



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62094

(45) Patentti myönnetty 10 11 1982

Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 498/14

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	770008
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	03.01.77
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	03.01.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	13.07.77
(44) Nähtävölkälpänon ja kuul.julkalsun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	12.01.76
Sveitsi-Schweiz(CH) 269/76	

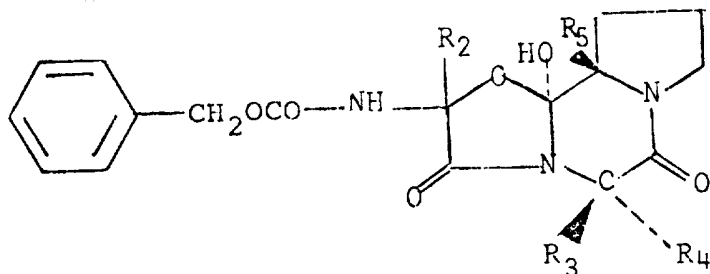
(71) Sandoz A.G., CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Paul Stadler, Biel-Benken, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 2-amino-oktahydro-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiini-
johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 2-
-amino-oktahydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratzinderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten 2-amino-
oktahydro-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiini johdannaisten
valmistamiseksi,

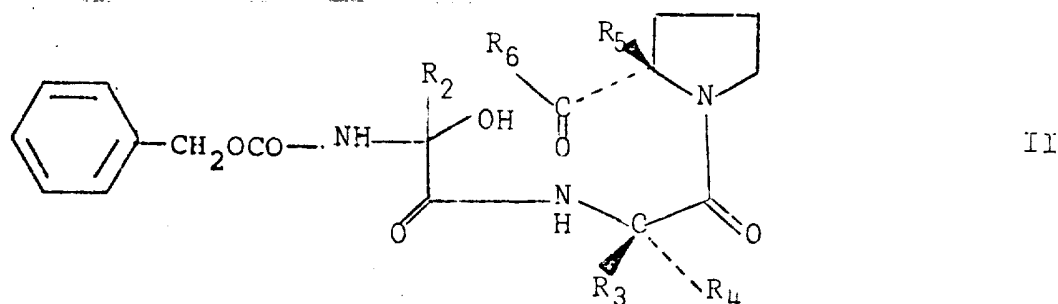


I

jossa kaavassa R₂ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₃ on
vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R₄ on vetyatomi,
1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, bentsyyliryhmä tai 1-4 hiili-

atomia sisältävällä alkoksiryhmällä monosubstituoitu bentsyyli-ryhmä, ja R_5 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdisteitä, joilla on kaava II



jossa R_2 - R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_6 on lohkeava ryhmä, esimerkiksi N-sukkinimidoksi-, fenoksi-, fenyyllitio-, metyyllifenoksi-, metyyllifenyyllitio-, nitrofenyyllitio-, pentafluorifenoksi-, penta-kloorifenoksi- tai p-kloorifenyyllitior ryhmä tai mahdollisesti nitro-ryhmällä ja/tai klooriatomilla tai metyyli-ryhmällä mono- tai disubstituoitu nitrofenoksiryhmä, syklisoidaan molekyylin sisäisesti lievästi solvolyysoivissa olosuhteissa R_6 -ryhmän lohkaisemiseksi, jolloin syklisointi suoritetaan vettä sisältävässä väliaineessa, tai vettä sisältävässä orgaanisessa liuotuksessa, kuten asetonissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetoksietaanissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa pH:n ollessa 7,3-10 0-30°C:n lämpötilassa ja saatu atsi-muoto mahdollisesti muutetaan lievässä happamissa olosuhteissa vastaavaksi luonnolliseksi muodoksi, tai päinvastoin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja esim. FI-kuulutusjulkaisusta 45 859, joten on kysymys uudesta, keksinnöllisestä menetelmästä tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä käytetään välituotteina torajyvätyyppisten peptidialkaloidien synteettiseen valmistukseen.

FI-kuulutusjulkaisusta 56 386 on tunnettu menetelmä syano-, karboksamido- ja karboksisyklolien valmistamiseksi syklisoimalla molekyylin sisäisesti vastaavia avoketjuisia tripeptidejä. Tällä tavalla monivaiheisen reaktion kautta valmistettuja yhdisteitä käytetään välituotteina ergotalkaloidien valmistukseen. Ennen kuin

mainittujen välituotteiden voidaan antaa reagoida vastaavien lysergi-happojohdannaisten kanssa, ne on kuitenkin muutettava vastaaviksi aminosyklroleiksi, mikä vaatii monivaiheisen reaktiosarjan. Täten esim. karbobentsoksiaminosyklolien valmistus karbalkoksijohdannaisista vaatii seuraavat viisi vaihetta:

- (1) syklolikarbonihappoesteri saippuoidaan,
- (2) sen annetaan reagoida PCl_5 :n kanssa, jolloin muodostuu syklolikarbonihappokloridi,
- (3) tämän annetaan reagoida NaN_3 :n kanssa, jolloin muodostuu syklolikarbonihappoatsidi,
- (4) tuotetta kuumennetaan, jolloin muodostuu sykloli-isosyanaatti ja
- (5) sykloli-isosyanaatin annetaan reagoida bentsyylialkoholin kanssa, jolloin saadaan karbobentsoksiaminosykloli.

Nämä reaktiot saantoineen on kuvattu julkaisussa Helv. Chim. Acta 46 (1963) 2306.

Esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä koskee sen sijaan karbobentsoksiaminojohdannaisten intramolekulaarista syklisointia, jolloin karbobentsoksiaminojohdannaiset voidaan muuttaa yhdessä vaiheessa lohkaisemalla niistä aminosuojaryhmä vastaaviksi aminojohdannaisiksi. Oli yllättävää, että suojatut aminoyhdisteet pystyttiin syklisoimaan kuten FI-kuulutusjulkaisun 56 386 mukaiset tripeptidit. On nimittäin tunnettua, että α -hydroksi- α -aminohapot ovat epästabiileja, minkä vuoksi oli oletettavissa, että avoketjuinen tripeptidi hajoaisi. Täten näissä kahdessa intramolekulaarisessa syklisointiprosessissa lähtöaineiden ja välituotteiden stabilisuudet poikkeavat huomattavasti toisistaan.

