

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 962045 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 962045

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/06
C07C211/40
C07C233/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.10.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.05.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.05.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 20.10.1994 PCT/US1994/011941
Internationell ansökan - International
application

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

19.11.1993 US 155972

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merrell Pharmaceuticals, Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Flynn, Gary A., Cincinnati, OH 45243, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusi menetelmä (S)-1-/2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-ok

so-3-fenyylipropyli/-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiiniikarboksyliihappome tyliesterin ja sen välituotteiden valmistamiseksi

Nytt förfarande för framställning av (S)-1-/2(S)-(1,3-dihydro-1,3-diox

o-isoindo-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl/-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridinkarbo xylsyrametyler och dess mellanprodukter

Uusi menetelmä (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyylihappometyyliesterin valmistamiseksi ja sen välituotteet

5

Keksinnön tausta

Esillä oleva keksintö koskee uutta menetelmää (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyyli-

10 lihappometyyliesterin valmistamiseksi, joka yhdiste on käyttökelpoinen välituote valmistettaessa [4S-[4 α ,7 α (R*),-12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,-4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyridiini-4-karboksyylihappoa ja [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-

15 2(S)-asetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,-12b-oktahydro-6-okso-2-pyridiini-4-karboksyylihappoa ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia enkefalinaasin ja angiotensiiniä muuttavan entsyymin estäjinä [Eurooppalainen

20 patenttihakemus nro 0 481 522 A1, julkaistu 22. huhtikuuta 1992], sekä sen uusia välituotteita.

Esillä olevan keksinnön menetelmän ja välituotteiden avulla saadaan uusi enantiospesifinen menetelmä (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyyli-

25 happometyyliesterin valmistamiseksi.

Keksinnön yhteenveto

Esillä olevan keksinnön avulla saadaan uusi menetelmä (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyylihappometyyliesterin valmistamiseksi, ja se käsittää seuraavat vaiheet:

30

(a) saatetaan sykloheksenoni reagoimaan peräkkäin sopivan kloorausaineen ja sopivan emäksen kanssa, jolloin

35 saadaan 2-kloorisykloheks-2-en-1-onia;

(b) saatetaan 2-kloorisykloheks-2-en-1-oni reagoimaan sopivan kiraalisen apuaineen ja sopivan pelkistimen kanssa, jolloin saadaan (R)-2-kloorisykloheks-2-ennylialkoholia;

5 (c) saatetaan (R)-2-kloorisykloheks-2-ennylialkoholi reagoimaan triklooriasetonitriilin kanssa, jolloin saadaan (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisykloheks-2-ennylioksi)etylideniamiinia;

10 (d) saatetaan (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisykloheks-2-ennylioksi)etylideniamiini reagoimaan lämmön kanssa, jolloin saadaan (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisykloheks-2-ennyli)asetamidia;

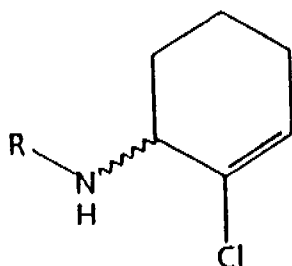
15 (e) saatetaan (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisykloheks-2-ennyli)asetamidi reagoimaan sopivan solvolyyssiaineen kanssa, jolloin saadaan (S)-2-kloorisykloheks-2-ennyliamiinia;

20 (f) saatetaan (S)-2-kloorisykloheks-2-ennyliamiini reagoimaan ftaali-imido-L-fenyylialaniinijohdannaisen kanssa, jolloin saadaan (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-ennyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-diokso-isoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidia;

25 (g) saatetaan (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-ennyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-diokso-isoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidi reagoimaan otsonin kanssa metanolin läsnä ollessa, jolloin saadaan pelkistävän käsittelyn jälkeen N-[2(S)-[(6-okso)-kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidimetyyliesteriä;

30 (h) saatetaan N-[2(S)-[(6-okso)-kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidi reagoimaan sopivan syklisoivan hapon kanssa.

Lisäksi esillä olevan keksinnön avulla saadaan uusia välituotteita, joiden kaava on:



jossa

R on vety tai triklooriasetyyli.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tässä hakemuksessa:

a) merkinnällä

" — "

tarkoitetaan sidosta, joka osoittaa sivun tasosta suoraan eteenpäin;

b) merkinnällä

" "

tarkoitetaan sidosta, joka osoittaa sivun tasosta suoraan taaksepäin;

c) merkinnällä

" wavy "

tarkoitetaan sidosta, jolle stereokemiaa ei ole ilmoitettu;

d) termillä "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat"

tarkoitetaan joko happoadditiosuoloja tai emäsadditiosuoloja.

Ilmaisun "farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat" on tarkoitus käsittää kaikki myrkyttömät orgaaniset tai epäorgaaniset [4S-[4a,7a(R*,12bβ)]-7-[(1-okso-2-(S)-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyridido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksylihapon tai [4S-[4a,7a(R*,12bβ)]-7-[(1-okso-2-(S)-asetyyli-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyridido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksylihapon tai minkä tahansa sen välituotteen happoadditiosuolat.

Esimerkkeinä epäorgaanisista hapoista, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovat kloorivety-, bromivety-, rikki- ja fosforihapot ja happometallisuolat, kuten natriummonovety-ortofoosfaatti ja kaliumvetysulfaatti. Esimerkkeinä orgaanisista hapoista, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovat mono-, di- ja trikarboksyylihapot. Esimerkkeinä tällaisista hapoista ovat esimerkiksi etikka-, glykoli-, maito-, palorypäle-, maloni-, meripihka-, glutaari-, fumaari-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini-, bentsoe-, hydroksibentsoe-, fenyylietikka-, kaneli-, salisyyli-, 2-fenoksibentsoehapot ja sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo ja 2-hydroksietaanisulfonihappo. Tällaiset suolat voivat olla joko hydratoituneessa tai pääasiallisesti vedettömässä muodossa.

