

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831087 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **831087**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07C131/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.03.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.03.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.10.1983**

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

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

01.04.1982 HU 997/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •EGIS Gyogyszergyar, 30-38., Kereszturi u. Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Budai, Zoltan, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

2 •Mezei, Tibor, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

3 •Lay, Aranka, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

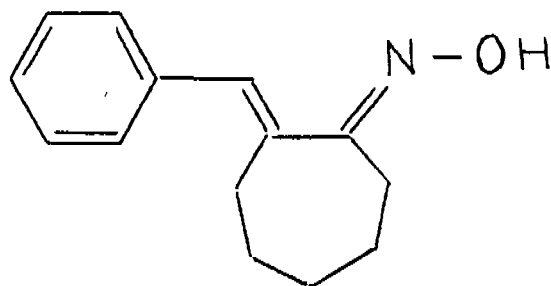
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 2-(E)- fenyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 2-(E)- fenylmetylencykloheptan-1-on-(E)-oxim.

Menetelmä 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä sellaisen kaavan /I/



mukaisen 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin valmistamiseksi, joka on vapaa muista isomeereistä. Kaavan I mukainen yhdiste toimii välituotteena arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia omaavien johdannaisten synteesissä, esim. HU-patenttijulkaisussa 169 289 esitettyjen yhdisteiden synteesissä.

Tähän mennessä kirjallisuudessa ei ole esitetty mitään menetelmää kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

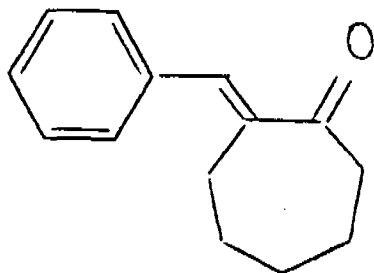
Tunnettua on, että ketonit ovat vuorovaikutuksessa sellaisen hydroksyyliamiinin kanssa, joka on valmistettu "in situ" hydroksyyliamiinisuolasta emäksen läsnäollessa. Reaktio tuottaa tuloksena oksiiimin. Ottamalla huomioon lähtöketonin rakenteelliset ominaisuudet reaktiossa voi muodostua kaksi isomeeriä. Yksinkertaisemmissa tapauksissa niitä kutsutaan nimityksellä "syn" ja vastaavasti "anti", kun taas monimutkaisemman rakenteen omaavien yhdisteiden kohdalla käytetään nimityksiä "Z" ja vastaavasti "E".

Tunnettua on, että eri isomeereillä on erilaisia biologisia ominaisuuksia. Tästä syystä useissa tilanteissa on tarpeen valmistaa ne puhtaassa muodossa, mikä voidaan suorittaa vain isomeereistä vapaista välituotteista.

Tutkimustemme tarkoituksena oli saada aikaan menetelmä, joka sopii käytettäväksi muista isomeereistä vapaan

2-(E)-fenyyylimetyyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin valmistamiseen.

Todettiin, että saatettaessa kaavan /II/



/II/

mukainen 2-(E)-fenyyylimetyyleenisykloheptan-1-oni reagoimaan sellaisen hydroksyyliamiinin kanssa, joka on valmistettu "in situ" hydroksyyliamiinisuolasta emäksen läsnäollessa vedessä tai alemmassa, veden kanssa rajoittamattomasti sekoituvassa alifaattisessa alkoholissa ja säätämällä reaktioväliaineen alkoholipitoisuus 40 - 60%:iin, mieluummin 50%:iin, saadaan käytännöllisesti katsoen yksinomaan haluttu (E,E)-isomeeri. Tuote sisältää korkeintaan 5% muita isomeerejä, jotka voidaan haluttaessa poistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan /II/ mukainen lähtöyhdiste on tunnettu ja se voidaan valmistaa kirjallisuudessa esitetyillä menetelmillä (esim. : Gazz. Chim. Ital. 91, 326-38 (1961). Hydroksyyliamiinisuolat (sulfaatti, hydrokloridi) ovat kaupallisia tuotteita.

