

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 762233 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762233

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 337/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.08.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 04.08.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.12.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

18.06.1976 US 697647

(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 • Ackrell, Jack, Mexico, MEKSIKO, (MX)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

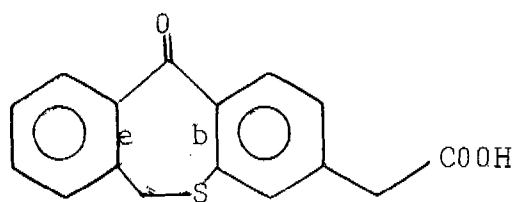
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Renkaanmuodostusmenetelmä 6,11-dihydrodibentso-(b,e)tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi
Ringbildningsförfarande för framställning av 6,11-dihydrobenzo-(b,e)tiepin-11-on-3-ättikssyra

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

Renkaanmuodostusmenetelmä 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistamiseksi - Ringbildningsförfarande för framställning av 6,11-dihydrodibenzo-(b,e)-tiepin-11-oni-3-ättiksyra

Tämä keksintö koskee kaavan



(A)

mukaisen 6,11-dihydrodibentso-(b,e)-tiepin-11-oni-3-etikkahapon valmistusmenetelmää.

Tämä yhdiste, sen esterit ja farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat ovat hyödyllisiä anti-inflammatorisina, antipyreettisinä ja analgeettisinä aineina, verihituleiden yhdistymistä estävinä aineina, fibrinolyttisinä aineina ja sileitä lihaksia rentouttavina aineina. Niitä voidaan käyttää sekä profylaktisesti että terapeutisesti.

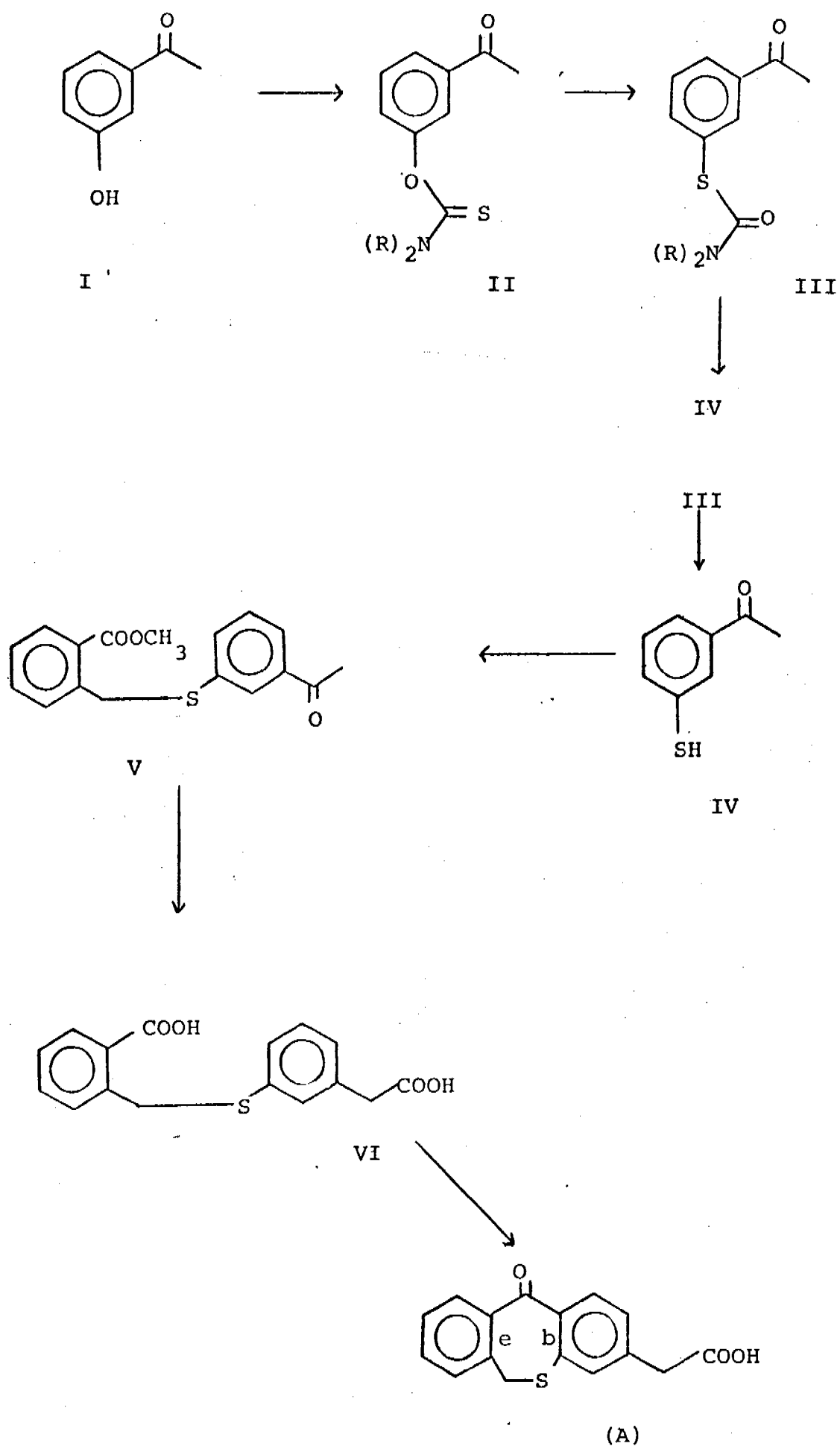
Täten näitä yhdisteitä sisältäviä valmisteita voidaan käyttää tulehduksien hoitoon ja estämiseen esim. lihas/luu -systeemin, luuniveliin ja muiden kudosten tulehdustiloissa esim. seuraavien tulehdustilojen hoidossa: reumatismi, tärähdykset, repeämät, nivel-tulehdus, luunmurtumat post-traumaattiset tilat ja kohti. Niissä tapauksissa, joissa edellälueteltuihin tiloihin liittyy kipuja ja kuumetila yhdistyneenä tulehdukseen, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia näiden tilojen sekä tulehduksen lievittämiseen.