Keksinnön mukaisessa reaktiossa voidaan käyttää vedetöntä väliainetta. Edullisesti reaktio kuitenkin suoritetaan vesipitoisessa väliaineessa pH-arvossa 7,3-10, edullisesti 7,3-8. Mukana voi olla heikkoja emäksiä, kuten orgaanisten karboksyylihappojen alkalimetallisuoloja, esim. kalium- tai natriumasetaattia, -sitraattia tai -tartaraattia. Mukana voi myös olla veden kanssa sekoittuva liuotin, kuten asetoni, dimetyylisulfoksidi, dimetoksietaani, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi.

Reaktiolämpötila on $0-30^\circ$, esim. huoneen lämpötila.

R_6 on edullisesti N-sukkinimidoksi, fenoksi tai fenyylitio. Fenoksi- tai fenyylitior ryhmä voi olla substituoitu vähintään yhdellä alemmalla alkyyllillä, esim. metyyllillä, halogeenilla, esim. bromilla,

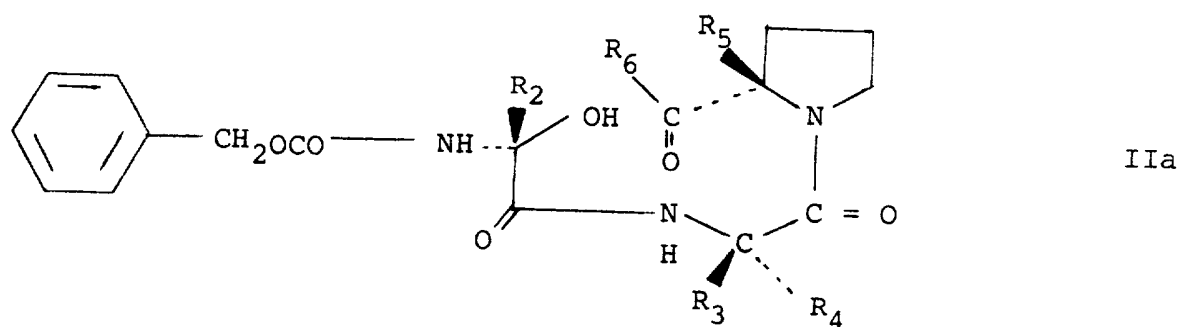
kloorilla tai fluorilla, ja/tai nitrolla.

Jos läsnä on 1-3 substituenttia, nämä ovat edullisesti orto- ja/tai para-asemissa. Fluori- tai kloorisubstituenttien ollessa kysymyksessä voi substituentteja olla viiteen asti.

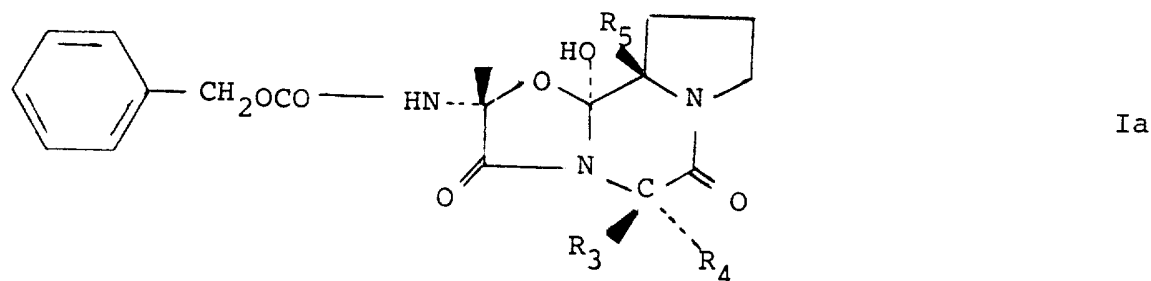
Edullisia R_6 -ryhmiä ovat myös o, p-dinitrofenoksi, o-metyyli-o', p'-dinitrofenoksi, pentakloorifenoksi ja erityisesti p-nitrofenoksi. Edullisia R_2 -ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli.

R_3 ja R_5 voivat olla samoja tai erilaisia ja ne ovat tällöin edullisesti metyyli-ryhmiä. R_5 :ssä bentsyyli-ryhmän alkoksisubstituentti on edullisesti metoksi ja edullisesti para-asemassa.

Kaavan II mukaista yhdistettä voidaan käyttää steerisesti yhte- näisessä muodossa. Täten yhdiste, jolla on kaava IIa syklisoituu



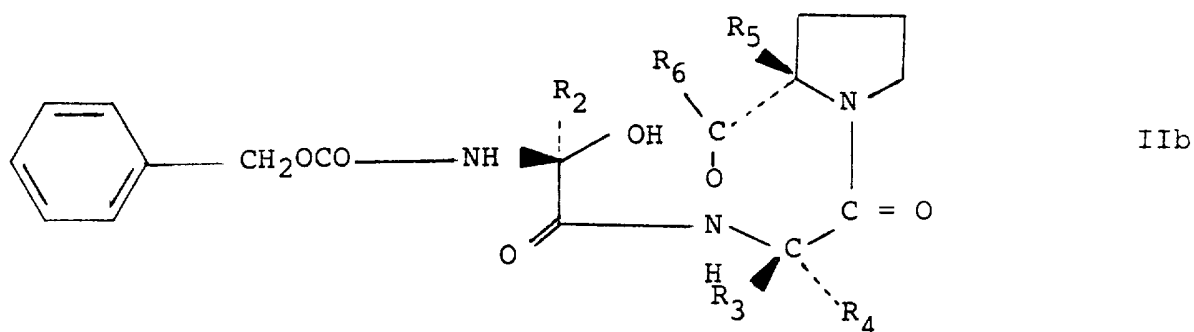
yhdisteeksi, jolla on kaava Ia



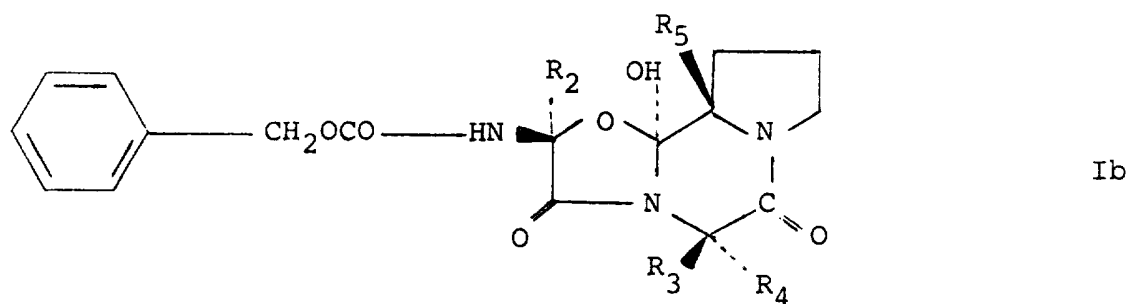
ts. "luonnolliseen muotoon", eli epäsymmetrisen hiiliatomin absoluut-

tiset konfiguraatiot ovat samat kuin dihydroergotamiini-amino-syklo-
lilla.