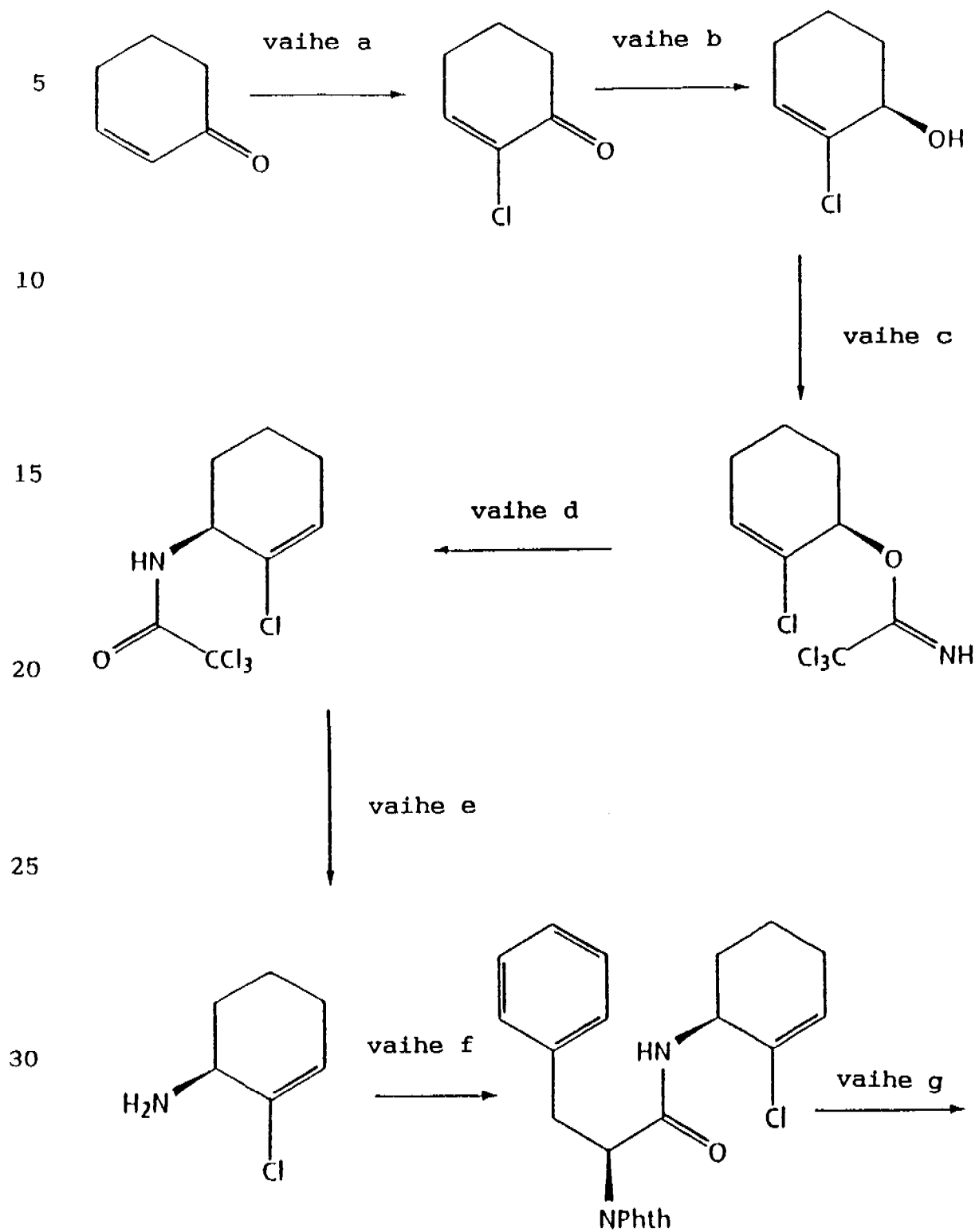
Ilmaisen "farmaseuttisesti hyväksyttävät emäksiset additiosuolat" on tarkoitus käsittää kaikki myrkyttömät orgaaniset tai epäorgaaniset emäksiset [4S-[4 α ,7 α (R*,12b β)]-7-[(1-okso-2(S)-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,-3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon tai [4S-[4 α ,7 α (R*,12b β)]-7-[(1-okso-2(S)-asetyyli-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,-7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon tai minkä tahansa sen välituotteen emäksiset additiosuolat. Esimerkkeinä emäksistä, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidit, kuten natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- tai bariumhydroksidit; ammoniakki, ja alifaattiset, sykliset tai aromaattiset orgaaniset amiinit, kuten metyyliamiini, dimetyyliamiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini, dietyyliamiini, isopropyyli-dietyyliamiini, pyridiini ja pikoliini.

Kuten alan asiantuntija ymmärtää, tässä hakemuksessa esille tuotua menetelmää voidaan käyttää kaikkien (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoino-2-yyli)-1-okso-

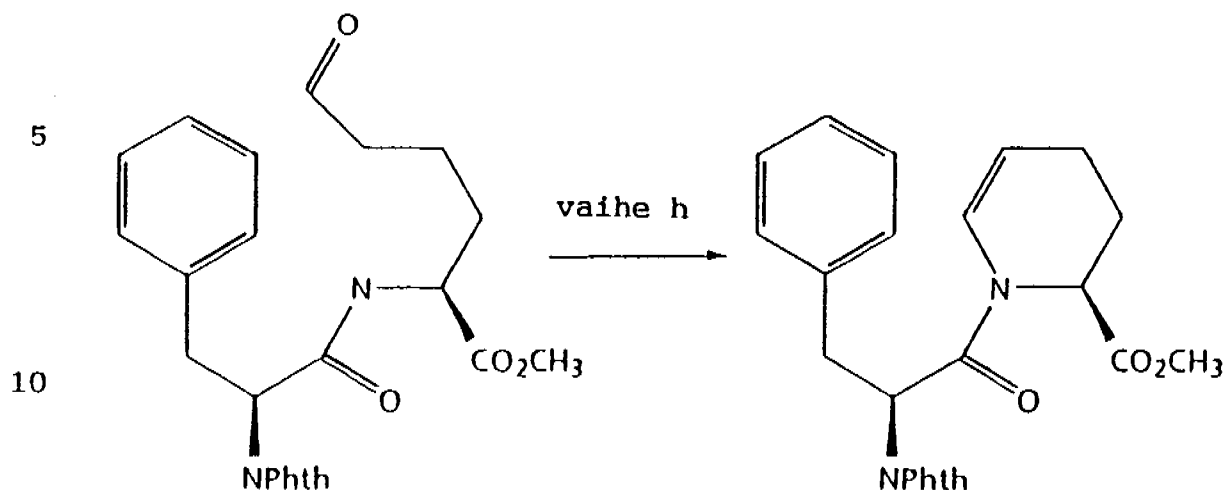
3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksylihappometyyliesterin enantiomeerien ja diastereomeerien valmistamiseen, ja siten niistä muodostettujen enkefalinaasin ja angiotensiiniä muuttavan entsyymin estäjän enantiomeerien ja diastereomeerien valmistamiseen. (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksylihappometyyliesterin, joka on muodostettu esillä olevan keksinnön avulla, stereoisomeria riippuu 2-kloorisykloheks-2-enyyliamiinin stereokemiasta ja ftaali-imidofenyyllialaniinijohdannaisen stereokemiasta.

