaalisuojaryhmä" tarkoitetaan ketaaliryhmiä, joita alalla tavallisesti käytetään suojaamaan ketonifunktiota, jotka ryhmät ovat helposti poistettavia happamassa hydrolyysissä. Yllä tarkoitettuja tavanomaisia ketaalisuojaryhmiä ovat dialkyyliketaalit (alkyyli-ryhmät sisältävät 1-6 hiiliatomia), kuten esim. dimetyyli- tai dietyliketaalit; alkyleeniketaalit (2-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävillä alkyyli-ryhmillä), kuten esim. etyleeni-, 1,3-propyleeni-, 2,2-dimetyyli-1,3-propyleeni-, 1,4-butyleeni- ja 2,3-butyleeniketaalit, ja dibentsyyliketaalit.

Esillä olevan keksinnön menetelmää voidaan kuvata alla esitetyillä reaktiokaavoilla:



joissa R on yllä määritellyn mukainen ja Z on tavanomainen ketaali-suojaryhmä.

Reaktiokaavassa A on esitetty ketonitriilin (II) solvolyyysi vastaavaksi ketohapoksi, -esteriksi tai -suolaksi. Tämä reaktio suoritetaan synteettisessä orgaanisessa kemiassa hyvin tunnetuilla menetelmillä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa. Emäksisissä olosuhteissa reaktiossa saadaan aluksi vastaavan hapon suola, joka voidaan helposti muuttaa jatkoreaktioissa vapaaksi hapoksi. Happamis- sa olosuhteissa reaktiossa saadaan joko vapaa happo tai sen esterin riippuen käytetystä liuotimesta, so. riippuen siitä, suoritetaanko reaktio vesi- tai alkoholiväliaineessa.

Emäksisesti katalysoitu nitriilin hydrolyysi hapoksi tai sen suolaksi voidaan suorittaa käyttämällä vahvaa emästä, kuten esim. alkalimetallihydroksidia, esim. natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia, lämpötiloissa noin 0 - 100°C vesiväliaineessa, joka voi lisäksi sisältää veden kanssa sekoittuvaa orgaanista liuotinta, kuten metanolia.

Happokatalysoitu hydrolyysi voidaan suorittaa vahvan hapon, kuten mineraalihapon, esim. kloorivetyhapon, rikkihapon ym., tai sulfonihapon, kuten esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon ym., läsnäollessa lämpötiloissa noin 0 - 140°C vesi- tai alkoholiväliaineessa. Vesiväliaine voi lisäksi sisältää reaktanttien liukoisuuden parantamiseksi veden kanssa sekoittuvaa orgaanista liuotinta, kuten esim. etikkahappoa.

Reaktiokaavassa B on esitetty ketoamidin (III) muuttaminen ketohapoksi, -esteriksi tai -suolaksi. Tämä reaktio suorittaa happamissa tai emäksisissä olosuhteissa, jolloin reaktio-olosuhteet ja reagenssit ovat olennaisesti samat kuin yllä reaktiokaavassa A kuvatut.

Reaktiokaavassa C esitetään ketaalinitriilin (IV) muuttaminen ketohapoksi. Tämä reaktio suoritetaan happamissa olosuhteissa olennaisesti yllä reaktiokaavassa A kuvatuissa olosuhteissa, vesipitoisessa väliaineessa.

Vastaavasti reaktiokaavassa D kuvattu reaktio, ketaaliamidin (V) muuttaminen ketohapoksi, voidaan suorittaa happamissa olosuhteissa, jotka ovat olennaisesti samat kuin reaktiokaavassa C käytetyt.

Reaktiokaava E kuvaa ketaalihapon, -esterin tai -suolan muuttamisen vastaavaksi ketohapoksi tai -esteriksi happokatalysoidussa solvolyyysissä. Riippuen valittujen reaktio-olosuhteiden ja reagenssien luonteesta, lähtöaine-esteriryhmä joko säilyy lopputuotteessa

tai hydrolysoituu vapaaksi hapoksi. Ketaaliryhmän poistaminen voidaan suorittaa käsittelemällä laimealla vahvalla hapolla, kuten mineraalihapolla, esim. 1-n kloorivetyhapolla, tai sulfonihapolla, esim. p-tolueenisulfonihapolla, esim. vesiväliaineessa, joka lisäksi voi sisältää veden kanssa sekoittuvaa orgaanista liuotinta, kuten asetonitai tai metanolitai, lämpötiloissa noin 0° - 100°C . Jos lisäksi halutaan esterin hydrolyysi vapaaksi hapoksi, reaktio suoritetaan edullisesti vesiväliaineessa käyttäen väkevämpää vahvaa happoa, esim. 5-n kloorivetyhappoa, lämpötiloissa noin 25 - 100°C .