Yhdiste, jolla on kaava IIb



syklisoituu yhdisteeksi, jolla on kaava Ib

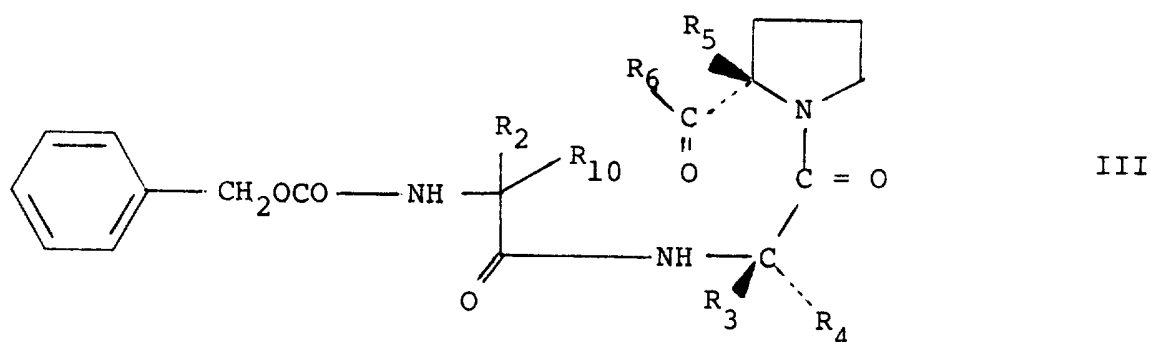


ts. tunnettuun atsi-muotoon.

Atsi-muoto ja luonnollinen muoto voidaan lievästi happamissa olosuhteissa sinänsä tunnetulla tavalla, esim, kuten esimerkissä 2 on kuvattu, muuttaa toisikseen tasapainotilaan saakka.

Kaavan II mukaista yhdistettä käytetään edullisesti sen kaavan IIa- ja IIb-yhdisteiden diastereoisomeeriseoksen muodossa, jolloin muodostuu sekä luonnollisia että atsi-muotoja, jotka sinänsä tunnetulla tavalla voidaan erottaa.

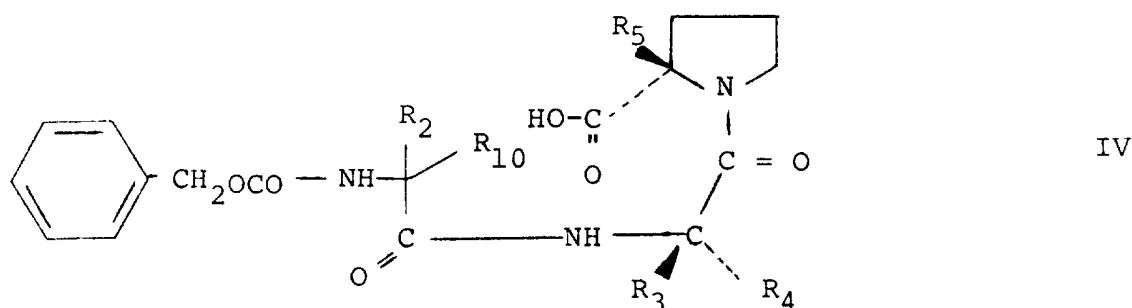
Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat yleensä pysymättömiä, ja niitä voidaan käyttää raakatuotteena, joka syntyy korvaamalla ryhmä R_{10} hydroksiryhmällä hapettavissa tai lievästi hydrolyyttisissä olosuhteissa yhdisteissä, joilla on kaava III



jossa R_2 - R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_{10} on hapettavissa tai lievästi hydrolyyttisissä olosuhteissa lohkeava ryhmä.

R_{10} on esimerkiksi halogeeni, esim. kloori, bromi, jodi, isosyanaatti, ryhmä $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ tai edullisesti ryhmä $-\text{CH}_2\text{OH}$. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan tällaisessa hapetuksessa tai hydrolyysisissä yleisesti tunnetuilla tavoilla. Emäksisissä hydrolyyttisissä olosuhteissa voidaan kaavan III mukaiset yhdisteet suoraan muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan edullisesti hapettamalla. Hapetus voi tapahtua esimerkiksi lyijytetra-asetatin avulla [Chem. Berichte 103, 2314 (1970)]. Tässä tapauksessa tapahtuu reaktion aikana hiilessä, johon R_2 on sitoutunut, rasemisoituminen. Sen tähden saadaan lähtien kaavan III mukaisista steerisesti yhtenäisistä yhdisteistä diastereoisomeeriseos, jota voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden luonnollisten ja atsi-muotojen valmistukseen.

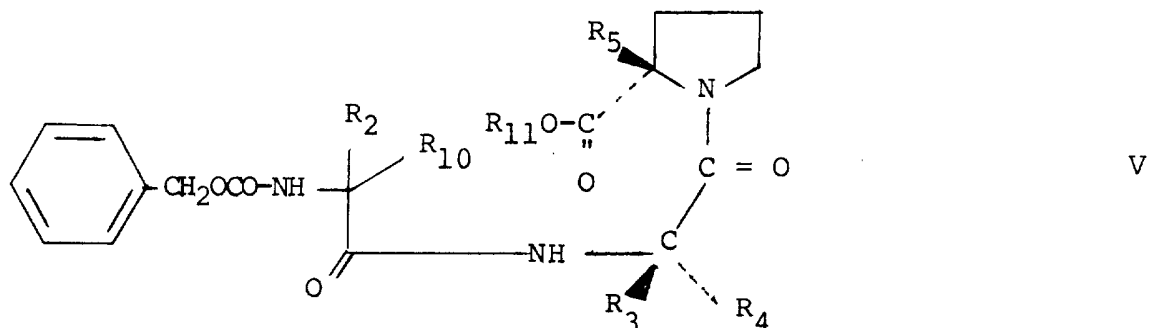
Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esteröimällä yhdisteitä, joilla on kaava IV



jossa R_2 - R_5 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä. Esteröiminen voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. yhdisteellä $R_6\text{H}$

disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

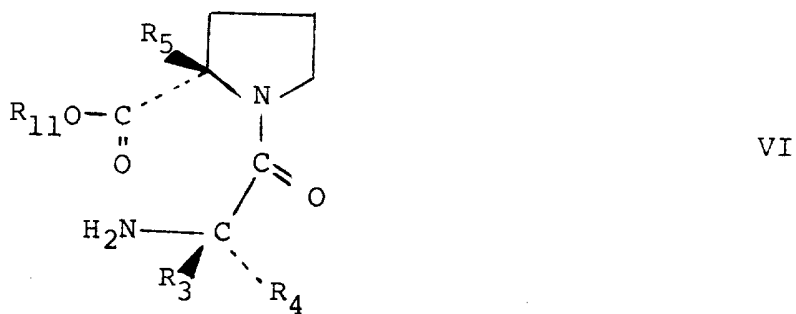
Kaavan IV mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lohkaisemalla yhdisteistä, joilla on kaava V