Yleinen synteesimenetelmä esitetään kaaviossa A. Kaaviossa A kaikki substituentit on aikaisemmin määriteltä, ellei toisin ole mainittu. Kaaviossa A käytetyt lähtöaineet, reagenssit, tekniikat ja menetelmät ovat asiantuntijan hyvin tuntemia ja ymmärtämiä.

Kaavio A



Kaavio A (jatkoa)



15 Kaaviossa A, vaiheessa a sykloheksenoni saatetaan peräkkäin reagoimaan sopivan kloorausaineen ja sopivan emäksen kanssa, jolloin saadaan 2-kloorisykloheks-2-en-1-onia.

20 Sopiva kloorausaine on aine, jonka avulla voidaan saada esitetty 2,3-dikloorisykloheksan-1-onivälituote ilman, että muodostuu epäedullisia määriä ylikloorautuneita tuotteita. 2,3-dikloorisykloheksan-1-onia on ehdotettu vaiheen a välituotteeksi. On tarkoitus, että esillä olevaa keksintöä ei rajoita millään tavoin se, että 2,3-dikloorisykloheksan-1-onia on esitetty vaiheen a välituotteeksi.

25 Sopiva emäs on sellainen, joka avustaa 3-asemassa olevan kloorin eliminoitumista ilman, että muodostuu nukleofiilisen hyökkäysreaktion sivutuotteita.

30 Esimerkiksi sykloheksenoni saatetaan reagoimaan ekvimolaarisen määrän kanssa sopivaa kloorausainetta. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimeetaanissa. Estetyn emäksen, kuten 2,6-lutidiinin käyttö kloorausreaktion aikana on edullista, sillä näin estetään ylikloorautuneiden tuotteiden muodostuminen. Reaktio suoritetaan lämpötiloissa, jotka ovat -40 - 20 °C, lämpötilan
35 -5 - 0 °C ollessa edullinen.

Tuote voidaan eristää reaktioalueelta uuttamalla ja haihduttamalla kemiassa hyvin tunnetulla tavalla. Tuote voidaan puhdistaa kemiassa hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kromatografoimalla ja uudelleenkiteyttämällä.

5 Kaaviossa A, vaiheessa b 2-kloorisykloheks-2-en-1-oni saatetaan reagoimaan sopivan kiraalisen apuaineen ja sopivan pelkistimen kanssa, jolloin saadaan (R)-2-kloorisykloheks-2-en-1-olonia.

10 Sopiva kiraalinen apuaine on aine, joka johtaa 2-kloorisykloheks-2-en-1-onin stereoselektiiviseen pelkistymiseen.

Sopiva pelkistin on aine, joka ottaa osaa kiraalisen kompleksin muodostumiseen sopivan kiraalisen apuaineen kanssa, jolloin saadaan stereoselektiivisesti pelkistettyä 15 tuotetta. Sopivat pelkistimet ovat kemiassa hyvin tunnettuja ja sellaisia ovat, mutta eivät rajoitu näihin, boori-tetrahydrofuraanikompleksi ja boori-dimetyylisulfidikompleksi, joista boori-dimetyylisulfidikompleksi on edullinen.

20 Esimerkiksi 2-kloorisykloheks-2-en-1-oni saatetaan reagoimaan mooliosamäärän kanssa sopivaa kiraalista apuainetta, kuten (S)-tetrahydro-1-metyyli-3,3-difenyyl-1H,3H-pyrrolo[1,2C][1,3,2]oksaborolia [D.J. Mathre et al., *J.Org.Chem.* 56, 751 - 762 (1991)], ja pienen ylimäärän 25 kanssa sopivaa pelkistintä. Sopivan kiraalisen apuaineen määrä riippuu käytettävästä kiraalisesta apuaineesta ja on 0,05 - 0,5 mooliekvivalenttia. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka ei mahdollista funktionaalisen enoniryhmän ylipelkistymistä ja joka mahdollistaa kiraalisen apuaine- 30 kompleksin enantioselektiivisen pelkistymisen. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä. Tuote voidaan eristää reaktioalueelta tukahduttamalla reaktio proottisella liuottimella, kuten metanolilla, ja uuttamalla. Tuotetta 35 voidaan käyttää enempää puhdistamatta, tai se voidaan puh-

distaa kemiassa hyvin tunnetuilla menetelmillä, kuten kromatografoimalla ja uudelleenkiteyttämällä.

5 Kaaviossa A, vaiheessa c (R)-2-kloorisykloheks-2-
enyylialkoholi saatetaan reagoimaan triklooriasetonitrii-
lin kanssa, jolloin saadaan (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloori-
sykloheks-2-enyylioksi)etylideniamiinia.

10 Esimerkiksi (R)-2-kloorisykloheks-2-enyylialkoholi
saatetaan reagoimaan mooliylimäärän kanssa triklooriaseto-
nitriiliä. Reaktio suoritetaan siten, että mukana on kata-
lyyttinen määrä emästä, kuten natriumhydridiä. Katalyytti-
nen määrä vaihtelee 0,05:stä 0,20:een mooliekvivalenttiin.
Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten tetra-
hydrofuraanissa tai dietyylieetterissä. Reaktio suorite-
taan lämpötiloissa, jotka ovat -20 - 20 °C, ja 0 °C on
15 edullinen. Tuote voidaan eristää reaktioalueelta haihdut-
tamalla tai uuttamalla, ja sitä voidaan käyttää enempää
puhdistamatta, tai se voidaan puhdistaa kemiassa hyvin
tunnetuilla menetelmillä, kuten kromatografoimalla tai
uudelleenkiteyttämällä.

20 Kaaviossa A, vaiheessa d (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-
kloorisykloheks-2-enyylioksi)etylideniamiinia kuumenne-
taan, jolloin saadaan (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisyk-
loheks-2-enyyli)asetamidia.

25 Esimerkiksi (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisyklo-
heks-2-enyylioksi)etylideniamiinia kuumennetaan lämpöti-
lassa, joka on 130 - 150 °C. Reaktio suoritetaan sopivassa
liuottimessa, kuten klooribentseenissä. Tuote voidaan
eristää reaktioalueelta haihduttamalla tai uuttamalla, ja
se voidaan puhdistaa kemiassa hyvin tunnetuin menetelmin,
30 kuten kromatografoimalla tai uudelleenkiteyttämällä.

Kaaviossa A, vaiheessa e (R)-2,2,2-trikloori-N-(2-
kloorisykloheks-2-enyyli)asetamidia käsitellään sopivalla
solvolyyttisellä aineella, jolloin saadaan (S)-2-kloori-
sykloheks-2-enyyliamiinia.

Sopivat solvolyyttiset aineet ovat kemiassa hyvin tunnettuja, ja niitä ovat metanoli, etanoli ja vesi.