Kaikissa yllä esitetyissä reaktioissa (kaavat A-E) lähtöaineet ja reagenssit voidaan saattaa kosketuksiin toistensa kanssa millä tahansa sopivalla tavalla sellaisessa lämpötilassa ja riittävän pitkän aikaa, jotta haluttu reaktio olisi täydellinen. Edelleen reaktiotuotteet voidaan eristää ja ottaa talteen reaktioseoksesta käyttäen menetelmiä, kuten reaktiossa itsessään, joita tavallisesti käytetään suoritettaessa tällaisia reaktioita tai analogisia reaktioita.

Lähtöaineet yllä oleviin reaktiokaavoihin A-E voidaan valmistaa seuraavasti:

o-tolueenihapon esteri voidaan bromata vastaavan bentsyylibromidin saamiseksi, joka voidaan sitten muuttaa trifenyylifosfoniumbromidiksi. Tämä voidaan sitten kondensoida Wittig-reaktiossa sopivan meta-substituoidun (metyyli-, etyyli- tai n-propyyli-) bentsaldehydin kanssa, jolloin esterifunktion hydrolyysin jälkeen saadaan 3'-alkyylistilbeeni-2-karboksyylihappo. Tämä voidaan sitten hydrata, ja tuote voidaan syklisoida esim. polyfosforihapon avulla 2-alkyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-oniksi. Tämä yhdiste voidaan muuttaa 10,11-dehydroyhdisteeksi bromamalla esim. N-bromisukkinimidilla ja sitten dehydrobromamalla esim. diatsabisyklononeenilla dimetyyliformamidissa. Alkyyliiryhmän bentsyyliasema voidaan bromata esimerkiksi N-bromisukkinimidilla hiilitetrakloridissa. Bromiyhdiste voidaan sitten muuttaa vastaavaksi nitriiliksi (II) korvausreaktiossa syanidi-ionin kanssa. Vaihtoehtoisesti 5-oksoryhmä voidaan ensin ketalisoida käyttämällä uutta ketalisointireaktiota, jossa ketobromidi saatetaan reagoimaan fosforipentakloridin kanssa ja sitten sopivan alkoholin tai glykolin (esim. etyleeniglykoli) kanssa ja tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin kanssa. Tämä

reaktio suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä tai asetonitriilissä tai niiden seoksissa, lämpötiloissa noin 0 - 50°C. Tätä reaktiota voidaan yleensä käyttää ketalisoimaan yhdisteitä, joissa on bromin sijasta muita halogeeni-, nitriili-karboksi- tai karboksyyliesteriryhmiä.

Uudella ketalisointimenetelmällä valmistettu ketaalibromidi voidaan sitten muuttaa ketaalinitriiliksi (IV) yllä kuvatulla tavalla. Ketaalinitriili voidaan osittaishydrolysoida emäksisissä olosuhteissa alalla hyvin tunnetulla tavalla, jolloin saadaan ketaaliamidi (V), joka voidaan sitten haluttaessa deketalisoida happamissa olosuhteissa, joita yleensä käytetään ketaaliryhmän poistamiseen, jolloin saadaan ketoamidi (III). Vaihtoehtoisesti ketaalinitriili voidaan hydrolysoida täydellisesti ketaalihapoksi tai sen suolaksi (VI), emäksisissä olosuhteissa, jotka ovat hyvin tunnettuja hydrolysoitaessa nitriiliryhmä hapoksi. Ketaaliesterit (VI) voidaan valmistaa esim. ketonitriilin (II) tai ketoamidin (III) happokatalysoidussa alkoholyysissä, ja sitä seuraavassa ketoesterin ketaalisatiossa yllä kuvatulla tavalla PCl_5 :llä, ja sen jälkeen reaktiossa alkoholin tai glykolin ja tertiäärisen amiinin kanssa, tai esteröimällä ketaalihappo (VI) esim. alkoholin, kuten metanolin (alkoholin reaktio happokloridin kanssa) avulla, tai diatsoalkaanin, kuten diatsometaanin tai diatsoetaanin avulla.

Ketaaleilla (VI) on samantyyppistä biologista aktiviteettia kuin yllä kuvatuilla vapailla ketoneilla (I).

Seuraavat esimerkit valaisevat esillä olevan keksinnön edullisia toteutuksia. Niiden ei voida katsoa millään lailla rajoittavan keksinnön piiriä tai henkeä. Keksinnön menetelmällä saadut saannot vaihtelevat riippuen lähtöaineiden, reagenssien, reaktio-olosuhteiden ja reaktioseoksen jatkokäsittelyn valinnasta. Yleensä saannot ovat kuitenkin suuruusluokkaa 50-95 %.