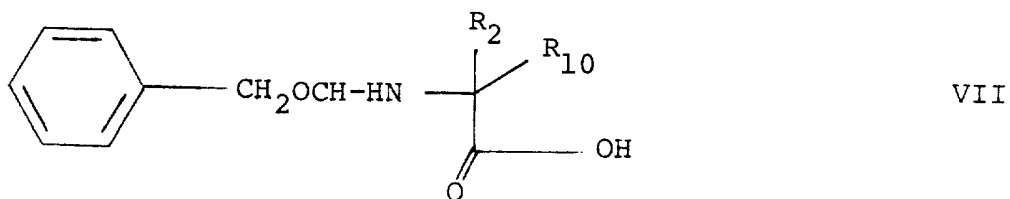
jossa R_2 - R_5 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_{11} on happamissa olosuhteissa lohkeava ryhmä, suojaryhmä R_{11} happamissa olosuhteissa.

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan sinänsä tunnetulla tavalla. R_{11} voi olla esimerkiksi tert.-butyyli.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla kondensoimalla yhdisteitä, joilla on kaava VI,



jossa R_3 , R_4 , R_5 ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteiden kanssa, joilla on kaava VII



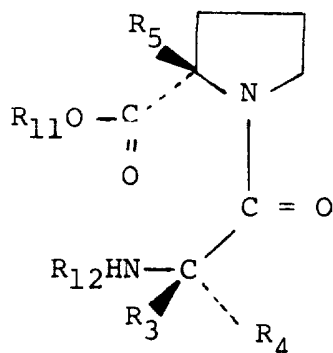
jossa R_2 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan tunnetulla kahden aminohapon liittämiseen käytetyllä tavalla, esim. disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Kaavan VII mukaiset yhdisteet voivat haluttaessa olla aktivoitussa muodossa, esim. antamalla niiden reagoida N-hydroksisukinimidin kanssa.

Jos kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat raseemisessa muodossa, saadaan kaavan V mukaiset yhdisteet niiden diastereoisomeeriseoksen muodossa, joka voidaan sinänsä tunnetulla tavalla fraktioida. Koska valmistettaessa kaavan II mukaisia yhdisteitä kaavan III mukaisista yhdisteistä joka tapauksessa tapahtuu rasemoituminen, ei tässä vaiheessa tarkoituksenmukaisesti suoriteta mitään fraktioimista.

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kuten esimerkeissä on kuvattu tai sinänsä tunnetulla tavalla.

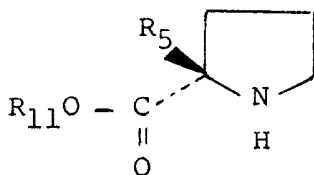
Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lohkaisemalla hydrogenolyyttisesti ryhmä R_{12} yhdisteistä, joilla on kaava VIII



VIII

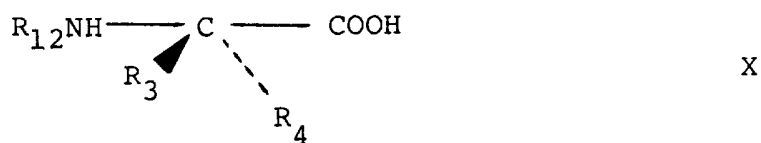
jossa R_3 , R_4 , R_5 ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_{12} on hydrogenolyyttisissä olosuhteissa lohkeava ryhmä, esim. karbobentsoksi.

Kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kondensoimalla yhdisteitä, joilla on kaava IX



IX

jossa R_5 ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteiden kanssa, joilla on kaava X



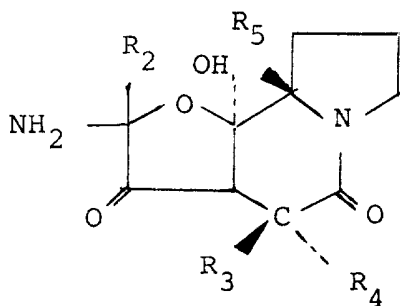
jossa R_3 , R_4 ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan X mukaiset yhdisteet voivat olla luonnollisia, steerisesti yhtenäisiä aminohappoja. Tässä tapauksessa ovat saadut kaavan VIII mukaiset yhdisteet steerisesti yhtenäisessä muodossa.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkkien Ia) ja Ib) kuvauksen mukaisesti.

Mikäli lähtöyhdisteiden valmistusta ei tässä ole kuvattu, voidaan näitä valmistaa ja puhdistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan Ia tai Ib mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on aminosuoja-ryhmä, voidaan muuttaa seuraavan kaavan mukaisten yhdisteiden



luonnollisiksi tai atsi-muodoiksi niiden happoadditiosuolojen, esim. hydrokloridin muotoon sinänsä tunnetulla tavalla, esim hydraamalla metanolipitoisessa mineraalihappoliuoksessa palladiumkatalyytillä. Ne voidaan kondensoimalla lysergihapon, 9,10-dihydrolysergihapon tai sen reaktiokkyisten toiminnallisten johdannaisten kanssa muuttaa vastaviksi ergotalkaloideiksi.

Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat ovat C-asteita, ja ne ovat korjaamattomia. Yleisesti käytetty korkeavakuumi on 0,01 mm Hg.