Kaavan (A) mukainen yhdiste ja sen esterit sekä farmaseutisesti käyttökelpoiset suolat ovat myös kohdun sileiden lihasten rentouttajia ja ovat täten käyttökelpoisia raskaana olevien imettävien raskaustilan säilyttäjinä äidin ja/tai sikiön hyväksi, kunnes raskauden keskeytystä voidaan pitää suotuisana tai suotuisimpana lääketieteelliseltä kannalta katsoen äidille ja/tai sikiölle.

Tässä käytettynä kaavan (A) mukaisen karboksyylihapon "esterit" tarkoittavat sellaisia estereitä, jotka ovat muodostuneet 1-20 hiiliatomia sisältävistä suoraketjuisista tai haaraantuneista alkanoleista, kuten esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, t-butyli-, n-amyli-, n-heksyyli-, oktyyli-, desyyli-, dodesyyli-, heksadesyyli-, ja oktadesyyliestereitä sekä myös bentsyyliestereitä.

Kaavan (A) mukaisten karboksyylihappojen "suolat" tarkoittavat epäorgaanisten ja orgaanisten emäksien avulla valmistettuja suoloja. Epäorgaanisista emäksistä peräisin olevia suoloja ovat alkalimetallisuolat, kuten natrium-, kalium- ja litiumsuolat, maaalkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat; samoin kuin ammonium- ja kuparisuolat. Orgaanisista emäksistä peräisin olevia suoloja ovat esim. etanoliamiini-, dietyyliamiini-, tris-(hydroksimetyyli)aminometaani-, koliini-, kofiini- ja lysini-suolat.

Tämän keksinnön kohteena olevaa menetelmää voidaan kuvata seuraavalla reaktiosarjalla:



missä R tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alempaa alkyyliryhmää, mieluummin metyyliä.

Ylläkuvattua menetelmää sovellettaessa m-hydroksiasetofenoni (I) konvertoidaan kaavan (II) mukaiseksi dialkyylitiokarbamoyyli-johdannaiseksi käsittelemällä dialkyylitiokarbamoyylikloridilla kuten dimetyylitiokarbamoyylikloridilla alkalimetallihydridin kuten natriumhydridin läsnäollessa tehottomassa orgaanisessa aproottisessa liuottimessa käyttäen mieluummin orgaanista amidia, kuten dimetyyli-formamidia, dimetyyliasetamidia, pyrrolidiinia, N-metyyliureaa tms. Reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa tai kuumentuen lievästi, so. n. 15 - 50°C:ssa niin kauan aikaa, että reaktio menee loppuun, n. 5-25 tuntia. Suositeltavimmissa sovelluksissa reaktio suoritetaan huoneen lämpötilassa noin 7 tunnin aikana käyttäen 1,1 - 1,5 mooliekvivalenttia dialkyylitiokarbamoyylikloridia moolia kohti m-hydroksiasetofenonia.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden annetaan sitten toisiintua kaavan (III) mukaisiksi dialkyylikarbamoyylitioyhdisteiksi käsittelemällä niitä korkealla kiehuvaassa tehottomassa aproottisessa liuottimessa kuten difenyylietterissä, sulfolaanissa tms. lämpötiloissa, jotka ovat n. 200-250°C käyttäen niin pitkää reaktioaikaa, että reaktio menee loppuun, n. 3 - 10 tuntia. Mieluummin tämä toisiintuminen suoritetaan difenyylietterissä palautustislauslämpötilassa n. 5 tunnin aikana.