Valmistus 1

A. 118 mg metyyli-o-toluaattia ja 140 g N-bromisukkinimidia keitetään palauttaen tunnin ajan kuumentuen kuumennuslampulla 1,3 litrassa hiilitetrakloridia. Liuos jäädytetään ja suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännöksenä saatu neste liuotetaan 500 ml:aan asetonitriiliä ja liuokseen lisätään 250 g trifenyylifosfiinia. Seosta lämmitetään, sitten jäädytetään ja o-karbometoksibentsyyli-trifenyylifosfoniumbromidi suodatetaan (saanto 271 g, 69 %).

116,5 g 1,5-diatsabisyklo(3,4,0)noneeni-5:ä lisätään 107,5 g:aa m-tolueenialdehydiä ja 400 g:aan o-karbometoksibentsyylitrifenyylifosfoniumbromidia 2000 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta keitetään palauttaen lyhyen aikaa, sitten jäähdytetään ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja pestään laimealla kloorivetyhapolla, ja liuos kuivataan ja haihdutetaan. Tuotetta keitetään palauttaen 11 tuntia liuoksessa, jossa on 111 g KOH 1000 ml:ssa vettä ja 150 ml:ssa metanolia. Liuos jäähdytetään ja uutetaan kloroformilla. Vesiliuos tehdään happameksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutetaan kloroformilla. Uutos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 177,5 g (91 %) 3'-metyylisylbilbeeni-2-karboksyylisappoa (noin 60:40 cis:trans). Käyttämällä m-tolueenialdehydin sijasta m-etyylisylbilaldehydiä saadaan vastaavanlaisella saannolla 3'-etyylisylbilbeeni-2-karboksyylisappoa.

B. Liuosta, jossa on 53,0 g 3'-metyylisylbilbeeni-2-karboksyylisappoa 230 ml:ssa dimetyylisormamidia, joka sisältää 2,0 g 5 %:ista palladiumhiiltä, hydrataan Parr-ravistimessa 4,2 kg/cm² paineella 1 1/2 tuntia. Liuos suodatetaan ja lisätään eetteri-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Tuote kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan 48 g 90 % 3-(o-karboksifenotyyli)tolueenia, sp. 82-84°C. Käyttämällä 3'-etyylisylbilbeeni-2-karboksyylisappoa saadaan vastaavanlaisella saannolla 3-(o-karboksifenotyyli)etyylisylbilbeeniä.

C. 75 g 3-(o-karboksifenotyyli)tolueenia liuotetaan 400 ml:aan sulfolaania, ja liuos kuumennetaan 110-120°C:een. Lisätään 200 ml polyfosforisappoa, ja seosta sekoitetaan 100°C:ssa 90 minuuttia, sitten se kaadetaan jääveteen. Seos uutetaan bentseenillä, ja liuos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 64 g, 89 %, 2-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia öljynä. Käyttämällä 3-(o-karboksifenotyyli)etyylisylbilbeeniä saadaan samankaltaisella saannoilla 2-etyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia.

D. 60,5 2-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia keitetään palauttaen 8 tuntia 500 ml:ssa hiilitetrakloridia N-bromisukkinimidin (58,2 g) kanssa. Liuos jäähdytetään ja suodatetaan, ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan dimetyylisormamidia, ja liuokseen lisätään 44 g 1,5-diatsabisyklo(3,4,0)noneeni-5:ä. Seosta kuumennetaan 80°C:ssa 20 minuuttia, sitten

se jäähdytetään ja lisätään veteen. Liuos uutetaan eetterillä ja uutოს pestään, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään asetonihexaanista, jolloin saadaan 39,7 g, 69 %, 2-metyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia, sp. 78-80°C. Käyttämällä 2-etyyli-10,11-dihydro-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia saadaan vastaavantapaisella saannolla 2-etyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia, sp. 62-64°C.

E. 39,7 g 2-metyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia keitetään palauttaen 1200 ml:ssa hiilitetrakloridia 14 tuntia N-bromisukkinimidin (35,2 g) kanssa samalla säteilyttäen 100 W hehkulampulla. Liuos jäähdytetään, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään metyleenikloridi/hexaanista, jolloin saadaan 27,3 g, 51 %, 2-bromimetyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia, sp. 128-132°C. Käyttämällä 2-etyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia saadaan 80 %:n saannolla 2-(α -bromimetyyli)-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia, sp. 93-95°C.

F. 12,0 g natriumsyanidia ja 6,0 g 2-bromimetyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia sekoitetaan 100°C:ssa 40 minuuttia 150 ml:ssa asetonisyaanihydriiniä. Seos jäähdytetään ja kaadetaan eetteriin. Eetterikerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 350 g:lla silikageeliä, eluoidaan heksaani/etyyliasetaatilla (3:2), jolloin saadaan 8,8 g, 78 %, 5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyliasetonitriiliä, joka kiteytetään uudelleen etyyliasetaatilla/hexaanista, sp. 119-121°C. Käyttämällä 2-(α -bromimetyyli)-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)propionitriiliä, sp. 108-109°C.