Esimerkiksi (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)asetamidi saatetaan reagoimaan veden kanssa, jolloin saadaan (S)-2-kloorisykloheks-2-enyyliamiinia. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, metanolissa, vedessä, metanoli/vesiseoksissa tai etanoli/vesiseoksissa. Reaktiota edistetään lisäämällä sopivaa emästä, kuten kaliumkarbonaattia. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 50 - 90 °C, ja 70 °C on edullinen lämpötila. Tuote voidaan käyttää suoraan. Käytettäessä metanoli/vesiseoksia tai etanoli/vesiseoksia tuote voidaan käyttää suoraan alkoholiliuottimen poiston jälkeen. Tuote voidaan eristää reaktioalueelta haihduttamalla tai uuttamalla, ja se voidaan käyttää enempää puhdistamatta, tai se voidaan puhdistaa kemiassa hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kromatografoimalla ja suolanmuodostuksella ja uudelleenkiteyttämällä.

Kaaviossa A, vaiheessa f (S)-kloorisykloheks-2-enyyliamiini saatetaan reagoimaan sopivan ftaali-imido-L-fenyylialaniini johdannaisen kanssa, jolloin saadaan (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoidol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidia.

Sopiva ftaali-imido-L-fenyylialaniini johdannainen on johdannainen, joka siirtää ftaali-imido-L-fenyylialaniiniryhmän, kuten ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappo, ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappoanhydridi, ftaali-imido-L-fenyylialaniinihapposeosanhydridi, ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappokloridi tai ftaali-imido-L-fenyylialaniini-N-hydroksisuksinimidi.

Esimerkiksi (S)-kloorisykloheks-2-enyyliamiini saatetaan reagoimaan sopivan ftaali-imido-L-fenyylialaniini johdannaisen kanssa. Käytettäessä ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappoa reaktio suoritetaan reagenssin läsnä ollessa, joka reagenssi avustaa happojen ja amiinien liitos-

reaktiossa, ja tällaisia ovat 1,3-disykloheksyylikarbodiimidi tai 2-etyyli-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliini. Kun sopiva ftaali-imido-L-fenyylialaniini johdannainen on ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappoanhydridi, ftaali-imido-L-fenyylialaniinihapposeosanhydridi, ftaali-imido-L-fenyylialaniinihappokloridi tai ftaali-imido-L-fenyylialaniini-N-hydroksisuksinimidi, reaktio suoritetaan emäksen, kuten natriumkarbonaatin, natriumbikarbonaatin, kaliumkarbonaatin, trietyyliamiinin tai kaliumbikarbonaatin läsnä ollessa reaktion aikana vapautuvan hapon neutraloimiseksi. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa tai etyyliasetaatti/vesiseoksissa. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on -20 - 40 °C, ja 0 °C on edullinen lämpötila. Tuote voidaan eristää reaktioalueelta uuttamalla tai haihduttamalla, kuten kemiassa hyvin tiedetään. Tuote voidaan puhdistaa kemiassa hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kromatografimalla ja uudelleenkiteyttämällä.

Kaaviossa A, vaiheessa g (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-3-fenyylipropionamidi saatetaan reagoimaan otsonin kanssa metanolin läsnä ollessa, jolloin saadaan pelkistävän käsittelyn jälkeen N-[2(S)-[(6-okso)kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-3-fenyylipropionamidimetyyliesteriä.

Esimerkiksi (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-3-fenyylipropionamidi saatetaan reagoimaan otsonin kanssa metanolin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on -100 - -60 °C, edullisesti -70 °C. Reaktiota käsitellään pelkistävästi lisäämällä sopivaa pelkistintä, kuten tributyylifosfiinia tai dimetyylisulfidia. Tuote voidaan eristää reaktioalueelta haihduttamalla ja se voidaan käyttää edelleen puhdistamatta. Tuote voidaan puhdis-

taa kemiassa hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kromatografoimalla ja uudelleenkiteyttämällä.

5 Kaaviossa A, vaiheessa h N-[2(S)-[(6-okso)kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoin-
dol-2-yyli)-3-fenyylipropionamidi saatetaan reagoimaan so-
pivan syklisoivan hapon kanssa, jolloin saadaan (S)-1-
[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoin-2-yyli)-1-okso-3-fe-
nyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyyli-
happometyyliesteriä.

10 Esimerkiksi N-[2(S)-[(6-okso)kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoin-
dol-2-yyli)-3-fenyylipropionamidi saatetaan reagoimaan sopivan syklisoiva-
van hapon, kuten trifluorietikkahapon kanssa. Reaktio suo-
ritetaan sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten mety-
15 leenikloridissa. Reaktio suoritetaan liuottimen palautus-
jäähdytyslämpötilassa. Reaktio suoritetaan siten, että
jäähdytystä lauhdetta voidaan kuivata sen muodostuessa,
kuten esimerkiksi käyttäen Dean-Stark-vesilukkoa tai joh-
tamalla lauhde 3Å:n tai 4Å:n molekyyliseulakerroksen läpi,
20 ja se voidaan puhdistaa kemiassa hyvin tunnetuin menetel-
min, kuten kromatografoimalla tai uudelleenkiteyttämällä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tyypillisiä kaaviossa
A esitettyjä synteesejä. Nämä esimerkit tulee käsittää ai-
noastaan valaisevina esimerkkeinä, eikä niiden tarkoituk-
25 sena ole rajoittaa keksinnön suojapiiriä millään tavoin.
Seuraavissa esimerkeissä seuraavilla termeillä on annetut
merkityksensä: "g" tarkoittaa grammaa, "mg" milligrammaa,
"mmol" millimoolia, "ml" millilitroja, "μl" mikrolitroja,
" °C" Celsius-asteita, "R_f" retentiotekijää, "s.p." sulam-
30ispistettä, "haj." hajoamista, "[α]_D²⁰" natriumin ominais-
ta D-linjan kiertokykyä 20 °C:ssa, ja se on saatu 1 desi-
metrin kyvetillä, "c" tarkoittaa konsentraatiota g/ml:ssa,
"M" moolisuutta, "l" litraa, "MeOH" metanolia, "2-PrOH"
isopropanolia, "DIAD" di-isopropyyliatsodikarboksylaattia
35 ja "TLC" ohutkerroskromatografiaa.