Reaktioseosta käsitellään sitten emäksellä, jolloin saadaan m-merkaptasetofenoni (IV). Reaktio suoritetaan tavalliseen tapaan ja mieluummin käsittelemällä alkalimetallihydroksidilla esim. natriumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla tms. vesipitoisessa alemmassa alifaattisessa alkoholissa, kuten metanolin tai etanolin vesiliuoksessa, mieluummin tyypikehässä, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja palautustislauslämpötilan välillä riittävän pitkän aikaa reaktion loppuunsaattamiseksi, n. 1 - 24 tuntia, reaktioajan riippuen reaktiolämpötilasta.

Kun m-merkaptasetofenoni (IV) kondensoidaan 1,1:n mooliekvivalentin kanssa metyyli-~~α~~-bromitoluaattia, saadaan 3-(o-karbome-toksibentsyylitio)-asetofenoni (V).

Reaktio suoritetaan tehottomassa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, sulfolaanissa,

dimetoksietaanissa tms. ja heikon epäorgaanisen emäksen kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin tms. vesiliuoksen tai tertiäärisen amiinin esim. trietyyliamiinin läsnäollessa n. 0 - 100°C:n lämpötilassa reaktioajan ollessa 10 min. - 1 tunti. Suositeltavimmassa sovelluksessa kondensaatio suoritetaan dimetyyliformamidiliuoksessa ja kaliumkarbonaatin läsnäollessa huoneen lämpötilassa noin 30 - 40 min.:n aikana.

3-(o-karbometoksibentsyyliitio)-asetofenonin (V) reagoidessa morfoliinin kanssa rikin läsnäollessa ja sen jälkeisessä emäskäsittelyssä saadaan 3-(o-karboksibentsyyliitio)fenyylietikkahappoa (VI). Tässä reaktiossa käytetyn morfoliinin määrä ei ole kriittinen, koska se toimii sekä reagoivana aineena että liuottimena, kun taas reaktiossa kuluu 2-3 mooliekvivalenttia rikkiä. Reaktio suoritetaan palautustislämpötilassa noin 5-8 tunnin aikana. Raakaa reaktiotuotetta käsitellään sitten alkalimetallihydroksidilla, esim. natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla vettä sisältävässä alemmassa alifaattisessa alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa, palautustislämpötilassa noin 20-40 tuntia.

Kun valmistetun dihappon (VI) saatetaan rengasmuotoon polyfosforihapon avulla, saadaan haluttu 6,11-dihydrodibentso(b,e)tiepin-11-oni-3-etikkahappo (A). Tämä reaktio suoritetaan noin 90-120°C:n lämpötilassa noin 1-30 tunnin aikana, haluttaessa rinnakkaisliuottimen, kuten sulfolaanin tai dimetyylisulfonin läsnäollessa. Suositeltavimmassa sovelluksessa reaktio suoritetaan käyttäen pelkästään polyfosforihappoa 100-110°C:ssa noin 15 tunnin aikana.

Kaavan (A) mukaisen karboksyylihappon esterit ja suolat voidaan valmistaa tavanomaisin tunnetuin keinoin, so. käsittelemällä vapaata happoa diatsoalkaanilla, esim. diatsometaanilla eetteriliuoksessa tai halutulla alkoholilla happokatalyytin läsnäollessa, kun valmistetaan estereitä, tai antamalla vapaan happon reagoida halutun emäksen kanssa suolan muodostamiseksi.

Seuraavat kappaleet "Valmistus" ja "Esimerkki" kuvaavat tämän keksinnön suositeltavimpia sovelluksia mutta ne eivät rajoita keksinnön piiriä. Tällä menetelmällä valmistettujen tuotteiden saannot vaihtelevat riippuen reagensseista, reaktio-olosuhteista ja työskentelytavasta.