Valmistus 2

A. 31,7 g 2-bromimetyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia ja 26,6 g fosforipentakloridia sekoitetaan 160 ml:ssa bentseeniä, kunnes saadaan kirkas liuos. Liuos lisätään sitten sekoitettuun, jäällä jäähdytettyyn seokseen, jossa on 72,9 ml etyleeniglykolia, 76 ml trietyyliamiinia ja 380 ml asetonitriiliä. Seos lämmitetään huoneen lämpötilaan ja jätetään seisomaan tunniksi, sitten se kaadetaan veteen. Liuos uutetaan eetterillä, ja uutოს pestään 5 kertaa vedellä, sitten kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 28,2 g,

72 %, 5,5-etyleenidioksi-2-bromimetyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepteeniä kumina. NMR: δ^{CDCl_3} 4,45 (a), 7,08 (s), 7,87(d) ppm.

Käyttämällä 2-(α -bromimetyyli)-5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-onia saadaan 92 %:n saannolla 5,5-etyleenidioksi-2-(α -bromimetyyli)-5H-dibentso(a,d)syklohepteeniä kumina. NMR: δ^{CDCl_3} 1,97(d), 5,17(g), 7,07(s), 7,86(d) ppm.

B. Liuosta, jossa on 26,9 g 5,5-etyleenidioksi-2-bromimetyyli-5H-dibentso(a,d)syklohepteeniä 135 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan 25°C:ssa 24 tuntia natriumsyanidin (4,62 g) kanssa. Seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 23,4 g, 90 %, 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)-asetonitriiliä kumina. IR: $\sqrt{CHCl_3}$ maks 2260 cm^{-1} .

C. Liuosta, jossa on 122,4 g 5,5-etyleenidioksi-2-(α -bromimetyyli)-5H-dibentso(a,d)syklohepteeniä 620 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan 50°C:ssa 5 tuntia natriumsyanidin (20,6 g) kanssa. Liuos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 102,6 g, 98 %, 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionitriiliä kumina. NMR: δ^{CDCl_3} 1,55(d), 3,98(g), 7,07(s), 7,87(d) ppm.

Valmistus 3

3,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionitriiliä keitetään palauttaen 3 tuntia 50 ml:ssa vettä ja 10 ml:ssa metanolia, joka sisältää 0,55 g kaliumhydroksidia. Liuos jäädytetään ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, sitten kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 57 %:n saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionamidia. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)asetonitriiliä ja 1 tunnin reaktioaikaa saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)asetamidia.

Valmistus 4

2,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionamidia liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja liuokseen lisätään 5 ml 1-n kloorivetyhappoa. Seosta kuumennetaan 30 minuuttia 50°C:ssa, sitten se jäädytetään ja lisätään veteen. Liuos uutetaan

etyyliasetaatilla, ja uutos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 80 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionamidia, joka kiteytetään metanolista, sp. 158-159°C. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)-asetamidia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)asetamidia.

Valmistus 5

0,7 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)propionitriiliä keitetään palauttaen 9 tuntia 40 ml:ssa vettä, joka sisältää 1,1 g kaliumhydroksidia. Liuos jäädytetään ja neutraloidaan laimealla kloorivetyhapolla, sitten uutetaan eetterillä. Eetteriuutos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 75 %:n saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)propionihappoa. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi)-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)asetonitriiliä saadaan vastaavankaltaisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)-etikkahappoa.

Valmistus 6

A. 1,0 g 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa (valmistettua alla kuvatulla tavalla) liuotetaan 25 ml:aan kloroformia, ja liuokseen lisätään 1 ml tionyylikloridia ja 0,1 ml dimetyyliformamidia. Seos saa seistä 3 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan bentseeniä, ja liuos haihdutetaan kuiviin. 0,5 g jäännöstä liuotetaan 5 ml:aan asetonitriiliä, joka sisältää 1,0 ml metyylialkoholia ja 1,0 ml trietyyliamiinia. Tämä seos saaseistä huoneen lämpötilassa 16 tuntia, sitten se kaadetaan veteen. Liuos uutetaan eetterillä, ja uutos pestään vedellä, laimealla kloorivetyhapolla, natriumkarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan raakatuote, joka liuotetaan heksaani-eetteriin (1:1), liuos saa valua silikageelin lävitse, ja eluantti haihdutetaan, jolloin saadaan 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappometyyliesteriä 80 %:n saannolla öljynä, joka hitaasti kiteytyy, sp. 37-39°C. NMR: δ ^{CDCl}₃ 1,55(d), 3,67(s), 3,83(g), 7,04(s) ppm.

B. 5,0 g 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa (valmistettu alla kuvatulla tavalla) suspendoidaan 50 ml:aan dioksaania, suspensio lisätään ylimäärään diatsometaanin eetteriliuosta ja sekoitetaan, kunnes liukeneminen on täydellinen, liuos haihdutetaan kuiviin. Puhdistamalla osassa A esitetyllä tavalla sili-kageelillä saadaan lähes kvantitatiivisella saannolla 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappometyyliesteriä, kuten kohdassa A.