Esimerkki 1**Kaavio A, vaihe a:****2-kloorisykloheksenoni**

Yhdistetään sykloheksenoni (19,2 g, 200 mmol) ja
 5 dikloorimetaania (75 ml). Laitetaan tehottomaan atmosfää-
 riin. Jäähdytetään liuos -10 °C:seen. Valmistetaan liuos,
 jossa on sulfuryylikloridia (17,0 ml, 200 mmol) dikloori-
 metaanissa (30 ml). Lisätään 3 ml sulfuryylikloridiliuosta
 10 jäähdytettyyn edellä olevaan liuokseen. Lisätään 2,6-luti-
 diinia (1,0 ml, 10 mmol). Lisätään jäljellä oleva sulfu-
 ryylikloridiliuos sellaisella nopeudella, että reaktion
 lämpötila pysyy -10 - 0 °C:ssa. Sekoitetaan -10 °C:ssa 15
 minuuttia sen jälkeen, kun sulfuryylikloridin lisäys on
 suoritettu. Lisätään trietyyliamiinia (30 ml, 215 mmol)
 15 dikloorimetaanissa (20 ml), pitäen reaktioseoksen lämpöti-
 la alle 0 °C:ssa. Lämmitetään 0 °C:seen ja sekoitetaan 30
 minuuttia. Laimennetaan dikloorimetaanilla (200 ml) ja
 uutetaan 10 % kloorivetyhappoliuoksella, kylläisellä nat-
 riumbikarbonaattiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridi-
 20 liuoksella. Kuivataan erotettu orgaaninen kerros $MgSO_4$:lla,
 suodatetaan ja haihdutetaan tyhjiössä, jolloin saadaan
 kiinteää ainetta. Uudelleenkiteytetään kiinteä aine hek-
 saanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste kiinteänä ainee-
 na: s.p. 70 - 72 °C.

25 Esimerkki 2**Kaavio A, vaihe b:****(R)-2-kloorisykloheks-2-enyylialkoholi**

Yhdistetään 2-kloorisykloheksenoni (20,77 g, 160
 mmol) ja (S)-tetrahydro-1-metyyli-3,3-difenyli-1H,3H-pyr-
 30 rolo[1,2C][1,3,2,]oksatsaboroli (13 mmol) [valmistettu
 D.J. Mathren et al.:n menetelmällä, *J.Org.Chem.* **56**, 751 -
 762 (1991)] tetrahydrofuraanissa (150 ml). Jäähdytetään
 -5 °C:seen ja lisätään boori-dimetyylisulfidikompleksia
 (50 ml, 2 M tetrahydrofuraanissa, 100 mmol) 30 minuutin
 35 ajan. Sekoitetaan liuosta -5 °C:ssa kolme tuntia. Lisätään

metanolia (5 ml) ja sekoitetaan, kunnes kaasun kehitys on
päättynyt. Lisätään metanolia (100 ml) ja sekoitetaan ym-
päristön lämpötilassa 12 tuntia. Haihdutetaan tyhjössä,
jolloin saadaan jäännös. Jaetaan jäännös dikloorimetaa-
5 nin ja 10 % kloorivetyhappoliuoksen kesken. Erotetaan or-
gaaninen kerros ja uutetaan se kylläisellä natriumbikar-
bonaattiliuoksella. Kuivataan erotettu orgaaninen kerros
MgSO₄:lla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin
saadaan otsikon yhdiste öljynä, joka voidaan käyttää puh-
10 distamatta.

Esimerkki 3

Kaavio A, vaihe c:

(R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisykloheks-2-enyyli-
oksi)etylideniamiini

15 Yhdistetään natriumhydridiä (0,50 g, 60 % öljys-
sä, 12 mmol) ja dietyylieetteriä (50 ml) ja jäähdytetään
0 °C:seen. Lisätään 15 minuutin aikana liuos, jossa on
(R)-2-kloorisykloheks-2-enyylialkoholia (23,0 g, 160 mmol)
dietyylieetterissä (40 ml). Sekoitetaan, kunnes kaasun ke-
20 hitys on päättynyt. Lisätään liuos, jossa on triklooriase-
tonitriiliä (20 ml, 200 mmol) dietyylieetterissä (30 ml).
Sekoitetaan 0 °C:ssa 30 minuuttia ja lämmitetään sitten
ympäristön lämpötilaan 1,5 tunnin ajan. Haihdutetaan reak-
tioseos tyhjössä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

25 Esimerkki 4

Kaavio A, vaihe d:

(S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-
asetamidi

30 Yhdistetään (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisyklo-
heks-2-enyylioksi)etylideniamiinia, joka saatiin edellä,
ja klooribentseeniä (200 ml) ja kuumennetaan 140 °C:seen.
Kahdeksan tunnin kuluttua haihdutetaan tyhjössä, jolloin
saadaan jäännös. Kromatografoidaan silikageelillä, eluo-
iden peräkkäin 30 % dikloorimetaani/heksaanilla, 50 % di-
35 kloorimetaani/heksaanilla, 70 % dikloorimetaani/heksaanil-

la ja dikloorimetaanilla. Haihdutetaan tuotetta sisältävät fraktiot, jolloin saadaan kiinteää ainetta. Uudelleenki-
teytetään kiinteä aine dikloorimetaani/heksaanista, jol-
loin saadaan otsikon yhdiste kiinteänä aineena; s.p. 78 -
5 79 °C. Ominainen kiertokyky $[\alpha]^{20}_D = -77,30^\circ$ (c = 0,920, CHCl₃).

Esimerkki 5

Kaavio A, vaihe e:

(S)-2-kloorisykloheks-2-ennyliamiini

10 Yhdistetään (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisyklo-
heks-2-ennyli)asetamidia (5,55 g, 20 mmol) ja kaliumkarbo-
naattia (5,60 g, 40 mmol) 1/1 vesi/metanoliin (40 ml). Se-
koitetaan 70 °C:ssa 48 tuntia. Poistetaan metanoli tyhjös-
sä, jolloin saadaan otsikon yhdiste vesiliuoksessa.

15 Esimerkki 6

Kaavio A, vaihe f:

(S)-N-(2-kloorisykloheks-2-ennyli)-2-[2(S)-1,3-di- hydro-1,3-dioksoisoiindo-2-yyli)-3-fenyylipropionamidi

Jäähdytetään edellä saatu (S)-2-kloorisykloheks-2-
20 ennyliamiinin vesiliuos 0 °C:seen. Lisätään ftaali-imido-
L-fenyylialaniinihappokloridia (23 ml, 27 % etyyliasetaa-
tissa, 20,5 mmol). Annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan
tunnin ajan. Kaadetaan reaktioseos dikloorimetaaniin ja
uutetaan 1 M kloorivetyhapolla ja kylläisellä natriumbi-
25 karbonaattiliuoksella. Erotetaan orgaaninen kerros, kuiva-
taan MgSO₄:lla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä, jol-
loin saadaan kiinteää ainetta. Uudelleenkiiteytetään di-
kloorimetaani/heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste
kiinteänä aineena: s.p. 189 - 190 °C. Ominainen kiertokyky
30 $[\alpha]^{20}_D = -147,30^\circ$ (c = 0,983, CHCl₃). Alkuaineanalyysi, las-
ketut arvot yhdisteelle C₂₃H₂₀ClN₂O₃: C 67,56; H 5,18;
N 6,85. Saadut arvot: C 67,68; H 5,13; N 6,83.