2-(E)-fenyylimetyyleenisykloheptan-1-onin reaktio hydroksyyliamiinin kanssa, joka on valmistettu "in situ" hydroksyyliamiinisuolasta (mieluummin sulfaatista tai hydrokloridista), suoritetaan väliaineena toimivassa vedessä ja/tai vesipitoisessa alkoholissa. Tätä tarkoitusta varten voidaan käyttää suoria tai haarautuneita, veden kanssa rajoittamattomasti sekoittuvia alifaattisia alkoholeja, kuten metanolia, etanolia, n-propanolia, isopropanolia jne.

Reaktio suoritetaan mieluummin alkoholin ja veden seoksessa, mieluummin näiden liuottimien (50 - 98):(2 - 50)-seoksessa. Kun reaktio päättyy, alkoholikonsentraatio säädetään 40 - 60%:iin, mieluummin noin 50%:iin vettä (jäättä) tai alkoholia lisäämällä.

Reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa. Tätä tarkoitusta varten voidaan käyttää orgaanisia emäksiä (pyridiiniä tai pyridiiniemäksiä, so. 2-, 3- ja 4-pikoliinin ja vastaavasti lutidiinin seoksia) tai epäorgaanisia emäksiä (alkalihydroksideja, karbonaatteja tai bikarbonaatteja).

Reaktiolämpötila ei vaikuta olennaisesti saantoon ja se voi vaihdella laajalla alalla. Yleensä toimitaan 20 - 90°C:n, mieluummin 75 - 85°C:n lämpötiloissa.

Näin saadun 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin stereokemiallinen puhtaus riippuu reaktioon käytetyn 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-onin puhtaudesta. Nimittäin, jos viimeksi mainittu yhdiste on saastunut suuremmalla määrällä sen 2-(Z)-isomeeriä, mahdollisten isomeerisaastumisten määrä kasvaa kaksinkertaisesti, ja näin saadun tuotteen epäpuhtaus voi ylittää yllä mainitun rajan.

Jos tarvitaan erittäin puhdasta tuotetta, reaktiossa saatu raaka tuote voidaan puhdistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä (esim. pylväskromatografialla, tislauksella, alueittaisella sulatuksella, petrolieetteristä tai etanolista kiteyttämällä).

Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä, jotka eivät ole luonteeltaan rajoittavia.

Esimerkki 1

20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-onia ja 7,65 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia liuotetaan 100 cm³:iin 96%:sta etanolia, ja reaktioseokseen lisätään 5,94 g (0,056 moolia) natriumkarbonaattia sekoittaen. Sitten se kuumennetaan kiehumispistee-

seen ja pidetään tässä lämpötilassa, kunnes kaasun muodostus (hiilidioksidi) päättyy. Tämän jälkeen lisätään 98 g murskattua jäätä reaktioseokseen ja kiteiden muodossa erottunut 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimi suodatetaan pois.

Saanto: 19,8 g (92%) valkoisia kiteitä, sp. 67°C

Analyysi: $C_{14}H_{17}NO$ /215,29/

laskettu: C: 78,1% H: 7,96% N: 6,5%

10 löydetty: C: 78,0% H: 8,0% N: 6,5%

NMR / $CDCl_3$ /: 6,95 ppm

6,55 ppm

2,5 ppm

U.V.: λ_{max} : 258 nm; $E_{cm}^{1\%}/258/ = 740,23$

15

Esimerkki 2

Liukseen, jossa on 20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-onia 100 cm³:ssä metanolia, lisätään 7,64 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 8,7 g (0,11 moolia) pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 2 tuntia, ja lisätään 100 g murskattua jäätä. Haluttu yhdiste eroittuu valkoisten kiteiden muodossa.

Saanto: 16,55 g (76,97%), sp. 66-67°C.

25

Analyysi: arvot ovat identtiset esimerkissä 1 esitettyjen arvojen kanssa.