C. Käyttämällä kohdissa A ja B 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)-etikkahappoa saadaan vastaavankaltaisilla saannolla 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä, sp. 67-69°C.

Valmistus 7

1,1 g 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappometyyliesteriä sekoitetaan tunnin ajan 10 ml:ssa bentseeniä, joka sisältää 0,9 g fosforipentakloridia. Liuos lisätään sitten sekoitettuun, jäillä jäähdytettyyn seokseen, jossa on 2,4 ml etyleeniglykolia, 2,5 ml trietyyliamiinia ja 13 ml asetonitriiliä. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, sitten lisätään vettä ja eetteriä. Eetterikerros pestään useampaan kertaan vedellä, sitten se kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan kvantitatiivisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[α, δ]syklohepten-2-yyli)propionihappometyyliesteriä. Käyttämällä 2-(5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[α, δ]syklohepten-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä.

Esimerkki 1

23,4 g 5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[α, δ]syklohepten-2-yyli-asetonitriiliä keitetään palauttaen 7 tuntia 160 ml:ssa etikkahappoa ja 240 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa. Liuos jäähdytetään ja lisätään etyyliasetaattiin ja veteen. Orgaaninen kerros pestään vedellä ja uutetaan sitten natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Uutos tehdään happameksi kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan tuote, joka kiteytetään uudelleen asetoni/heksaanista, jolloin saadaan 9,5 g 50 %, 5H-dibentso[α, δ]syklohepten-5-on-2-yylietikkahappoa, sp. 148-149,5°C.

Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)propionitriiliä saadaan 75 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C.

Esimerkki 2

A. 3,4 g 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionitriiliä keitetään palauttaen 90 minuuttia seoksessa, jossa on 210 ml etikkahappoa ja 300 ml väkevää kloorivetyhappoa. Seos jäädytetään, ja siihen lisätään eetteriä ja vettä. Orgaaninen kerros pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 3,4 g, 93 %, 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C. Käyttämällä 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)asetonitriiliä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

B. Osassa A valmistetut hapot voidaan valmistaa myös suolojensa välityksellä emäksisellä hydrolyysillä käyttäen valmistuksessa 5 esitettyä menetelmää.

C. 1,29 g 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-oni-2-yyli)propionitriiliä ja 0,85 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia keitetään palauttaen 6 tuntia 25 ml:ssa metanolia. Liuos jäädytetään ja se lisätään veteen ja eetteriin. Eetteriliuos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 75 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappometyyliesteriä öljynä, joka hitaasti kiteytyy, sp. 37-39°C, NMR: δ^{CDCl_3} 1,55(d), 3,67(s), 3,83(g), 7,04(s) ppm. Käyttämällä 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)asetonitriiliä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä, sp. 67-69°C.

Esimerkki 3

A. 3,0 g 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionamidia keitetään 3 tuntia palauttaen seoksessa, jossa on 20 ml etikkahappoa ja 30 ml väkevää kloorivetyhappoa. Liuos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Seos uutetaan etyyliasetaatilla ja uutოს pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 90 %:n saannolla 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloro-

formi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C. Käyttämällä 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)asetamidia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

B. Osassa A valmistetut hapot voidaan valmistaa myös emäksisellä hydrolyysillä käyttäen valmistuksessa 5 esitettyä menetelmää.

Esimerkki 4

11,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionamidia keitetään palauttaen 2 tuntia 70 ml:ssa etikkahappoa ja 105 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa. Seos jäähdytetään ja laimennetaan ja uutetaan sitten eetterillä. Eetteriliuos uutetaan natriumkarbonaatin vesiliuoksella, ja uutოს tehdään happameksi ja uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 70 %:n saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)asetamidia saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

Esimerkki 5

2,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionihappoa liuotetaan 20 ml:aan asetonia, ja liuokseen lisätään 20 ml 1-n kloorivetyhappoa. Seosta keitetään palauttaen tunnin ajan, sitten se jäähdytetään, laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 90 %:n saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)-propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoni-heksaani) 113-115°C. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)-etikkahappoa saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

Esimerkki 6

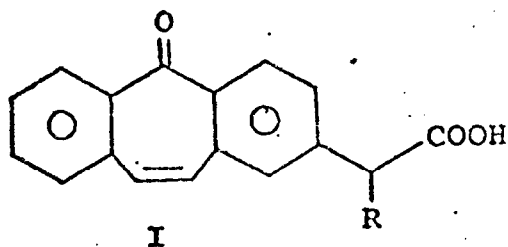
A. 2,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionihappometyyliesteriä sekoitetaan 12 tuntia 25 ml:ssa väkevän rikkihapon ja veden 1:1 seosta. Seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla, ja uutოს pestään, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 70 %:n saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-

5-on-2-yyli)propionihappoa, sp. (kloroformi-heksaani) 138-139°C; sp. (asetoniheksaani) 113-115°C. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappoa, sp. (asetoni-heksaani) 148-149,5°C.