Esimerkki 7**Kaavio A, vaihe q:**

N-[2(S)-[(6-okso)kapronihappometyyliesteri]]-2-[2-(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidimetyyliesteri

Yhdistetään (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli]-3-fenyylipropionamidia (0,818 g, 2,0 mmol) dikloorimetaanissa (30 ml) ja metanolissa (20 ml). Jäähdytetään liuos -78 °C:seen. Johdetaan otsonoitua happea liuoksen läpi, kunnes saadaan pysyvä sininen liuos. Johdetaan typpikaasua liuoksen läpi, kunnes saadaan väritön liuos. Lisätään tributyylifosfiinia (1,05 ml, 4,0 mmol) ja sekoitetaan -70 °C:ssa 30 minuuttia. Lämmitetään ympäristön lämpötilaan ja sekoitetaan viisi tuntia. Haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikon yhdiste värittömänä öljynä.

Esimerkki 8**Kaavio A, vaihe h:**

(S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiini-karboksyylihappometyyliesteri

Yhdistetään edellä värittömänä öljynä saatu N-[2-(S)-[(6-okso)kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyylipropionamidimetyyliesteri, dikloorimetaania (70 ml) ja trifluorietikkahappoa (200 µl). Kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan, kuivaten lauhdetta Dean-Stark-vesilukkoa käyttäen. Kahden tunnin kuluttua haihdutetaan tyhjössä. Kromatografoimalla silikageelillä saadaan otsikon yhdiste kiinteänä aineena: s.p. 145 - 146 °C.

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-tio-3-fenyyli-propyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido-[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimahapon ja [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyylitio-3-fenyyli-propyyli)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]-bentsatsepiini-4-karboksyylimahapon valmistus.

Esimerkki 9

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimahappo, difenyyli-metyyli-esteri

Yhdistetään trifluorimetäänisulfonihappoa (500 g, 3,33 mol) ja trifluorietikkahappoanhydridiä (74,8 ml, 0,53 mol) ja sijoitetaan typpi-atmosfääriin. Sekoitetaan ja lisätään liuos, jossa on (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-1-okso-2-fenyyli-propyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiini-karboksyylimahapometyyli-esteriä (200 g, 0,48 mol) metyleenikloridissa (1 l), jäähdyttäen, sellaisella nopeudella, että astian lämpötila pysyy alle 35 °C:ssä. Sekoitetaan ympäristön lämpötilassa kaksi päivää. Kaadetaan voimakkaasti sekoittaen jäätetä (5 l) ja sekoitetaan 30 minuuttia. Uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 1 l), yhdistetään orgaaniset kerrokset ja uutetaan vedellä (3 x 500 ml). Haihdutetaan tyhjiössä jäännökseksi. Liuotetaan jäännös etyyliasetaattiin (4 l) ja uutetaan 1/4 kyläläisellä kaliumvetykarbonaatilla (1 l), sitten 1/3 kyläläisellä kaliumvetykarbonaatilla (7 x 1 l). Yhdistetään vesiuutteet ja laimennetaan dietyliasetaatilla (2 l). Sekoitetaan syntynyt seosta ja jäähdytetään se 5 - 10 °C:seen. Säädetään pH arvoon 2 käyttäen väkevää kloorivetyhappoa (noin 750 ml).

Erotetaan orgaaninen kerros ja uutetaan vesifaasi etyyliasetaatilla (3 x 1 l). Yhdistetään etyyliasetaatikerrokset, uutetaan vedellä (3 x 1 l), sitten kyläläisellä natriumkloridilla (0,8 l), ja kuivataan (MgSO₄), suodate-

taan ja pestään etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan [4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12bB]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,-7,8,12b-oktahydro-6-okso-2H-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetallia värättömänä vaahtona.

Liuotetaan [4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12bB]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2H-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetallia (113,9 g, 0,28 mol) metyleenikloridiin (1,2 l) ja kuivataan vedettömällä MgSO₄:lla (60 g). Suodatetaan ja pestään metyleenikloridilla (2 x 200 ml). Haihdutetaan tyhjössä jäännökseksi. Liuotetaan jäännös vedettömään dimetyyliformamidiin (860 ml) ja laitetaan typpi-atmosfääriin. Lisätään kesiumkarbonaattia (98,9 g, 0,3 mol) yhdessä erässä. Sekoitetaan 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Lisätään bromidifenyylimetallia (164,8 g, 0,67 mol). Sekoitetaan syntynyttä seosta ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Tuokaudutetaan reaktio etyyliasetaatilla (2,464 l) ja vedellä (630 ml). Erotetaan orgaaninen faasi ja pestään vedellä (7 x 625 ml), 1/4 kylläisellä kaliumvetykarbonaatilla (625 ml), vedellä (625 ml) ja kylläisellä natriumkloridilla (625 ml). Kuivataan (MgSO₄), suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan 214,4 g öljyä. Uutetaan yhdistetyt pesuvedet etyyliasetaatilla (3 x 500 ml), uutetaan vedellä (4 x 300 ml) ja kuivataan (MgSO₄). Suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan lisää 20,2 g öljyä.

Liuotetaan käsittelemätön tuote (234,6 g) metyleenikloridiin (200 ml) ja suodatetaan 213 g:n silikageelikerroksen läpi, eluoiden metyleenikloridilla (2 l). Keitetään liuotin pois ja korvataan se heksaanilla (3 l), astian lämpötilan ollessa korkeimmillaan 65 °C. Jäähdytetään ympäristön lämpötilaan, dekantoidaan saostunut öljy pois ja kiteytetään (9A etanoli), jolloin saadaan otsikon yhdiste; s.p. 153 - 155 °C.

Esimerkki 10

[4S-[4a,7a(R^{*}),12bB]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyyliahappo, difenyyylimetyyliesteri

5 Yhdistetään [4S-[4 α ,7 α (R*),12bB]]-7-[(1,3-dihydro-
1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahyd-
ro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylisahap-
po, difenyyylimetyyliesteriä (170,9 g, 0,3 mol), hydratsii-
nimonohydraattia (34,4 g, 0,68 mol) ja metanolia (3,4 l)
10 tyypiatmosfäärissä. Kuumennetaan palautusjäähdytyslämpöti-
lassa viisi tuntia. Jäähdytetään ympäristön lämpötilaan ja
suodatetaan ftaloyylihydratsidin poistamiseksi. Haihdute-
taan suodos tyhjöissä jäännökseksi ja suspensoidaan kloro-
formiin (600 ml). Poistetaan liukenematon ftaloyylihydrat-
15 sidi suodattamalla ja pestään kloroformilla (4 x 210 ml).
Uutetaan suodos vedellä (4 x 429 ml), kuivataan (MgSO₄) ja
suodatetaan. Haihdutetaan suodos kiinteäksi jäännökseksi,
joka on otsikon yhdiste.