Kaavojen III, IV ja V mukaisten yhdisteiden yksittäiset optiset isomeerit on merkitty tripeptideiksi tai tripeptidiestereiksi I

Esimerkki 1

(kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R_2 = metyyli, R_3 = vety, R_4 = bentsyyli, R_5 = Vety

2-karbobentsoksiamino-2-metyyli-5-bentsyyli-10b-hydroksi-3,6-diokso-oktahydro-8H-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiinin atsi-muoto (2S, 5S, 10aS) ja luonnollinen muoto (2R, 5S, 10aS, 10bS)

6,1 g raakaa N-(N-karbobentsoksi-DL- α -hydroksi-alanyyli)-L-fenyylialan-yli-L-proliini-p-nitrofenyyliesteriä (valmistus, ks. vaiheet h1, h2 tai h3 seuraavassa) liuotetaan 300 ml:aan asetonia, ja liuos lisätään 300 ml:aan 10-%:ista kaliumtartraattiliuosta (pH 7,9). Reaktio-seosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa, se kaadetaan erotus-suppilon, pH säädetään 10-%:isella viinihappoliuoksella arvoon 5,0 ja seos uutetaan sitten kolmesti metyleenikloridilla. Tällöin osittain kiteytynyt, raakaotsikon mukainen yhdiste suspendoidaan lämpimänä etyyliasetaatin kanssa. Suspension annetaan jäähtyä noin 2 tuntia ja tuote kiteytetään, suodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla. Tuote kuivataan korkeavakuumissa 90°C:ssa, jolloin saadaan otsikon mukaisen yhdisteen ohutlevykromatografisesti puhdas atsimuoto (sp. 206-208°, hajoaa). $[\alpha]_D^{20} = 28^\circ$ (c = 0,5 metanolissa). Saanto 34-%. Emäliuos laimennetaan 0,5 l:lla metyleenikloridia, ravistellaan kolme kertaa 400 ml:n kanssa 0,5N Na₂CO₃-liuosta, ja Na₂CO₃-uutteet uutetaan vielä kahdesti metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasit kuivataan, haihdu-tetaan ja kromatografoidaan piihappogeelillä. Esijae, joka on eluoitu seoksella, joka sisältää metyleenikloridia ja 4,6-% asetonitriiliä, heitetään pois. Sitten otsikon mukainen yhdiste luonnollisessa muodossa eluoidaan seoksella, jossa on metyleenikloridia ja 10-14-% asetonitriiliä.

Luonnollinen muoto puhdistetaan kromatografisesti aluminium-oksidiilla (aktiivisuus II-III), jolloin eluoidaan metyleenikloridi/-asetonilla (1:1). Ensimmäiset jakeet kiteytetään seoksesta, joka sisältää kosteaa etyyliasetaatia ja vähän di-isopropyylieetteriä. Saadaan ohutlevykromatografisesti puhdas otsikon mukainen yhdiste, (luonnollinen muoto) prismojen muodossa (sp. 170-172°, $[\alpha]_D^{20} = +9,8$ (c = 1,6 etanolissa). Saanto 2-%.

Edelleen voidaan otsikon mukaisen yhdisteen atsi-muoto valmistaa niin, että

i) edellä saatujen Na₂CO₃-uutteiden pH säädetään viinihapolla 4-5:teen, ja ne uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla. Uutteet

kuivataan, haihdutetaan ja kromatografoidaan 10-kertaisella määrällä piihappogeeliä 0,06-0,2. Ensin nitrofenoli ja identifioimattomat sivutuotteet seoksella, jossa on metyleenikloridia ja 6-%. Sitten eluoisaan seoksella, jossa on metyleenikloridia ja 20-% asetonitriiliä, otsikon mukaisen yhdisteen atsi-muoto, joka kiteytyy etyyliasetaatista, ja

ii) eluoidaan seoksella, jossa on metyleenikloridia ja 14-20-% asetonitriiliä, jakeet pestään 0,5 N Na_2CO_3 -liuoksella ja tuote kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan atsimuoto, saanto 34 %.

Lähtöyhdiste voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-karbobentsoksi-L-proliini-tertiääributyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 200 ml vedetöntä dimetyyliformamidia 500 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä, tiputettiin sekoittaen -20°C :ssa 15 minuutin aikana 126,9 g (1 mooli) oksalylikloridia. Sen jälkeen liuosta sekoitettiin 15 minuuttia -20°C :ssa ja lisättiin 249 g (1 mooli) N-karbobentsoksi-L-proliinia. Seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia, minkä jälkeen syntyneeseen kirkkaaseen, keltaiseen liuokseen tiputettiin seos, jossa oli 250 ml vedetöntä tertiiääristä butanolia ja 200 ml vedetöntä pyridiiniä niin, että seoksen lämpötila ei ylittänyt -15° . Kun jäädytys oli lopetettu vähitellen punertuvan reaktioseoksen annettiin reagoida 3 tuntia huoneen lämpötilassa loppuun. Seos käsiteltiin erotussuppilossa 1 200 ml:lla 2 N Na_2CO_3 -liuosta ja metyleenikloridia, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste metyleenikloridifaasista öljynä $n_D^{23} = 1,5015$, joka hitaasti kiteytyi.

(kaavan IX mukainen yhdiste)

b) L-proliini-tert.-butyyliesteri

267 g vaiheesta a) saatua raakatuotetta hydrataan 1,5 l:ssa etanolia 40 g:lla palladium-aktiivihili-katalyyttiä (5-% Pd) normaallipaineessa ja huoneen lämpötilassa, jolloin otsikon mukainen yhdiste saadaan värittömänä öljynä. Saanto 72-%. Kp. $43-46^\circ$ (0,01 mm Hg), $n_D^{20} = 1,4435$ [d_4^{20}] $n_D^{20} = -41,7^\circ$ (c = 2 etanolissa).

(kaavan VIII mukainen yhdiste)

c) N-karbobentsoksi-L-fenyylialanyyli-L-proliini-tert.-butyyliesteri

Liuokseen, jossa on 157 g N-karbobentsoksi-L-fenyylialaniinia 500 ml:ssa metyleenikloridia ja 300 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä, lisätään $15-18^\circ\text{C}$:ssa 85,5 g L-proliini-tert.-butyyliesteriä 100 ml:ssa dietyylieetteriä 5 minuutin aikana ja sen jälkeen 114 g N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä 150 ml:ssa dietyylieetteriä 15 minuutin aikana niin, että reaktiolämpötila ei ylitä 18° . Seosta sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja jäännös pestään eetterillä.

Suodosta jatkokäsitellään sitten peräkkäin 2N kloorivetyhapolla, vedellä, kaliumbikarbonaatilla ja vedellä ja vesifaaseja uutetaan kaksi kertaa dietyylieetterillä. Orgaaniset faasit kuivataan natrium-sulfaattilla ja haihdutetaan. Jäljelle jäävä öljy liuotetaan metyleenikloridiin ja suodatetaan kirkkaaksi. Suodos haihdutetaan kuiviin ja kuivataan korkeavakuuissa, jolloin otsikon mukainen yhdiste saadaan kellertävänä öljynä.