B. 1,0 g 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionihappometyyliesteriä liuotetaan 10 ml:aan asetonia, ja liuokseen lisätään 5 ml 1-n kloorivetyhappoa. Seosta keitetään palauttaen tunnin ajan, sitten se jäädytetään ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uutos pestään natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, sitten se kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 75 %:n saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)propionihappometyyliesteriä öljynä, joka hitaasti kiteytyy, sp. 37-39°C, NMR: δ^{CDCl_3} 1,55(d), 3,67(s), 3,83(g) 7,04(s) ppm. Käyttämällä 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä saadaan vastaavanlaisella saannolla 2-(5H-dibentso(a,d)syklohepten-5-on-2-yyli)etikkahappometyyliesteriä, sp. 67-69°C.

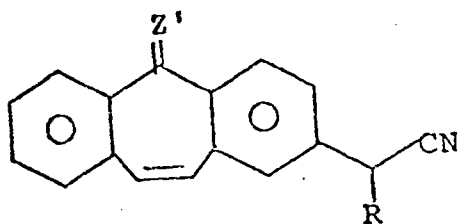
Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä kaavan



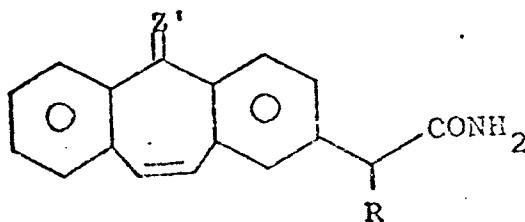
mukaisen yhdisteen, sen esterin tai suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R on vety, metyyli tai etyyli, t u n n e t t u siitä, että

(a) muutetaan kaavan



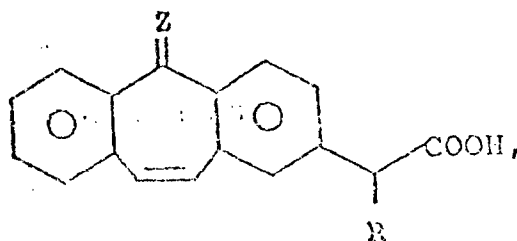
mukainen yhdiste, jossa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Z' on okso tai tavanomainen ketaalisuojaryhmä, kaavan I mukaiseksi hapoksi tai sen esteriksi tai suolaksi, tai

(b) muutetaan kaavan



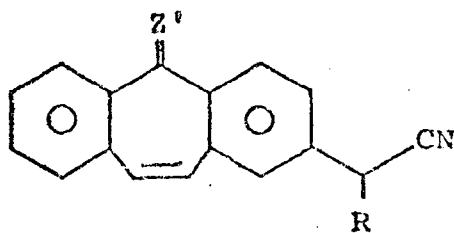
mukainen yhdiste, jossa R ja Z' merkitsevät samaa kuin yllä, kaavan I mukaiseksi hapoksi tai sen esteriksi tai suolaksi tai

(c) muutetaan kaavan



mukainen yhdiste tai sen esteri tai suola, jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin yllä, ja Z on tavanomainen ketaalisuojaryhmä, kaavan I mukaiseksi hapoksi tai sen esteriksi.

2. Kaavan



mukainen yhdiste, jossa R on vety, metyyli tai etyyli, ja Z' on okso tai tavanomainen ketaalisuojaryhmä.

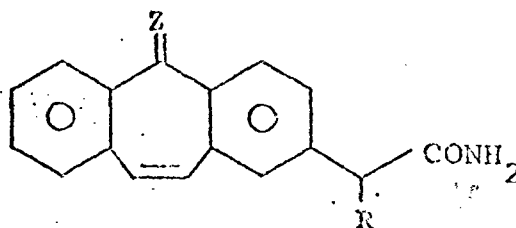
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, joka on 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)asetonitriili.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, joka on 2-(5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-5-on-2-yyli)propionitriili.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)asetonitriili.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)propionitriili.

7. Kaavan

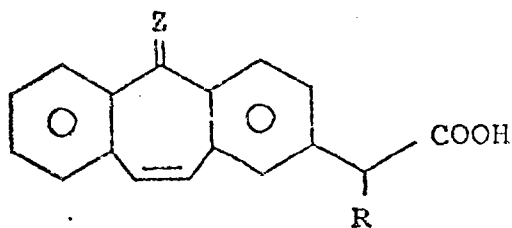


mukainen yhdiste, jossa R on vety, metyyli tai etyyli, ja Z on tavanomainen ketaalisuojaryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)asetamidi.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso[*a,d*]syklohepten-2-yyli)propionamidi.