Esimerkki 11

20 [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12bB]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyylioksi-
3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-ok-
sopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, dife-
nyylimetyyliesteri

Yhdistetään (S)-3-fenyyylimaitohappoa (11,17 g, 67,2 mmol) ja rikkihappoa (0,3 ml, 10 % liuos etikkahapossa). Lisätään etikkahappoanhydridiä (6,34 ml, 67,2 mmol) 10 minuutin aikana. Lämmitetään 90 °C:seen, sekoittaen 45 minuuttia. Annetaan jäähtyä, kaadetaan dietyylieetteriin ja uutetaan vedellä kolme kertaa. Erotetaan orgaaninen kerros, kuivataan (MgSO_4) ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan (S)-3-fenyyli-2-asetyylioksi-*propionihappoa* valkoisena öljynä.

Yhdistetään (S)-3-fenyyli-2-asetyylioksi-
 happo (3,6 g, 17 mmol) ja [4S-[4 α ,7 α (R*),12bB]]-7-(amino)-
 35 1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-
 pyrido[2,1-a][2]bentsat-

sepiini-4-karboksyylimetyyliesteri (7,6 g, 17 mmol) metyleenikloridissa (50 ml). Lisätään EEDQ:ta (4,3 g, 17 mmol). Sekoitetaan 18 tuntia ympäristön lämpötilassa argon-atmosfäärissä. Uutetaan 2 N kloorivetyhapolla, erotetaan orgaaninen kerros, uutetaan vedellä, sitten kylläisellä natriumvetykarbonaatilla. Kuivataan (MgSO₄) ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan harmahtavan valkoista vaahtoa. Puhdistetaan silikageelikromatografoimalla (30 %, sitten 40 %, sitten 50 % etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 12

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-hydroksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetyyliesteri

Liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyylioksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetyyliesteriä (11,0 g, 17,4 mmol) etanoliin (75 ml) ja tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja lisätään litiumhydroksidia (22 ml, 1 M liuos vedessä, 22 mmol). Sekoitetaan reaktioseosta 2 tuntia. Poistetaan liuotin tyhjössä 35 °C:ssa ja jaetaan jäännös etyyliasetaatin ja 1 M kloorivetyhapon kesken. Erotetaan orgaaninen faasi, kuivataan (MgSO₄) ja väkevöidään tyhjössä. Puhdistetaan silikageelikromatografoimalla (1:1/tetrahydrofuraani:heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Alkuaineanalyysi, lasketut arvot yhdisteelle C₃₇H₃₆N₂O₅: C 75,49; H 6,16; N 4,76. Saadut arvot: C 75,30; H 6,44; N 4,54.

Esimerkki 13

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyylioksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-
 oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, di-
 5 **fenyyylimetyyliesteri**

Liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-hydroksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
 hydro-6-okso-
 oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyyli-
 happo, difenyyylimetyyliesteriä (59 mg, 0,1 mmol), trifenyylifosfiinia (39 mg, 0,15 mmol) ja etikkahappoa (8,7 μ l, 0,15 mmol) vedettömään tetrahydrofuraaniin (3 ml). Käsitellään DIAD:lla (32 mg, 0,15 mmol) 0 °C:ssa. Sekoitetaan viisi minuuttia 0 °C:ssa, annetaan sitten sekoittua huoneen-
 lämpötilassa 45 minuuttia. Poistetaan haihtuvat aineet tyh-
 10 jössä ja puhdistetaan jäännös silikageelikromatografoimalla (3:1/heksaani:tetrahydrofuraani), jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 14

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(R)-hydroksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-
 20 **pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyylimetyyliesteri**

Liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(R)-asetyylioksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
 25 oktahydro-6-okso-
 oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyylimetyyliesteriä (366 mg, 0,58 mmol) metanoliin (5 ml) ja tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisätään litiumhydroksidia (0,8 ml, 1 M liuos vedessä, 0,8 mmol). Sekoitetaan reaktioseosta kaksi tuntia ja poistetaan liuo-
 30 tin tyhjössä. Tehdään happamaksi ja jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken. Erotetaan orgaaninen faasi, kuivataan (MgSO₄) ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan valkoista vaahtoa.

Toisella kierroksella liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(R)-asetyylioksi-3-fenyylipropyyli)ami-
 35 no]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-
 oksopyrido[2,1-a][2]-

bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyyylimetyyliesteriä (100 mg, 0,16 mmol) metanoliin (5 ml) ja tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja lisätään litiumhydroksidia (0,2 ml, 1 M liuos vedessä, 0,2 mmol). Sekoitetaan reaktioseosta yksi tunti, laimennetaan vedellä (50 ml), tehdään happamaksi ja uutetaan dietyylieetterillä (50 ml). Erotetaan orgaaninen faasi, uutetaan vedellä (2 x 50 ml), kuivataan (MgSO₄) ja väkevöidään tyhjössä.

Yhdistetään kummankin kierroksen aineet ja puhdistetaan silikageelikromatografoimalla (30 %, sitten 50 % tetrahydrofuraani/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste valkoisena vaahtona.

Esimerkki 15

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyyilitio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyyylimetyyliesteri

Yhdistetään DIAD:a (31 mg, 0,15 mmol), trifenyylifosfiinia (39 mg, 0,16 mmol) ja vedetöntä tetrahydrofuraania (2 ml). Jäähdytetään 0°C:seen ja sekoitetaan 30 minuuttia argon-atmosfäärissä. Lisätään [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(R)-hydroksi-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappoa, difenyyylimetyyliesteriä (59 mg, 0,1 mmol) kiinteänä aineena, sitten välittömästi tiolietikkahappoa (11 μ l, 0,15 mmol). Annetaan reaktio lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitetaan yön yli. Poistetaan liuotin tyhjössä ja puhdistetaan jäännös silikageelikromatografoimalla (40 % etyyliasetaatti/heksaani, sitten 50 % etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 16

[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyyilitio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo

Liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-asetyyilitio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-

oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyli-
 lihappo, difenyyylimetyyli-esteriä (51 mg, 0,079 mmol) aniso-
 liin (4 tippaa) ja trifluorietikkahappoon (1 ml) argon-
 atmosfäärissä, ympäristön lämpötilassa. Annetaan seistä
 5 45 minuuttia, poistetaan trifluorietikkahappo tyhjössä ja
 puhdistetaan silikageelikromatografoimalla (50 ml 40 %
 etyyliasetaatti/heksaania, johon lisätty 5 % etikkahappoa),
 jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 17