Esimerkki 3

20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-onia, 7,64 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja 5,83 g (0,055 moolia) natriumkarbonaattia saatetaan reagoimaan etanolin ja veden 1:1-seoksen kanssa, jota on 200 cm³, reaktioseoksen kiehumispisteessä, jonka jälkeen se jäädytetään 5 - 10°C:n lämpötilaan sekoittamalla voi-

35

makkaasti. Kiteinen 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimi eristetään reaktioseoksesta suodattamalla.

Saanto: 17,65 g (82%), sp. 66-67°C.

5 Esimerkki 4

20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-onia, 100 cm³ vettä, 8,7 g (0,11 moolia) pyridiiniä ja 7,64 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia sekoitetaan voimakkaasti 80°C:ssa muutaman tunnin ajan, sitten reaktioseokseen lisätään 100 cm³ etanolia, ja sitä sekoitetaan kiteytymiseen asti jäähdyttämällä hitaasti.

Saanto: 15,7 g (72,92%) valkoista, kiteistä 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimia, sp. 66-67°C.

15 Esimerkki 5

20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-onia ja 21,49 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-sulfaattia mitataan seokseen, jossa on 95 cm³ propanolia ja 5 cm³ vettä. Sitten lisätään sekoittaen 10,94 g (0,056 moolia) kaliumkarbonaattia. Reaktio päättyy, kun seosta on keitetty muutama tunti. Sitten seos jäähdytetään noin 50°C:n lämpötilaan, lisätään 100 g murskattua jäätä, kiteet suodatetaan pois ja kuivataan.

25 Saanto: 18,48 g (87,5%) valkoisia kiteitä, jotka sisältävät vähintään 95% 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimia.
Sp. 67°C.

Analyyysi: C₁₄H₁₇NO /215,29/

30 laskettu: C: 78,1% H: 7,96% N: 6,5%
löydetty: C: 77,91% H: 7,8% N: 6,47%

Esimerkki 6

35 20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyyylimetyleenisykloheptan-1-onia ja 7,65 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia kuumennetaan kiehumispisteeseen asti 100 cm³:ssa

etanolia voimakkaasti sekoittaen, ja liuos, jossa on 6,17 g (0,11 moolia) kaliumhydroksidia 100 cm³:ssa vettä, lisätään tipoittain reaktioseokseen. Sitten sen annetaan reagoida puolen tunnin ajan, se jäädytetään hitaasti ja erot-

5 tunnut 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimi suodatetaan pois.

Saanto: 20,3 g (94,3%), sp. 67°C.

Esimerkki 7

10 20 g (0,1 moolia) 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-onia, 7,65 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiini-hydrokloridia, 90 cm³ etanolia, 10 cm³ vettä ja 9,24 g (0,11 moolia) natriumbikarbonaattia keitetään 3 tuntia sekoittaen. Sitten lisätään 80 g murskattua jäätä reaktioseokseen ja val-

15 koisten kiteiden muodossa erottunut 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimi suodatetaan pois ja kuivataan.

Saanto: 20,2 g (93,8%), sp. 67°C.

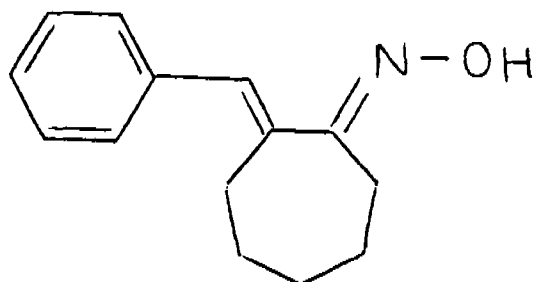
20 Analyysi: C₁₄H₁₇NO /215,29/

laskettu: C: 78,1% H: 7,96% N: 6,5%

löydetty: C: 78,23% H: 7,72% N: 6,53%

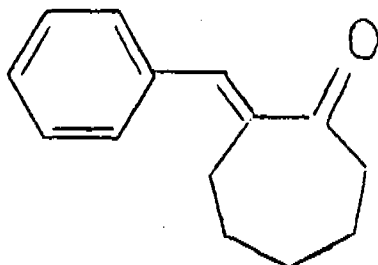
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan /I/