10. Kaavan

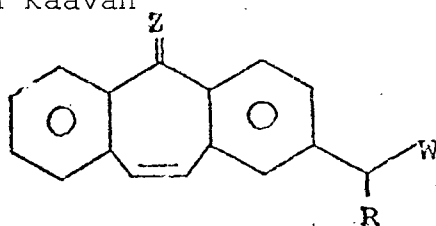


mukainen yhdiste, sen esterit ja suolat, jossa kaavassa R on vety, metyyli tai etyyli, ja Z on tavanomainen ketaalisuojaryhmä.

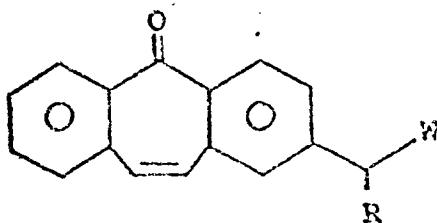
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)etikkahappo tai sen esteri tai suola.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, joka on 2-(5,5-etyleenidioksi-5H-dibentso(a,d)syklohepten-2-yyli)propionihappo tai sen esteri tai suola.

13. Menetelmä kaavan



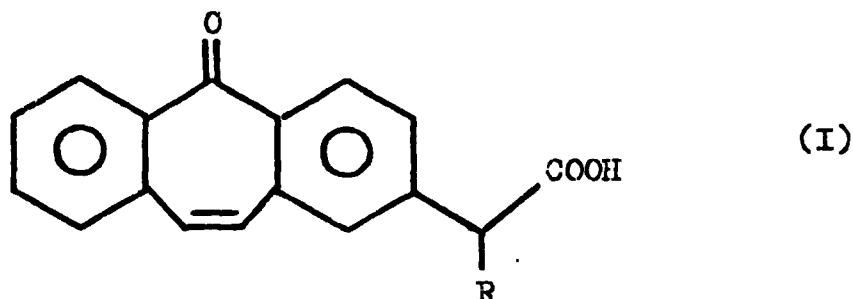
mukainen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa R on vety, metyyli tai etyyli, Z on tavanomainen ketaalisuojaryhmä, ja W on halogeeni, syaani, karboksi tai karboksyyliesteri, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan fosforipentakloridin kanssa, ja senjälkeen alkoholin tai glykolin ja tertiäärisen amiinin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa.

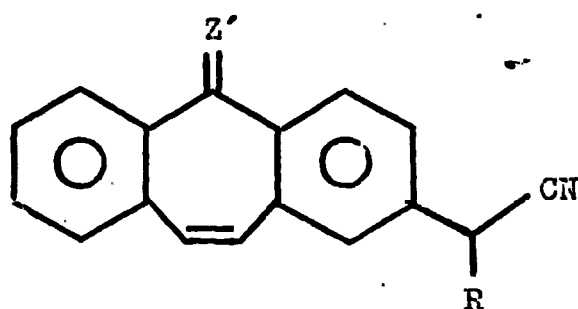
Patentkrav

1. Förfarande enligt krav 91 i patentansökan 750 4457-8 för framställning av en förening med formeln



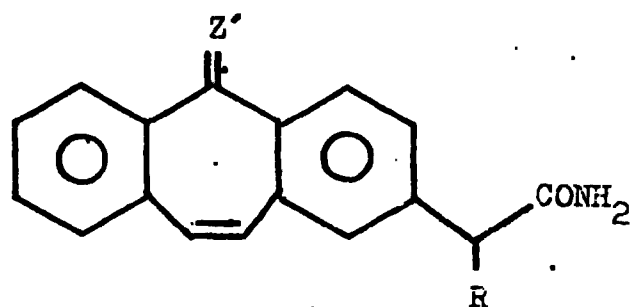
i vilken R betecknar väte, metyl eller etyl, eller en ester eller ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t av att

(a) en förening med formeln



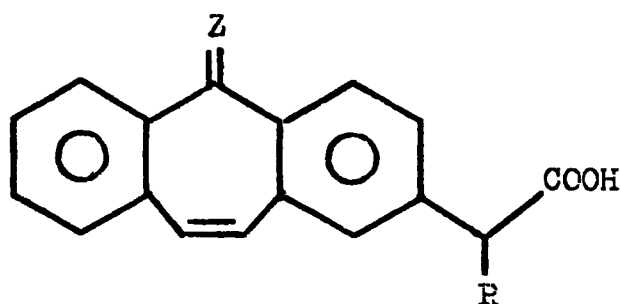
i vilken R har ovan angiven betydelse och Z' är en oxogrupp eller en konventionell ketalskyddsgrupp, överföres till en syra med formeln I eller en ester eller salt därav, eller