10 **[4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-tio-3-fenyy-
 lipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido-
 [2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksylihapon valmistus**

Liuotetaan [4S-[4 α ,7 α (R^{*}),12b β]]-7-[(1-okso-2(S)-
 asetyyli-tio-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-ok-
 15 tahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyli-
 happoa (57 mg, 0,12 mmol) metanoliin, josta happi on pois-
 tettu, (3 ml), ja joka sisältää litiumhydroksidia (0,25 ml,
 1 M vedessä, 0,25 mmol). Sekoitetaan 30 minuuttia argon-
 atmosfäärissä, ympäristön lämpötilassa. Pienennetään tila-
 20 vuus 1,5 ml:ksi tyhjössä, lisätään sitten tiipoittain nope-
 asti sekoitettuun liuokseen 2 M kloorivetyhappoa (2 ml).
 Otetaan talteen syntynyt saostuma, pestään vedellä ja kui-
 vataan tyhjössä eksikaattorissa yksi tunti. Kuivataan
 35 °C:ssa yön yli, jolloin saadaan otsikon yhdiste valkoi-
 25 sena sähköstaattisena jauheena.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä (S)-1-[2(S)-(1,3-dihydro-1,3-diokso-
isoindo-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetra-
5 hydro-2-pyridiinikarboksylihappometyyliesterin valmista-
miseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää seuraa-
vat vaiheet:

(a) saatetaan sykloheksenoni reagoimaan peräkkäin
sopivan kloorausaineen ja sopivan emäksen kanssa, jolloin
10 saadaan 2-kloorisykloheks-2-en-1-onia;

(b) saatetaan 2-kloorisykloheks-2-en-1-oni reagoi-
maan (S)-tetrahydro-1-metyyli-3,3-difenyyli-1H,3H-pyrrolo-
[1,2C][1,3,2]oksatsaborolin ja boori-tetrahydrofuraanikom-
pleksin tai boori-dimetyylisulfidikompleksin kanssa, jolloin
15 saadaan (R)-kloorisykloheks-2-enyylialkoholia;

(c) saatetaan (R)-kloorisykloheks-2-enyylialkoholi
reagoimaan triklooriasetonitriilin kanssa, jolloin saadaan
(R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisykloheks-2-enyylioksi)ety-
lideenihamiinia;

20 (d) saatetaan (R)-2,2,2-trikloori-1-(2-kloorisyklo-
heks-2-enyylioksi)etylidenihamiini reagoimaan lämmön kans-
sa, jolloin saadaan (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisyklo-
heks-2-enyyli)asetamidia;

(e) saatetaan (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisyklo-
25 heks-2-enyyli)asetamidi reagoimaan metanolin, etanolin tai
veden kanssa, jolloin saadaan (S)-2-kloorisykloheks-2-
enyyliamiinia;

(f) saatetaan (S)-2-kloorisykloheks-2-enyyliami-
ni reagoimaan ftaali-imido-L-fenyylialaniinijohdannaisen
30 kanssa, jolloin saadaan (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-
2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyyli-
propioniamidia;

(g) saatetaan (S)-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)-2-
[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli]-3-fenyylipro-
35 pioniamidi reagoimaan otsonin kanssa metanolin läsnä olles-
sa, jolloin pelkistävän käsittelyn jälkeen saadaan N-[2(S)-

[(6-okso) kapronihappometyyliesteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-3-fenyylipropioniamidimetyyliesteriä;

5 (h) saatetaan N-[2(S)-[(6-okso) kapronihappometyyli-esteri]]-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioksoisoindol-2-yyli)-3-fenyylipropioniamidi reagoimaan trifluorietikkahapon kanssa.

2. Yhdiste (S)-2,2,2-trikloori-N-(2-kloorisykloheks-2-enyyli)asetamidi.

10 3. Yhdiste (S)-2-kloorisykloheks-2-enyyliamiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av (S)-1-[2(S)-
(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-
5 1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridinkarboxylsyrametylester,
k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar följande
steg:

(a) cyklohexenon omsätts successivt med ett lämp-
ligt kloreringsmedel och en lämplig bas, varvid erhålls 2-
10 klorcyklohex-2-en-1-on;

(b) 2-klorcyklohex-2-en-1-on omsätts med (S)-
tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2C][1,3,2]-
oxazaborol och bor-tetrahydrofurankomplex eller bor-di-
metylsulfidkomplex, varvid erhålls (R)-klorcyklohex-2-
15 enylalkohol;

(c) (R)-klorcyklohex-2-enylalkohol omsätts med
trikloracetnitril, varvid erhålls (R)-2,2,2-triklor-1-(2-
klorcyklohex-2-enyloxi)etylidenamin;

(d) (R)-2,2,2-triklor-1-(2-klorcyklohex-2-enyl-
20 oxi)etylidenamin omsätts med värme, varvid erhålls (S)-2,-
2,2-triklor-N-(2-klorcyklohex-2-enyl)acetamid;

(e) (S)-2,2,2-triklor-N-(2-klorcyklohex-2-enyl)-
acetamid omsätts med metanol, etanol eller vatten, varvid
erhålls (S)-2-klorcyklohex-2-enylamin;

25 (f) (S)-2-klorcyklohex-2-enylamin omsätts med ett
ftalimino-L-fenylalaninderivat, varvid erhålls (S)-N-(2-
klorcyklohex-2-enyl)-2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-
dioxoisindol-2-yl)-3-fenylpropionamid;

(g) (S)-N-(2-klorcyklohex-2-enyl)-2-[2(S)-1,3-di-
30 hydro-1,3-dioxoisindol-2-yl)-3-fenylpropionamid omsätts
med ozon i närvaro av metanol, varvid efter en reducerande
behandling erhålls N-[2(S)-[(6-oxo)kapronsyrametylester]]-
2-[2(S)-1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-2-yl)-3-fenylpropi-
onamidmetylester;

(h) N-[2(S)-[(6-oxo)kapronsyrametylester]]-2-[2-(S)-1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-2-yl]-3-fenylpropionamid omsätts med trifluorättiksyra.

2. Förening (S)-2,2,2-triklor-N-(2-klorcyklohex-2-enyl)acetamid.

3. Förening (S)-2-klorcyklohex-2-enylamin.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
962405 04	C07D 401/06, C07C 211/40, 233/14
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
C07D 401/06, C07C 211/40, 233/14
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria^{*)}	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	EP-A-249223, julk.16.12.87, Merrel Dow Pharmaceuticals Inc., C07K 5/06	1 - 3
☐ jatkuu kääntöpuolella		
^{*)} X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
8.2.2002		