(kaavan VI mukainen yhdiste)

d) L-fenyylialanyyli-L-proliini-tert.-butyyliesteri

223 g N-karbobentsoksi-L-fenyylialanyyli-L-proliini-tert.-butyyliesteriä hydrataan samalla tavalla kuin vaiheessa b), jolloin liuottimena käytetään 2 100 ml vedetöntä tetrahydrofuraania etanolin asemesta. Otsikon mukainen yhdiste saadaan värittömänä öljyn. Saanto 100-%.

(kaavan V mukaiset yhdisteet)

e) N-(N-karbobentsoksi-D- ja -L- α -metyyliseryyli)-L-fenyylialanyyli-L-proliini-tert.-butyyliesteri (tripeptidiesterit I ja II)

7,2 g N-karbobentsoksi-DL- α -metyyliseriiniä saatetaan reagoimaan 9,5 g:n kanssa L-fenyylialanyyli-L-proliini-tert.-butyyliesteriä 6,8 g:n N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä läsnäollessa ja jatkokäsitellään kuten vaiheessa c). Saatu öljy kromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen eluointiainena seosta, jossa on metyleenikloridia ja 1 % metanolia. Ensin eluoituu tripeptidiesteri I. Tämä yhdiste saadaan amorfisessa muodossa, $[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ$ (c = metyleenikloridissa). Saanto 40-%. Eluomalla edelleen metyleenikloridilla metanolipitoisuutta nostoen (1-4 % tilavuus/tilav.) saadaan tripeptidiesteriin II, joka kiteytyy etyyliasetaatti/heksaanista (1:3) ja jonka sulamispiste on 120-121°, $[\alpha]_D^{20} = -48,4^\circ$ (c = 2 metyleenikloridissa). Saanto 33-%.

(kaavan IV yhdisteet)

f) N-(N-karbobentsoksi-D- ja -L- α -metyyliseryyli)-L-fenyylialanyyli-L-proliini-diastereoisomeerit (tripeptidit I ja II)

f1) Tripeptidi I

2,2 g amorfista tripeptidiesteriä I vaiheesta e) liuotetaan 3 ml:aan trifluorietikkahappoa, ja liuoksen annetaan seistä 3/4 tuntia huoneen lämpötilassa. Osa trifluorietikkahaposta imetään huoneen lämpötilassa korkeavakuuissa erilleen jäljellejäävä hartsi liuotetaan metyleenikloridiin ja liuoksen pH säädetään kaliumbikarbonaattiliuoksella emäksiseksi. Uutetaan 3 kertaa seoksella, jossa on mety-

leenikloridia ja jonkinverran etanolia, orgaaniset faasit pestään kahdesti laimealla kaliumbikarbonaattiliuoksella, vesifaasien pH säädetään noin 16-%:isella kloorivetyhapolla happameksi, ja nämä uutetaan sitten kolme kertaa metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit pestään yhden kerran vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kiteyttämällä näin saatu valkoinen vaahto seoksesta, jossa on metyleenikloridia, jonkin verran metanolia, etyyliasetaattia, saadaan puhdas tripeptidi I valkoisina kiteinä, sp. 134-136°, $[\alpha]_D^{20} = -30,0^\circ$ (c = 2 etanolissa). Saanto 50-%.

f2) Tripeptidi II

Samalla tavalla kuin vaiheessa f1) saadaan käyttämällä tripeptidiä II lähtöaineena valkoinen vaahto, josta kiteytettäessä se kaksi kertaa etyyliasetaatti/di-isopropyylieetteristä (1:1) saadaan puhdas tripeptidi II (valkoisia kiteitä, sp. 115-118°, $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c = 1,5 etanolissa). Saanto 83-%.

(kaavan III yhdisteen)

g) N-(N-karbobentsoksi-D- ja -L- α -metyyliseryyli)-L-fenyylialaniinyli-L-proliini-p-nitrofenyyliesteri (tripeptidi-p-nitrofenyyliesterit I ja II)

g1) Tripeptidi-p-nitrofenyyliesteri I

49,7 g tripeptidihappoa I ja 34,8 g p-nitrofenolia suspendoidaan 200 ml:aan metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan noin 10 minuuttia, jolloin saadaan liuos. Sen jälkeen lisätään tiputtaen liuos, jossa on 24,7 g N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä 200 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia ja 50 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Keltaista suspensiota sekoitetaan kaksi tuntia 20°:ssa. Sitten lisätään 5 ml 40-%:ista etikkahappoa, suodatetaan 10 minuutin kuluttua ja jäännös pestään metyleenikloridilla. Keltaista suodosta ravistellaan kolme kertaa 20-%:isella kaliumbikarbonaattiliuoksella. Vesipitoiset faasit uutetaan vielä kahdesti metyleenikloridilla, yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan.

Jäljelle jää keltainen hartsi, joka kromatografoidaan kymmenn kertaisella määrällä piihappogeeliä 0,2-0,5. Aine liuotetaan tätä varten metyleenikloridi/dietyylieetteriin (1:1), ja tämä liuos kaadetaan pylvääseen. Seuraavaksi eluoidaan seoksella, jossa on dietyylieetteriä ja 2-% asetonitriiliä, ja näin saatu esijae heitetään pois. Tripeptidi-p-nitrofenyyliesteri I eluoidaan sitten seoksella, jossa on dietyylieetteriä ja 6-% asetonitriilillä puhtaudeltaan 60-90-%:isena ja seoksella, jossa on dietyylieetteriä ja 8-10-% asetonitriiliä puhtausasteen ollessa tällöin 95-98-%. Saanto 68-%.

g2) Tripeptidi-p-nitrofenyyliesteri II

Esteröimällä tripeptidi II samalla tavalla kuin vaiheessa g1) saadaan keltainen hartsi, joka kromatografoidaan 15-kertaisella määrällä piihappogeeliä (0,063). Tätä varten aine liuotetaan metyleenikloridi/dietyylieetteriin (1:1) ja tämä liuos kaadetaan pylvääseen. Eluoidaan ensin esijae dietyylieetteri-dietyylieetteri/3-% asetonitriiliä, ja sen jälkeen seoksella, jossa on dietyylieetteriä ja 3-8-% asetonitriiliä, noin 95-98-%:isesti puhdas tripeptidi-p-nitrofenyyliesteri II kellertävänä vaahtona. Kiteyttämällä uudelleen asetoni/heksaanista saadaan tripeptidi-p-nitrofenyyliesteri II värittöminä neulasina, sp. 100-101,5°, $[\alpha]_D^{20} = -70,5^\circ$ (c = 1 metyleenikloridissa). Saanto 72 %.