/I/

mukaisen, muista isomeereistä vapaan 2-(E)-fenyylimety-
leenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimin valmistamiseksi saat-
tamalla kaavan /II/



/II/

mukainen 2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-oni reagoimaan
sellaisen hydroksyyliamiinin kanssa, joka on valmistettu
"in situ" hydroksyyliamiinisuolasta emäksen läsnäollessa,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan vedessä
ja/tai alemmassa, veden kanssa rajoittamattomasti sekoit-
tuvassa alifaattisessa alkoholissa, jonka jälkeen reaktio-
väliaineen alkoholipitoisuus säädetään 40 - 60%:iin, ja
2-(E)-fenyylimetyleenisykloheptan-1-oni-(E)-oksiimi eris-
tetään tunnettujen menetelmien avulla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan C₁₋₃-suo-
raketjuisessa tai haarautuneessa alkoholissa, mieluummin

etanolissa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan alkoho-
lin ja veden seoksessa.

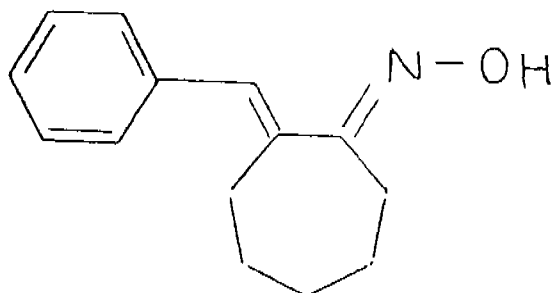
5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktioväliaineena on alko-
holin ja veden (50-98):(2-50)-seos.

10 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen mene-
telmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioväliaineen al-
koholipitoisuus säädetään 40 - 60%:iin, mieluummin noin
50%:iin lisäämällä vettä (jääätä) tai alifaattista, veden
kanssa rajoittumattomasti sekoitettavaa alkoholia.

15 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen mene-
telmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan
20 - 90°C:n, mieluummin 75 - 85°C:n lämpötilassa.

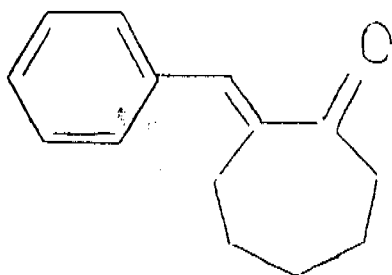
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-(E)-fenylmetylcykloheptan-1-on-(E)-oxim med formeln I



I

som är fri från andra isomerer, genom omsättning av 2-(E)-fenylmetylcykloheptan-1-on med formeln II



II

med hydroxylamin, som erhålls "in situ" utgående från ett hydroxylaminsalt i närvaro av en bas, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man utför reaktionen i vatten och/eller i en lägre, med vatten obegränsat blandbar alifatisk alkohol, därefter inställer reaktionsmediumets alkoholhalt på 40-60 % och isolerar 2-(E)-fenylmetylcykloheptan-1-on-(E)-oximen medelst kända metoder.

2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man utför reaktionen i en rakkedjig eller grenkedjig C₁₋₃-alkohol, företrädesvis etanol.

3. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man utför reaktionen i en blandning av en alkohol och vatten.

4. Förfarande enligt krav 3, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att man som reaktionsmedium använder en (50-98):(2-50)-blandning av en alkohol och vatten.

5 5. Förfarande enligt något av kraven 1-4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man inställer reaktionsmediumets alkoholhalt på 40-60 %, företrädesvis på cirka 50 %, genom tillsats av vatten (is) eller en alifatisk, med vatten obegränsad blandbar alkohol.

10 6. Förfarande enligt något av kraven 1-5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför reaktionen vid en temperatur mellan 20°C och 90°C, företrädesvis mellan 75°C och 85°C.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknningar:

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

FI P 65615

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21.6.89

L. Helly

Allekirjoitus