(b) en förening med formeln



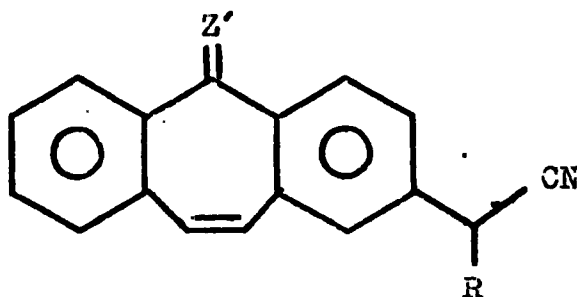
i vilken R och Z' har ovan angiven betydelse, överföres till en syra med formeln I, eller en ester eller salt därav, eller

(c) en förening med formeln



eller en ester eller salt därav, där R har ovan angiven betydelse och Z är en konventionell ketalskyddsgrupp, överföres till en syra med formeln I eller en ester därav.

2. Förening med formeln



i vilken R betecknar väte, metyl eller etyl och Z' är en oxogrupp eller en konventionell ketalskyddsgrupp.

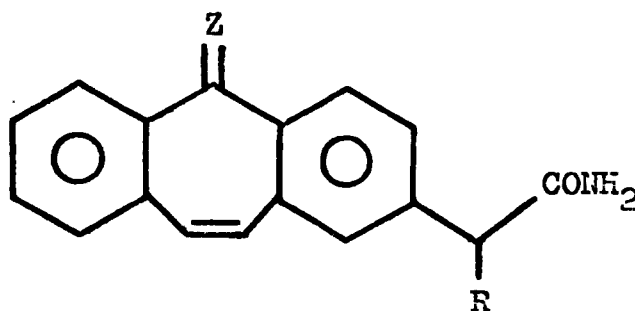
3. Förening enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5H-dibenso[a,d]cyklohepten-5-on-2-yl)-acetonitril.

4. Förening enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5H-dibenso[a,d]cyklohepten-5-on-2-yl)-propionitril.

5 Förening enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-acetonitril.

6. Förening enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-propionitril.

7. Förening med formeln

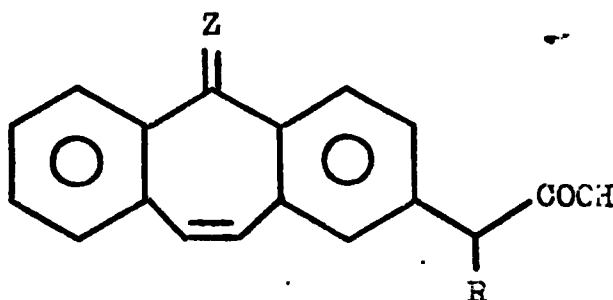


där R betecknar väte, metyl eller etyl och Z är en konventionell ketalskyddsgrupp.

8. Förening enligt krav 7, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-acetamid.

9. Förening enligt krav 7, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-propionamid.

10. Förening med formeln

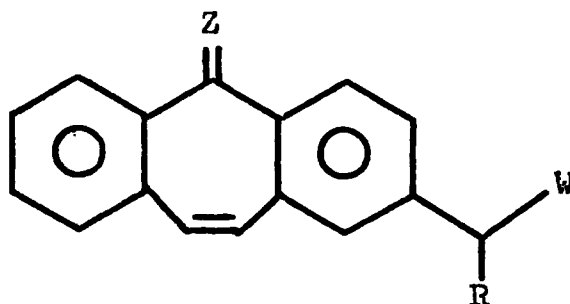


och estrar och salter därav, där R betecknar väte, metyl eller etyl och Z är en konventionell ketalskyddsgrupp.

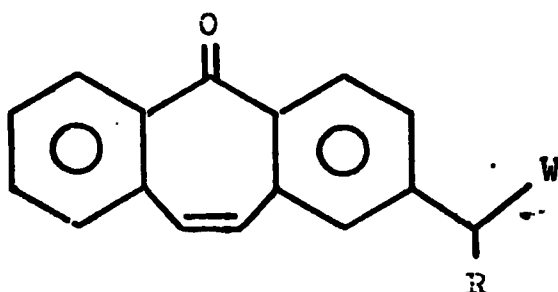
11. Förening enligt krav 10, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-ättiksyra och estrar och salter därav.

12. Förening enligt krav 10, k ä n n e t e c k n a d av att den utgöres av 2-(5,5-etylendioxi-5H-dibenso[a,d]cyklohepten-2-yl)-propionsyra och estrar och salter därav.

13. Förfarande för framställning av en förening med formeln



i vilken R betecknar väte, metyl eller etyl, Z är en konventionell ketalskyddsgrupp och W är en halogen-, cyano-, karboxyl- eller karboxylsyraestergrupp, k ä n n e t e c k n a t av att en förening med formeln



i vilken R och W har ovan angiven betydelse, bringas i kontakt med fosforpentaklorid och därefter med en alkohol eller glykol och en tertiär amin i ett inert organiskt lösningsmedel.