(kaavan II mukainen yhdiste)

h) N-(N-karbobentsoksi-DL- α -hydroksialanyyli)-L-fenyyli-alanyyli-L-proliini-p-nitrofenyyliesteri

h1) Tripeptidi-p-nitrofenyyliesteristä I

Kuivattuun laitteistoon lisätään 75 ml vedetöntä bentseeniä ja 7,5 g molekyylliseulaa 4A. 1 tunnin kuluttua sirotellaan mukaan 5,32 g korkeassa vakuuissa kuivattua lyijytetra-asetaattia, ja liuosta sekoitetaan 1/2 tuntia. Tähän lisätään liuos, jossa on 6,18 g tripeptidi-p-nitrofenyyliesteriä/I (ks. vaihe g1) 50 ml:ssa vedetöntä bentseeniä, reaktioliuos kuumennetaan heti kiehumapisteeseen, ja sekoitetaan edelleen 10 minuuttia palautusjäähdyttäen. Valkoinen suspensio jäähdytetään jäähauteella 15°:n lämpötilaan, suodatetaan, suodosta pestään bentseenillä, ravistellaan metyleenikloridin kanssa erotus-suppilossa ja pestään kaksi kertaa jäävedellä. Uutetaan vielä kahdesti metyleenikloridilla, orgaaninen liuos kuivataan, suodatetaan aktiivihiiilen läpi ja liuotin haihdutetaan lämpötilassa noin 35°, jolloin saadaan otsikon mukainen yhdiste värittömän vaahdon muodossa.

h2) Tripeptidi-p-nitrofenyyliesteristä II

Samalla tavalla saadaan otsikon mukainen yhdiste lähtien tripeptidi-p-nitrofenyyliesteristä II (ks. vaihe g2).

h3) Tripeptidi-p-nitrofenyyliestereiden I ja II seoksesta

Vaiheet e), f) ja g) voidaan haluttaessa suorittaa erottamatta tripeptidiesteriä I ja II vaiheessa e), tripeptidiä I ja II vaiheessa f) ja tripeptidi-p-nitrofenyyliesteriä I ja II vaiheessa g), jolloin saadaan vaiheen h) otsikon mukainen yhdiste.

Vaiheessa e) lähtöyhdisteenä käytettyä N-karbobentsoksi-DL-metyyliseriiniä (kaavan VII mukainen yhdiste) valmistetaan seuraavas-

ti:

23,9 g DL- α -metyyliseriiniä lisätään 160 ml:aan vedetöntä pyridiiniä. Tähän valkoiseen suspensioon lisätään 20 minuutin aikana tiputtaen 20-25^o:ssa 68 g karbobentsoksikloridia. Sekoitetaan noin 6 tuntia huoneen lämpötilassa, lisätään vielä tiputtaen 34 g karbobentsoksikloridia ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa yli yön. Reaktioseos kaadetaan sitten varovsti noin 400 ml:aan 2N Na₂CO₃-liuosta ja uutetaan kahdesti eetterillä. Orgaaninen faasi pestään yhden kerran 0,5N natriumkarbonaattiliuoksella. Vesifaasit yhdistetään, ja pH säädetään arvoon 1,0 seoksella, jossa on kloorivetyhappoa ja jätää (1:1), ja liuos uutetaan kolmesti etyyli asetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivattaessa ja haihdutettaessa jäljelle jää N-karbobentsoksi-DL- β -metyyliseriini värittömänä hartsina, joka kiteytyy etyyliasetaatti/di-isopropyylietteristä (1:4) (prismoja, sp. 115-116^o). Saanto 59 %.

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 ja käyttäen vastaavia lähtöaineita vaiheissa g) ja h) voidaan valmistaa otsikon mukainen yhdiste käyttämällä vastaavia kaavojen IIa ja IIb mukaisia yhdisteitä, joissa R₆ on a)fenyyli, b) pentafluorifenoksi, c) pentakloorifenoksi, d) p-kloorifenyyli, e) o-nitrofenoksi, f) o,p-dinitrofenoksi tai g) o-metyyli-o',p-dinitrofenoksi.

Esimerkki 2

2-karbobentsoksiamino-2-metyyli-5-bentsyyli-10b-hydroksi-3,6-diokso-oktahydro-8H-oksatsolo[3,4-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiinin luonnollinen muoto (2R, 5S, 10aS, 10bS) vastaavasta atsi-muodosta

2,2 g atsi-2-karbobentsoksiamino-2-metyyli-5-bentsyyli-10b-hydroksi-3,6-diokso-oktahydro-8H-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiinia (ks. esimerkki 1) suspendoidaan 13 ml:aan jääetikkaa, 90 ml:aan dioksaania ja 100 ml:aan vettä. Suspensio kuumennetaan kiehumislämpötilaan, kunnes saadaan kirkas, värittömä liuos, ja liuosta kuumennetaan sen jälkeen vielä palautusjäähdyttämällä 5 tuntia. Liuos jäädytetään huoneen lämpötilaan, laimennetaan pienellä määrällä vettä ja uutetaan kolmesti metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan. Kiteytyy puhdas lähtöaine (atsi-muoto). Emäliuos, kellertävä vaahto, kromatografoidaan 30-kertaisella määrällä alumiiniksidiä. Eluoidaan ensin metyleenikloridilla esijae. Sitten eluoidaan metyleenikloridi-metyleenikloridi/0,4-% metanolilla

noin 95-%:sesti puhdas otsikon mukainen yhdiste ja sen jälkeen vielä noin 50-%:isesti puhdas otsikon mukainen yhdiste.

95-%:isen puhdas otsikon mukainen yhdiste kiteytetään sitten metyleenikloridi/etyyliasetaatista ja emäliuos jälkikiteytetään kerran etyyliasetaatidi/di-isopropyylietteristä (1:2).

Näin saadun otsikon mukaisen yhdisteen sp. on 171-172,5°, $[\alpha]_D^{20} + 7,1^\circ$ (c = 1,8 etanolissa). Saanto 45-%.

Esimerkki 3

(kaavan I mukainen yhdiste, jossa

R_2 = isopropyyli, R_3 = vety, R_4 = bentsyyli, R_5 = vety)

2-karbobentsoksiamino-2-isopropyyli-5-bentsyyli-10b-hydroksi-3,6-diokso-oktahydro-8H-oksatsolo[3,4-a]pyrrolo[1,2-c]pyratsiinin atsimuoto ja luonnollinen muoto

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 voidaan valmistaa otsikon mukaisen yhdisteen luonnollinen muoto ja atsi-muoto. Atsimuoto voidaan muuttaa vastaavaksi luonnolliseksi muodoksi samalla tavalla kuin esimerkissä 2. S., 207-209°C. Saanto: atsi-muoto 18,7-% ja luonnollinen muoto 2,8-%.