Valmistus

A. Liuosta, jossa on 30 g m-hydroksiasetofenonia ja 5,38 g natriumhydridiä 200 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, käsitellään 31 g:lla dimetyylitiokarbamoyylikloridia ja reaktioseosta sekoitetaan 7 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos laimennetaan vedellä, reaktiotuote uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan 45 g (90 %) raakaa o-3-asetyylifenyylidimetyylitiokarbamaattia (II), joka metanolikiteytyksen jälkeen sulaa 65-66°C:ssa.

B. Liuosta, jossa on 1 g o-3-asetyylifenyylidimetyylitiokarbamaattia (II) 10 g:ssa difenyylieetteriä, palautustislataan 5 tuntia, jolloin se muuttuu S-3-asetyylifenyylidimetyylitiokarbamaatiksi (III). Reaktioseos jäähdytetään ja käsitellään 0,37 g:lla kaliumhydroksidia, 3 ml:lla vettä ja riittävällä määrällä etanolia (n. 10 ml), jotta saadaan homogeeninen liuos. Tätä liuosta palautustislataan 1,5 tuntia typpikehässä. Etanoli poistetaan haihduttamalla alennetussa paineessa, ja jäännöstä uutetaan 2-N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Vesikerros tehdään happameksi 10 %:lla kloorivetyhappolla, ja tuote uutetaan eetterillä. Eetterikerros kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Kun jäännös tislataan 0,2 mm paineessa saadaan 672 mg (95 %) m-merkaptasetofenonia (IV), värittömänä öljynä, kp. 100-105°C.

C. Liuokseen, jossa on 3,04 g m-merkaptasetofenonia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään liuos, jossa on 5,52 g kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa vettä. Tähän seokseen lisätään sekoittaen liuos, jossa on 4,58 g metyyli-~~α~~-bromitoluaattia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseosta pidetään 35 minuuttia huoneen lämpötilassa, laimennetaan sitten vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan 5,69 g (90 %) 3-(o-karbometoksibentsyyliitio)asetofenonia (V) vaaleankeltaisena öljynä, jonka IR-spektri on: $\nu_{\text{maks}}^{\text{CHCl}_3}$ 1725, 1690 cm^{-1} ; NMR: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,50 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,7-8,0 ppm (m, 8H).

D. Liuosta, jossa on 800 mg 3-(o-karbometoksibentsyyliitio)asetofenonia 3 ml:ssa morfoliinia, palautustislataan 8 tuntia 93 mg:n kanssa rikkiä. Reaktioseos jäähdytetään sitten, kaadetaan 50 ml:aan

vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Yhdistetyt uutteet kuivataan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Kun jäännös kromatografoidaan käyttäen 1 g aluminiumoksidia ja eluoiden etyyliasetatti-heksaaniseoksella (1:4), saadaan 410 mg tahmeaa ainetta. Tämä liuotetaan 10 ml:aan metanolia, ja liuosta palautustislataan 24 tuntia 10 ml:n kanssa kaliumhydroksidia 50 % vesiliuosta. Reaktioseos jäähdytetään, tehdään happameksi kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla (2 x 25 ml). Yhdistetyt uutteet kuivataan, tehdään värittömäksi 150 mg:lla aktiivihieiltä ja liuotin poistetaan pumpulla, jolloin saadaan 251 mg 3-(o-karboksibentsyylitio)fenyylietikkahappoa (VI), jonka sulamispiste metyleenikloridi-heksaanista tapahtuvan kiteytyksen jälkeen on 126-127°C.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 302 mg 3-(o-karboksibentsyylitio)fenyylietikkahappoa ja 5 ml polyfosforihappoa, kuumennetaan 100-110°C:ssa 15 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan vedellä ja tuote uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestään vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jolloin saadaan 145 mg (50 %) 6,11-dihydrodibentso(b,e)tiepin-11-oni-3-etikkahappoa (A), sp. 152-153°C joka on identtinen autenttisen näytteen kanssa.

Ylläesitetty reaktio voidaan suorittaa rinnakkaisliuottimen läsnäollessa.

Patenttivaatimukset.

1. 3-(o-karboksibentsyylitio)-fenyylietikkahappo.
2. Menetelmä 6,11-dihydrodibentso[*b,e*]tiepin-11-oni-3-etikka-
hapon valmistamiseksi, missä 3-(o-karboksibentsyylitio)fenyylietikka-
happo saatetaan rengasmuotoon polyfosforihapon avulla.

Patentkrav

1. 3-(o-karboxibensyltio)-fenylättiksyra.
2. Sätt att framställa 6,11-dihydrodibenso ~~6,7~~⁷tiepin-11-on-3-ättiksyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att man cykliserar 3-(o-karboxibensyltio)-fenylättiksyra med polyfosforsyra.