Esimerkissä 1e) lähtöaineena käytetty DL- α -isopropyylliseriini voidaan valmistaa seuraavasti.

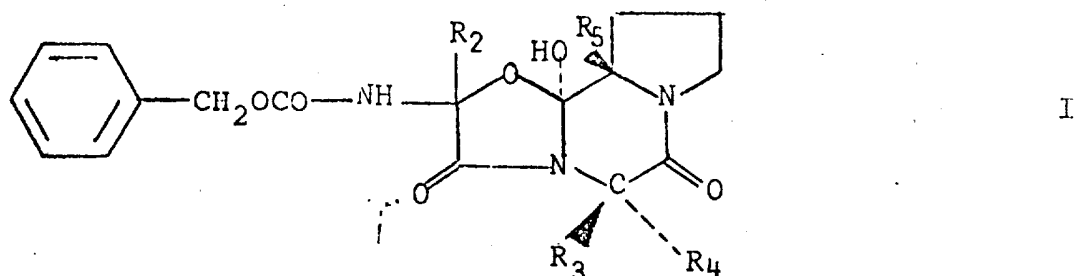
96 g L-valiinia ja 96 g natriumkarbonaattia 3 l:ssa vettä sekoitetaan 22,5 g:aan kuparisulfaattipentahydraattia ja 500 ml:aan 35-%:ista formaldehydiliuosta. Saatu seos kuumennetaan typpiatmosfäärissä 1,5 tunnin aikana kiehuvaaksi, jolloin syntyy väritön liuos (pH 9). Lisätään 11,5 g kuparisulfaattipentahydraattia, ja seos kuumennetaan 1 tunnissa kiehuvaaksi, jolloin syntyy liuos, jonka pH on 7,3. Jäähdyttämisen jälkeen liuos suodatetaan, pH säädetään etikkahapolla 4:ään, ja liuos kaadetaan ioninvaihtopylvääseen, esim. Amberlite IR 120 (H^+ -muoto). Pylväs pestään neutraaliin reaktioon vedellä ja sitten eluoidaan 10-%:isella ammoniakkiliuoksella. Fraktiot, joista saadaan positiivinen ninhydiinireaktio yhdistetään, väkevöidään 50 ml:n tilavuuteen ja laimennetaan vedettömällä etanolilla, jolloin uudelleenkiteytettäessä vesi/etanolista saadaan DL- α -isopropyylliseriini, sp. 302-303° (hajoaa). Saanto 8,3-%.

jolloin syklisointi suoritetaan vettä sisältävässä väliaineessa, tai vettä sisältävässä orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetoksietaanissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa pH:n ollessa 7,3-10 0-30°C:n lämpötilassa ja saatu atsi-muoto mahdollisesti muutetaan lievissä happamissa olosuhteissa vastaavaksi luonnolliseksi muodoksi, tai päinvastoin.

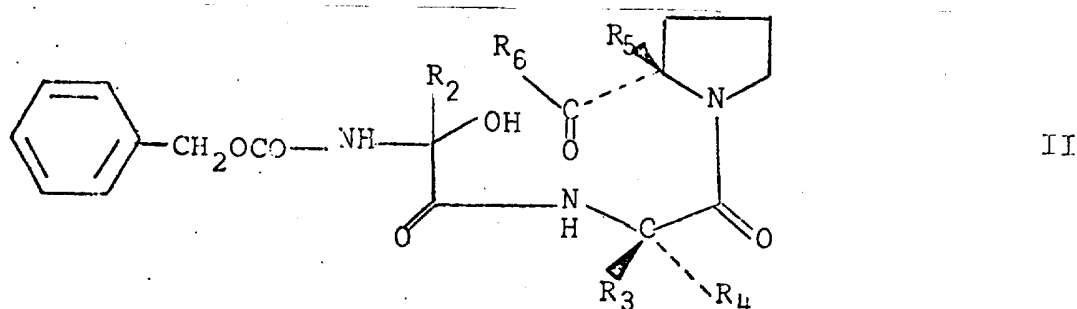
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-karbobentsoksiamino-2-metyyli-5-bentsyyli-10b-hydroksi-3,6-diokso-oktahydro-8H-oksatsolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyratsiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että N-(N-karbobentsoksi-DL- α -hydroksialanyyli)-L-fenyylialanyyli-L-proliini-p-nitrofenyyliesteri syklisoidaan molekyylin sisäisesti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-amino-oktahydro-oxazolo-
[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazinderivat med formeln I,



där R_2 är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_3 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_4 är en väteatom, alkylgrupp med 1-4 kolatomer, bensylgrupp eller bensylgrupp monosubstituerad med en alkoxygrupp innehållande 1-4 kolatomer, och R_5 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningar med formeln II,



vari R_2 - R_5 har ovan angivna betydelse och R_6 är en avspjälkbar grupp, till exempel en N-sukkinimidoxi-, fenoxi-, fenyltio-, metylfenoxi-, metylfenyltio-, nitrofenyltio-, pentafluorfenoxi-, pentaklorfenoxi- eller p-klorfenyltiogrupp eller en eventuellt med en nitrogrupp och/eller kloratom eller metylgrupp mono- eller disubstituerad nitrofenoxigrupp, cykliseras intramolekylärt under milda sovolytiska betingelser för avspjälkande av R_6H -gruppen, varvid cykliserandet utförs i ett vattenhaltigt medium, eller i ett vattenhaltigt organiskt

lösningsmedel, såsom aceton, dimetylsulfoxid, dimetoxietan, dioxan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylacetamid vid ett pH av 7,3-10 och vid en temperatur av 0-30°C, och den erhållna aziformen eventuellt överförs under milda sura betingelser till motsvarande naturliga formen, eller tvärtom.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av ett 2-karbobensoxiamino-2-metyl-5-bensyl-10b-hydroxi-3,6-dioxo-oktahydro-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin, k ä n n e t e c k n a d därav, att en N-(N-karbobensoxi-DL- α -hydroxialanyl)-L-fenylalanyl-L-prolin-p-nitrofenylester cykliseras intramolekulärt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 431 963 (C 07 D 498/14).

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 194 868 (12 p 10/10).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 45 859 (C 07 d 99/04), 56 386 (C 07 D 498/14).